

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen
Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Direktor: Professor Dr. med. habil Dr. h. c. Peter Malfertheiner

Untersuchungen zum Einfluss des Body-Mass-Index auf den Verlauf biochemischer Marker bei der akuten Pankreatitis

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Munkhgerel Baatarkhuu

aus Ulaanbaatar/ Mongolei

Magdeburg, 2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Munkhgerel Baatarkhuu

“Untersuchungen zum Einfluss des Body-Mass-Index auf den Verlauf biochemischer Marker bei der akuten Pankreatitis”-2013.-61 Bl., 27 Abb., 15 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat:

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es zu schweren Verläufen mit einer erhöhten Morbidität und Letalität kommen kann. Daher ist eine frühe Schweregradabschätzung lebenswichtig. Da die sofortige Prognoseabschätzung trotz intensiver Forschung nach wie vor erschwert ist, sind klinische Studien zum Krankheitsverlauf eine adäquate Maßnahme, um Verlauf und Prognose klären zu können. Die vordergründige Zielstellung dieser Arbeit beschäftigt sich mit der retrospektiven Analyse des Einflusses des BMI auf die Schwere und den Verlauf der akuten Pankreatitis mit besonderem Fokus auf den Verlauf des CRP. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden 105 Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten Pankreatitis von 1999 bis 2009 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Otto- von- Guericke Universitäts- Klinikum in Magdeburg analysiert. Das CRP ist ein sensitiver Marker für die Vorhersage eines schweren Verlaufs einer akuten Pankreatitis, auch bei übergewichtigen Patienten. Adipositas ist ein gut etablierter Risikofaktor für eine akute Pankreatitis. Mit unseren Ergebnissen können wir bestätigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem CRPMax besteht. Der Cut-off-Wert für das CRP bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 für eine schwere akute Pankreatitis muss jedoch höher angesetzt werden als bei normalgewichtigen Patienten.

Schlüsselwörter:

Akute Pankreatitis, Body-Mass-Index, C-reaktives Protein, Prognoseabschätzung, Schweregrad, Schwere Akute Pankreatitis, Verlauf.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Definition der akuten Pankreatitis	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Ätiologie der akuten Pankreatitis	8
1.4 Klinik und klinischer Verlauf	8
1.5 Klassifikation und Prognose	10
1.6 Prognoseabschätzung	12
1.7 Body-Mass-Index und Adipositas	13
1.8 Ziel dieser Arbeit/ Fragestellung	14
2 Material und Methodik	15
2.1 Patientengut und Datenbogen	15
2.2 Ein- und Ausschluss- Kriterien	15
2.3 Literatur und Programme	16
2.4 Statistische Auswertung	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientencharakteristika	18
3.1.1 Ätiologie	19
3.1.2 Einteilung des Schweregrads mittels Atlanta-Klassifikation	20
3.1.3 Bildgebende Diagnostik	20
3.1.4 Nebenerkrankungen	22
3.2 Zeitliches Profil der CRP-Konzentrationen	22
3.3 Verteilung der CRP-Konzentration im Zeitprofil nach KH-Verlauf	23
3.4 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach zwei BMI-Gruppen	23
3.5 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei normalgewichtigen Patienten	23
3.6 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei übergewichtigen Patienten	23
3.7 Verteilung der Hämatokrit-Konzentration im Zeitprofil nach KH-Verlauf	27
3.8 Zeit-Profil der Hämatokrit-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen	27
3.9 Zeitliches Profil der Lipase-Konzentration nach KH-Verlauf	27
3.10 Verteilung der Lipase-Konzentration im Zeitverlauf bei zwei BMI-Gruppen	29
3.11 Zeitliches Profil der Leukozyten-Konzentration nach KH-Verlauf	29
3.12 Verteilung der Leukozyten-Konzentration im Zeitverlauf bei zwei BMI-Gruppen	29
3.13 Prognostische Vorhersagekraft des CRP-Wertes für eine schwere akute Pankreatitis	31
3.14 Berechnung der Cut-off-Werte für den BMI zur Vorhersage von leichter und schwerer akuter Pankreatitis	31
3.15 Korrelation zwischen CRP und BMI	33

4	Diskussion	35
4.1	Allgemeines	35
4.2	Geschlecht und Genese	35
4.3	Bildgebende Verfahren	35
4.4	Die prophylaktische Antibiotika-Therapie	36
4.5	Biochemische Marker und CRP als wegweisende Parameter	36
4.5.1	Lipase und Amylase	36
4.5.2	Das CRP zur Bestimmung des Schweregrades der AP	37
4.6	BMI als Risikofaktor für eine schwere akute Pankreatitis	38
4.7	Korrelation zwischen BMI und CRP	39
4.8	Andere Cut-off-Werte für CRP bei Patienten mit einem BMI \geq 30 für eine SAP	40
4.9	Limitationen bei dem BMI und der Körperzusammensetzung	40
4.10	Datenerhebung und Statistik	41
5	Zusammenfassung	43
6	Anhang	45
6.1	Mittelwertverlauf-Hämatokrit-Originaldatenkurve von Aufnahmetag bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung	45
6.2	Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve von Aufnahmetag bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung	45
6.3	Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve von Aufnahmetag bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung	47
6.4	Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentration und BMI-Gruppen	47
6.5	Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentration und KH-Verlauf	47
	Literaturverzeichnis	50
	Abbildungsverzeichnis	56
	Tabellenverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis

AB-Therapie	Antibiotika-Therapie
aHT	Arterielle Hypertonie
ANV	Akute Nieren Versagen
AP	akute Pankreatitis
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Adult (Acute) Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area under the Curve
BISAP	Bedside index of severity in acute pancreatitis
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
chron.	chronisch
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTSI	Computed Tomography Severity Index
D. m.	Diabetes mellitus
DIC	Disseminierte Intravasale Coagulation
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FNP	Feinnadelpunktion
FWE	Fehlwertersetzung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor
ggf.	gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Hk	Hämatokrit

HLP	Hyperlipoproteinämie
ID-Nummer	Identifizierungsnummer
IL	Interleukin
inkl.	inklusive
k. A.	Keine Angaben
KH	Krankheit
KM-CT	Kontrastmittel-Computertomographie
LDH	Lactatdehydrogenase
Leukos	Leukozyten
LS	Leberschaden
MOV	Multiorganversagen
MWV	Mittelwertverlauf
OR	Odds Ratio
PCT	Procalcitonin
PePN	Peripankreatische Nekrose
PMN	Polymorphonuclear granulocyte
PPN	Pankreasparenchymnekrose
PZ	Pseudozyste
ROC	Receiver Operating Characteristic
Rö-Thorax	Röntgen-Thorax
SAP	Schwere Akute Pankreatitis
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SAS	Statistical Analysis System
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
Sono	Sonographie
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
TAP	Trypsinogen activation peptide
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Definition der akuten Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist gekennzeichnet durch akute heftige Oberbauchschmerzen, häufig mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken, sowie einen Anstieg der Pankreasenzyme Amylase und/oder Lipase im Blut auf mindestens das dreifache des Normwerts. Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten hat sich in den letzten Jahrzehnten mit der Charakterisierung des klinischen Verlaufs der Erkrankung und ihrer Therapie befasst. Eine Vielzahl von Leitlinien ist aus diesen Bemühungen entstanden. Das komplexe klinische Bild ist vielseitig, der Verlauf kann häufig schwer sein, daher ist eine frühe Prognoseabschätzung wichtig.

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz, Inzidenz und Letalität dieser Erkrankung ist in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich und unter anderem abhängig vom Ernährungsstil und Alkoholkonsum. Für Deutschland wird derzeit eine Erkrankungshäufigkeit von 20 bis 40 Fällen / 100000 Menschen pro Jahr berichtet. In Europa gibt es jedoch große regionale Unterschiede mit Inzidenzen, die von 5 bis zu 100 Fällen / 100000 Menschen pro Jahr reichen [28, 79, 36]. Die epidemiologischen Charakteristika unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern. Bei männlichen Patienten wird infolge der meist alkoholtoxischen Ätiologie ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 30. und dem 45. Lebensjahr beobachtet, während Frauen, bei denen die biliäre Genese häufiger ist, meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr erkranken [88, 11, 3]. Während die Erkrankung bei 70 % bis 80 % der Patienten milde und mit einer niedrigen Letalität von 0 % bis 3 % verläuft, ist der Erkrankungsverlauf bei den übrigen Patienten schwer und mit einer hohen Letalität (bis 80 %) assoziiert. Dabei versterben die Patienten meist an den Folgen des “systemic inflammatory response syndrome” in der frühen Phase der Erkrankung oder an den Folgen infektiöser Komplikationen wie Nekrosen in der Spätphase durch ein Multiorganversagen (MOV) [28, 27, 43]. Eine frühe Prognoseabschätzung ist daher im klinischen Alltag von großer Bedeutung, um besonders gefährdete Patienten rechtzeitig intensiv zu überwachen und zu therapieren.

Es ist bekannt, dass Übergewicht sowohl mit einer eingeschränkten Lebensqualität als auch mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aufgrund von Begleitkrankheiten und Komplikationen einhergeht. Studien belegen, dass Übergewicht zu einer Erhöhung der Mortalität bei akuter Pankreatitis führt [50]. Die Referenzwerte des Robert-Koch-Institutes zeigen eine hohe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in Deutschland. 32,4 % bzw. 45,1 % der Frauen und Männer in Ostdeutschland und 31,0 % und 48,7 % der Frauen und Männer in Westdeutschland sind übergewichtig [61]. Die Jahr für Jahr kontinuierlich zunehmende Prävalenz der Adipositas ist sowohl eine medizinische als auch eine sozioökonomische Herausforderung. Pathogenetisch ist besonders das viszerale Fettgewebe für viele Organsysteme und häufige gastroenterologische Erkrankungen von Bedeutung. Zunehmend wird dem Fettverteilungsmuster eine Bedeutung zugemessen. Als geeignetes und einfaches Maß für die abdominelle

Adipositas wird der Taillenumfang herangezogen, wobei hier ein Umfang von über 88 cm bei Frauen und über 102 cm bei Männern als signifikant eingeschätzt wird [61].

1.3 Ätiologie der akuten Pankreatitis

In Deutschland sind Alkohol und Gallensteine die häufigsten Ursachen für eine akute Pankreatitis. Es folgen als weitere Ursachen iatrogene Pankreatitiden (post-ERCP), Traumata, sowie metabolisch bedingte Pankreatitiden (Hyperlipidämie, Hyperkalziämie und Hyperparathyreoidismus), Neoplasien, Medikamente (z. B. Salicylate, Sulfonamide, Tetracycline, Thiazide und Valproinsäure [79]) und Infektionen. In [42] haben Lankisch et al. über die Ätiologie der akuten Pankreatitis in einer deutschen Population zwischen 1988 und 1995 berichtet, vgl. Abbildung 1.1. In 10 % bis 21 % der Fälle bleibt die Ätiologie unklar [74, 20, 79].

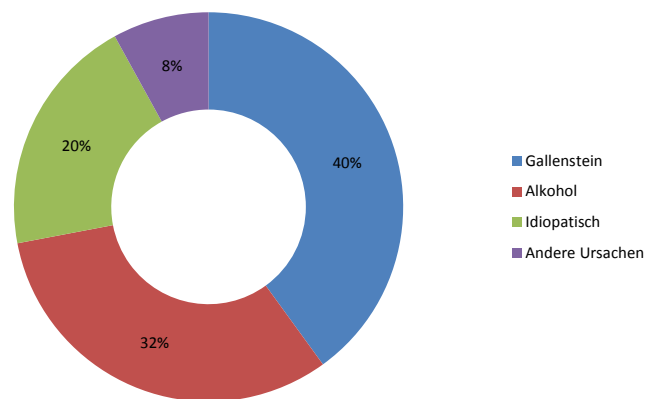


Abbildung 1.1: Ätiologie der akuten Pankreatitis in einer deutschen Population (Region um Lüneburg) zwischen 1988 und 1995 [42]

1.4 Klinik und klinischer Verlauf

Der Verlauf einer akuten Pankreatitis ist schwer vorauszusagen, deswegen muss jeder Patient mit akuter Pankreatitis stationär aufgenommen werden [75]. Leitsymptom ist der Oberbauchschmerz, der akut auftritt und gürtelförmig in den Rücken ausstrahlt. Häufig sind diese Schmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus und Fieber verbunden [32]. Die Patienten kommen häufig mit Tachykardie, Dehydratation und Kaltschweißigkeit in die Klinik. Typischerweise erreichen die Schmerzen nach ca. 20 Minuten ihre maximale Intensität und können über mehrere Tage anhalten. Nur in seltenen Fällen weisen die Patienten keine Schmerzen auf. Im Zusammenhang damit wurde eine schwerwiegende autonome Polyneuropathie bei Diabetes mellitus beschrieben [11]. In der Regel findet man bei der klinischen Untersuchung verminderte Darmgeräusche, eine gespannte Bauchdecke (sogenannter Gummibauch) und selten eine Gesichtsrötung ausgelöst durch vasoaktive Substanzen. Da die Klinik und Schmerzsymptomatik auch sehr atypisch verlaufen können und die lokalen und systemischen Organkomplikationen die Diagnosesicherung erschweren, müssen in erster Linie differenzialdiagnostisch andere Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Verlaufsformen sind unabhängig von der Ätiologie [21]. Klinische Hinweise auf einen wahrscheinlich schweren Verlauf können das Grey-Turner-Zeichen (Einblutungen in beide abdominelle Flanken), das Cullen-Zeichen (periumbilikale, zyanotische Hautverfärbung) und das Fox-Zeichen (Einblutungen in die Leistenregion) geben [3, 41].

In der Frühphase können als Komplikationen ein Pleuraerguss, eine DIC, ein ARDS, ein ANV bis zum Schock sowie ein SIRS mit MOV auftreten. In der Spätphase ist mit Komplikationen wie Pseudozysten mit / ohne Infektion, Abszess und pankreatogener Sepsis infolge infizierter Pankreasnekrosen zu rechnen.

Deswegen ist es wichtig, dass die Patienten möglichst frühzeitig intensivmedizinisch betreut werden [11, 86], vgl. Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1: Komplikationen der akuten Pankreatitis [11, 86]

lokal	systemisch
Nekrose	pulmonales Versagen
Hämorrhagie	renales Versagen
Abszess	Schock
Darmparalyse	Sepsis
Pseudozyste	Enzephalopathie
Aszites	Hyperglykämie
Pleuraerguss	Hypokalzämie
Ikterus	metabolisches Azidose

Die sensitivste und wichtigste Methode zur Erfassung von Pankreasnekrosen stellt die Kontrastmittel-Computertomographie (KM-CT) dar. Heute gilt die KM-CT als Gold-Standard, um Pankreasparenchymnekrosen zu detektieren und ihre Ausdehnung einzuschätzen. Sie gibt uns mit einer Sensitivität von 87 % bis 90 % und einer Spezifität von 90 % bis 91 % sichere Erkenntnisse über die Existenz und das Ausmaß von Exsudationen, Abszessen, Nekrosen und Pseudozysten [21]. Der Einsatz der KM-CT ist in den ersten 48 Stunden der Krankheit nicht hilfreich, da sich die Nekrosen zu diesem Zeitpunkt noch nicht demarkieren. Die kontrastmittelunterstützte CT sollte daher 48 bis 72 Stunden nach Erkrankungsbeginn durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine schwere akute Pankreatitis besteht [7, 45, 75].

Pleuraergüsse werden als prognostisch ungünstiges Zeichen, auch im Rahmen neu entwickelter Prognosescores (BISAP-Score), angesehen [72]. Daher sollte auch eine Röntgen-Thorax-Untersuchung bzw. eine Pleurasonographie erfolgen.

Alternativ zur KM-CT erlaubt die kontrastmittelunterstützte Sonographie unter bestimmten Umständen und in den Händen eines erfahrenen Untersuchers die genaue Einschätzung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis.

Die konventionelle Sonographie bietet zwar die Möglichkeit, die Diagnose einer Pankreatitis durch den Nachweis typischer Veränderungen zu untermauern, ist jedoch limitiert in Bezug auf die Beurteilung des Ausmaßes von Pankreasparenchymnekrosen. Durch den Einsatz von sogenannten Pulsinversionsverfahren bei der kontrastmittelgestützten Sonographie ist eine Beurteilung der Parenchymdurchblutung, insbesondere zur Detektion von Organnekrosen, möglich.

Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine sehr gute Korrelation zwischen der echosignalverstärkten Sonographie (eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 89 %) und der

CTSI nach Balthazar bei der Beurteilung des Schweregrades einer akuten Pankreatitis [69]. Demnach wird die KM-CT heute als Standardverfahren zur Detektion von Pankreasnekrosen benutzt. Vorteile der echosignalverstärkten Sonographie, die im Vergleich zur KM-CT hervortreten, sind z. B. die Vermeidung der Strahlenbelastung für die Patienten sowie geringere Kosten. Weiterhin stellt sie eine Alternative zur KM-CT für Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer Jodallergie dar.

Die akute Pankreatitis kann in den meisten Fällen konservativ behandelt werden. Bei der konservativen Therapie stehen die stationäre Überwachung des Patienten, parenterale Volumen-, Elektrolyt-, und Ernährungstherapie sowie Schmerztherapie und Thromboseprophylaxe im Vordergrund. Der Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes ist der bedeutendste therapeutische Schritt bei der Behandlung der akuten Pankreatitis. Dabei muss die Flüssigkeitsbilanz sorgfältig überwacht werden. Der zentrale Venendruck, die stündliche Urinausscheidung und die tägliche Bestimmung des Hämatokrits [51] können für das Monitoring des Flüssigkeitshaushaltes herangezogen werden. Sobald eine milde akute Pankreatitis (AP) vorliegt, ist grundsätzlich eine parenterale Ernährungstherapie nicht erforderlich, da im Allgemeinen nach einer kurzen Nahrungskarenz von ein bis drei Tagen mit einem oralen Kostaufbau begonnen werden kann. Im Gegensatz dazu ist bei der schweren AP eine parenterale Ernährungstherapie im Verlauf ggf. dann indiziert, wenn eine enterale Ernährungstherapie kontraindiziert oder nicht möglich ist [54]. Früher war es üblich, eine längere orale Nahrungskarenz und möglichst eine parenterale Ernährung durchzuführen. Laut neuerer Arbeiten profitieren die Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (SAP) von einer frühzeitigen enteralen Ernährung, da damit nicht nur die Rate von Multiorganversagen, systemischen Infektionen und die Notwendigkeit für operative Eingriffe, sondern auch die Mortalität signifikant gesenkt werden kann. Darüber hinaus sah man eine Tendenz zur Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes [5]. Die prophylaktische Antibiotikagabe zur Verhinderung einer bakteriellen Infektion von Nekrosen wird kontrovers diskutiert [30, 28, 29, 34, 8, 55].

Die schwere akute Pankreatitis erfordert ein intensives interdisziplinäres Behandlungskonzept. Bei Auftreten infizierter Nekrosen erfolgt heute zunächst eine minimal invasive Therapie. Versagt diese, kann auch eine chirurgische Intervention, z. B. eine Nekrosektomie, erforderlich sein [28, 29, 2, 33]. Für das weitere Behandlungskonzept spielt die Kenntnis der Ätiologie eine große Rolle [79]. Im Falle einer biliären Genese muss unmittelbar nach Abklingen der akuten Pankreatitis vor Entlassung des Patienten die Cholezystektomie erfolgen, weil sonst das Risiko eines Rezidivs einer akuten Pankreatitis 30 % beträgt [51]. Falls eine Nekrosektomie indiziert ist, sollte diese erst ab der dritten Krankheitswoche stattfinden, da die Nekrosen dann in der Regel gut abgrenzbar sind und sich besser exzidieren lassen [41].

1.5 Klassifikation und Prognose

Basierend auf morphologischen Kriterien wurde 1984 in der Konferenz von Marseille eine Klassifikation der akuten Pankreatitis entwickelt, die eine interstitiell-ödematöse von einer nekrotisierenden Form unterschied. 1992 wurde diese in Atlanta basierend auf klinischen, pathologischen, und radiologischen Kriterien weiterentwickelt [11, 77, 12]. Nach der aktuellen Definition in der Atlanta-Klassifikation [18] wird die akute Pankreatitis nach ihrem klinischen Schweregrad in eine leichte und eine schwere Form eingeteilt, vgl. Tabelle 1.2. Unabhängig davon, ob eine milde oder eine schwere akute Pankreatitis vorliegt, kann es entweder zu einer Restitutio ad integrum kommen oder eine Funktionsstörung zurückbleiben.

Während die milde Pankreatitis einen selbstlimitierenden, komplikationslosen Krankheitsver-

Tabelle 1.2: Atlanta-Klassifikation der akuten Pankreatitis [18]

Begriff	Definition
akute Pankreatitis	akute Entzündung des Pankreas
milde akute Pankreatitis	geringe Organdysfunktion mit Ansprechen auf Flüssigkeitssubstitution
schwere akute Pankreatitis	einer der folgenden Punkte: Lokale Komplikationen (Pankreasnekrose, pankreatische Pseudozyste, Pankreasabszess)
	Organversagen
	≥ 3 Ranson-Kriterien
	≥ 8 APACHE -II-Kriterien
akute Flüssigkeitsansammlung	Flüssigkeitsansammlung im oder unmittelbar am Pankreas ohne Wand, entsteht in der Frühphase der Erkrankung
Pankreasnekrose	nicht durchblutetes Pankreasparenchym (Diagnose durch KM-CT)
akute Pseudozyste	umschriebene Flüssigkeitsansammlung mit Wand und Pankreassekret im Inhalt
Pankreasabszess	Eiteransammlung im oder am Pankreas

lauf mit geringen Organdysfunktionen nimmt, geht die schwere Pankreatitis mit intra- und extrapancreatischem Organversagen, Komplikationen und einem erhöhten Risiko für Mortalität und Morbidität einher [2, 29, 26]. In Studien, nicht jedoch immer im klinischen Alltag, werden Prognosescores für die Vorhersage des klinischen Verlaufs der akuten Pankreatitis verwendet. Zu den am häufigsten verwendeten Scores bzw. Prognoseparametern gehören der Ranson-Score [48], APACHE II und als Einzelparameter das CRP. Die genaueren Kriterien des Ranson-Scores sind aus der Tabelle 1.3 ersichtlich.

Tabelle 1.3: Ranson-Kriterien [48]

Befunde bei Aufnahme	innerhalb von 48 h
Alter > 55 Jahre	Hämatokritabfall um 10 %
Leukozyten > 16 G/l	Kreatinin > 250 mikromol/l
Blutzucker > 200 mg/dl	Kalzium < 2 mmol/l
LDH > 250 U/l	arterieller P_{O_2} < 60 mmHg
GOT > 60 U/l	Basendefizit > -4 mval/l und Extravasale Volumenansammlung > 6 Liter

Der Verlauf der akuten Pankreatitis korreliert meist mit der morphologischen Einteilung, da die Letalität bei der interstitiell-ödematösen Pankreatitis gegen Null ist, wohingegen sie bei der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis 10 % bis 40 % beträgt [68].

1.6 Prognoseabschätzung

Weil eine frühe Prognoseabschätzung von immenser klinischer Bedeutung ist, wurden eine Vielzahl von Vorhersagehilfsmitteln in Hinblick auf ihre Aussagekraft untersucht. Dabei handelt es sich entweder um einzelne Laborparameter, Scores aus mehreren laborchemischen Parametern oder Systeme, die aus laborchemischen und klinischen Parametern zusammengesetzt sind, vgl. Tabelle 1.4 [48]. Von den zahlreichen biochemischen Markern, die für eine frühe Prognoseeinschätzung untersucht worden sind, hat sich das CRP als Gold-Standard durchgesetzt [82, 3, 2, 20]. Ein Peak, der in den ersten 48 Stunden 150 mg/l überschreitet, ist ein wichtiger Indikator für eine nekrotisierende akute Pankreatitis mit einer Sensitivität und Spezifität von über 80 % und einer Genauigkeit von 86 % [69, 65, 83]. In einer Studie wurde ein Cut-off-Wert des CRP-Wertes von 140 mg/l mit einer Sensitivität von 71 % und einer Spezifität von 74 % für eine nekrotisierende Pankreatitis beobachtet [69].

Zahlreiche weitere Parameter wurden als Einzelparameter untersucht, dazu zählen Trypsinogen 2, Phospholipase A2, G-CSF, IL-6, IL-8, Procalcitonin, Serum Amyloid A, PMN-Elastase und Hämotokrit. Procalcitonin, ein etablierter Sepsismarker, zeigte sich als weiterer verlässlicher Marker zur Differenzierung des klinischen Verlaufs der akuten Pankreatitis. In manchen Arbeiten wurde diskutiert, ob eine Procalcitoninspiegelerhöhung sowohl für die Vorhersage einer infizierten Nekrose als auch für die Schwere des Verlaufs einen hohen positiven prädiktiven Wert hat [51]. Da jedoch die Bestimmung des CRP preisgünstiger ist und ubiquitär zur Verfügung steht, ist dieser Marker noch immer der am häufigsten verwendete.

Tabelle 1.4: Prognosefaktoren und Score-Systeme bei der akuten Pankreatitis [48].

Score-Systeme / Parameter	Sensitivität in %	Spezifität in %
Ranson, Imrie, und modifications	57 – 85	68 – 85
APACHE II und SAPS	70 – 82	76 – 92
peritoneal lavage	36 – 72	> 90
contrast enhanced CT	80 – 95	80 – 98
antiproteases	70 – 85	70 – 80
TAP	85	90
PMN-elastase	88 – 92	80 – 100
IL-6	80 – 93	67 – 92
Phospholipase A	75 – 80	78 – 89
CRP	73 – 95	71 – 86
proteolytic cascades	73 – 79	73 – 75

Die Entwicklung einer Pankreasnekrose ist für die Prognose entscheidend. Das betrifft neben dem Pankreasparenchym auch das umliegende Fettgewebe. Mit der Entdeckung der Adipozytokine nahm das Fettgewebe eine neue, bedeutende Stellung im Rahmen der akuten Pankreatitis ein. Bei der peripankreatischen Fettgewebsnekrose kommt es zur Freisetzung von großen Mengen an Hormonen und Adipokinen. Darunter sind auch Leptin und Resistin, die ihrerseits auf verschiedene Organe und damit auch auf den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen. Resistin wird sowohl von Adipozyten als auch von Monozyten sezerniert, die im Rahmen der Entzündungsreaktion in Fettgewebsnekrosen einwandern. Mit dieser dualen Rolle scheint das Hormon ein einzigartiges Potential zu besitzen, indem es monozyten-infiltrierte Fettgewebsnekrosen und damit peripankreatische Nekrosen detektiert.

Die Adipositas ist ein wichtiger Prognoseparameter für die schwere akute Pankreatitis. Zahlreiche Arbeitsgruppen publizierten, dass die schwere Verlaufsform der Krankheit vor allem bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 und einem Alter > 55 Jahre auftritt. Diese haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen sowie eine erhöhte Letalität [77, 71]. Allerdings ist bis heute nicht eindeutig geklärt, ob und inwiefern sich die Risikoparameter sowie die Score-Systeme auf adipöse Patienten auswirken. Die nachfolgenden Studien [38, 91, 87, 60, 58] untersuchten wie sich die einzelnen Parameter und der BMI in den Score-Systemen verhalten. Ungewiss ist hierbei der Fakt, ob die Patienten die erhöhten CRP-Werte aufgrund der ausgeprägten peripankreatischen Fettgewebsnekrosen aufweisen. Die Kombination von Fettleibigkeit und APACHE-II-Score mittels einfachem Zusammenzählen bewirkt eine präzisere Prognose der Schweregrades bei Patienten mit akuter Pankreatitis [38]. Es zeigte sich keine Optimierung der Prognosegenauigkeit bei einer Bevölkerung mit geringer Prävalenz der Adipositas und Kombination von APACHE-II-Score und APACHE-O [91]. Die Untersuchungsergebnisse von Pearce et al. bewerteten die Bedeutung expliziter Komponenten des APACHE-II und des CRP-Wertes zur Vorhersage einer schweren AP [60]. Ein Vergleich ist in der Arbeit von Wu und Papachristou aufgeführt worden. Darin wurden unterschiedliche Prognose-Score-Systeme hinsichtlich ihrer Prognosegenauigkeit für die AP miteinander verglichen. Als Resultat ergab sich, dass die Prognoseabschätzung von BISAP mit denen der anderen Score-Systeme vergleichbar war [87, 58]. Bis heute werden neue Theorien und Modelle zu präzisen Prognosen der AP benötigt, um die Genauigkeit zu verbessern.

Körpergewicht sowie Fettgewebe werden außerdem als Einflussfaktoren auf die biochemischen Parameter und damit auch auf die Score-Systeme gewertet.

1.7 Body-Mass-Index und Adipositas

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein Maß für das Gewicht in Korrelation zur Körpergröße. Der BMI wird seit Anfang der 1980er Jahre von der Weltgesundheitsorganisation verwendet. Die aktuelle BMI-Klassifikation der WHO ist im Wesentlichen seit 1995 vorhanden [1].

Gemäß der WHO-Klassifikation gilt folgende Gewichtskategorisierung bei Erwachsenen anhand des BMI, vgl. Tabelle 1.5.

Tabelle 1.5: BMI-Klassifikation (nach WHO, Stand 2008) [1]

Kategorie	BMI (kg/m ²)	
starkes Untergewicht	$< 16,0$	Untergewicht
mäßiges Untergewicht	$16,0 - 17,0$	
leichtes Untergewicht	$17,0 - 18,5$	
Normalgewicht	$18,5 - 24,9$	Normalgewicht
Präadipositas	$25 - 29,9$	Übergewicht
Adipositas I	$30 - 34,9$	Adipositas
Adipositas II	$35 - 39,9$	
Adipositas III	$> 39,9$	

Adipositas liegt vor, wenn der Anteil des Körperfetts an der Körpermasse erhöht ist. Übergewicht ist stets verbunden mit einer eingeschränkten Lebensqualität und einem erhöhten Krankheits- und Sterblichkeitsrisiko. Bei Übergewichtigen ist das Mortalitätsrisiko um 20 %

bis 40 % und bei Adipösen um das 2 bis 3-fache erhöht [85]. Man unterscheidet zwischen zwei Fettverteilungstypen:

- gynoider Typ = Fettansammlung in der unteren Körperhälfte (meistens sind Frauen betroffen) und
- androider Typ = Fettansammlung in der oberen Körperhälfte (meistens sind Männer betroffen).

In Deutschland haben etwa 50 % der Erwachsenen einen BMI ≥ 25 , ca. 16 % einen BMI ≥ 30 und ca. 1 % einen BMI ≥ 40 . Das heißt, jeder dritte erwachsene Deutsche ist übergewichtig und jeder fünfte Erwachsene ist adipös [25]. Inzwischen sind ca. 8 % der Krankheitskosten (ca. 25 Mrd. Euro pro Jahr) durch die Adipositas alleine verursacht, fast so hohe Kosten wie sie durch Diabetes mellitus oder Rauchen entstehen und mehr als die der koronaren Herzkrankheit [85].

1.8 Ziel dieser Arbeit/ Fragestellung

Die klinische Herausforderung besteht darin bei Patienten mit akuter Pankreatitis möglichst früh abzuschätzen, welcher Patient einen leichten und welcher einen schweren Verlauf entwickeln wird. In Hinblick auf die frühe Erkennung eines schweren Verlaufs ist festzustellen, dass die aktuell verwendeten Scoring-Systeme ihre Limitationen haben.

Ziele dieser Arbeit sind die deskriptive Charakterisierung von Patienten, die sich zwischen 1999 und 2009 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Magdeburg aufgrund einer akuten Pankreatitis in Behandlung befanden und die retrospektive Analyse des Einflusses des BMI auf die Schwere und den Verlauf der akuten Pankreatitis mit besonderem Fokus auf den Verlauf des CRP als den klinisch am besten evaluierten Verlaufparameter.

2 Material und Methodik

2.1 Patientengut und Datenbogen

Bei der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten erhoben. Für die Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 1999 und 2009 mit akuter Pankreatitis am Otto-von-Guericke Universitätsklinikum in Magdeburg stationär behandelt wurden. Es waren insgesamt 415 Patienten, die über die Volltextsuche aus der klinikeigenen Datenbank identifiziert wurden. Davon wurden 105 Patienten nach Überprüfung der Ein- und Ausschluss-Kriterien mit vollständigen Daten in die Studie aufgenommen. Die Datenerhebung erfolgte aus den Patienten-Krankenakten. Die Daten wurden eigenhändig in einem selbst entwickelten Datenbogen bearbeitet. Die Daten wurden zunächst in Papierform aufgenommen.

Die patientenbezogenen Daten umfassten Patienten-ID-Nummer, Patienten-Nachname, Patienten-Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, sowie Aufnahmedatum, Entlassungsdatum und Beschwerdebeginn. Bezugnehmend auf die Krankheitsgenese wurden alkoholinduzierte, biliäre, sowie post-ERCP, Hyperlipidämie und andere Ursachen unterschieden. Laborchemische Parameter wurden bei Aufnahme, im Verlauf und bis zum Entlassungstag routinemäßig auf der Station kontrolliert. Die Laborbefunde der Leukozyten, der Lipase, des Hämatokrits, sowie des Bilirubins wurden sorgfältig aus den Akten übertragen. Des Weiteren wurden CRP, Quick und LDH bei Aufnahme und im Verlauf erfasst.

Weiterführend wurden retrospektiv folgende Daten erhoben.

- Sonographie (inkl. Befund)
- CT (inkl. Befund ob Nekrosen und Exsudatstraßen vorliegen oder nicht)
- ERCP (inkl. Befund und Therapie wie Papillotomie)
- Antibiotikatherapie
- Alkohol- und Nikotinabusus
- andere Erkrankungen

Zur Beurteilung des Körpergewichts der einzelnen Patienten wurde jeweils der BMI ermittelt. Die Formel zur Berechnung lautet

$$\text{BMI} = \frac{m}{l^2} \text{ [kg/m}^2\text{] ,}$$

wobei m – Körpermasse (in Kilogramm) und l – Körpergröße (in Metern) angibt.

2.2 Ein- und Ausschluss- Kriterien

Patienten mit der gesicherten Diagnose einer akuten Pankreatitis wurden in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wurde anamnestisch, klinisch und laborchemisch nach den entsprechenden Kriterien gestellt.

Ausschluss- Kriterien von der Arbeit waren eine chronische Pankreatitis bzw. akute Schübe einer bereits bekannten chronischen Pankreatitis, sowie Pankreas-Neoplasien, andere Pankreaserkrankungen und ein Alter < 18 Jahre.

Die Patienten wurden auch ausgeschlossen, wenn keine vollständigen Daten zur Verfügung standen wie z. B. Gewicht oder Körpergröße.

Die Patienten mit akuter Pankreatitis, bei denen bereits schwere entzündliche Erkrankungen (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) bestanden, wurden von der Untersuchung ebenfalls ausgeschlossen.

2.3 Literatur und Programme

Für die schriftliche Ausarbeitung dieser Arbeit wurde das Programm LyX Version 2.0.3 verwendet. Die selektive Literaturrecherche erfolgte zum Teil in der medizinischen Zentralbibliothek an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Zum Teil wurde sie mit Hilfe der Internetdatenbank PubMed durchgeführt. Die Literaturverwaltung wurde mit dem Programm JabRef Version 2.7.2 organisiert.

2.4 Statistische Auswertung

Die in Papierform aufgenommenen Daten wurden elektronisch in ein selbständig erstelltes Datenblatt im Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 von Microsoft eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Zur weiteren Bearbeitung wurde die Excel-Datenbank entsprechend in das Statistikprogramm SPSS für Windows Version 19.0 (SPSS Science, Chicago, USA) und die SAS-Software-Version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) konvertiert und ausgewertet.

Datenaufbereitung: Zunächst wurde für die Bearbeitung der Daten eine Fehlwertersetzung durchgeführt, da die Labordaten nicht systematisch abgenommen wurden. Die fehlenden Werte wurden mit Hilfe linearer Interpolation geschätzt, jedoch nur in dem Fall, wenn nicht mehr als zwei nacheinander folgende Werte fehlten. Der Schweregrad der akuten Pankreatitis wurde entsprechend der Atlanta-Klassifikation beurteilt. Die Patienten wurden entsprechend ihres BMI-Wertes in zwei Gruppen eingeteilt, innerhalb dieser Gruppen erfolgte die Analyse der Laborparameter und ihres Verlaufs.

Als statistische Parameter wurden Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung für jeden Laborparameter mit Originaldaten und nach Fehlwertersetzung durch lineare Interpolation bestimmt. Bei Prozentangaben erfolgte eine Rundung auf die jeweils nächste ganze Zahl. Da wir zum Teil ab Tag zehn deutlich kleinere Stichproben hatten, entschieden wir die Darstellung der Grafiken für den Mittelwertverlauf (MWV) von jeder erfassten Laborparameter-Konzentration nach Fehlwertersetzung auf den Zeitverlauf vom Aufnahmetag (in den Diagrammen spricht Tag 1 für Aufnahmetag und Tag 11 für Tag 10) bis zum zehnten Tag, d. h. auf die ersten zehn Tage, zu beschränken.

Es wurden nur für die Mittelwertverlauf-CRP-Konzentrationsgrafik zum Vergleich auch die Originalgrafiken nebeneinander im Kapitel 3 dargestellt. Alle anderen Diagramme aus den Originaldaten (vom Aufnahmetag bis zum Entlassungstag, auch mit weniger Stichprobenzahlen) ohne Fehlwertersetzung bzw. nach Fehlwertersetzung sind zum Vergleich im Anhang zu sehen.

Die untersuchten Faktoren sind BMI, Krankheits-Verlauf (KH-Verlauf) und CRP. Die Parameter wurden zum Vergleich entsprechend klassifiziert. Dafür wurden die Patienten nach ihrem BMI in zwei Gruppen eingeteilt: $BMI < 30$ und $BMI \geq 30$. Hauptziel war es, die körperliche Verfassung der Patienten in Abhängigkeit von der Schwere und dem Verlauf der Krankheit zu untersuchen. Der Krankheitsverlauf wurde daher anhand der Atlanta-Klassifikation in leichte und schwere akute Pankreatitis eingeteilt. Ergänzend dazu wurde die KH-Klassifizierung nach einem $CRP \geq 120$ für die schwere AP und einem $CRP < 120$ für die milde AP vorgenommen.

Aus den Verlaufsdaten wurden ergänzend der Maximalwert und die "time to Peak" bestimmt. Der Vergleich der verschiedenen Gruppen bei stetigen Parametern wurde mit Hilfe robuster t-Tests durchgeführt. Der Vergleich von Mittelwerten wurde mittels Welch-Test für Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben durchgeführt, weil nicht sicher ist, dass die Varianzen für alle Merkmale gleich waren.

Die aus diesen Daten ermittelten qualitativen Bewertungskriterien wurden in Kontingenztafeln zusammengefasst und unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher beurteilt. Im Rahmen der Korrelationsanalyse wurde zur Beschreibung des Zusammenhangs zweier Größen der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Der Korrelationskoeffizient r nimmt Werte zwischen -1 und $+1$ an. Je dichter r bei 0 liegt, desto schwächer ist der lineare Zusammenhang. Je näher r bei -1 oder $+1$ liegt, desto stärker ist der Zusammenhang.

Für die Schwerpunkt-Parameter, wie CRP und BMI, wurde mittels "Receiver Operating Characteristic"-Analyse geprüft, ob sich die in der Literatur diskutierten Trennpunkte bestätigen lassen. Die Darstellung der ROC-Analyse erfolgte in einem 2-achsigen Koordinatensystem, wobei Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen wurden. Für den Vergleich der diagnostischen Aussagekraft wurde die Fläche unterhalb der Kurve („Area under the Curve“ = AUC) ermittelt.

Die Arbeit widmet sich zum größten Teil der beschreibenden oder deskriptiven Statistik und Darstellung von Daten. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn der p-Wert kleiner als $0,05$ war.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Nach Ein- und Ausschluss der entsprechenden Patienten wurde als endgültige Stichprobe eine Kohorte von 105 Patienten mit akuter Pankreatitis in dieser Arbeit ausgewertet. Die Patienten waren zwischen 24 und 101 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $57,7 \pm 18,5$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Grundsätzlich können jedoch alle Altersgruppen betroffen sein, was sich in der großen Spannweite in Bezug auf das Alter unserer Patienten widerspiegelt (24 bis 101 Jahre). Von 105 ausgewerteten Patienten waren 67 (63,8 %) Männer und 38 (36,2 %) Frauen. Für die Aufenthaltsdauer der Patienten ergab sich ein Mittelwert von zehn Tagen, die kürzeste stationäre Behandlung betrug zwei Tage, die längste 69 Tage. Der durchschnittliche BMI ($n=105$) lag bei $26,7 \text{ kg/m}^2$, die Standardabweichung bei $5,4 \text{ kg/m}^2$. Der minimale BMI betrug 11 kg/m^2 , der maximale BMI $45,7 \text{ kg/m}^2$. Einen BMI < 30 hatten 77 (73 %) Patienten, davon 26 weiblich und 51 männlich. Bei 28 (27 %) Patienten war der BMI ≥ 30 , davon waren 12 weiblich und 16 männlich. Eine antibiotische Therapie aufgrund der akuten Pankreatitis wurde bei 25 Patienten durchgeführt. Bei 78 Patienten erfolgte keine AB-Therapie und bei zwei Patienten fanden sich dazu keine Angaben. Während bei zwölf Patienten eine AB-Therapie aufgrund anderer Krankheitsgründe (z. B. Harnwegsinfekt) indiziert waren, hatten 91 Patienten keine AB-Therapie.

Aus der Abbildung 3.1 kann man den Zeitpunkt (Zeit bzw. Aufnahmetag, wann die Patienten nach Beschwerdebeginn in die Klinik gekommen sind) betrachten. Die meisten Patienten kamen innerhalb von vier Tagen nach Beschwerdebeginn ins Krankenhaus. Es ist ersichtlich, dass nur eine Minderheit der Patienten ein langes Zeit-Intervall zwischen Beschwerdebeginn und stationärer Aufnahme von über sieben Tagen aufweist.

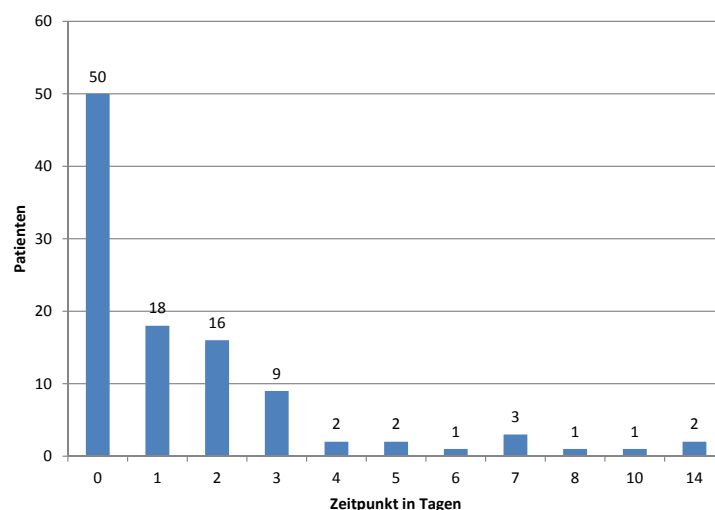


Abbildung 3.1: Klinikaufnahmezeitpunkt nach Beschwerdebeginn

3.1.1 Ätiologie

Das Patientenkollektiv wurde nach den klinisch relevantesten und häufigsten Ursachen in fünf Gruppen unterteilt. Als Ätiologie für die Entstehung einer akuten Pankreatitis zeigte sich folgendes, vgl. Abbildung 3.2. Alkohol ist bei 42 (40 %) Patienten die häufigste Ursache der akuten Pankreatitis, Gallensteinleiden war die zweithäufigste Ursache für die Erkrankung bei 27 (26 %) Patienten. Bei neun (8 %) Patienten entstand eine akute Pankreatitis nach ERCP-Untersuchung, metabolische Ursachen fanden sich bei einem (1 %) Patienten. In 26 (25 %) Fällen wurden andere Ursachen für die Erkrankung angenommen.

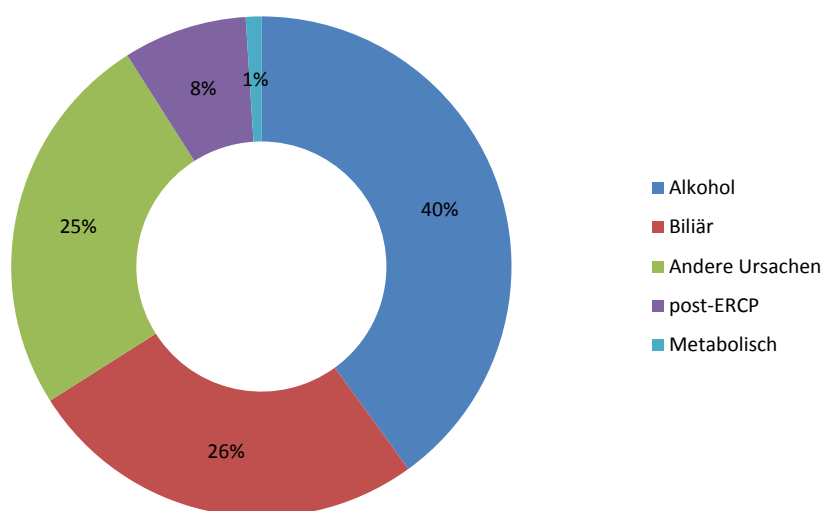


Abbildung 3.2: Ätiologie

Die Geschlechtsverteilung nach Genese ist in der Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Geschlechtsaufteilung nach Genese

	Alkohol	Biliär	post-ERCP	Hyperlipidämie	andere Ursachen	Gesamt
Frauen	7	14	4	1	12	38
prozentual	7 %	13 %	4 %	1 %	11 %	36 %
Männer	35	13	5	0	14	67
prozentual	34 %	12 %	5 %	0	13 %	64 %

Aus der Tabelle 3.2 ist die Ursachenverteilung in den jeweiligen Gruppen ersichtlich. Obwohl vermutet wurde, dass bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 eine biliäre Genese häufiger ist, hat sich diese Annahme in unserer Patientenpopulation nicht bestätigt.

Tabelle 3.2: Ursachenverteilung nach BMI, CRP und KH-Verlauf

Gruppeneinteilung	Alkohol	Biliär	post- ERCP	metabolisch	andere Ursachen	Summe
BMI < 30	31	24	6	0	16	77
BMI ≥ 30	11	3	3	1	10	28
Summe	42	27	9	1	26	105
CRP < 120 mg/l	14	6	4	0	6	30
CRP ≥ 120 mg/l	28	21	5	1	20	75
Summe	42	27	9	1	26	105
leichter KH-Verlauf	26	19	7	1	19	72
schwerer KH-Verlauf	16	8	2	0	7	33
Summe	42	27	9	1	26	105

3.1.2 Einteilung des Schweregrads mittels Atlanta-Klassifikation

Bezugnehmend auf die allgemein gültige Atlanta-Klassifikation wurden die 105 Patienten in zwei Gruppen, leichte und schwere akute Pankreatitis, unterteilt. Davon wurde bei 33 Patienten (24 Männer und neun Frauen) eine schwere akute Pankreatitis und bei 72 Patienten (44 Männer und 28 Frauen) eine leichte akute Pankreatitis diagnostiziert vgl. Tabelle 3.3.

Tabelle 3.3: Einteilung nach der Atlanta-Klassifikation

Verlauf	Männer	Frauen	Summe
leicht	44	28	72
schwer	24	9	33
Summe	68	37	105

Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit (p-Wert von 0.3778) und dem Krankheitsverlauf (p-Wert von 0.5125) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen (nach Exaktem Test von Fisher).

3.1.3 Bildgebende Diagnostik

In Abhängigkeit vom klinischen Zustand wurden bei den stationär aufgenommenen Patienten unterschiedliche bildgebende diagnostische Maßnahmen durchgeführt. Bei 104 Patienten bis auf eine Ausnahme (von n = 105 Patienten gab es bei einem Patienten keine Angaben zur bildgebenden Diagnostik, daher n = 104) wurde eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens in der Klinik durchgeführt. Die Computertomographie wurde bei 35 % der Patienten (36 Patienten) unter krankheitsspezifischen Fragestellungen eingesetzt. Eine ERCP erhielten 31 Patienten bzw. 30 % der Erkrankten. Von 31 Patienten mit ERCP induzierter Pankreatitis hatten acht Patienten einen schweren und 23 Patienten einen milden Krankheitsverlauf. Die Computertomographie gilt als Goldstandard zur Differenzierung zwischen einer ödematösen und einer nekrotisierenden Pankreatitis. Aus der Abbildung 3.3 kann man sehen, dass bei den meisten Patienten (17 Patienten) eine CT-Untersuchung zwischen dem zweiten und dem dritten Tag durchgeführt wurde.

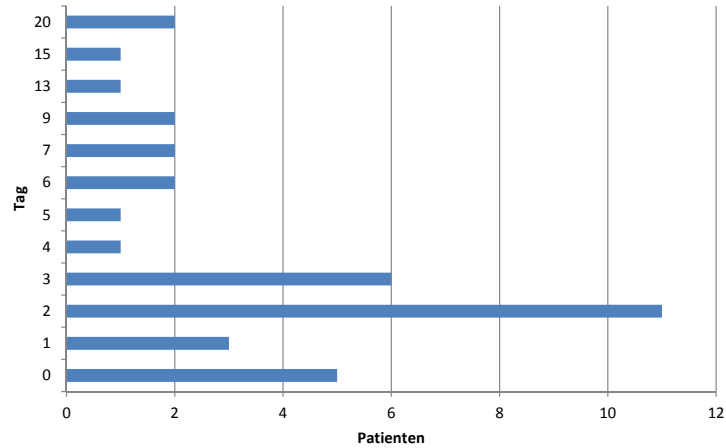


Abbildung 3.3: Zeitpunkt der CT-Untersuchung

Tabelle 3.4: Beurteilung von Sono und CT

Patientenzahl	gesehen im Ultraschall	gesehen in der CT	gesehen in Sono und CT
14 Patienten mit PPN	6	7	1
17 Patienten mit PePN	8	8	1
6 Patienten mit PZ	3	3	0

Von 105 Patienten wurde bei 14 Patienten eine Pankreasparenchymnekrose vgl. Tabelle 3.4 diagnostiziert. Sieben von den 14 Patienten mit Pankreasparenchymnekrose hatten einen $BMI \geq 30$. Bei neun von den 17 Patienten mit peripankreatischen Nekrosen und bei vier von den sechs Patienten mit Pseudozyste konnten wir einen $BMI \geq 30$ feststellen.

Wie aus der Kreuztabelle 3.5 ersichtlich ist, wurde bei 36 Patienten eine CT-Untersuchung durchgeführt. Davon hatten 32 Patienten einen $CRP \geq 120$ und vier Patienten einen $CRP < 120$. Nach dem KH-Verlauf in der Atlanta-Klassifikation hatten 19 dieser Patienten einen schweren und 17 Patienten einen leichten Verlauf.

Tabelle 3.5: CT-Diagnostik

Häufigkeit	ja	nein	Summe
CT ($CRP < 120$ mg/l)	4	25	29
CT ($CRP \geq 120$ mg/l)	32	43	75
Summe	36	68	104
CT (leichte AP)	17	54	71
CT (schwere AP)	19	14	33
Summe	36	68	104

3.1.4 Nebenerkrankungen

Die Adipositas, insbesondere die abdominale Fettverteilungsform, ist eng mit dem metabolischen Syndrom verknüpft. Daraus können diverse Krankheiten entstehen, wobei folgende Krankheiten häufig sind: Fettleber, Hyperurikämie, Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyzidämie, Diabetes mellitus und Hypertonie. Letztere ist zudem die häufigste Begleit- bzw. Folgekrankheit der Adipositas. Der Blutdruck ist mit dem BMI-Wert assoziiert. Doch noch deutlicher korreliert das viszerale Fett mit der Entstehung einer Hypertonie [61]. In unserer Arbeit wurden die Nebenerkrankungen erfasst und der Atlanta-Klassifikation sowie den CRP-Werten ($\text{CRP} < 120 \text{ mg/l}$ und $\text{CRP} \geq 120 \text{ mg/l}$) in Kreuztabellen gegenübergestellt. Die Nebenerkrankungen der Patientenkohorte sind in den Tabellen 3.6, 3.7 und 3.8 zusammengefasst.

Tabelle 3.6: Leberschaden (LS) im Überblick

Häufigkeit	Fibrose / chron. LS	Zirrhose	Gesund	Fettleber	k. A.	Summe
LS (leichte AP)	5	7	4	25	31	72
LS (schwere AP)	4	2	0	10	17	33
Summe	9	9	4	35	48	105
LS ($\text{CRP} < 120 \text{ mg/l}$)	0	3	1	12	14	30
LS ($\text{CRP} \geq 120 \text{ mg/l}$)	9	6	3	23	34	75
Summe	9	9	4	35	48	105

Tabelle 3.7: Nebendiagnosen im Überblick nach KH-Verlauf

	leichte AP				schwere AP			
	ja	nein	k. A.	Summe	ja	nein	k. A.	Summe
D. m.	8	57	7	72	7	23	3	33
aHT	11	51	10		7	22	4	
HLP	6	56	10		3	23	7	

Tabelle 3.8: Nebenerkrankungen im Überblick nach CRP-Verlauf

	$\text{CRP} < 120 \text{ mg/l}$				$\text{CRP} \geq 120 \text{ mg/l}$			
	ja	nein	k. A.	Summe	ja	nein	k. A.	Summe
D. m.	3	25	2	30	12	55	8	75
aHT	3	25	2		15	48	12	
HLP	2	24	4		7	55	13	

3.2 Zeitliches Profil der CRP-Konzentrationen

Das Akute-Phase-Protein CRP dient der Bestimmung des Schweregrades der akuten Pankreatitis. Trägt man den Mittelwert aller gemessenen CRP-Konzentrationen im Serum gegen die Zeit auf (nur hier zum Vergleich die Originalkurve: von Aufnahmetag über Tag eins bis Tag 14

bis Entlassungstag), zeigt sich ein deutlicher Anstieg innerhalb des dritten bis fünften Tages. Anschließend lässt sich in den folgenden Tagen ein rückläufiger Verlauf der CRP-Konzentration beobachten. Die genaue zeitliche Verteilung ist im Original und nach FWE durch lineare Interpolation aus Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 ersichtlich.

Wie schon im Kapitel 2 zur Diagrammdarstellung aufgrund der kleinen Stichprobenzahlen geschrieben wurde, stellen sich ab hier die Grafiken für den MWV von jeder erfassten Laborparameter-Konzentration im Zeitverlauf vom Aufnahmetag bis Tag zehn dar.

Die Mittelwertverlauf-CRP-Originaldatenkurve bis Tag zehn kann man aus Abbildung 3.6 und nach Fehlwertersetzung aus Abbildung 3.7 betrachten.

3.3 Verteilung der CRP-Konzentration im Zeitprofil nach KH-Verlauf

Sowohl bei der schweren als auch bei der leichten akuten Pankreatitis zeigt sich ein Gipfel der CRP-Konzentration zwischen dem dritten und vierten Tag nach Beschwerdebeginn. Die mittlere CRP-Konzentration der Gruppe mit schwerer Pankreatitis ist deutlich größer als die Gruppe mit leichter Pankreatitis. Die Mittelwerte der CRP-Konzentrationen in ihrem zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 3.8 dargestellt.

3.4 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach zwei BMI-Gruppen

Unterschiede zeigten sich beim Mittelwert aller gemessenen CRP-Konzentrationen im Zeitverlauf in Hinblick auf die zwei BMI-Gruppen. In der Patientengruppe mit einem BMI ≥ 30 lag die CRP-Konzentration deutlich höher als bei der Patientengruppe mit einem BMI < 30 , wie aus Abbildung 3.9 ersichtlich ist. Der CRP-Verlauf unterscheidet sich zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten: bei adipösen Patienten liegt das Maximum des CRP-Wertes am fünften bis sechsten Tag, wohingegen es bei Normalgewichtigen am dritten bis vierten Tag erreicht wird.

3.5 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei normalgewichtigen Patienten

Von 77 Patienten mit einem BMI < 30 erlitten 23 Patienten eine schwere und 54 Patienten eine leichte akute Pankreatitis. Der Zeitverlauf der CRP-Konzentration ist für die jeweiligen Patientengruppen aus der Abbildung 3.10 ersichtlich. Die mittlere CRP-Konzentration der Gruppe mit schwerer Pankreatitis nimmt einen deutlich größeren Verlauf als die der Gruppe mit leichter Pankreatitis.

3.6 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei übergewichtigen Patienten

In unserer Patientenpopulation gab es insgesamt 28 Patienten mit einem BMI ≥ 30 . Davon hatten zehn Patienten einen schweren und 18 Patienten einen leichten KH-Verlauf. Wenn

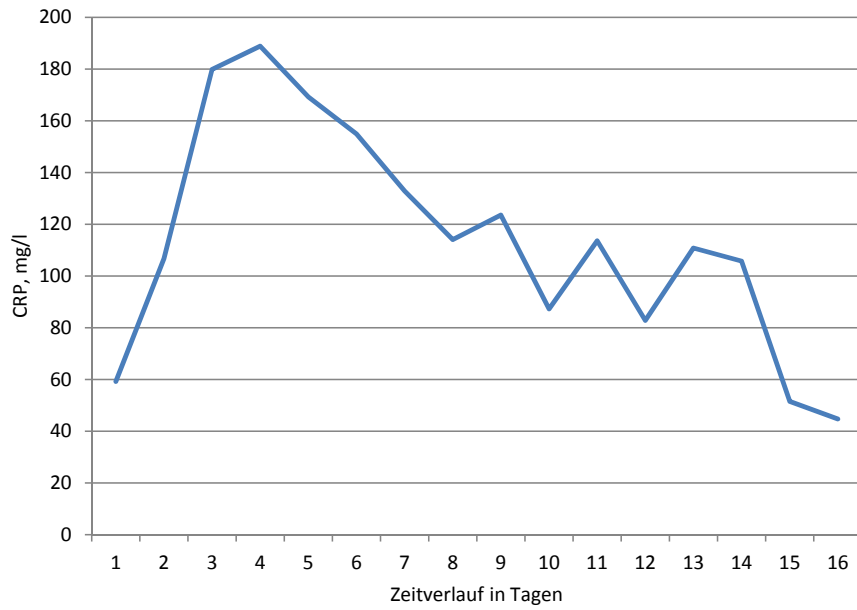


Abbildung 3.4: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration Original

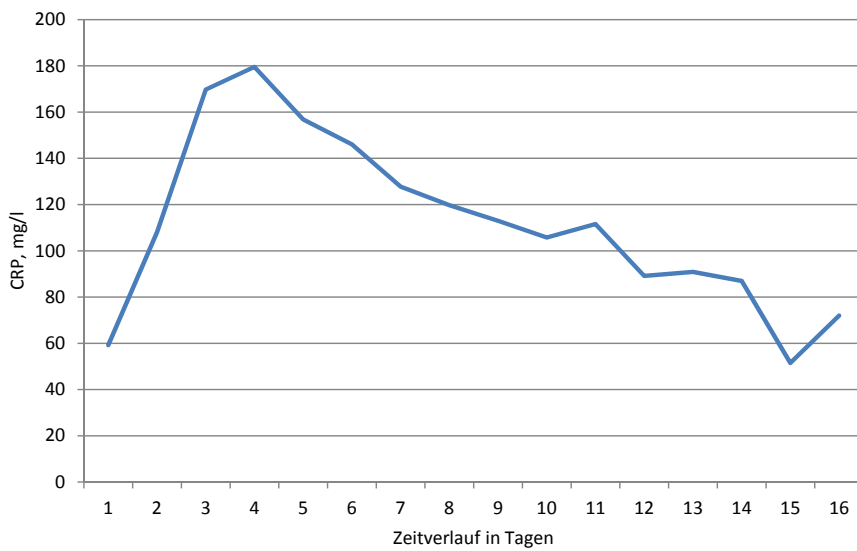


Abbildung 3.5: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach Fehlwertersetzung

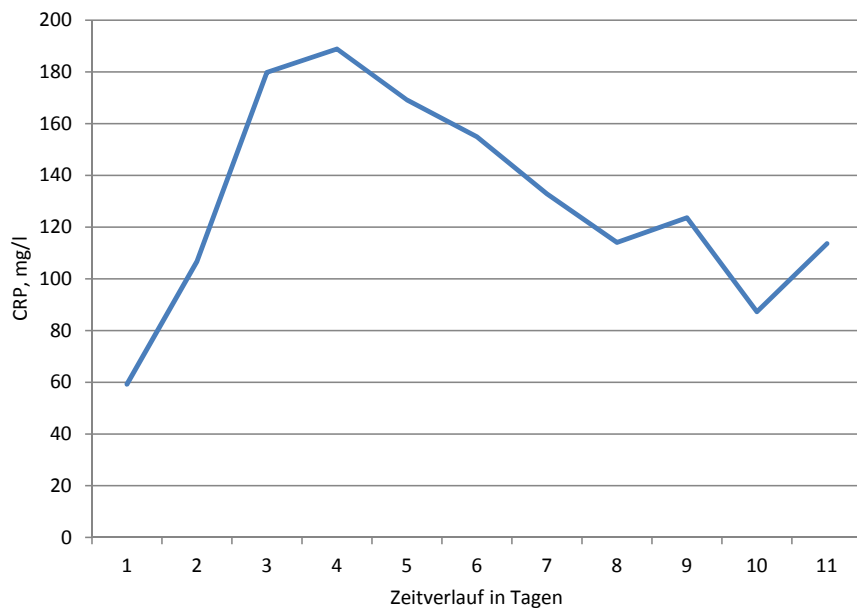


Abbildung 3.6: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration Original bis Tag zehn

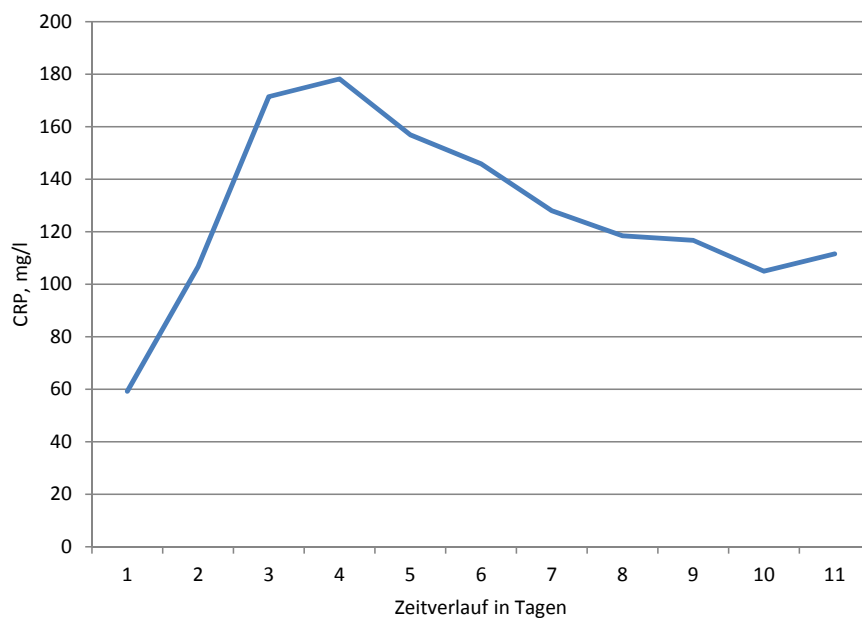


Abbildung 3.7: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach Fehlwertersetzung bis Tag zehn

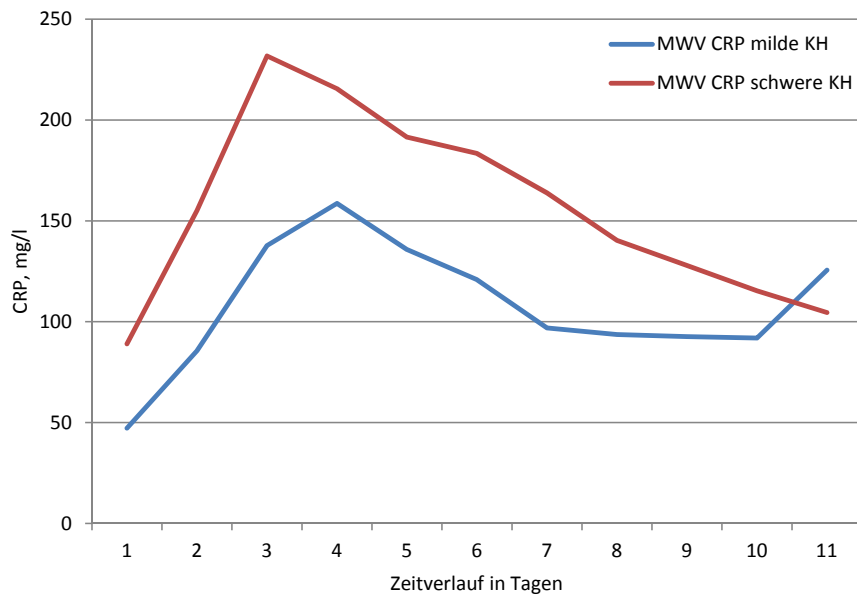


Abbildung 3.8: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf

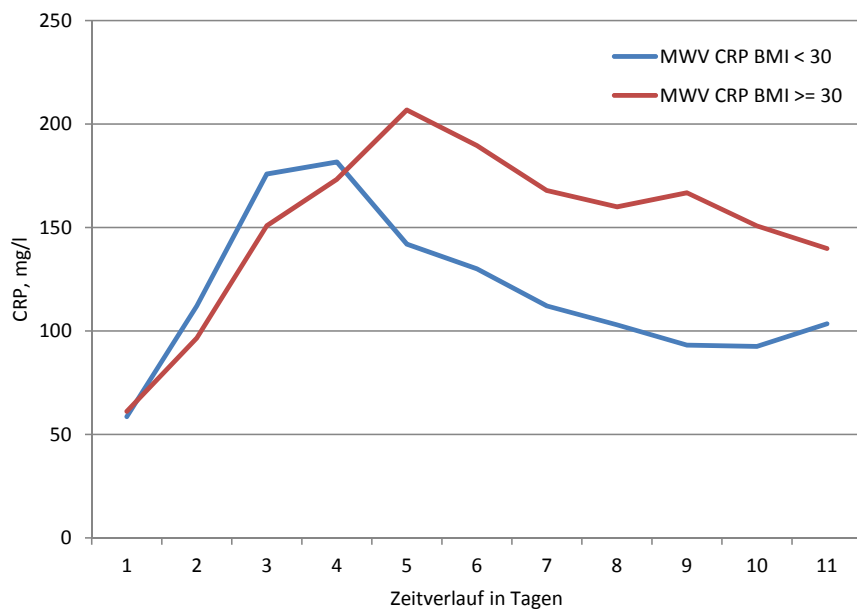


Abbildung 3.9: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach den zwei BMI-Gruppen

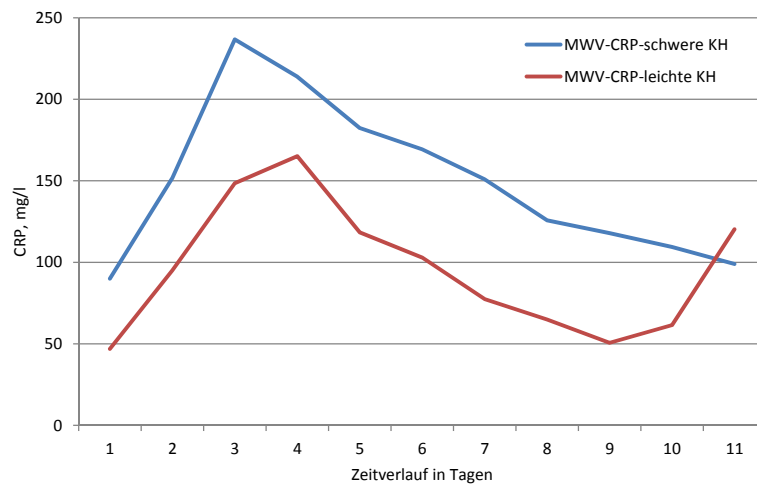


Abbildung 3.10: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei normalgewichtigen Patienten

man die Verteilung der CRP-Konzentration bei übergewichtigen Patienten nach KH-Verlauf genauer betrachtet, zeigt sich in der Abbildung 3.11, dass der Gipfel bei schwerem KH-Verlauf viel länger ist bis die CRP-Konzentration wieder abfällt als bei einem leichten KH-Verlauf. Im Vergleich zum leichten KH-Verlauf tritt der Gipfel beim schweren KH-Verlauf früher auf, ist höher und dauert deutlich länger an.

3.7 Verteilung der Hämatokrit-Konzentration im Zeitprofil nach KH-Verlauf

Unerwartet sieht man, dass die Hämatokrit-Konzentration bei dem leichtem akuten KH-Verlauf größer ist als beim schwerem akuten KH-Verlauf, vgl. Abbildung 3.12.

3.8 Zeit-Profil der Hämatokrit-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen

Sowohl die Patientengruppe mit einem BMI ≥ 30 als auch die Patientengruppe mit einem BMI < 30 haben ihre maximale Hk-Konzentrationen in den ersten zwei Tagen, vgl. Abbildung 3.13. Im Gegensatz zu den Werten normalgewichtiger Patienten, ist die Hämatokritkonzentration bei übergewichtigen Patienten deutlich erhöht.

3.9 Zeitliches Profil der Lipase-Konzentration nach KH-Verlauf

Betrachtet man die Grafik für die Lipase-Konzentration in den einzelnen Kollektiven fällt auf, dass die Werte nur geringfügig differieren. Es gibt keine großen Abweichungen zwischen den

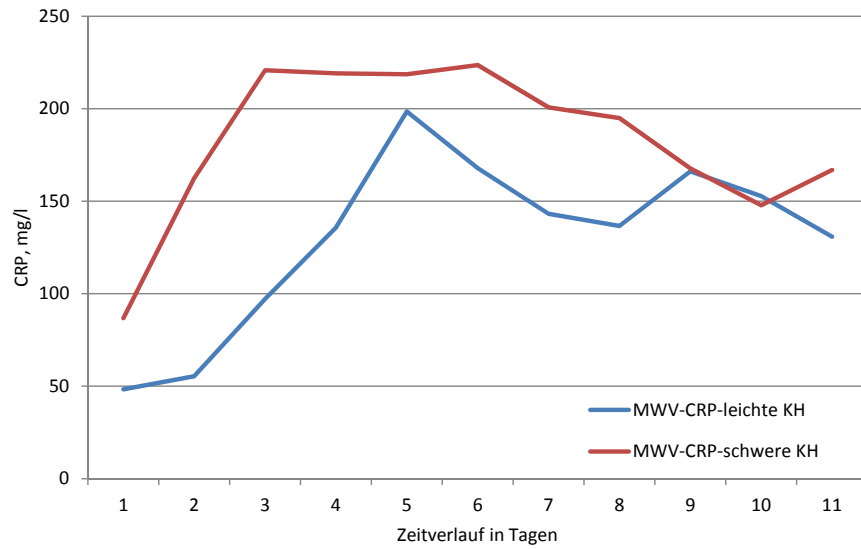


Abbildung 3.11: Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei übergewichtigen Patienten

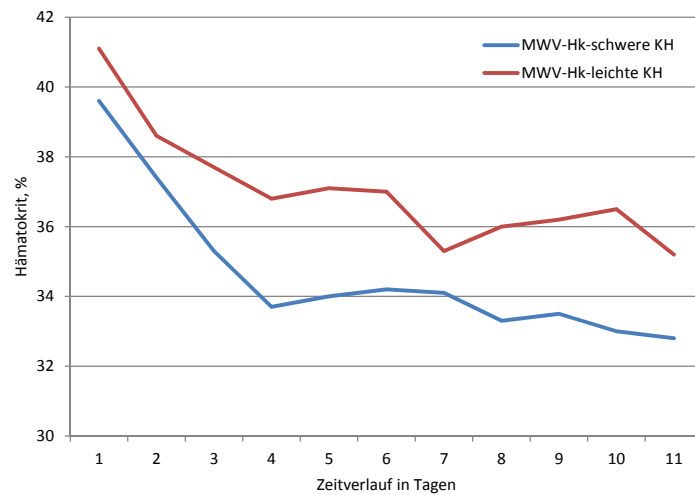


Abbildung 3.12: Mittelwertverlauf der Hämatokrit-Konzentration nach KH-Verlauf

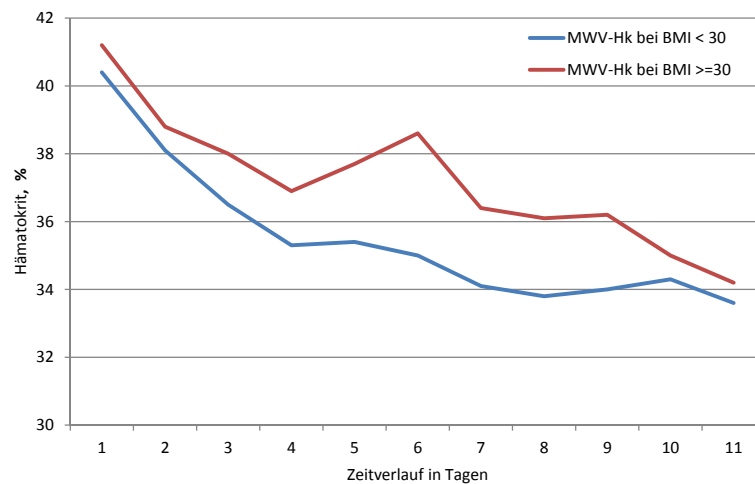


Abbildung 3.13: Mittelwertverlauf der Hämatokrit-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen

einzelnen Kollektiven. Unabhängig vom Krankheitsverlauf werden die maximalen Werte für die Lipase-Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen. Im Verlauf zeigt sich ein deutlicher Abfall, vgl. Abbildung 3.14.

3.10 Verteilung der Lipase-Konzentration im Zeitverlauf bei zwei BMI-Gruppen

Interessanterweise verläuft die Lipase-Konzentration bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 niedriger als in der Gruppe der Patienten mit einem BMI < 30 , vgl. Abbildung 3.15. Trotzdem fallen die Maximalwerte innerhalb von ein bis zwei Tagen nach Aufnahme stark ab.

3.11 Zeitliches Profil der Leukozyten-Konzentration nach KH-Verlauf

Betrachtet man die genaue zeitliche Verteilung der Leukozyten-Konzentration nach KH-Verlauf, zeigen sich im frühen KH-Verlauf höhere Werte für die Patienten mit schwerer Erkrankung, vgl. Abbildung 3.16.

3.12 Verteilung der Leukozyten-Konzentration im Zeitverlauf bei zwei BMI-Gruppen

Nach der Einteilung nach dem BMI-Wert kann man deutliche Unterschiede zwischen den Kurven der Leukozyten-Konzentration im Zeitverlauf erkennen. Wie aus der Abbildung 3.17

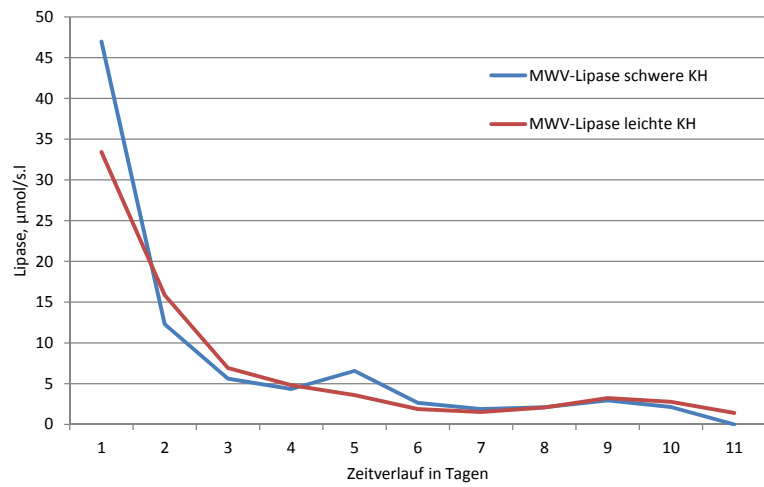


Abbildung 3.14: Mittelwertverlauf der Lipase-Konzentration nach KH-Verlauf

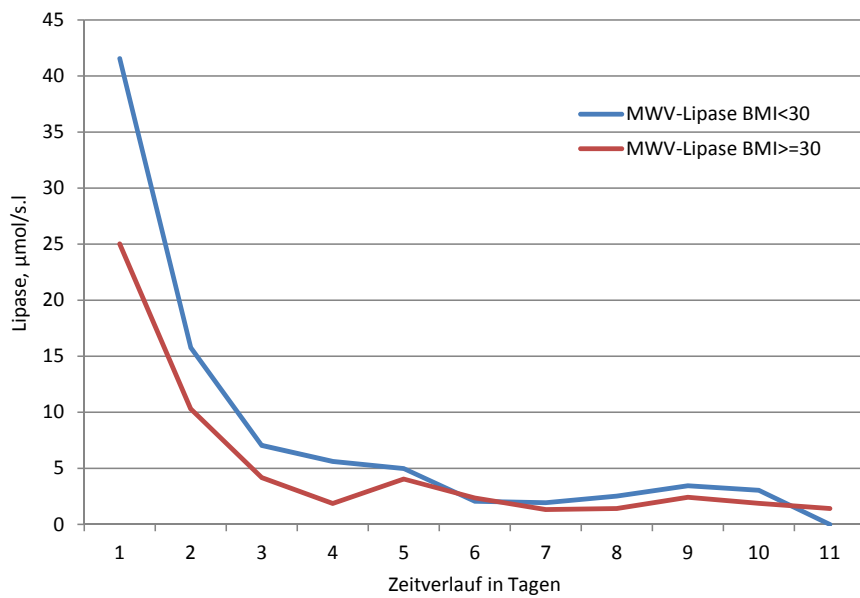


Abbildung 3.15: Mittelwertverlauf der Lipase-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen

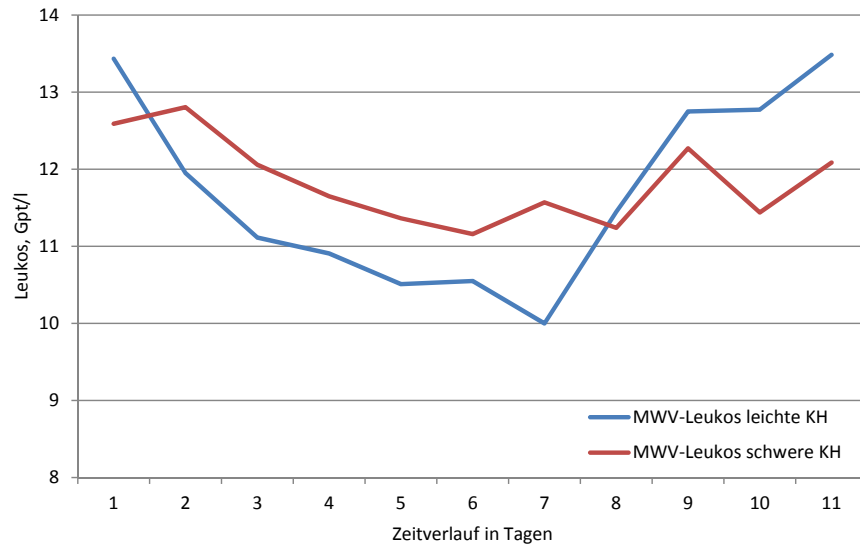


Abbildung 3.16: Mittelwertverlauf der Leukozyten-Konzentration nach KH-Verlauf

ersichtlich, wird der höchste Wert bei dem Patientengut mit einem BMI ≥ 30 erst am neunten Tag erreicht.

3.13 Prognostische Vorhersagekraft des CRP-Wertes für eine schwere akute Pankreatitis

Ein CRPMax von 240 mg/l hat die größte prognostische Vorhersagekraft für eine schwere akute Pankreatitis erreicht. Hier beträgt die Sensitivität 66,7% und die Spezifität 73,6%. Auch ein CRPMax von 155 mg/l hat eine hohe Sensitivität von 87,9% bei einer Spezifität von 52,8% (AUC = 0,746). Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.18 präsentiert.

Darüber hinaus zeigte die statistische Analyse der CRP-Konzentration an Tag eins, dass bei einem Cut-off-Wert von 104 mg/l die Spezifität bei 75% und die Sensitivität bei 63% (AUC = 0,703) liegen.

3.14 Berechnung der Cut-off-Werte für den BMI zur Vorhersage von leichter und schwerer akuter Pankreatitis

Um unsere Fragestellung bzw. die Hypothese zu prüfen, dass der BMI das Potential hat als positiv prädiktiver Wert für den Krankheitsverlauf und die Schwere der akuten Pankreatitis zu fungieren, wurden die BMI-Werte mit Hilfe der ROC-Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.19 dargestellt. Trägt man die Sensitivität gegen die Spezifität der BMI-Werte am Aufnahmetag auf, berechnet sich eine AUC von 0,561 für eine schwere akute Pankreatitis. Die BMI-Grenze, bei der die Diagonale überschritten wird, beträgt 30. Damit wird die Überlegung, die Gruppen in einen BMI < 30 und einen BMI ≥ 30 zu teilen, unterstützt. Bei

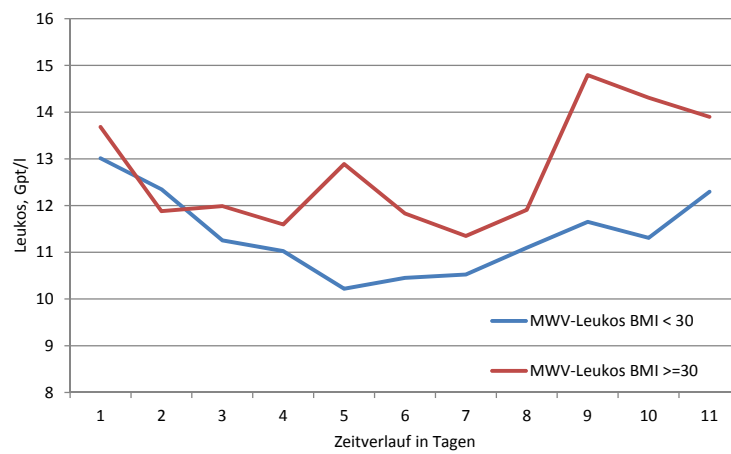


Abbildung 3.17: Mittelwertverlauf der Leukozyten-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen

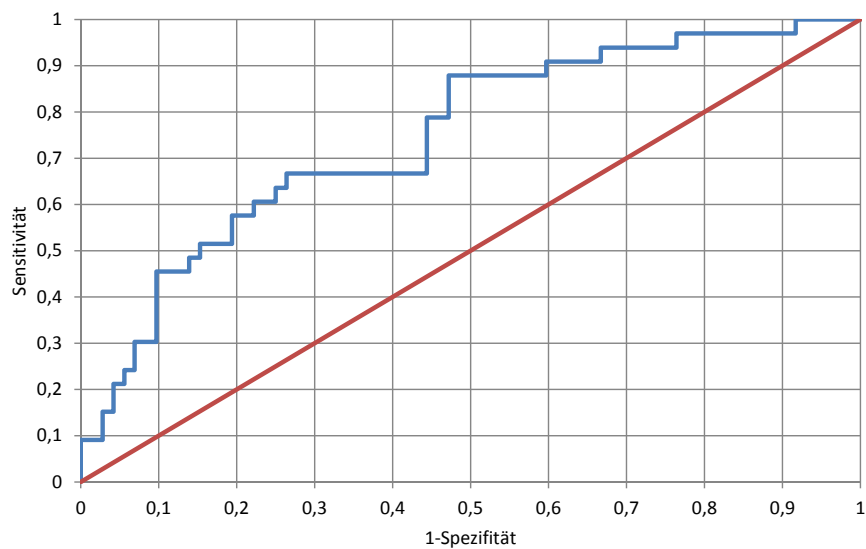


Abbildung 3.18: ROC-Kurve für CRPMax-Werte zur Vorhersage eines schweren KH-Verlaufs (AUC=0,746)

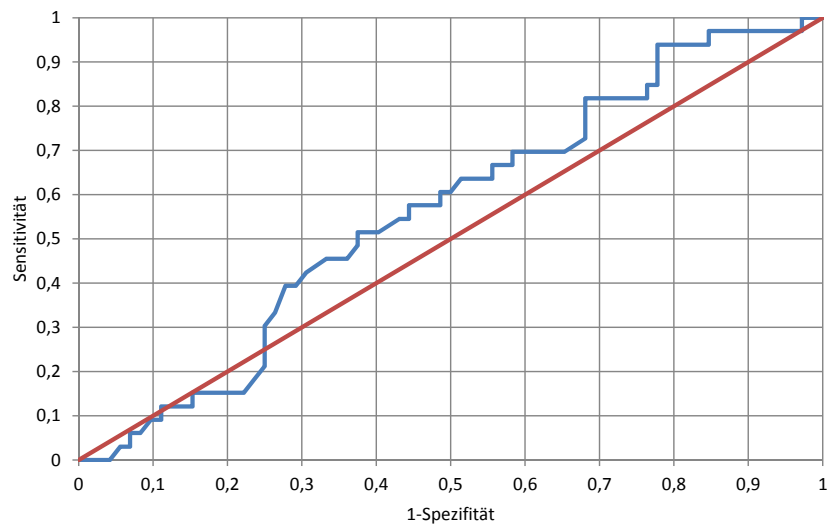


Abbildung 3.19: ROC-Kurve für BMI-Werte am Aufnahmetag zur Vorhersage eines schweren KH-Verlaufs (AUC=0,561)

einem BMI von 30 bei Aufnahme steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine akute Pankreatitis einen schweren Verlauf nimmt.

3.15 Korrelation zwischen CRP und BMI

Die Korrelation der CRPMax-Werte mit dem BMI bei Aufnahme wurde mittels linearer Regressionsanalyse Abbildung 3.20 getestet. Dabei zeigte sich eine positive ($r = 0,20592$) und signifikante ($p = 0,0351$) Korrelation zwischen dem CRPMax und dem BMI bei Aufnahme. Allerdings ist der Korrelationskoeffizient zwischen dem CRPMax und dem BMI bei Aufnahme trotz positivem Zusammenhang mit $r = 0,20592$ nur mäßig gut.

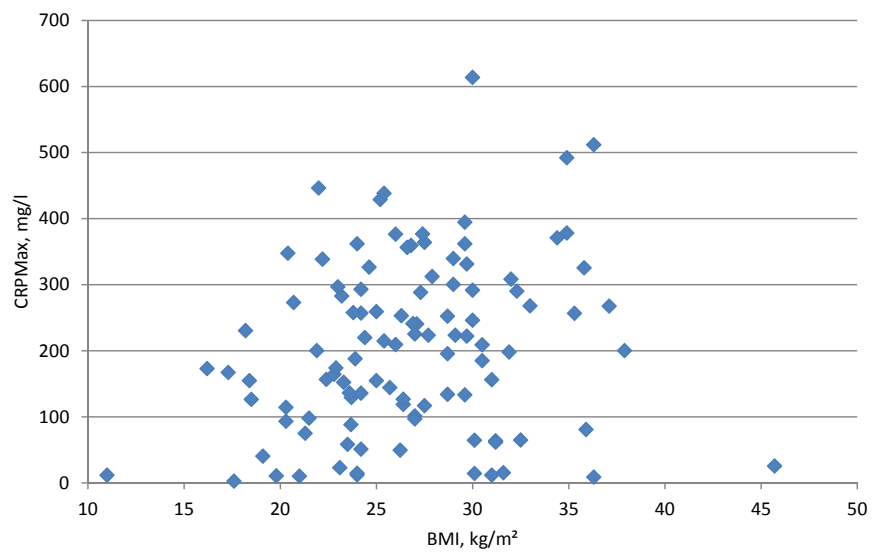


Abbildung 3.20: Korrelation der CRPMax-Werte mit dem BMI bei Aufnahme

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die akute Pankreatitis wurde in den letzten Jahrzehnten weltweit intensiv erforscht. Zwischen den Ländern unterscheidet sich die Inzidenz dieser Erkrankung deutlich. Die Inzidenzraten in England und Holland sind niedrig, in Deutschland und Schottland mittelhoch, in den USA und Finnland hoch [53]. Bei 20 % bis 30 % aller Patienten mit akuter Pankreatitis nimmt die Erkrankung einen schweren Verlauf und ist durch lokale und systemische Komplikationen gekennzeichnet [6, 31, 4].

Wie man aus der Tabelle 3.3 sehen kann, liegt bei den Patienten dieser Studie bei 31 % ein schwerer und bei 69 % ein milder Krankheitsverlauf vor, was mit dem in der Literatur angegebenen Verhältnis von 70 % bis 80 % bei milder und 20 % bis 30 % bei schwerer Pankreatitis übereinstimmt.

Als prognostisch ungünstiger Faktor wird ein Alter über 55 Jahre in Bezug auf die Schwere des Verlaufs der akuten Pankreatitis gesehen. Das durchschnittliche Alter unserer Patientenkohorte lag bei $57,7 \pm 18,5$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Somit kamen wir zu ähnlichen Altersangaben wie andere Studien (mittleres Alter zwischen 52 und 58,5 Jahren) [66, 19, 17].

4.2 Geschlecht und Genese

Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit beider Geschlechter wurde in einigen Studien ermittelt, dass in der allgemeinen Bevölkerung kein signifikanter Unterschied festzumachen ist [24, 76]. Die Verteilung der Geschlechter ist dabei mit der jeweiligen Ätiologie assoziiert. Die biliäre Pankreatitis tritt beispielsweise bei Frauen doppelt so häufig auf wie bei Männern. Die alkoholinduzierte Pankreatitis dahingegen wird vor allem bei Männern diagnostiziert. Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse unserer Studie, ersichtlich aus der Tabelle 3.1. Das Auftreten von Gallensteinen wird insbesondere durch das Körpergewicht, das Alter und das Geschlecht beeinflusst. So kommen diese bei Adipösen circa fünfmal häufiger vor als bei Normalgewichtigen [61]. Die möglichen Ursachen der akuten Pankreatitis sind vielfältig, jedoch sind Alkoholabusus und Gallensteinerkrankungen die häufigsten [62]. Diese beiden Ursachen machen zusammen bis zu 80 % der Ursachen aus [81, 44, 64, 11, 17, 70, 37]. Auch in unserer Kohorte waren Alkohol (40 %) und Gallensteinerkrankungen (26 %) zusammen mit insgesamt 66 % die häufigsten Ursachen.

4.3 Bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren spielen sowohl in der diagnostischen und therapeutischen Betrachtung als auch in der Beurteilung des Schweregrades der akuten Pankreatitis eine wichtige Rolle. Die Diagnostik des adipösen Patienten umfasst sowohl das Ausmaß des Übergewichtes

als auch sein gesundheitliches Risiko. Da mit dem Ultraschall die Bauchspeicheldrüse oft gar nicht oder nur teilweise beurteilbar ist, ist die CT-Untersuchung der Sonographie deutlich überlegen. Trotzdem wurden fast alle, bis auf einen Patienten ohne Angaben, in unserer Patientengruppe mit einer transabdominellen Sonographie untersucht. Grund hierfür ist die ubiquitäre Verfügbarkeit und leichte Durchführung als Basis-Diagnostik bei Patienten, die mit Bauchschmerzen stationär aufgenommen werden. Zur Detektion von lokalen und systemischen Komplikationen wie z. B. peripankreatische Nekrosen ist die CT sinnvoll [63, 23, 9]. Dabei spielen die zeitliche Planung und die Qualität der Durchführung eine entscheidende Rolle. Wenn eine schwere akute Pankreatitis anhand des laborchemischen und klinischen Verlaufs vermutet wird, sollte dies ein Grund sein, die Durchführung einer CT-Untersuchung des Pankreas zu veranlassen [11], sofern eine klinische Konsequenz vom Ergebnis abhängt. In unserer Kohorte wurden nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten CT-Untersuchungen durchgeführt (CT bei 32 von den 75 Patienten mit einem CRP \geq 120 mg/l). Dies erfolgte bei den meisten Patienten am Aufnahmetag sowie am ersten Tag, obwohl eine CT zur Abgrenzung von Nekrosen erst nach 48 bis 72 Stunden sinnvoll ist. Als Ursache der frühzeitigen CT-Untersuchung waren in der Aufnahmesituation andere Gründe ausschlaggebend (differenzialdiagnostische Abklärung eines akuten Abdomens), als das Staging der akuten Pankreatitis. Die lokalen Komplikationen, die nach der aktuellen Atlanta-Klassifikation einer schweren Pankreatitis entsprechen, wurden sowohl in der Sonographie als auch in der CT in unserer Kohorte mit vergleichbarer Häufigkeit diagnostiziert. Durch die Beurteilung der Perfusion des Pankreas, ähnlich wie in der kontrastverstärkten Computertomographie, kann mittels moderner Ultraschalltechniken (kontrastverstärkte Sonographie) eine Differenzierung zwischen perfundiertem Organödem und nicht mehr perfundierten Nekrosen ermöglicht werden [13]. Die echokontrastverstärkte Sonographie hat den Vorteil, dass sie preisgünstiger als die CT und nicht mit einer Strahlenbelastung verbunden ist.

4.4 Die prophylaktische Antibiotika-Therapie

Die prophylaktische Antibiotika-Therapie soll der Vorbeugung einer Infektion der Pankreasnekrosen dienen. Diese Erkenntnisse stammen aus der klinischen Erfahrung [67, 40, 10, 55]. In unserer Studie haben 25 Patienten aufgrund einer AP und zwölf Patienten aufgrund anderer Infektionen eine Antibiotika-Therapie erhalten. Von den 25 Patienten hatten 13 Patienten einen schweren KH-Verlauf (davon 4 Patienten mit Pankreasparenchymnekrose) und zwölf Patienten einen milden KH-Verlauf. Die Bedeutung der vorbeugenden Antibiotika-Therapie bleibt weiterhin in der Diskussion [80], da einige Autoren eine generelle Antibiotikagabe für nicht sinnvoll halten [16].

4.5 Biochemische Marker und CRP als wegweisende Parameter

4.5.1 Lipase und Amylase

Die Diagnose einer akuten Pankreatitis wird anhand der Klinik und Anamnese des Patienten zusammen mit den Konzentrationen von Pankreasamylase oder Lipase im Serum gestellt. Die Amylase kann aber auch von zahlreichen anderen, extrapancreatischen Geweben gebildet werden. Während die Bauchspeicheldrüse für ca. 40 % des Serumamylasegehalts verantwortlich ist, stammt die Serumlipase dagegen ausschließlich aus der Bauchspeicheldrüse. Da die Lipaseausscheidung im geringen Maße von der Nierenfunktion beeinflusst wird, ist die Lipase

zur Diagnostik spezifischer. Trotzdem liegt sowohl die Spezifität als auch die Sensitivität der Serum-Amylase weit über 90 % im Zusammenhang mit dem entsprechenden klinischen Bild [84].

Problematisch ist allerdings der rapide Abfall der Sensitivität innerhalb der ersten 48 Stunden. Trotz des während des Verlaufs langsameren Abfalls der Serum-Lipase- als der Amylase-Werte, ist auch hier die Sensitivität nach vier bis fünf Tagen gering [39]. Besondere Bedeutung erfahren Amylase sowie Lipase lediglich im Bereich der Diagnostik einer akuten Pankreatitis. Des weiteren lässt die Menge der Pankreasenzyme keine Rückschlüsse auf den Verlauf und Schweregrad zu [23]. Wie bereits in der Fachliteratur beschrieben, beobachteten wir in der hier durchgeführten Studie einen rapiden Abfall der Lipase-Konzentration innerhalb der ersten 48 Stunden. Trotz der zu Beginn höheren Lipase-Konzentrationen im Plasma der Gruppe von schweren akuten Pankreatitiden im Vergleich zu der Gruppe der leichten Pankreatitiden, war die Lipase-Konzentration interessanterweise bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 niedriger als in der Gruppe der Patienten mit einem BMI < 30 .

Erhöhte Hämatokritkonzentrationen führen zu Mikrozirkulationsstörungen, die sich durch verschlechterte rheologische Blutflusseigenschaften und eine gesteigerte Thrombozytenaggregation äußern. Mehrere Studien publizierten, dass ein Hämatokrit über 44 % bei Aufnahme für eine schwere AP (Spezifität 83 %, Sensitivität 73 %) spricht [16]. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Gipfel der Hämatokrit-Konzentration bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach Symptombeginn erreicht wird. Das unterstreicht die Notwendigkeit eines guten Flüssigkeitsmanagements in den ersten Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus. Dieses Problem gilt nicht nur für die Hämatokrit-Konzentration, sondern auch für die Bestimmung aller biochemischen Parameter. Weiterhin war in unserer Arbeit zu sehen, dass die Hämatokritkonzentration bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu den Werten normalgewichtiger Patienten deutlich erhöht verlaufen.

Eine Leukozyten-Konzentration über 16 Gpt/L wird ebenfalls als prognostisch ungünstig angesehen [86]. Interessant dabei ist die Verteilung der Leukozyten-Konzentration. Die maximal erreichten Werte zeigten sich am Aufnahmetag sowie im späteren Verlauf bei einem leichten KH-Verlauf.

4.5.2 Das CRP zur Bestimmung des Schweregrades der AP

Die nekrotisierende Pankreatitis ist eine Krankheit mit hoher Morbidität und Mortalität im Vergleich zur ödematösen Pankreatitis. Eine Infektion von Pankreasnekrosen tritt in 8 % bis 12 % der akuten Pankreatitis und bei 30 % bis 40 % der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis [14] auf. Deswegen ist die Entwicklung der Nekrose für die Prognose entscheidend. Die diagnostischen und therapeutischen Ansätze, wie die Behandlung auf der Intensivstation oder chirurgische Eingriffe, sind direkt abhängig von der raschen Erkennung dieser morphologischen Einheit. Ende der achtziger Jahre wurde eine Studie mit 52 Patienten in Ulm durchgeführt, in der die Vorhersage der Prognose von Patienten mit akuter Pankreatitis durch fünf Parameter im Vergleich von Sonographie und CT, untersucht wurde. Zu diesen fünf Parametern gehörten CRP, PMN, sowie LDH und zwei Antiproteasen (alpha-1-Antitrypsin und alpha-2-Makroglobulin). Die Resultate zeigten eine Spezifität von 86 % mit einem Cut-off-Wert von 120 mg/l für das CRP [78]. Aufgrund unserer Ergebnisse mit einer Spezifität von 88 % und einem Cut-off-Wert von 155 mg/l für das CRP, sollte man diesen als Kriterium für eine SAP höher ansetzen. Allerdings muss beachtet werden, dass vorbestehende oder zeitgleich auftretende extrapankreatische Infekte (z. B. Pneumonie) die Spezifität dieses Markers einschränken können [11]. Für die Interpretation des CRP-Verlaufs ist die Kenntnis des Gipfels

erforderlich, der nach 48 bis 72 Stunden erreicht wird. Die vorgeschlagenen Cut-off-Werte für das Erkennen einer schweren Pankreatitis in der publizierten Literatur reichen von 80 mg/l bis 210 mg/l [49].

Den zeitlichen Verlauf der CRP-Konzentration im Serum bei akuter Pankreatitis konnten wir durch die Analyse unserer Patientengruppe bestätigen [47]. Es zeigt sich ein Gipfel der CRP-Konzentration zwischen dem dritten und vierten Tag nach Beschwerdebeginn. Die mittlere CRP-Konzentration der Gruppe mit schwerer Pankreatitis hatte einen deutlich höheren Verlauf als die Gruppe mit leichter Pankreatitis.

Unterschiede zeigten sich in den Mittelwerten aller gemessenen CRP-Konzentrationen im Zeitverlauf bei Betrachtung der beiden BMI-Gruppen. In der Patientengruppe mit einem $\text{BMI} \geq 30$ lag die CRP-Konzentration deutlich höher als bei der Patientengruppe mit einem $\text{BMI} < 30$, wie aus Abbildung 3.9 ersichtlich ist. Weiterhin unterscheidet sich der CRP-Verlauf zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten. Bei adipösen Patienten wird das Maximum später erreicht, zwischen dem fünften und dem sechsten Tag, als bei Normalgewichtigen (zwischen dem dritten und dem vierten Tag). Dazu sahen wir, dass die CRP-Kurve für die Patientengruppe mit einem $\text{BMI} \geq 30$ einen viel längeren Anstieg, einen lang anhaltenden Gipfel haben und viel langsameren Abfall hat.

Das CRP ist ein sensitiver Marker für die Vorhersage eines schweren Verlaufs einer akuten Pankreatitis, auch bei übergewichtigen Patienten. Der CRP-Konzentrationserhöhung bei übergewichtigen Patienten kann Folgendes zu Grunde liegen: Durch ausgedehnte peripankreatische Nekrosen werden Parameter wie das CRP für die Detektion von Entzündungsreaktionen bei Patienten mit viel viszeralem Fettgewebe vermehrt freigesetzt. Nicht alle Publikationen bestätigen die Rolle des CRP als Prognoseparameter. Kein laborchemischer Parameter alleine ist zur genauen Prognoseabschätzung und sicheren Identifikation infizierter Pankreasnekrosen geeignet.

Aufgrund dieser Tatsache und in dem Wissen um die prognostische Bedeutung der akuten schweren Pankreatitis, fand das Procalcitonin in den letzten Jahren zunehmend seine Stellung in der Forschung bzw. in der klinischen Praxis. In einer retrospektiven Studie wurde Procalcitonin (PCT) auf seine Bedeutung in der Diagnostik septischer Komplikationen der akuten Pankreatitis geprüft [66]. Das Resümee zeigte, dass Patienten mit akuter Pankreatitis und konsekutiv auftretender Nekroseinfektion signifikant erhöhte PCT-Konzentrationen im Serum aufweisen. Hinsichtlich der Vorhersage einer Nekroseinfektion war die diagnostische Treffsicherheit dieses Parameters hierbei mit der ultraschallgesteuerten FNP vergleichbar. Trotz dieser Resultate der Studie bleibt hervorzuheben, dass sich in zwei weiteren Untersuchungen bei akuter Pankreatitis widersprüchliche Ergebnisse gezeigt haben [15]. Des weiteren stellt das PCT einen unspezifischen Parameter in der Infektionsdiagnose bzw. Sepsisdiagnostik dar.

Insgesamt lässt sich schließlich zu den biochemischen Indikatoren und deren Einsatz im Klinikalltag betonen, dass diese nur gemeinsam mit den klinischen und bildgebenden Zusatzparametern eine Bedeutung haben. Durch die erhobenen Daten zeigte sich in unserer Arbeit aber auch, dass Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 30$ nicht nur eine Erhöhung der CRP-Konzentration aufweisen, sondern auch einen Anstieg anderer biochemischer Parameter, wie der Hämatokrit- und Leukozytenkonzentration, zeigen.

4.6 BMI als Risikofaktor für eine schwere akute Pankreatitis

Adipositas ist ein gut etablierter Risikofaktor nicht nur für eine akute Pankreatitis, sondern auch für viele weitere Krankheiten wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Stoffwechsel-

Erkrankungen.

Zielstellung dieser Studie war die Beziehung zwischen dem Schweregrad der akuten Pankreatitis und dem BMI als prognostischen Parameter bzw. als Risikofaktor für einen schweren Verlauf zu untersuchen. Interessanterweise konnten Yashima et. al in ihrer Arbeit zeigen, dass die Fettleibigkeit eine starke Korrelation mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis hat [90]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Kollegen in Mexiko City über die Fettleibigkeit und Ätiologie der akuten Pankreatitis. Sie fanden heraus, dass die Fettleibigkeit zu einem schweren Verlauf prädisponieren kann [73]. So gibt es zahlreiche epidemiologische Arbeiten und Hinweise darauf, dass ein Vorliegen eines BMI ≥ 30 ein wichtiger Risikofaktor für einen schweren Verlauf ist, der signifikant häufiger mit einer schweren Pankreatitis und erhöhter Letalität assoziiert ist.

In unserer Patientenpopulation konnten wir feststellen, dass es für den BMI unter Verwendung der Atlanta-Klassifikation für den KH-Verlauf zwar keinen sinnvollen Trennwert gibt, dass jedoch ab einem BMI von 30 die Wahrscheinlichkeit für eine schwere AP deutlich ansteigt. Ein Cut-off-Wert von BMI ≥ 30 kann hilfreich sein, um Patienten mit erhöhtem Risiko für eine schwere akute Pankreatitis zu identifizieren. Die Manifestation eines Multiorganversagens bzw. das Auftreten von Komplikationen ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Angesichts der Schwere der Erkrankung müssen die Patienten oftmals mehrere Wochen oder zum Teil mehrere Monate auf der Intensivstation in der Klinik behandelt werden. Das ist sehr kostspielig, vor allem in Zeiten immer stärker werdenden wirtschaftlichen Drucks.

In Saudi Arabien wurde eine prospektive Studie mit 149 Patienten durchgeführt. Ziel dieser Studie war es, einfache prognostische Tests zu entwickeln, die zur Vorhersage einer SAP geeignet sind und in Notaufnahmen und Ambulanzen durchgeführt werden können. Es wurde die Vorhersagekraft des BMI, der Blutzuckerwerte, sowie der Hämatokrit-Konzentration und des Pleuraergusses für die SAP untersucht. Die Ergebnisse für den BMI zeigten einen Cut-off-Wert von 30, die Empfindlichkeit des BMI als Marker für die SAP lag bei 92,3% und die Spezifität bei 85,2% (positiver prädiktiver Wert = 58,1%; negative prädiktiver Wert = 98,1%) [46]. Wie bereits oben erwähnt, wurden in letzter Zeit mehrere klinische Studien zur Untersuchung der Assoziation zwischen Adipositas, Komplikationen und Krankheitsverlauf bei akuter Pankreatitis durchgeführt [56, 89, 4]. Eine weitere Metaanalyse, welche 284 Artikel umfasste, zeigte, dass Fettleibigkeit nicht nur eine Ursache für eine AP, sondern auch ein prognostischer Parameter bei dieser Krankheit ist [35].

4.7 Korrelation zwischen BMI und CRP

Die Arbeit gibt einen Überblick über den Verlauf der biochemischen Marker und dem BMI, welche innerhalb der letzten Jahre im Zusammenhang mit der Schweregradabschätzung der schweren akuten Pankreatitis an Bedeutung gewonnen haben und deren Relevanz für den heutigen klinischen Alltag hoch ist. In einer prospektiven Studie mit 102 Patienten wurden die Zusammenhänge zwischen Vorhersagewert schwerer AP und dem BMI sowie dem CRP untersucht [59]. Die Ergebnisse dieser Arbeit haben gezeigt, dass ein BMI ≥ 30 ein signifikantes Risiko für eine schwere akute Pankreatitis darstellt (OR 2,8, $p=0.048$) und die Mortalität signifikant erhöht war (OR 11,2, $p=0,022$). Die CRP-Werte waren signifikant höher bei adipösen Patienten mit akuter Pankreatitis ($p=0,0001$). Papachristou et. al. evaluierten jedoch, dass der APACHE-O Score nicht spezifischer für eine schwere akute Pankreatitis ist als der APACHE-II Score.

Mit unseren Ergebnissen können wir bestätigen, dass ein Zusammenhang, wenn auch nur mit mäßigem Korrelationskoeffizienten ($r = 0,20592$, $p = 0,0351$), zwischen dem BMI und dem CRPMax besteht. Diese Ergebnisse unterstützen die prognostische Schweregradabschätzung jeder einzelnen Parameter gegenseitig.

Es gab jedoch einige Patienten, bei denen das CRP mit dem BMI nicht korrelierte. Dafür kommen mehrere Ursachen in Frage. Zum einen wissen wir, dass das CRP eine Sensitivität von ca. 80 % in der Diagnostik der schweren akuten Pankreatitis hat. Das heißt aber ebenfalls, dass allein mit diesem Prognoseindikator immerhin ca. 20 % der schweren akuten Pankreatitiden nicht identifiziert werden. Des weiteren gibt es eine zeitliche Differenz zwischen der Bestimmung des CRP-Wertes und der Patientenaufnahme nach Beschwerdebeginn. Circa 10 % der Patienten in unserer Patientenpopulation kamen erst am fünften Tag nach Beschwerdebeginn oder sogar noch später zur Aufnahme in die Klinik. Bei 17 Patienten (16 % unserer Patientenkohorte) erfolgte eine CRP-Bestimmung erst einen Tag nach stationärer Aufnahme.

Chen et al. publizierten eine Metaanalyse, welche zwölf klinische Studien mit insgesamt 1483 Patienten umfasste. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass adipöse Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko einer schweren akuten Pankreatitis (SAP; $RR = 2,20$, 95 % CI 1,82-2,66, $p < 0,05$), lokaler Komplikationen ($RR = 2,68$, 95 %, CI 2,09-3,43, $p < 0,05$), systemischer Komplikationen ($RR = 2,14$, 95 %, CI 1,42-3,21, $p < 0,05$) und der Mortalität im Krankenhaus ($RR = 2,59$, 95 %, CI 1,66-4,03, $p < 0,05$) im Vergleich zu nicht-übergewichtigen Patienten hatten. Somit ist Adipositas ein Risikofaktor für Morbidität und Mortalität im Krankenhaus bei der schweren akuten Pankreatitis und kann als prognostischer Marker für die Schwere, die Entwicklung von Komplikationen und die Mortalität der akuten Pankreatitis benutzt werden [22].

4.8 Andere Cut-off-Werte für CRP bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 für eine SAP

Der Fokus dieser Studie war die retrospektive Analyse des Einflusses des BMI auf die Schwere und den Verlauf der akuten Pankreatitis sowie auf laborchemische Parameter, insbesondere den CRP-Verlauf. Hier stellen wir uns die Frage: Können CRP-Konzentrationen auch bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 zwischen leichter und schwerer AP differenzieren? Sind dafür andere Cut-off-Werte notwendig? In unserem Patientengut ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei einem erhöhten BMI über 30 zeigten sich stark erhöhte CRP-Konzentrationen bei schwerer AP, im Gegensatz zur leichten AP. Zu dieser Differenzierung sind allerdings andere CRP-Werte für den Cut-off-Wert notwendig. In unserer Patientenkohorte sahen wir die Grenze bei einem Cut-off-Wert von CRP=155 mg/l, hier beträgt die Sensitivität 87,9 % und die Spezifität 52,8 % (AUC = 0,746). Auch ein CRP = 240 mg/l hat eine hohe Sensitivität von 66,7 % sowie hohe Spezifität von 73,6 %. Damit kann man aus unserer Arbeit sagen, dass man die Cut-off-Werte für CRP-Konzentration bei Patienten mit einem BMI ≥ 30 für eine SAP höher setzen soll als bisher angenommen.

4.9 Limitationen bei dem BMI und der Körperzusammensetzung

Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich bei neun Patienten mit einem BMI ≥ 30 kein signifikanter Anstieg der CRP-Werte. Betrachtet man die neun Patienten näher, wurde bei diesen

Patienten ein leichter akuter Krankheitsverlauf diagnostiziert, und somit konnte unsere Hypothese teilweise nicht bestätigt werden. Dies kann mit der allgemeinen Körperzusammensetzung zusammenhängen.

Nach der aktuellen BMI-Berechnung nach der WHO wird die Fett-, Muskel- und Wassermasse nicht berücksichtigt. Als Beispiel für diese Limitationen des BMI, nicht zwischen Fett- und Muskelmasse differenzieren zu können, kommen Leistungssportler in Frage. Insbesondere Bodybuilder, die ein erhöhtes Körpergewicht aufgrund einer hohen Muskelmasse aufweisen, können mittels BMI-Berechnung fälschlicherweise als übergewichtig klassifiziert werden. Zudem differenziert der BMI nicht zwischen Fett- und Wassermasse. Durch Wasseransammlungen im Körper des Patienten z. B. bei Ödemen oder Aszites, ist das Körpergewicht erhöht, was einen falsch hohen BMI zur Folge haben kann.

Außerdem wird das Alter des Patienten nicht berücksichtigt. Zurzeit wird für ältere Menschen noch die gleiche BMI-Klassifikation benutzt wie für Erwachsene jungen und mittleren Alters. Diese Limitationen des BMI erfordern somit die heutige Klassifikation nach der Fettverteilung, anthropometrische Messungen bzw. bessere Analysen der Körperzusammensetzung. Weiterhin kann dabei die Verteilung der Fettmasse bzw. das Taille-Hüfte-Verhältnis im ganzen Körper eine wichtige Rolle spielen. Dass unsere Ergebnisse nicht mit denen vorheriger Studien übereinstimmen, kann aber auch auf die relativ geringe Fallzahl (105 Patienten mit akuter Pankreatitis, davon 28 Patienten mit einem BMI ≥ 30) zurückzuführen sein.

In einigen Arbeiten wurde dieses Problem berücksichtigt und näher betrachtet. Dafür haben Mery et al. bei den Patienten das Taille-Hüfte-Verhältnis und den Taillenumfang gemessen. Dabei war die Fettverteilung von Taille-Hüfte-Verhältnis und der Taillenumfang signifikant mit der schweren akuten Pankreatitis assoziiert [52].

Eine weitere interessante Studie befasste sich ebenfalls mit diesem Problem und untersuchte mittels CT-Scan das viszerale Fettvolumen. Insgesamt wurden 214 Patienten mit einer Pankreatitis zwischen Januar 2005 und Dezember 2010 eingeschlossen. Davon erhielten 62 Patienten ein CT-Scan und wurden somit in die Untersuchung aufgenommen. Das viszerale Fettvolumen war der volumetrische Fett-Parameter, der die am meisten signifikante Assoziation mit der schweren akuten Pankreatitis hatte ($p=0,003$). Es gab eine signifikante Assoziation zwischen dem viszeralen Fettgewebvolumen und der anschließenden Entwicklung von systemischen Komplikationen der schweren akuten Pankreatitis ($p=0,003$). Weiterhin wurde ein starker Zusammenhang zwischen Mortalität und viszeralem Fettvolumen gesehen ($p=0,019$). Insgesamt zeigte sich als Resultat eine starke Assoziation zwischen viszeralem Fettgewebe, schwerer akuter Pankreatitis und der weiteren Entwicklung von systemischen Komplikationen. Diese Analyse legt die Vermutung nahe, dass das viszerale Fettvolumen in Zukunft in prädiktive Scoring-Systeme aufgenommen werden sollte [57].

4.10 Datenerhebung und Statistik

Es ist bekannt, dass der Nachteil einer retrospektiven Datenerhebung in mangelnder Datenqualität bestehen kann. Oftmals sind die zu untersuchenden Merkmale nicht, nur unzureichend oder sogar fehlerhaft in den Patientenakten dokumentiert. Hauptsächlichste Probleme bei unserer Arbeit waren:

- Durch eine retrospektive Auswertung von Daten der klinischen Routine ergaben sich eine große Anzahl fehlender Messwerte (Bias).

- Bei dem klinischen Verlauf erfolgten in der Regel keine standardisierten Laborkontrollen im späten Verlauf der Erkrankung (kleine n-Zahlen ab Tag zehn).
- Kleines Patientenkollektiv, da in der klinischen Routine nicht immer Größe und Gewicht erfasst werden konnte und bei vielen der Patienten bereits eine chronische Pankreatitis bestand.
- Aufgrund fehlender Daten bzw. Befunde kam es zum Ausschluss von Patienten, was zu einer kleinen Patientenkohorte führte.

Da die Fallzahlen in einigen aufgeführten Bereichen relativ gering ausgeprägt waren, ist die statistische Sicherheit der berechneten p-Werte bei vergleichenden Betrachtungen der unterschiedlichen Patientengruppen teilweise mit Einschränkung zu beurteilen.

Für weitere Forschungsbemühungen, mit induktiver Statistik explorative Vermutungen in signifikante Aussagen zu überführen, ist eine strukturierte prospektive Arbeit zu empfehlen.

5 Zusammenfassung

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine Erkrankung, bei der es zu schweren Verläufen mit teilweise tödlichem Ausgang kommen kann. Daher ist eine frühe Schweregradabschätzung essentiell. Da die sofortige Prognoseabschätzung trotz intensiver Forschung nach wie vor erschwert ist, sind klinische Studien zum Krankheitsverlauf eine adäquate Maßnahme, um Verlauf und Prognose klären zu können. Auf dieses Ziel konzentriert sich auch diese Arbeit, die retrospektiv die Patientencharakteristika für den Verlauf und die Prognose deskriptiv beschreibt. Die vordergründige Zielstellung beschäftigt sich mit der retrospektiven Analyse des Einflusses des BMI auf die Schwere und den Verlauf der akuten Pankreatitis mit besonderem Fokus auf den Verlauf des CRP als dem klinisch am besten evaluierten Verlaufsparemeter. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden 105 Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten Pankreatitis von 1999 bis 2009 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Otto- von- Guericke Universitäts- Klinikum in Magdeburg analysiert. Die Grundlage der Datenerhebung bildete ein krankheitsspezifischer Datenbogen, mit dem relevante Patientendaten erfasst wurden. Nach der aktuellen Atlanta-Klassifikation ließen sich 33 Patienten einer schweren akuten Pankreatitis und 72 Patienten einer leichten akuten Pankreatitis zuordnen. Die Ergebnisse der Analysen aus dieser Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

- Die Häufigkeiten zur Ätiologie der akuten Pankreatitis, Angaben zum Geschlechterverhältnis, sowie die Altersgrenzen und die Häufigkeit bildgebender diagnostischer Maßnahmen im Krankheitsverlauf bestätigten vorhandene Daten der Literatur.
- Das CRP ist ein sensitiver Marker für die Vorhersage eines schweren Verlaufs einer akuten Pankreatitis, auch bei übergewichtigen Patienten.
- Patienten mit einem BMI ≥ 30 haben ein höheres Risiko, eine schwere akute Pankreatitis zu entwickeln.
- Der CRP-Verlauf unterscheidet sich zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten: bei adipösen Patienten wird das Maximum später erreicht, zwischen dem fünften und dem sechsten Tag, bei Normalgewichtigen zwischen dem dritten und dem vierten Tag.
- Es sind andere Cut-off-Werte für das CRP notwendig, um bei Patienten mit einem BMI über 30 zwischen leichter und schwerer AP zu differenzieren. In der analysierten Kohorte war ein Cut-off-Wert von 155 mg/l für das CRP am besten für die Erkennung eines schweren Verlaufs.
- Es zeigt sich eine positive ($r = 0,20592$) und signifikante ($p = 0,0351$) Korrelation zwischen dem BMI und dem maximal gemessenen CRP.

Abschließend lässt sich aus dieser Arbeit sagen, dass wir retrospektiv die Bestätigung haben, dass der BMI als prognostischer Marker dienen kann. Allerdings erfordert die jetzige Klassifikation nach der Fettverteilung eine bessere Analyse, was die Körperzusammensetzung betrifft. Das CRP bleibt nach wie vor ein wichtiger biochemischer Indikator für die Schweregradabschätzung einer akuten Pankreatitis.

In letzter Zeit wurden zahlreiche Arbeitsversuche durchgeführt, die Treffgenauigkeit für eine SAP durch eine Kombination der Faktoren im Rahmen so genannter Scores zu erhöhen. Da alle Prognose-Scoring-Systeme mit aufwendigen Berechnungen verbunden sind und eine zeitlich spätere Prognoseabschätzung (meistens erst nach 48 h) ermöglichen, haben CRP und BMI als einzelne Werte in der klinischen Praxis deutliche Vorteile. Zudem ist die Bestimmung des CRP und BMI bei der Aufnahme einfach. Darüber hinaus ist das CRP labortechnisch leicht und überall durchführbar und preiswerter als die anderen biochemischen Parameter.

Eine prospektive strukturierte multivariate Analyse mit größerem Patientenkollektiv, vorzugsweise im Rahmen einer Multicenterstudie erscheint sinnvoll, um konkrete statistische Schlüsse mittels stochastischer Modelle bzw. explorativer Datenanalyse ziehen zu können.

6 Anhang

6.1 Mittelwertverlauf-Hämatokrit-Originaldatenkurve von Aufnahme- bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung

Trägt man den Mittelwert aller gemessenen Hk-Konzentrationen im Serum gegen die Zeit auf, zeigt sich folgende vgl. Abbildung 6.1 Grafik im Original und nach Fehlwertersetzung vgl. Abbildung 6.2. Dabei ist der Tag0 gleich dem Aufnahme- und Tag15 steht für den Entlassungstag.

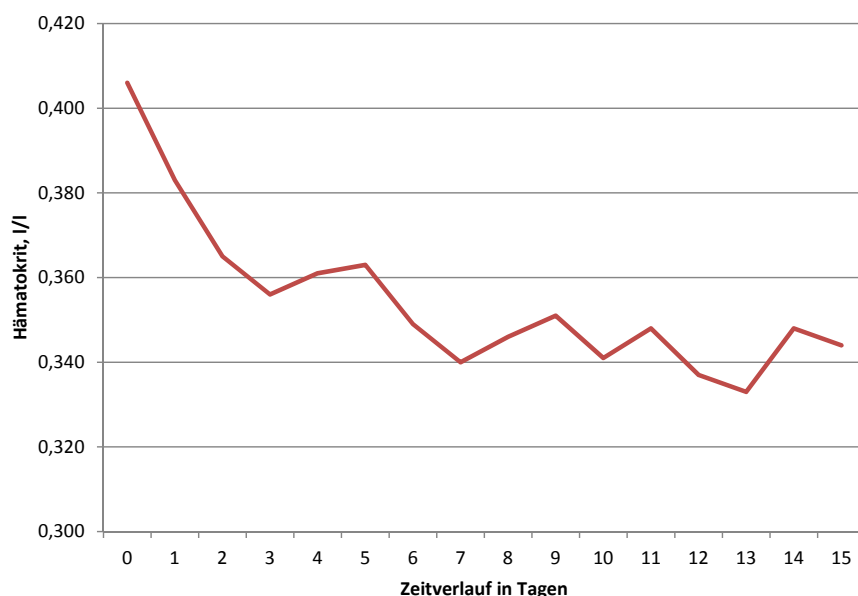


Abbildung 6.1: Mittelwertverlauf-Hk-Originaldatenkurve

6.2 Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve von Aufnahme- bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung

In Abbildung 6.3 sehen wir den Mittelwertverlauf der Lipase-Konzentration im Original (n = 105) vom Aufnahme- bis zum Entlassungstag. Dabei ist der Tag0 gleich dem Aufnahme- und Tag15 steht für den Entlassungstag.

In Abbildung 6.4 können wir die Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung betrachten.

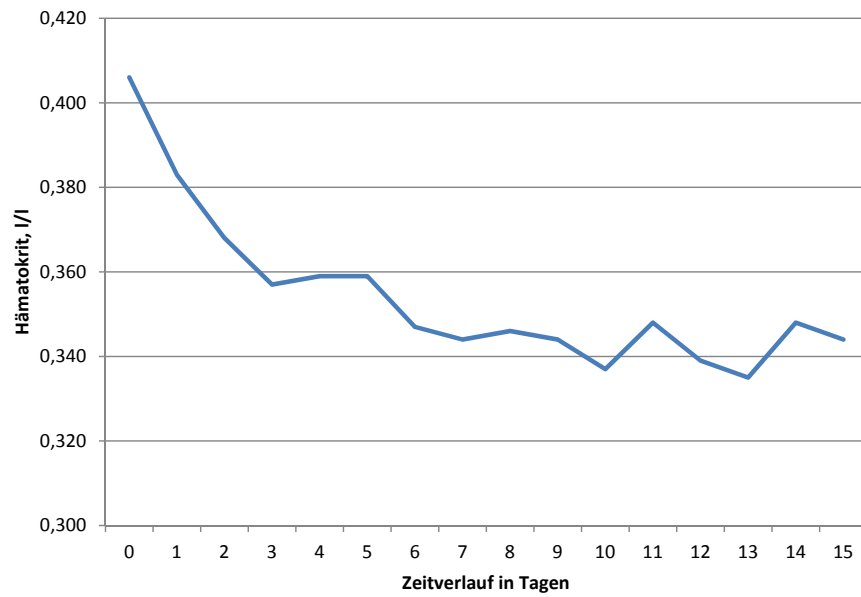


Abbildung 6.2: Mittelwertverlauf-Hk-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung

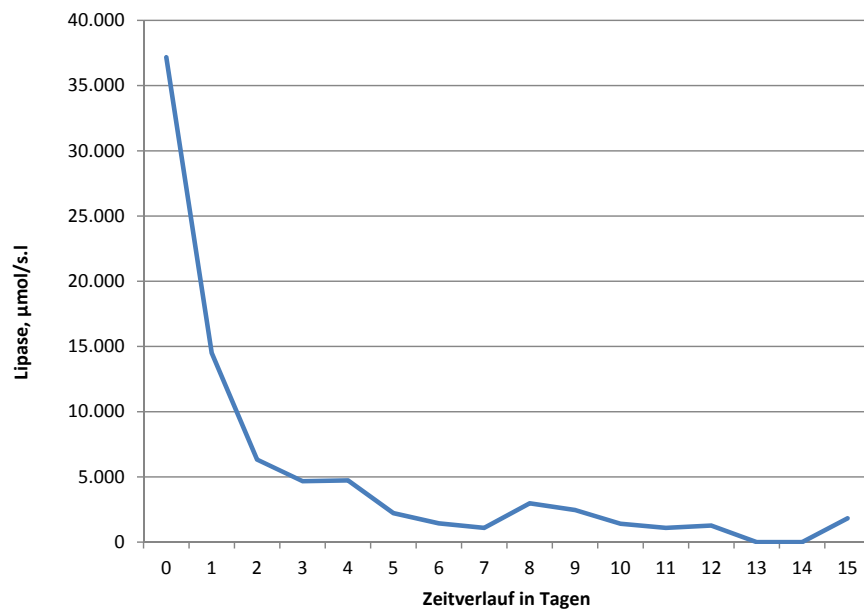


Abbildung 6.3: Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve

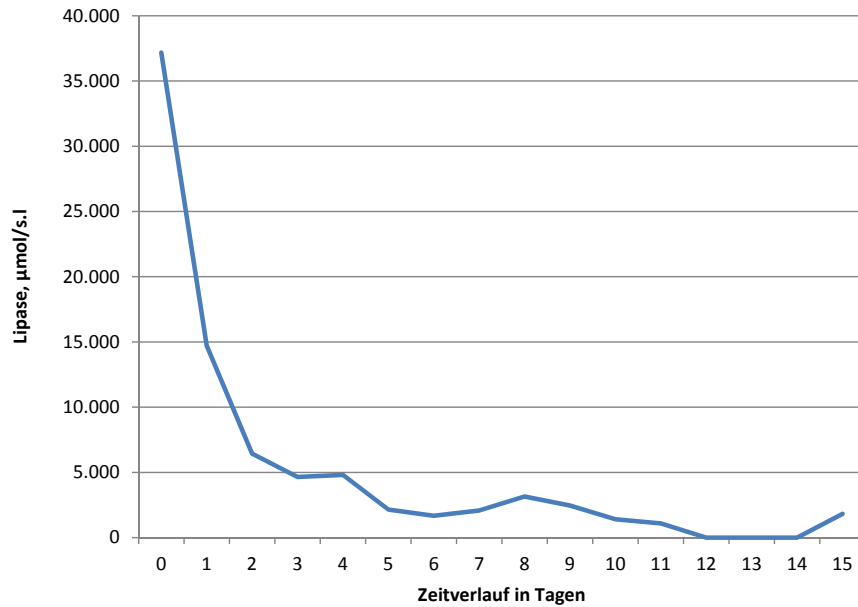


Abbildung 6.4: Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung

6.3 Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve von Aufnahmetag bis Entlassungstag und nach Fehlwertersetzung

In Abbildung 6.5 ist der Mittelwertverlauf der Leukozyten-Konzentration im Original präsentiert, und in Abbildung 6.6 ist nach Fehlwertersetzung zu sehen.

6.4 Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentration und BMI-Gruppen

Aus Tabelle 6.1 sieht man den Zusammenhang zwischen CRP-Konzentrationen und den zwei BMI-Gruppen. Dabei steht CRP0 für das CRP am Aufnahmetag und CRP11 für das CRP am Entlassungstag.

6.5 Analyse des Zusammenhangs zwischen CRP-Konzentration und KH-Verlauf

Tabelle 6.2 fasst den Zusammenhang zwischen CRP-Konzentration und KH-Verlauf zusammen. Hier steht auch CRP0 für CRP-Aufnahmetag und CRP11 für CRP-Entlassungstag.

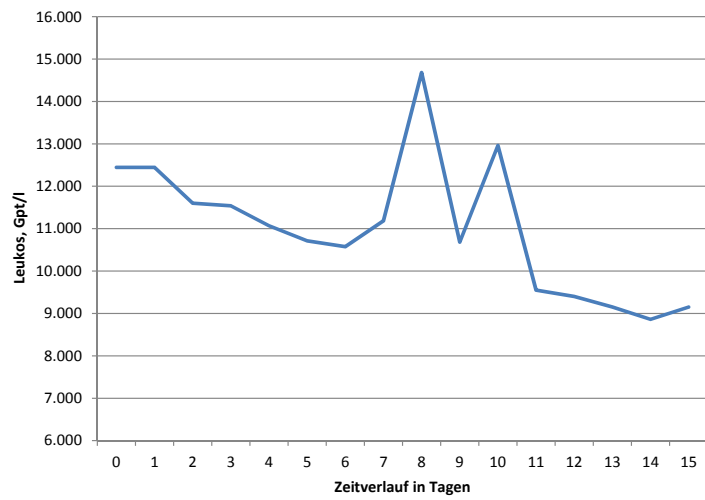


Abbildung 6.5: Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve

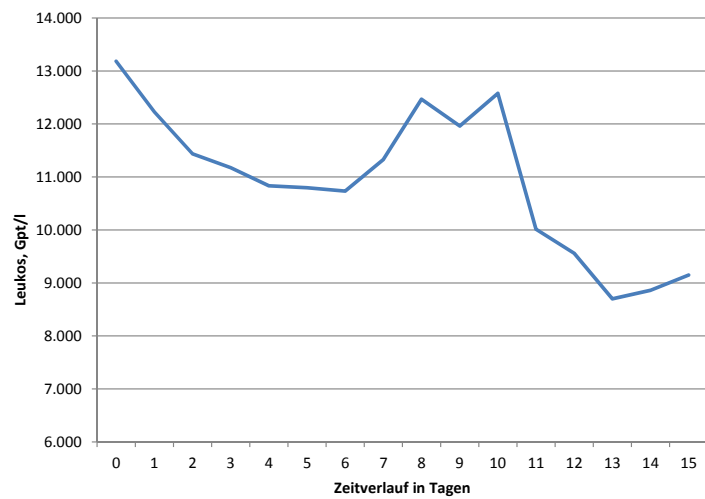


Abbildung 6.6: Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung

Tabelle 6.1: Analyse von Zusammenhängen zwischen CRP-Konzentration und BMI-Gruppen

	BMI < 30			BMI ≥ 30		
Tag	r	p	n	r	p	n
CRP0	0,19768	0,1009	70	0,08907	0,679	24
CRP1	0,22214	0,0589	73	-0,2191	0,2822	26
CRP2	0,35098	0,0027	71	-0,14605	0,5061	23
CRP3	0,17014	0,1976	59	-0,21876	0,3541	20
CRP4	0,13325	0,3231	57	-0,25839	0,3167	17
CRP5	0,30566	0,0327	49	-0,12388	0,6243	18
CRP6	0,49449	0,0022	36	0,04258	0,8851	14
CRP7	0,42685	0,0375	24	0,16885	0,641	10
CRP8	0,28506	0,2368	19	0,32094	0,4828	7
CRP9	0,07558	0,7731	17	0,2313	0,7081	5
CRP10	0,2199	0,45	14	-0,04191	0,9581	4
CRP11	0,15356	0,3712	36	0,02375	0,9304	16
CRPMax	0,40355	0,0003	77	0,00047	0,9981	28

Tabelle 6.2: Analyse-von-Zusammenhängen zwischen CRP-Konzentration und KH-Verlauf

	leichte AP			schwere AP		
Tag	r	p	n	r	p	n
CRP0	0,08363	0,501	67	0,16102	0,4224	27
CRP1	-0,00659	0,9578	67	-0,03479	0,8501	32
CRP2	0,02871	0,8247	62	0,01152	0,9501	32
CRP3	-0,1017	0,4822	50	0,13943	0,4707	29
CRP4	0,17951	0,2326	46	0,20252	0,3013	28
CRP5	0,23598	0,1427	40	0,36653	0,06	27
CRP6	0,46038	0,0157	27	0,37857	0,0749	23
CRP7	0,40305	0,1363	15	0,5719	0,0105	19
CRP8	0,45235	0,1624	11	0,61158	0,0154	15
CRP9	0,20039	0,6052	9	0,54508	0,054	13
CRP10	-0,19992	0,7041	6	0,64381	0,0239	12
CRP11	0,16526	0,358	33	-0,09745	0,6915	19
CRPMax	0,11062	0,3549	72	0,40062	0,0209	33

Literaturverzeichnis

- [1] *Global Database on Body Mass Index*. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- [2] ADLER, G. ; WOEHRLE, H.: Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. In: *Internist 2005* 46 (2005), S. 131–144
- [3] ADLER, Guido (Hrsg.): *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Berlin [u.a.] : Springer, 2000. – ISBN 3540650598
- [4] AL MOFLEH, I.A.: Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. In: *World journal of gastroenterology: WJG* 14 (2008), Nr. 5, S. 675
- [5] AL-OMRAN, Mohammed ; ALBALAWI, Zaina H. ; TASHKANDI, Mariam F. ; AL-ANSARY, Lubna A.: Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. In: *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2010)
- [6] BALTHAZAR, E.J.: Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation1. In: *Radiology* 223 (2002), Nr. 3, S. 603–613
- [7] BALTHAZAR, Emil J. ; MEGIBOW, Alec J. (Hrsg.) ; MUCELLI, Roberto P. (Hrsg.) ; ARMATURA, Giulia (Hrsg.): *Imaging of the Pancreas*. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68251-6>. Version: 2009 (@Medical Radiology, Diagnostic Imaging)
- [8] BANG, Ulrich-Christian ; SEMB, Synne ; NOJGAARD, Camilla ; BENDTSEN, Flemming: Pharmacological approach to acute pancreatitis. In: *World J Gastroenterol* 14 (2008), May, Nr. 19, S. 2968–2976
- [9] BANKS, Peter A. ; FREEMAN, Martin L. ; , Practice Parameters Committee of the American College of G.: Practice guidelines in acute pancreatitis. In: *Am J Gastroenterol* 101 (2006), Oct, Nr. 10, S. 2379–2400
- [10] BARNERT, J. ; MESSMANN, H.: Akute Pankreatitis. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 46 (2009), Nr. 4, S. 200–210
- [11] BÜCHLER ; UHL ; MALFERTHEINER: *Pankreaserkrankungen*. M.W.Büchler and W.Uhl and P.Malfertheiner, 1996
- [12] BÜCHLER, M. W. ; UHL, W. ; MALFERTHEINER, P.: *Pankreaserkrankungen*. M. W. Büchler and W. Uhl and P. Malfertheiner, 2004
- [13] BEGER, Hans G. ; MATSUNO, Seiki ; CAMERON, John L. ; BEGER, Hans G. (Hrsg.) ; MATSUNO, Seiki (Hrsg.) ; CAMERON, John L. (Hrsg.): *Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy*. Springer, 2008
- [14] BEGER, HG ; RAU, B. ; MAYER, J. ; PRALLE, U.: Natural course of acute pancreatitis. In: *World journal of surgery* 21 (1997), Nr. 2, S. 130–135
- [15] BEGER, H.G. ; RAU, B. ; RUNZI, M. ; ISENMANN, R.: Therapie mit Antibiotika bei schwerer akuter Pankreatitis. In: *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A* 99 (2002), Nr. 3, S. 116–123

- [16] BITTINGER, M. ; MESSMANN, H.: Akute Pankreatitis. In: *Medizinische Klinik- Intensivmedizin und Notfallmedizin* 106 (2011), S. 221–231
- [17] BLAMEY, SL ; IMRIE, CW ; O’NEILL, J. ; GILMOUR, WH ; CARTER, DC: Prognostic factors in acute pancreatitis. In: *Gut* 25 (1984), Nr. 12, S. 1340–1346
- [18] BRADLEY III, E.L.: A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. In: *Archives of Surgery* 128 (1993), Nr. 5, S. 586
- [19] BRANUM, G. ; GALLOWAY, J. ; HIRCHOWITZ, W. ; FENDLEY, M. ; HUNTER, J.: Pancreatic necrosis: results of necrosectomy, packing, and ultimate closure over drains. In: *Annals of surgery* 227 (1998), Nr. 6, S. 870–877
- [20] BRAUN, J. ; DORMANN, A. J.: *Klinikleitfaden Innere Medizin*. Jörg Braun and Arno J. Dormann, 2010
- [21] BRÜNNLER, T. ; LANGGARTNER, J. ; WREDE, CE ; MENZEL, C. ; FEUERBACH, S. ; SCHÖLMEIRICH, J. ; HAMER, OW: Interventionelle Therapieverfahren bei akuter nekrotisierender Pankreatitis. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 46 (2009), Nr. 5, S. 334–339
- [22] CHEN, S.M. ; XIONG, G.S. ; WU, S.M.: Is obesity a risk factor for severe acute pancreatitis, occurring of complication and increasing of mortality: An update meta-analysis and systemic review. In: *Journal of Digestive Diseases* 13(5) (2012 May), S. 244–51
- [23] CLASSEN, M. ; DIEHL, V. ; KOCHSIEK, K. ; BERDEL, W. E. ; BÖHM, M. ; SCHMIEGEL, W. ; CLASSEN, M. (Hrsg.) ; DIEHL, V. (Hrsg.) ; KOCHSIEK, K. (Hrsg.): *Repetitorium Innere Medizin*. Urban and Fischer, 2004
- [24] CORFIELD, AP ; COOPER, MJ ; WILLIAMSON, RC: Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. In: *Gut* 26 (1985), Nr. 7, S. 724–729
- [25] DOBOS, G. ; DEUSE, U. ; MICHALSEN, A. ; DOBOS, G. (Hrsg.) ; DEUSE, U. (Hrsg.) ; MICHALSEN, A. (Hrsg.): *Chronische Erkrankungen integrativ*. Urban und Fischer, 2006
- [26] FEUERBACH, S. ; FREYSCHMIDT, J.: *Handbuch diagnostische Radiologie: Gastrointestinales System*. 2006
- [27] FRESENIUS, Michael ; HECK, Michael: *Repetitorium Intensivmedizin*. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-16879-6>. Version: 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, 2011
- [28] GÖKE, Burkhard (Hrsg.): *Gastroenterologie systematisch*. 2. Aufl. Bremen [u.a.] : UNI-MED Verl., 2007 (Klinische Lehrbuchreihe). – ISBN 9783895991684
- [29] GRETEN, H. ; RINNINGER, F. ; GRETEN, T.: *Innere Medizin*. 2010
- [30] HAMMER, H. F. ; EHERER, A. ; HAMMER, J. ; HAUSER, H. ; PETRITSCH, W. ; SCHREIBER, F. ; STAUBER, R. ; H.STÖGER ; WENISCH, C. ; HAMMER, H. F. (Hrsg.): *Therapielexikon Gastroenterologie and Hepatologie*. Springer, 2005
- [31] HARTWIG, W. ; WERNER, J. ; MÜLLER, C.A. ; UHL, W. ; BÜCHLER, M.W.: Surgical management of severe pancreatitis including sterile necrosis. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 9 (2002), Nr. 4, S. 429–435
- [32] HEHLMANN, A. ; HEHLMANN, A. (Hrsg.): *Leitsymptome*. Urban and Fischer, 2011

- [33] HEROLD, G. ; MITARBEITER: *Innere Medizin*. G.Herold and Mitarbeiter, 2008
- [34] HEROLD, G. ; MITARBEITER: *Innere Medizin*. G.Herold and Mitarbeiter, 2012
- [35] HONG, S. ; QIWEN, B. ; YING, J. ; WEI, A. ; CHAOYANG, T.: Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 23 (2011), Nr. 12, S. 1136–1143
- [36] HUBER, W. ; SCHMID, R. M.: Diagnostik und Therapie der akuten Pankreatitis. In: *Internist 2011 Springer Verlag* 52 (2011), S. 823–832
- [37] IRVING, H.M. ; SAMOKHVALOV, A.V. ; REHM, J. u.a.: Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. In: *JOP* 10 (2009), Nr. 4, S. 387–92
- [38] JOHNSON, C. D. ; TOH, S. K. C. ; CAMPBELL, M. J.: Combination of APACHE-II Score and an Obesity Score (APACHE-O) for the Prediction of Severe Akute Pankreatitis. In: *Pancreatology* 4 (2004), S. 1–6
- [39] KEIM, V. ; TEICH, N. ; FIEDLER, F. ; HARTIG, W. ; THIELE, G. ; MÖSSNER, J. u.a.: A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. In: *Pancreas* 16 (1998), Nr. 1, S. 45–49
- [40] KNEBEL, C.: Evidence-based Empfehlungen in der Behandlung der akuten Pankreatitis. In: *Der Chirurg* 77 (2006), Nr. 6, S. 541–543
- [41] KRUKEMEYER, Manfred G. ; SPIEGEL, H. U. ; ALLDINGER, Ingo ; KRUKEMEYER, Manfred G. (Hrsg.) ; SPIEGEL, H. U. (Hrsg.) ; ALLDINGER, Ingo (Hrsg.): *Chirurgische Forschung*. Stuttgart [u.a.] : Thieme, 2005. – ISBN 9783131336613
- [42] LANKISCH, P. G. ; ASSMUS, C. ; MAISONNEUVE, P. ; LOWENFELS, A. B.: Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined german population. In: *Pancreatology* 2 (2002), Nr. 5, S. 469–477
- [43] LANKISCH, P. G. ; BÜCHLER, M. W.: Akute Pankreatitis Update: Diagnostik und Therapie 2000. In: *Deutsches Ärzteblatt* 31-32 (2000), S. A2106–A2114
- [44] LANKISCH, PG ; DRÖGE, M. ; GOTTESLEBEN, F.: Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. In: *Gut* 37 (1995), Nr. 4, S. 565–567
- [45] LANKISCH, P.G. ; MAHLKE, R. ; BLUM, T. ; BRUNS, A. ; BRUNS, D. ; MAISONNEUVE, P. ; LOWENFELS, A.B.: Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis; a critical appraisal. In: *The American journal of gastroenterology* 96 (2001), Nr. 7, S. 2081–2085
- [46] MAHER, M.M. ; DESSOUKY, B.A.M.: Simplified Early Predictors of Severe Acute Pancreatitis: A Prospective Study. In: *Gastroenterology Research* 3 (2010), Nr. 1, S. 25–31
- [47] MALFERTHEINER, P. ; DOMINGUEZ-MUNOZ, J. E. ; SCHULZ, H. U. ; LIPPERT, H. ; MALFERTHEINER, P. (Hrsg.) ; DOMINGUEZ-MUNOZ, J. E. (Hrsg.) ; SCHULZ, H. U. (Hrsg.) ; LIPPERT, H. (Hrsg.): *Diagnostic Procedures in Pancreatic Disease*. Springer, 1997
- [48] MALFERTHEINER, P. ; DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J. E.: Prognostic factors in acute pancreatitis. In: *Int J Pancreatol* 14 (1993), Aug, Nr. 1, 1–8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02795224>. – DOI 10.1007/BF02795224
- [49] MARAVÍ POMA, E. ; JIMÉNEZ URRA, I. ; GENER RAXARCH, J. ; ZUBIA OLASCOAGA, F. ; PÉREZ MATEO, M. ; CASAS CURTO, JD ; MONTEJO GONZÁLEZ, JC ; LORENZO, A. García de ; LÓPEZ CAMPS, V. ; FERNÁNDEZ MONDÉJAR, E. u.a.: Recomendaciones de la 7ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en medicina intensiva. In: *Medicina intensiva* 29 (2005), Nr. 5, S. 279–304

- [50] MARTÍNEZ, J. ; JOHNSON, C. D. ; SÁNCHEZ-PAYÁ, J. ; DE MADARIA, E. ; ROBLES-DÍAZ, G. ; PÉREZ-MATEO, M.: Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. In: *Pancreatology* 6 (2006), Nr. 3, 206–209. <http://dx.doi.org/10.1159/000092104>. – DOI 10.1159/000092104
- [51] MAYERLE, J. ; HEIDECHE, C.-D. ; KRAFT, M. ; LERCH, M. M.: Internistische Therapie der akuten Pankreatitis. In: *Dtsch Med Wochenschr 2008 Thieme Verlag* 133 (2008), S. 1911–1916
- [52] MERY, C.M. ; RUBIO, V. ; DUARTE-ROJO, A. ; SUAZO-BARAHONA, J. ; PELÁEZ-LUNA, M. ; MILKE, P. ; ROBLES-DÍAZ, G.: Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. In: *Pancreatology* 2 (2002), Nr. 6, S. 543–549
- [53] MESSMANN, H.: *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort-und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden*. Georg Thieme Verlag, 2011
- [54] MIRTALLO, Jay M. ; FORBES, Alastair ; MCCLAVE, Stephen A. ; JENSEN, Gordon L. ; WAITZBERG, Dan L. ; DAVIES, Andrew R. ; PANCREATITIS TASK FORCE, International Consensus Guideline C.: International Consensus Guidelines for Nutrition Therapy in Pancreatitis. In: *JPEN J Parenter Enteral Nutr* XX (2012), Mar, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607112440823>. – DOI 10.1177/0148607112440823
- [55] MÖSSNER, J. ; KEIM, V.: Therapie der akuten Pankreatitis. In: *Der Internist* 44 (2003), Nr. 12, S. 1508–1514
- [56] NAVINA, S. ; ACHARYA, C. ; DELANY, J.P. ; ORLICHENKO, L.S. ; BATY, C.J. ; SHIVA, S.S. ; DURGAMPUDI, C. ; KARLSSON, J.M. ; LEE, K. ; BAE, K.T. u. a.: Lipotoxicity Causes Multisystem Organ Failure and Exacerbates Acute Pancreatitis in Obesity. In: *Science translational medicine* 3 (2011), Nr. 107, S. 107ra110–107ra110
- [57] O’LEARY, D.P. ; O’NEILL, D. ; MCCLAUGHLIN, P. ; O’NEILL, S. ; MYERS, E. ; MAHER, MM ; REDMOND, HP: Effects of Abdominal Fat Distribution Parameters on Severity of Acute Pancreatitis. In: *World Journal of Surgery* (2012), S. 1–7
- [58] PAPACHRISTOU, Georgios I. ; MUDDANA, Venkata ; YADAV, Dhiraj ; O’CONNELL, Michael ; SANDERS, Michael K. ; SLIVKA, Adam ; WHITCOMB, David C.: Comparison of BISAP, Ranson’s, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. In: *Am J Gastroenterol* 105 (2010), Feb, Nr. 2, 435–41; quiz 442. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.622>. – DOI 10.1038/ajg.2009.622
- [59] PAPACHRISTOU, Georgios I. ; PAPACHRISTOU, Dionysios J. ; AVULA, Haritha ; SLIVKA, Adam ; WHITCOMB, David C.: Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. In: *Pancreatology* 6 (2006), Nr. 4, 279–285. <http://dx.doi.org/10.1159/000092689>. – DOI 10.1159/000092689
- [60] PEARCE, Callum B. ; GUNN, Steve R. ; AHMED, Adil ; JOHNSON, Colin D.: Machine learning can improve prediction of severity in acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein. In: *Pancreatology* 6 (2006), Nr. 1-2, 123–131. <http://dx.doi.org/10.1159/000090032>. – DOI 10.1159/000090032
- [61] PETERMANN, F. ; PUDEL, V. ; PETERMANN, F. (Hrsg.) ; PUDEL, V. (Hrsg.): *Übergewicht und Adipositas*. Hogrefe, 2003
- [62] PETROV, Maxim S.: Early use of ERCP in acute biliary pancreatitis with (out) jaundice: an unjaundiced view. In: *JOP. J Pancreas (Online)* 10 (2009), Nr. 1, S. 1–7

- [63] PETROV, M.S. ; WINDSOR, J.A.: Severity of Acute Pancreatitis: Impact of Local and Systemic Complications. In: *Gastroenterology* 142 (2012), Nr. 7, S. e20–e21
- [64] PÉREZ-MATEO, Miguel: How we predict the etiology of acute pancreatitis. In: *JOP* 7 (2006), Nr. 3, S. 257–261
- [65] RAU, B. ; SCHILLING, M. K. ; BEGER, H. G.: Laboratory Markers of Severe Acute Pankreatitis. In: *Dig Dis* 22 (2004), S. 247–257
- [66] RAU, B. ; STEINBACH, G. ; GANSAUGE, F. ; MAYER, JM ; GRÜNERT, A. ; BEGER, HG: The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. In: *Gut* 41 (1997), Nr. 6, S. 832–840
- [67] ROSIEN, U. ; HARTWIG, W. ; KELLER, J. ; BÜCHLER, MW ; LAYER, P. ; WERNER, J.: Moderne interdisziplinäre Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis. In: *Der Gastroenterologe* 4 (2009), Nr. 5, S. 411–418
- [68] SCHÖLMEIRICH, J. ; BURCHARDI, H. (Hrsg.) ; LARSEN, R. (Hrsg.) ; SCHUSTER, H. P. (Hrsg.) ; SUTER, P. M. (Hrsg.): *Die Intensivmedizin*. H. Burchardi and R. Larsen and H. P. Schuster and P. M. Suter, Springer2004
- [69] SCHÜTTE, K. ; MALFERTHEINER, P.: Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. In: *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* Vol.22, No. I (2008), S. pp.75–90
- [70] SEHENKER, S. ; MONTALVO, R.: Alcohol and the pancreas. In: *Recent developments in alcoholism* (1998), S. 41–65
- [71] SHIN, Keun Y. ; LEE, Wan S. ; CHUNG, Duk W. ; HEO, Jun ; JUNG, Min K. ; TAK, Won Y. ; KWEON, Young O. ; CHO, Chang M.: Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis. In: *Gut Liver* 5 (2011), Sep, Nr. 3, 335–339. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2011.5.3.335>. – DOI 10.5009/gnl.2011.5.3.335
- [72] SINGH, Vikesh K. ; WU, Bechien U. ; BOLLEN, Thomas L. ; REPAS, Kathryn ; MAURER, Rie ; JOHANNES, Richard S. ; MORTELE, Koenraad J. ; CONWELL, Darwin L. ; BANKS, Peter A.: A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. In: *The American journal of gastroenterology* 104 (2009), Nr. 4, S. 966–971
- [73] SUAZO-BARÁHONA, J. ; CARMONA-SÁNCHEZ, R. ; ROBLES-DÍAZ, G. ; MILKE-GARCIA, P. ; VARGAS-VORÁCKOVÁ, F. ; USCANGA-DOMINGUEZ, L. ; PELÁEZ-LUNA, M. u. a.: Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. In: *The American journal of gastroenterology* 93 (1998), Nr. 8, S. 1324–1328
- [74] SWAROOP, V.S. ; CHARI, S.T. ; CLAIN, J.E.: Severe acute pancreatitis. In: *JAMA: the journal of the American Medical Association* 291 (2004), Nr. 23, S. 2865–2868
- [75] TEICH, N. ; LEINUNG, S. ; JONAS, S. ; MÖSSNER, J.: Akute Pankreatitis. In: *Chirurg 2009 Springer Verlag* 80 (2009), S. 245–254
- [76] TRAPNELL, J.E. ; DUNCAN, EH: Patterns of incidence in acute pancreatitis. In: *British medical journal* 2 (1975), Nr. 5964, S. 179–183
- [77] TRIESTER, Stuart L. ; KOWDLEY, Kris V.: Prognostic factors in acute pancreatitis. In: *J Clin Gastroenterol* 34 (2002), Feb, Nr. 2, S. 167–176
- [78] UHL, W. ; BÜCHLER, M. ; MALFERTHEINER, P. ; MARTINI, M. ; BEGER, H.G.: PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. In: *Pancreas* 6 (1991), Nr. 3, S. 253–259

- [79] VASOLD, A. ; KLEBL, Dr. F. ; SCHÖLMEICH, J. ; LANGGARTNER, J.: Akute Pankreatitis. In: *Intensivmedizin und Notfallmedizin Band 41 Heft 2 2004* 41 (2003), S. 81–89
- [80] WAGNER, S. ; LÜBBERS, H. ; MAHLKE, R. ; MÜLLER, CH ; LANKISCH, PG: Akute Pankreatitis. In: *Der Internist* 44 (2003), Nr. 5, S. 557–569
- [81] WANG, G.J. ; GAO, C.F. ; WEI, D. ; WANG, C. ; DING, S.Q.: Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. In: *World journal of gastroenterology: WJG* 15 (2009), Nr. 12, S. 1427
- [82] WERNER, Jens ; HARTWIG, Werner ; UHL, Waldemar ; MÜLLER, Christophe ; BÜCHLER, Markus W.: Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. In: *Pancreatology* 3 (2003), Nr. 2, 115–127. <http://dx.doi.org/10.1159/000070079>. – DOI 10.1159/000070079
- [83] WHITCOMB, D. C. ; D., M. ; D., Ph.: Acute Pancreatitis. In: *N Engl J Med* 354 (2006), S. 2142–50
- [84] WINSLET, M. ; HALL, C. ; LONDON, NJ ; NEOPTOLEMOS, JP: Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. In: *Gut* 33 (1992), Nr. 7, S. 982–986
- [85] WIRTH, A. ; WIRTH, A. (Hrsg.): *Adipositas*. Springer, 2008
- [86] WOLFF, H. P. ; WEIHRAUCH, T. R. ; DIENER, H. C. ; ERDMANN, E. ; GIRNDT, M. ; WOLFF, H. P. (Hrsg.) ; WEIHRAUCH, T. R. (Hrsg.): *Internistische Therapie*. Urban and Fischer, 2010
- [87] WU, B. U. ; JOHANNES, R. S. ; SUN, X. ; TABAK, Y. ; CONWELL, D. L. ; BANKS, P. A.: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. In: *Gut* 57 (2008), Dec, Nr. 12, 1698–1703. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.152702>. – DOI 10.1136/gut.2008.152702
- [88] WULLSTEIN, C. ; BECHSTEIN, W. O.: Akute Pankreatitis. In: *Chirurg 2004 Springer-Verlag 2004* 75 (2004), S. 641–652
- [89] YANG, R. ; JING, Z.L. ; ZHANG, X.M. ; TANG, W. ; XIAO, B. ; HUANG, X.H. ; YANG, L. ; FENG, Z.S.: MR imaging of acute pancreatitis: Correlation of abdominal wall edema with severity scores. In: *European Journal of Radiology* (2012)
- [90] YASHIMA, Yoko ; ISAYAMA, Hiroyuki ; TSUJINO, Takeshi ; NAGANO, Rie ; YAMAMOTO, Keisuke ; MIZUNO, Suguru ; YAGIOKA, Hiroshi ; KAWAKUBO, Kazumichi ; SASAKI, Takashi ; KOGURE, Hirofumi ; NAKAI, Yousuke ; HIRANO, Kenji ; SASAHIRA, Naoki ; TADA, Minoru ; KAWABE, Takao ; KOIKE, Kazuhiko ; OMATA, Masao: A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. In: *J Gastroenterol* 46 (2011), Oct, Nr. 10, 1213–1218. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-011-0430-x>. – DOI 10.1007/s00535-011-0430-x
- [91] YEUNG, Yuk P. ; LAM, Billy Yeung K. ; YIP, Andrew Wai C.: APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. In: *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 5 (2006), May, Nr. 2, S. 294–299

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ätiologie der akuten Pankreatitis in einer deutschen Population (Region um Lüneburg) zwischen 1988 und 1995 [42]	8
3.1	Klinikaufnahmezeitpunkt nach Beschwerdebeginn	18
3.2	Ätiologie	19
3.3	Zeitpunkt der CT-Untersuchung	21
3.4	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration Original	24
3.5	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach Fehlwertersetzung	24
3.6	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration Original bis Tag zehn	25
3.7	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach Fehlwertersetzung bis Tag zehn	25
3.8	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf	26
3.9	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach den zwei BMI-Gruppen	26
3.10	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei normalgewichtigen Patienten	27
3.11	Mittelwertverlauf der CRP-Konzentration nach KH-Verlauf bei übergewichtigen Patienten	28
3.12	Mittelwertverlauf der Hämatokrit-Konzentration nach KH-Verlauf	28
3.13	Mittelwertverlauf der Hämatokrit-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen	29
3.14	Mittelwertverlauf der Lipase-Konzentration nach KH-Verlauf	30
3.15	Mittelwertverlauf der Lipase-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen	30
3.16	Mittelwertverlauf der Leukozyten-Konzentration nach KH-Verlauf	31
3.17	Mittelwertverlauf der Leukozyten-Konzentration bei zwei BMI-Gruppen	32
3.18	ROC-Kurve für CRPMax-Werte zur Vorhersage eines schweren KH-Verlaufs (AUC=0,746)	32
3.19	ROC-Kurve für BMI-Werte am Aufnahmetag zur Vorhersage eines schweren KH-Verlaufs (AUC=0,561)	33
3.20	Korrelation der CRPMax-Werte mit dem BMI bei Aufnahme	34
6.1	Mittelwertverlauf-Hk-Originaldatenkurve	45
6.2	Mittelwertverlauf-Hk-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung	46
6.3	Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve	46
6.4	Mittelwertverlauf-Lipase-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung	47
6.5	Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve	48
6.6	Mittelwertverlauf-Leukozyten-Originaldatenkurve nach Fehlwertersetzung	48

Tabellenverzeichnis

1.1	Komplikationen der akuten Pankreatitis [11, 86]	9
1.2	Atlanta-Klassifikation der akuten Pankreatitis [18]	11
1.3	Ranson-Kriterien [48]	11
1.4	Prognosefaktoren und Score-Systeme bei der akuten Pankreatitis [48].	12
1.5	BMI-Klassifikation (nach WHO, Stand 2008) [1]	13
3.1	Geschlechtsaufteilung nach Genese	19
3.2	Ursachenverteilung nach BMI, CRP und KH-Verlauf	20
3.3	Einteilung nach der Atlanta-Klassifikation	20
3.4	Beurteilung von Sono und CT	21
3.5	CT-Diagnostik	21
3.6	Leberschaden (LS) im Überblick	22
3.7	Nebendiagnosen im Überblick nach KH-Verlauf	22
3.8	Nebenerkrankungen im Überblick nach CRP-Verlauf	22
6.1	Analyse von Zusammenhängen zwischen CRP-Konzentration und BMI-Gruppen	49
6.2	Analyse-von-Zusammenhängen zwischen CRP-Konzentration und KH-Verlauf	49

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. habil. Dr. h. c. Peter Malfertheiner für die Möglichkeit, an der von ihm geführten Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, promovieren zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich bei meinen Betreuern Frau Dr. med. Kerstin Schütte und Herr Prof. Dr. med. Stefan Kahl für die Bereitstellung des hochinteressanten Themas sowie für die hervorragende Betreuung und die tatkräftige Unterstützung bei der Realisierung dieser Arbeit danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Friedrich-Wilhelm Röhl aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg. Er unterstützte mit größter Sorgfalt die statistische Auswertung und Bewertung der Ergebnisse.

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

“Untersuchungen zum Einfluss des Body-Mass-Index auf den Verlauf biochemischer Marker bei der akuten Pankreatitis”

in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie an der Otto- von- Guericke Universitäts-Klinikum in Magdeburg

mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Kerstin Schütte, Prof. Dr. med. Stefan Kahl und des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 12. November 2013.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Munkhgerel Baatarkhuu
geb. am 26.10.1979 in Ulaanbaatar, Mongolei
ledig, keine Kinder

Schulbildung und Studium

1985 – 1995	73. Grundschule und Oberschule in Ulaanbaatar, Mongolei
1996 – 1998	Stomatologie an der Medizinische Universität Ulaanbaatar, Mongolei
1999 – 2001	Deutschkurs an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
09/2005	Ärztliche Vorprüfung (nach alter ÄappO)
11/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (nach neuer ÄappO)
04/2012	Approbation nach neuer Gesetzgebung

Famulaturen

15.09.05 – 06.10.05	Cardiology, Shastin 3rd Hospital Ulaanbaatar, Mongolei
02.03.06 – 29.03.06	Gastroenterologie, Universitätsklinikum Magdeburg
28.08.06 – 06.10.06	Gastroenterology, Shastin 3rd Hospital Ulaanbaatar, Mongolei
26.02.07 – 11.03.07	Chirurgie, Gemeinschaftspraxis Breiter Weg, Magdeburg
12.03.07 – 26.03.07	Kardiologie, Universitätsklinikum, Magdeburg
16.02.08 – 17.03.08	Dermatologie, Praxisfamulatur, Magdeburg

Praktisches Jahr

18.08.08 – 07.12.08	Klinik für Hämatologie und Onkologie Klinikum Magdeburg gGmbH
08.12.08 – 29.03.09	Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsklinikum Magdeburg
30.03.09 – 19.07.09	Klinik für Viszeral- und Unfallchirurgie Klinikum Magdeburg gGmbH

Berufliche Tätigkeit

01.04.10–31.03.12	Ärztin in Weiterbildung im Fachgebiet Anästhesiologie und Intensivtherapie im Klinikum Magdeburg gGmbH
04/12–10/12	Fertigstellung der Dissertation
Seit 1.11.2012	Ärztin in Weiterbildung im Fachgebiet Anästhesiologie und Intensivtherapie im Krankenhaus Jerichower Land GmbH

Zusätzliche berufliche Erfahrungen

2002–2003	Pflegehilfskraft, Augenheilkunde, Universitätsklinikum Magdeburg
2003–2004	HiWi, Physikinstitut, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
2007–2009	Aushilfskraft, Dermatologische Praxis, Fr. Dr. med. Beyreiß Magdeburg

Magdeburg, den 12. November 2013.