

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin**

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Gerhard Adam

**Intraindividueller Vergleich von Patienten mit akuter und akut auf
chronischer Pankreatitis hinsichtlich CT-basierten Schweregraden,
Laborparametern und Outcome**

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg**

**Vorgelegt von
Alla Smagarynska
(geb. Lutcenko aus Swerdlowsk, Russland)**

Hamburg, 2018

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.09.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. Jin Yamamura

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. Christoph Schramm

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VII
Physikalisches Größen- und Einheitsverzeichnis	IX
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung	3
2.1 Akute Pankreatitis.....	3
2.1.1 Epidemiologie & Ätiologie.....	4
2.1.2 Pathogenese.....	4
2.1.3 Diagnostik	5
2.1.4 Therapie	6
2.2 Chronische Pankreatitis	7
2.2.1 Epidemiologie & Ätiologie.....	7
2.2.2 Pathogenese.....	7
2.2.3 Diagnostik	7
2.2.4 Therapie	8
2.3 Die Atlanta-Klassifikation.....	8
2.4 Scoring Systeme	12
2.4.1 Klinische Scoring-Systeme	12
2.4.2 Radiologische Scoring Systeme.....	15
3 Patienten und Methoden.....	20
3.1 Patienten	20
3.1.1 Patientenkollektiv	20
3.1.2 Einschlusskriterien	20
3.2 Methoden	21
3.2.1 CT-Akquisitionsprotokoll	21

3.2.2 Bildanalyse und Bestimmung des Pankreasvolumens	21
3.2.3 Ermittlung des Schweregrades anhand von Scoring-Systemen.....	24
3.2.4 Ermittlung von Outcome und Risikofaktoren.....	24
3.2.5 Statistische Berechnungen	24
4 Ergebnisse	26
4.1 Patientencharakteristika.....	26
4.2 CT-graphischer Schweregrad anhand radiologischer Scoring-Systeme	27
4.2.1 Statistischer Vergleich der radiologischen Scoring-Systeme	28
4.3.1 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der verwendeten radiologischen Scoring-Systeme und dem Outcome.....	31
4.3.2 Zusammenhang zwischen dem CT-graphischen Verkalkungsgrad, anderen Risikofaktoren und dem Outcome bei Patienten mit einer akut auf chronischen Pankreatitis.....	34
4.4 Pankreas-Volumetrie	36
4.5 Interobserver-Variabilität	37
5 Diskussion	38
5.1 Patientenkollektiv	38
5.2 Outcome und radiologische Scoring-Systeme.....	39
5.3 Pankreas-Volumetrie	42
5.4 Studiendesign.....	45
6 Zusammenfassung.....	47
7 Summary	49
Literaturverzeichnis.....	50
Danksagung.....	57
Lebenslauf	58
Eidesstattliche Erklärung	59

Abkürzungsverzeichnis

ACP	<u>A</u> kut auf <u>c</u> hronische <u>P</u> ankreatitis
ACR	<i>engl.</i> <u>A</u> utomatic <u>C</u> urrent <u>S</u> election
ANOVA	<i>engl.</i> <u>A</u> nalysis of <u>V</u> ariance
AP	<u>A</u> kute <u>P</u> ankreatitis
APACHE	<i>engl.</i> <u>A</u> cute <u>P</u> hysiology and <u>C</u> hronic <u>H</u> ealth <u>E</u> valuation
ARDS	<i>engl.</i> <u>A</u> cute <u>R</u> espiratory <u>D</u> istress <u>S</u> ndrome
AUC	<i>engl.</i> <u>A</u> rea <u>U</u> nder the <u>C</u> urve
BISAP	<i>engl.</i> <u>B</u> edside <u>I</u> ndex for <u>S</u> everity in <u>A</u> cute <u>P</u> ancreatitis
CFTR	<i>engl.</i> <u>C</u> ystic <u>F</u> ibrosis <u>T</u> ransmembrane Conductance <u>R</u> egulator
CP	<u>C</u> hronische <u>P</u> ankreatitis
CRP48	<u>C</u> -reaktiver <u>P</u> rotein-Wert 48 Stunden nach Hospitalisierung
CT	<u>C</u> omputertomographie, <u>c</u> omputertomographisch
CTSI	<i>engl.</i> <u>C</u> T <u>S</u> everity <u>I</u> ndex
DICOM	<i>engl.</i> <u>D</u> igital <u>I</u> maging and <u>C</u> ommunications in <u>M</u> edicine
EPIC	<i>engl.</i> <u>E</u> xtrapancreatic <u>I</u> nflammation on <u>C</u> T
ERCP	<u>E</u> ndoskopische <u>R</u> etrograde <u>C</u> holangiopankreatikographie
EUS	<i>engl.</i> <u>E</u> ndoscopic <u>U</u> ltrasound
F	<u>F</u> rau(en)
FOV	<i>engl.</i> <u>F</u> ield <u>O</u> f <u>V</u> iew
HIV	<u>H</u> umanes <u>I</u> mmunodefizienzvirus
HU	<i>engl.</i> <u>H</u> ounsfield <u>U</u> nit(s)
i.v.	intravenös
IQA	<u>I</u> nterquartilsabstand
IQR	<i>engl.</i> <u>I</u> nterquartile <u>R</u> ange
JÜR	<u>J</u> ahresüberlebensrate
KM	<u>K</u> ontrastmittel
M	<u>M</u> änner
mCTSI	<i>engl.</i> <u>M</u> odified <u>C</u> T <u>S</u> everity <u>I</u> ndex
MOV	<u>M</u> ultiorganversagen
MRCP	<u>M</u> agnetresonanz- <u>C</u> holangiopankreatikographie
MRT	<u>M</u> agnetresonanztomographie
PRSSI	<i>engl.</i> Cationic trypsinogen gene
RAP	<u>R</u> ezidivierende <u>a</u> kute <u>P</u> ankreatitis
RIS	<i>engl.</i> <u>R</u> adiology <u>I</u> nformation <u>S</u> ystem
ROC	<i>engl.</i> <u>R</u> eceiver <u>O</u> perating <u>C</u> haracteristics

ROI	<i>engl. <u>R</u>egion <u>O</u>f <u>I</u>nterest</i>
SAP	<i>engl. <u>S</u>ingle <u>a</u>cute <u>p</u>ancreatitis</i>
SD	<i>engl. <u>S</u>tandard <u>D</u>eviation</i>
SIRS	<i>engl. <u>S</u>ystemic <u>I</u>nflammatory <u>R</u>esponse <u>S</u>ndrome</i>
SLE	<i>Systemischer <u>L</u>upus <u>e</u>rythematodes</i>
SPINK1	<i>engl. <u>S</u>erine <u>P</u>rotease <u>I</u>nhibitor <u>K</u>azal-type <u>1</u></i>
US	<i>engl. <u>U</u>ltrasound</i>
vs.	<i>lat. <u>v</u>ersus</i>
WHO	<i>engl. <u>W</u>orld <u>H</u>ealth <u>O</u>rganization</i>
WON	<i>engl. <u>W</u>alled-<u>O</u>ff <u>N</u>ecrosis</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	– Zwei Patientenbeispiele: (A) Komplette Pankreasnekrose mit Aszites sowie einer parakolischen Fettgewebsnekrose. (B) 74-jähriger männlicher Patient mit einer ödematösen Pankreatitis.....	6
Abbildung 2	– CT-Beispiele zweier SAP- und RAP-Patienten mit den errechneten EPIC-Scores.....	19
Abbildung 3	– Beispiel für die Pankreasvolumenberechnung bei einem 74-jährigen männlichen Patienten mit akuter ödematöser Pankreatitis.....	23
Abbildung 4	– Graphische Darstellung der Auswertung aus der Post-hoc-Analyse sowie aus Tabelle 7.....	29
Abbildung 5	– Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit zu einer ACP, RAP oder SAP.....	31
Abbildung 6	– ROC-Kurven, die die Notwendigkeit einer Intervention bei SAP-, RAP- und ACP-Patienten in Abhängigkeit des verwendeten radiologischen Scores darstellen.....	33
Abbildung 7	– ROC-Kurven, die einen komplikativen Verlauf im Sinne eines Todesereignisses bei SAP-, RAP- und ACP-Patienten in Abhängigkeit des verwendeten radiologischen Scores darstellen.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	– Übersicht über die Definitionen und CT-grafischen Kennzeichen der verschiedenen Formen/Komplikationen der akuten Pankreatitis (entsprechend der revidierten Atlanta-Klassifikation).....	10
Tabelle 2	– Übersicht über die Cambridge-Klassifikation sowie über den Mayo-Clinic-Score bei der chronischen Pankreatitis	13
Tabelle 3	– Komponenten des CTSI-Scores.....	15
Tabelle 4	– Komponenten des mCTSI-Scores.....	16
Tabelle 5	– Komponenten des EPIC-Scores.....	18
Tabelle 6	– Patientencharakteristika.....	26
Tabelle 7	– Zusammenfassung der CT-graphischen Veränderungen bei Patienten mit akuter Pankreatitis.....	27
Tabelle 8	– Klinisches Outcome im untersuchten Patientenkollektiv.....	29
Tabelle 9	– Zusammenhang zwischen den radiologischen Scoring-Systemen und dem	

	Outcome.....	32
Tabelle 10	– CT-graphischer Verkalkungsgrad und Outcome.....	35
Tabelle 11	– Volumetrie des Pankreasparenchyms in [cm ³].....	36
Tabelle 12	– Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Untersuchern.....	37
Tabelle 13	– Pankreasvolumetrie im Vergleich zwischen verschiedenen Autoren- gruppen.....	44

Physikalisches Größen- und Einheitsverzeichnis

%	Prozent, Einheit, <i>lat.</i> per centum
As (oder C)	Ampère * sec oder Coulomb, Einheit für elektrische Ladung Q (Erstbeschreiber: Charles Augustin de Coulomb)
k-	Kilo- (10^3)
l	Liter, Einheit für Volumen V
m	Meter, Einheit für Länge
m-	Mili- (10^{-3})
sec	Sekunde(n), <i>lat.</i> pars minute secunda, Einheit für Zeit t
V	Volt, Einheit für elektrische Spannung U (Erstbeschreiber: Alessandro Volta)

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Beim Krankheitsbild der akuten Pankreatitis (AP) handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung des Pankreas, die mit einer Mortalität von bis zu 30% vergesellschaftet ist und eine starke Variabilität ihrer klinischen Präsentation aufweist (McKay und Imrie 2004, Whitcomb 2006). Meist wird diese Erkrankung in der Fachliteratur in eine akute (AP) wie auch in eine chronische Verlaufsform (CP) unterteilt. Zwar lassen sich im klinischen Alltag durchaus auch akute Schübe bei vorbestehender CP (kurz: „Akut auf chronische Pankreatitis“, ACP) beobachten, dennoch wird gemäß der aktuellen, revidierten Atlanta-Klassifikation hinsichtlich der Diagnosestellung nicht zwischen einer AP und einer ACP unterschieden (Banks et al. 2013). Die revidierte Atlanta-Klassifikation hatte die ursprüngliche Atlanta-Klassifikation aus dem Jahr 1992 abgelöst, wurde dann im Jahr 2012 erneut revidiert und 2016 aktualisiert (Foster et al. 2016). Die revidierte Atlanta-Klassifikation basiert sowohl auf lokalen anatomischen (wie dem Vorhandensein (peri-)pankreatischer Nekroseareale) sowie auf systemischen Veränderungen (im Sinne eines (Multi-)Organversagens), die Rückschlüsse auf den Schweregrad der Pankreatitis erlauben. Die revidierte Atlanta-Klassifikation unterscheidet zudem hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs zwischen einer frühen (erste Woche) und einer späten Phase (>1 Woche) der Pankreatitis. Für die Definition der akuten Pankreatitis gemäß revidierter Atlanta-Klassifikation sind zudem zwei von drei geforderten Charakteristika erforderlich (Banks et al. 2013): Bauchschmerzen, die klinisch zu einer AP passen, Serum-Lipase/Amylase-Erhöhung ≥ 3 -fache der Norm sowie CT-graphisch passende Befunde (s.u.).

Während die AP bereits ausführlich untersucht wurde, ist die Datenlage zu einer weiteren Unterform, der rezidivierenden AP (kurz: RAP), die als „Zwischenstadium“ zwischen einer einmaligen Episode einer AP (kurz: SAP für *engl.* Single Acute Pancreatitis) und einer ACP, nach wie vor sehr limitiert (Takuma et al. 2012). Ebenso wurden diese Sonderformen (also: SAP, RAP und ACP) bislang noch nicht mittels CT-Scores (CTSI, mCTSI und EPIC) untersucht. Das Ziel dieser Arbeit bestand daher im Vergleich der genannten Sonderformen einer AP:

- 1) Gibt es eine Korrelation zwischen dem CT-graphischem Schweregrad (anhand des CTSI-, mCTSI- sowie EPIC-Scores) und dem Outcome zwischen SAP-, RAP- und ACP-Patienten?

- 2) Gibt es eine Korrelation zwischen dem Verkalkungsgrad bei der CP und dem Outcome?
- 3) Welchen Einfluss haben Risikofaktoren (Alkoholabusus, Verkalkungsgrad sowie die Erkrankungsdauer seit Erstdiagnose) auf den CT-grafischen Schweregrad?
- 4) Wie ist die Prävalenz und das klinische Outcome (Exitus letalis, notwendige chirurgische Intervention, Hospitalisierungsdauer sowie Aufenthalt auf einer Intensivstation) der nekrotisierenden Pankreatitis bei den unterschiedlichen Arten der AP (SAP, RAP, ACP)?

2 Einleitung

Die Pankreatitis wird in der Fachliteratur in eine akute und in eine chronische Verlaufsform unterteilt. Dabei muss die AP definitionsgemäß von der CP abgegrenzt werden: Bei der AP präsentiert sich der Patient mit starken Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Hierbei liegt ein akuter inflammatorischer Prozess des Pankreasorgans vor, der laborchemisch mit erhöhten neutrophilen Granulozyten, erhöhten Pankreasenzymen (Lipase und/oder Pankreas-spezifische Amylase) und einem bildmorphologisch sichtbaren Ödem (oder Nekrosen) einhergehen kann. Während eine Restitutio ad integrum bei den meisten AP-Patienten beobachtet werden kann, handelt es sich bei der CP um eine primär irreversible Verlaufsform, die letztendlich in eine Fibrosierung, Atrophie und Kalzifizierung des Pankreas mündet. Patienten mit einer CP klagen dabei über chronische Bauchschmerzen. Laborchemisch finden sich normale bzw. milde Lipase-Erhöhungen. Bei einer fortgeschrittenen Zerstörung des Pankreasparenchyms kann es zudem zu einer diabetischen Stoffwechsellage sowie zur Steatorrhoe kommen (Huffman et al. 2016).

Die RAP zeichnet durch rezidivierende Schübe mit Restitutio ad integrum ohne die Anwesenheit computertomographischer (CT-) Zeichen einer CP (z.B. Verkalkungen) aus. In der bereits publizierten Literatur wurde die Progression einer RAP in eine CP beschrieben. Warum gerade die RAP (und eben nicht die SAP) in eine CP münden kann, wird nach wie vor kontrovers diskutiert (Yadav et al. 2012, Mounzer und Whitcomb 2013).

Lagen zwei von drei der oben beschriebenen geforderten Charakteristika innerhalb der revidierten Atlanta-Klassifikation (Banks et al. 2013) vor, so wurde dies als AP gewertet. Hierbei sei darauf verwiesen, dass die Atlanta-Klassifikation bei Erfüllung der Kriterien für eine AP nicht zwischen den Unterformen (SAP oder RAP) unterscheidet. War klinisch eine CP bekannt und lagen CT-graphisch darstellbare Veränderungen (passend zur einer CP: z.B. Kalzifikationen) vor, wurde von einer ACP ausgegangen. Eine RAP wies hingegen keine CT-graphischen Charakteristika einer CP auf. Bei einer RAP bestanden zudem mindestens zwei Exazerbationen mit kompletter Rekonvaleszenz zwischen den Ereignissen. Eine RAP kommt in Europa in 27% der Patienten mit einer AP vor (Gullo et al. 2002, Sandrasegaran et al. 2017).

2.1 Akute Pankreatitis

Die klinische Präsentation der AP ist mit einer hohen Variabilität vergesellschaftet: In 85% der Fälle handelt es sich hierbei um milde bzw. selbst limitierende Verläufe. In den

verbliebenen 15-20% besteht eine potenziell lebensbedrohliche Klinik mit einer Mortalitätsrate von bis zu 30% bei der nekrotisierenden AP (Whitcomb 2006, Phillip et al. 2011).

2.1.1 Epidemiologie & Ätiologie

Populationsbasierte Untersuchungen aus Deutschland berichteten von einer Inzidenz von 16:100.000 (Männer) bzw. von 10,2:100.000 (Frauen) (Lankisch et al. 2009).

Bei der Genese der AP des Erwachsenen spielen vor allem der biliäre Aufstau im Rahmen von Gallenwegserkrankungen (z.B. durch Gallensteine in 45 % der Fälle) sowie der (exzessive) Alkoholabusus in 35% eine wesentliche Rolle (Steinberg und Tenner 1994). Eine erhöhte Inzidenz der Gallenstein-assoziierten Pankreatitis findet sich dabei beim weiblichen Geschlecht mit einem Altersgipfel über 60 Jahren (Chwistek et al. 2001). Am höchsten ist die Inzidenz jedoch bei Patienten mit kleinen Gallensteinen (Durchmesser < 5 mm) bzw. bei bestehender Mikrolithiasis (Venneman et al. 2005). Alkoholgenuss als Kausalität der AP findet sich hingegen häufiger beim männlichen Geschlecht (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 1998). Zwar erweist sich der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Entstehung einer AP als komplex, dennoch scheint dieser von der konsumierten Dosis abzuhängen. Seltener Ursachen inkludieren Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperlipidämie), Pankreasanomalien (Pancreas divisum), Medikamente (z.B. Azathioprin, Thiazide und Östrogene), Traumata (Whitcomb 2006) sowie die iatrogene Pankreatitis nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder Papillotomie (Woods und Willingham 2010). Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass auch die genetische (Prä-)Disposition bei der Genese der Pankreatitis von Bedeutung ist und gleichzeitig dazu beitragen kann, mögliche (Ausschluss-)Diagnosen im Sinne einer „idiopathischen Pankreatitis“ zu reduzieren (Whitcomb 2004).

2.1.2 Pathogenese

Eine vorzeitige intrapankreatische Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin führt zur autodigestiven Schädigung des Pankreasparenchyms und damit einhergehend zu einer Entzündungsreaktion (Whitcomb 2004). Diese akute Entzündungsreaktion kann nun weitere Entzündungsgeschehen (auch außerhalb des Pankreas) triggern und bei einem komplikativen Verlauf zu einem SIRS (= Systemic Inflammatory Response Syndrom), Multiorganversagen (MOV) und/oder Exitus letalis führen (Whitcomb 2006).

2.1.3 Diagnostik

2.1.3.1 Klinische Diagnostik

Klinisch präsentiert sich der Patient mit starken, oft gürtelförmigen Oberbauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, häufig begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Als Hautzeichen einer schweren AP gelten: periumbilikale Verfärbungen (Cullen-Zeichen) sowie Verfärbungen der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) (Lankisch und Büchler 2000).

Laborchemisch erfolgt die Bestimmung der Pankreas-Lipase- und Amylasewerte, wobei die Höhe des Pankreasenzymanstiegs nicht mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Außerdem finden sich Veränderungen der Entzündungswerte (C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit, Leukozytose) sowie des Differentialblutbildes. Insbesondere ein CRP-Wert >190 mg/dl 48 Stunden nach Aufnahme zeigt dabei als „Prognosemarker“ einen besonders schweren Krankheitsverlauf an (Stirling et al. 2017). Als prognostisch ungünstiges Zeichen werden reduzierte Serumkalziumwerte angesehen. Je nach Ursache können weitere laborchemische Parameter zur Diagnosestellung herangezogen werden (z.B. Anstieg des Bilirubins oder der Transaminasen bei biliärer Genese) (Lankisch und Büchler 2000).

2.1.3.2 Bildmorphologische Diagnostik

Die Kontrastmittel (KM)-gestützte CT gilt als Bildmodalität der Wahl bei der Diagnostik der AP und möglicher Komplikationen (Hirota et al. 2012). Native CT-Aufnahmen können zwar Flüssigkeitskolektionen darstellen, jedoch ist dadurch die Evaluation von nekrotischen Arealen und vaskulären Komplikationen deutlich erschwert (Banday 2015, Hall et al. 2015). Außerdem ermöglicht das CT auch die zeitsparende Untersuchung von schwerkranken, intubierten (Intensiv-)Patienten sowie CT-gesteuerte Feinnadelaspirationen bzw. Drainageeinlagen. Letztere Interventionen können auch Ultraschall (US)-gesteuert ablaufen. US-Untersuchungen sind insbesondere bei Gallenstein-assoziierten Pankreatitiden und der Kontrolle von Pseudozysten empfehlenswert. Hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit lässt sich die Magnetresonanztomografie (MRT) mit der des CT vergleichen, ist der CT sogar in einigen Teilaspekten, wie der Darstellung von Nekrosestraßen und bei der Erkennung von Frühformen einer CP mit Gangstrikturen und Gangdisruptionen, überlegen. Allerdings handelt es sich hierbei um eine zeit- sowie kostenintensive Untersuchungsmethode. Die Einschränkungen zur Durchführung eines KM-CT liegen bei Patienten, die allergisch auf intravenös applizierte Kontrastmittel reagieren oder eine Niereninsuffizienz aufweisen. Darüber hinaus benötigen Patienten mit einer schweren Pankreatitis häufig mehrere CT-

Aufnahmen, sodass auch erhöhte Strahlendosen einen wesentlichen Stellenwert einnehmen (Romero-Urquhart 2015). Auch eine ERCP kann bei Patienten mit einer biliären AP mit begleitender Cholangitis und/oder Sepsis mit Verschlussikterus zum Einsatz kommen (Lankisch und Büchler 2000).

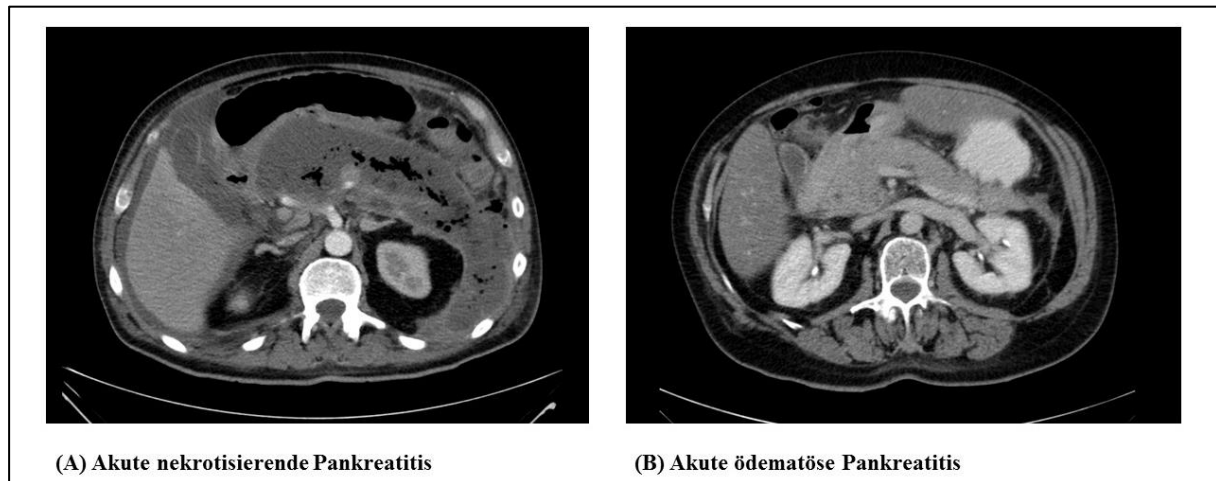


Abbildung 1 – (A) 66-jähriger männlicher Patient mit einer kompletten Pankreasnekrose mit Aszites sowie einer parakolischen infizierten Fettgewebsnekrose sowie multiplen Luftsinschlüssen innerhalb der Nekrosezone. (B) 74-jähriger männlicher Patient mit einer ödematösen Pankreatitis.

2.1.4 Therapie

Bei der AP ist eine frühe, aggressive intravenöse Flüssigkeitssubstitution (Flussraten: 250-500 ml/h) erforderlich. Dabei sollte der Flüssigkeitsbedarf in den ersten 6 Stunden sowie innerhalb der nächsten 24-48 Stunden re-evaluiert werden.

Der routinemäßige Einsatz von Antibiotika bei schweren Verlaufsformen und bei bestehenden sterilen Nekrosen wird nicht empfohlen und sollte extrapancreatischen Entzündungsgeschehen (Cholangitis, Katheter-assoziierten Infektionen, Bakteriämien, Harnwegsinfektionen, Pneumonie) vorbehalten sein. Bei Patienten mit infizierten Gewebsnekrosen, die nach 7-10 Tagen keine klinische Verbesserung zeigen, sollte eine empirische Antibiotikatherapie erwogen werden.

Bei milden Verlaufsformen kann sofort mit der Ernährung per os begonnen werden, sofern weder über Übelkeit oder Erbrechen noch über Bauchschmerzen berichtet wird. Bei schweren Verlaufsformen wird die parenterale Ernährung empfohlen und enterale Ernährung sollte möglichst vermieden werden (Tenner et al. 2013).

2.2 Chronische Pankreatitis

2.2.1 Epidemiologie & Ätiologie

Die Inzidenz der CP in Deutschland liegt bei 23 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner (Dufour und Adamson 2003, Mayerle et al. 2013). Bei einer 10-Jahresüberlebensrate (JÜR) von 70% wird im Vergleich zur Normalbevölkerung von einer Erhöhung der Mortalität um den Faktor 3,6 gesprochen (Lowenfels et al. 1994). Hoffmeister et al. beobachteten in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6-10 Jahren eine Letalität von 13-20% (Hoffmeister et al. 2012).

Als wichtigste Ursache der Entstehung einer CP gilt der Alkoholabusus. Zudem führt ein Nikotinabusus zu einer schnelleren Progression einer CP. Eine genetische (Prä-)Disposition kann zur Entstehung der hereditären Pankreatitis führen: So konnten Mutationen im Trypsinogen-Gen (PRSSI-Gen) (Rebours et al. 2009), SPINK1-Gen (Ellis et al. 2001) sowie im CFTR-Gen (Weiss et al. 2005) identifiziert werden.

2.2.2 Pathogenese

Durch rezidivierende Entzündungsschübe kommt es zur Fibrosierung und Kalzifikation des Pankreasparenchyms. Die fortschreitende Schädigung führt schließlich zur endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz (Huffman et al. 2016). Im Falle eines komplikativen Verlaufs können Pseudozysten, Pankreasgangstenosen, Duodenalstenosen, Gefäßkomplikationen, Kompression der Gallenwege, Mangelernährung sowie Schmerzsyndrome auftreten (Mayerle et al. 2013).

2.2.3 Diagnostik

2.2.3.1 Klinische Diagnostik

Als klinische Zeichen einer CP gelten Bauchschmerzen, Steatorrhoe (bei Absinken der Lipasesekretion um 90-95% (DiMagno et al. 1973)) sowie Zustände der Mangelernährung (Mayerle et al. 2013). (Nicht-invasive) Pankreasfunktionstest können Hinweise auf eine Pankreasinsuffizienz bieten. Hierzu zählen der f-Elastase-1-(Stuhlelastase)-Test, die qualitative Stuhlfettbestimmung, die Messung der Chymotrypsinaktivität im Stuhl sowie Atemtests mit ¹³C-markierten Lipiden (Mayerle et al. 2013).

2.2.3.2 Bildmorphologische Diagnostik

Im Anschluss an die durchgeführte Anamnese und klinische Untersuchung gilt die Sonografie als Mittel der Wahl (Mayerle et al. 2013). Weiterhin kann eine Endosonografie (EUS)

erfolgen (Catalano et al. 2009). Auch kann hiermit eine EUS-gestützte Feinnadelpunktion erfolgen, um unklare Raumforderungen histo-/zytologisch zu differenzieren sowie die Diagnose einer möglichen autoimmunen Pankreatitis zu sichern. Zur Darstellung des Pankreasgangsystems kann die Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) herangezogen werden. CT- oder MRT-Untersuchung stellen dabei weitere diagnostische Ergänzungen dar. Eine ERCP wird hingegen nur in Einzelfällen empfohlen (Mayerle et al. 2013).

2.2.4 Therapie

Im Rahmen einer CP können Komplikationen auftreten, die einer operativen Herangehensweise bedürfen. Hierzu zählen Strikturen des Ductus hepatocholedochus, entzündliche Raumforderungen (Pseudotumore), Pankreaspseudozysten sowie Steine des Pankreasgangs. Bei entzündlichem Pankreaspseudotumor im Kopfbereich sollte eine Pankreaskopfresektion durchgeführt werden. Hierfür werden Verfahren einer Duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion oder die Operation nach Kausch-Whipple empfohlen (Mayerle et al. 2013).

Aufgrund von Entzündungen des Pankreasparenchyms unter Mitbeteiligung angrenzender Nervenscheiden sowie Druckerhöhungen im Pankreasgang (durch Stenosen oder Steine) ist eine adäquate Schmerztherapie obligat. Diese sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen. Als effektivste, langfristige Schmerztherapie gilt hingegen die operative Therapie (Mayerle et al. 2013).

Bei einer Stuhlfettausscheidung >15 g/d wird die Gabe von Pankreatinpräparaten empfohlen. Diese werden anhand der Lipaseaktivität dosiert (Mayerle et al. 2013).

2.3 Die Atlanta-Klassifikation

Im Jahr 1992 wurde erstmals die Atlanta-Klassifikation zur Klassifizierung der AP eingeführt (Bradley 1993). Sie sollte nicht nur das Verständnis dieses Krankheitsbildes vereinfachen, sondern auch die Verbindung zwischen verschiedenen Fachbereichen schaffen. Die Atlanta-Klassifikation aus dem Jahr 1992 definierte die AP als einen akut entzündlichen Prozess des Pankreas, der jedoch auch andere Organstrukturen involvieren kann. Es wurden zwei verschiedene Formen der AP unterschieden: die akute interstitiell-ödematöse sowie die akute nekrotisierende Pankreatitis.

Mit dem Fortschritt in der Bildgebung sowie der Einführung neuer Behandlungsmethoden auf radiologischer, endoskopischer sowie laparoskopischer Ebene, hatte sich das Verständnis der AP mit der Zeit verändert (Vege und Chari 2005, Bollen et al. 2007, Thoeni 2012).

Die im Jahre 2013 veröffentlichte, revidierte Atlanta-Klassifikation erlaubt nicht nur eine Vereinheitlichung der Terminologie, sondern auch die Definition der AP. Zur Diagnosestellung werden zwei der drei folgenden Aspekte benötigt (Banks et al. 2013):

- 1) *Bauchschmerz*, dessen Symptomatik zu einer AP passt (akut auftretend, starke Schmerzintensität, epigastrisch mit Ausstrahlung in den Rücken)
- 2) *Serum-Lipase* (oder Serum-Amylase) mindestens dreifach über der Norm
- 3) *KM-CT*: charakteristische CT-Befunde, die zu einer AP passen (weniger häufig: MRT oder Sonografie)

Zudem unterscheidet die revidierte Atlanta-Klassifikation neben der ödematösen und der nekrotisierenden Pankreatitis auch zwischen akuten, peripankreatischen Flüssigkeitskollektionen, Pankreaspseudozysten, akuten nekrotischen Kollektionen sowie zwischen „Walled-Off“-Nekrosen (WON). Die morphologischen Eigenschaften der zuvor genannten Formen sind in **Tabelle 1** dargestellt (Banks et al. 2013).

Tabelle 1 – Übersicht über die Definitionen und CT-grafischen Kennzeichen der verschiedenen Formen/Komplikationen der AP (entsprechend der revidierten Atlanta-Klassifikation)

Form / Komplikation	Definition	CT-grafische Kennzeichen
Akute ödematöse Pankreatitis	Akute Entzündung des Pankreasparenchyms sowie des peripankreatischen Gewebes ohne erkennbare Gewebsnekrose	<ul style="list-style-type: none"> • KM-Anreicherung im Pankreasparenchym • Keine Gewebsnekrosen
Akute nekrotisierende Pankreatitis	Entzündung des Pankreas, die mit parenchymatösen und/oder peripankreatischen Gewebsnekrosen einhergeht	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende KM-Anreicherung im Pankreasparenchym und/oder • Gewebsnekrosen
Akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung	Peripankreatische Flüssigkeit, die mit einer interstitiellen, ödematösen Pankreatitis ohne begleitende Gewebsnekrose assoziiert ist. Dieser Terminus bezieht sich lediglich auf peripankreatische Flüssigkeitskollektionen, die innerhalb von 4 Wochen nach beginnender ödematöser Pankreatitis aufgetreten sind und nicht mit Pankreaspseudozysten einhergehen.	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten im Zusammenhang mit ödematöser Pankreatitis • Homogene, dichte Flüssigkeitsansammlung • Keine Umkapselung • Angrenzend an das Pankreas
Pankreaspseudozyste	Eingekapselte Flüssigkeitsansammlung, die von einer entzündeten Wand umgeben ist. Sie befindet sich meist außerhalb des Pankreas mit minimalen oder fehlenden Nekrosen.	<ul style="list-style-type: none"> • Gut abgrenzbare, rundlich-ovale Raumforderung • Homogene Flüssigkeitsdichtewerte • Ohne flüssigkeitsfreie Komponenten • Gut definierte Wand • > 4 Wochen nach akuter interstitieller ödematöser Pankreatitis auftretend
Akute nekrotische Kollektion (ANC)	Ansammlung, die sowohl flüssige wie auch nekrotische Komponenten enthält	<ul style="list-style-type: none"> • Im Zusammenhang mit akuter nekrotisierender

	und mit einer nekrotisierenden Pankreatitis assoziiert ist. Die Nekrose kann das Pankreasparenchym und/oder das peripankreatische Gewebe involvieren.	Pankreatitis auftretend <ul style="list-style-type: none"> • Inhomogene Dichtewerte • Keine definierbare Wand • Kann sowohl intra- wie auch extrapancreatisch lokalisiert sein
„Walled-Off“-Nekrose (WON)	Eingekapselte Ansammlung von pankreatischen und/oder peripankreatischen Nekrosen mit gut definierter, entzündlicher Wand. Die WON tritt für gewöhnlich > 4 Wochen nach beginnender nekrotisierender Pankreatitis auf.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhomogene Ansammlung • Komplette eingekapselt • Sowohl intrapancreatische wie auch extrapancreatische Lokalisation möglich • Auftreten > 4 Wochen nach beginnender nekrotisierender Pankreatitis

Tabelle 1 – Die Definitionen und CT-grafischen Kennzeichen der verschiedenen (Verlaufs-)Formen und Komplikationen der AP (aus (Banks et al. 2013).

Die revidierte Atlanta-Klassifikation definierte zudem drei Schweregrade der AP (Banks et al. 2013):

1) Milde (bzw. leichte) AP

- Weder Organversagen noch lokale oder systemische Komplikationen

2) Mittelschwere AP

- Transientes Organversagen (für <48 Stunden) oder lokale (z.B. peripankreatische Flüssigkeitsansammlung) bzw. systemische Komplikationen (z.B. die Exazerbation einer chronischen Lungenerkrankung) ohne persistierendes Organversagen (für >48 Stunden)

3) Schwere AP

- Persistierendes Organversagen (für >48 Stunden)

Die revidierte Atlanta-Klassifikation dient der ausschließlichen Klassifizierung der AP. Sie trifft keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Verlaufsformen einer AP, d.h. einer SAP, RAP oder ACP (Banks et al. 2013).

2.4 Scoring Systeme

Neben der korrekten Diagnostik ist auch die Einschätzung des Schweregrades einer AP von hoher klinischer sowie prognostischer Relevanz (Lankisch und Bächler 2000). Hierfür wurden seit 1974 diverse klinische und radiologische Scoring Systeme entwickelt, die im Folgenden dargestellt sind. Auch bei der CP existieren Scoring-Systeme, die die Diagnosestellung erleichtern sollen (siehe hierzu auch **Tabelle 2**).

2.4.1 Klinische Scoring-Systeme

Es existieren mehrere klinische Scoring-Modelle, von denen in der Literatur am häufigsten der Ranson-Score (Ranson et al. 1974, Papachristou et al. 2010), der APACHE II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Knaus et al. 1985, Barreto und Rodrigues 2007) sowie der BISAP-Score (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) (Wu et al. 2008, Gao et al. 2015) genannt werden. Da sich der Fokus dieser Arbeit auf die radiologischen Scores richtet, wird auf eine detaillierte Schilderung der klinischen Scores verzichtet.

Des Weiteren existieren auch Scoring-Systeme für die CP: Die Cambridge-Klassifikation wird hierbei am häufigsten international verwendet und ist in **Tabelle 2** aufgeführt. **Tabelle 2** zeigt zudem den Mayo-Clinic-Score als weiteren CP-Score, in den auch Aspekte bildgebender Verfahren einfließen.

Tabelle 2 – Übersicht über die Cambridge-Klassifikation sowie über den Mayo-Clinic-Score bei der CP

Cambridge-Klassifikation (mit Modifikationen für CT/MRCP)		
ERCP	CT/MRCP	Grad
Keine pathologischen Veränderungen bei kompletter Darstellung des Pankreasgangs	Keine	0
<3 pathologische Seitenäste, Hauptgang regelrecht	Mit den heutigen Methoden im CT/MRCP nicht abgrenzbar	1
≥3 pathologische Seitenäste, Hauptgang regelrecht	≥2 der folgenden Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> - Pankreasgang 2-4 mm im Corpus pancreatis - Leichte Pankreasvergrößerung - Heterogene Parenchymstruktur - Kleine zystische Veränderungen (<10 mm) - Gangunregelmäßigkeiten - Pathologische Nebengänge (≥3) 	2
≥3 pathologische Seitenäste plus pathologischer Hauptgang	Alle bei 2 genannte Veränderungen plus pathologischer Hauptgang (>4 mm)	3
Wie 3 plus Zyste, Gangsteine, Strikturen, Einbeziehung von Nachbarorganen	Eine der 2 und 3 genannten Veränderungen plus ≥1 der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> - Zystische Strukturen >10 mm - Parenchymverkalkungen, intraduktale Flüssigkeitsdefekte (Kalksteine) - Gangobstruktion (Strikturen), schwere Gangunregelmäßigkeiten 	4
Mayo-Clinic-Score		
Parameter	Punkte¹	
Morphologie		
Sektionsergebnis einer chronischen Pankreatitis	4	
Histologischer Befund einer chronischen Pankreatitis	4	
Intraoperative Befunde (charakteristisch für eine chronische Pankreatitis)	-	
Pankreasfunktionstests		
Sekretin-Pankreozymmin-Test pathologisch	2	
Pankreolauryl-Test pathologisch	-	
Chymotrypsinbestimmung im Stuhl pathologisch	-	

Elastase-1-Bestimmung im Stuhl pathologisch	-
Steatorrhoe	2
Bildgebende Verfahren	
Pankreasverkalkungen	4
Ultraschall pathologisch ³	-
Endoskopischer Ultraschall pathologisch ³	-
CT pathologisch ³	-
ERCP pathologisch	3

¹ ≥ 4 Punkte = bewiesene chronische Pankreatitis

² ≥ 4 Punkte = bewiesene chronische Pankreatitis

³ bei Nachweis von Verkalkungen: 4 Punkte

Tabelle 2 – Übersicht über die Scoring Systeme zur chronischen Pankreatitis. Es ist eine Zusammenfassung der Cambridge-Klassifikation sowie des Mayo-Clinic-Scores aufgeführt. Zur bildmorphologischen Klassifikation der CP kann die modifizierte Cambridge-Klassifikation zum Einsatz kommen. Initial wurde die Cambridge-Klassifikation für die ERCP, CT und Ultraschall erstellt. Die hier aufgeführten Charakteristika zeigen eine Modifikation der Cambridge-Klassifikation für die CT und MRCP (Tabelle entnommen aus (Schreyer et al. 2014). Beim Mayo-Clinic-Score handelt es sich um eine Kombination aus klinischen und radiologischen Diagnosekriterien (aus (Lankisch und Layer 2000)).

2.4.2 Radiologische Scoring Systeme

Tabellen 3-5 bieten eine Übersicht über die relevanten radiologischen Scoring Systeme der AP. Auch bei der CP sind bildgebende Verfahren Teil des diagnostischen Prozederes (s. **Tabelle 2**).

2.4.2.1 CT Severity Index (CTSI)

Im Jahr 1990 entwickelten Balthazar et al. den CTSI, indem sie das bisherige Scoring-System (Balthazar Score basierend auf dem Entzündungsgrade des Pankreas) mit dem Nekrosegrad kombinierten (Balthazar et al. 1990). Ein hoher CTSI-Score war dabei mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert. **Tabelle 3** zeigt die Komponenten des CTSI-Scores.

Tabelle 3 – Komponenten des CTSI-Scores

Prognostischer Indikator	Punkte
Entzündung des Pankreas (Balthazar Score)	
Normales Pankreas	0
Fokale oder diffuse Organvergrößerung	1
Intrinsische pankreatische Anomalien mit entzündlichen Veränderungen im peripankreatischen Fettgewebe	2
Unscharfe, einzelne peripankreatische Flüssigkeitskolektion	3
≥ 2 schlecht definierte Flüssigkeitskolektion oder Gas im oder angrenzend zum Pankreas	4
Pankreasnekrose	
Keine	0
≤ 30%	2
30-50%	4
≥ 50%	6
Schweregrade: leicht (0-3 Punkte), moderat (4-6 Punkte), schwer (7-10 Punkte)	

Tabelle 3 – Der CTSI-Score subsummierte das bisherige Scoring-System (Balthazar Score) sowie das Ausmaß einer möglichen Pankreasnekrose (modifiziert nach (Balthazar et al. 1990, Balthazar et al. 1994).

2.4.2.2 Modified CT Severity Index (mCTSI)

Als Weiterentwicklung des CTSI aus dem Jahre 1990 (Balthazar et al. 1990, Balthazar et al. 1994) erschien im Jahr 2004 der modifizierte CTSI-(mCTSI)-Score. Der CTSI-Score, mit dem man zuvor die Gesamtmorbidität- und -Mortalität von Patienten mit AP vorhersagen konnte, wies einige Limitationen auf (Mortele et al. 2004): Hierbei handelte es sich um die mangelnde Korrelation mit der Entstehung eines Organversagens (Lankisch et al. 2000) sowie mit extrapancreatischen parenchymatösen (Mortele et al. 2000, Wiesner et al. 2003) oder peripankreatischen vaskulären Komplikationen (Inoue et al. 2003). Zudem zeichnete sich der CTSI – bedingt durch seine Komplexität – durch eine hohe „Interobserver-Variabilität“ (Übereinstimmung in lediglich 75%) aus (Mortele et al. 2004). Um den fehlenden Einbezug möglicher Komplikationen zu kompensieren und damit das Outcome von Patienten mit AP besser vorhersagen zu können, wurden diese Komplikationen in den vereinfachten mCTSI-Score integriert (Mortele et al. 2004).

Der mCTSI gründete sich auf eine retrospektive Analyse, die an einem Patientenkollektiv mit insgesamt 66 Patienten (37 F, 29 M) durchgeführt wurde. Diese erhielten ein KM-CT innerhalb einer Woche nach Symptombeginn. Die CT-Aufnahmen wurden anschließend von drei unabhängigen Radiologen ausgewertet (Mortele et al. 2004). **Tabelle 4** zeigt die Komponenten des mCTSI-Scores.

Tabelle 4 – Komponenten des mCTSI-Scores

Prognostischer Indikator	Punkte
Entzündung des Pankreas	
Normales Pankreas	0
Intrinsische pankreatische Anomalien mit oder ohne entzündliche Veränderungen im peripankreatischen Fettgewebe	2
Pankreatische/peripankreatische Flüssigkeitskollektionen oder peripankreatische Fettgewebsnekrose	4
Pankreasnekrose	
Keine	0
≤ 30%	2
> 30%	4
Extrapancreatische Komplikationen (Pleuraergüsse, Aszites, vaskuläre Komplikationen, parenchymatöse Komplikationen oder Komplikationen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen)	2

Schweregrade: leicht (0-2 Punkte), moderat (4-6 Punkte), schwer (8-10 Punkte)

Tabelle 4 – Der mCTSI-Score bezieht auch extrapankreatische Komplikationen ein. Ein höherer Schweregrad einer AP war dabei mit einer längeren Hospitalisierungsdauer assoziiert (modifiziert nach (Mortele et al. 2004).

2.4.2.3 Extrapaneatic Inflammation on Abdominal Computed Tomography (EPIC) Score

De Waele et al. stellten 2007 den EPIC-Score vor: Dieser beruht auf dem Vorhandensein möglicher Zeichen systemischer (also extrapankreatischer) Entzündungsprozesse (Pleuraergüsse, Aszites sowie eine Entzündung des Retroperitoneums) und verfolgt das Ziel, das Outcome von Patienten mit einer AP vorherzusagen und es mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. Der EPIC-Score wurde anhand eines Patientenkollektivs – bestehend aus 40 Patienten (12 F, 28 M) – evaluiert, bei denen CT-Aufnahmen innerhalb von 24 Stunden nach Hospitalisierung erfolgten. Der EPIC-Score erwies sich als leicht zu kalkulierendes Maß, das aufgrund dessen auch für „Nicht-Radiologen“ geeignet sei. Ein steigender EPIC-Score war dabei mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert (Waele et al. 2007).

Tabelle 5 – Komponenten des EPIC-Scores

Zeichen eines extrapankreatitischen Entzündungsprozesses	Punkte
Pleuraergüsse	
Keine	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Aszites in einer der folgenden Lokalisationen: perisplenisch, perihepatisch, zwischen den Darmschlingen, Becken)	
Kein	0
In 1 Lokalisation	1
> 1 Lokalisation	2
Retroperitoneale Entzündung	
Keine	0
Unilateral	1
Bilateral	2
Mesenteriale Entzündung	
Nicht vorhanden	0
Vorhanden	1

Tabelle 5 – In den EPIC-Score fließen Faktoren extrapankreatischer Entzündungsprozesse ein. Ein höherer EPIC-Score ist dabei mit einer höheren Mortalität assoziiert. Es kann eine maximale Punktzahl von 7 Punkten erreicht werden (modifiziert nach De (Waele et al. 2007)).

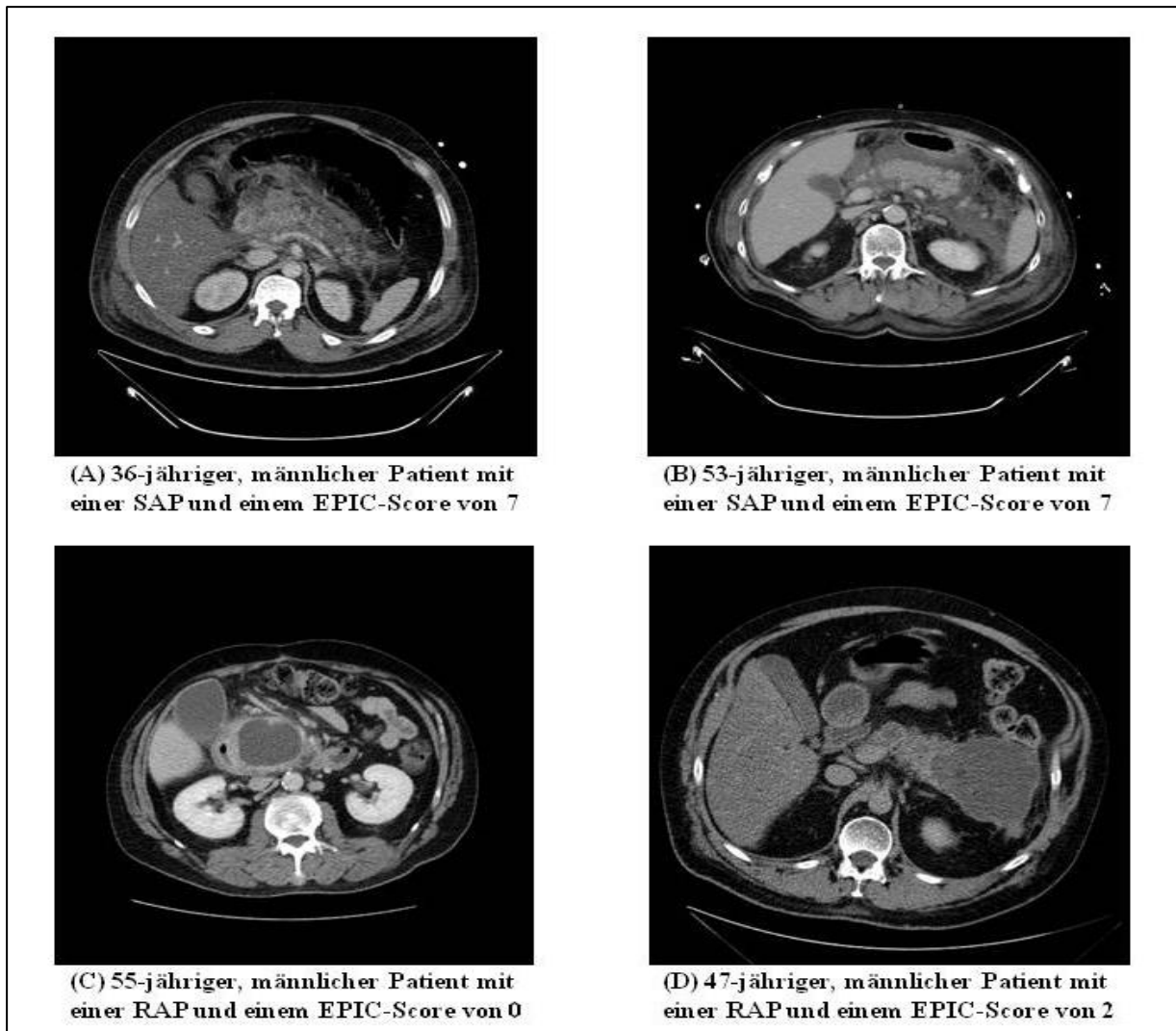


Abbildung 2 – (A) und (B) stellen SAP-Patienten mit dem entsprechenden EPIC-Score dar. (B) und (C) zeigen Beispiele zweier männlicher Patienten mit einer RAP und dem errechneten EPIC-Score.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Ein positives Ethikvotum für retrospektive Studien durch die Ärztekammer Hamburg lag vor.

3.1.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Analyse wurden insgesamt 272 Patienten (186 Männer und 86 Frauen) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten bezog sich auf den Zeitpunkt der durchgeführten CT-Untersuchung und lag bei 56 ± 14 Jahren. Der Untersuchungszeitraum umfasste CT-Studien von 12.01.2011 bis 19.11.2016. Weitere Patientencharakteristika sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

3.1.2 Einschlusskriterien

Vor Durchführung der CT-Untersuchungen in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgte die Prüfung der rechtfertigenden Indikation nach RöV §23. Folgende weitere Punkte galten als Voraussetzungen der Studieninklusion:

- Alter ≥ 18 Jahre
- CT-Aufnahmen nach mindestens 72h nach Symptombeginn
- Portalvenöse Phase eines Kontrastmittel-gestützten CT-Abdomens mit dem Nachweis einer AP; bei Patienten mit einer CP galten CT-graphisch sichtbare Pankreasverkalkungen als Einschlusskriterium
- Vorhandene Daten innerhalb des hausinternen Radiologischen Informationssystems (RIS)

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne begleitende akute Verlaufsform definiert als Abwesenheit von pankreatischen und extrapancreatischen entzündlichen Veränderungen (analog dem CTSI-, mCTSI- sowie EPIC-Score)

3.2 Methoden

3.2.1 CT-Akquisitionsprotokoll

Alle Patienten erhielten KM-CTs, die mit einem 256-Zeilen CT-Gerät angefertigt wurden (Brilliance iCT; Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Über einen Injektor wurden mit einer Laufrate von 3 ml/sec intravenös (i.v.) 100 ml Iomeprol (Imeron 300; Bracco, Konstanz, Deutschland), gefolgt von 20 ml einer Kochsalzlösung, appliziert. Es erfolgten keine oralen oder rektalen Kontrastmittelgaben. 85 sec nach stattgehabter Kontrastmittelapplikation erfolgte die Bildakquisition in Atemanhaltetechnik. Die Untersuchungsregion erstreckte sich vom Diaphragma bis zur Symphysis pubica (120 kV, 80-160 mAs, transaxiales Bildfeld („Field of View, FOV) 350 mm, Kollimation 2 mm x 128 mm x 0,625 mm, Pitch-Faktor 0,985, Gantry-Rotationszeit 0,33 sec). Die Strahlendosis wurde anhand der Körpergröße sowie der Körperform der Patienten automatisch angepasst (Automatic Current Selection = ACR; Dose-Right©; Philips Healthcare, Best, Niederlande). Transaxiale, sagittale sowie koronare Bilder wurden mithilfe von isotropen Voxel mit einer Schichtdicke von 3 mm rekonstruiert.

3.2.2 Bildanalyse und Bestimmung des Pankreasvolumens

Die retrospektive Bildanalyse erfolgte mithilfe der Software Osirix Lite Version 8.5.1 für iOS Mac (Demo-Version, Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz). Hierbei handelte es sich um ein semi-automatisches Software-Tool im DICOM-Format, das die Bestimmung des Pankreasvolumens erlaubt. Die zur Analyse verwendete Softwareversion war für wissenschaftliche Zwecke zugelassen. Die Bildanalyse erfolgte vor allem anhand axialer Bildserien mit einer Fensterbreite von 60-340 Hounsfield Units (HU).

Zeichen einer AP im CT wurden für jeden Patienten individuell bestimmt. Hierbei wurde jeder CT-Scan in die Kategorien einer akuten interstitiell ödematösen oder nekrotisierenden Pankreatitis eingeteilt. Für die Diagnose einer AP waren folgende radiologische Merkmale analog dem mCTSI entscheidend:

- Ödematöse Organschwellung
- Peripankreatische Fettgewebsimbibierung und/oder Flüssigkeitskolektionen
- Parenchymatöse und/oder peripankreatische Nekroseareale; definiert als Zonen einer fehlenden parenchymatösen KM-Anreicherung und/oder als heterogene Flüssigkeitskolektionen bestehend aus flüssigen sowie soliden nekrotischen Anteilen (Zhao et al. 2015) (letzteres mit Dichtewerten >20 HU).

Lagen bei Patienten mit klinischem Nachweis einer CP auch CT-morphologische Hinweise vor, die neben einem akuten Schub einer AP auch einen chronischen Verlauf implizierten (z.B. Kalzifikationen des Pankreasparenchyms, Pankreasgangirregularitäten) wurde die Bezeichnung einer ACP gewählt.

Folgende Arbeitsschritte waren Teil der semi-automatischen Volumenbestimmung:

- 1) Definierung sogenannter Regions of Interest (ROIs)
- 2) Organkonturierung des Pankreas innerhalb von 3-8 Bildschichten
- 3) Errechnung der fehlenden ROIs durch Osirix Lite© und Überprüfung auf korrekte automatische Volumetrie
- 4) Volumenbestimmung durch Osirix Lite©

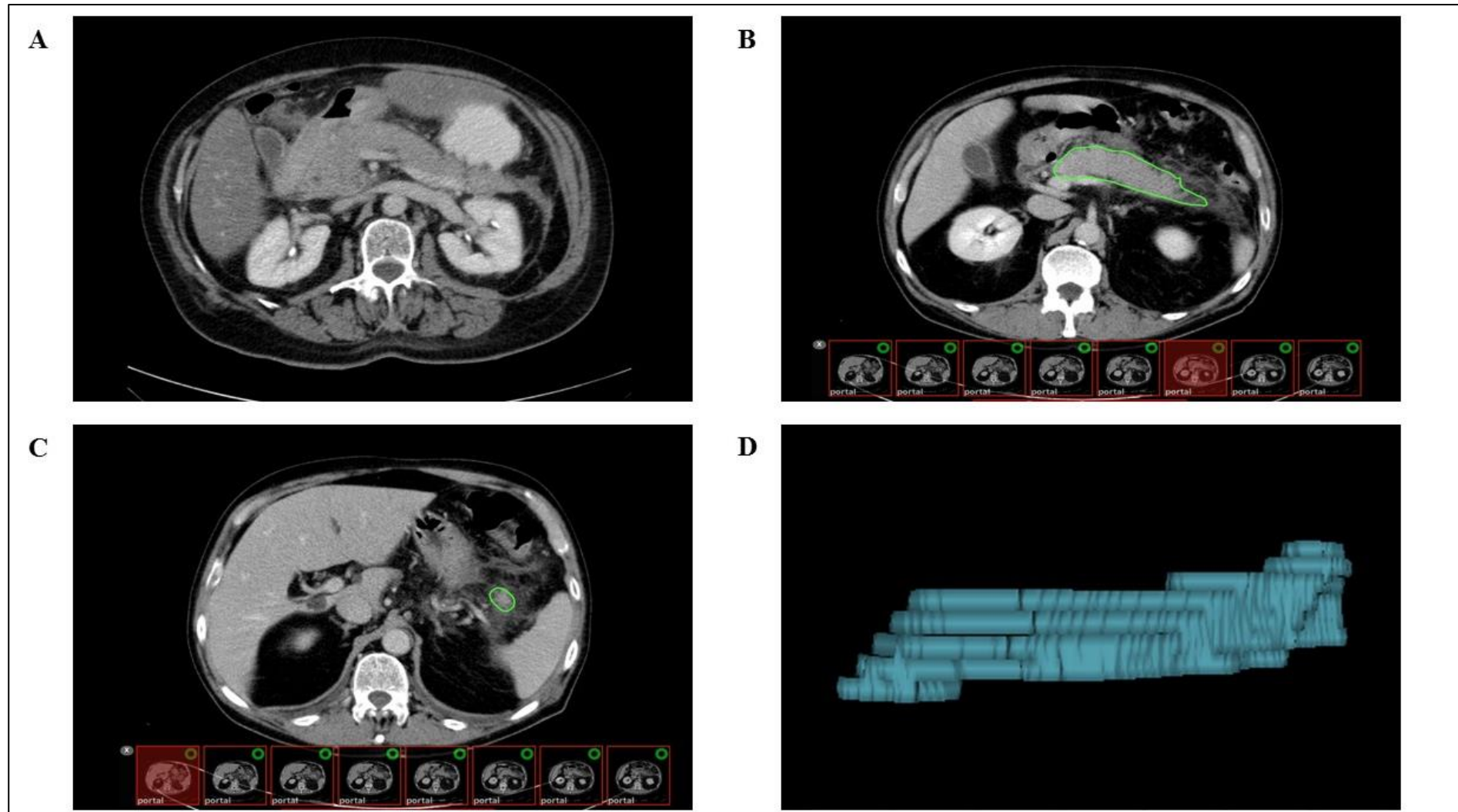


Abbildung 3 – Beispiel für die Pankreasvolumenberechnung bei einem 74-jährigen männlichen Patienten mit akuter ödematöser Pankreatitis (A). Das Pankreasvolumen betrug $58,58 \text{ cm}^3$ (D). (B) und (C) zeigen die Organkonturen des Pankreas am Beispiel zweier exemplarischer Schichten.

3.2.3 Ermittlung des Schweregrades anhand von Scoring-Systemen

Die Ermittlung des Schweregrades einer vorliegenden AP erfolgte anhand von etablierten Scoring-Systemen: Die Einschätzung des Ausmaßes einer pankreatischen bzw. peripankreatischen Entzündungsreaktion wurde mithilfe des CTSI-Scores (Balthazar et al. 1990) sowie anhand des mCTSI-Scores (Mortele et al. 2004). Extrapankreatische Entzündungsreaktionen wurden anhand des EPIC-Scores (Waele et al. 2007) klassifiziert. Detaillierte Auflistungen über die genannten Scoring-Systeme sind in **Tabelle 3 – 5** zusammengefasst. Jedes Scoring-System wurde dabei individuell bei jedem Patienten angewendet und von zwei Untersuchern unabhängig voneinander ausgewertet. Bei beiden Untersuchern handelte sich um Fachärzte für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Einer von beiden verfügte über eine Berufserfahrung von 7, der zweite Untersucher über eine Berufserfahrung von 30 Jahren.

3.2.4 Ermittlung von Outcome und Risikofaktoren

Für die Ermittlung des Outcomes innerhalb des dargestellten Patientenkollektivs erfolgte die Datenrecherche innerhalb digitaler Patientenakten mithilfe des Software-Systems Cerner Soarian Clinicals (Cerner® Solutions, Idstein, Deutschland). Hierbei wurden Risikofaktoren (C₂-Abusus, Verkalkungsgrad) sowie Faktoren eines komplikativen Verlaufs (Exitus letalis, notwendige chirurgische und/oder radiologische Intervention, Hospitalisierungsdauer sowie Aufenthalt auf einer Intensivstation) recherchiert. Zudem erfolgte die visuelle Quantifizierung der Nekroseareale und die Erfassung der Anzahl an Kalzifikationen bei der kalzifizierenden ACP.

3.2.5 Statistische Berechnungen

In Abhängigkeit des Datenniveaus wurden Mittelwerte und ihre Standardabweichungen (\pm SD) bei normalverteilten Daten, Mediane mit dem Interquartilsabstand (IQA) (als Streuungsmaß des Medians) bei nicht-normalverteilten Daten, als auch absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test.

Für den Gruppenvergleich zwischen drei Gruppen kam die Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of Variance) bei normalverteilten Daten zum Einsatz. Als Test auf Normalverteilung wurde hierfür der Shapiro-Wilk-Test herangezogen. Bei fehlender Normalverteilung erfolgte der Gruppenvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test.

Statistische Paarvergleiche zwischen den CTSI-, mCTSI sowie dem EPIC-Score sowie Post-hoc-Analysen erfolgten mithilfe des *t*-Tests für normalverteilte Daten sowie anhand des Mann-Whitney U-Tests bei nicht-normalverteilten Daten.

Überlebensanalysen erfolgten mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve.

Zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit der hier verwendeten radiologischen Scoring-Systeme im Hinblick auf die Vorhersage notwendiger Interventionen und des Todes wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (kurz: ROC-Kurve) ermittelt. Zur Einschätzung der „Test-Qualität“ erfolgte die Bestimmung der „Area Under the Curve“ (kurz: AUC).

Zur Ermittlung der CT-Auswertungsergebnisse in Abhängigkeit eines oder mehrerer Untersucher wurde die „Interobserver-Variabilität“ bestimmt und ein entsprechender Korrelationskoeffizient (Pearson-Koeffizient bei normalverteilten bzw. Spearman-Koeffizient bei nicht-normalverteilten Daten) errechnet. Ein Wert $>0,81$ wurde als sehr gute, ein Wert von $0,61-0,80$ als gute und ein Wert von $0,41-0,60$ als moderate Übereinstimmung gewertet. Werte von $0,21-0,40$ wurden als ausreichende Übereinstimmung gewertet. Bei der Untersuchung des Outcomes in Abhängigkeit der CT-Scoring-Systeme wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten ermittelt.

Statistische Berechnungen wurden mithilfe von SPSS (Scientific Package for Social Science, Version 22.0 für Windows, SPSS Chicago, IL, USA), MedCalc Software (Version 15.8, Ostend, Belgien) sowie mit Excel (Microsoft Office für Mac, 2016) durchgeführt. Als signifikant galten p-Werte $<0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

167 von insgesamt 272 Patienten wiesen eine einmalige Episode einer SAP und 58 eine RAP auf. Bei den restlichen 47 Patienten bestand eine ACP.

Tabelle 6 stellt eine Zusammenfassung über die Patientencharakteristika samt klinischer Daten sowie der ätiologischen Faktoren bei Patienten mit AP dar.

Table 6 –Patientencharakteristika

	Gesamtzahl	SAP	RAP	ACP	p-Werte
	n=272 (100%)	n=167 (61.4%)	n=58 (21.3%)	n=47 (17.3%)	
Klinische Daten					
Männlich, n (%)	186 (68)	105 (63)	45 (78)	36 (76)	0,04
Alter [Jahren]	56±14	57 ±15	54 ±13	56±11	0,22
Serum-Lipase bei Aufnahme [U/L]	284 (141-1466)	643 (202-2113)	192 (90-378)	67(28-215)	<0,001
CRP48 [mg/dl]	152 (67-235)	176 (90-256)	108 (67-177)	111 (46-203)	0,003
CRP >190 mg/dl, n (%)	94 (35)	68 (41)	13 (22)	13(28)	0,02
Ätiologie, n (%)					
Alkohol	91 (33)	25 (15)	37 (64)	29 (62)	<0,001
Gallengangsobstruktion	86 (32)	63 (38)	12 (21)	11 (23)	0,02
Post-ERCP	25 (9)	22 (13)	2 (3)	1 (2)	0,02
Post-operativ	17 (6)	16 (10)	1 (2)	0 (0)	0,02
Toxisch (Valproat, Ciprofloxacin)	9 (3)	7 (4)	2 (3)	0 (0)	0,36
Neoplastisch (Adenokarzinom)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0,73
Sonstige (HIV, SLE, Hypertriglycerid-emie, Hyperlipid-ämie, dislozierter	9 (3)	8 (5)	1 (2)	0 (0)	0,20

Endobarrier®, Pancreas divisuum)					
Unbekannt	28 (10)	22 (13)	1 (2)	5 (11)	0,05

Tabelle 6 – Übersicht über die in diese Datenanalyse inkludierten 272 Patienten. Die Daten beziehen sich auf absolute (n) sowie relative Häufigkeiten (%) mit entsprechendem Mittelwert (\pm SD) oder dem Median (IQA). Signifikante p-Werte wurden hervorgehoben.

(CRP48 = CRP-Wert 48 Stunden nach Hospitalisierung, ERCP = Endoskopische Retrograde Cholangiopancreatikographie, HIV = Humanes Immunodefizienz-Virus, SLE = Systemischer Lupus Erythematodes).

4.2 CT-graphischer Schweregrad anhand radiologischer Scoring-Systeme

Von den untersuchten 272 Patienten präsentierten sich 159 Patienten (58%) mit CT-graphischen Veränderungen passend zu einer interstitiellen AP. Bei den verbliebenen 42% bestanden bildmorphologische Charakteristika einer nekrotisierenden AP. **Tabelle 7** stellt zudem eine Übersicht über die Pankreasnekroseformen (Parenchymnekrose vs. kombiniert parenchymatös-peripankreatisch vs. peripankreatische Nekrose) sowie die Ergebnisse der entsprechenden visuellen Quantifizierung der Nekroseareale dar und bietet eine Eingruppierung in die radiologischen Scoring-Systeme (CTSI, mCTSI und EPIC).

Tabelle 7 – Zusammenfassung der CT-graphischen Veränderungen bei Patienten mit AP

	Gesamtzahl n=272 (100%)	SAP n=167 (61,4%)	RAP n=58 (21,3%)	ACP n=47 (17,3%)	p- Werte
CT-graphische Veränderungen					
a) Morphologie, n (%)					
Akute interstitielle Pankreatitis	159 (58)	84 (50)	32 (55)	43 (91)	<0,001
Akute nekrotisierende Pankreatitis	113 (42)	83 (50)	26 (45)	4 (9)	<0,001
b) Pankreasnekrose, n (%)					
Parenchymnekrose	33 (29,2)	28 (34)	5 (19)	0 (0)	0,16
Kombinierte parenchymatöse- peripankreatische Nekrose	75 (66,4)	53 (64)	18 (69)	4 (100)	0,31

Peripankreatische Nekrose	5 (4,4)	2 (2)	3 (12)	0 (0)	0,13
Visuelle Quantifizierung der Nekroseareale					
<30%	47 (17)	38 (23)	7 (12)	2 (4)	0,006
30-50%	27 (10)	18 (11)	7 (12)	2 (4)	0,35
>50%	34 (13)	25 (15)	9 (16)	0 (0)	0,02

c) Radiologische Scoring-Systeme

CTSI	4 (1-6)	4 (3-7)	4 (1-8)	2 (1-4)	<0,001*
mCTSI	6 (2-8)	6 (4-8)	6 (2-8)	4 (1-6)	<0,001*
EPIC	5 (3-7)	5 (3-7)	4 (2-6)	3 (2-5)	<0,001*

Tabelle 7 – CT-graphische Veränderungen bei Patienten mit AP. Basierend auf die durchgeführten CT-Aufnahmen wurde sowohl eine Unterscheidung anhand morphologischer Kriterien wie auch anhand etablierter radiologischer Scoring-Systeme (CTSI, mCTSI, EPIC) vorgenommen. Ebenso erfolgte die visuelle Quantifizierung der Nekroseareale im Falle einer nekrotisierenden Pankreatitis (<30% vs. 30-50% vs. >50%).

4.2.1 Statistischer Vergleich der radiologischen Scoring-Systeme

Zur Identifizierung signifikanter Unterschiede zwischen den genannten radiologischen Scoring-Systemen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Pankreatitisform erfolgten Mittelwert-Vergleiche im Sinne einer Post-hoc-Analyse: Bezogen auf den CTSI ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der SAP und ACP sowie der RAP und der ACP. Beim mCTSI konnten signifikante Unterschieden bei denselben Pankreatitisformen ermittelt werden. In der statistischen Untersuchung des EPIC ergaben sich hingegen signifikante Unterschiede zwischen der SAP und der RAP sowie der SAP und ACP.

* Post-hoc-Analyse:

- 1) CTSI: SAP vs. RAP: $p=0,26$; SAP vs. ACP: **$p<0,001$** ; RAP vs. ACP: **$p=0,001$**
- 2) mCTSI: SAP vs. RAP: $p=0,49$; SAP vs. ACP: **$p<0,001$** ; RAP vs. ACP: **$p=0,002$**
- 3) EPIC: SAP vs. RAP: **$p=0,02$** ; SAP vs. ACP: **$p<0,001$** ; RAP vs. ACP: $p=0,16$

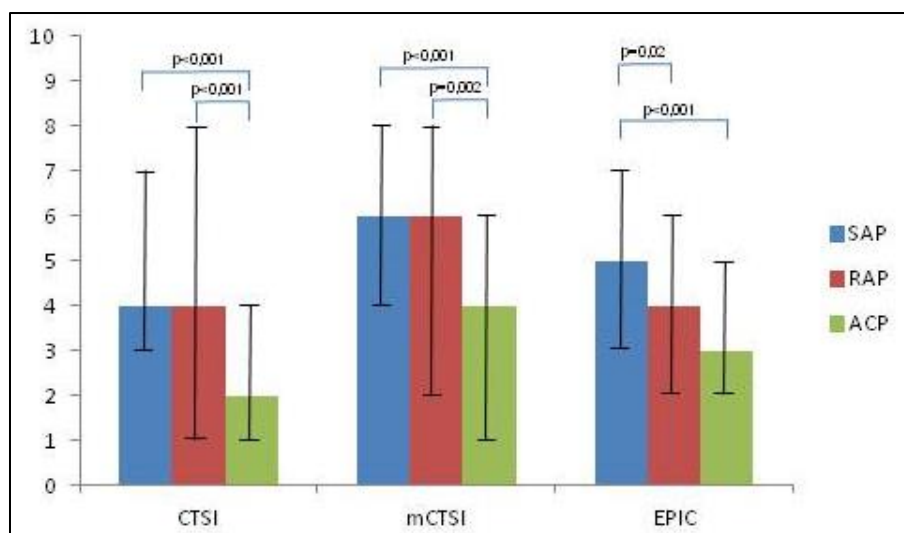


Abbildung 4 – Graphische Darstellung der Auswertung aus der Post-hoc-Analyse sowie aus Tabelle 7.

4.3 Outcome

Zur Evaluation des klinischen Outcomes erfolgte die CT-graphische Unterscheidung in eine interstitielle sowie nekrotisierende AP. Weiterführend erfolgte die weitere Einteilung in die SAP, RAP sowie in die ACP hinsichtlich des Auftretens bzw. der Rekurrenz der Pankreatitis (siehe oben). Jede Gruppe (akute interstitielle sowie nekrotisierende Pankreatitis) wurde in Abhängigkeit der Gesamthospitalisierungsdauer, Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation sowie der Erfordernis einer Intervention untersucht. **Tabelle 8** fasst die Mortalität im dargestellten Patientenkollektiv zusammen.

Tabelle 8 – Klinisches Outcome im untersuchten Patientenkollektiv

	SAP	RAP	ACP	p-Werte
Akute interstitielle Pankreatitis				
Gesamthospitalisierungsdauer [d]	13 (8-22)	11 (6-18)	11 (7-19)	0,13
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	0 (0-7)	0 (0)	0 (0-2)	0,08
Erforderlichkeit einer Intervention, n (%):	8 (10)	4 (13)	8 (19)	0,34
- Perkutane Katheterdrainage, n (%)	4 (5)	0 (0)	4 (9)	0,19
- Chirurgische Nekrosektomie, n (%)	1 (1)	2 (6)	3 (7)	0,19

- Beide Verfahren, n (%)	3 (4)	2 (6)	1 (2)	0,67
Akute nekrotisierende Pankreatitis				
Gesamthospitalisierungsdauer [d]	26 (14-51)	37 (21-55)	41 (29-59)	0,32
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	2 (0-17)	7 (0-22)	8 (5-47)	0,25
Erforderlichkeit einer Intervention, n (%):	43 (52)	15 (58)	1 (25)	0,47
- Perkutane Katheterdrainage, n (%)	13 (16)	4 (15)	0 (0)	0,69
- Chirurgische Nekrosektomie, n (%)	10 (12)	3 (12)	0 (0)	0,76
- Beide Verfahren, n (%)	20 (24)	8 (31)	1 (25)	0,79
Mortalität				
Todesfälle aufgrund von MOV nach nekrotisierender Pankreatitis, n (%)	25 (15) ^a	4 (7)	1 (2) ^a	0,02
Andere Todesursachen außer Pankreatitis, n (%) ^b	4 (2)	3 (5)	2 (4)	0,55
Zeitintervall zwischen Hospitalisierung und Tod [d]:				
Jegliche Todesursachen	48 (25-94)	24 (18-63)	22 (17-27)	0,26
Pankreatitis-assoziierte Todesfolge	50 (29-94)	19 (10-44)	29 ^c	0,24

Tabelle 8 – Die Daten sind in n (%) oder als Median angegeben (IQR). Es erfolgte die CT-morphologische Unterscheidung in eine akute interstitielle sowie akute nekrotisierende Pankreatitis. Beide Untergruppen wurden weiter in die bekannten Kategorien einer SAP, RAP sowie ACP unterteilt. Bei keinem der untersuchten Patienten hatte eine akute interstitielle Pankreatitis zum Tod geführt.

^a Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der SAP und ACP ($p=0,02$).

^b Andere Todesursachen inkludierten: metastasierter Klatskin-Tumor, Mesenterialschämie, Pneumonie mit Lungenödem, kardiogener Schock bei Rechtsherzversagen sowie Sepsis bei ARDS.

^c Kein Median oder IQR verfügbar, da nur einmalig vertreten. (MOV = Multiorganversagen, ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome)

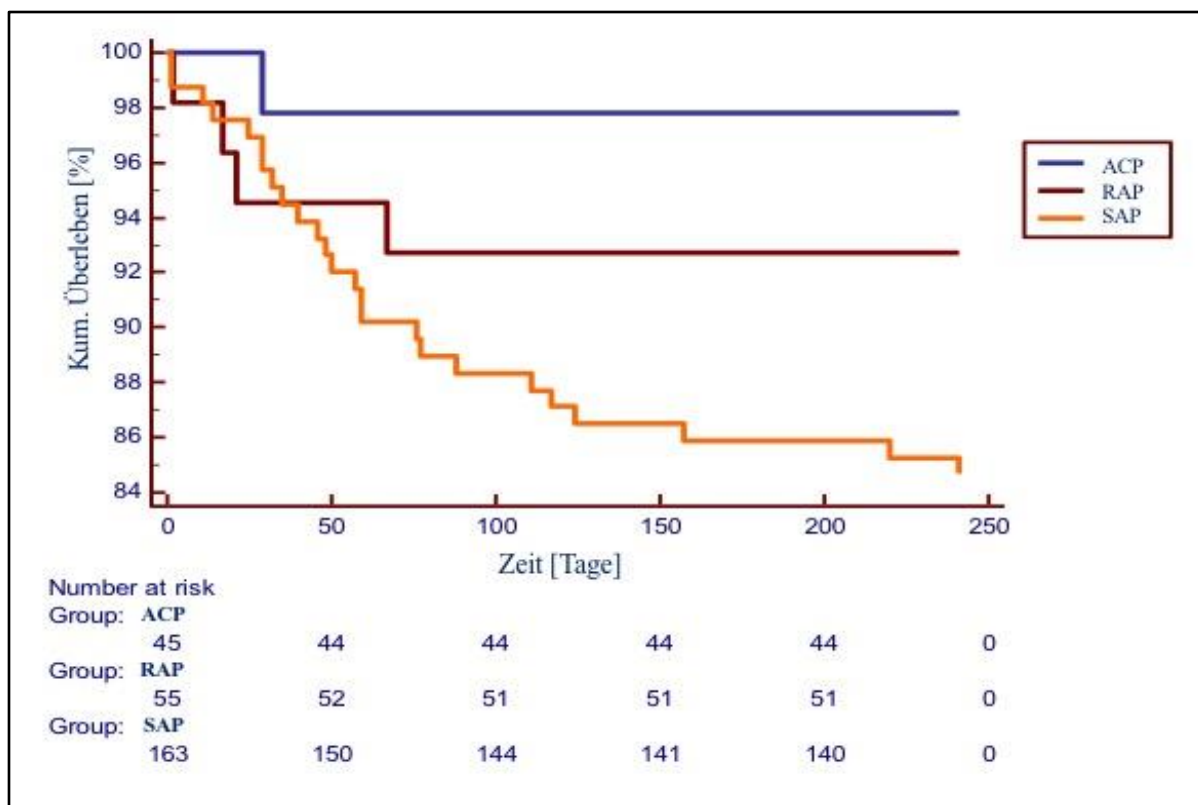


Abbildung 5 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit zu einer ACP, RAP oder SAP.

4.3.1 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der verwendeten radiologischen Scoring-Systeme und dem Outcome

Im Folgenden wurden die Daten im Hinblick den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der verwendeten radiologischen Scores und dem Outcome untersucht. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 9** zusammengefasst. Im Allgemeinen konnte eine moderate bis ausreichende Korrelation ermittelt werden. Die geringste Korrelation bestand zwischen dem CTSI- und mCTSI bei ACP-Patienten sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

Tabelle 9 – Zusammenhang zwischen den radiologischen Scoring-Systemen und dem Outcome

	SAP n=167	RAP n=58	ACP n=47	p-Werte
Outcome	CTSI/mCTSI/E PIC	CTSI/mCTSI/E PIC	CTSI/mCTSI/E PIC	
Gesamthospitalisierungsdauer	0,36/0,34/0,28	0,33/0,36/0,35	0,40/0,41/0,26	-
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	0,31/0,27/0,19	0,32/0,32/0,32	0,13/0,18/0,34	-
Erforderlichkeit einer Intervention	8 (5-10)/9(6-10)/6(5-7)	6 (4-8)/7(6-10)/5(4-6)	3(2-4)/4(3-5)/2(2-5)	<0,001/ 0,001/ <0,001*
Todesfälle aufgrund von MOV nach nekrotisierender Pankreatitis	9(6-9)/10(9-10)/7(4-7)	6(3-8)/7(5-9)/5(3-5)	4/6/7 ^a	0,45/0,58/ 0,048^b

Tabelle 9 – Darstellung der errechneten Korrelationskoeffizienten zwischen den radiologischen Scores und der Gesamthospitalisierungsdauer sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Die Scores wurden auch in Zusammenhang mit der Erforderlichkeit einer Intervention sowie den Todesfällen aufgrund von MOV nach nekrotisierender Pankreatitis gesetzt. Hier sind die medianen Punktzahlen (entsprechend CTSI, mCTSI sowie EPIC) aufgeführt. Signifikante Werte wurden hervorgehoben.

^a Kein Vergleich mit ACP möglich gewesen, da nur einmalig vertreten.

^b p=0,048 bezieht sich auf den Vergleich des EPIC in den Gruppen SAP und RAP.

*** Post-hoc-Analyse:**

- 1) CTSI: SAP vs. RAP: 0,18; **SAP vs. ACP: <0,001; RAP vs. ACP: 0,001**
- 2) mCTSI: SAP vs. RAP: 0,27; **SAP vs. ACP: <0,001; RAP vs. ACP: <0,001**
- 3) EPIC: **SAP vs. RAP: 0,02; SAP vs. ACP: <0,001; RAP vs. CP: 0,11**

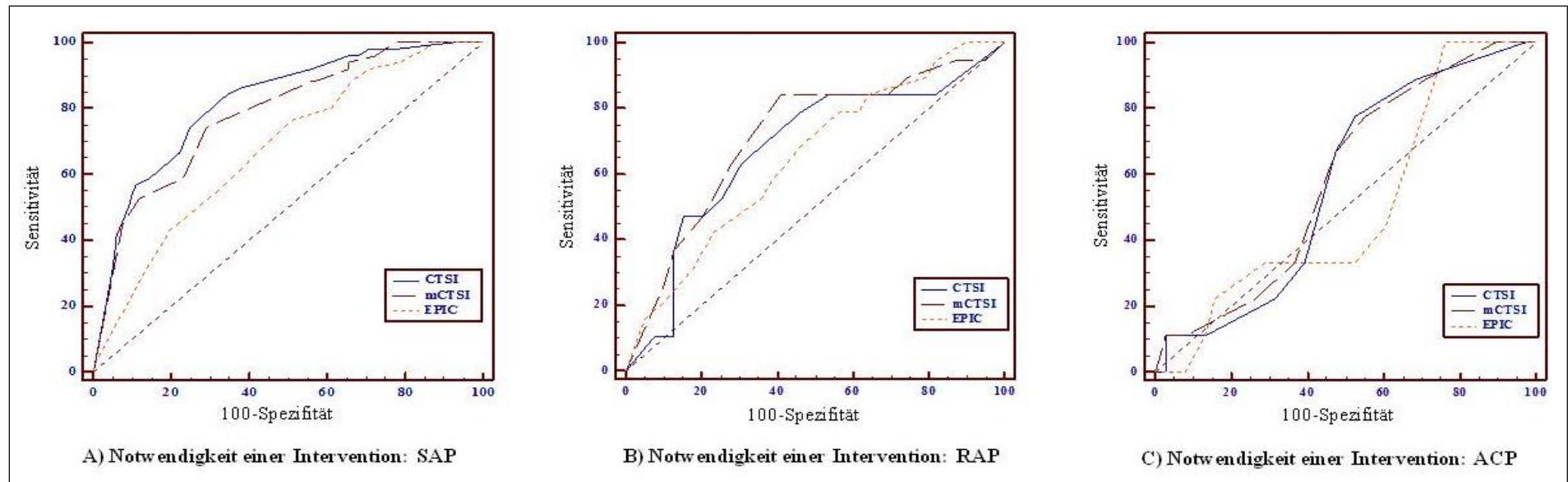


Abbildung 6 – ROC-Kurven, die die Notwendigkeit einer Intervention bei SAP-, RAP- und ACP-Patienten in Abhängigkeit des verwendeten radiologischen Scores darstellen. Untersucht wurde die Frage, welcher Score (CTSI vs. mCTSI vs. EPIC) den höchsten Vorhersagewert für den Outcome-Parameter „Notwendigkeit einer Intervention“ hatte. Folgende AUC-Werte wurden ermittelt: 1) CTSI: SAP=0,819, RAP=0,675, ACP=0,573. Signifikante p-Werte: **SAP vs. RAP mit p=0,049** sowie **SAP vs. ACP mit p=0,02**. 2) mCTSI: SAP=0,785, RAP= 0,714, ACP=0,588. Signifikante p-Werte: **SAP vs. ACP mit p=0,04**. 3) EPIC: SAP=0,678, RAP=0,648, ACP=0,503. Zudem waren bei SAP-Patienten folgende Vergleiche signifikant: **CTSI vs. mCTSI mit p=0,03**, **CTSI vs. EPIC mit p<0,001** sowie **mCTSI vs. EPIC mit p=0,005**.

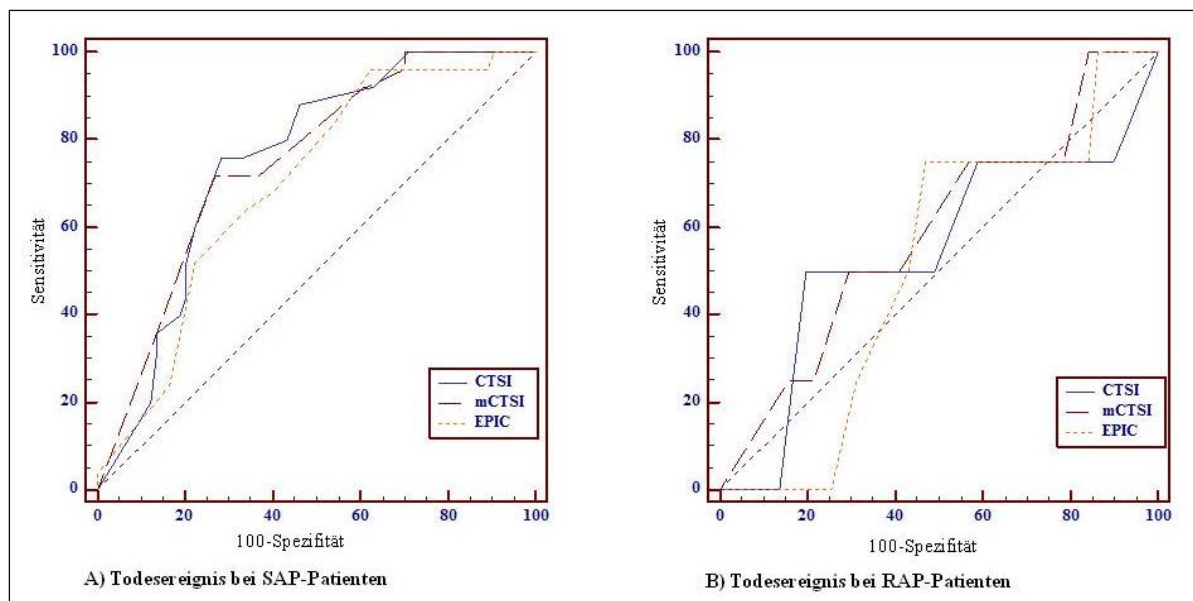


Abbildung 7 – ROC-Kurven, die einen komplikativen Verlauf im Sinne eines Todesereignisses bei SAP- und RAP- in Abhängigkeit des verwendeten radiologischen Scores darstellen. Untersucht wurde die Frage, welcher Score (CTSI vs. mCTSI vs. EPIC) den höchsten Vorhersagewert für den Outcome-Parameter „Todesereignis“ hatte.

Folgende AUC-Werte wurden ermittelt: 1) CTSI: SAP=0,751, RAP=0,544. 2) mCTSI: SAP=0,750, RAP: 0,591. 3) EPIC: SAP=0,699, RAP=0,510. Keine Ermittlung der AUC für ACP-Patienten möglich, da hier nur 1 Todesfall aufgrund von Pankreatitis vorlag (n=1 für ACP).

4.3.2 Zusammenhang zwischen dem CT-graphischen Verkalkungsgrad, anderen Risikofaktoren und dem Outcome bei Patienten mit einer akut auf chronischen Pankreatitis

Im Folgenden sind die Ergebnisse dargestellt, die den Zusammenhang zwischen dem CT-graphischen Verkalkungsgrad und dem Outcome im untersuchten Patientenkollektiv demonstrieren. Des Weiteren wurden auch andere Risikofaktoren, die einen komplikativen Verlauf suggerieren, untersucht (u.a. Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation sowie Gesamthospitalisierungsdauer, Erforderlichkeit einer Intervention).

Wie bereits beschrieben (siehe oben) definieren Verkalkungsformationen des Pankreasorgans das Vorhandensein einer chronischen Pankreatitis. Per definitionem beziehen sich die dargestellten Ergebnisse daher ausschließlich auf Patienten mit einer ACP.

Tabelle 10 – CT-graphischer Verkalkungsgrad und Outcome

Akut auf chronische Pankreatitis			
	≥10 Kalzifikationen	<10 Kalzifikationen	p-Werte
	n=35	n=12	
Charakteristika			
CRP48 [mg/dl]	124±109	140±85	0,61
CRP>190 mg/dl, n (%)	247 (217-317)	243 (221-249)	0,16
CTSI	3 (1-4)	1 (1-4)	0,77
mCTSI	4 (2-6)	2 (0-6)	0,49
EPIC	3 (2-5)	3 (2-5)	0,94
Outcome			
Gesamthospitalisierungsdauer [d]	12 (7-22)	11 (6-13)	0,14
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	0 (0-3)	0 (0)	0,09
Erforderlichkeit einer Intervention, n (%):	9 (26)	0 (0)	0,12
- Perkutane Katheterdrainage, n (%)	4 (11)	0 (0)	0,56
- Chirurgische Nekrosektomie, n (%)	3 (9)	0 (0)	0,68
- Beide Verfahren, n (%)	2 (6)	0 (0)	0,95
Todesfälle aufgrund von MOV nach nekrotisierender Pankreatitis, n (%)	1 (3)	0 (0)	0,60
Andere Todesursachen, n (%) ^a	1 (3)	1 (8)	0,93
Alle Todesursachen, n (%)	2 (6)	1 (8)	0,66

Tabelle 10 – Die enthaltenen Daten sind als n (%) oder als Mittelwerte (\pm SD) bzw. als Mediane (IQR) angegeben. Hinsichtlich des Verkalkungsgrades wurden zwei Gruppen definiert (≥ 10 vs. < 10 Kalzifikationen). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. C₂-Abusus als weiterer wichtiger Risikofaktor ließ sich bei unvollständiger Aktenlage nicht ausreichend quantifizieren und wurde daher eliminiert.

^a Andere Todesursachen inkludieren: metastasierter Klatskin-Tumor, Mesenterialischämie, Pneumonie mit Lungenödem, kardiogener Schock bei Rechtsherzversagen sowie Sepsis bei ARDS.

4.4 Pankreas-Volumetrie

Tabelle 11 stellt die untersuchten volumetrischen Daten zusammen. Es fand eine Unterscheidung zwischen Patienten mit interstitieller und nekrotisierender AP statt. Bei beiden Formen wurde das Pankreasparenchym volumetrisch vermessen. Insgesamt wurden 113 Patienten mit einer nekrotisierenden AP identifiziert (s.o.). Hiervon war bei 33 Patienten die Nekrose ausschließlich auf das Pankreasparenchym begrenzt (d.h. ohne (begleitende) peripankreatische Nekroseareale).

Tabelle 11 – Volumetrie des Pankreasparenchyms in [cm³]

	SAP n=167	RAP n=58	ACP n=47	p- Werte
Akute interstitielle Pankreatitis (Gesamtorgan)	89 (72-127)	64 (45-91)	56 (34-78)	<0,001 ^a
Akute nekrotisierende Pankreatitis (Gesamtorgan)	86 (47-125)	86 (60-126)	104 (90-156)	0,54

Hiervon reine Parenchymnekrose (ohne peripankreatische Nekrosen) (n=33):				
a) Vitales Parenchym	100 (51-120)	72 (57-195)	0 (0)	0,92
b) Parenchymnekrose	8 (3-35)	3,5 (3-102)	0 (0)	0,51

Tabelle 11 –Bei Patienten mit reiner Parenchymnekrose (ohne peripankreatische Nekrose; n=33) wurden sowohl das Volumen des vitalen Pankreasparenchyms wie auch das Volumen der Nekroseareale ermittelt. ^aIn der Post-hoc-Analyse bestanden signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen der **SAP und der RAP (p=0,002)** sowie im Vergleich zwischen der **SAP und der ACP (p<0,001)**. Zwischen der RAP und der ACP bestand kein signifikanter Unterschied (p=0,09). Die Daten wurden in Form von Medianen (IQR) angegeben.

4.5 Interobserver-Variabilität

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse zur Korrelation der Messergebnisse zwischen zwei Untersuchern dar. Es zeigte sich eine insgesamt gute Übereinstimmung von über 80%.

Tabelle 12 – Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Untersuchern

	Alle Patienten n=272	Interstitielle ödematöse Pankreatitis n=159	Nekrotisierende Pankreatitis n=113
CTSI	0,86 (0,83-0,89)	0,79 (0,71-0,85)	0,83 (0,60-0,78)
mCTSI	0,87 (0,83-0,89)	0,85 (0,80-0,89)	0,83 (0,75-0,88)
EPIC	0,84 (0,74-0,90)	0,84 (0,77-0,89)	0,86 (0,62-0,93)

Tabelle 12 – Die Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Untersuchern beziehen sich auf die in dieser Arbeit verwendeten radiologischen Scoring-Systeme. Das Verfahren wurde zum Einen auf alle Patienten sowie auf Patienten mit den morphologischen Unterformen einer akuten ödematösen sowie akuten nekrotisierenden Pankreatitis angewendet. Die aufgeführten Daten stellen die Korrelationskoeffizienten mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall dar.

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Analyse sollten Patienten mit verschiedenen Unterformen einer AP in Abhängigkeit des Schweregrades, möglicher Risikofaktoren sowie deren Einfluss auf das Outcome untersucht und miteinander verglichen werden.

5.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Patientenkollektiv beobachteten wir eine Geschlechterverteilung (Männer:Frauen) von 2,2:1 (kurz: 2:1). Die Studienpopulation von Block et al. bestand aus 61 (65,6%) männlichen und 32 (34,4%) weiblichen Patienten, was ebenfalls einer Verteilung von 2:1 entsprach (Block et al. 1986). Silverstein et al. untersuchten insgesamt 102 Patienten mit AP und berichteten von derselben Geschlechterverteilung wie in der hier dargestellten Studienpopulation (Silverstein et al. 1981). Bislang war die Alkohol-induzierte Pankreatitis häufiger beim männlichen Geschlecht verbreitet, wobei es allmählich zu einer Angleichung der Geschlechterunterschiede kommt (Lankisch et al. 2002).

Auch in unserem Patientenkollektiv bestanden die häufigsten ätiologischen Faktoren in einem vorbekannten Alkoholkonsum sowie einem biliären Aufstau im Rahmen von Gallengangserkrankungen. Raghuwanshi et al. untersuchten prospektiv ein Patientenkollektiv bestehend aus 50 Patienten, wo eine ähnliche ätiologische Häufigkeitsverteilung beobachtet wurde. So wiesen 42% ihrer Patienten eine biliäre Ursache auf, während ein Alkoholabusus bei 38% der Patienten beobachtet wurde. Daneben wurde eine idiopathische Form in 24%, ein Trauma in 2% und eine Medikamenten-assoziierte Genese in 2% der Fälle beschrieben (Raghuwanshi et al. 2016).

Im dargestellten Patientenkollektiv wurden neben den Lipase-Werten auch der CRP-Wert 48 Stunden nach Hospitalisierung (CRP48) sowie ein erhöhter CRP-Wert (>190 mg/dl) untersucht. Letzterer betrug bei 94 von 272 Patienten (35%) >190 mg/dl. Bereits Cardoso et al. betonten die prognostische Genauigkeit des CRP-Wertes 48 Stunden nach Aufnahme (Cardoso et al. 2013). Stirling et al., die in ihrer 5-jährigen retrospektiven Studie den prädiktiven Wert des zeitlichen CRP-Messintervalls untersuchten, bestätigten, dass ein CRP-Anstieg >190 mg/dl 48 Stunden nach Aufnahme einen besonders schweren Krankheitsverlauf anzeigt (Stirling et al. 2017).

In unserer Analyse wiesen die Patienten mit einer SAP den höchsten medianen Lipase-Spiegel bei Aufnahme auf (643 U/L, 202-2113 U/L), während sich Patienten mit einer RAP mit einem 3-fach niedrigeren Lipase-Wert (192 U/L, 90-378 U/L) präsentierten. Aus bereits

publizierten Daten ging hervor, dass die RAP in eine CP übergehen kann und dass Patienten mit einer CP in bis zu 73% eine RAP in ihrer Vorgeschichte durchlaufen haben. Damit weist das Vorliegen einer RAP einen gewissen Vorhersagewert für den Übergang in eine CP auf (Yadav et al. 2012). Es handelt sich hierbei um einen schleichenden Übergang mit sinkenden Lipase-Werten bis hin zu normalen Lipase-Spiegeln bei der manifesten CP (Yadav et al. 2002). Damit bleibt anzunehmen, dass die dreifach niedrigeren Lipase-Werte bei RAP-Patienten zum Einen die fortschreitende Zellzerstörung des Pankreasparenchyms und zum Anderen die allmähliche Chronifizierung der zugrunde liegenden Pankreatitis anzeigen (Avanesov et al. 2017).

5.2 Outcome und radiologische Scoring-Systeme

Die interstitielle AP war in unserem Patientenkollektiv 1,4-fach häufiger vertreten als die nekrotisierende AP. Fu et al. untersuchten die Mortalität als Folge einer AP bei insgesamt 643 Patienten. Die Autoren nahmen eine Einteilung in ein frühes und spätes Todesereignis (≤ 14 Tage vs. >14 Tage nach Hospitalisierung) vor: 95,5% der Patienten, die innerhalb von 14 Tagen verstarben, wiesen eine nekrotisierende Pankreatitis auf (Fu et al. 2007), was die vital bedrohliche Stellung der nekrotisierenden Pankreatitis unterstreicht. Im Vergleich dazu zeichneten sich Patienten mit einer ACP durch einen deutlich schwächeren Krankheitsverlauf aus (Akshintala et al. 2013). Daher waren ACP-Patienten in der vorliegenden Analyse mit 9% bei der nekrotisierenden AP deutlich unterrepräsentiert. Passend hierzu konnten bei ACP-Patienten auch die niedrigsten radiologischen Scores verzeichnet werden. Bei allen drei Unterformen (SAP, RAP und ACP) wiesen unsere Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis eine längere mediane Gesamthospitalisierungsdauer auf als Patienten mit einer interstitiellen Verlaufsform (s. **Tabelle 8**). Als Hinweis für einen komplikativen Verlauf haben wir zudem die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Erforderlichkeit einer Intervention untersucht. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis ermitteln. Akshintala et al. berichteten, dass Patienten mit einer ACP in der Regel jünger waren und einen weniger schweren Krankheitsverlauf mit niedrigerer Mortalität, Organversagen sowie einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation aufwiesen als Patienten mit chronischer Begleitkomponente (Akshintala et al. 2013). Diese Beobachtung konnte wiederum in unserer Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bestätigt werden, in der ACP-Patienten das längste Überleben aufwiesen (s. Seite 31).

In beiden zuvor genannten Kategorien (Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie Erforderlichkeit einer Intervention) waren Patienten mit einer interstitiellen Pankreatitis deutlich unterrepräsentiert. In Übereinstimmung mit bereits publizierten Daten war die Entwicklung einer nekrotisierenden Pankreatitis mit einer hohen Mortalität assoziiert (Werner et al. 2005, van Baal et al. 2011): So verstarben 15% der SAP-Patienten in unserem Patientenkollektiv an den Folgen eines MOV.

Nach Anwendung der drei dargestellten radiologischen Scoring-Systeme zeigten sich beim EPIC signifikante Unterschiede zwischen SAP-Patienten und Patienten mit einer RAP oder ACP. Dies deutet auf einen milderen extrapancreatischen Ausprägungs- bzw. Schweregrad bei rezidivierenden oder chronischen Verläufen hin. Patienten, die sich mit einer entsprechenden abdominellen Symptomatik, aber ohne dreifach oberhalb der Norm erhöhten Lipase-Werten präsentieren, sind demnach besonders gefährdet, fehl- bzw. unterdiagnostiziert zu werden. In der alltäglichen klinischen Praxis ist bei diesen Patienten das CT häufig zielführend.

Aus bereits publizierten Daten ging hervor, dass solche extrapancreatischen Manifestationen den Schweregrad einer AP anzeigen (Sharma et al. 2015). Da die genannten extrapancreatischen Manifestationen in einigen Fällen selbst limitierend sind (insbesondere kleinere Pleuraergüsse) (Simmons et al. 1997, Browne und Pitchumoni 2006), erscheint der Zeitpunkt der CT-Aufnahme für die Ermittlung des EPIC bedeutender zu sein als bei den anderen radiologischen Scores (Avanesov et al. 2017). So hatten De Waele et al. initial eine CT-Aufnahme 24 Stunden nach Krankenhauseinweisung vorgeschlagen (Waele et al. 2007). Im Gegensatz dazu empfahlen andere Autoren eine CT-Aufnahme ≥ 72 Stunden nach Symptombeginn, da sich damit eine bessere Unterscheidung zwischen einer interstitiellen sowie nekrotisierenden AP vornehmen ließe (Thoeni 2012, Sharma et al. 2015).

Raghuwanshi et al. untersuchten prospektiv 50 Patienten mit einer AP und klassifizierten sie anhand des CTSI, des mCTSI sowie anhand der revidierten Atlanta-Klassifikation. Die Autoren schlussfolgerten, dass der mCTSI nicht nur einfacher zu berechnen sei, sondern auch zu einer Reduktion der Interobserver-Variabilität führte. Des Weiteren berichteten sie von einer starken statistischen Korrelation zwischen dem mCTSI und den untersuchten Outcome-Parametern (Hospitalisierungsdauer, Erfordernis einer Intervention, Infektionen, Organversagen, Todesereignis) (Raghuwanshi et al. 2016). Im Gegensatz dazu konnten wir lediglich eine moderate bis ausreichende statistische Korrelation mit unseren Outcome-

Parametern beobachten, obwohl wir ähnliche bzw. übereinstimmende Prognosefaktoren untersuchten.

Außerdem untersuchten wir die Korrelation zwischen den identifizierten Outcome-Parametern und den radiologischen Scores anhand der ermittelten Punktzahlen. Interessanterweise zeigten sich bei allen Scores zum Teil hoch signifikante Unterschiede zwischen ACP- und SAP-Patienten. Dies führt zu der Annahme, dass die Scoring-Systeme insbesondere die Diskriminierung einer SAP von einer ACP ermöglichen. Die Unterscheidung zwischen einer SAP und RAP war hingegen größtenteils erschwert (CTSI und mCTSI ohne signifikante Unterschiede in der Post-hoc-Analyse), während mit dem EPIC-Score die Differenzierung gelang.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Untersuchung der Vorhersagegüte auf die Notwendigkeit einer Intervention als Outcome-Parameter. Bei SAP-Patienten war der CTSI allen anderen Scores überlegen, wenngleich dies bei RAP-Patienten nicht der Fall war (s. **Abbildung 4**). Die Vorhersagekraft eines Todesereignisses als Folge einer AP schien bei SAP-Patienten am besten durch den CTSI sowie den mCTSI möglich zu sein. Aufgrund schlechter Trennschärfe bei RAP-Patienten konnte hier jedoch keiner der Scores überzeugen (s. **Abbildung 7**). Die Aussagekraft der radiologischen Scoring-Systeme wurde in der Literatur kontrovers diskutiert: So berichteten De Waele et al. von einer AUC unter der ROC-Kurve von $\geq 0,85$ und betonten den hohen prädiktiven Wert des EPIC. Dieser sei dem CTSI überlegen gewesen (Waele et al. 2007). Im Vergleich dazu untersuchten Bollen et al. sieben Scoring-Systeme (u.a. auch den CTSI, mCTSI und EPIC). Neben dem Balthazar-Score wies der CTSI die höchste Genauigkeit auf, obwohl keine statistische Signifikanz vorlag (Bollen et al. 2012). Nichtsdestotrotz muss an dieser Stelle betont werden, dass beide Autorengruppen nicht zwischen einer SAP, RAP sowie ACP als Unterformen einer AP unterschieden. Ebenso haben auch andere Autorengruppen die Untersuchung möglicher Outcome-Parameter bislang allgemeiner dargestellt (Sahu et al. 2017).

Außerdem erfolgte eine Untersuchung der Anzahl der Kalzifikationen (bei einer ACP) und deren Einfluss auf das Outcome im Patientenkollektiv. Hierbei konnten keine Einflüsse auf mögliche Outcome-Faktoren identifiziert werden. Zum Vergleich existieren keine Daten, die den beschriebenen Sachverhalt untersuchten. Jedoch existieren mehrere Publikationen, die das Outcome von Patienten mit CP, zu der letztendlich auch kalzifizierte akut auf chronische Verlaufsformen gezählt werden, beschrieben. Ammann et al. untersuchten prospektiv insgesamt 245 Patienten mit CP (163 davon mit Alkohol-assoziiertes, rezidivierendes

Pankreatitis, von denen 145 Kalzifikationen aufwiesen). Hinsichtlich des Outcomes beobachteten die Autoren, dass eine längere Erkrankungsdauer mit zunehmenden Kalzifikationen sowie einer zunehmenden Organdysfunktion assoziiert war (Ammann et al. 1984).

5.3 Pankreas-Volumetrie

Ein weiterer wichtiger Kernpunkt dieser Arbeit bestand in der Erfassung des Pankreasvolumens bei Patienten mit einer interstitiellen wie auch nekrotisierenden AP in Abhängigkeit der ermittelten Subgruppen (SAP, RAP oder ACP). Die Datenlage hierzu ist sehr limitiert. Interessanterweise scheint dies die erste Arbeit zu sein, in der eine Pankreasvolumetrie bei einer AP mit Subgruppeneinteilung (SAP, RAP sowie ACP) vorgenommen wurde.

Djuric-Stefanovic und Ko-Autoren führten eine volumetrische Erfassung des Pankreas bei insgesamt 220 gesunden Probanden in Abhängigkeit vom Geschlecht (F:M=102:108), Alter sowie der Dicke des abdominellen subkutanen Fettgewebes durch. Zur Berechnung des Pankreasvolumens erfolgten Vermessungen diverser Durchmesser (unter anderem: Pankreaskopf- und -schwanz), die anhand einer von den Autoren offerierten Formel in einen mathematischen Zusammenhang gesetzt wurde (Djuric-Stefanovic et al. 2012). In einem deutlich kleineren Patientenkollektiv (n=32) untersuchten Ohno et al. das Pankreasvolumen bei Patienten mit Autoimmun-Pankreatitis Typ 1 unter Steroidtherapie sowie deren Einfluss auf die Aussagewerte einer CT-graphischen Volumenreduktion auf den weiteren Krankheitsverlauf (Ohno et al. 2016). Zur Kalkulation des Pankreasvolumens kam hierbei das Synapse® Imaging System (Fuji Film) zum Einsatz, das alle schichtweise konturierten und manuell markierten Umrisse einbezog. Zugegebenermaßen handelt es sich bei der Autoimmun-Pankreatitis um eine Pankreatitis-Sonderform und kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht repräsentativ für häufigere ätiologische Formen (z.B. Alkohol-assoziierte oder biliäre Formen) gelten.

Im Rahmen der hiesigen Datenanalyse wurden signifikante Unterschiede des gesamten Pankreasvolumens zwischen der SAP und anderen Verlaufsformen verzeichnet. Bekanntermaßen kann eine CP bildmorphologisch mit einer Parenchymatrophie vergesellschaftet sein (Forsmark 2008). Das im Fall der interstitiellen Pankreatitis eine sequenzielle Abstufung des Pankreasvolumens erfolgte (Pankreasvolumen bei der interstitiellen Pankreatitis: SAP>RAP>ACP), bestätigt die bereits beschriebene Annahme

(s.o.), dass eine RAP in eine CP übergehen kann und dass es dabei zu einem stetigen Pankreasparenchymverlust kommt.

Tabelle 13 – Pankreasvolumetrie im Vergleich zwischen verschiedenen Autorengruppen

Autoren	Ziele	Pankreas-Volumen	p-Werte
Djuric-Stefanovic et al. n=220	Volumetrische Erfassung des Pankreas bei gesunden Probanden in Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter sowie der Dicke des abdominellen subkutanen Fettgewebes	79,2±24,1 cm ³ (37,4-168,2 cm ³) Geschlechterverhältnis M:F=86,1:72,8 cm ³	Geschlecht: p=0,002
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2018 n=272	Erfassung des Pankreasvolumens bei Patienten mit einer akuten interstitiellen wie auch nekrotisierenden Verlaufsform in Abhängigkeit der ermittelten Subgruppen (SAP, RAP oder ACP)	<u>Akute interstitielle Form:</u> SAP: 89 (72-127) cm ³ , RAP: 64 (45-91) cm ³ , ACP: 56 (34-78) cm ³ <u>Akute nekrotisierende Form:</u> SAP: 86 (47-125) cm ³ , RAP: 86 (60-126) cm ³ , ACP: 104 (90-156) cm ³	Akute interstitielle Pankreatitis: SAP & RAP: p=0,002 SAP & ACP: p<0,001
Ohno et al. n=32	Prä- und posttherapeutische Untersuchung des Pankreasvolumens bei Patienten mit Autoimmun-Pankreatitis Typ 1 unter Steroidtherapie und der Aussagewerte einer CT-graphischen Volumenreduktion auf den weiteren Krankheitsverlauf	<u>Prä-therapeutisch:</u> 88,5±32,9 cm ³ <u>Posttherapeutisch:</u> 45,4±21,1 cm ³	Prä-therapeutisch vs. posttherapeutisch: p<0,001

Tabelle 13 – Darstellung einer Pankreasvolumetrie innerhalb verschiedener Autorengruppen. Es wurden Mittelwerte (±SD) sowie Mediane (IQA) aufgeführt. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden nur signifikante p-Werte aufgeführt.

5.4 Studiendesign

Der Vorteil dieser Analyse lag im großen Patientenkollektiv mit einer ähnlich großen Verteilung von Patienten mit einer interstitiellen sowie nekrotisierenden AP. Bei der Datenauswertung bestand zudem eine sehr gute Übereinstimmung hinsichtlich der Interobserver-Variabilität. Dennoch würde die genannte Interobserver-Variabilität von $>80\%$ im Umkehrschluss bedeuten, dass bei 1-2 Patienten von 10 untersuchten Patienten die Diagnosen divergieren. Hierbei ist unumstritten, dass die klinische Erfahrung bzw. der persönliche Eindruck der Untersucher führend ist. Gleichzeitig war unsere Interobserver-Variabilität vergleichbar mit bereits publizierten Daten: Sahu et al. untersuchten die Schweregrade der akuten Pankreatitis mittels CTSI und mCTSI. Die Autoren berichteten von einer Interobserver-Variabilität von 0,89 für den CTSI und von 0,92 für den mCTSI (Sahu et al. 2017).

Nichtsdestotrotz bestanden einige Limitationen, die im Folgenden diskutiert werden sollen: Die größte Limitation stellte das retrospektive Studiendesign dar. Eine weitere mögliche Einschränkung bestand in der bei den CT-Aufnahmen applizierte, fixe KM-Menge (ohne Angleichung an das Körpergewicht der Patienten). Gleichzeitig orientierte sich die hier applizierte KM-Menge von 100 ml i.v. an den aktuellen Empfehlungen für ein KM-CT bei AP (Working Group IAP/APA 2013). Gleichzeitig muss erwähnt werden, dass bei der Auswertung der CT-Aufnahmen keine extrapankreatische Volumetrie (z.B. die von extrapankreatischen Nekrosearealen) erfolgte.

In dieser Analyse wurde die Serum-Lipase im Rahmen der Diagnostik herangezogen (Banks et al. 2013), wobei die Serum-Amylase vernachlässigt wurde. Wie weiter oben bereits erwähnt, weist die Serum-Lipase eine höhere diagnostische Wertigkeit bei der Alkohol-induzierten AP auf, die ätiologisch von ihrer Häufigkeit dominiert (Roberts et al. 2017). Häufig war im zugrunde liegenden Patientenkollektiv ein C2-Abusus jedoch nicht ausreichend quantifizierbar. Darüber hinaus weist die Serum-Amylase eine geringere Spezifität für eine AP auf, da es auch zu falsch-positiven Werten bei anderen Erkrankungen kommen kann (z.B. Lebererkrankungen, biliäre Erkrankungen). Ebenso konnte laut bereits publizierten Daten auch die gleichzeitige Erhebung beider Parameter nicht die Genauigkeit in der Diagnosestellung verbessern (Frossard et al. 2001).

Der Schweregrad der AP (auch im Hinblick auf ein mögliches Organversagen) konnte aufgrund unvollständiger Aktenlage häufig nicht ausreichend ermittelt werden. So konnte auch bei der RAP die genaue Anzahl der vorangegangenen Pankreatitisschübe nicht evaluiert

werden. Bei Unkenntnis des initialen Schubes war demnach auch nicht nachvollziehbar, wie lange die CP bereits bestand.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Pankreasvolumetrie zur Differenzierung zwischen einer interstitiellen RAP und SAP eignet. Dies unterstreicht die bisherige Vorstellung einer kontinuierlichen Entwicklung von einer SAP über eine RAP in eine CP. Obwohl die untersuchten Outcome-Faktoren (Mortalität, Notwendigkeit einer Intervention sowie Hospitalisierungsdauer) in den genannten Untergruppen vergleichbar waren, gab es keine weiteren prognostisch relevanten Variablen bei der RAP. Bei der SAP, zeigten insbesondere der CTSI und mCTSI eine prognostische Aussagekraft im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Intervention sowie Mortalität.

6 Zusammenfassung

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Subgruppen einer akuten Pankreatitis (AP) bezüglich CT-graphischer Schweregrade, deren Korrelation mit dem Outcome (s.u.), dem Verkalkungsgrad und möglichen Einflussfaktoren.

Patienten und Methoden: Diese retrospektive Analyse untersuchte 272 CT-Studien (186 Männer, 86 Frauen). Einschlusskriterien waren einzelne (SAP), rezidivierende (RAP) oder akut auf chronische Verläufe (ACP). Der Schweregrad wurde mittels CRP 48h nach Aufnahme sowie anhand drei CT-basierter Scores (CTSI, mCTSI, EPIC) ausgewertet. Als Outcome-Parameter galten die Gesamthospitalisierungsdauer, Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation (ITS), Erforderlichkeit einer Intervention sowie eingetretene Todesfälle.

Ergebnisse: 61,4% der Patienten hatten eine SAP, 21,3% eine RAP und 17,3% eine ACP. Alkohol war der häufigste Auslöser einer AP. 159/272 (58%) hatten eine interstitielle AP (iAP) und 113/272 (42%) eine nekrotisierende AP (nAP). In beiden Gruppen dominierten SAP-Patienten ($p < 0,001$). Bei der CT-basierten Schweregradeinteilung bestanden beim CTSI und mCTSI hoch signifikante Unterschiede zwischen der SAP und ACP (jeweils $p < 0,001$) sowie der RAP und ACP ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,002$). Beim EPIC waren der SAP-RAP-, ($p = 0,02$) sowie SAP-ACP-Vergleich ($p < 0,001$) (hoch) signifikant. Die Gesamthospitalisierungsdauer und ITS-Aufenthaltsdauer bei iAP-Patienten (SAP>RAP=ACP; $p = 0,13$) war deutlich kürzer als bei der nAP (ACP>RAP>SAP; $p = 0,32$). Todesfälle bei Multiorganversagen nach nSAP waren signifikant häufiger als bei der ACP ($p = 0,02$). Bei der Vorhersagekraft der Interventionsnotwendigkeit der SAP zeigte der CTSI (AUC: SAP vs. RAP: $p = 0,049$; SAP vs. ACP: $p = 0,02$) eine bessere Trennschärfe als der mCTSI ($p = 0,03$) und EPIC ($p < 0,001$). Es bestand kein Einfluss der Kalzifikationenzahl auf das Outcome. Das mediane Parenchymvolumen war bei der iSAP (89 cm^3) größer als bei der RAP (64 cm^3 ; $p = 0,002$) und der ACP (56 cm^3 ; $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Das Pankreasvolumen ist ein geeigneter Parameter für die Unterscheidung zwischen einer interstitiellen RAP und SAP. Gleichzeitig erfüllt das Pankreasvolumen auch eine prognostische Wertigkeit bei der RAP. Bei der SAP hatten lediglich der CTSI und der mCTSI eine Vorhersagekraft hinsichtlich der Notwendigkeit einer Intervention sowie Mortalität. Der EPIC war von allen CT-Scores der beste CT-basierte Parameter zur sicheren Differenzierung der 3 unterschiedlichen AP-Subgruppen.

Insbesondere bei Patienten mit einem milderem extrapancreatischen Ausprägungsgrad, die sich mit einer entsprechenden abdominellen Symptomatik, aber ohne dreifach oberhalb der

Norm erhöhten Lipase-Werten präsentieren, ist die Durchführung eines CTs erforderlich. Alternativ sind diese Patienten besonders gefährdet, fehl- oder unterdiagnostiziert zu werden.

7 Summary

Purpose: We aimed at investigating subgroups of acute pancreatitis (AP) regarding their CT-graphic severity, the correlation with outcome parameters, the degree of calcification and possible impact factors.

Patients and Methods: We retrospectively analysed 272 consecutive patients (186 males, 86 females). Inclusion criteria were single AP (SAP), recurrent AP (RAP) or acute episodes on chronic pancreatitis (ACP). The severity was assessed by means of CRP 48 hours after admission and by three CT-based scores (CTSI, mCTSI, EPIC). Chosen outcome parameters were the period of hospitalization and the stay on intensive care unit, the need for intervention and death.

Results: 61.4% of patients presented with SAP, 21.3% with RAP and 17.3% with ACP. Alcohol was the most common aetiological factor of AP. 159/272 (58%) had an interstitial AP (iAP), while 113/272 (42%) experienced a necrotizing pancreatitis (nAP). In both groups, patients with SAP ($p < 0.001$) were most common. Regarding the CT-based severity scores, in CTSI and mCTSI, differences between SAP and ACP ($p < 0.001$ each) and RAP and ACP ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively) were highly significant. In EPIC, differences between SAP and RAP ($p = 0.02$) as well as SAP and ACP ($p < 0.001$) were also (highly) significant. The whole period of hospitalization and the stay on intensive care unit was significantly shorter in patients with iAP (SAP>RAP=ACP; $p = 0.13$) than in patients with nAP (ACP>RAP>SAP; $p = 0.32$). Deaths due to multi organ failure after necrotizing SAP occurred more frequently than in patients with ACP ($p = 0.02$). Considering the predictive power for the need of intervention in SAP, the CTSI (AUC: SAP vs. RAP: $p = 0.049$; SAP vs. ACP: $p = 0.02$) showed a better selectivity than mCTSI ($p = 0.03$) or EPIC ($p < 0.001$). The number of calcifications did not impact outcome. In interstitial SAP (89 cm^3), median pancreatic volume was higher than in RAP or ACP (64 cm^3 with $p = 0.002$ and 56 cm^3 with $p < 0.001$, respectively).

Conclusions: Pancreatic volume is a suitable parameter for the discrimination between interstitial RAP and SAP, while in RAP, pancreatic volume seems to have a prognostic value. In SAP, only the CTSI and mCTSI exhibited a predictive power regarding the need for intervention and mortality. Comparing all CT-based scores, the EPIC was most suitable to distinguish between the subgroups of AP. Especially in patients with a mild extrapancreatic severity and those, who are presenting with abdominal symptoms but without a threefold increase of lipase, performing a CT scan is required. Otherwise, patients are at risk to be under- or misdiagnosed.

Literatur

- Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, Khashab MA, Lennon AM, Makary MA, Hirose K, Andersen DK, Kalloo AN, Singh VK (2013) A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas* 42(8):1245–1250.
- Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G (1984) Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 86(5 Pt 1):820–828.
- Avanesov M, Loser A, Keller S, Weinrich JM, Laqmani A, Adam G, Karul M, Yamamura J (2017) Diagnosing acute pancreatitis-Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase. *Eur J Radiol* 95:278–285.
- Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E (1994) Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 193(2):297–306.
- Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH (1990) Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 174(2):331–336.
- Banday IA (2015) Modified Computed Tomography Severity Index for Evaluation of Acute Pancreatitis and its Correlation with Clinical Outcome: A Tertiary Care Hospital Based Observational Study. *J Clin Diagn Res* 9(8).
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS (2013) Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62(1):102–111.
- Barreto SG, Rodrigues J (2007) Comparison of APACHE II and Imrie Scoring Systems in predicting the severity of Acute Pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2:33.
- Block S, Maier W, Bittner R, Buchler M, Malfertheiner P, Beger HG (1986) Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures versus clinical staging. *Gut* 27(9):1035–1042.
- Bollen TL, Besselink MGH, van Santvoort HC, Gooszen HG, van Leeuwen MS (2007) Toward an update of the atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas* 35(2):107–113.
- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, Morteale KJ (2012) A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 107(4):612–619.

- Bradley EL3 (1993) A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 128(5):586–590.
- Browne G-W, Pitchumoni C-S (2006) Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 12(44):7087–7096.
- Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR (2013) C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25(7):784–789.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV (2009) EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 69(7):1251–1261.
- Chwistek M, Roberts I, Amoateng-Adjepong Y (2001) Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience. *J Clin Gastroenterol* 33(1):41–44.
- DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH (1973) Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288(16):813–815.
- Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, Randjic K, Saranovic D (2012) CT volumetry of normal pancreas: Correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat* 34(9):811–817.
- Dufour MC, Adamson MD (2003) The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 27(4):286–290.
- Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC (2001) Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatol* 1(5):405–415.
- Forsmark CE (2008) The Early Diagnosis of Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(12):1291–1293.
- Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV (2016) Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiographics* 36(3):675–687.
- Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM (2001) New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 164(1):162–170.
- Fu C-Y, Yeh C-N, Hsu J-T, Jan Y-Y, Hwang T-L (2007) Timing of mortality in severe acute pancreatitis: Experience from 643 patients. *World J Gastroenterol* 13(13):1966–1969.

- Gao W, Yang H-X, Ma C-E (2015) The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 10(6):e0130412.
- Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H (2002) An update on recurrent acute pancreatitis: Data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 97(8):1959–1962.
- Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, Ngu WS, Horsfield MA, Rajesh A, Dennison AR, Garcea G (2015) Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis? *J Gastrointest Surg* 19(12):2126–2131.
- Hirota M, Satoh K, Kikuta K, Masamune A, Kume K, Hamada S, Satoh A, Kanno A, Unno J, Ito H, Ariga H, Shimosegawa T (2012) Early detection of low enhanced pancreatic parenchyma by contrast-enhanced computed tomography predicts poor prognosis of patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 41(7):1099–1104.
- Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Buchler MW, Bufler P, Dathe K, Folsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Runzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mossner J, Lerch MM (2012) S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Atiologie, Diagnostik, konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 50(11):1176–1224.
- Huffman JL, Wehbi M, Obideen K (2016) Chronic Pancreatitis. *Medscape*. <http://emedicine.medscape.com/article/181554-overview#a3>. Zugegriffen: 23. Dezember 2016
- Inoue K, Hirota M, Beppu T, Ishiko T, Kimura Y, Maeda K, Ogawa M (2003) Angiographic features in acute pancreatitis: the severity of abdominal vessel ischemic change reflects the severity of acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas* 4(6):207–213.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10):818–829.
- Lankisch PG, Büchler MW (2000) Akute Pankreatitis – Update: Diagnostik und Therapie 2000. *Dtsch Arztebl Int* 97(31-32):A-2106.
- Lankisch PG, Karimi M, Bruns A, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2009) Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Luneburg County, Germany: a population-based study. *Pancreatology* 9(4):420–426.

- Lankisch PG, Layer P (2000) Chronische Pankreatitis: Update - Diagnostik und Therapie 2000. *Dtsch Arztebl International* 97(33):A-2169.
- Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P (2002) What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 25(4):411–412.
- Lankisch PG, Pflithofer D, Lehnick D (2000) No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 20(3):319–322.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, DiMagno EP, Andren-Sandberg A, Domellof L, Di Francesco V (1994) Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 89(9):1467–1471.
- Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mossner J (2013) Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 110(22):387–393.
- McKay CJ, Imrie CW (2004) The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg* 91(10):1243–1244.
- Mortele KJ, Mergo PJ, Taylor HM, Ernst MD, Ros PR (2000) Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: spiral CT findings. *Abdom Imaging* 25(3):272–278.
- Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, Perez A, vanSonnenberg E, Ros PR, Banks PA, Silverman SG (2004) A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *Am J Roentgenol* 183(5):1261–1265.
- Mounzer R, Whitcomb DC (2013) Genetics of acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 29(5):544–551.
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Drinking in the United States: main findings from the 1992 National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES), 1. Aufl., Bd. 6, Bethesda (1998)
- Ohno Y, Kumagi T, Yokota T, Azemoto N, Tanaka Y, Tange K, Inada N, Miyata H, Imamura Y, Koizumi M, Kuroda T, Hiasa Y, Group obotES (2016) Early pancreatic volume reduction on CT predicts relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis treated with steroids. *Orphanet J Rare Dis* 11(1):103.
- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC (2010) Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 105(2):435-41; quiz 442.

- Phillip V, Huber W, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Schuster T, Lippl F, Saugel B, Schmid RM (2011) Incidence of acute pancreatitis does not increase during Oktoberfest, but is higher than previously described in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9(11):995-1000.e3.
- Raghuwanshi S, Gupta R, Vyas MM, Sharma R (2016) CT Evaluation of Acute Pancreatitis and its Prognostic Correlation with CT Severity Index. *J Clin Diagn Res* 10(6):TC06-TC11.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC (1974) Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 139(1):69–81.
- Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Ferec C, Le Marechal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P (2009) The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 58(1):97–103.
- Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG (2017) The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 17(2):155–165.
- Romero-Urquhart GL (2015) Acute Pancreatitis Imaging. *Medscape*. <http://emedicine.medscape.com/article/371613-overview#a1>. Zugriffen: 23. Dezember 2016
- Sahu B, Abbey P, Anand R, Kumar A, Tomer S, Malik E (2017) Severity assessment of acute pancreatitis using CT severity index and modified CT severity index: Correlation with clinical outcomes and severity grading as per the Revised Atlanta Classification. *Indian J Radiol Imaging* 27(2):152–160.
- Sandrasegaran K, Tahir B, Barad U, Fogel E, Akisik F, Tirkes T, Sherman S (2017) The Value of Secretin-Enhanced MRCP in Patients With Recurrent Acute Pancreatitis. *Am J Roentgenol* 208(2):315–321.
- Schreyer AG, Jung M, Riemann JF, Niessen C, Pregler B, Grenacher L, Hoffmeister A (2014) S3 guideline for chronic pancreatitis - diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *RoFo* 186(11):1002–1008.
- Sharma V, Rana SS, Sharma RK, Kang M, Gupta R, Bhasin DK (2015) A study of radiological scoring system evaluating extrapancreatic inflammation with conventional radiological and clinical scores in predicting outcomes in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 28(3):399–404.
- Silverstein W, Isikoff MB, Hill MC, Barkin J (1981) Diagnostic imaging of acute pancreatitis: prospective study using CT and sonography. *Am J Roentgenol* 137(3):497–502.

- Simmons MZ, Miller JA, Zurlo JV, Levine CD (1997) Pleural effusions associated with acute pancreatitis: Incidence and appearance based on computed tomography. *Emerg Radiol* 4(5):287–289.
- Steinberg W, Tenner S (1994) Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 330(17):1198–1210.
- Stirling AD, Moran NR, Kelly ME, Ridgway PF, Conlon KC (2017) The predictive value of C-reactive protein (CRP) in acute pancreatitis - is interval change in CRP an additional indicator of severity? *HPB* 19(10):874–880.
- Takuma K, Kamisawa T, Hara S, Tabata T, Kuruma S, Chiba K, Kuwata G, Fujiwara T, Egashira H, Koizumi K, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Igarashi Y (2012) Etiology of recurrent acute pancreatitis, with special emphasis on pancreaticobiliary malformation. *Adv Med Sci* 57(2):244–250.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS (2013) American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108(9):1400-15; 1416.
- Thoeni RF (2012) The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 262(3):751–764.
- van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG (2011) Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 98(1):18–27.
- Vege SS, Chari ST (2005) Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology* 128(4):1133–1135.
- Venneman NG, Buskens E, Besselink MGH, Stads S, Go PMNYH, Bosscha K, van Berge-Henegouwen GP, van Erpecum KJ (2005) Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? *Am J Gastroenterol* 100(11):2540–2550.
- Waele JJ de, Delrue L, Hoste EA, Vos M de, Duyck P, Colardyn FA (2007) Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 34(2):185–190.
- Weiss FU, Simon P, Bogdanova N, Mayerle J, Dworniczak B, Horst J, Lerch MM (2005) Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut* 54(10):1456–1460.
- Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW (2005) Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 54(3):426–436.

- Whitcomb DC (2004) Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 53(11):1710–1717.
- Whitcomb DC (2006) Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 354(20):2142–2150.
- Wiesner W, Studler U, Kocher T, Degen L, Buitrago-Tellez CH, Steinbrich W (2003) Colonic involvement in non-necrotizing acute pancreatitis: correlation of CT findings with the clinical course of affected patients. *European radiology* 13(4):897–902.
- Woods KE, Willingham FF (2010) Endoscopic retrograde cholangiopancreatography associated pancreatitis: A 15-year review. *World J Gastrointest Endoscop* 2(5):165–178.
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 13(4 Suppl 2):e1-15.
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA (2008) The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 57(12):1698–1703.
- Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS (2002) A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 97(6):1309–1318.
- Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI (2012) Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 107(7):1096–1103.
- Zhao K, Adam SZ, Keswani RN, Horowitz JM, Miller FH (2015) Acute Pancreatitis: Revised Atlanta Classification and the Role of Cross-Sectional Imaging. *Am J Roentgenol* 205(1):W32-41.

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Jin Yamamura für die freundliche Übertragung der untersuchten Thematik sowie für das entgegengebrachte Vertrauen bedanken. Ebenso danke ich Herrn Dr. Maxim Avanesov, der die vorliegende Arbeit stets mit viel Engagement und Hilfsbereitschaft betreut hat.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für die gute Zusammenarbeit und angenehme Arbeitsatmosphäre.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, die mich stets begleitet und unterstützt hat.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Alla Smagarynska, versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann

.....

Ort, Datum Smagarynska, Alla