

Zusammenhang zwischen pleuropulmonaler Beteiligung und dem Verlauf einer akuten Pankreatitis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ina Violaine Luiken

geboren am ... in ...

Betreuer: Herr Prof. Dr. med. J. Rosendahl

Gutachter: Herr PD Dr. med. V. Phillip, München

Herr Univ.-Prof. Dr. med. A. Arlt, Oldenburg

26.06.2023

Referat

Hintergrund: Die akute Pankreatitis (AP) ist eine der häufigsten Ursachen für akute Krankenhausaufnahmen mit gastrointestinaler Ursache. Besonders ein schwerer Krankheitsverlauf, bei dem auch das respiratorische System versagt, kann lebensbedrohlich sein.

Zielsetzung: Mit dieser retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie sollen Prävalenz und prognostische Relevanz von frühen pleuropulmonalen Pathologien sowie von vorbestehenden Lungenerkrankungen für den schweren Verlauf einer AP beurteilt werden.

Methoden: Aus sieben europäischen Studienzentren wurden retrospektiv Patienten aus dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018 beurteilt. Es wurde jeweils die erste kontrastmittelverstärkte Computertomographie, die innerhalb der frühen Krankheitsphase angefertigt worden ist, bei Patienten mit einer erstmaligen Episode einer AP hinsichtlich definierter pleuropulmonaler Veränderungen (Pleuraergüsse (PEs), Dystelektasen, Zwerchfellhochstand, pleurale Kontrastmittel-Aufnahme) evaluiert und visuell graduiert. Außerdem erfolgte eine Auswertung der elektronischen Patientenakten zur Ermittlung von Patientencharakteristika. Für das Patientenkollektiv des Studienzentrums Halle wurde zusätzlich eine Verlaufsbeurteilung durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von binär logistischer Regression, Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank Test.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 358 Patienten in die Studie inkludiert. 81% der Patienten zeigten pleuropulmonale Pathologien. Bei 8,7% des Gesamtkollektivs wurde eine vorbestehende chronische Lungenerkrankung (CLD) dokumentiert. PEs, Dystelektasen und CLDs zeigten eine signifikante Assoziation zu einer schweren AP. Als unabhängige Prädiktoren einer schweren AP erwiesen sich in der multivariablen Analyse moderate bis schwere oder bilaterale PEs (OR = 4,16, 95% CI = 2,05 – 8,45, $p < 0,001$) sowie eine vorbestehende CLD (OR = 2,93, 95% CI 1,17 – 7,32, $p = 0,022$). Im 1-Jahres-Überleben zeigte sich ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit bilateralen im Vergleich zu unilateralen PEs.

Schlussfolgerung: Daraus folgt, dass eine vorbestehende CLD und pleuropulmonale Pathologien, welche mit der CECT bereits früh im Krankheitsverlauf entdeckt werden können, mit dem Schweregrad der AP korrelieren.

Luiken, Ina Violaine: Zusammenhang zwischen pleuropulmonaler Beteiligung und dem Verlauf einer akuten Pankreatitis, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Akute Pankreatitis: Grundlagen	1
1.2	Revidierte Atlanta Klassifikation der akuten Pankreatitis	2
1.3	Komplikationen und Sterblichkeit der akuten Pankreatitis	4
	1.3.1 Pleuropulmonale Komplikationen	4
	1.3.2 Sterblichkeit bei akuter Pankreatitis	5
1.4	Prädiktive Scores zum Verlauf der akuten Pankreatitis	5
	1.4.1 BISAP	6
	1.4.2 PANC3	6
1.5	Relevanz des Themas	7
2	Zielstellung der Arbeit	8
3	Methoden und Materialien	9
3.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	9
3.2	Ethische Beurteilung und Datenschutz	10
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	10
3.4	Klinische Datenerhebung	11
3.5	Radiologische Datenerhebung	13
3.6	Statistische Auswertung	16
	3.6.1 Allgemeines Vorgehen und deskriptive Statistik	16
	3.6.2 Bestimmung von Korrelationen: Univariable Analyse	16
	3.6.3 Bestimmung der unabhängigen Prädiktoren einer schweren akuten Pankreatitis: Multivariable Analyse	16
	3.6.4 Bestimmung von Überlebens- und Ereigniszeiten	17
4	Ergebnisse	18
4.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	18
4.2	Klinische Daten, Patientencharakteristika	19
4.3	Pleuropulmonale Pathologien in der Schnittbildgebung	24

4.3.1	Zeitpunkt der CECT-Erstellung	24
4.3.2	Pleuropulmonale Veränderungen	24
4.4	Pleuropulmonale Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis	27
4.4.1	Korrelation der pleuropulmonalen Veränderungen mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis: Univariable Analyse	27
4.4.2	Bestimmung der unabhängigen Prädiktoren einer schweren akuten Pankreatitis: Multivariable Analyse	29
4.5	1-Jahres-Überleben	30
4.5.1	Vergleich des Studienzentrums Halle mit der Restpopulation des Gesamtkollektivs: Univariable Analyse	30
4.5.2	Einfluss pleuropulmonaler Veränderungen und chronischer Lungenerkrankungen auf das 1-Jahres-Überleben: Kaplan-Meier Analyse	31
5	Diskussion	37
5.1	Vergleich von Patientenkollektiv und klinischen Daten mit anderen Studien	37
5.2	Pleuropulmonale Veränderungen in der Schnittbildgebung	38
5.3	Vorbekannte chronische Lungenerkrankungen	40
5.4	1-Jahres-Überlebensanalyse	41
5.5	Pathophysiologie der pleuropulmonalen Veränderungen bei akuter Pankreatitis	43
5.6	Limitationen der Studie	44
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick	46
6	Zusammenfassung	48
7	Literaturverzeichnis	51
8	Thesen	60

Erklärungen

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akute Pankreatitis
aOR	Adjustierte Odds Ratio (Alters- und geschlechtsadjustiertes Quotenverhältnis)
BISAP	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (Index für die Schweregradbestimmung der akuten Pankreatitis „am Patientenbett“)
BMI	Body-Mass-Index
CECT	Contrast enhanced computed tomography (Kontrastmittelverstärkte Computertomographie)
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CLD	Chronic lung disease (Chronische Lungenerkrankung)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung)
CT	Computertomographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
HE	Hounsfield-Einheiten
ICD-10	10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KM	Kontrastmittel
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PE	Pleuraerguss

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispielhafte Auswertung einer CECT (nach Luiken et al. 2022, 4).	14
Abbildung 2: Beispielhafte Auswertung des Zwerchfellhöhenstandes.	15
Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung einer pleuralen Kontrastmittel-Aufnahme.	15
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs.	18
Abbildung 5: Geschlechterverteilung, Alter und BMI der verschiedenen Studienzentren.	20
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der CECTs je Zeitpunkt nach stationärer Aufnahme in Tagen.	24
Abbildung 7: Verteilung der frühen pleuropulmonalen Pathologien in der CECT von Patienten mit akuter Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 7).	25
Abbildung 8: 1-Jahres-Überleben bei milder oder moderater versus schwerer akuter Pankreatitis.	33
Abbildung 9: 1-Jahres-Überleben bei keiner vorbekannten chronischen Lungenerkrankung versus bei vorbekannter chronischer Lungenerkrankung.	34
Abbildung 10: 1-Jahres-Überleben bei keinen, geringen oder unilateralen versus moderaten bis schweren oder bilateralen Pleuraergüssen.	35
Abbildung 11: 1-Jahres-Überleben bei keinem oder unilateralem Pleuraerguss versus bei bilateralen Pleuraergüssen (nach Luiken et al. 2022, 9).	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Schweregrade der akuten Pankreatitis (nach Banks et al. 2013, S. 108).	3
Tabelle 2: Übersicht der Studienzentren mit Zeitraum der Patientenaufnahme sowie Anzahl der inkludierten Patienten (nach Luiken et al. 2022, 11).	9
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten.	11
Tabelle 4: Übersicht über die erhobenen klinischen Parameter insgesamt sowie zusätzlich für das Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle.	12
Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen radiologischen Parameter.	13
Tabelle 6: Übersicht der Patientencharakteristika (insgesamt und je Studienzentrum).	22
Tabelle 7: Übersicht der Patientencharakteristika (insgesamt und je Schweregrad der akuten Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 5)).	23
Tabelle 8: Frühe pleuropulmonale Pathologien in der CECT, gestaffelt nach Schweregrad der akuten Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 6).	26
Tabelle 9: Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis. Univariable Analyse (nach Luiken et al. 2022, 11).	28
Tabelle 10: Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis. Multivariable Analyse (nach Luiken et al. 2022, 8).	29
Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test von Alters- und BMI-Verteilung der Kohorte Halle im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation exklusive Halle.	30
Tabelle 12: Vergleich der Studienpopulation Halle mit der Restpopulation (insgesamt exklusive Halle) mittels Pearson-Chi ² -Test.	31

1 Einleitung

1.1 Akute Pankreatitis: Grundlagen

Bei der akuten Pankreatitis (AP) kommt es zu einer enzymvermittelten Autodigestion, welche binnen kürzester Zeit durch die Aktivierung einer Mediatoren-Kaskade zu einer primär abakteriellen entzündlichen Reaktion führt (Huber und Schmid 2007, 1832; Hecker et al. 2014, 254–255; Beyer et al. 2022, Kap. 1.1.1.). Die AP ist von der chronischen Pankreatitis abzugrenzen. Dabei handelt es sich um eine chronische Entzündung des Organs, bei der die endo- und exokrinen Pankreasfunktionen progredient verloren gehen (Whitcomb et al. 2018, 516; Beyer et al. 2022, Kap. 9.1.1).

Bei der AP können sich zum Teil fulminante Verläufe entwickeln, sodass es sich um ein Krankheitsbild handelt, das potenziell lebensbedrohlich ist (Huber und Schmid 2007, 1832). Insbesondere die schwere AP mit infizierten Nekrosen ist dabei mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Daher ist diese Krankheit von besonderer klinischer und ökonomischer Bedeutung. (Afghani et al. 2015, 1196; Banks et al. 2013, 110)

Inzidenz und Ätiologie der akuten Pankreatitis

Die AP gehört zu den häufigsten Ursachen für Krankenhauseinweisungen gastrointestinalen Ursprungs in Amerika (Shaheen et al. 2006, 2131). In Europa ist die Inzidenz stetig steigend und beträgt aktuell bis zu 100 Fälle pro 100.000 Einwohnern. Zum Teil kann dies durch die Adipositas-Epidemie mit steigender Prävalenz von Gallensteinen erklärt werden. (Roberts et al. 2017, 155; Yadav und Lowenfels 2006, 324; Forsmark et al. 2016, 1974)

Die Ursachen der AP sind vielfältig und in Europa regional unterschiedlich. Die häufigsten Ursachen sind eine Choledocholithiasis und Alkoholmissbrauch. Dabei sind Gallensteine vor allem in Südeuropa ätiologisch relevant, wohingegen in Osteuropa Alkoholmissbrauch als häufigste Ätiologie der AP angegeben wird. (Roberts et al. 2017, 165; Yadav und Lowenfels 2006, 327–328; He et al. (2021), 188)

Daneben gibt es auch seltenere Ursachen wie zum Beispiel Lipid-Stoffwechselstörungen oder Medikamente (vorrangig Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Statine oder Diuretika) (Jones et al. 2015, 47–48). Ätiologisch sind davon die Autoimmunpankreatitis und die iatrogene Pankreatitis, vorrangig nach einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), abzugrenzen. Die seltene idiopathische AP stellt

eine Ausschlussdiagnose dar. (Spanier et al. 2008, 51; Hecker et al. 2014, 254–255; Forsmark et al. 2016, 1972)

Symptome der akuten Pankreatitis

Die AP zeichnet sich typischerweise (bis zu 90%) durch epigastrische Schmerzen aus, die gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen können. Zum Teil werden sie durch Erbrechen (80%), paralytischen (Sub-)Ileus (70%), Fieber oder einen „Gummibauch“ (je 60%) begleitet. Selten sind prognostisch ungünstige Ekchymosen vorhanden. Deren periumbilikales Auftreten wird als Cullen-Zeichen, die Betonung der Flankenregion als Grey-Turner-Zeichen benannt. (Huber und Schmid 2007, 1833; Banks et al. 2013, 103; Wright 2016, 398)

1.2 Revidierte Atlanta Klassifikation der akuten Pankreatitis

Die AP wird mit Hilfe der Atlanta Klassifikation in Schweregrade differenziert. Die originale Atlanta Klassifikation von 1992 wurde 2012 revidiert. Wurde die AP zunächst nur in einen milden und einen schweren Verlauf unterschieden, erfolgte durch die Revision dann eine Unterteilung in drei Schweregrade (siehe Tabelle 1). Weiterhin wurden die Diagnosekriterien und Komplikationen der AP detaillierter definiert. (Banks et al. 2013, 102)

Diagnosekriterien der akuten Pankreatitis

Die Diagnose der AP ist möglich, wenn mindestens zwei der folgenden Parameter bestehen:

1. Abdomineller Schmerz, typischerweise akut epigastrisch auftretend, schwer und persistierend, oft mit Ausstrahlung in den Rücken,
2. Im Vergleich zum Normwert mindestens dreifach erhöhte Aktivitätswerte der Serumlipase oder Serumamylase
3. Charakteristische Veränderungen in der Bildgebung (typischerweise in der kontrastmittelverstärkten Computertomographie (contrast enhanced computed tomography, CECT) oder alternativ in der Magnetresonanztomographie oder der Abdomen-Sonographie.

Üblicherweise wird eine Bildgebung durchgeführt, wenn der Serumlipase- bzw. Serumamylase-Wert nicht aussagekräftig ist, das klinische Schmerzbild aber den starken Verdacht einer AP hervorruft. (Banks et al. 2013, 103; Beyer et al. 2022, Kap. 3.1.3.)

Schweregrade und zeitliche Phasen der akuten Pankreatitis

Anhand der revidierten Atlanta Klassifikation wird die AP in drei Schweregrade unterteilt (Tabelle 1). Diese unterscheiden sich je nach Entwicklung und Dauer von Organversagen und lokalen oder systemischen Komplikationen.

Lokale Komplikationen umfassen vorrangig die akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung, die akute nekrotische Ansammlung oder die pankreatische Pseudozyste (Banks et al. 2013, 108; Grassedonio et al. 2019, 126–127). Systemische Komplikationen äußern sich in Form von Exazerbation vorbestehender Komorbiditäten wie zum Beispiel einer chronischen Lungenerkrankung (chronic lung disease, CLD), einer koronaren Herzkrankheit oder länger als 48 Stunden andauerndes (persistierendes) extrapancreatisches Organversagen. (Banks et al. 2013, 105; Zerem 2014, 13880)

Die milde AP zeichnet sich durch ein Fehlen von lokalen oder systemischen Komplikationen aus, es besteht kein Organversagen. Sie ist die am häufigsten auftretende Form. Die moderate AP zeigt ein transientes Organversagen (in der Regel auf 48 Stunden begrenzt) und/oder lokale oder systemische Komplikationen. Im Gegensatz dazu bildet sich im Rahmen einer schweren AP ein einfaches oder multiples Organversagen aus, welches über mehr als 48 Stunden bestehen bleibt (persistierendes Organversagen). (Banks et al. 2013, 102; Zerem 2014, 13880)

Eine weitere Einteilung der AP erfolgt zeitlich nach einer sogenannten frühen und späten Phase. Die Frühphase ist dabei typischerweise durch ein „systemisches inflammatorisches Antwortsyndrom“ (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) gekennzeichnet und dauert in den meisten Fällen circa sieben Tage, kann sich aber auf einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen ausdehnen. Die anschließende Spätphase ist durch persistierende systemische Inflammation oder durch lokale Komplikationen definiert. (Banks et al. 2013, 103).

Tabelle 1: Übersicht der Schweregrade der akuten Pankreatitis (nach Banks et al. 2013, S. 108).

AP = Akute Pankreatitis, OV = Organversagen.

	Milde AP	Moderate AP	Schwere AP
Organversagen (OV)	Nein	<48 Stunden OV (transient)	>48 Stunden OV (persistierend; einzelnes/multiples OV)
		<i>und/oder</i>	
Lokale/systemische Komplikationen (ohne OV)	Nein	Ja	Typischerweise ja

1.3 Komplikationen und Sterblichkeit der akuten Pankreatitis

1.3.1 Pleuropulmonale Komplikationen

Neben den bereits beschriebenen systemischen Komplikationen wie der Exazerbation einer CLD, die den Schweregrad der AP beeinflussen, können auch auf den Thorax und das Lungenparenchym begrenzt weitere Komplikationen unterschieden werden. Komplikationen der Pleura können Ergüsse oder Empyeme umfassen, pulmonal sind Dystelektasen, Pneumonien oder ein Zwerchfellhochstand möglich. Die respiratorischen Pathologien treten dabei häufig bereits in der frühen Phase der AP auf, und ihre Ausprägung reicht von milder Hypoxie bis zum respiratorischen Organversagen. (Banerjee et al. 1995, 327; Browne und Pitchumoni 2006, 7087; Dombernowsky et al. 2016, 756; Kumar et al. 2019, 72)

Pleuraergüsse

Bei einem Pleuraerguss (PE) handelt es sich um eine überschüssige Flüssigkeitsansammlung im Pleuraspalt zwischen Pleura viszeralis und Pleura parietalis, welche durch ein unausgewogenes Verhältnis von Produktion und Resorption pleuraler Flüssigkeit verursacht wird. Klinisch imponieren PEs vor allem in der Frühphase und bei deutlicher Ausprägung mit Dyspnoe, außerdem können sie vorwiegend trockenen Husten und pleuritischen Thoraxschmerz verursachen. Für die Genese von PEs im Zusammenhang mit einer AP gibt es verschiedene pathophysiologische Ansätze. In früheren Studien wurde die Inzidenz von PEs bei AP üblicherweise mit circa 3 % bis 17% angegeben. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass PEs bei bis zu 50% der Patienten mit AP auftreten. In der Regel sind die auftretenden PEs mild bis moderat ausgeprägt und finden sich auf der linken Seite. (Talamini et al. 1999, 9; Raghu et al. 2007, 177; Karkhanis und Joshi 2012, 31–32; Kumar et al. 2019, 74; Iyer et al. 2020, 213)

Dystelektasen

Eine Dystelektase bezeichnet ein generell minderbelüftetes Lungenareal infolge einer Kompression, zum Beispiel bei eingeschränkter Zwerchfellbeweglichkeit (Browne und Pitchumoni 2006, 7089). Sie gilt als die Vorstufe einer Atelektase, einem vollständig luftleeren Lungenabschnitt (Kauffmann et al. 2006, 167). Minderbelüftete Areale können im Zusammenhang mit der AP zum Beispiel durch Aszites entstehen, der das Zwerchfell anhebt oder durch PEs, die die Expansion des Lungengewebes verhindern (Banerjee et al. 1995, 327).

Zwerchfellhochstand

Typischerweise liegt der rechte Zwerchfellschenkel durch das darunterliegende Leberparenchym höher als der linke. Ein linksseitiger Zwerchfellhochstand liegt daher bereits vor, wenn beide Zwerchfellhälften auf gleicher Höhe zur Abbildung kommen bzw. wenn die linke Zwerchfellhälfte höher als die rechte liegt. Die Zwerchfellveränderungen bei AP wurden bisher nur in Tierversuchen untersucht. (Matuszczak et al. 1999, 1627; Iyer et al. 2020, 209–210)

Pleurale Kontrastmittel-Aufnahme

Im Rahmen einer entzündlichen Veränderung der Pleura nimmt diese typischerweise Kontrastmittel (KM) auf. Bei Vorliegen eines Empyems kommt es zum sogenannten „Split-Pleura-Sign“, bei dem die verdickten Pleurablätter durch die Aufnahme des KM von der dazwischen liegenden Ergussflüssigkeit getrennt sichtbar werden. (Helm et al. 2010, 1282; Raj et al. 2011, 797)

1.3.2 Sterblichkeit bei akuter Pankreatitis

In der Literatur schwanken die Sterblichkeitsangaben bei AP je nach Schweregrad zwischen 2% bei einem milden Verlauf bis zu 52,2% bei einem schwerem Verlauf (Sternby et al. 2019a, 351; Forsmark et al. 2016, 1974). Bei den Patienten mit schwerer AP persistieren die Sterblichkeitsraten allgemein immer noch bei circa 40%, trotz verbesserter Therapiestrategien (Iyer et al. 2020, 209; Agarwal et al. 2016, 198). Insgesamt erleidet der Großteil der Patienten einen milden Verlauf, in circa 20% bis 30% entwickelt sich ein schwerer Krankheitsverlauf (Banks et al. 2013, 105). Als einer der wichtigsten Faktoren für Komplikationen und schwerere Verläufe gelten infizierte pankreatische Nekrosen, die mit einer besonders hohen Sterblichkeit assoziiert sind (Forsmark et al. 2016, 1974). Ebenfalls mit einer erhöhten Krankenhaus-Sterblichkeit assoziiert ist das respiratorische Organversagen. Zwar manifestiert sich das Organversagen bei AP generell in verschiedenen Organsystemen, das respiratorische System ist jedoch besonders häufig betroffen. (Garg et al. 2005, 162; Mofidi et al. 2006, 740; Dombernowsky et al. 2016, 756)

1.4 Prädiktive Scores zum Verlauf der akuten Pankreatitis

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme röntgenologisch detektierte Pathologien des Thoraxraumes wie zum Beispiel PEs mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko korrelieren (Lankisch et al. 1994, 1849–1851; Lankisch et al. 1996, 113–115; Heller et al. 1997, 225; Talamini et al. 1999, 12). Entsprechend sind bisher verschiedene Indizes bzw. Scores entwickelt worden, die

diese Parameter enthalten. Sie sollen diejenigen Patienten identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen. Zum Teil haben sich einige dieser Scores (wie der BISAP (siehe Kapitel 1.4.1) oder der PANC3 (siehe Kapitel 1.4.2)) in der klinischen Anwendung etabliert. Statistische Auswertungen zeigen jedoch, dass deren Aussagekraft meist nur mäßig ist (Mounzer et al. 2012, 1476; Harshit Kumar und Singh Griwan 2018, 131).

1.4.1 BISAP

Der BISAP (Bedside Index for Severity in AP) wurde 2008 auf Grundlage einer Datensammlung aus mehr als 30.000 Fällen von Patienten mit AP erstellt (Wu et al. 2008, 1698). Er beinhaltet fünf Parameter, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme bestimmt werden können. Sie sollen das Risiko der Krankenhausletalität vorhersagen:

1. Serumharnstoff-Stickstoff-Werte (>25 mg/dl),
2. Eingeschränkter Mentalstatus (Vorliegen von Desorientiertheit, Lethargie oder Vigilanzminderung),
3. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS, mindestens 2 Kriterien)
 - a. Körpertemperatur ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$)
 - b. Puls (≥ 90 /Minute)
 - c. Atemfrequenz (≥ 20 /Minute) oder pCO_2 (≤ 33 mmHg, Hyperventilation)
 - d. Leukozyten ($>12.000/\mu\text{L}$ oder $<4.000/\mu\text{L}$) oder $>10\%$ neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild
(Kaukonen et al. 2015, 2)
4. Alter (>60 Jahre)
5. Pleuraerguss (röntgenologisch oder computertomographisch).

Bei 0 Punkten beträgt die Sterblichkeit $<1\%$, bei 5 Punkten liegt sie bei $>20\%$. (Wu et al. 2008, 1701; Papachristou et al. 2010, 436)

1.4.2 PANC3

Der PANC3 Score wurde 2007 aus einer Zusammenschau mehrerer Studien mit insgesamt 389 Patienten entwickelt. Er soll den Schweregrad der AP mittels dreier Parameter voraussagen können. Die drei Parameter sind:

1. Hämatokrit (>44 mg/dl)
2. Body-Mass-Index (BMI ≥ 30 kg/m²)
3. Pleuraerguss (röntgenologisch).

Wenn die genannten Parameter in Kombination auftreten, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf der AP. (Brown et al. 2007, 855–857; Rathnakar et al. 2017, 10)

1.5 Relevanz des Themas

Aufgrund der steigenden Inzidenz der AP in den letzten Jahren und im Hinblick auf die besondere prognostische Relevanz des respiratorischen Versagens besteht weiterhin eine große klinische Relevanz der pleuropulmonalen Veränderungen bei AP. Dabei haben viele der bisher zum Thema veröffentlichten Studien veraltete bildgebende Technik genutzt: Zum Teil erfolgte die Beurteilung der pleuropulmonalen Verhältnisse auf Grundlage von weniger sensitiven Röntgen-Untersuchungen statt über die Durchführung mittels moderner Computertomographie (CT). Im Großteil der Fälle wurde zudem nur unizentrisch untersucht oder es wurden vergleichsweise kleinere Patientenkollektive evaluiert. Zudem bleiben bisher entwickelte Scores zur Vorhersage des Schweregrades der AP insgesamt nur mäßig prädiktiv (Mounzer et al. 2012, 1476), sodass es notwendig ist, diese zu präzisieren oder neue Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf zu ermitteln. Es ist für die Verbesserung des Patientenoutcomes von zentraler Bedeutung, den Einfluss dieser Parameter auf die Sterblichkeit der betroffenen Patienten zu ermitteln, um den Patienten frühzeitig die adäquate Therapie zukommen zu lassen oder um neue Therapieansätze oder Interventionen evaluieren zu können.

2 Zielstellung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, das Auftreten bzw. die Prävalenz CECT-morphologisch nachweisbarer pleuropulmonaler Pathologien bei Patienten im frühen Verlauf einer erstmaligen AP zu identifizieren. Die Ergebnisse sowie andere retrospektiv erhobene Patientenparameter, wie zum Beispiel vorbestehende CLD, sollen als Prädiktoren für die Entwicklung eines komplikativen Verlaufs einer AP bewertet werden, um so Risikopatienten früher und zuverlässiger erkennen und adäquat handeln zu können. Weiterhin soll der Einfluss der pleuropulmonalen Veränderungen auf die 1-Jahres-Mortalität bestimmt werden.

Es wurden die folgenden fünf Forschungsfragen untersucht:

1. Welche pleuropulmonalen Veränderungen sind in der Frühphase der AP mittels CECT nachweisbar?
2. Wie häufig treten diese Veränderungen auf?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der CECT-morphologischen pleuropulmonalen Pathologien und dem Grad der Krankheitsschwere der AP?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen einer vorbekannten CLD und dem Grad der Krankheitsschwere der AP?
5. Unterscheiden sich die 1-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit pleuropulmonalen Pathologien und/oder CLD von denen ohne diese Faktoren?

3 Methoden und Materialien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine retrospektive multizentrische Studie mit deskriptiv-explorativem Charakter.

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten der Universitätsklinik Halle und einem erprobten Patientenkollektiv der Pankreas2000-Gruppe¹ zusammen. Eine Übersicht der verschiedenen Zentren und Anzahl der inkludierten Patienten ist in Tabelle 2 abgebildet.

Das Patientenkollektiv der Pankreas2000-Gruppe wurde aus Kliniken in den Städten Sofia (Bulgarien), Barcelona (Spanien), Lund (Schweden), Tallinn (Estland), Helsinki (Finnland) und Kaunas (Litauen) im Zeitraum von Januar 2012 bis Januar 2013 erhoben. Für die Studie Sternby et al. 2019 wurden außerdem Patienten der Universitätsklinik Halle im Zeitraum von Januar 2010 bis Januar 2016 rekrutiert. (Sternby et al. 2016, 791–797; Sternby et al. 2019b, 1312–1320)

Die Auswertung der aktuellen Arbeit basiert auf dem Patientenkollektiv der genannten Studien und wurde zusätzlich um die Patienten der Folgejahre von Januar 2016 bis Dezember 2018 der Universitätsklinik Halle erweitert, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der Studienzentren mit Zeitraum der Patientenaufnahme sowie Anzahl der inkludierten Patienten (nach Luiken et al. 2022, 11).

Studienzentrum	Zeitraum der Patientenaufnahme	Anzahl Patienten (%)
Halle, Deutschland	Januar 2010 – Dezember 2018	90 (25,1)
Sofia, Bulgarien	Januar 2012 – Januar 2013	41 (11,5)
Barcelona, Spanien		42 (11,7)
Lund, Schweden		47 (13,1)
Helsinki, Finnland		47 (13,1)
Tallinn, Estland		42 (11,7)
Kaunas, Litauen		49 (13,7)
Insgesamt	Januar 2010 – Dezember 2018	358 (100,0)

¹ Pankreas2000: Es handelt sich um ein Forschungsprogramm für Nachwuchs-Gastroenterologen. (<http://epc.sed.hu/pancreas-2000>)

3.2 Ethische Beurteilung und Datenschutz

Die ethische Unbedenklichkeit dieser Arbeit wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bescheinigt (Nummer: 2021-037, 17.02.2021). Auch im Rahmen der anderen Veröffentlichungen zum Pankreas2000-Patientenkollektiv (Sternby et al. 2016, 791–797; Sternby et al. 2019b, 1312–1320) wurde das Einverständnis der jeweiligen Ethikkommissionen der teilnehmenden europäischen Studienzentren eingeholt:

1. *Deutschland*: Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (2017-96, 15.08.2017)
2. *Bulgarien*: „Local ethics committee of the University Hospital for Emergency Medicine, Pirogov“,
3. *Spanien*: „Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) - Parc de Salut MAR“ (2013/5069/I),
4. *Schweden*: „Regional ethics committee“ der Lund Universität (2009/415),
5. *Finnland*: „Ethics Committee of the HUS Hospital district“,
6. *Estland*: „East Tallinn Central Hospital Research committee“ (1.1-19/48-12),
7. *Litauen*: „Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee“.

Zur Bearbeitung wurden alle Patienten des Studienzentrums Halle initial pseudonymisiert und nach vollendeter Rekrutierung der vollständigen Patientendaten anonymisiert. Die Daten der Studienzentren der Pankreas2000-Gruppe (Sternby et al. 2016, 791–797; Sternby et al. 2019b, 1312–1320) wurden ebenfalls in pseudonymisierter Form aus den Patientenakten der jeweiligen Zentren erhoben und anschließend vollständig anonymisiert übermittelt und datenschutzkonform verarbeitet. Entsprechend der Entscheidung der Ethikkommissionen konnte daher auf eine schriftliche Patienten-Einwilligung („informed consent“) verzichtet werden.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In das Patientenkollektiv wurden volljährige Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen akuten Pankreatitis inkludiert, die in einem der aufgeführten Zentren therapiert wurden. Bei den inkludierten Patienten musste eine AP nach den Kriterien der Leitlinien diagnostiziert worden sein (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines 2013, 3; Banks et al. 2013, 103), eine chronische Pankreatitis durfte nicht bekannt sein. Der Zeitraum von zehn Tagen wurde gewählt, da es sich in diesem Zeitraum typischerweise noch um die frühe Phase der AP handelt (Banks et al. 2013, 103), sodass prognostische

Aussagen über den weiteren Verlauf der AP gemacht werden können. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten.

AP = Akute Pankreatitis, CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, PEs = Pleuraergüsse.

Einschlusskriterien

Patientenalter >18. Lebensjahr
Erstmanifestation einer AP
Therapie der AP in einem der aufgeführten Zentren
Vorliegende CECT mit thorakalem Anschnitt
CECT-Anfertigung bis maximal 10. Tag nach Krankenhauseinweisung

Ausschlusskriterien

In der Vergangenheit bereits beschriebene AP
Vorbekannte chronische Pankreatitis
Anamnestisch vorbekannte chronische PEs, Zwerchfellbewegungsstörungen
Unzureichende Beurteilbarkeit der basalen pleuropulmonalen Abschnitte

3.4 Klinische Datenerhebung

Da die Ausgangsdaten des Pankreas2000-Kollektivs in Form einer anonymisierten Datentabelle übermittelt wurden, konnten nur die Angaben der halleschen Patienten geprüft und um sämtliche relevanten klinischen sowie bildgebenden Parameter ergänzt werden. Für die Datenerhebung der Studienkohorte Halle wurden retrospektiv die elektronischen Patientenakten ausgewertet. Zunächst wurden alle Patienten, die im angegebenen Zeitraum im Universitätsklinikum Halle mit der Haupt- oder Nebendiagnose einer AP behandelt worden sind, mit Hilfe des klinikinternen Krankenhaus-Informationssystems ORBIS (von Agfa HealthCare, Mortsel, Belgium) identifiziert. Die Patienten waren in diesem System über den ICD-10² Code „K85.-“ verschlüsselt. Die benötigten klinischen Daten konnten dann der elektronischen Patientenakte in ORBIS entnommen werden.

Vom Patientenkollektiv der Pankreas2000-Gruppe wurden folgende Patientendaten übernommen: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Laborparameter (C-reaktives Protein), Ätiologie und Schweregrad der AP, Vorhandensein von Organversagen oder Beatmung, Krankenhausletalität sowie ob generell chronische Lungenerkrankungen

² ICD-10 = 10th Revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems = 10. Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

(chronic lung disease, CLD) vorbekannt waren. Für die Patientenkohorte des Studienzentrums Halle konnte zudem die Art der vorbekannten CLD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), bronchiales Asthma, interstitielle oder emphysematöse Lungenerkrankungen) ermittelt werden. Außerdem konnte für das Studienzentrum Halle die 1-Jahres-Mortalität anhand des Sterbedatums aus den elektronischen Akten berechnet werden. Da eine genaue Todesursache retrospektiv nicht eruierbar war, wurde die Gesamtsterblichkeit erfasst. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über alle klinischen Parameter, die in dieser Studie untersucht wurden.

Tabelle 4: Übersicht über die erhobenen klinischen Parameter insgesamt sowie zusätzlich für das Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle.

AP = Akute Pankreatitis, BMI = Body-Mass-Index, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung (COPD = Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, Asthma, Fibrose oder Emphysem), ERCP = Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, PEs = Pleuraergüsse. * Die Erhebung dieser Parameter wurde im Studienverlauf verlassen, da sie in der Vergangenheit zu selten/unvollständig/ungenau oder unzureichend vergleichbar dokumentiert wurden.

Klinische Parameter für das gesamte Patientenkollektiv (n = 358)

Geschlecht (weiblich, männlich)
 Alter (Jahre)
 Größe (m)
 Gewicht (kg)
 Body-mass-Index (BMI, kg/m²)
 Schweregrad (nach revidierter Atlanta Klassifikation)
 Ätiologie der AP (biliär, alkoholbedingt, idiopathisch, andere (Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmun-Pankreatitis, medikamentös oder bedingt durch Lipid-Stoffwechselstörungen))
 Vorbeschriebene CLD
 Höchster Wert des C-reaktiven Proteins während des Krankenhausaufenthalts (mg/L)
 Organversagen (transient, persistierend)
 Krankenhausletalität

Klinische Parameter für das Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle (n = 90)

Art der vorbeschriebenen CLD
 Chronischer Nikotinkonsum (aktuell oder in der Vergangenheit) *
 Invasive Beatmung respektive additionaler Sauerstoffgabe
 Anfertigung einer Blutgasanalyse (niedrigster Sauerstoffwert während des Aufenthalts und pH-Wert bei niedrigstem Sauerstoffwert) *
 Anfertigung eines pleuralen Ultraschalls im Klinikaufenthalt *
 Intervention und labortechnische Analyse von PEs *
 Vorliegen von PEs bei Entlassung *
 Sterbedatum, 1-Jahres-Mortalität

3.5 Radiologische Datenerhebung

Nach der Sichtung des gesamten radiologischen Bildmaterials wurde die jeweils erste CECT im Krankenhausaufenthalt jedes Patienten auf das Vorhandensein pleuropulmonaler Veränderungen untersucht. Die Auswertung der CECTs erfolgte mit Hilfe der Programme PACS (Picture Archiving and Communication System, Dedalus Healthcare System, Dedalus Healthcare Systems Group, Florence, Italy) und InVesalius (InVesalius 3.1, Centro de Tecnologia da Informação, Renato Archer, Campinas, SP, Brazil).

Üblicherweise wird im Rahmen einer AP eine Abdomen-CECT durchgeführt, sodass in dieser Arbeit größtenteils der miterfasste kaudale Abschnitt des Thorax auf das Vorliegen von pleuropulmonalen Veränderungen hin beurteilt wurde. Lag zusätzlich eine Thorax-CECT desselben Tages vor, wurde diese der Untersuchung hinzugefügt. Die Ergebnisse der CECT-Auswertung wurden anschließend durch einen Facharzt für Radiologie und einen Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie geprüft. In Tabelle 5 sind die erhobenen pleuropulmonalen Parameter aufgelistet.

Tabelle 5: Übersicht über die erhobenen radiologischen Parameter.

CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

* Diese Parameter wurden nachträglich exkludiert, da nicht adäquat eruierbar.

Radiologische Parameter

Zeitpunkt der CECT-Erstellung nach Aufnahme

Pleuraergüsse: Lokalisation, Menge

Dystelektasen: Lokalisation

Kontrastmittelaufnahme der Pleura

Zwerchfellhochstand linksseitig

Vorliegen einer Pneumonie *

Hounsfield-Einheiten der Pleuraergüsse *

Zur Festlegung der Hounsfield-Einheiten (HE) der PEs wurden an je drei verschiedenen Stellen des Ergusses je Lungenseite die HE-Werte gemessen und hieraus der Mittelwert bestimmt. In anderen Studien wurde ein Cut-off-Wert für die bildmorphologische Differenzierung von Exsudat versus Transsudat von 15 HE ermittelt (Rupanagudi et al. 2005, 361S-1; Çullu et al. 2014, 120). In dieser Studie wurde daher ebenfalls ein Cut-off-Wert von 15 HE gewählt (Transsudat bei <15 HE, Exsudat bei ≥ 15 HE). Für die Quantifizierung der PE-Menge wurde das Vorgehen von Lo Gullo et al. adaptiert. Hierbei wird im Transversalschnitt des Thorax der Bereich dorsal der Thoraxmittellinie in drei ähnlich

große Teile unterteilt, siehe auch Abbildung 1. In genannter Studie stimmten die so bildmorphologisch ermittelten post mortem PE-Mengen signifikant mit den PE-Mengen einer Autopsie überein. (Lo Gullo et al. 2015, 490) In dieser Bildeinstellung konnten die CECTs auch auf das Vorliegen von Dysteletasen geprüft werden. Die Beurteilung erfolgte in Mediastinal- und Lungenfensterung. Es wurde die jeweils größte Ausdehnung der PEs in die Analyse inkludiert.

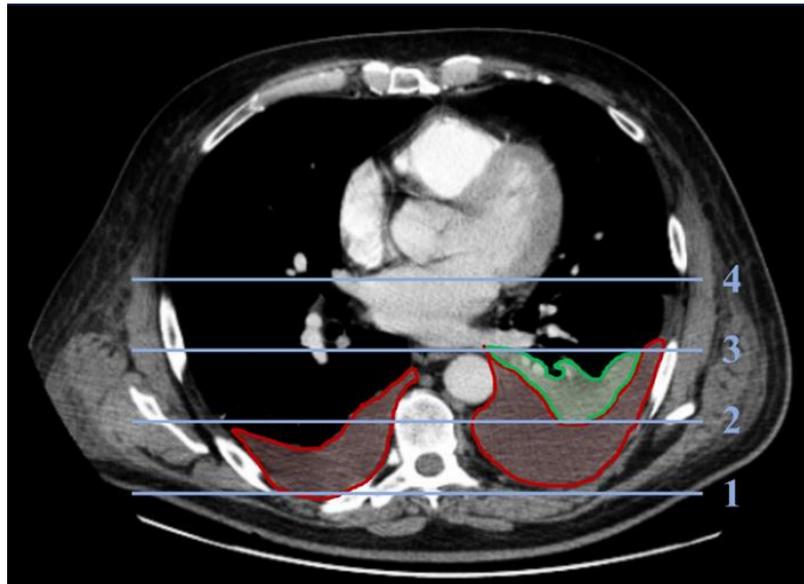


Abbildung 1: Beispielhafte Auswertung einer CECT (nach Luiken et al. 2022, 4).

Zur Quantifizierung und Lokalisation von PEs und Dysteletasen wurde der Transversalschnitt verwendet. Der Bereich dorsal der Thoraxmittellinie wurde zunächst in drei ähnlich große Teile unterteilt. Die PE-Menge galt als „gering“, wenn der PE dorsal von Linie 2 lag, als „moderat“, wenn er Linie 2 überschritt und als „schwer“, wenn er über Linie 3 hinausreichte. Zu sehen sind beidseitige PEs (rot), die über die dritte Linie hinausreichen und somit als schwer gewertet werden sowie eine angrenzende Dysteletase links (grün). CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, PE = Pleuraerguss.

In Abbildung 2 und Abbildung 3 sind die beispielhafte Auswertung eines Zwerchfellhochstands respektive einer pleuralen Kontrastmittelanreicherung dargestellt. Zur Beurteilung des linksseitigen Hochstands wurde der Höhenstand beider Zwerchfellhälften in koronaler Ebene in der CECT verglichen. Da üblicherweise die rechte Zwerchfellhälfte durch die Leberposition circa 1-2 cm höher als die linke Zwerchfellhälfte zur Abbildung kommt, wird ab einer gleichen Höhenlage beider Zwerchfellhälften von einem linksseitigen Zwerchfellhochstand ausgegangen (Kauffmann et al. 2006, 166–167). Diese Methode ist bei bekannten Zwerchfellbewegungsstörungen wie z.B. einer Zwerchfellparese nicht geeignet, weshalb vorbekannte Zwerchfellpathologien zu den Exklusionskriterien

zählten. Eine pleurale KM-Aufnahme wurde angenommen, wenn die Pleura parietalis eine Signalanreicherung aufwies, siehe Abbildung 3.

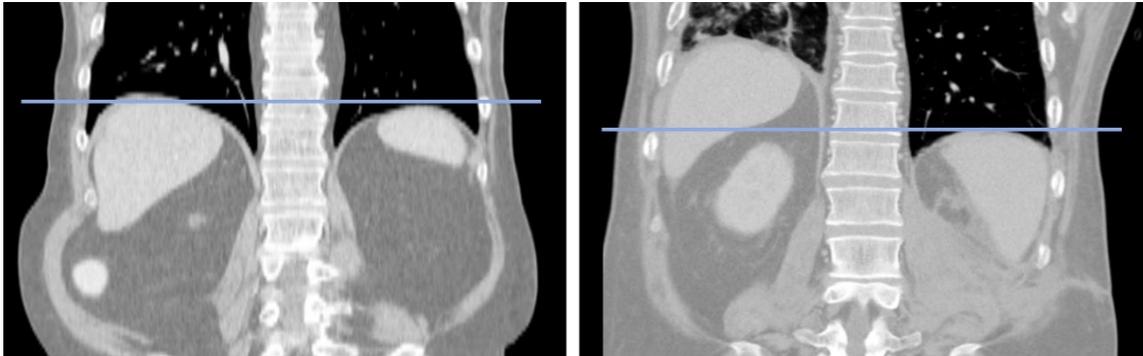


Abbildung 2: Beispielhafte Auswertung des Zwerchfellhöhenstandes.

Zur Beurteilung der Zwerchfellkuppen wurde die Koronalebene gewählt. Da im linken CECT-Bild beide Zwerchfellschenkel in nahezu gleicher Höhe zur Abbildung kommen, handelt es sich um einen linksseitigen Zwerchfellhochstand. Im rechten CECT-Bild sind ein deutlicher rechtsseitiger Zwerchfellhochstand zu erkennen sowie dystelektatische Lungenverdichtungen, die am ehesten konsekutiv durch die eingeschränkte Lungenbelüftung entstehen. CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

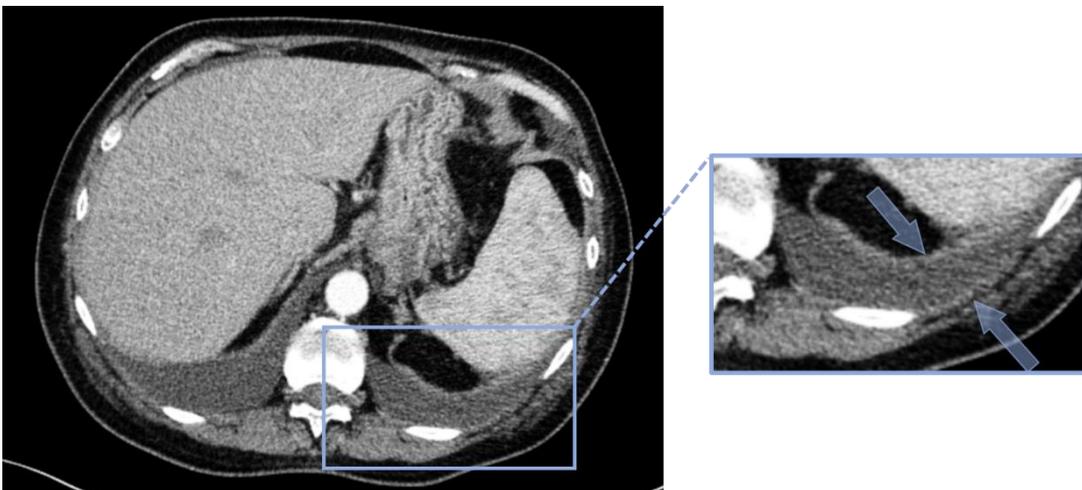


Abbildung 3: Beispielhafte Darstellung einer pleuralen Kontrastmittel-Aufnahme.

Transversalschnitt einer CECT. Die Pfeile verdeutlichen die Signalanreicherung durch die Kontrastmittel-Aufnahme der Pleura parietalis. Es liegen beidseitige Pleuraergüsse vor. CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

3.6 Statistische Auswertung

Das geplante Vorgehen für die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde vorab mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg abgestimmt.

3.6.1 Allgemeines Vorgehen und deskriptive Statistik

Alle in der Auswertungsphase erhobenen klinischen und bildgebenden Daten wurden zunächst in einer Tabelle im Programm Microsoft Excel (MS Office Excel, 2013, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) zusammengeführt und die grundlegende deskriptive Statistik bestimmt. Die tiefergehenden statistischen Berechnungen erfolgten anschließend mit Hilfe der SPSS Statistik-Software (SPSS Statistics, Version 27, IBM Inc., Armonk, NY, USA). Als deskriptive Statistiken für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten (in Prozentzahlen) angegeben, für kontinuierliche Variablen Mittelwert, Median mit Interquartilsabständen und Spannweiten (Minimum und Maximum). Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% (Signifikanz bei p-Wert $<0,05$) festgelegt.

3.6.2 Bestimmung von Korrelationen: Univariable Analyse

Für die univariable Analyse wurden Patienten mit einem schweren Verlauf der AP denjenigen Patienten gegenübergestellt, die einen milden oder moderaten Verlauf erlitten. Explorativ erfolgte ein Kreuztabellenvergleich der unabhängigen Stichproben-Variablen mittels Pearson-Chi²-Test. Dazu wurden die erhobenen Parameter dichotomisiert. Als Cut-off-Werte dafür galten wie beim BISAP (siehe 1.4.1) ein Alter von 60 Jahren (≥ 60 Jahre versus <60 Jahre) und ein BMI von 25 kg/m² (Übergewicht bei BMI ≥ 25 kg/m² versus Normal-/Untergewicht bei BMI <25 kg/m²) (Wu et al. 2008, 1698; World Health Organization 1995, 329). Die kontinuierlichen Variablen Alter und BMI konnten mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet werden.

3.6.3 Bestimmung der unabhängigen Prädiktoren einer schweren akuten Pankreatitis: Multivariable Analyse

Um die unabhängigen Prädiktoren der schweren AP identifizieren zu können, wurden alle Variablen, die sich in der univariablen Analyse signifikant zeigten (p-Wert $<0,05$) Teil eines multivariablen Regressionsmodells. Da es für die Lokalisation und Menge von PEs mehrere Variablen gab, die sich alle als statistisch signifikant erwiesen, wurde jeweils nur diejenige Variable gewählt, die in der univariablen Analyse die höchste Signifikanz

zeigte (z.B. die Kombination von Lokalisation und Menge des PE). Methodisch wurde dabei die Publikation von Shipe et al. 2019 berücksichtigt. Sie gibt an, dass stark miteinander korrelierende Variablen bei gemeinsamer Anwendung im Regressionsmodell gegenseitig ihre statistische Signifikanz schwächen und so das Modell verfälschen können (Shipe et al. 2019, 577). Die Regressionsanalyse erfolgte in Form einer binär logistischen Regression in zwei Varianten, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen:

1. Variante: Vorwärtseliminierung („forward elimination“)
2. Variante: Einschlussmodell („full model approach“).

Entsprechend wurden alle in der univariablen Analyse signifikanten Variablen in der Vorwärtseliminierung auf ihre prädiktive Relevanz hin geprüft und zusätzlich im Einschlussmodell alters- und geschlechtsadjustiert berechnet. Die Stärke des Merkmalzusammenhangs wurde mit Hilfe eines Quotenverhältnisses (Odds Ratio, OR) beschrieben und die 95% Konfidenzintervalle (Confidence interval, CI) angegeben.

3.6.4 Bestimmung von Überlebens- und Ereigniszeiten

Für die Subpopulation Halle konnte zudem eine retrospektive Überlebens- und Ereigniszeitanalyse des 1-Jahres-Überlebens mittels Kaplan-Meier Kurven durchgeführt werden. Um eine möglichst große Ereignisrate untersuchen zu können, wurde die Überlebensrate bis maximal 365 Tage nach Krankenhauseinweisung gewählt, sodass die Gesamt-Mortalität inklusive der Krankenhausletalität berechnet wurde. Der Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Gruppen erfolgte mit Hilfe des Log-Rank Tests. Ob die Überlebensstatistiken des Patientenkollektivs Halle für das Gesamtkollektiv repräsentativ sind, konnte mit Hilfe eines Mann-Whitney-U-Tests von Alters- und BMI-Verteilung bestimmt werden. Beide Gruppen wurden außerdem auf signifikante Korrelationen hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Ätiologie der AP, vorbestehender Komorbiditäten und des AP-Schweregrads mit Kreuztabellenvergleichen untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die vorläufige Patientenauswahl belief sich auf 395 Patienten mit insgesamt 500 CECTs. Nach Anwenden der In- und Exklusionskriterien ergab sich ein abschließendes Patientenkollektiv aus 358 Patienten mit je einer CECT, die eine erste Episode einer AP erlitten. Die Patienten wurden aus sieben europäischen Studienzentren im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018 rekrutiert. Insgesamt 37 Patienten konnten die Inklusionskriterien nicht erfüllen und schieden daher aus der weiteren Untersuchung aus. Eine Übersicht zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs bietet das Flussdiagramm in Abbildung 4.

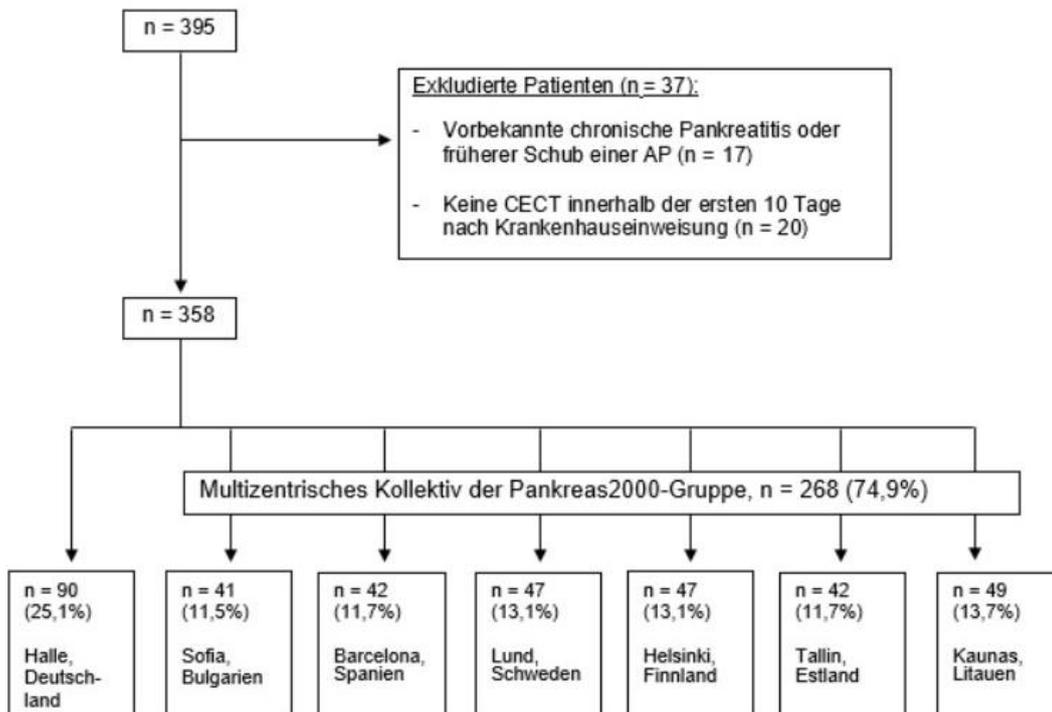


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

Von dem ursprünglichen Patientenkollektiv aus 395 Patienten wurden 37 Patienten exkludiert, sodass sich das finale Studienkollektiv aus 358 Patienten aus sieben europäischen Zentren zusammensetzte. N = X entspricht der jeweiligen Anzahl an Patienten, der prozentuale Anteil der Patienten der verschiedenen Zentren am Gesamtkollektiv ist in Klammern angegeben. AP = Akute Pankreatitis, CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

4.2 Klinische Daten, Patientencharakteristika

Tabelle 6 bietet eine Übersicht über die Patientencharakteristika insgesamt in Gegenüberstellung zu den einzelnen Zentren. Die Patientencharakteristika insgesamt sowie gestaffelt nach Schweregraden der AP sind in Tabelle 7 abgebildet. Die Geschlechterverteilung, das Alter und der BMI der Patienten in den verschiedenen Studienzentren sind in Abbildung 5 dargestellt.

Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv setzte sich zu 40,8% (146/358) aus Frauen und zu 59,2% (212/358) aus Männern zusammen. Das Geschlechterverhältnis (weiblich/männlich) lag bei circa 1:1,5. Die Geschlechterverteilung variiert innerhalb der verschiedenen Zentren, den größten Frauenanteil an Patienten weist das Kollektiv aus Estland auf (66,7%, 28/42 Frauen, 33,3%, 14/42 Männer). Im Studienzentrum Halle war der Anteil weiblicher Patienten im Gesamtvergleich am geringsten (28,9%, 26/90 Frauen, 71,1%, 64/90 Männer), siehe Abbildung 5 (a) und Tabelle 6.

Altersstruktur der Patienten

Das Alter der Patienten lag im Durchschnitt sowie im Median bei 58 Jahren (Interquartilsabstand (IQR) 45-72 Jahre, Tabelle 6). Der jüngste Patient der Auswertung war bei Krankenhausaufnahme 18 Jahre, der älteste Patient 91 Jahre alt. Das Patientenkollektiv aus Bulgarien wies die jüngsten Patienten auf (Median 47 Jahre, IQR 34 – 62), das spanische Patientenkollektiv bildete mit im Median 67 Jahren (IQR 53 – 78 Jahre) die älteste Kohorte (Tabelle 6, Abbildung 5 (b)). Das Alter lag bei einer milden und schweren AP im Median bei 62 Jahren, bei einer moderaten AP bei 55 Jahren (Tabelle 7).

BMI-Struktur der Patienten

Die BMI-Verteilung je Studienzentrum ist in Abbildung 5 (c) und Tabelle 6 abgebildet. Der BMI lag im Median bei 28 kg/m² und somit nach Definition der Weltgesundheitsorganisation im Bereich Adipositas Grad I (BMI 25,0 kg/m² – 29,9 kg/m²) (World Health Organization 1995, 329). In 13,8% der Fälle wurde der BMI nicht erfasst. In Bulgarien war der mediane BMI am höchsten (30,1 kg/m², IQR 27,1 – 35,3 kg/m²) und in Litauen am niedrigsten (26,6 kg/m², IQR 24,1 – 30,3 kg/m²). Die BMI-Struktur zeigte keine starken Schwankungen bei Vergleichen der einzelnen Schweregrade der AP und lag bei allen Zentren im Bereich der Adipositas (Tabelle 7).

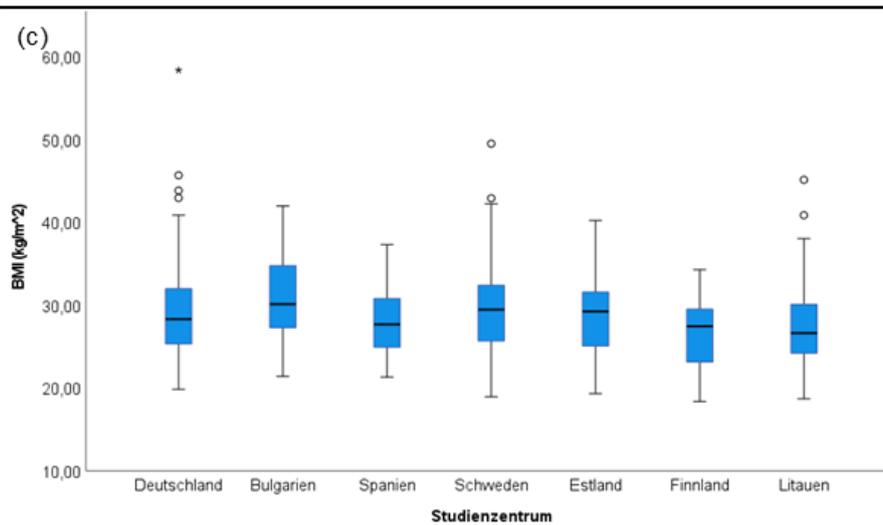
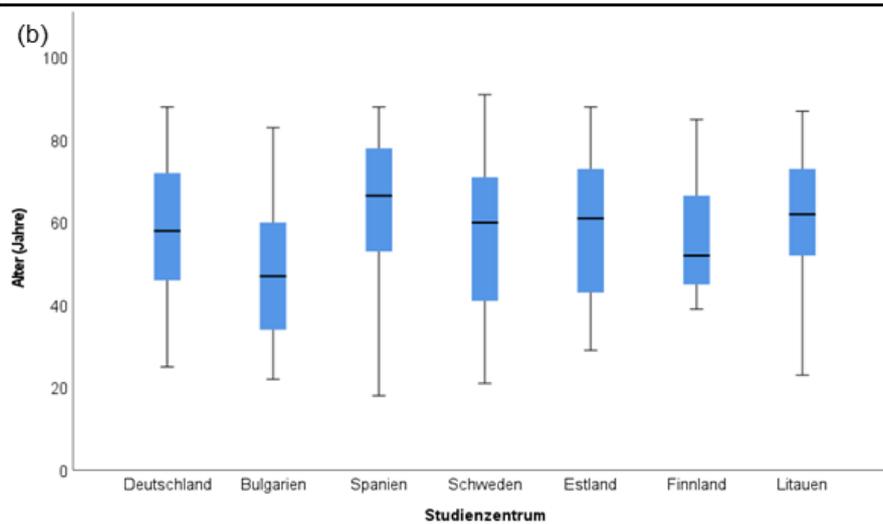
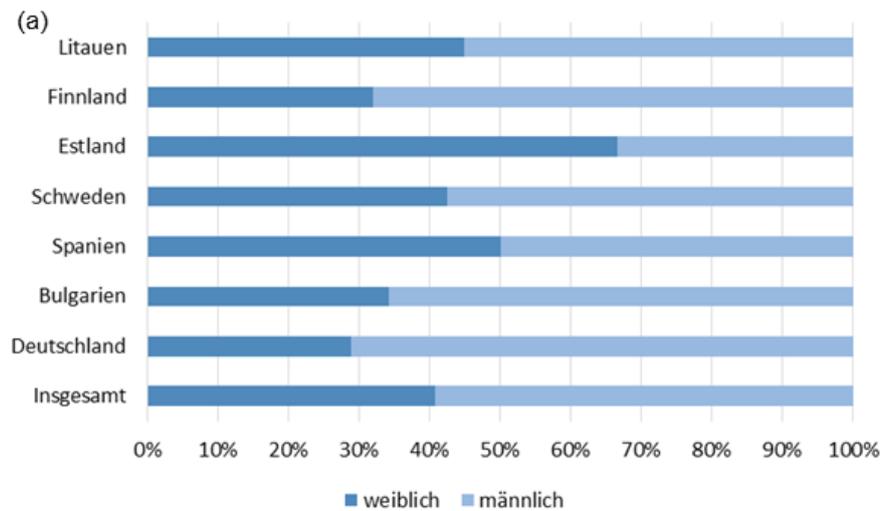


Abbildung 5: Geschlechterverteilung, Alter und BMI der verschiedenen Studienzentren.

(a) Prozentuale Verteilung von Frauen und Männern in den jeweiligen Studienzentren und gesamt.
 (b) Boxplot der Altersverteilung in Jahren in den jeweiligen Studienzentren.
 (c) Boxplot der Patienten-BMIs in kg/m² in den jeweiligen Studienzentren.

BMI = Body-Mass-Index.

Schweregrade der akuten Pankreatitis, Organversagen, Klinikletalität

Nach der revidierten Atlanta Klassifikation (Banks et al. 2013, 107–108) entwickelte die Mehrheit der Patienten eine moderate AP (46,1%, 165/358). Eine milde AP entwickelte sich bei 41,1% (147/358) der Patienten und die Minderheit erlitt einen schweren Krankheitsverlauf (12,8%, 46/358). Ein kardiovaskuläres, respiratorisches oder renales Organversagen entwickelte sich bei 23,5% (84/358) der Patienten, wobei das Organversagen in mehr als der Hälfte der Fälle länger als 48 Stunden im Sinne eines persistierenden Organversagens anhielt (54,8%, 46/84). Die Klinikletalität lag insgesamt bei 5,6% (20/358), wobei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf deutlich häufiger verstarben (34,8%, 16/46 versus milde AP: 0,7%, 1/147 und moderate AP: 1,8%, 3/165, Tabelle 7). In Spanien und Estland verstarben im Beobachtungsraum keine Patienten. In diesen Zentren (Spanien: 9,5%, 4/42 und Estland: 2,4%, 1/42) sowie im bulgarischen Patientenkollektiv (2,4%, 1/41) waren im Vergleich die wenigsten schweren Krankheitsverläufe dokumentiert. In Schweden, Finnland und Halle traten die meisten Fälle einer schweren AP auf (Schweden: 19,1%, 9/47, Finnland: 17%, 8/47, Halle: 17,8%, 16/90) und es wurde die höchste Klinikletalität dokumentiert (Schweden: 14,9%, 7/47, Finnland: 8,5%, 4/47 und Halle: 6,7%, 6/90, siehe Tabelle 6).

Ätiologie der AP, respiratorische Vorerkrankungen, Beatmung

Häufigste Ursache der AP waren Gallensteine (biliäre AP: 36,9%, 132/358), gefolgt von Alkoholkonsum (32,1%, 115/358) und einer idiopathischen Ätiologie (20,9%, 75/358). Eine CLD wurde in 31 Fällen (8,7%, 31/358) angegeben, in drei Fällen (0,8%) wurde keine CLD erfasst. In 15 der 31 Fälle konnte die zugrunde liegende pulmonale Erkrankung retrospektiv bestimmt werden. Von genannten 15 Patienten litten neun an einer COPD, fünf an Asthma bronchiale und bei einem Patienten war eine emphysematöse CLD vorbeschrieben. In den übrigen 16 Fällen konnte die genaue Lungenerkrankung nicht mehr ermittelt werden, da es sich um Patienten aus dem Pankreas2000-Kollektiv handelte, bei denen die Art der vorbekannten CLD nicht bestimmt wurde. Eine künstliche Beatmung (invasive und nicht-invasive Ventilation) war bei 34 Patienten (9,5%) erforderlich, drei von ihnen litten an einer CLD. Der Großteil der Beatmungen fand im Rahmen eines schweren Verlaufs der AP statt (30/34, 88,2%), siehe Tabelle 7.

Tabelle 6: Übersicht der Patientencharakteristika (insgesamt und je Studienzentrum).

AP = Akute Pankreatitis, BMI = Body-Mass-Index, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung, (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma, Fibrose oder Emphysem). * Die Angaben in Klammern entsprechen bei kategorialen Variablen der relativen Menge in Prozent und bei kontinuierlichen Variablen dem Interquartilsabstand (Alter und BMI). ** Andere Ätiologien: Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmun-Pankreatitis, Pankreatitis durch Lipid-Stoffwechselstörungen oder Medikamente. Feh-
 lend: ¹ 60 (16,8%), ² 25 (61,0%), ³ 11 (26,2%), ⁴ 2 (4,8%), ⁵ 22 (46,8%), ⁶ 3 (0,8%), ⁷ 1 (2,4%), ⁸ 2 (4,3%), ⁹ 1 (0,3%), ¹⁰ 1 (2,4%).

	Insgesamt n = 358 (100,0%)	Studienzentrum						
		Halle n = 90 (25,1%)	Bulgarien n = 41 (11,5%)	Spanien n = 42 (11,7%)	Schweden n = 47 (13,1%)	Estland n = 42 (11,7%)	Finnland n = 47 (13,1%)	Litauen n = 49 (13,7%)
Geschlecht (%)								
Weiblich	146 (40,8)	26 (28,9)	14 (34,1)	21 (50,0)	20 (42,6)	28 (66,7)	15 (31,9)	22 (44,9)
Männlich	212 (59,2)	64 (71,1)	27 (65,9)	21 (50,0)	27 (57,4)	14 (33,3)	32 (68,1)	27 (55,1)
Schweregrad (%)								
Mild	147 (41,1)	47 (52,2)	15 (36,6)	22 (52,4)	10 (21,3)	10 (23,8)	19 (40,4)	24 (49,0)
Moderat	165 (46,1)	27 (30,0)	25 (61,0)	16 (38,1)	28 (59,6)	31 (73,8)	20 (42,6)	18 (36,7)
Schwer	46 (12,8)	16 (17,8)	1 (2,4)	4 (9,5)	9 (19,1)	1 (2,4)	8 (17,0)	7 (14,3)
Alter (Jahre)*	58 (45-72)	58 (46-72)	47 (34-62)	67 (53-78)	60 (41-71)	61 (43-74)	52 (45-68)	62 (52-74)
Ätiologie (%)								
Gallensteine	132 (36,9)	32 (35,6)	10 (24,4)	25 (59,5)	9 (19,2)	25 (59,5)	9 (19,2)	22 (44,9)
Alkohol	115 (32,1)	20 (22,2)	18 (43,9)	5 (11,9)	13 (27,7)	15 (35,7)	30 (63,8)	14 (28,6)
Idiopathisch	75 (20,9)	19 (21,1)	9 (22,0)	9 (21,4)	22 (46,8)	2 (4,8)	4 (8,5)	10 (20,4)
Andere**	36 (10,1)	19 (21,1)	4 (9,8)	3 (7,1)	3 (6,4)	0 (0,0)	4 (8,5)	3 (6,1)
BMI (kg/m²)*	28,0 (24,8-31,3) ¹	28,3 (25,2-32,0)	30,1 (27,1-35,3) ²	27,7 (24,9-30,8) ³	29,5 (25,6-32,8)	29,3 (24,9-31,8) ⁴	27,5 (22,7-29,6) ⁵	26,6 (24,1-30,3)
CLD (%)								
Nein	324 (90,5)	75 (83,3)	40 (97,6)	38 (90,5)	44 (93,6)	41 (97,6)	42 (89,4)	44 (89,8)
Ja	31 (8,7) ⁶	15 (16,7)	0 (0,0) ⁷	4 (9,5)	1 (2,1) ⁸	1 (2,4)	5 (10,6)	5 (10,2)
Beatmung (%)								
Nein	323 (90,2)	79 (87,8)	40 (97,6)	42 (100,0)	38 (80,9)	40 (95,2)	40 (85,1)	44 (89,8)
Ja	34 (9,5) ⁹	11 (12,2)	0 (0,0) ¹⁰	0 (0,0)	9 (19,2)	2 (4,8)	7 (14,9)	5 (10,2)
Organversagen (%)								
Nein	274 (76,5)	62 (68,9)	30 (73,2)	30 (71,4)	37 (78,7)	39 (92,9)	38 (80,9)	38 (77,6)
Ja	84 (23,5)	28 (31,1)	11 (26,8)	12 (28,6)	10 (21,3)	3 (7,1)	9 (19,2)	11 (22,4)
Transient	38 (10,6)	12 (13,3)	10 (24,4)	8 (19,1)	1 (2,1)	2 (4,8)	1 (2,1)	4 (8,1)
Persistent	46 (12,8)	16 (17,8)	1 (2,4)	4 (9,5)	9 (19,2)	1 (2,4)	8 (17,0)	7 (14,3)
Klinikletalität (%)								
Nein	338 (94,4)	84 (93,3)	40 (97,6)	42 (100,0)	40 (85,1)	42 (100,0)	43 (91,5)	47 (95,9)
Ja	20 (5,6)	6 (6,7)	1 (2,4)	0 (0,0)	7 (14,9)	0 (0,0)	4 (8,5)	2 (4,1)

Tabelle 7: Übersicht der Patientencharakteristika (insgesamt und je Schweregrad der akuten Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 5)).

BMI = Body-Mass-Index, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma, Fibrose oder Emphysem). * Die Angaben in Klammern entsprechen bei kategorialen Variablen der relativen Menge in Prozent und bei kontinuierlichen Variablen dem Interquartilsabstand (Alter und BMI). ** Andere Ätiologien: Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmun-Pankreatitis, Pankreatitis durch Lipid-Stoffwechselstörungen oder Medikamente. Fehlend: ¹ 60 (16,8%), ² 30 (20,4%), ³ 27 (16,4%), ⁴ 3 (6,5%), ⁵ 3 (0,8%), ⁶ 1 (0,7%), ⁷ 2 (4,3%), ⁸ 1 (0,3%), ⁹ 1 (0,7%).

	Schweregrad der akuten Pankreatitis			
	Insgesamt	(n = 358)		
	n = 358 (100,0%)	Mild n = 147 (41,1%)	Moderat n = 165 (46,1%)	Schwer n = 46 (12,8%)
Geschlecht (%)				
Weiblich	146 (40,8)	56 (38,1)	71 (43,0)	19 (41,3)
Männlich	212 (59,2)	91 (61,9)	94 (57,0)	27 (58,7)
Alter (Jahre)*	58 (45-72)	62 (48-73)	55 (42-67)	62 (47-76)
Ätiologie (%)				
Gallensteine	132 (36,9)	60 (40,8)	60 (36,4)	12 (26,1)
Alkohol	115 (32,1)	40 (27,2)	62 (37,6)	13 (28,3)
Idiopathisch	75 (20,9)	31 (21,1)	34 (20,6)	10 (21,7)
Andere**	36 (10,1)	16 (10,9)	9 (5,5)	11 (23,9)
BMI (kg/m²)*	28,0 (24,8-31,3) ¹	27,7 (24,7-30,8) ²	28,6 (25,6-32,0) ³	27,5 (24,5-31,1) ⁴
CLD (%)				
Nein	324 (90,5)	134 (91,2)	154 (93,3)	36 (78,3)
Ja	31 (8,7) ⁵	12 (8,2) ⁶	11 (6,7)	8 (17,4) ⁷
Beatmung (%)				
Nein	323 (90,2)	146 (99,3) ⁹	161 (97,6)	16 (34,8)
Ja	34 (9,5) ⁸	-	4 (2,4)	30 (65,2)
Organversagen (%)				
Nein	274 (76,5)	147 (100,0)	127 (77,0)	-
Ja	84 (23,5)	-	38 (23,0)	46 (100,0)
Transient	38 (10,6)	-	38 (23,0)	-
Persistent	46 (12,8)	-	-	46 (100,0)
Klinikletalität (%)				
Nein	338 (94,4)	146 (99,3)	162 (98,2)	30 (65,2)
Ja	20 (5,6)	1 (0,7)	3 (1,8)	16 (34,8)

4.3 Pleuropulmonale Pathologien in der Schnittbildgebung

4.3.1 Zeitpunkt der CECT-Erstellung

Im Median betrug die Zeit zwischen stationärer Aufnahme und Anfertigung der CECT insgesamt sowie bei allen Schweregraden der AP zwei Tage (IQR 1 – 3) und im Maximum zehn Tage nach Aufnahme. Abbildung 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der CECTs je Tag nach Krankenhausaufnahme. Mehr als die Hälfte der in die Studie inkludierten Patienten (62%) erhielten eine CECT bereits in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme. Nur bei 6% der Patienten wurde die erste CECT an Tag acht bis zehn nach Aufnahme erstellt.

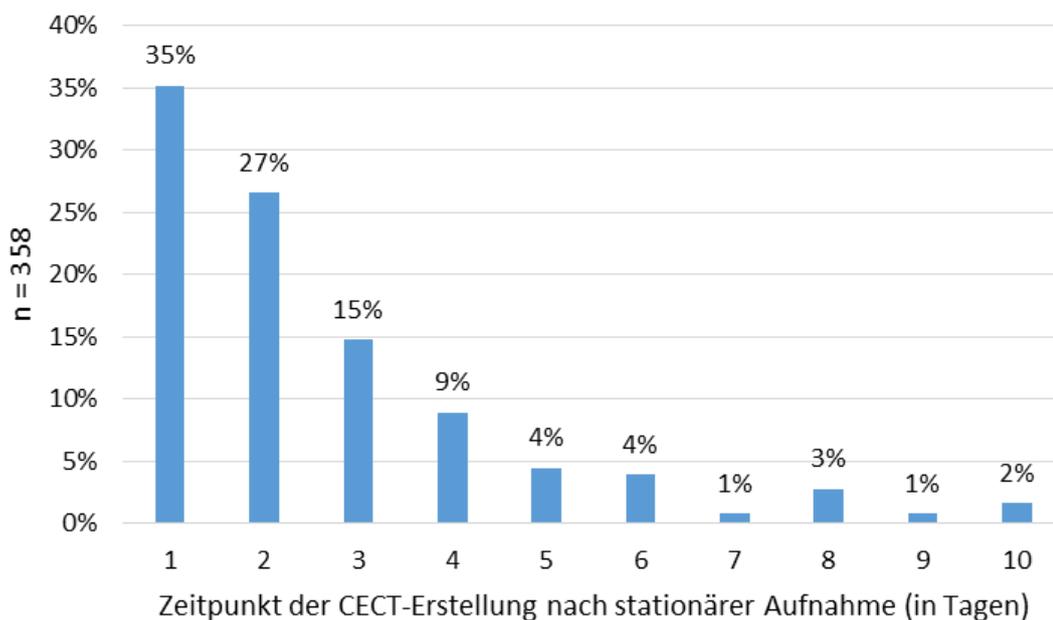


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der CECTs je Zeitpunkt nach stationärer Aufnahme in Tagen.

Es wurden nur Patienten mit einer CECT innerhalb von zehn Tagen nach Krankenhausaufnahme inkludiert. Die Mehrzahl der Patienten (62%) erhielt die erste CECT bereits innerhalb von 48 Stunden nach stationärer Krankenhausaufnahme. CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie.

4.3.2 Pleuropulmonale Veränderungen

Die Verteilung der pleuropulmonalen Pathologien der CECTs der Studienpopulation ist in Abbildung 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Insgesamt zeigten 81% (289/358) der Patienten pleuropulmonale Veränderungen in der CECT in der Frühphase der AP. Am häufigsten traten Dystelektasen (76,3%, 273/358) und PEs (54,5%, 195/358) auf. Eine pleurale KM-Aufnahme konnte in 12,3% der Fälle (44/358) nachgewiesen werden, ein

linksseitiger Zwerchfellhochstand in 9,8% (35/358). Das Auftreten dieser Veränderungen häufte sich im Schnitt bei einem höheren Schweregrad der AP. So entwickelten sich zum Beispiel PEs bei einer milden AP in 35,4% der Fälle (52/147), bei einer moderaten AP in circa zwei Drittel (65,5%, 108/165) und bei einer schweren AP in circa drei Viertel der Fälle (76,1%, 35/46), siehe Abbildung 7 (a) und Tabelle 8.

PEs, Dystelektasen und pleurale KM-Aufnahme traten bei einer schweren AP im untersuchten Gesamtkollektiv selten unilateral linksseitig und nie unilateral rechtsseitig auf. Unabhängig vom Schweregrad der AP waren PEs in den meisten Fällen bilateral nachzuweisen (76,9%, 150/195). Bei nur einseitiger Ausprägung (23,1%, 45/195) traten sie deutlich häufiger in der linken Pleurahöhle auf (80%, 36/45). Insgesamt waren milde PEs häufiger als moderate oder schwer ausgeprägte PEs (wenig PE: 48,2%, 94/195; moderate PEs: 30,3%, 59/195; schwere PEs: 21,5%, 42/195).

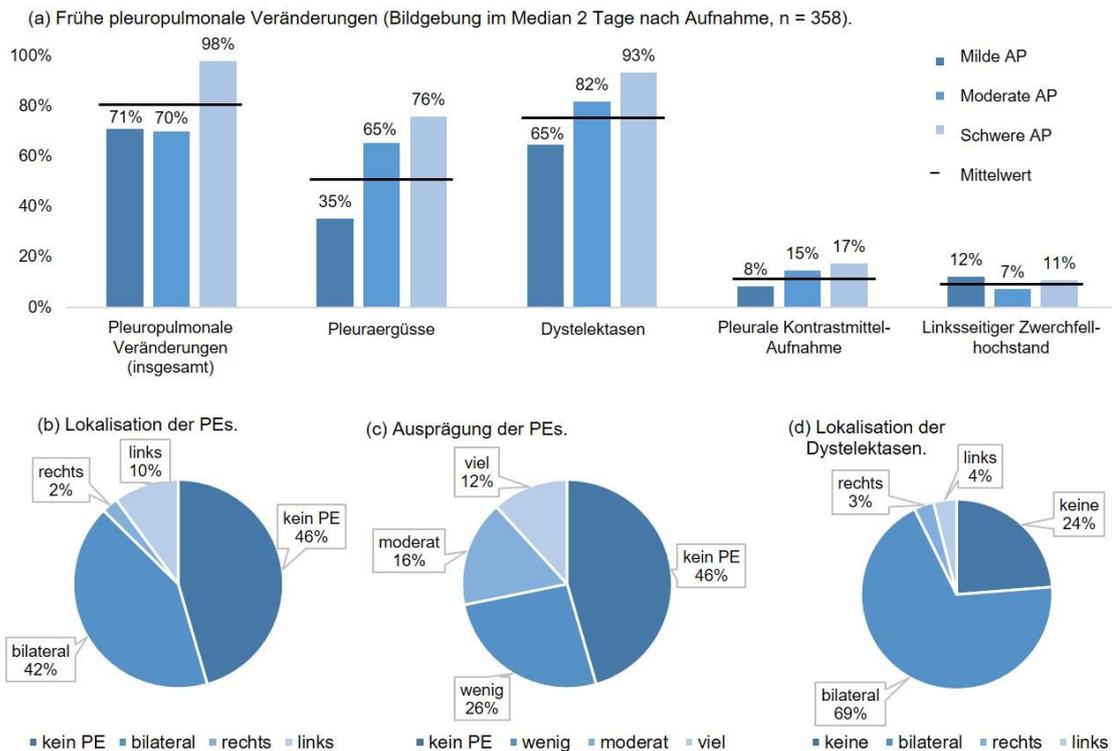


Abbildung 7: Verteilung der frühen pleuropulmonalen Pathologien in der CECT von Patienten mit akuter Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 7).

(a) Frühe pleuropulmonale Veränderungen gestaffelt nach Grad der AP und Abbildung des Mittelwerts. (b) Lokalisation der PEs. (c) Schweregrad der PEs. (d) Lokalisation der Dystelektasen. AP = Akute Pankreatitis, CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, PEs = Pleuraergüsse.

Bei Nachweis von Dystelektasen in der CECT (76,3%, 273/358) waren auch diese in den meisten Fällen bilateral nachweisbar (91%, 247/273). Die geplante Erfassung der HE wurde nicht vollständig durchgeführt, da in der Mehrzahl der Fälle die Methode bei geringer Ergussmenge nicht valide durchzuführen war.

Tabelle 8: Frühe pleuropulmonale Pathologien in der CECT, gestaffelt nach Schweregrad der akuten Pankreatitis (nach Luiken et al. 2022, 6).

CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, KM = Kontrastmittel. * Die Angaben in Klammern entsprechen bei kategorialen Variablen der relativen Menge in Prozent und bei kontinuierlichen Variablen dem Interquartilsabstand (Zeitpunkt der CECT).

	Schweregrad der akuten Pankreatitis (n = 358)			
	Gesamt n = 358 (100,0%)	Mild n = 147 (41,1%)	Moderat n = 165 (46,1%)	Schwer n = 46 (12,8%)
Zeitpunkt der CECT nach Aufnahme (Tage)*	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)
Pleuraerguss (%)				
Nein	163 (45,5)	95 (64,6)	57 (34,5)	11 (23,9)
Gesamt	195 (54,5)	52 (35,4)	108 (65,5)	35 (76,1)
Bilateral	150 (41,9)	31 (21,1)	88 (53,3)	31 (67,4)
Unilateral	45 (12,6)	21 (14,3)	20 (12,1)	4 (8,7)
Rechts	9 (2,5)	6 (4,1)	3 (1,8)	0 (0,0)
Links	36 (10,1)	15 (10,2)	17 (10,3)	4 (8,7)
Menge des Pleuraerguss (%)				
Kein	163 (45,5)	95 (64,6)	57 (34,5)	11 (23,9)
Wenig	94 (26,3)	39 (26,5)	43 (26,1)	12 (26,1)
Moderat	59 (16,5)	6 (4,1)	41 (24,8)	12 (26,1)
Viel	42 (11,7)	7 (4,8)	24 (14,5)	11 (23,9)
Dystelektase (%)				
Keine	85 (23,7)	52 (35,4)	30 (18,2)	3 (6,5)
Gesamt	273 (76,3)	95 (64,6)	135 (81,8)	43 (93,5)
Bilateral	247 (69,0)	76 (51,7)	129 (78,2)	42 (91,3)
Unilateral	26 (7,3)	19 (12,9)	6 (3,6)	1 (2,2)
Rechts	12 (3,4)	9 (6,1)	3 (1,8)	0 (0,0)
Links	14 (3,9)	10 (6,8)	3 (1,8)	1 (2,2)
Pleurale KM-Aufnahme (%)				
Kein	314 (87,7)	135 (91,8)	141 (85,5)	38 (82,6)
Gesamt	44 (12,3)	12 (8,2)	24 (14,5)	8 (17,4)
Bilateral	32 (8,9)	6 (4,1)	19 (11,5)	7 (15,2)
Unilateral	12 (3,4)	6 (4,1)	5 (3,0)	1 (2,2)
Rechts	4 (1,1)	1 (0,7)	3 (1,8)	0 (0,0)
Links	8 (2,2)	5 (3,4)	2 (1,2)	1 (2,2)
Zwerchfellhochstand links (%)				
Nein	323 (90,2)	129 (87,8)	153 (92,7)	41 (89,1)
Ja	35 (9,8)	18 (12,2)	12 (7,3)	5 (10,9)

4.4 Pleuropulmonale Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis

4.4.1 Korrelation der pleuropulmonalen Veränderungen mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis: Univariable Analyse

Das mediane Patientenalter zeigte keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Schweregraden der AP (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,19$). Auch bezüglich des BMI ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei der Patienten-BMI im Median bei $28,1 \text{ kg/m}^2$ bei milder/moderater AP und bei $27,5 \text{ kg/m}^2$ bei schwerer AP lag (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,364$).

Im Pearson-Chi²-Test gab es weder für das Patientenalter (Cut-off: ≥ 60 Jahre), noch für den BMI (Cut-off: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem schweren Verlauf der AP ($p > 0,05$). Auch zwischen dem Geschlecht und einer schweren AP konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p = 1,0$). Eine Übersicht der Ergebnisse der Pearson-Chi²-Testungen ist in Tabelle 9 aufgeführt.

Weiterhin konnte die Ätiologie, dichotomisiert in Alkohol in Gegenüberstellung zu den anderen Ätiologien in der Studienpopulation, keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der AP ($p = 0,666$) aufweisen. Dies galt ebenfalls für Gallensteine als Ursache der AP in Gegenüberstellung zu den anderen Ätiologien ($p = 0,144$).

Im Gegensatz dazu ergab sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer schweren AP bei Nachweis von Dystelektasen und PEs in der CECT. Dystelektasen traten in 93,5% bei einer schweren AP auf und in 73,7% bei einer milden/moderaten AP ($p = 0,003$). Die PEs konnten in 76,1% der schweren Krankheitsverläufe nachgewiesen werden, jedoch nur in 51,3% der milden/moderaten Fälle von AP ($p = 0,003$). Auch die bilaterale Lokalisation von PEs und Dystelektasen und die Kombinationsvariable „bilaterale oder moderate bis starke PEs“ erwiesen sich als statistisch eindeutig signifikant (jeweils $p < 0,001$).

Es ergab sich nicht nur eine signifikante Korrelation zu einem schweren Verlauf der AP bei Patienten mit Dystelektasen und PEs, sondern auch bei denjenigen Patienten, die an einer anamnestisch vorbekannten CLD zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme litten. Bei 18,2% der Patienten, die einen schweren Verlauf der AP entwickelten, war anamnestisch eine CLD angegeben, wohingegen dies nur bei 7,4% der Patienten mit milder/moderater AP der Fall war ($p = 0,036$).

Tabelle 9: Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis. Univariable Analyse (nach Luiken et al. 2022, 11). BMI = Body-Mass-Index, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma, Fibrose oder Emphysem), KM = Kontrastmittel, PE = Pleuraerguss. Fehlend: ¹ 60 (16,0%), ³ 3 (0,8%). ² Ätiologie: Gallensteine, Alkohol, idiopathisch, andere (Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmun-Pankreatitis, Pankreatitis durch Lipid-Stoffwechselstörungen oder Medikamente). Statistisch signifikante Ergebnisse (p <0,05) sind fettgedruckt abgebildet.

	Schweregrad der akuten Pankreatitis (n = 358)		p-Wert
	Mild/ Moderat (n = 312)	Schwer (n = 46)	
Geschlecht (%)			
Weiblich	127 (40,7)	19 (41,3)	
Männlich	185 (59,3)	27 (58,7)	1,000
Alter (%)			
≥60 Jahre	148 (47,4)	25 (54,3)	
<60 Jahre	164 (52,6)	21 (45,7)	0,473
BMI ¹ (%)			
≥25 kg/m ²	191 (74,9)	30 (69,8)	
<25 kg/m ²	64 (25,1)	13 (30,2)	0,601
Ätiologie ² (%)			
Alkohol	102 (32,7)	13 (28,3)	
Andere (als Alkohol)	210 (67,3)	33 (71,7)	0,666
Ätiologie ² (%)			
Gallensteine	120 (38,5)	12 (26,1)	
Andere (als Gallensteine)	192 (61,5)	34 (73,9)	0,144
Komorbiditäten ³ (%)			
Bekannte CLD	23 (7,4)	8 (18,2)	
Keine CLD	289 (92,6)	36 (81,8)	0,036
PE (%)			
Ja	160 (51,3)	35 (76,1)	
Nein	152 (48,7)	11 (23,9)	0,003
PE Lokalisation (%)			
Bilateraler PE	119 (38,1)	31 (67,4)	
Kein/ unilateraler PE	193 (61,9)	15 (32,6)	<0,001
PE Menge (%)			
Schwer/ moderat	78 (25,0)	23 (50,0)	
Wenig	234 (75,0)	23 (50,0)	<0,001
PE Lokalisation und Menge (%)			
Kein PE/ mild/ unilateral	191 (61,2)	13 (28,3)	
Schwer/ moderat/ bilateral	121 (38,8)	33 (71,7)	<0,001
Dystelektasen (%)			
Ja	230 (73,7)	43 (93,5)	
Nein	82 (26,3)	3 (6,5)	0,003
Dystelektasen (%)			
Bilateral	205 (65,7)	42 (91,3)	
Keine/ unilateral	107 (34,3)	4 (8,7)	<0,001
Pleurale KM-Aufnahme (%)			
Ja	36 (11,5)	8 (17,4)	
Nein	276 (88,5)	38 (82,6)	0,374
Zwerchfellhochstand links (%)			
Ja	30 (9,6)	5 (10,9)	
Nein	282 (90,4)	41 (89,1)	0,999

Die pleurale KM-Aufnahme und der linksseitige Zwerchfellhochstand erwiesen sich als einzige der pleuropulmonalen Variablen als nicht signifikant mit einem schweren Krankheitsverlauf der AP assoziiert (KM-Aufnahme: $p = 0,374$ respektive linksseitiger Zwerchfellhochstand: $p = 0,999$).

4.4.2 Bestimmung der unabhängigen Prädiktoren einer schweren akuten Pankreatitis: Multivariable Analyse

Sowohl der Ansatz der Vorwärtseliminierung, als auch der Ansatz des Einschlussmodells der binär logistischen Regression ergaben, dass eine bekannte CLD und moderate bis schwere oder bilaterale PEs unabhängige Prädiktoren einer schweren AP sind, siehe Tabelle 10. Der Ansatz der Vorwärtseliminierung ergab eine OR von 2,927 bei einem 95% CI von 1,171 – 7,319 für vorbekannte CLDs ($p = 0,022$). Die OR für die Variable „moderate bis schwere oder bilaterale PEs“ belief sich auf 4,163 bei einem 95% CI von 2,052 – 8,448 ($p < 0,001$). Das Einschlussmodell konnte beide Variablen auch alters- und geschlechtsadjustiert als unabhängige Prädiktoren einer schweren AP bestätigen. Die vorbekannte CLD ergab eine (alters- und geschlechts-) adjustierte Odds Ratio (aOR) von 2,582 bei einem 95% CI von 1,014 – 6,578 ($p = 0,047$) und moderate bis schwere oder bilaterale PEs ergaben eine aOR von 3,027 bei einem 95% Konfidenzintervall von 1,405 – 6,521 ($p = 0,005$).

Tabelle 10: Prädiktoren der schweren akuten Pankreatitis. Multivariable Analyse (nach Luiken et al. 2022, 8).

AP = Akute Pankreatitis, aOR = (Alters- und geschlechts-) adjustierte Odds Ratio, CI = Confidence interval = Konfidenzintervall, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma, Fibrose oder Emphysem), OR = Odds Ratio PE = Pleuraerguss, ref = Referenz. * Entsprechend der revidierten Atlanta Klassifikation. Der Schweregrad wurde für die Berechnungen in schwere versus milde und moderate AP dichotomisiert. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fettgedruckt abgebildet.

	Schwere AP * (Einschlussmodell)			Schwere AP * (Vorwärtseliminierung)		
	aOR	p-Wert	95% CI	OR	p-Wert	95% CI
Geschlecht						
Weiblich	1 (ref)					
Männlich	1,005	0,990	0,504 – 2,002	-	-	-
Alter						
<60 Jahre	1 (ref)					
≥60 Jahre	1,045	0,898	0,533 – 2,051	-	-	-
Bekannte CLD						
Nein	1 (ref)			1 (ref)		
Ja	2,582	0,047	1,014 – 6,578	2,927	0,022	1,171 – 7,319
Dystelektasen						
Keine/ unilateral	1 (ref)					
Bilateral	2,673	0,092	0,852 – 8,392	-	-	-
PE Lokalisation und Menge						
Kein/ mild/ unilateral	1 (ref)			1 (ref)		
Viel/ moderat/ bilateral	3,027	0,005	1,405 – 6,521	4,163	<0,001	2,052 – 8,448

4.5 1-Jahres-Überleben

4.5.1 Vergleich des Studienzentrums Halle mit der Restpopulation des Gesamtkollektivs: Univariable Analyse

Der Vergleich der Subkohorte Halle gegenüber dem restlichen europäischen Patientenkollektiv mittels Mann-Whitney-U-Test ist in Tabelle 11 dargestellt, für den Gruppenvergleich mittels Pearson-Chi²-Test siehe Tabelle 12. Das Patientenkollektiv Halle (n = 90) weist im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv (n = 268), zu dem keine Sterbedaten vorhanden waren, eine nahezu identische Alters- und BMI-Struktur auf. Der Mann-Whitney-U-Test ergab keine statistisch signifikante Korrelation beider Gruppen (Alter: p = 0,974, BMI: p = 0,412, Tabelle 11). Die beiden Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht in der Ausprägung der Schweregrade der AP (16/90, 17,8% versus 30/268, 11,2%, p = 0,106, Tabelle 12).

Tabelle 11: Mann-Whitney-U-Test von Alters- und BMI-Verteilung der Kohorte Halle im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation exklusive Halle.

BMI = Body-Mass-Index. ¹ Fehlend im Patientenkollektiv insgesamt exklusive Halle: 60/268 (22,4%).

Variablen		
Alter (in Jahren)	Patientenanzahl:	
	Insgesamt exklusive Halle/ Halle	n = 268/ n = 90
	Durchschnitt	58,1
	Standardabweichung	16,6
	p-Wert	0,974
BMI (in kg/m ²)	Patientenanzahl:	
	Insgesamt exklusive Halle/ Halle	n = 208 ¹ / n = 90
	Durchschnitt	28,8
	Standardabweichung	5,5
	p-Wert	0,412

Geringfügige Differenzen von Subkohorte und Restkollektiv zeigen nur der Vergleich der Geschlechterverteilung, der Ätiologie der AP und der CLDs. Der Geschlechtervergleich beider Gruppen ergibt, dass die Halle-Subkohorte aus signifikant mehr männlichen Probanden besteht (64/90, 71,1% versus 148/268, 55,2%, p = 0,008). Vergleicht man weiterhin die Ätiologie der AP beider Gruppen, fällt auf, dass die AP in Halle signifikant seltener alkoholischer Genese war (20/90, 22,2% alkoholische Genese in Halle versus 95/268, 35,4%, p = 0,02) und die AP häufiger anderer Genese war (Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmunpankreatitis, Pankreatitis durch Lipid-Stoffwechselstörungen

oder Medikamente, 19/90, 21,1% in der Halle-Kohorte versus 17/268, 6,3%, $p < 0,001$). Außerdem waren für die Patienten aus Halle häufiger vorbekannte CLDs angegeben (15/90, 16,7% versus 16/268, 6%, $p = 0,002$).

Tabelle 12: Vergleich der Studienpopulation Halle mit der Restpopulation (insgesamt exklusive Halle) mittels Pearson-Chi²-Test.

CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung (Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD), Asthma, Fibrose oder Emphysem). ¹ Ätiologie: Gallensteine, Alkohol, idiopathisch, andere (Post-ERCP-Pankreatitis, Autoimmun-Pankreatitis, Pankreatitis durch Lipid-Stoffwechselstörungen oder Medikamente). ² Fehlend: 3 (0,8%). * Entsprechend der revidierten Atlanta Klassifikation. Der Schweregrad wurde in schwere versus milde und moderate AP eingeteilt. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fettgedruckt abgebildet.

	Insgesamt (n = 358)		p-Wert
	Exklusive Halle (n = 268)	Halle (n = 90)	
Geschlecht (%)			
Weiblich	120 (44,8)	26 (28,9)	
Männlich	148 (55,2)	64 (71,1)	0,008
Ätiologie ¹ (%)			
Alkohol	95 (35,4)	20 (22,2)	
Andere (als Alkohol)	173 (64,6)	70 (77,8)	0,020
Ätiologie ¹ (%)			
Gallensteine	100 (37,3)	32 (35,6)	
Andere (als Gallensteine)	168 (62,7)	58 (64,4)	0,765
Ätiologie ¹ (%)			
Idiopathisch	56 (20,9)	19 (21,1)	
Andere (als idiopathisch)	212 (79,1)	71 (78,9)	0,965
Ätiologie ¹ (%)			
Andere	17 (6,3)	19 (21,1)	
Alkohol/ Gallensteine/ idiopathisch	251 (93,7)	71 (78,9)	<0,001
Komorbiditäten ² (%)			
Bekannte CLD	16 (6,0)	15 (16,7)	
Keine CLD	250 (94,0)	75 (83,3)	0,002
Schweregrad * (%)			
Schwer	30 (11,2)	16 (17,8)	
Mild/ moderat	238 (88,8)	74 (82,2)	0,106

4.5.2 Einfluss pleuropulmonaler Veränderungen und chronischer Lungenerkrankungen auf das 1-Jahres-Überleben: Kaplan-Meier Analyse

Im Verlauf des 1-Jahres Follow-up verstarben 16 von 90 Patienten (17,8%) in einer medianen Zeit von 104 Tagen (IQR 11 – 174 Tage) nach Aufnahme in das Krankenhaus. Sechs der 90 Patienten (6,7%) verstarben in einem Zeitraum von ≤ 30 Tagen, davon wiesen je drei bilaterale respektive keine/unilaterale PEs auf. Der Großteil der verstorbenen Patienten litt an einer schweren AP (62,5%, 10/16) und je drei Patienten an einer

milden bzw. moderaten AP. Von den 16 verstorbenen Patienten litten je vier an einer biliären respektive idiopathischen AP, drei Patienten wiesen eine alkoholische Genese auf und bei fünf Patienten lag eine sonstige Ätiologie (post-ERCP-Pankreatitis, medikamentös verursachte AP, Autoimmunpankreatitis, AP durch Lipid-Stoffwechselstörungen) vor. Von den verstorbenen Patienten war die Hälfte weiblich respektive männlich. Da eine genaue Todesursache nicht eruierbar war, wird die Gesamtsterblichkeit abgebildet.

1-Jahres-Überleben bei Vorliegen einer schweren AP

Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier Kurven der Patientengruppen milde/moderate AP (n = 74) versus schwere AP (n = 16). 10 der 16 verstorbenen Patienten (62,5%) waren als Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf klassifiziert und sechs Patienten (6/74, 8,1%) mit einem milden/moderaten Verlauf. Der Log-Rank-Test ergab ein signifikant schlechteres Überleben bei Patienten mit schwerer AP im Vergleich zu Patienten mit mildem/moderatem Verlauf (p <0,0001).

1-Jahres-Überleben bei Vorliegen einer CLD und 1-Jahres-Überleben bei moderaten bis schweren oder bilateralen PEs

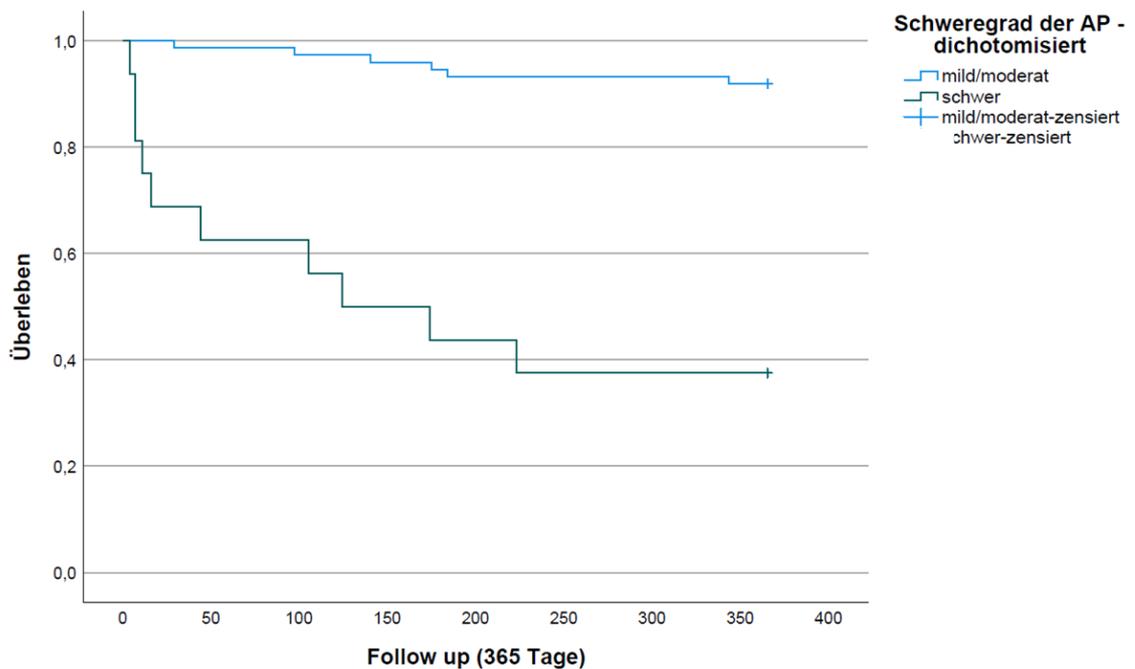
Die in der binär logistischen Regression identifizierten unabhängigen Prädiktoren der schweren AP („vorbekannte CLD“ sowie „moderate bis schwere oder bilaterale PEs“) zeigten in der Kaplan-Meier Analyse eine Tendenz zu schlechterem Überleben. Die Signifikanzschwelle wurde jedoch in beiden Fällen überschritten. Die p-Werte im Log-Rank-Test lagen für „CLD“ (n = 15) versus „keine CLD“ (n = 75) bei p = 0,07 und für „moderate bis schwere oder bilaterale PEs“ (n = 33) versus „keine, wenig oder unilaterale PEs“ (n = 57) bei p = 0,09. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

1-Jahres-Überleben bei Vorliegen einer CLD und moderaten bis schweren oder bilateralen PEs

Zusätzlich wurde eine Kombinationsvariable der beiden in der multivariablen Analyse identifizierten Parameter erstellt (Patienten „ohne vorbekannte CLD und mit wenig/unilateralen/keinen PEs“ versus Patienten „mit vorbekannter CLD und mit schweren/moderaten/bilateralen PEs“). Der Log-Rank-Test ergab ein eindeutig signifikantes Ergebnis (p <0,001) für ein schlechteres 1-Jahres-Überleben bei Erfüllen der Kombinationsvariable „vorbekannte CLD und schwere/moderate/bilaterale PEs“, allerdings wiesen diese Kombination nur 5,6% (5/90) der Patienten auf.

1-Jahres-Überleben bei Vorliegen bilateraler PEs

Für die vereinfachte Kaplan-Meier Analyse mit Überlebens- und Ereigniszeiten von Patienten mit keinen oder unilateralen PEs (n = 59) in Gegenüberstellung zu Patienten mit bilateralen PEs (n = 31) ergab sich im Log-Rank-Test ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben für die Patienten mit bilateralen PEs (p = 0,04), siehe Abbildung 11. Während des Follow-up verstarben 11,9% (7/59) der Patienten mit keinen oder unilateralen PEs und 29% (9/31) der Patienten mit bilateralen PEs.

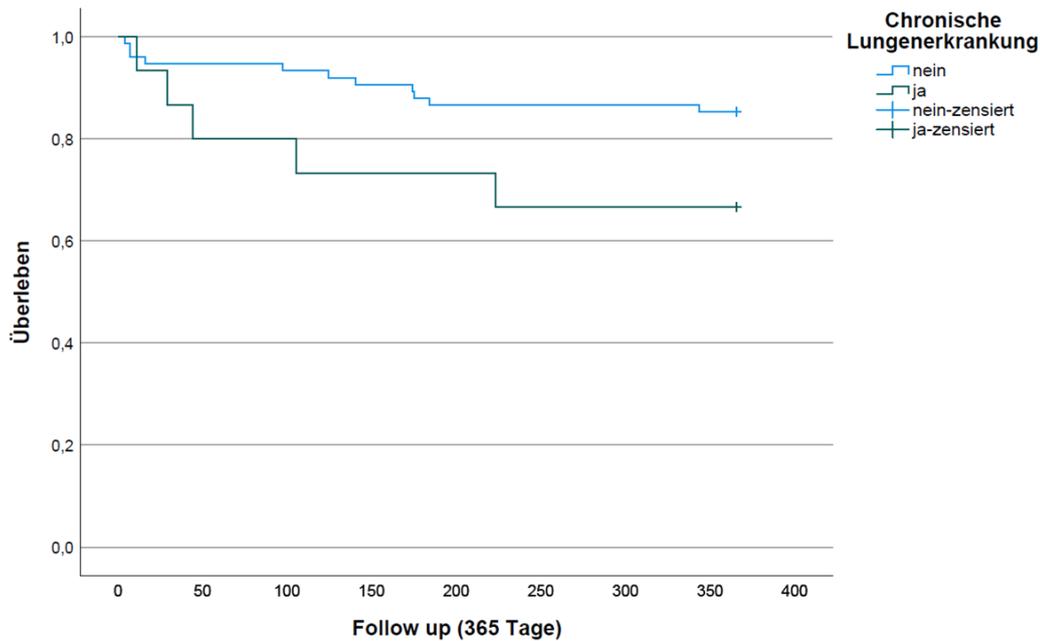


Anzahl gefährdeter Patienten:

— milde/moderate AP	74	73	72	71	69	69	69	68	68
— schwere AP	16	10	10	8	7	6	6	6	6

Abbildung 8: 1-Jahres-Überleben bei milder oder moderater versus schwerer akuter Pankreatitis.

Für die Patienten der Subkohorte Halle (n = 90) konnte der Vitalstatus bis 365 Tage nach Krankenhausaufnahme bestimmt werden. Innerhalb des 1-Jahres Follow-up verstarben 16/90 Patienten (18%). Abgebildet ist die Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit schwerer AP (16/90, 18%) und von Patienten mit milder oder moderater AP (74/90, 82,2%). Die Schweregrade der AP entsprechen dabei der Einteilung der revidierten Atlanta Klassifikation. Von den Patienten mit schwerer AP verstarben innerhalb eines Jahres 62,5% (10/16), wohingegen von den Patienten mit milder oder moderater AP nur 8,1% (6/74) verstarben. Der Log-Rank-Test ergab ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben der Patienten mit schwerer AP (p < 0,0001). AP = Akute Pankreatitis.

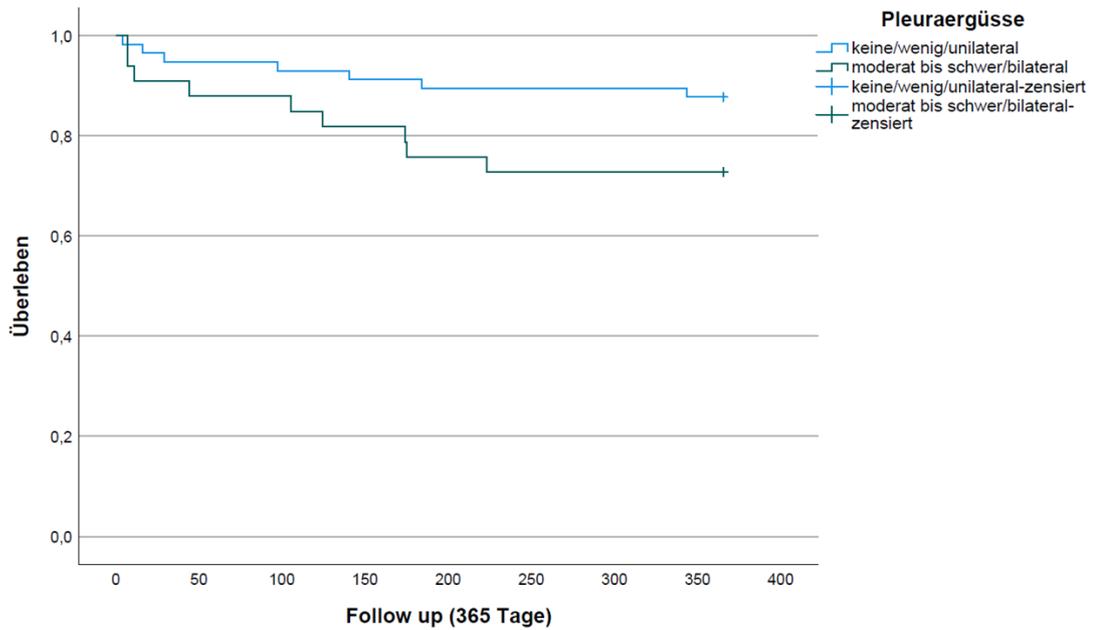


Anzahl gefährdeter Patienten:

Keine CLD bekannt	75	71	70	68	65	65	65	64	64
CLD bekannt	15	12	12	11	10	10	10	10	10

Abbildung 9: 1-Jahres-Überleben bei keiner vorbekannten chronischen Lungenerkrankung versus bei vorbekannter chronischer Lungenerkrankung.

Für die Patienten mit AP der Subkohorte Halle ($n = 90$) konnte der Vitalstatus bis 365 Tage nach Krankenhausaufnahme bestimmt werden. Innerhalb des 1-Jahres Follow-up verstarben 16/90 Patienten (18%). Abgebildet ist die Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit bei Krankenhausaufnahme vorbekannter CLD (COPD, Asthma, Fibrose oder Emphysem, 15/90, 16,7%) in Gegenüberstellung zu Patienten, bei denen keine CLD vorbekannt war (75/90, 83,3%). Innerhalb eines Jahres verstarben 5 der 15 Patienten mit CLD (33,3%) und 11 der 75 Patienten ohne CLD (14,7%). Der Log-Rank-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im 1-Jahres-Überleben der Patienten mit CLD ($p = 0,07$). AP = Akute Pankreatitis, CLD = Chronic lung disease = Chronische Lungenerkrankung, COPD = Chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, PE = Pleuraerguss.

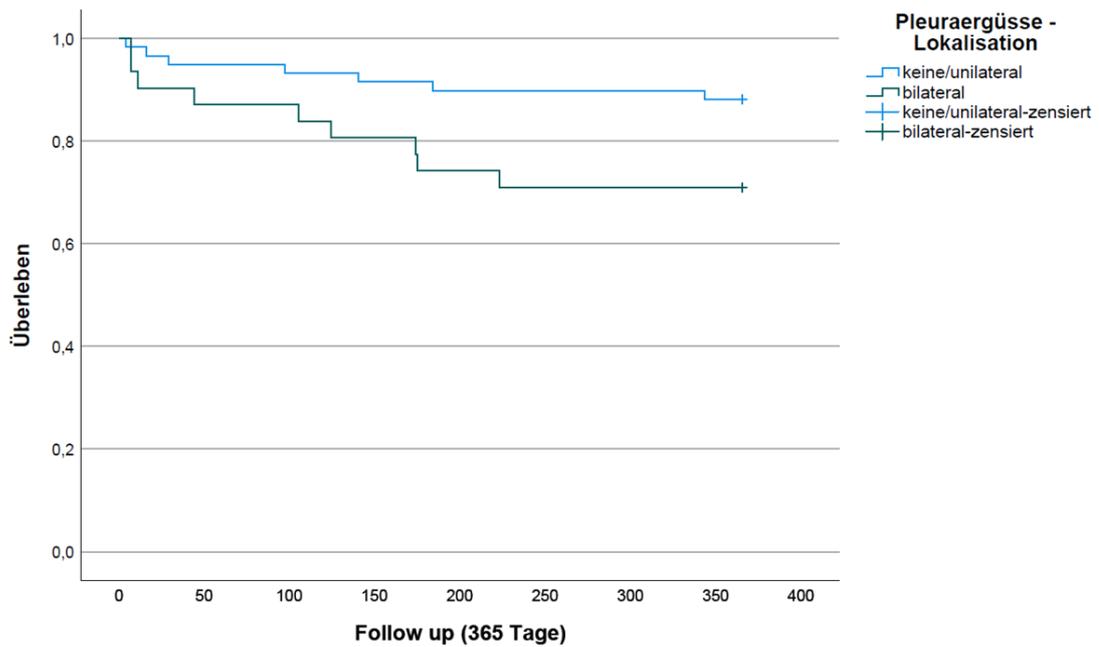


Anzahl gefährdeter Patienten:

— Keine/ wenig/unilat. PEs	57	54	53	52	51	51	51	50	50
— moderat bis schwer/ bilat. PEs	33	29	29	27	25	24	24	24	24

Abbildung 10: 1-Jahres-Überleben bei keinen, geringen oder unilateralen versus moderaten bis schweren oder bilateralen Pleuraergüssen.

Für die Patienten mit AP der Subkohorte Halle ($n = 90$) konnte das 1-Jahres-Überleben aus den elektronischen Patientenakten bestimmt werden. Innerhalb von 365 Tagen nach Krankenhausaufnahme verstarben 16/90 Patienten (18%). 33 von 90 Patienten (36,7%) wiesen in der CECT, die im Median zwei Tage nach Krankenhausaufnahme angefertigt wurde, moderate bis schwere oder bilaterale PEs auf. Bei 57/90 Patienten (63,3%) konnten in der CECT keine oder nur geringe oder unilaterale PEs nachgewiesen werden, davon verstarben 7 Patienten (7/57, 12,3%). Von den Patienten mit moderaten bis schweren oder bilateralen PEs verstarben 9 (9/33, 27,3%). Der Log-Rank-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das 1-Jahres-Überleben beider Gruppen ($p = 0,09$). AP = Akute Pankreatitis, CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, PE = Pleuraerguss, Unilat., bilat. = unilateral, bilateral.



Anzahl gefährdeter Patienten:

— Keine/ unilateral	59	56	55	54	53	53	53	52	52
— Bilateral	31	27	27	25	23	22	22	22	22

Abbildung 11: 1-Jahres-Überleben bei keinem oder unilateralem Pleuraerguss versus bei bilateralen Pleuraergüssen (nach Luiken et al. 2022, 9).

Abgebildet ist die Kaplan-Meier Kurve von Patienten mit keinem oder unilateralem PE (n = 59) im Vergleich zu Patienten mit bilateralen PEs (n = 31) bei AP. Die Sterbedaten lagen für die Subkohorte Halle (n = 90) vor. Die CECT fand im Median zwei Tage nach Krankenhausaufnahme statt. Innerhalb von 365 Tagen nach Krankenhausaufnahme verstarben 16 Patienten (18%). Von den Patienten mit keinen oder unilateralen PEs verstarben 12% (7/59), wohingegen von den Patienten mit bilateralen PEs 29% (9/31) verstarben. Der Log-Rank-Test ergab ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben der Patienten mit bilateralen PEs im Vergleich zu den Patienten mit unilateralem oder keinem PE (p = 0,04). AP = Akute Pankreatitis, CECT = Contrast enhanced computed tomography = Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, PE = Pleuraerguss.

5 Diskussion

Die AP bleibt trotz aller Verbesserungen des Therapieregimes eine sehr häufige gastrointestinale Erkrankung, die zum Teil letal verläuft. Zwar wurden bereits Scores zur Schweregrad-Einschätzung der AP entwickelt, jedoch haben diese zum Teil keine ausreichend zuverlässige Vorhersagekraft bewiesen. Außerdem beruhen noch viele der vor 2012 entwickelten Scores, wie der BISAP oder der PANC3, auf der mittlerweile veralteten Definition der schweren AP der ursprünglichen Atlanta Klassifikation. Im Rahmen dieser internationalen und multizentrischen Studie wurden daher die bildmorphologisch früh identifizierbaren pleuropulmonalen Pathologien der CECT untersucht, um neue oder spezifischere Variablen zu ermitteln, die die Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs der AP in der Zukunft verbessern sollen. (Bollen et al. 2012, 616; Mounzer et al. 2012, 1479; Wu et al. 2008, 1698; Brown et al. 2007, 855–857)

5.1 Vergleich von Patientenkollektiv und klinischen Daten mit anderen Studien

Das im Rahmen dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv aus dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018 setzt sich aus 358 Patienten aus sieben verschiedenen Zentren zusammen. Das gesamte Patientenkollektiv besteht zu 41,1% aus einer milden AP, zu 46,1% aus einer moderaten AP und zu 12,8% aus einer schweren AP. In einer jüngeren Studie durch He et al. (2021) zur Fragestellung, welche Faktoren die Schwere der AP bei älteren Patienten beeinflussen, lag zwar der Anteil an milden APs mit 68,2% deutlich höher, der Anteil an schweren AP-Verläufen war allerdings mit 11,6% sehr ähnlich zu dieser Studie (He et al. (2021), 185). Laut Forsmark et al. (2016) entwickeln meist circa 20% der Patienten einen schweren Verlauf der AP und 80% der Patienten weisen eine milde oder moderate AP auf (Forsmark et al. 2016, 1974). Da der Schweregrad der AP durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird (Zhou et al. 2019, 7; Dobszai et al. 2019, 742; Szakács et al. 2019, 7–8), variieren die Schweregradverteilungen der AP in unterschiedlichen Studien. Das Versterben während des Krankenhausaufenthaltes betrug in unserer Studie 5,6%, wobei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf deutlich häufiger verstarben. Auch Forsmark et al. beschreiben eine Sterblichkeit zwischen 2% bis 30%, je nach Schweregrad der AP (Forsmark et al. 2016, 1974).

Durch die europäische Zusammensetzung sind die Ergebnisse dieser Studie eher repräsentativ als Ergebnisse einer unizentrischen Studie. Dies wird noch dadurch verstärkt, dass Länder aus verschiedenen geografischen Regionen vereint werden

(Norden: Schweden, Finnland; Osten: Bulgarien, Estland, Litauen; Süden: Spanien; Westen: Deutschland), was nicht nur Besonderheiten verschiedener Genpools ausgleicht, sondern auch die Übertragung der Ergebnisse auf andere europäische Regionen zulässt. Die Häufigkeitsverteilung der Ätiologie der AP (biliär > alkoholisch > idiopathisch) in dieser Studie steht in Kongruenz zu einem strukturierten Review von Roberts et al. Darin wurden Studien zur Inzidenz und Ätiologie der AP aus den Jahren 1989 bis 2015 systematisch ausgewertet. Die biliäre und alkoholische Genese der AP waren ebenfalls am häufigsten, wobei es deutliche regionale Unterschiede gab (Roberts et al. 2017, 155). Wie in genannter Studie ist auch in dieser Studie zum Beispiel für Finnland und Bulgarien die alkoholische Genese am häufigsten angegeben, für Spanien und Deutschland die biliäre (Roberts et al. 2017, 165). In Bezug auf die einzelnen Länder stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit genanntem Review größtenteils überein, sodass das Patientenkollektiv dieser Studie im Blick auf die Ätiologie der AP für die europäischen Zentren repräsentativ ist.

5.2 Pleuropulmonale Veränderungen in der Schnittbildgebung

Insgesamt zeigten 81% der Patienten pleuropulmonale Veränderungen in der CECT der Frühphase der AP. In vergangenen Studien lag die Prävalenz zum Vergleich nur bei circa 14% bis 48% (Dombernowsky et al. 2016, 757; Talamini et al. 1999, 9; Peng et al. 2020, 456; Rathnakar et al. 2017, 11; Lankisch et al. 1994, 1849–1851; Chelliah et al. 2019, 522).

Meist wurde die Menge an PEs respektive an pleuropulmonalen Veränderungen in diesen früheren Studien jedoch mit Hilfe eines Röntgen-Thorax ermittelt, welches im Vergleich zu der Bildgebung durch eine CECT deutlich weniger sensitiv ist (Ashton-Cleary 2013, 153). Des Weiteren fand die Bildgebung bei diesen älteren Studien meist noch frühzeitiger im Erkrankungsverlauf statt. Die unterschiedlichen Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass die PE-Menge und andere pleuropulmonale Veränderungen im Verlauf der AP zunehmen (Huang et al. 2019, 1032). So wurden zum Beispiel in einer Studie von Raghu et al. über den gesamten Krankheitsverlauf der AP hinweg bei 90% der Patienten PEs festgestellt (Raghu et al. 2007, 181). Zusätzlich muss beachtet werden, dass pleuropulmonale Veränderungen vermehrt im Rahmen eines schweren Krankheitsverlaufs auftreten, so wie es durch mehrere Studien und ebenfalls durch diese Arbeit belegt werden konnte. Ein unterschiedlicher Anteil von Patienten mit einer schweren AP am Gesamtkollektiv kann so eine verschiedene Prävalenz der pleuropulmonalen Veränderungen verursachen. (Heller et al. 1997, 223)

Eine Forschungsgruppe um Peng analysierte 2020 in einer unizentrischen Studie CECTs, die innerhalb der ersten zwei Tage nach Symptombeginn angefertigt worden sind. Bei insgesamt 309 AP-Patienten waren laut Peng in 40% der Fälle PEs und in 48% pulmonale Konsolidierungen nachweisbar, womit diese Ergebnisse näher an den ermittelten Prävalenzen dieser Studie liegen. In der Studie durch Peng et al. 2020 ergab sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen einem größeren PE-Volumen und pulmonalen Konsolidierungen mit dem Auftreten einer schweren AP und Organversagen, was sich mit den Ergebnissen dieser Studie deckt. Anders als in dieser Arbeit ist jedoch keine multivariable Analyse durchgeführt worden. (Peng et al. 2020, 456–460)

Als unabhängige Prädiktoren eines schweren Verlaufs wurden bereits in früheren Studien PEs identifiziert. Daher wurden sie Teil verschiedener Scores zur Prognoseabschätzung im frühen Krankheitsstadium wie zum Beispiel dem PANC3 Score zur Einschätzung eines schweren Verlaufs der AP und dem BISAP, mit dem die Krankenhausletalität vorhergesagt werden kann. Zu berücksichtigen ist dabei, dass der PANC3 Score das Auftreten von PEs mittels Röntgen-Thorax anhand von 389 Patienten bestimmte, wohingegen der BISAP Index auf einer großen populations-basierten Datenbank mit Einschluss von >30.000 Patienten mit AP basiert, in der PEs mittels Röntgen-Thorax oder CECT identifiziert worden waren. (Brown et al. 2007, 855–857; Wu et al. 2008, 1698)

Die Korrelation von PEs mit dem Schweregrad der AP scheint im Allgemeinen stark ausgeprägt zu sein. Eine prospektive Vergleichs-Studie unter Mounzer et al. 2012 verdeutlichte allerdings, dass die verschiedenen prognostischen Scores das Entstehen von persistierendem Organversagen bei AP zum Zeitpunkt der Aufnahme nur mäßig akkurat vorhersagen (Mounzer et al. 2012, 1479). Jüngere Studien zur Aussagekraft des PANC3 Scores weisen zwar eine hervorragende Spezifität von 96,4% bis 100% nach, jedoch liegt die Sensitivität der Bestimmung eines schweren AP-Verlaufs bei nur 50% bis 75% (BEDUSCHI et al. 2016, 7; Shah et al. 2017, 57).

Da das alleinige Auftreten von PEs ungeachtet ihrer Lokalisation oder Menge in dieser Studie keinen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere AP darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass PEs bezüglich ihrer prognostischen Signifikanz genauer differenziert werden müssen. Entsprechend können kleinere, einseitige PEs vermutlich vernachlässigt werden und sollten nicht in prognostische Scores einfließen. Ein spezifischer Einschluss von prognoserelevanten PEs, also zum Beispiel der Einschluss bilateraler und größerer PEs, könnte die prognostische Genauigkeit der Scores verbessern.

Die in dieser Studie generierten Daten zeigen zudem zum ersten Mal, dass bilaterale und/oder moderate bis schwere PEs, die in der frühen Phase der AP detektiert werden,

unabhängige Prädiktoren eines schweren Verlaufs der AP sind. In Übereinstimmung dazu konnten Peng et al. zeigen, dass allein die Menge an PEs eine vergleichbare prognostische Aussagekraft wie der APACHE II und BISAP Index aufweist (Peng et al. 2020, 461).

In dieser Arbeit konnte außerdem gezeigt werden, dass weder eine pleurale KM-Aufnahme, noch die häufig zu beobachtenden Dystelektasen einen prädiktiven Faktor für eine schwere AP darstellen. Die pleurale Kontrastmittelanreicherung bei einem entzündlichen Pleuraerguss (Empyem) ist zwar als Begleiterscheinung bei AP beschrieben (Kumar et al. 2019, 72), in der gängigen Literatur ist jedoch kein Hinweis darauf zu finden, dass sie mit dem Schweregrad der AP korreliert. Bezüglich der Dystelektasen ist davon auszugehen, dass sie für die Berechnungen zu unspezifisch sind, da sie konsekutiv durch eine Vielzahl von Ursachen (u.a. Zwerchfellbewegungsstörung oder große, lungenkomprimierende PEs, schmerzbedingte Hypoventilation) hervorgerufen werden können (Browne und Pitchumoni 2006, 7089; Shipe et al. 2019, 577). Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der Studie um Raghu et al., in der bei Patientenaufnahme bestehende Atelektasen keinen Zusammenhang mit der Entwicklung eines respiratorischen Versagens und der Mortalität und somit eines schwereren Verlaufs aufwiesen (Raghu et al. 2007, 184).

Auch ein linksseitiger Zwerchfellhochstand hat sich in dieser Studie als nicht statistisch signifikant erwiesen. Bezüglich der Zwerchfellbeeinträchtigung im Rahmen einer AP liegen bisher nur Tiermodelle vor. So wurde bereits im Nagetiermodell eine reduzierte Zwerchfellbewegung bei schwerer AP festgestellt, welche die häufig zu beobachtende Zwerchfellerhöhung und konsekutiven Minderbelüftungen in kaudalen Lungenabschnitten begründen könnten (Matuszczak et al. 1999, 1627).

Interessant bei der Betrachtung der untersuchten pleuropulmonalen Veränderungen ist auch, dass PEs, Dystelektasen und KM-Aufnahme bei schwerer AP im gesamten Kollektiv eher linksseitig und in keinem Fall unilateral rechtsseitig auftraten. Diese Auffälligkeit entspricht den Beobachtungen anderer Studien, dass PEs bei AP eher links- als rechtsseitig auftreten (Heller et al. 1997, 223–224; Peng et al. 2020, 456). Der pathophysiologische Hintergrund für diese Besonderheit konnte bisher nicht geklärt werden.

5.3 Vorbekannte chronische Lungenerkrankungen

Im Rahmen der multivariablen Analyse dieser Studie konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass vorbekannte CLDs, wie zum Beispiel COPD oder Asthma, einen

unabhängigen Prädiktor einer schweren AP darstellen. Beachtlich ist, dass dieser Parameter außer im APACHE II Score (dort in Form einer erhöhten Punktzahl bei schwerer COPD oder im Sinne einer chronischen Hypoxie, wie sie im Spätstadium einer schweren COPD auftreten kann) kein Teil der üblichen klinischen Scoring Systeme von AP-Patienten ist (Huber und Schmid 2007, 1835; Iyer et al. 2020, 210; Iyer et al. 2020, 217).

Durch He et al. wurde jüngst eine Studie durchgeführt, in der Risikofaktoren einer moderaten und schweren AP bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) untersucht wurden. He stellte ebenfalls eine Assoziation zu höheren Schweregraden der AP bei vorbestehenden Lungenerkrankungen (OR = 7,1) und PEs (OR = 5,0) neben dem bekannten Prädiktor des gesteigerten Serumhämatokrits (OR = 3,7) fest. (He et al. (2021), 186)

Auch in der Studie von Dombernowski et al. aus 2016 hat die univariable Analyse CLDs als Prädiktor für respiratorisches Versagen ergeben (Dombernowsky et al. 2016, 758). Gleichfalls bestätigte eine weitere Studie um Szakács (2019) diese Korrelation. Sein Team hat ebenfalls die Rolle von Komorbiditäten bei AP untersucht und festgestellt, dass CLDs und Diabetes ohne Komplikationen wie einer Neuro- oder Nephropathie mit einer höheren Rate an systemischen Komplikationen und der Entwicklung von respiratorischem, renalem oder kardialen Versagen einhergehen (Szakács et al. 2019, 6). Eine direkte Korrelation mit dem Schweregrad der AP nach der revidierten Atlanta Klassifikation erfolgte in genannten Studien jedoch nicht.

Zusammenfassend scheint die respiratorische Insuffizienz als das häufigste Organversagen bei AP besonders relevant für die Prognosebestimmung zu sein (Mofidi et al. 2006, 740; Dombernowsky et al. 2016, 759; He et al. (2021), 186; Wig et al. 2009, 272).

5.4 1-Jahres-Überlebensanalyse

In dieser Studie konnte das 1-Jahres-Überleben der Subkohorte Halle bestimmt werden (Follow-up bis 365 Tage nach Krankenhausaufnahme, $n = 90$). Der Vergleich der Patienten der Subkohorte Halle mit den Patienten des übrigen Gesamtkollektivs ergibt zwar geringfügige Differenzen zu Gunsten des männlichen Geschlechts sowie Unterschiede in der Genese der AP und der Prävalenz von CLDs. Jedoch gibt es keine signifikanten Unterschiede bei der BMI-Verteilung und der Anzahl an schweren Krankheitsverläufen. Auch wird insbesondere die Altersstruktur des übrigen Patientenkollektivs nahezu identisch durch die Subkohorte abgebildet. Patientenalter und Schweregrad der AP können die Sterblichkeit bei AP signifikant erhöhen, daher ist deren Ähnlichkeit im Gruppenvergleich von besonderer Bedeutung (Márta et al. 2019, 8;

Forsmark et al. 2016, 1974). Auch ein erhöhter BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ wird zum Beispiel im PANC3 als Prädiktor für einen schwereren Verlauf und somit einer erhöhten Sterblichkeit der AP angegeben (Brown et al. 2007, 855–857), sodass die ausgeglichene BMI-Verteilung der verglichenen Gruppen essentiell ist. Die Relevanz des Patientengeschlechts für einen schweren Verlauf wurde bisher mit uneinheitlichen Ergebnissen untersucht. Eine prospektive Studie um Lankisch kam 2001 zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere AP darstellt (Lankisch et al. 2001, 2473). Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der 1-Jahres-Überlebensberechnungen der Subkohorte auch für das Restkollektiv unserer Studie repräsentativ und übertragbar sind.

Eine populationsbasierte dänische Kohortenstudie von Knudsen et al. aus dem Jahr 2020, in der mehr als 47.000 Patienten aus einem Zeitraum von 1988 bis 2018 untersucht wurden, hat unter anderem die 30- bis 365-Tage-Mortalitätsraten bestimmt und nach Alter, Geschlecht und Komorbiditäten adjustiert. Das Langzeit-Mortalitätsrisiko (31-365 Tage) lag in genannter Studie für den Zeitraum von zuletzt 2013 bis 2017 bei 6,0%. (Knudsen et al. 2020, 1334) Damit liegt die 365-Tage-Mortalität unserer Studie mit 17,8% wesentlich höher. Auch Hazra und Gulliford berichten in ihrer populations-basierten Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich von 1990 bis 2013 von nur 7,5% Todesfällen im Zeitraum bis 365 Tage nach Diagnose der AP (Hazra und Gulliford 2014, e298). Generell schwanken die Mortalitätsangaben bei AP in der Literatur jedoch beträchtlich und die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund der kleinen Ereigniszahl nur eingeschränkt anwendbar.

Die bereits diskutierten Beobachtungen der uni- und multivariablen Analysen dieser Studie werden durch die 1-Jahres-Überlebensberechnungen der Patientengruppe aus Halle untermauert, bei der bilaterale PEs signifikant mit einem verschlechterten 1-Jahres-Überleben einhergehen (Log-Rank-Test: $p = 0,04$). Bemerkenswerterweise gab es in dieser Subgruppe auch eine Tendenz des schlechteren 1-Jahres-Überlebens bei Berechnung mit den Variablen moderate bis schwere oder bilaterale PEs sowie CLDs (in beiden Fällen $p = 0,07$), letztere Variablen blieben somit knapp über dem statistischen Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Am ehesten ist dies auf die relativ geringe Patientenzahl der untersuchten Stichprobe zurückzuführen. Betrachtet man beide Variablen gemeinsam, ergibt sich zwar im Log-Rank-Test eine eindeutige Signifikanz von $p < 0,001$ für ein schlechteres 1-Jahres-Überleben, jedoch trifft diese Kombinationsvariable, bei der zusätzlich zu einer vorbekannten CLD im frühen AP-Verlauf moderate bis schwere oder bilaterale PEs in der CECT aufgetreten sind, nur auf fünf der 90 Patienten zu.

Dementsprechend besteht nur ein vager statistischer Zusammenhang, der ohne weitere Studien mit größerer Patienten- und Ereigniszahl nicht aussagekräftig genug ist.

Die bereits genannte Populationsstudie um Knudsen et al. bestätigt ebenfalls, dass Komorbiditäten, wie COPD das Risiko der Mortalität über 365 Tage substantiell erhöhen (Knudsen et al. 2020, 1335). Auch die in 5.3 angeführte Studie von Szakács et al. konnte zeigen, dass CLDs mit einer erhöhten Rate an systemischen Komplikationen assoziiert sind, wodurch auch die Mortalität, insbesondere in Kombination mit einem höheren Alter, steigt (Szakács et al. 2019, 6–8).

Dombernowski et al. belegen in ihrer Untersuchung ähnliche Tendenzen für das Überleben bis 30 Tage nach Krankenhausaufnahme. Diejenigen Patienten, die im Laufe der AP ein respiratorisches Versagen erlitten, wiesen in ihrer Studie eine erhöhte 30-Tage-Mortalität auf. Unabhängige Prädiktoren des respiratorischen Versagens waren dabei das Alter sowie Nikotinkonsum (Rauchen) in der Vorgeschichte. Allerdings erwies sich das Vorbestehen einer COPD nur in der univariablen, nicht jedoch in der multivariablen Analyse, mit einem schlechteren Überleben assoziiert. (Dombernowsky et al. 2016, 759) Eine tiefergehende Kurzzeit-Überlebensanalyse wie von Dombernowski et al. konnte in unserer Studie wegen zu kleiner Fallzahlen bei einer kürzeren Nachbeobachtungszeit nicht aussagekräftig durchgeführt werden. Generell lässt sich jedoch feststellen, dass die Kurzzeit-Mortalität bis 30 Tage nach Krankenhausaufnahme in unserer Studie 6,7% betrug und somit nah an den Ergebnissen der Studie von Knudsen et al. lag (30-Tage-Mortalität in den Jahren 2013 bis 2017: 6,3% (Knudsen et al. 2020, 1334)).

5.5 Pathophysiologie der pleuropulmonalen Veränderungen bei akuter Pankreatitis

Ein Erklärungsansatz für die zugrunde liegende Pathophysiologie der respiratorischen Beteiligung bei Vorliegen einer AP ist eine systemische Entzündungsreaktion. Durch die Entzündung werden vasoaktive und proinflammatorische Substanzen frei, welche die Permeabilität der Lungenbarriere erhöhen können. Durch die erhöhte Durchlässigkeit kann es zu einem Flüssigkeitseinstrom in die Alveolen kommen. (Dombernowsky et al. 2016, 759) Auch entzündliche Prozesse in der Nähe des Zwerchfells können zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität führen, wodurch proteolytische Enzyme aus dem Pankreassekret die Lunge direkt schädigen können (Chelliah et al. 2019, 523; Browne und Pitchumoni 2006, 7089). Eine seltenere Ursache für PEs, die dann üblicherweise sehr ausgeprägt in Erscheinung treten, ist eine pankreatikopleurale Fistel (Iyer et al.

2020, 213). Diese respiratorische Beteiligung wird zusätzlich durch pleuropulmonale Pathologien wie große oder bilaterale PEs verstärkt. Als Konsequenz dessen kann respiratorisches Versagen resultieren, was wiederum einen schwereren individuellen Krankheitsverlauf mit höherer Sterbewahrscheinlichkeit nach sich zieht. Im Laufe der Jahre sind letztlich verschiedene Konzepte entwickelt worden, die die Pathophysiologie respiratorischer Beeinträchtigung im Rahmen der AP erklären sollen. Um das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen zu vertiefen sind jedoch noch weitere Forschungsanstrengungen nötig.

5.6 Limitationen der Studie

Als Hauptverursacher der Limitationen dieser Studie ist vorrangig das retrospektive Studiendesign zu nennen. Eine lückenhafte Dokumentation in den elektronischen Patientenakten in der Vergangenheit führte dazu, dass die Erhebung einiger Parameter, wie zum Beispiel ob zum Erkrankungszeitpunkt oder zuvor ein Nikotinkonsum bestand, nicht weiter erhoben werden konnten. Darüber hinaus muss im Rahmen einer retrospektiven Datenakquisition auf die Vollständigkeit der Daten vertraut werden. Es ist möglich, dass zum Beispiel nicht alle vorbekannten CLDs in den elektronischen Akten erfasst wurden. Weiterhin konnten die Patientendaten durch das retrospektive Design und die anonymisierte Datenübernahme aus anderen Zentren nicht rückblickend auf Korrektheit geprüft und um Parameter, wie zum Beispiel vorbestehende Zwerchfellbewegungsstörungen, ergänzt werden. Zusätzlich war nur in Ausnahmefällen dokumentiert, wann die Symptome begannen, sodass sich die Analysen auf den Zeitpunkt der CECT-Anfertigung nach Krankenhausaufnahme beschränken, wodurch der zeitliche Abstand zwischen Symptombeginn und Krankenhausaufnahme unklar bleibt. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ergibt sich aus der bereits abgeschlossenen Datenerhebung und anonymisierten Datenübermittlung des Pankreas2000-Patientenkollektivs. Sie führte dazu, dass die 1-Jahres-Mortalität und die genaue Art der bei Krankenhausaufnahme vorliegenden CLD auch nachträglich nicht für das Gesamtkollektiv ermittelt werden konnten.

Dadurch, dass nur jene Patienten inkludiert wurden, bei denen eine CECT in den ersten zehn Tagen nach Krankenseinweisung angefertigt wurde, könnte eine Auswahlverzerrung („selection bias“) vorliegen. Die Verzerrung könnte dadurch entstehen, dass eine CECT meist nur bei schwerem Krankheitsverlauf oder Komplikationen in der Frühphase angefertigt wird. Entsprechend wäre der Anteil schwerer Verläufe der AP in dieser Untersuchung überrepräsentiert. Demgegenüber steht jedoch der bereits diskutierte durchschnittliche Anteil an schweren Verläufen im

Gesamtkollektiv im Vergleich zu anderen Studien. Da die Gründe für die Anfertigung der CECT nicht bekannt sind, lässt sich nicht abschließend beurteilen, wie stark die Verzerrung tatsächlich ausfällt. Ebenfalls sollte man in diesem Zusammenhang festhalten, dass im klinischen Alltag häufig schon sehr früh CECTs durchgeführt werden, da die Bildgebung eine schnelle Einordnung von unklaren Schmerzzuständen zum Beispiel in der Notaufnahme oder den Ausschluss von wichtigen Differentialdiagnosen wie Gallensteinen oder Tumoren ermöglicht. Avanesov et al. halten eine initiale CECT bei Patienten mit unklaren Bauchschmerzen und fehlender dreifacher Lipaseerhöhung für sinnvoll, um andere abdominale Pathologien ausschließen und schwere Komplikationen einer AP detektieren zu können (Avanesov et al. 2017, 285). Auch laut aktueller Leitlinie (2022) sollte eine CECT als klärende Bildgebung angewendet werden, allerdings nur, wenn keine mindestens dreifache Lipaseerhöhung vorliegt und wenn eine anschließende transabdominale Sonografie einen unklaren Befund ergibt (Beyer et al. 2022, Kap. 3.1.3.).

Erschwerend zur teilweise unvollständigen Dokumentation in der Vergangenheit kam, dass in den meisten Fällen nur die kranial miterfassten Abschnitte einer abdominalen CECT analysiert werden konnten. Dadurch konnten pleuropulmonale Pathologien der apikalen Lungenabschnitte nicht beurteilt werden, sodass zum Beispiel pneumonische Infiltrate nicht als bildmorphologisch sichtbarer Parameter in die Untersuchung aufgenommen wurden. Des Weiteren kann durch die meist unvollständige Lungenabbildung in der CECT nicht zwischen verschiedenen Ursachen für die pleuropulmonalen Pathologien differenziert werden. Da keine radiologischen Voruntersuchungen in die Auswertung der CECTs einbezogen wurden, bleibt in diesem Studiendesign außerdem unbeachtet, ob eventuell manche der beobachteten bildmorphologischen Veränderungen bereits vorbestehend waren. Allerdings lassen die statistisch signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit darauf schließen, dass die Beurteilung der basalen Lungenabschnitte im CECT ausreichend ist.

Des Weiteren wurde nach Auswertung von circa 15% des Gesamtkollektivs die HE-Bestimmung verlassen, da die in der CECT erfasste PE-Menge in vielen Fällen zu gering für das mit dem Radiologen geplante Vorgehen war. Die Notwendigkeit, mehrere HEMessungen pro PE durchzuführen, erhöhte das Risiko falsch-hohe HE zu messen, da insbesondere bei geringen PEs die Dichtewerte durch unmittelbar angrenzende, dichte angehobene Strukturen (z.B. verdickte Pleura, Rippen) überlagert werden. Dementsprechend kann diese Studie keine Aussage zum Einfluss der Ergussqualität auf den Schweregrad der AP leisten.

Bezüglich der Überlebensanalyse muss beachtet werden, dass die 1-Jahres-Überlebensraten nur für die Subgruppe Halle (n = 90) erhoben werden konnten. Dabei limitiert eine relativ kleine Ereignisrate (16 Todesfälle) die Interpretation der Ergebnisse. Die kleine Ereignisrate war auch dafür ausschlaggebend, dass in dieser Studie keine Kurzzeit-Überlebensanalyse durchgeführt wurde.

Diesen Limitationen kann man gegenüberstellen, dass das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv verhältnismäßig groß ist. Zum Beispiel haben ähnlich konzipierte Studien mit 60 (Raghu et al. 2007, 178), 162 (Heller et al. 1997, 223) oder 198 Patienten (He et al. (2021), 185) eher ein kleineres und mit 359 Patienten (Dombernowsky et al. 2016, 757) ein nahezu gleich großes Patientenkollektiv untersucht. Ein weiterer bedeutender Vorteil ergibt sich durch die multizentrische Zusammensetzung dieses Patientenkollektivs, wodurch die Ergebnisse deutlich an Repräsentativität gewinnen.

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Diese Arbeit bietet einen Ansatz zur Einschätzung von Schweregrad und Überleben bei Patienten mit erstmalig aufgetretener AP. Anders als in bisherigen Scoring-Systemen wurden in dieser Arbeit ausschließlich CECTs (und keine Röntgenaufnahmen) analysiert und die revidierte Atlanta Klassifikation zur Schweregrad-Klassifizierung angewandt.

Unbestritten ist, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von frühen pleuropulmonalen Veränderungen und einem schwereren Verlauf der AP gibt und dass ein schwerer Verlauf mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht. Diese pleuropulmonalen Veränderungen sollten jedoch stärker spezifiziert in die Verlaufsbeurteilung der Patienten eingehen. Zusätzlich sollte ein Fokus auf vorbestehende CLDs in der Anamnese gelegt werden. Beide Aspekte können bereits in der Frühphase der AP ermittelt werden, wodurch man Risikopatienten für einen schweren Krankheitsverlauf frühzeitig identifizieren und diese gezielt überwachen kann.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist davon auszugehen, dass der basale Anschnitt des Thorax in der abdominellen CECT im frühen Verlauf ausreicht, um die Lunge bezüglich möglicher Pathologien zu beurteilen. Um dem verantwortungsvollen Einsatz ionisierender Strahlung sowie intravenösem KM Rechnung zu tragen, sollte daher bei fehlender zusätzlicher Fragestellung auf die Anfertigung einer vollständigen Thorax-CT verzichtet werden. Initiale Untersuchungen und Folgeuntersuchungen der Pleura können im Klinikalltag außerdem mit Hilfe einer Sonographie erfolgen. Sie ist sicher, schnell und bezüglich der diagnostischen Aussagekraft beinahe äquivalent zu einer CECT-Untersu-

chung (Ashton-Cleary 2013, 153). Dementsprechend ist es gegebenenfalls empfehlenswert, PEs in der Frühphase der AP routinemäßig sonographisch zu beurteilen, um das Risiko eines schweren Verlaufs zu ergründen.

Inwieweit ein voraussichtlich schlechtes Outcome hinsichtlich des Schweregrads oder des Überlebens der AP durch therapeutische Maßnahmen wie zum Beispiel inhalative Therapie, PE-Punktionen oder eine PE-Drainage abzuwenden ist, sollte in weiteren Studien prospektiv-interventionell adressiert werden. Auch die Bedeutung der in dieser Studie beleuchteten pleuropulmonalen Veränderungen für das Kurzzeit-Überleben sollte in größeren, prospektiven Studien näher untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Die AP ist eine der häufigsten Ursachen für gastrointestinale Krankenhausaufnahmen. Im Falle eines schweren Verlaufs liegt die Sterblichkeit je nach Literaturangabe bei circa 40%, wobei das respiratorische System am häufigsten versagt. Im klinischen Alltag etablierte Scores wie der PANC3 oder der BISAP, die zur Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs der AP eingesetzt werden, besitzen nur eine mäßige prädiktive Aussagekraft. Außerdem beruhen sie auf einer mittlerweile veralteten Schweregrad-Definition der AP und inkludieren weniger sensitive Röntgen-Bildgebung statt kontrastmittelverstärkter CT-Bildgebung. Aufgrund der hohen klinischen und ökonomischen Relevanz insbesondere der schweren AP, der steigenden Inzidenz der Erkrankung sowie der häufigen pulmonalen Beteiligung, ist das Ziel dieser Studie, Prävalenz und prognostische Relevanz von frühen pleuropulmonalen Pathologien in der CECT sowie von vorbestehenden CLD für den schweren Verlauf einer AP und für die Langzeit-Mortalität zu bestimmen.

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzt sich aus sieben europäischen Studienzentren zusammen (Universitätsklinik Halle, Januar 2010 bis Dezember 2018, n = 90 und Pankreas2000-Kollektiv, Januar 2012 bis Januar 2013, n = 268). Alle Patienten, die eine erste Episode einer AP erlitten und bei denen innerhalb der ersten zehn Tage nach Krankenhausaufnahme eine CECT angefertigt wurde, in der die kaudalen Lungenabschnitte mitabgebildet waren, wurden in die Studie inkludiert. Zusätzlich zu der jeweils ersten CECT des Krankenhausaufenthalts wurden die elektronischen Patientenakten ausgewertet. Korrelationen zwischen einer schweren AP und den erhobenen Parametern wurden mittels univariabler Analyse ermittelt. Anschließend wurden die unabhängigen Prädiktoren eines schweren Verlaufs der AP mittels einer multivariablen Analyse berechnet. Für das Patientenkollektiv des Studienzentrums Halle konnte zudem retrospektiv der Vitalstatus bis 365 Tage nach Krankenhausaufnahme ermittelt werden, sodass mit Hilfe von Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Tests der Einfluss der pleuropulmonalen Veränderungen auf das 1-Jahres-Überleben bestimmt werden konnte.

Insgesamt wurden 358 Patienten in die Studie inkludiert, 12,8% von ihnen erlitten einen schweren Krankheitsverlauf. Eine CECT erfolgte im Median zwei Tage (IQR 1 – 3 Tage) nach Krankenhausaufnahme. Darin zeigten insgesamt 81% der Patienten pleuropulmonale Pathologien wie PEs, Dystelektasen, einen linksseitigen Zwerchfellhochstand oder eine pleurale KM-Aufnahme. Die am häufigsten detektierten pleuropulmonalen Veränderungen in der Bildgebung waren Dystelektasen in 76,3% und

PEs in 54,5%. Eine Zwerchfellerhöhung und eine KM-Aufnahme traten mit 10% und 12% deutlich seltener auf. Bei 8,7% des Gesamtkollektivs wurden vorbestehende CLDs wie COPD, Asthma, Fibrose oder ein Emphysem dokumentiert. CLDs, Dystelektasen und PEs (insbesondere bilaterale oder moderate bis schwere PEs) zeigten eine signifikante Assoziation zu einer schweren AP. Als unabhängige Prädiktoren einer schweren AP erwiesen sich in der multivariablen Analyse moderate bis schwere oder bilaterale PEs (OR = 4,16, 95% CI = 2,05 – 8,45, $p < 0,001$) sowie eine vorbestehende CLD (OR = 2,93, 95% CI = 1,17 – 7,32, $p = 0,022$). Dieser Effekt konnte auch in der alters- und geschlechtsadjustierten multivariablen Analyse bestätigt werden.

Da die Sterbedaten nur für das Patientenkollektiv Halle erhoben werden konnten, erfolgte ein Gruppenvergleich dieser Kohorte mit dem restlichen Patientenkollektiv der Studie, um zu prüfen, ob die Ergebnisse der Überlebensanalyse auf das gesamte Patientenkollektiv übertragbar sind. Mit Ausnahme der Geschlechterverteilung und der Ätiologie der AP (mehr männliche Patienten und seltener eine alkoholische Ätiologie der AP in der Halle-Kohorte), zeigte sich in der univariablen Analyse kein signifikanter Gruppenunterschied, insbesondere nicht in der Alters- und BMI-Struktur sowie der Schweregradverteilung der AP beider Gruppen. Innerhalb von 365 Tagen nach Krankenhausaufnahme verstarben 17,8% (16/90) der Patienten nach im Median 104 Tagen. Zehn der 16 verstorbenen Patienten (62,5%) litten an einer schweren AP. Die Patienten mit einer schweren AP zeigten ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben im Vergleich zu den Patienten mit einer milden oder moderaten AP (Log-Rank-Test: $p < 0,0001$). Auch die Patienten mit bilateralen PEs in der CECT im Vergleich zu Patienten mit unilateralen oder keinen PEs hatten eine signifikant schlechtere 1-Jahres-Überlebensrate (Log-Rank-Test: $p = 0,04$). Bei den Patienten, auf die die zuvor ermittelten unabhängigen Prädiktoren der schweren AP zutrafen, bestand zwar eine Tendenz zu einem schlechteren 1-Jahres-Überleben, die Signifikanzschwelle wurde jedoch knapp überschritten.

Die Korrelation von PEs mit dem Schweregrad der AP scheint im Allgemeinen stark ausgeprägt zu sein. Da das alleinige Auftreten von PEs ungeachtet ihrer Lokalisation oder Menge in dieser Studie jedoch keinen unabhängigen Risikofaktor für eine schwere AP darstellte, legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass kleinere, einseitige PEs vermutlich vernachlässigt werden können. Stattdessen sollten bilaterale und moderate bis schwere PEs in prognostischen Scores berücksichtigt werden, um der revidierten Schweregradklassifikation der AP und der verbesserten bildgebenden Technik mittels CECT Rechnung zu tragen. Ebenfalls beachtlich ist, dass Patienten mit einer vorbekannten CLD ein erhöhtes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf zeigen, was bisher

allenfalls indirekt in den üblichen klinischen Scores beinhaltet war. Bei der Betrachtung der Studienergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass zwar ein relativ großes und multizentrisches Patientenkollektiv untersucht wurde, die Daten allerdings retrospektiv erhoben wurden und insbesondere bei der Analyse des Langzeitüberlebens nur eine kleine Ereigniszahl vorlag. Ebenfalls bleibt die Pathophysiologie der pleuropulmonalen Veränderungen bei AP in dieser Studie unbeantwortet. Für die Diagnose und Klassifizierung der PEs scheint das Vorgehen dieser Studie, überwiegend die thorakalen Anschnitte einer abdominellen CECT aus dem frühen Krankheitsverlauf auszuwerten, praktikierbar zu sein. Nichtsdestotrotz ist die Sonographie häufiger und schneller verfügbar. Dementsprechend ist es gegebenenfalls empfehlenswert, PEs in der Frühphase der AP routinemäßig sonographisch zu beurteilen, um einen schweren Verlauf abschätzen zu können. Ein konsequentes Screening und die Drainage von größeren PEs könnte die Rate an respiratorischem Versagen reduzieren. Diese Überlegungen sollten in weiterführenden Studien genauer untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

- Afghani, Elham/Pandol, Stephen J./Shimosegawa, Tooru/Sutton, Robert/Wu, Bechien U./Vege, Santhi Swaroop/Gorelick, Fred/Hirota, Morihisa/Windsor, John/Lo, Simon K./Freeman, Martin L./Lerch, Markus M./Tsuji, Yoshihisa/Melmed, Gil Y./Wassef, Wahid/Mayerle, Julia (2015). Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas* 44 (8), 1195–1210. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000500>.
- Agarwal, Samagra/George, John/Padhan, Rajesh Kumar/Vadiraja, Padmaprakash K./Behera, Sanatan/Hasan, Ajmal/Dhingra, Rajan/Shalimar/Garg, Pramod Kumar (2016). Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 16 (2), 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.01.012>.
- Ashton-Cleary, D. T. (2013). Is thoracic ultrasound a viable alternative to conventional imaging in the critical care setting? *British journal of anaesthesia* 111 (2), 152–160. <https://doi.org/10.1093/bja/aet076>.
- Avanesov, Maxim/Löser, Anastassia/Keller, Sarah/Weinrich, Julius M./Laqmani, Azien/Adam, Gerhard/Karul, Murat/Yamamura, Jin (2017). Diagnosing acute pancreatitis-Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase. *European journal of radiology* 95, 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.038>.
- Banerjee, A. K./Haggie, S. J./Jones, R. B./Basran, G. S. (1995). Respiratory failure in acute pancreatitis. *Postgraduate medical journal* 71 (836), 327–330. <https://doi.org/10.1136/pgmj.71.836.327>.
- Banks, Peter A./Bollen, Thomas L./Dervenis, Christos/Gooszen, Hein G./Johnson, Colin D./Sarr, Michael G./Tsiotos, Gregory G./Vege, Santhi Swaroop (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62 (1), 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
- BEDUSCHI, Murilo Gamba/MELLO, André Luiz Parizi/VON-MÜHLEN, Bruno/FRANZON, Orli (2016). The PANC 3 Score predicting severity of acute pancreatitis. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD* 29 (1), 5–8. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600010002>.
- Beyer, Georg/Hoffmeister, Albrecht/Michl, Patrick/Gress, Thomas Mathias/Huber, Wolfgang/Algül, Hana/Neesse, Albrecht/Meining, Alexander/Seufferlein, Thomas

- W./Rosendahl, Jonas/Kahl, Stefan/Keller, Jutta/Werner, Jens/Friess, Helmut/Buf-ler, Philip/Löhr, Matthias J./Schneider, Alexander/Lynen Jansen, Petra/Esposito, Irene/Grenacher, Lars/Mössner, Joachim/Lerch, Markus M./Mayerle, Julia (2022). S3-Leitlinie Pankreatitis – Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterolo-gie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – September 2021 – AWMF Registernummer 021-003. Zeitschrift für Gastroenterologie 60 (3), 419–521. <https://doi.org/10.1055/a-1735-3864>.
- Bollen, Thomas L./Singh, Vikesh K./Maurer, Rie/Repas, Kathryn/van Es, Hendrik W./Banks, Peter A./Mortele, Koenraad J. (2012). A comparative evaluation of ra-diologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 107 (4), 612–619. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.438>.
- Brown, Alphonso/James-Stevenson, Toyia/Dyson, Tara/Grunkenmeier, David (2007). The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology* 41 (9), 855–858. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000248005.73075.e4>.
- Browne, George-W/Pitchumoni, C-S (2006). Pathophysiology of pulmonary complica-tions of acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology* 12 (44), 7087–7096. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7087>.
- Chelliah, Thukirtha/Werge, Mikkel/Merc, Annika-Isabella/Bisgaard, Thue/Hansen, Erik F./Hansen, Ejvind F./Schmidt, Palle N./Novovic, Srdan/Gluud, Lise L. (2019). Pul-monary dysfunction due to combination of extra-pulmonary causes and alveolar damage is present from first the day of hospital admission in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 19 (4), 519–523. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.04.009>.
- Çullu, Neşat/Kalemci, Serdar/Karakaş, Ömer/Eser, İrfan/Yalçın, Funda/Boyacı, Fatıma Nurefşan/Karakaş, Ekrem (2014). Efficacy of CT in diagnosis of transudates and exudates in patients with pleural effusion. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 20 (2), 116–120. <https://doi.org/10.5152/dir.2013.13066>.
- Dobszai, Dalma/Mátrai, Péter/Gyöngyi, Zoltán/Csupor, Dezső/Bajor, Judit/Eröss, Bálint/Mikó, Alexandra/Szakó, Lajos/Meczker, Ágnes/Hágendorn, Roland/Márta, Katalin/Szentesi, Andrea/Hegyi, Péter (2019). Body-mass index correlates with se-verity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World journal of gastro-enterology* 25 (6), 729–743. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i6.729>.

- Dombernowsky, Tilde/Kristensen, Marlene Ostermark/Rysgaard, Sisse/Gluud, Lise Lotte/Novovic, Srdan (2016). Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 16 (5), 756–760. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.664>.
- Forsmark, Chris E./Vege, Santhi Swaroop/Wilcox, C. Mel (2016). Acute Pancreatitis. *The New England journal of medicine* 375 (20), 1972–1981. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505202>.
- Garg, Pramod Kumar/Madan, Kaushal/Pande, Girish Kumar/Khanna, Sudeep/Sathyanarayan, Garipati/Bohidar, Narendra Prasad/Tandon, Rakesh Kumar (2005). Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3 (2), 159–166. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00665-2](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00665-2).
- Grassedonio, Emanuele/Toia, Patrizia/La Grutta, Ludovico/Palmucci, Stefano/Smeraldi, Tommaso/Cutaia, Giuseppe/Albano, Domenico/Midiri, Federico/Galia, Massimo/Midiri, Massimo (2019). Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis. *Gland surgery* 8 (2), 123–132. <https://doi.org/10.21037/gs.2018.12.07>.
- Harshit Kumar, Anubhav/Singh Griwan, Mahavir (2018). A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology Report* 6 (2), 127–131. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox029>.
- Hazra, Nisha/Gulliford, Martin (2014). Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 64 (622), e295-301. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X679732>.
- He, Fang/Zhu, Hong-Ming/Li, Bang-Yi/Li, Xiao-Cui/Yang, Shuang/Wang, Zhe/Zhang, Mei ((2021)). Factors predicting the severity of acute pancreatitis in elderly patients. *Aging clinical and experimental research* 33, 183–192. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01523-1>.
- Hecker, M./Mayer, K./Askevold, I./Collet, P./Weigand, M. A./Krombach, G. A./Padberg, W./Hecker, A. (2014). Akute Pankreatitis. *Der Anaesthesist* 63 (3), 253–263. <https://doi.org/10.1007/s00101-014-2307-x>.

- Heller, S. J./Noordhoek, E./Tenner, S. M./Ramagopal, V./Abramowitz, M./Hughes, M./Banks, P. A. (1997). Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 15 (3), 222–225. <https://doi.org/10.1097/00006676-199710000-00002>.
- Helm, Emma J./Matin, Tahreema N./Gleeson, Fergus V. (2010). Imaging of the pleura. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 32 (6), 1275–1286. <https://doi.org/10.1002/jmri.22372>.
- Huang, Huali/Chen, Wenjing/Tang, Guodu/Liang, Zhihai/Qin, Mengbin/Qin, Minzhen/Tang, Yongfeng/Qin, Heping/Chang, Renjie (2019). Optimal timing of contrast-enhanced computed tomography in an evaluation of severe acute pancreatitis-associated complications. *Experimental and therapeutic medicine* 18 (2), 1029–1038. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7700>.
- Huber, Wolfgang/Schmid, Roland M. (2007). Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 104 (25), A-1832 / B-1615 / C-1555. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/56121>.
- Iyer, Hariharan/Elhence, Anshuman/Mittal, Saurabh/Madan, Karan/Garg, Pramod Kumar (2020). Pulmonary complications of acute pancreatitis. *Expert review of respiratory medicine* 14 (2), 209–217. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1698951>.
- Jones, Mark R./Hall, Oliver Morgan/Kaye, Adam M./Kaye, Alan David (2015). Drug-induced acute pancreatitis: a review. *The Ochsner journal* 15 (1), 45–51.
- Karkhanis, Vinaya S./Joshi, Jyotsna M. (2012). Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open access emergency medicine : OAEM* 4, 31–52. <https://doi.org/10.2147/OAEM.S29942>.
- Kauffmann, Günter W./Moser, Ernst/Sauer, Rolf (2006). *Radiologie. Mit 115 Tabellen ; Fragen und Antworten. 3. Aufl. München, Elsevier Urban & Fischer.*
- Kaukonen, Kirsi-Maija/Bailey, Michael/Pilcher, David/Cooper, D. Jamie/Bellomo, Rinaldo (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 372 (17), 1629–1638(2). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>.
- Knudsen, Jakob Schöllhammer/Heide-Jørgensen, Uffe/Mortensen, Frank Viborg/Sørensen, Henrik Toft/Ehrenstein, Vera (2020). Acute pancreatitis: 31-Year trends in incidence and mortality - A Danish population-based cohort study. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 20 (7), 1332–1339. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.011>.

- Kumar, Prem/Gupta, Pankaj/Rana, Surinder (2019). Thoracic complications of pancreatitis. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology* 3 (1), 71–79. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12099>.
- Lankisch, P. G./Assmus, C./Lehnick, D./Maisonneuve, P./Lowenfels, A. B. (2001). Acute pancreatitis: does gender matter? *Digestive diseases and sciences* 46 (11), 2470–2474. <https://doi.org/10.1023/A:1012332121574>.
- Lankisch, P. G./Dröge, M./Becher, R. (1994). Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 89 (10), 1849–1851.
- Lankisch, P. G./Dröge, M./Becher, R. (1996). Pulmonary infiltrations. Sign of severe acute pancreatitis. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 19 (2), 113–115. <https://doi.org/10.1007/BF02805224>.
- Lo Gullo, Roberto/Mishra, Shelly/Lira, Diego A./Padole, Atul/Otrakji, Alexi/Khawaja, Rinish Deedar Ali/Pourjabbar, Sarvenaz/Singh, Sarabjeet/Shepard, Jo-Anne O./Digumarthy, Subba R./Kalra, Mannudeep K./Stone, James R. (2015). Quantification of interstitial fluid on whole body CT: comparison with whole body autopsy. *Forensic science, medicine, and pathology* 11 (4), 488–496. <https://doi.org/10.1007/s12024-015-9728-y>.
- Luiken, Ina/Eisenmann, Stephan/Garbe, Jakob/Sternby, Hanna/Verdonk, Robert C./Dimova, Alexandra/Ignatavicius, Povilas/Ilzarbe, Lucas/Koiva, Peeter/Penttilä, Anne K./Regnér, Sara/Dober, Johannes/Wohlgemuth, Walter A./Brill, Richard/Michl, Patrick/Rosendahl, Jonas/Damm, Marko (2022). Pleuropulmonary pathologies in the early phase of acute pancreatitis correlate with disease severity. *PloS one* 17 (2), e0263739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263739>.
- Márta, Katalin/Lazarescu, Alina-Marilena/Farkas, Nelli/Mátrai, Péter/Cazacu, Irina/Ottóffy, Máté/Habon, Tamás/Eröss, Bálint/Vincze, Áron/Veres, Gábor/Czakó, László/Sarlós, Patrícia/Rakonczay, Zoltán/Hegyi, Péter (2019). Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A Meta-Analysis and Systematic Review Based on 194,702 Patients. *Frontiers in physiology* 10, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00328>.
- Matuszczak, Y./Viires, N./Allamedin, H./Aubier, M./Desmots, J. M./Dureuil, B. (1999). Alteration in diaphragmatic function induced by acute necrotizing pancreatitis in a rodent model. *American journal of respiratory and critical care medicine* 160 (5 Pt 1), 1623–1628. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9806004>.

- Mofidi, R./Duff, M. D./Wigmore, S. J./Madhavan, K. K./Garden, O. J./Parks, R. W. (2006). Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *The British journal of surgery* 93 (6), 738–744. <https://doi.org/10.1002/bjs.5290>.
- Mounzer, Rawad/Langmead, Christopher J./Wu, Bechien U./Evans, Anna C./Bishehsari, Faraz/Muddana, Venkata/Singh, Vikesh K./Slivka, Adam/Whitcomb, David C./Yadav, Dhiraj/Banks, Peter A./Papachristou, Georgios I. (2012). Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 142 (7), 1476-82. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.005>.
- Papachristou, Georgios I./Muddana, Venkata/Yadav, Dhiraj/O'Connell, Michael/Sanders, Michael K./Slivka, Adam/Whitcomb, David C. (2010). Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 105 (2), 435-41; quiz 442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.622>.
- Peng, Rong/Zhang, Ling/Zhang, Ze-Ming/Wang, Zhi-Qing/Liu, Guang-Yu/Zhang, Xiao-Ming (2020). Chest computed tomography semi-quantitative pleural effusion and pulmonary consolidation are early predictors of acute pancreatitis severity. *Quantitative imaging in medicine and surgery* 10 (2), 451–463. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.12.14>.
- Raghu, Maruti Govindappa/Wig, Jai Dev/Kochhar, Rakesh/Gupta, Dheeraj/Gupta, Rajesh/Yadav, Thakur Deen/Agarwal, Ritesh/Kudari, Ashwini Kumar/Doley, Rudra Prasad/Javed, Amit (2007). Lung Complications in Acute Pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas* 8 (2), 177–185.
- Raj, V./Kirke, R./Bankart, M. J./Entwisle, J. J. (2011). Multidetector CT imaging of pleura: comparison of two contrast infusion protocols. *The British journal of radiology* 84 (1005), 796–799. <https://doi.org/10.1259/bjr/55980445>.
- Rathnakar, Surag Kajoor/Vishnu, Vikram Hubbanageri/Muniyappa, Shridhar/Prasath, Arun (2017). Accuracy and Predictability of PANC-3 Scoring System over APACHE II in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *Journal of clinical and diagnostic research* : JCDR 11 (2), PC10-PC13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23168.9375>.
- Roberts, Stephen E./Morrison-Rees, Sian/John, Ann/Williams, John G./Brown, Tim H./Samuel, David G. (2017). The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology : official journal of the International Association of*

- Pancreatology (IAP) ... [et al.] 17 (2), 155–165.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.01.005>.
- Rupanagudi, Vijay A./Sahni, Ashwini/Kanagarajan, Karthikeyan/Kona, Hima/Contractor, Daniel/Krishnan, Padmanabhan (2005). CAN PLEURAL FLUID DENSITY MEASURED BY HOUNSFIELD UNITS(HU) ON CHEST CT BE USED TO DIFFERENTIATE BETWEEN TRANSUDATE AND EXUDATE? CHEST 128 (4), 361S.
https://doi.org/10.1378/chest.128.4_MeetingAbstracts.361S.
- Shah, Avreen Singh/Gupta, Arun Kumar/Ded, Kulwant Singh (2017). Assessment of PANC3 Score in Predicting Severity of Acute Pancreatitis. Nigerian Journal of Surgery : Official Publication of the Nigerian Surgical Research Society 23 (1), 53–57.
<https://doi.org/10.4103/1117-6806.199964>.
- Shaheen, Nicholas J./Hansen, Richard A./Morgan, Douglas R./Gangarosa, Lisa M./Rinkel, Yehuda/Thiny, Michelle T./Russo, Mark W./Sandler, Robert S. (2006). The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. The American journal of gastroenterology 101 (9), 2128–2138. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00723.x>.
- Shipe, Maren E./Deppen, Stephen A./Farjah, Farhood/Grogan, Eric L. (2019). Developing prediction models for clinical use using logistic regression: an overview. Journal of thoracic disease 11 (Suppl 4), S574-S584.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.25>.
- Spanier, B. W. M./Dijkgraaf, M. G. W./Bruno, M. J. (2008). Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. Best practice & research. Clinical gastroenterology 22 (1), 45–63. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.007>.
- Sternby, Hanna/Bolado, Federico/Canaval-Zuleta, Héctor J./Marra-López, Carlos/Hernando-Alonso, Ana I./Del-Val-Antoñana, Adolfo/García-Rayado, Guillermo/Rivera-Irigoín, Robin/Grau-García, Francisco J./Oms, Lluís/Millastre-Bocos, Judith/Pascual-Moreno, Isabel/Martínez-Ares, David/Rodríguez-Oballe, Juan A./López-Serrano, Antonio/Ruiz-Rebollo, María L./Viejo-Almanzor, Alejandro/González-de-la-Higuera, Belén/Orive-Calzada, Aitor/Gómez-Anta, Ignacio/Pamies-Guilabert, José/Fernández-Gutiérrez-Del-Álamo, Fátima/Iranzo-González-Cruz, Isabel/Pérez-Muñante, Mónica E./Esteba, María D./Pardillos-Tomé, Ana/Zapater, Pedro/de-Madaria, Enrique (2019a). Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. Annals of Surgery 270 (2), 348–355. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002766>.

- Sternby, Hanna/Mahle, Mariella/Linder, Nicolas/Erichson-Kirst, Laureen/Verdonk, Robert C./Dimova, Alexandra/Ignatavicius, Povilas/Illzarbe, Lucas/Koiva, Peeter/Penttilä, Anne/Regnér, Sara/Bollen, Thomas L./Brill, Richard/Stangl, Franz/Wohlgemuth, Walter A./Singh, Vijay/Busse, Harald/Michl, Patrick/Beer, Sebastian/Rosendahl, Jonas (2019b). Mean muscle attenuation correlates with severe acute pancreatitis unlike visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue. *United European gastroenterology journal* 7 (10), 1312–1320. <https://doi.org/10.1177/2050640619882520>.
- Sternby, Hanna/Verdonk, Robert C./Aguilar, Guadalupe/Dimova, Alexandra/Ignatavicius, Povilas/Illzarbe, Lucas/Koiva, Peeter/Lantto, Eila/Loigom, Tonis/Penttila, Anne/Regner, Sara/Rosendahl, Jonas/Strahinova, Vanya/Zackrisson, Sophia/Zviniene, Kristina/Bollen, Thomas L. (2016). Significant inter-observer variation in the diagnosis of extrapancreatic necrosis and type of pancreatic collections in acute pancreatitis - An international multicenter evaluation of the revised Atlanta classification. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 16 (5), 791–797. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.08.007>.
- Szakács, Zsolt/Gede, Noémi/Pécsi, Dániel/Izbéki, Ferenc/Papp, Mária/Kovács, György/Fehér, Eszter/Dobszai, Dalma/Kui, Balázs/Márta, Katalin/Kónya, Klára/Szabó, Imre/Török, Imola/Gajdán, László/Takács, Tamás/Sarlós, Patrícia/Gódi, Szilárd/Varga, Márta/Hamvas, József/Vincze, Áron/Szentesi, Andrea/Párniczky, Andrea/Hegyi, Péter (2019). Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Frontiers in physiology* 9, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01776>.
- Talamini, Giorgio/Uomo, Generoso/Pezzilli, Raffaele/Billi, Paola/Bassi, Claudio/Cavallini, Giorgio/Pederzoli, Paolo (1999). Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *American journal of surgery* 177 (1), 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(98\)00296-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00296-7).
- Whitcomb, David C./Shimosegawa, Tooru/Chari, Suresh T./Forsmark, Christopher E./Frulloni, Luca/Garg, Pramod/Hegyi, Peter/Hirooka, Yoshiki/Irisawa, Atsushi/Ishikawa, Takuya/Isaji, Shuiji/Lerch, Markus M./Levy, Philippe/Masamune, Atsushi/Wilcox, Charles M./Windsor, John/Yadav, Dhiraj/Sheel, Andrea/Neoptolemos, John P. (2018). International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas

- Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 18 (5), 516–527. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.008>.
- Wig, Jai Dev/Bharathy, Kishore Gurumoorthy Subramanya/Kochhar, Rakesh/Yadav, Thakur Deen/Kudari, Ashwini Kumar/Doley, Rudra Prasad/Gupta, Vikas/Babu, Yellakanti Raghavendra (2009). Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *Journal of the pancreas* 10 (3), 271–275.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 13 (4 Suppl 2), e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
- World Health Organization (1995). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization technical report series 854, 1–452.
- Wright, William F. (2016). Cullen Sign and Grey Turner Sign Revisited. *The Journal of the American Osteopathic Association* 116 (6), 398–401. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.081>.
- Wu, B. U./Johannes, R. S./Sun, X./Tabak, Y./Conwell, D. L./Banks, P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 57 (12), 1698–1703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>.
- Yadav, Dhiraj/Lowenfels, Albert B. (2006). Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 33 (4), 323–330. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>.
- Zerem, Enver (2014). Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World journal of gastroenterology* 20 (38), 13879–13892. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13879>.
- Zhou, Haijiang/Mei, Xue/He, Xinhua/Lan, Tianfei/Guo, Shubin (2019). Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine* 98 (16), e15275. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015275>.

8 Thesen

1. Pleuropulmonale Veränderungen sind bei Patienten mit einer AP in der frühen Krankheitsphase in der CECT häufig nachweisbar.
2. Bei einem höheren Schweregrad der AP kommt eine pleuropulmonale Beteiligung, insbesondere in Form von Dystelektasen und PEs, häufiger vor.
3. Große und bilaterale PEs sowie vorbekannte CLDs stellen unabhängige Prädiktoren eines schweren Krankheitsverlaufs der AP dar.
4. Ein linksseitiger Zwerchfellhochstand und eine Kontrastmittelanreicherung der Pleura zeigen keinen Zusammenhang zu einem schweren Verlauf der AP.
5. Patienten mit bilateralen PEs weisen im Vergleich zu Patienten mit nur unilateralen oder keinen PEs ein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben auf.

Erklärungen

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen beziehungsweise eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Hinweis auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Während der Abfassung der vorliegenden Dissertationsschrift wurden Teilergebnisse in einem Fachartikel veröffentlicht und auf zwei internationalen Kongressen vorgestellt, sodass die Publikationen und die vorliegende Monographie unausweichlich Ähnlichkeiten in Aufbau und Formulierungen aufweisen. Abbildungen und Tabellen, die bereits in ähnlicher Form veröffentlicht wurden, sind entsprechend durch Zitate gekennzeichnet worden. Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv basiert auf den Daten des multizentrischen Patientenkollektivs der Pankreas2000-Gruppe und dem Patientenkollektiv von Sternby et al. (Sternby et al. 2016, 791–797; Sternby et al. 2019b, 1312–1320). Es wurde zusätzlich um Patienten der Universitätsklinik Halle aus dem Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2018 durch mich erweitert. Neben der Datenerhebung lag mein Beitrag zu den im Folgenden aufgeführten Veröffentlichungen in der Literaturrecherche, der Datenanalyse, der Sichtung und Auswertung der Schnittbildgebung, der Methodik, den statistischen Analysen, der Ergebnisausarbeitung und -visualisierung mit Hilfe von Abbildungen und Tabellen, des Layouts sowie schlussendlich der vollständigen Verschriftlichung respektive Poster-Erstellung und -Präsentation.

Fachartikel mit Peer-Review-Verfahren:

Luiken, Ina*/Eisenmann, Stephan*/Garbe, Jakob/Sternby, Hanna/Verdonk, Robert C./Dimova, Alexandra/Ignatavicius, Povilas/Iizarbe, Lucas/Koiva, Peeter/Penttilä, Anne K./Regnér, Sara/Dober, Johannes/Wohlgemuth, Walter A./Brill, Richard/Michl, Patrick/Rosendahl, Jonas/Damm, Marko (2022). Pleuropulmonary pathologies in the early phase of acute pancreatitis correlate with disease severity. *PloS one* 17 (2), e0263739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263739>.

* Geteilte Erstautorenschaft

Journal Impact Factor (2022): 3,24

Kongressbeiträge:

Luiken, Ina/Eisenmann, Stephan/Garbe, Jakob/ Dober, Johannes/Wohlgemuth, Walter A./Brill, Richard/Michl, Patrick/Rosendahl, Jonas/Damm, Marko (2021). Pleuropulmonary pathologies in the early phase of acute pancreatitis correlate with disease severity. *Pancreatology*, Volume 21, Supplement 1, Page S30, ISSN 1424-3903, <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.05.082>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390321002337>)

Posterpräsentation beim European Pancreatic International Virtual Congress 2021, Verona

Journal Impact Factor (2022): 3,996

Luiken, Ina/Eisenmann, Stephan/Garbe, Jakob/ Dober, Johannes/Wohlgemuth, Walter A./Brill, Richard/Michl, Patrick/Rosendahl, Jonas/Damm, Marko (2021). Prognostic impact of pleuropulmonary pathologies in the early phase of acute pancreatitis. *European Respiratory Journal*, Volume 58, Supplement 65, Page 358, DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA358

Posterpräsentation beim European Respiratory Society International Virtual Congress 2021, Barcelona

Journal Impact Factor (2022): 16,671

München, den 15.11.2022

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Die Erstellung dieser Doktorarbeit wäre ohne Prof. Dr. Jonas Rosendahl nicht möglich gewesen. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen und die Supervision der Arbeit.

Weiterhin gilt ein besonderer Dank Dr. Stephan Eisenmann für die wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase dieser Dissertation und die Lösungsansätze, die mich zur selbstständigen Erarbeitung des Themas befähigt haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. Marko Damm für die Unterstützung bei der Publikation. Vielen Dank für die Denkanstöße, das wertvolle Feedback und die unkomplizierte Kommunikation. Danke auch an Frau Behl für die konstruktiven Hinweise im Rahmen der statistischen Auswertung und Johannes Dober für die Tipps zur radiologischen Auswertung.

Meinen ganz besonderen, persönlichen Dank möchte ich an meine Eltern richten. Sie haben mich bei allen meinen Vorhaben stets uneingeschränkt unterstützt und mir diesen Lebensweg erst ermöglicht. Auch meinen Brüdern und meinen Freunden möchte ich hiermit für den steten Rückhalt und die Ratschläge danken.

Schließlich möchte ich mich auch bei Paul für das Verständnis, den Zuspruch und die fortwährende Motivation bedanken.