

Aus der Abteilung für Allgemein- und Visceralchirurgie
der Chirurgischen Klinik der Universität Ulm

Direktor: Prof. Dr. med. H. G. Beger

Trypsinogenaktivationspeptid bei akuter Pankreatitis

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Helga Raible aus Horb a. N.

2000

Amtierender Dekan: Prof. Dr. P. Gierschik

1. Berichterstatter: PD Dr. Siech

2. Berichterstatter: PD Dr. Storck

Tag der Promotion: 17.05.2001

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Definition	1
1.3	Epidemiologie	1
1.4	Ätiologie	1
1.5	Pathogenese	1
1.6	Klinik	2
1.7	Labor-Diagnostik	2
1.8	Verlauf	3
1.9	Bildgebung	6
1.10	Therapie	7
1.11	Derzeit verwendete prognostische Marker	8
1.12	Weiter Marker	10
1.13	TAP	12
1.14	Fragestellung	12
2.	Material und Methode	13
2.1	Studiendesign	13
2.2	Komplikationen	13
	Einschluß- und Ausschluß-Kriterien	16
2.3	Proben-Gewinnung und -Lagerung	16
2.5	Messung	17
2.6	Routine-Parameter	18
2.7	Ethik	18
2.8	Statistische Auswertung	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Patientencharakteristika	19
3.2	TAP-Proben	27
3.3	Amylase	35
3.4	CRP	39
3.5	Diagnostischer Wert und prognostische Vorhersagekraft	40

4	Diskussion	44
4.1	Bedeutung der akuten Pankreatitis	44
4.2	Patientencharakteristika im Vergleich zu früheren Studien	44
4.3	Zusammenhang Anamnese - Verlauf	45
4.4	Amylase und Lipase	45
4.5	Gegenüberstellung Milde - Schwere akute Pankreatitis	47
4.6	Marker	48
4.7	TAP-Abhängigkeit von Genese	51
4.8	Schlußfolgerung	52
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
	Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	:	Alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz
AP	:	Akute Pankreatitis
APACHE	:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	:	Acute Respiratory Distress Syndrom, akutes Atemnotsyndrom
ASP	:	Aspartat
CRP	:	C-reaktives Protein
CT	:	Computertomographie
ELISA	:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay Heterogenere Enzym-Immunassay
FiO ₂	:	Inspiratorischer Sauerstoffflow
GI	:	Gastrointestinal
KPa	:	Kilopascal
LDH	:	Laktat-Dehydrogenase
Lys	:	Lysin
NPV	:	Negative Predictive Value, Negativer Vorhersagewert
PaCO ₂	:	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	:	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PMN	:	Polymorphkernige Neutrophile
PPV	:	Positive Predictive Value, positiver Vorhersagewert
Std	:	Stunden
TAP	:	Trypsinogen-Aktivations-Peptid

1 Einleitung

1.1 Historisches

Vor über hundert Jahren beschrieb Reginald Fitz bereits das Bild der akuten Pankreatitis. Er unterschied anhand pathologischer Befunde zwischen einer hämorrhagischen, suppurativen und gangränösen Form [38].

1.2 Definition

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um einen akuten entzündlichen Prozess des Pankreas. Darin können in unterschiedlichem Ausmaß andere lokale Gewebe oder entfernte Organsysteme miteinbezogen sein [10].

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz wird mit 11 bis 23 Fällen pro 100.000 Einwohnern angegeben. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren, bei Männern zwischen 30 und 45 Jahren [11].

1.4 Ätiologie

Die zwei häufigsten Ursachen sind Gallensteine und Alkohol. In Europa, Asien und den USA liegt Cholelithiasis mit ca 45 % an erster Stelle, Alkohol wird als Ursache bei ca 35% der Patienten ermittelt.

Zu den weniger häufigen Ursachen zählen Tumore, ERCP, Trauma, Pancreas divisum, Hyperlipoproteinämien und Mumps [37].

1.5 Pathogenese

Die bereits 1896 von Chiari aufgestellte Theorie, daß es sich bei der akuten Pankreatitis um einen autodigestiven Prozess

handelt, ist inzwischen allgemein akzeptiert [16]. Die einzelnen Schritte des Pathomechanismus sind aber nur ungenügend bekannt [2, 13, 45, 51, 57].

Morphologisch finden sich Atrophie, Vacuolisation und Nekrose der Acinus-Zellen [52, 51, 57].

Die Mikrozirkulation im Pankreas ist beeinträchtigt. Eine erhöhte Kapillarpermeabilität, die Ausschüttung vasotoxischer Substanzen und Gefäßschäden führen zu einem erheblichen intravasalen Flüssigkeitsverlust und zur Hypovolämie [7].

1.6 Klinik

Leitsymptom ist ein rasch einsetzender, starker, gürtelförmiger Oberbauchschmerz. Dazu kommen häufig Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Fieber und Tachykardie. Abdominelle Befunde reichen von einer leichten Druckdolenz im Oberbauch bis zu Abwehrspannung [10, 66].

Es kann im Verlauf zu Hautveränderungen in Form livider Verfärbungen im Bereich des Nabels (Cullen Zeichen) oder der Flanke (Grey Turner Zeichen) kommen. Ecchimosen unterhalb des Leistenbands (Fox Zeichen) sind sehr selten [8].

1.7 Labor-Diagnostik

In Blut und Urin findet sich ein deutlicher Anstieg der pankreatischen Enzyme Amylase und Lipase. Dieser Anstieg ist am deutlichsten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn [33].

Es kommt zu einem raschen Abfall dieser Parameter innerhalb weniger Tage auf den Normwertbereich [33]. Dabei bleibt die Serum-Konzentration von Lipase etwas länger erhöht als die der Amylase [58,71]. Die Erhöhung ist zwar diagnostisch, aber nicht prognostisch bezüglich der Schwere einer akuten Pankreatitis [33,71].

1.8 Verlauf

1.8.1 Milde AP

Die milde akute Pankreatitis ist mit einer minimalen Dysfunktion des Pankreas und einer völligen Genesung assoziiert. Ein Übergang von einer leichten zu einer schweren Verlaufsform ist möglich aber selten [10].

1.8.2 Schwere AP

Eine schwere akute Pankreatitis ist eine akute Pankreatitis, die mit lokalen oder systemischen Komplikationen verbunden ist (Atlanta-Klassifikation) [10].

1.8.2.1 Lokale Komplikationen

1.8.2.1.1 Nekrosen

Parenchymnekrosen sind fleckige oder konfluierende Nekrosen der Azinuszellen wie auch der Langerhans'schen Zellen, verbunden mit Defekten der Blutgefäße, Einblutungen und Nekrosen des Gangsystems [5, 10]. Nekrosen des peripankreatischen Fettgewebes können sich im Retroperitoneum bis ins Becken bzw. bis zum Mediastinum hin ausbreiten. Ein Übergreifen auf viszerale Strukturen wie Dünn- oder Dickdarm kann zu Darmnekrosen mit Perforation führen [14].

Es wird unterschieden zwischen einer sterilen und einer infizierten Nekrose. Die Unterscheidung anhand klinischer oder laborchemischer Parameter ist nicht zuverlässig. Die eindeutige Diagnose kann durch eine transkutane Feinnadelpunktion gestellt werden [10, 43, 50].

Verschiede Autoren kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, was den Zusammenhang zwischen Ausmaß der Nekrose auf der

einen Seite sowie Infektionshäufigkeit und Mortalität auf der anderen Seite betrifft [31, 50, 61, 66].

Der wahrscheinlichste Infektionsweg ist eine Translokation von Darmbakterien transmural oder über Lymphbahnen [67]. Das Bakterienspektrum der infizierten Nekrose entspricht häufig der intestinalen Flora (E. coli, Enterococcen, Klebsiella spp., Staphylokokken, Pseudomonas spp., u. a.) [14, 45, 66]. Die Symptome einer infizierten Nekrose sind recht unspezifisch (Fieber, Ileus, abdomineller Druckdolenz) [66]. Eine Veränderung von Laborparametern in Form von Leukozytose, Hypocalcämie, Hyperglykämie und LDH-Erhöhung kann vorkommen. Bei jedem Patient mit schwerer Pankreatitis, der nicht nach 4 bis 5 Tagen auf supportive Maßnahmen anspricht, sollte eine Nekrose, nach 7 bis 8 Tagen ein Infekt vermutet werden [9, 66].

1.8.2.1.2 Abszess

Als Pankreas-Abszess bezeichnet man eine umschriebene, intra-abdominelle Eiteransammlung meist in der Nähe des Pankreas infolge einer akuten Pankreatitis. Im Gegensatz zur infizierten Nekrose findet sich im Abszess kein oder nur gering nekrotisches Pankreasgewebe. Er entsteht erst spät im Verlauf einer Pankreatitis, meist drei Wochen nach Beginn der Symptome [9, 67, 71].

1.8.2.1.3 Pseudozyste

Der Begriff Pseudozyste ist als Ansammlung von Pankreassaft definiert, die von einer Wand aus Binde- oder Granulationsgewebe umgeben ist. Als Spätfolge einer Pankreatitis entwickelt sich eine Pseudozyste häufig erst vier Wochen oder später nach Krankheitsbeginn. Der Inhalt einer Pseudozyste ist meist steril. 50% der Pseudozysten werden nie klinisch relevant [4, 71].

1.8.2.2 Systemische Komplikationen

Etwa die Hälfte aller Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis entwickelt im Verlauf der Erkrankung ein Organversagen [61].

Allem voran steht eine respiratorische Insuffizienz, zu der es bei drei Viertel aller Patienten mit infizierter Nekrose kommt [31].

1.8.2.2.1 Metabolische Komplikationen

Zu den häufigsten metabolischen Störungen zählen Hypocalciämie, Hyperglycämie, Hypertriglyceridämie und Koagulopathie [41].

1.8.2.2.2 Pulmonale Komplikationen

Im Verlauf einer akuten Pankreatitis kann es zu pulmonalen Beeinträchtigungen kommen, die dem akuten respiratorischen Distress Syndrom (ARDS) eines schweren Traumas entsprechen. Der Pathomechanismus ist ungeklärt [41].

Zur Definition des Lungenversagens siehe 2.2.2.1

1.8.2.2.3 Cardiovasculäre Komplikationen

Bei morphologisch unverändertem Myocard kann es zu Störungen der Herzfunktion kommen. Der pulmonale Widerstand ist häufig erhöht, während der periphere Widerstand vermindert ist.

Nicht selten kommt es zu einer ausgeprägten Hypovolämie [41].

Zur Definition Cardiovasculären Versagens siehe 2.2.2.2

1.8.2.2.4 Renale Komplikationen

Ein Nierenversagen ist meist mit dem Versagen anderer Organe vergesellschaftet. Trotz Hämodialyse ist die Letalität hoch.

Schock und länger dauernde Hypovolämie kommen als Ursache in Betracht. Diese Veränderungen kommen aber auch bei euvolämischen Patienten vor [41].

Zur Definition des Nierenversagens siehe 2.2.2.2

1.8.2.2.5 Multiorganversagen

Multiorganversagen ist ein ungeordneter hypermetabolischer Prozeß, dessen Mortalität mit der Zahl der beteiligten Organsysteme ansteigt.

Beim Multiorganversagen im Rahmen einer Pankreatitis stehen Leber- und Lungenversagen im Vordergrund. Nieren- und Herzversagen, sowie Koagulopathien rangieren an zweiter Stelle [41].

Zur Definition des Multiorganversagens siehe 2.2.2.2

1.8.2.2.6 Sepsis

Sepsis ist die Haupttodesursache einer akuten Pankreatitis. Ca. 80% aller Todesfälle sind auf Sepsis zurückzuführen. Vor allem eine infizierte Nekrose aber auch ein Abszess können zur Sepsis führen. Einer von drei Patienten verstirbt an einer unkontrollierten Sepsis [19, 41].

Sepsis ist definiert als systemische Infektion mit Temperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$, Tachycardie $> 100/\text{min}$, Hyperventilation, sowie Leukozytose [55].

1.9 Bildgebung

Bildgebende Verfahren werden hauptsächlich zur Diagnose von Komplikationen einer akuten Pankreatitis eingesetzt. Die Computertomographie (CT) ist der Sonographie zur Beurteilung des Pankreas überlegen [17, 43].

Zur Diagnose einer Nekrosezone im Pankreas ist die Kontrastmittel verstärkte CT heute Goldstandard [4, 5].

Im Gegensatz zu normalem Parenchym nimmt eine Nekrose kein Kontrastmittel auf. Radiologisch wird das Ausmaß der Nekrose eingeteilt in <30%, 30-50% oder >50% [4, 32].

Ein Abszess stellt sich als fokale, hypodense Region dar. Manchmal sind Gasblasen sichtbar („soapbubbles“). Da die Unterscheidung zwischen Abszess und Nekrose radiologisch mitunter schwierig sein kann, sollte die Diagnose mittels Feinnadelpunktion gesichert werden [4, 67].

Eine Pseudozyste stellt sich als Raumforderung mit wasserähnlicher Dichte dar, die im Gegensatz zur Flüssigkeitsansammlung eine Wand besitzt [4].

Der Einsatz der CT ist nicht gänzlich unumstritten. Die verwendeten Kontrastmittel führen zu einer weiteren Einschränkung der ohnehin beeinträchtigten Mikrozirkulation. Dieser Effekt ist bei milder Pankreatitis vernachlässigbar, kann aber bei einer nekrotisierenden Pankreatitis Bezirke mit grenzwertiger Perfusion in Nekrosezonen umwandeln [22, 23]. Alternativen werden in der Magnet-Resonanztomographie gesucht, deren Kontrastmittel Gadolinium diese Effekte nicht zeigt.

Solange die Bildqualität der MRT nicht verbessert, die Kosten nicht gesenkt und die Verfügbarkeit eingeschränkt ist, bleibt die CT der Goldstandard in der Pankreatitis-Diagnostik [65].

1.10 Therapie

Nach wie vor gibt es keine spezifische Therapie. Die Therapie beschränkt sich auf supportive Maßnahmen mit Überwachung von Plasma-Volumen, Elektrolythaushalt, kardiovaskulärer, renaler und respiratorischer Funktion, sowie adäquate Schmerztherapie [56, 58].

Allgemein üblich ist eine parenterale Ernährung. In den letzten Jahren wird diskutiert, ob eine enterale Ernährung den Ausgang der Erkrankung günstig beeinflussen kann [70].

Bei einer schweren Pankreatitis wird der Einsatz von Antibiotika (Chinolone, Imipenem) zur Vermeidung infektiöser Komplikationen von einigen Autoren befürwortet [31, 34, 58]. Eine frühzeitige Applikation von Protease-Inhibitoren wie Gabexat oder Mesilat soll den Verlauf einer Pankreatitis günstig beeinflussen können [34].

Bei biliärer Pankreatitis kann eine ERCP mit Sphinkterotomie angezeigt sein, um den Druck im Pankreasgang zu entlasten [57, 59].

Bei Flüssigkeitsansammlungen und Pseudozysten stellt die perkutane, CT- oder Ultraschall-gesteuerte Drainage eine sichere und zuverlässige Therapie dar [66].

Eine chirurgische Therapie ist immer angezeigt bei einer infizierten Nekrose. Sie sollte auch in Erwägung gezogen werden, wenn sich der Zustand des Patienten trotz Intensivtherapie nicht verbessert. Unterschiedliche Operationsverfahren kommen zum Einsatz, teils mit primärem Verschluss der Bauchdecke, teils offen. Allen Methoden gemeinsam ist ein intraoperatives Debridement nekrotischen Gewebes [26, 49, 66, 67].

² 1.11 Derzeit verwendete prognostische Marker

1.11.1 Ranson Score

Ranson et al. entwickelte 1974 ein System aus elf klinischen und laborchemischen Parameter, um die Schwere der Erkrankung abzuschätzen [46, 47, 48].

Folgende Parameter werden bei Aufnahme bestimmt:

Alter > 55 Jahre

Leukozyten > 16.000/mm³

Glucose > 200mg/dl

LDH > 350 U/l

Aspartat-Aminotransferase AST > 250 U/l

Die hier ermittelten Laborchemischen Parameter reflektieren das Ausmaß eines entzündlichen Geschehens.

Sechs weitere Faktoren werden in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme ermittelt:

Abfall des Hämatokrits > 10%
Zunahme des Harnstoffgehalts > 5 mg/dl
Calcium < 8mg/dl
Sauerstoff-Partialdruck < 60mmHg
Basenexcess > 4 mmol/l
Flüssigkeitssequestration > 6 l

Diese Parameter reflektieren systemische Komplikationen wie Flüssigkeitsverluste, renale und pulmonale Einschränkungen sowie kardiovaskuläre Störungen.

Patienten mit weniger als drei positiven Zeichen entwickeln selten eine Nekrose, haben selten systemische Komplikationen, eine äußerst geringe Mortalität und sind als leicht einzustufen. Mit steigender Zahl an Risikofaktoren nimmt die Morbidität und Mortalität zu. Bei drei bis fünf Punkten ist mit einer Mortalität zwischen 10% und 20% zu rechnen. Eine Unterscheidung zwischen infizierter und steriler Nekrose ist anhand des Ranson Scores nicht möglich [7, 46, 47, 48, 56].

1.11.2 APACHE II

(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

Die Berechnung des APACHE II Scores setzt sich zusammen aus Alter, chronischem Gesundheitszustand und quantitativer Abweichung verschiedener physiologischer Parameter [7]. Dazu gehören Rektaltemperatur, mittlerer arterieller Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck,

arterieller pH, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Creatinin, Hämatokrit und Leukozytenzahl. Der neurologische Zustand wird anhand der Glasgow Coma Scale ermittelt, und der chronische Gesundheitszustand im Hinblick auf Leber-, kardiovaskuläre, Lungen-, Nieren-Funktion und Immunkompetenz bestimmt.

Die klinischen und laborchemischen Parameter werden jeweils über einen Zeitraum von 24 Stunden ermittelt [36, 68]. Damit ist APACHE II das einzige Klassifikationssystem, das nicht nur die Schwere der aktuellen Erkrankung, sondern auch die Konstitution des Patienten und damit seine Widerstandsfähigkeit mit einbezieht [36, 56].

1.11.3 CRP

Das von Hepatozyten synthetisierte C-reaktive Protein (CRP) gibt Hinweise auf die Schwere einer Entzündung und im Rahmen einer akuten Pankreatitis auf einen schweren Verlauf mit erhöhtem Nekrose-Risiko [33, 39]. CRP ist kein Pankreas-spezifischer Marker, sondern unspezifischer Entzündungsparameter. Nachteilig ist, daß maximale Konzentrationen erst am dritten und vierten Tag nach Symptombeginn gemessen werden. Der CRP-Spiegel bleibt anschließend noch lange erhöht [63].

Auch einige Patienten mit ödematöser oder unkomplizierter Nekrose weisen hohe CRP-Spiegel auf [64].

1.12 Weiter Marker

1.12.1 PMN-Elastase

PMN-Elastase (ein Produkt polymorphkerniger Granulozyten) korreliert gut mit der Schwere einer Pankreatitis. Maximale Spiegel werden bereits am ersten Tag erreicht. Bei einer ödematösen Pankreatitis fallen die Werte anschließend steil ab. Bei einer schweren Pankreatitis

bleiben die Werte erhöht, eine Nekrose kann damit aber nicht nachgewiesen werden. Wie die meisten übrigen laborchemischen Parameter ist die PMN-Elastase als unspezifischer Marker bei zahlreichen anderen, vor allem entzündlichen Darm-Erkrankungen erhöht [63].

1.12.2 Phospholipase A₂

Mit Hilfe der Phospholipase A₂ lassen sich nicht nur milde und schwere Verlaufsform voneinander abgrenzen, es besteht auch eine hohe Korrelation zwischen Phospholipase A₂-Erhöhung und dem Auftreten pulmonaler Komplikationen [63].

Es existieren zwei Formen der Phospholipase A₂: eine thermolabile, extrapancreatische Form und eine thermostabile, pankreatische Form. Durch Erhitzen auf 60°C können beide Formen unterschieden werden. Die pankreatische Phospholipase A₂ korreliert sehr gut mit Schwere und Prognose einer akuten Pankreatitis [63].

1.12.3 α_2 -Makroglobulin

α_2 -Makroglobulin hat sich in der Differenzierung der Verlaufsformen als weniger geeignet erwiesen [63]. Niedere Konzentrationen an α_2 -Makroglobulin liegen bei den meisten schweren Verlaufsformen einer Pankreatitis vor. Die genaue Bedeutung eines niederen Spiegels ist aber unklar [39, 69].

1.12.4 α_1 -Antiprotease

α_1 -Antiprotease steigt im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion deutlich an und erhöht die Bindungskapazität für Trypsin [69].

Für die Unterscheidung zwischen milder und schwerer Verlaufsform hat sich α_1 -Antiprotease als ungeeignet erwiesen [7].

1.12.5 Harnstoff und Glukose

Anhand von Harnstoff und Glukose kann das Risiko systemischer Komplikationen abgeschätzt werden.

Beeinflusst werden diese Werte von Gewebsdestruktion, renaler Funktionsreserve, Hypovolämie, Inselzellverlust und im Alter häufig eingeschränkter Glukosetoleranz. Diese Faktoren haben negative Auswirkungen auf den Gesamtzustand des Patienten und sind mit einem erhöhten Komplikationsrisiko behaftet.

Zur Vorhersage lokaler Komplikationen ist weder Harnstoff-, noch Glukosespiegel geeignet [18].

1.13 TAP

Die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch Abspaltung des Trypsinogen-Activations-Peptids (TAP) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese einer schweren akuten Pankreatitis [15, 20, 24, 25, 42]. Die Konzentration von freiem TAP in Peritonealflüssigkeit ist ein guter Indikator für die Schwere der Erkrankung [21, 29, 53]. Im Blut vorhandenes freies TAP wird renal ausgeschieden und reichert sich im Urin an [30]. Dies läßt vermuten, daß die TAP-Konzentration im Urin ebenfalls gut mit der Schwere einer akuten Pankreatitis korreliert [27, 54, 60]

1.14 Fragestellung

Diese Studie versucht zu klären, ob TAP im Urin als Marker für die Schwere einer akuten Pankreatitis geeignet ist. TAP wird mit den derzeit angewandten Scores wie APACHE II und Ranson im Hinblick auf seine prognostische Qualität verglichen.

2 Material und Methode

2.1. Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie wurden von Oktober 1997 bis September 1998 Patienten erfaßt, die mit akuten Bauchschmerzen in eine der teilnehmenden Kliniken eingeliefert wurden. Die Studie wurde an vier europäischen Zentren durchgeführt:

Mater Hospital, Dublin, Ireland (n= 33)

Royal Liverpool University Hospital, UK (n= 116)

University Hospital of Helsinki, Finland (n= 128)

Universtitätsklinik Ulm, Deutschland (n= 26)

Als akute Pankreatitis wurden akute Oberbauchschmerzen mit gleichzeitig erhöhtem Serum-Amylase-Spiegel definiert.

Eine gemäß der Atlanta-Klassifikation gesicherte akute Pankreatitis, die keine lokalen oder systemischen Komplikationen entwickelte, wurde als leichte Pankreatitis klassifiziert. Beim Auftreten lokaler oder systemischer Komplikationen im Rahmen einer gesicherten akuten Pankreatitis wurde der Verlauf als schwer eingestuft.

2.2 Komplikationen

2.2.1 Lokale Komplikationen

Die Diagnose lokaler Komplikationen stützte sich auf radiologische Befunde (Ultraschall, CT).

Erfaßt wurden:

- Akute intraperitoneale Flüssigkeitsansammlung
- Pankreatische Pseudozyste
- Pankreasnekrose steril/ infiziert
- Pankreasabszess

2.2.2 Systemische Komplikationen

2.2.2.1 Akutes Atemnotsyndrom

Das akute Atemnotsyndrom oder Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) wird anhand der North-America-European Concensus Conference durch folgenden Diagnosekriterien definiert:

akuter Beginn

neu aufgetretene, beidseitige Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Übersichts-Aufnahme

Fehlen klinischer Zeichen eines Herzversagens, einer Flüssigkeitsüberladung oder einer chronischen Lungenerkrankung

Unzureichende Oxygenierung, definiert durch

$P_{aO_2} : F_{iO_2} \text{ Ratio} < 27$ (berechnet mit Werten in kPa)

2.2.2.2 Multi-Organversagen

Definiert durch das Vorhandensein von mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Organdysfunktionen über einen Zeitraum von 24 Stunden und länger, die einer Behandlung bedürfen.

- Cardiovasculäres Versagen
(eines oder mehrere der folgenden Kriterien)

A Herzfrequenz ≤ 54 Schläge / Minute

B Arterieller Mitteldruck ≤ 49 mmHg

C Auftreten ventrikulärer Tachykardie oder Fibrillationen

D Serum pH $\leq 7,24$ bei einem $P_{aO_2} \leq 40$ mmHg

- Lungenversagen

(eines oder mehrere der folgenden Kriterien)

A Atemfrequenz ≤ 5 / Minute oder ≥ 49 / Minute

B $P_{aCO_2} \geq 6,65$ kPa (50 mmHg)

C $AaDO_2 \geq 46,55$ kPa (350 mmHg)

($AaDO_2 = (713 \times F_{IO_2}) - P_{aCO_2} - P_{aO_2}$)

D Ventilationsbedürftigkeit für über 4 Tage während des Aufenthalts auf der Intensivstation

- Nierenversagen

(eines oder mehrere der folgenden Kriterien, dialysepflichtige Patienten ausgeschlossen)

A Urin-Ausscheidung ≤ 479 ml / 24 Std.

oder ≤ 159 ml / 8 Std.

B Serum-Harnstoff ≥ 36 mmol/l

C Serum-Kreatinin ≥ 310 μ mol/l

- Hämatologisches Versagen

(eines oder mehrere der folgenden Kriterien)

A Leukozytenzahl $\leq 1 \times 10^9$ /l

B Thrombozytenzahl $\leq 20 \times 10^9$ /l

C Hämatokrit ≤ 20 %

- Neurologisches Versagen

(eines oder mehrere der folgenden Kriterien)

Glasgow Coma Scale ≤ 6 (sofern zu keinem Zeitpunkt während des Tages eine Sedation erfolgte)

2.2.2.3 Tod

2.3 Einschluß- und Ausschluß-Kriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die in primär-aufnehmende Krankenhäuser mit akuten Bauchschmerzen aufgenommen wurden, bei denen aufgrund klinischer oder biochemischer Befunde (erhöhter Amylase-Spiegel) der Verdacht auf eine akute Pankreatitis bestand. Klinischer Verdacht bestand bei abdominellen Beschwerden in Form eines gürtelförmigen Oberbauchschmerzes, Fieber, Übelkeit und Meteorismus. Als Amylase-Erhöhung wurde eine Erhöhung auf das Dreifache der Norm ($3 \times 300 \text{ U/l} = 900 \text{ U/l}$) gewertet.

Ausschluß-Kriterien waren frühere abdominelle chirurgische Eingriffe im Rahmen einer Pankreatitis, Pankreas-Resektion zur Behandlung einer Pankreatitis, bereits bekannte chronische Pankreatitis, Alter < 18 Jahren. Desweiteren wurden keine Patienten aufgenommen, die bereits in einem anderen Krankenhaus anbehandelt worden waren.

Patienten mit abdominellen Schmerzen, bei denen keine Pankreatitis diagnostiziert wurde, gingen in die Kontrollgruppe ein.

2.4 Proben-Gewinnung und -Lagerung

Von Patienten, die den Einschluß-Kriterien entsprachen, wurden paarweise Plasma- und Urin-Proben zu folgenden Zeitpunkten genommen.

- bei Aufnahme
- 12 Stunden nach Aufnahme
- 24 Stunden nach Aufnahme
- 36 Stunden nach Aufnahme
- 48 Stunden nach Aufnahme
- Tag 3
- Tag 4
- Tag 7

Bei der Kontrollgruppe wurden Proben bei Aufnahme, sowie jeweils am Tag 3, 4 und 7 genommen, sofern die Patienten nicht vorher entlassen waren.

Für die Plasmaproben wurde venöses Blut in Standard-EDTA-Röhrchen abgenommen. Die Probe wurde bei 4 °C 5 Minuten lang mit 3000g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bis zur Analyse bei - 70 °C tiefgefroren.

Die Urinproben wurden ebenfalls tiefgefroren. Die Identität des Patienten wurde verschlüsselt auf den Proben notiert. Die tiefgefrorenen Proben wurden auf Trockeneis versandt und ohne Kenntnis der dazugehörigen Klinik analysiert.

2.5 Messung

Die Analyse wurde mit einem kompetitiven Immunoassay (solid phase ELISA = Festphasen-Enzym-gekoppelten Immunoassay) durchgeführt. Dieses Verfahren beruht auf einer Konkurrenz zwischen freien und immobilisierten Peptiden um die Bindung an anti-TAP-Antikörpern.

Das TAP-Pentapeptid (Asp4-Lys) wurde mit seinem Amino-Ende an Thyreoglobulin gebunden, um spezifische, auf das C-terminale Ende des TAP-Moleküls ausgerichtete anti-TAP-Antikörpern bei Kaninchen zu produzieren.

Die feste Phase des ELISA bestand aus an Carrier-Protein gebundenen TAP-Molekülen. Dazu wurden 1:4 verdünnte Urin-Proben und anti-TAP-Antikörper gegeben. Nach Zugabe von anti-Kaninchen IgG-Biotin-Konjugat, Streptavidin-Peroxidase und Tetamethyl-Benzidin konnte die Menge des an die feste Phase gebundenen Antikörpers spektrophotometrisch gemessen (Wellenlänge 450 nm) werden. Die untere Nachweisgrenze dieses Verfahrens liegt bei 1,8 mmol/l.

2.6 Routine-Parameter

Die folgenden routinemäßig im EDTA-Plasma erhobenen Parameter wurden jeweils zum Zeitpunkt der Probennahme erfaßt:

Amylase (Messung mittels Substrat-Assay)

Lipase

C-reaktives Protein (CRP)

Leukozytenzahl

Für jeden Patient wurden Ranson, Glasgow und APACHE-II wie folgt berechnet. Für die Berechnung von Ranson und Glasgow wurden Daten innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme ausgewertet. APACHE-II wurde täglich berechnet.

2.7 Ethik

Die Studie wurde nach den GCP-Richtlinien (GCP Good-Clinical-Practice) durchgeführt. Der Antrag wurde bei der Ethikkommission unter der Antrags-Nummer 27/97 gestellt und informal anerkannt.

2.8 Statistische Auswertung

Alle Werte wurden in eine Datenbank eingegeben und in Computergerechter Form ausgewertet. Die statistische Analyse wurde in Dublin von einem unabhängigen Statistiker durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Anzahl

In der Studie wurden insgesamt 303 Patienten erfaßt. Davon mußten 19 ausgeschlossen werden, da sie nicht alle Einschlußkriterien erfüllten. Weitere 10 Patienten wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen. Ausgewertet wurden somit 274 Patienten. Die Zahl der an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten umfaßte insgesamt 189. Davon wurde bei 37 eine schwere akute Pankreatitis, bei 152 eine leichte akute Pankreatitis diagnostiziert. Die Kontrollgruppe bestand aus 85 Patienten.

In Ulm wurden insgesamt 26 Patienten erfaßt, 4 Patienten mit schwerer AP, 9 mit leichter AP und ein Patient in der Kontrollgruppe. 12 Patienten mußten ausgeschlossen werden. In den übrigen Häusern wurden 33 Patienten mit schwerer AP erfaßt (Helsinki 23, Liverpool 8, Mater 2), 143 Patienten mit leichter AP (Helsinki 51, Liverpool 70, Mater 22) und 84 Patienten in der Kontrollgruppe (Helsinki 40, Liverpool 37, Mater 7).

3.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßte Patienten mit folgenden Diagnosen (alphabetisch):

Adhäsionsprozesse, Aorten-Aneurisma, Appendizitis, Blasen-Carcinom, Cholecystitis, Cholelithiasis, Diverticulitis, Duodenalulcus (perforiert), Gastritis, Gastroenteritis, Harnverhalt, Harnwegsinfekt, Hernie, Liponekrose des Colon, Mesenterialinfarkt, Morbus Crohn, Obstruktion, Ovarielle Zyste, Pankreatische Pseudozyste, Pneumonie, Sepsis, Sigma-Polyp, unklare Diagnose, u. a. m.

3.1.3 Schwere AP

In Ulm wurden drei Patienten aufgrund einer sterilen Nekrose der Gruppe mit schwerer akuter Pankreatitis zugeteilt. Davon hatte ein Patient sowohl eine sterile Nekrose als auch freie Flüssigkeit im Bauchraum. Bei einem Patient wurde eine infizierte Nekrose diagnostiziert.

Das Ausmaß der Nekrosen betrug zwischen <30% und >50%. Bei zwei Patienten kam es im Verlauf zu einem ARDS, bei einem davon entwickelte sich ein Multiorganversagen. Bei allen Patienten mit schwerer Pankreatitis wurde eine biliäre Genese angenommen.

Insgesamt wurden bei 21 aller an schwerer AP erkrankten Patienten eine Nekrose diagnostiziert. Davon waren vier steril, eine infiziert und 16 nicht näher spezifiziert. Freie Flüssigkeit fand sich bei vier Patienten, ein Abszess bei zwei. Sechs Patienten verstarben im Verlauf oder nach Beendigung der Studie. Bei elf Patienten fehlten nähere Angaben über Art und Ausmaß der Komplikationen. Eine genaue Auflistung der Komplikationen findet sich in Tabelle 1:

Tabelle 1: Komplikationen bei schwerer AP

Klinik	Komplikation	ARDS/ MOF	Ätiologie
Ulm	Nekrose, steril, 50%		Biliär
Ulm	Nekrose, steril, <30% Frei Flüssigkeit	ARDS/ MOF	Biliär
Ulm	Nekrose, steril, 20%		Biliär
Ulm	Nekrose, infiziert, >50%	ARDS	Biliär
Mater	Nekrose	ARDS	Alkohol
Mater	Keine Angaben		Biliär

Liverpool	Keine Angaben		Alkohol
Liverpool	Freie Flüssigkeit		Alkohol
Liverpool	Nekrose, später Abszess		Biliär
Liverpool	Tod, keine näheren Angaben	ARDS/ MOF	Alkohol
Liverpool	Tod, keine näheren Angaben		Andere (Leber- metastase)
Liverpool	MOF nach Beendigung der Studie, Tod	MOF	Unbekannt
Liverpool	Ausgedehnte sterile Nekrose	ARDS/ MOF	Alkohol
Liverpool	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, 100% Tod	MOF	Alkohol
Helsinki	Nekrose, 40%	ARDS	Alkohol
Helsinki	Nekrose, 67%		Alkohol
Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 100%		Alkohol
Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 30%, Abszess		Biliär
Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 90%		Alkohol
Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 33% Flüssigkeitsansammlung		Biliär
Helsinki	Nekrose, steril, 100% Tod	ARDS/ MOF	Alkohol

Helsinki	Keine Angaben		Alkohol
Helsinki	Nekrose, 30% Tod		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, >30% Tod nach Beendigung der Studie	MOF	Alkohol
Helsinki	Keine Angaben	ARDS	Alkohol
Helsinki	Nekrose, 30%	ARDS/ MOF	Alkohol
Helsinki	Ödem und Flüssigkeitsansammlung		Biliär
Helsinki	Nekrose, steril, 30%	ARDS	Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 60%		Alkohol
Helsinki	Nekrose, steril, 50%		Alkohol
Helsinki	Keine Angaben	ARDS	Alkohol

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrom,
akutes Atemnotsyndrom

MOF: Multy Organ Failure, Multiorganversagen

3.1.4 Alter

Die Patienten waren zwischen 18 und 87 Jahren alt. In Ulm war der jüngste Patient 26 Jahre alt, der älteste 87 Jahre, der Median lag bei 64 Jahren. In Helsinki und Liverpool war der Median bei 50 bzw. 52 Jahren, in Dublin bei 41 Jahren.

Insgesamt wurde bei 273 Patienten das Alter erfaßt.

Bei milder akuter Pankreatitis lag der Altersmedian bei 52 Jahren (Minimum 19 Jahre, Maximum 87 Jahre). Nahezu gleich war das Alter bei Patienten mit schwerem Verlauf, der Median lag hier bei 51 Jahren (Minimum 34 Jahre, Maximum 86 Jahre). Der Altersmedian der Kontrollgruppe wurde bei 48 Jahren ermittelt (Minimum 18 Jahre, Maximum 86 Jahre).

Ausführliche Angaben über die Altersverteilung finden sich in Tab 2.

Tabelle 2: Altersverteilung nach Schwere (Alter in Jahren)

Quantile	10,0 %	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Kontrollgruppe	30,93973	40,13288	51,93973	69,66438	78,07123
Milde AP	40,01288	43,64726	51,3589	61,51233	72,41205
Schwere AP	26,61288	38,28219	47,75616	61,07397	74,12658

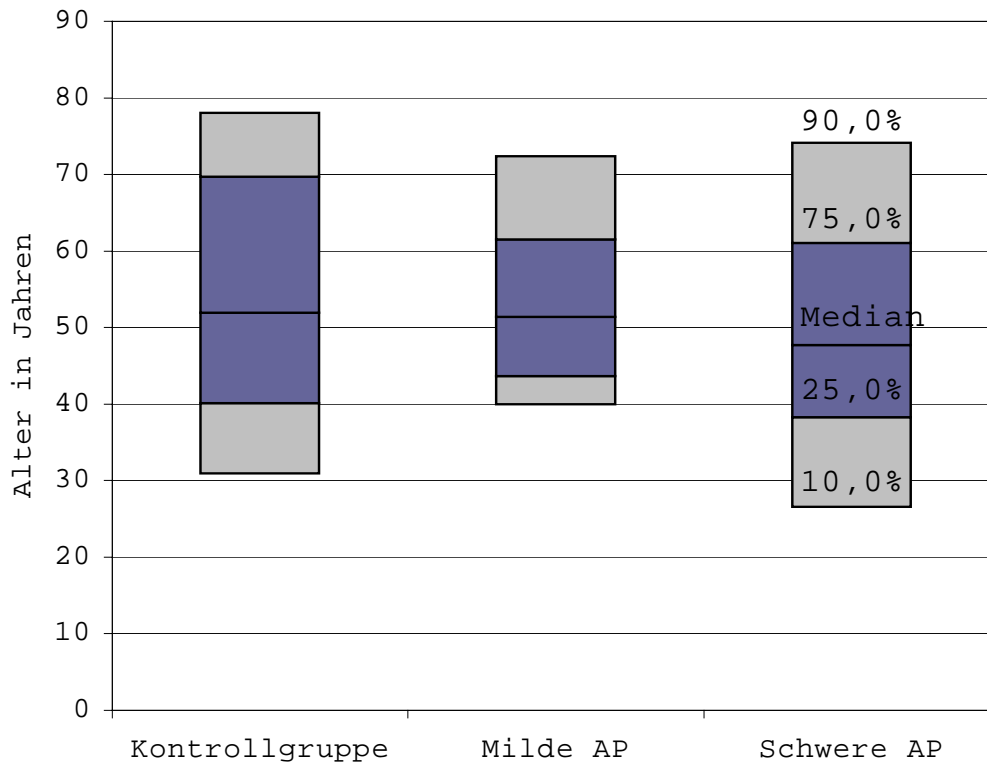


Abb. 1: Altersverteilung nach Schwere

3.1.5 Geschlecht

131 (47,81%) der 274 ausgewerteten Patienten waren weiblich, 143 (52,19%) männlich.

Unter den 189 Patienten mit akuter Pankreatitis (ohne Kontrollgruppe) waren insgesamt 88 (46,56%) Frauen und 101 (53,43%) Männer.

Die Verteilung nach Genese zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Geschlechtsaufteilung nach Genese

	Alkohol	Biliär	Andere Ursachen	gesamt
Weiblich	13	43	32	88
Prozentual	18,84%	62,32%	62,75%	
Männlich	56	26	19	101
Prozentual	81,16%	37,68%	37,25%	

Die Kontrollgruppe bestand aus 43 (50,59%) Frauen und 42 (49,41 %) Männern. Die Gruppe der leichten akuten Pankreatitiden umfaßte 77 (50,65%) Frauen und 75 (49,34%) Männer. In der Gruppe der schweren akuten Pankreatitiden fanden sich 11 (29,73%) Frauen und 26 (70,27%) Männer.

3.1.6 Übersicht nach Zentrum

Eine Übersicht über Anzahl, Alter und Geschlecht in den jeweiligen Zentren zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht Anzahl, Alter, Geschlecht nach Zentrum

	Helsinki	Liverpool	Dublin	Ulm	Gesamt
Patientenzahl					
Erfaßt	128	116	33	26	303
Ausgeschlossen	14	1	2	12	29
Auswertbar	114	115	31	14	274
Kontrollgruppe	40	37	7	1	85
Leichte aP	51	70	22	9	152
Schwere aP	23	8	2	4	37
Geschlecht					
Weiblich	44	67	12	8	131
Prozentual	38,60%	58,26%	38,71%	57,14%	47,81%
Männlich	70	48	19	6	143
Prozentual	61,40%	41,74%	61,29%	42,86%	52,19%

	Helsinki	Liverpool	Mater	Ulm
Alter				
Minimum	23	19	18	26
10,0%-Quantile	31	33	20	30
25,0%-Quantile	41	41	35	47
Median	50	52	42	73
75,0%-Quantile	64	70	53	73
90,0%-Quantile	73	78	71	83
Maximum	86	86	79	87

3.1.7 Genese

Alkoholische und biliäre Genese waren mit je 69 (36,51%) Patienten gleich häufig. Bei 51 (26,98%) Patienten hatte die akute Pankreatitis andere Ursachen. Andere Ursachen waren idiopathisch, viral, Pancreas divisum, Medikamenten-induziert, Post-ERCP oder unbekannte Genese.

3.1.8 Frühere Pankreatitiden

Von den 189 an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten wiesen 52 (27,96 %) bereits eine akute Pankreatitis in der Vorgeschichte auf. Bei 134 (72,04 %) Patienten war die Vorgeschichte negativ. Bei 3 Patienten fehlten die Angaben. Unter den Patienten mit biliärer Genese waren 15,94 % schon einmal an einer akuten Pankreatitis erkrankt. In der Gruppe mit alkoholischer Genese war die Anamnese bei 31,88 % der Patienten positiv.

Die absoluten Zahlen sind aus Tabelle 3.5 ersichtlich. In diese Auswertung gingen nur Patienten mit akuter Pankreatitis ein, nicht Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle 5: Frühere akute Pankreatitiden nach Ätiologie

Frühere Pankreatitis	Ätiologie Alkohol	Ätiologie Biliär	Andere Ursachen	Gesamt
Nein	47	58	29	134
Prozentual	68,12 %	84,06 %	60,42 %	72,04 %
Ja	22	11	19	52
Prozentual	31,88 %	15,94 %	39,58 %	27,96 %

In der Kontrollgruppe fanden sich 72 (84,71 %) Patienten mit negativer Pankreatitis-Vorgeschichte und 13 (15,29 %) mit positiver Vorgeschichte. Die Gruppe der leichten akuten Pankreatitiden umfaßte 104 (69,33 %) Patienten mit negativer und 46 (30,67 %) mit positiver Anamnese. In der Gruppe der schweren akuten Pankreatitiden war bei 6 (16,67 %) Patienten bereits früher einmal eine akute Pankreatitis diagnostiziert worden, bei 30 (83,33 %) war die Anamnese negativ. Diese Zahlen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Frühere akute Pankreatitiden nach Schwere

Frühere Pankreatitis	Kontrollgruppe	Milde AP	Schwere AP	gesamt
Nein	72	104	30	206
Prozentual	84,71 %	69,33 %	83,33 %	76,01 %
Ja	13	46	6	65
Prozentual	15,29 %	30,67 %	16,67 %	23,99 %

3.1.9 Frühere Erkrankungen des Gastro-Intestinal-Trakts

Von den 274 ausgewerteten Patienten hatten 142 (51,82 %) eine Erkrankung des Gastro-Intestinal-Trakts in der Vorgeschichte. Bei 132 (48,16 %) war die Anamnese im Hinblick auf frühere gastro-intestinale Erkrankungen negativ.

Aufgeschlüsselt nach dem Schweregrad der Pankreatitis verteilte sich die Zahl mit positiver GI-Anamnese folgendermaßen:

Tab 7: Frühere GI-Erkrankungen nach Schwere

Frühere GI-Erkrankungen	Kontrollgruppe	Leichte AP	Schwere AP
Nein	38	72	22
Prozentual	44,71 %	47,37 %	59,46 %
Ja	47	80	15
Prozentual	55,29 %	52,63 %	40,54 %

GI: Gastrointestinal

Innerhalb der Pankreatitis-Gruppe zeigte sich folgende Verteilung:

Tab 8: Frühere GI-Erkrankungen nach Ätiologie

Frühere GI-Erkrankung	Ätiologie Alkohol	Ätiologie biliär	Andere Ursachen	Gesamt
Nein	49	26	19	94
Prozentual	71,01 %	37,68 %	37,25 %	
Ja	20	43	32	95
Prozentual	28,99 %	62,32 %	62,75 %	

GI: Gastrointestinal

3.2 TAP-Proben

3.2.1 Anzahl der Proben

Insgesamt wurden 1 225 Proben entnommen und auf TAP untersucht. Davon stammten 935 Proben von Patienten mit akuter Pankreatitis.

3.2.2 Zeit bis zur Entnahme der Proben

Die Zeit zwischen Aufnahme und erster Probenentnahme betrug für die Gruppe aller ausgewerteten Patienten in Ulm minimal 0 Std., maximal 43,25 Std., der Median lag bei 5,3333 Stunden. Betrachtet man die Pankreatitisgruppe so lag das Minimum bei 0 Std., das Maximum bei 21,25 Stunden und der Median bei 9,55 Stunden.

Tab 9: Zeit von der Aufnahme ins Krankenhaus bis zur ersten Probenentnahme [Stunden]

Quantile	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Kontrollgruppe	2	5,5	15,75	24,43333	43,95
Milde AP	1,416667	5,416667	13,65	20,33333	32,5
Schwere AP	0,166667	1,583333	5,75	17,81667	28,98333

Abbildung 2 zeigt die Anzahl der entnommenen Proben in verschiedenen Zeiträumen. Die Zeitangaben beziehen sich auf den Symptombeginn.

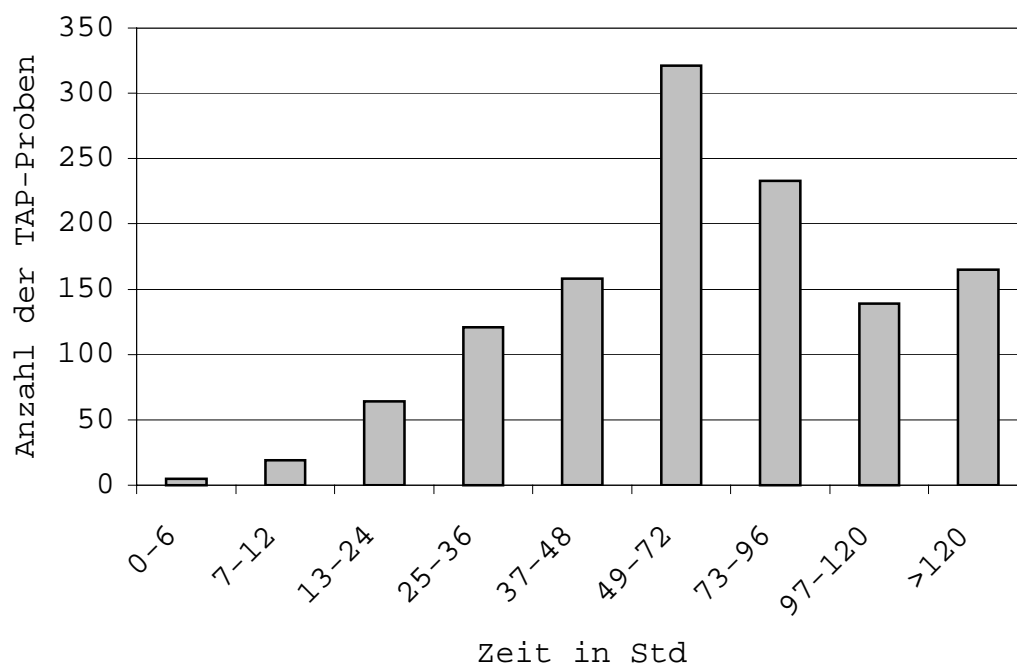


Abb. 2: Anzahl der Proben nach Zeit

Betrachtet man nur die Gruppe der Patienten mit Pankreatitis ohne Berücksichtigung der Kontrollgruppe so wurden die meisten Proben ebenfalls im Zeitintervall von 49 bis 72 Stunden nach Symptombeginn entnommen. Relevante Unterschiede im Zeitpunkt der Probenentnahme bei unterschiedlichen Genesen gab es nicht wie Tabelle 10 zeigt.

Tabelle 10: Anzahl der Proben je Zeitintervall nach Genese

Zeit [Stunden]	0- 6	7- 12	13- 24	25- 36	37- 48	49- 72	73- 96	97- 120	>120	Gesamt
Gesamt	5	15	52	104	131	243	164	103	118	935
Alkohol	1	7	16	45	41	82	57	34	41	324
Biliär	2	5	18	36	50	99	67	45	55	377
Übrige	2	3	18	23	40	62	40	24	22	234

3.2.3 Maximale TAP-Konzentrationen im Urin

Die maximalen TAP-Konzentrationen im Urin unabhängig von der Zeit der Entnahme erreichten je nach Zentrum zwischen 24,012 nmol/l (Helsinki) und 39,064 nmol/l (Ulm) im Median.

Tabelle 11 zeigt die Verteilung im einzelnen.

Tabelle 11: Maximale TAP-Konzentration im Urin [nmol/l]

Quantile	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Helsinki	5,8496	9,098	24,012	57,362	117,0904
Liverpool	4,432	13,124	30,02	49,488	124,768
Mater	3,4368	5,3	30,1	55,048	83,9904
Ulm	6,84	14,156	39,064	83,254	127,144

3.2.4 Maximale TAP-Konzentrationen nach Genese

Der Median der maximalen TAP-Konzentrationen lag bei alkoholischer Genese bei 51,962 nmol/l (10%-Quantile 8,5264 nmol/l; 90%-Quantile 165,3692 nmol/l), bei biliärer Genese bei 32,376 nmol/l (10%-Quantile 6,78 nmol/l; 90%-Quantile 126,7096 nmol/l). Bei Pankreatitiden anderer Ursache lag der Median der maximalen TAP-Konzentration bei 21,558 nmol/l (10%-Quantile 4,8896 nmol/l; 90%-Quantile 117,1744 nmol/l).

Tab 12: Maximale TAP-Werte im Urin nach Genese;
Werte in nmol/l

Quantile	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Alkohol	8,5264	25,119	51,962	91,039	165,3692
Biliär	6,78	19,57	32,376	50,1	126,7096
Andere	4,8896	13,091	21,558	53,547	117,1744

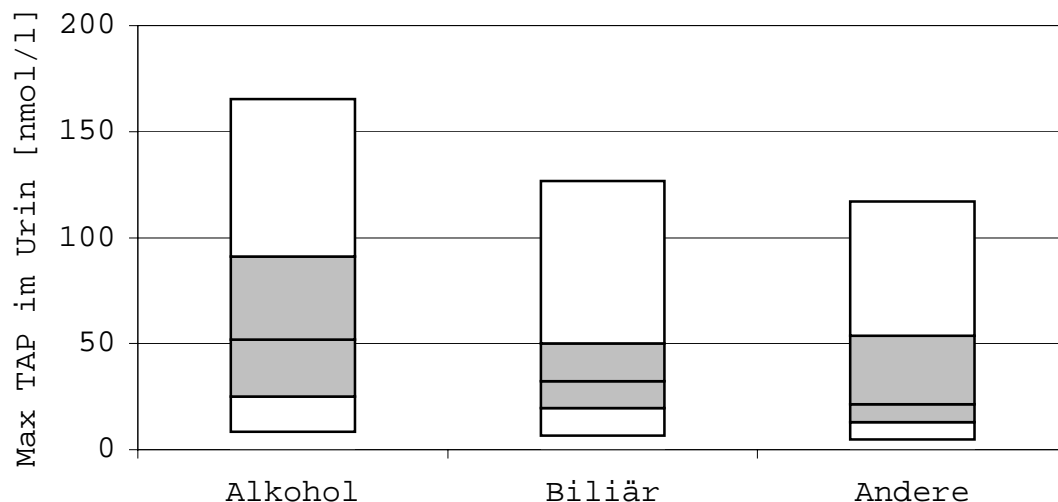


Abb. 3:
Maximale TAP-Werte im Urin in Abhängigkeit zur Genese;
10,0%-Quantile, 25,0%-Quantile, Median, 75,0%-Quantile und
90,0%-Quantile

3.2.5 Maximale TAP-Konzentrationen nach Schwere

In der Kontrollgruppe lag der Median der maximal gemessenen TAP-Konzentration bei 14,888 nmol/l, die 10%-Quantile bei 2,524 nmol/l und die 90%-Quantile bei 52,788 nmol/.

Im Gegensatz dazu lag bei der Gruppe mit leichter (schwerer) Pankreatitis der Median bei 30,104 nmol/l (89,184 nmol/l), die 10%-Quantile bei 6,5004 nmol/l (27,6 nmol/l) und die 90%-Quantile bei 100,7004 nmol/l (334,6928 nmol/l). Tabelle 13 zeigt die Werte im einzelnen.

Tabelle 13:

Maximale TAP-Konzentrationen [nmol/l] nach Schwere

Quantile	10,00%	25,00%	Median	75,00%	90,00%
Kontrollgruppe	2,524	5,212	14,888	27,236	52,788
Milde AP	6,5004	14,218	30,104	49,671	100,7004
Schwere AP	27,6	51,304	89,184	147,45	334,6928

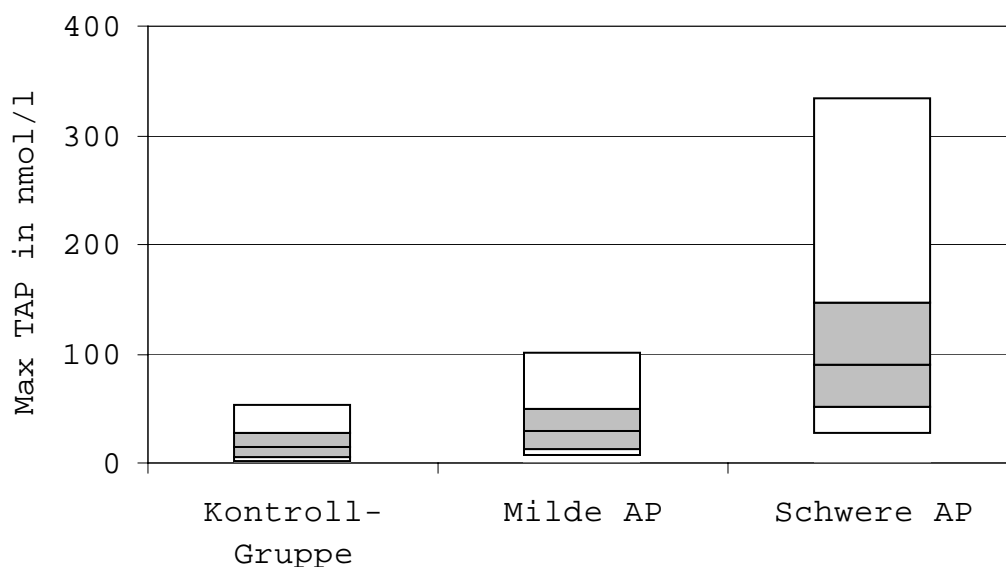


Abb. 4: Maximale TAP-Konzentrationen nach Schwere (10,0%-Quantile, 25%-Quantile, Median, 75%-Quantile, 90%-Quantile)

3.2.6 Zeitliches Profil maximaler TAP-Konzentrationen

3.2.6.1 Zeit-Profil maximaler TAP-Konzentration nach Klinik

In Liverpool und Helisinki wurden die maximalen TAP-Konzentrationen im Urin im Zeitraum 25 bis 36 Stunden nach Symptombeginn gemessen. In Dublin erreichten die meisten Patienten die maximal gemessene Konzentration im Zeitintervall 13 - 24 Stunden, während in Ulm die maximalen Werte später, nämlich im Intervall 37 - 48 Stunden gemessen wurden.

Die Verteilung im einzelnen zeigt Abbildung 5.

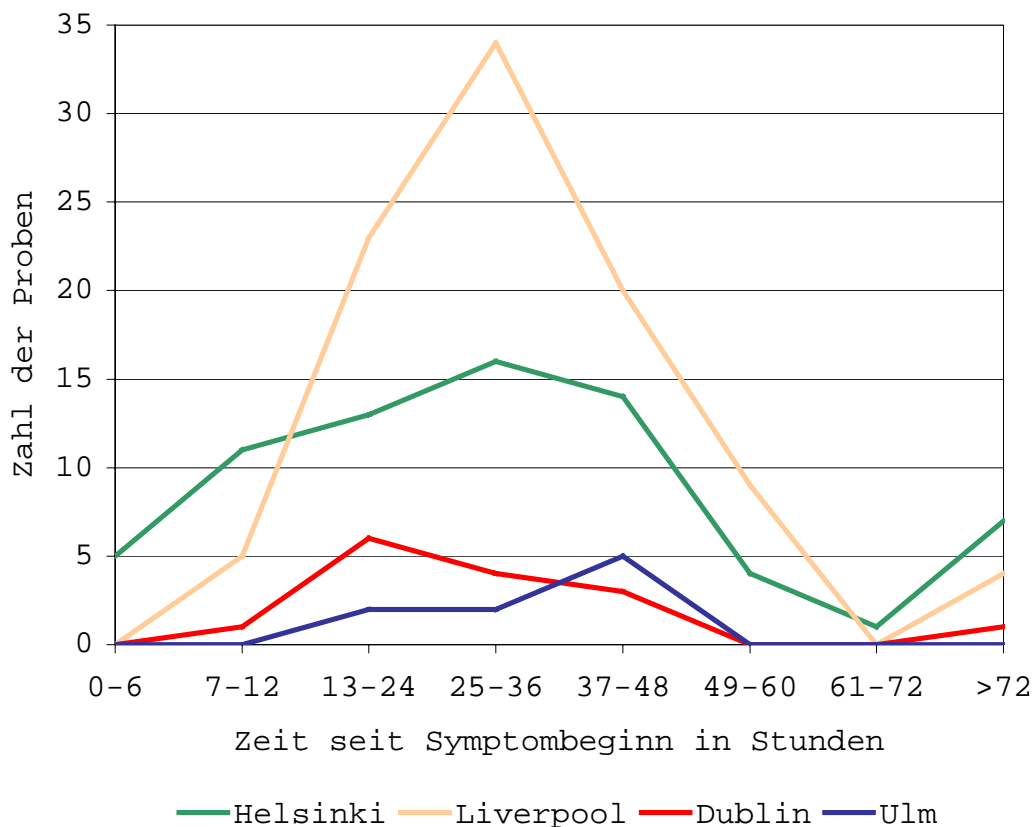


Abb. 5:

Zeit von Symptombeginn bis zur maximalen TAP-Konzentration im Urin in den vier Kliniken

3.2.6.2 Zeit-Profil maximaler TAP-Konzentration nach Schwere

In der Gruppe der leichten wie auch in Gruppe der schweren akuten Pankreatitiden erreichten die meisten Patienten maximale TAP-Konzentrationen im Urin im Zeitintervall 25 - 36 Stunden nach Symptombeginn.

Die meisten Proben mit maximaler TAP-Konzentration lagen bei der Kontrollgruppe im Bereich 49 - 60 Stunden. Die zeitliche Verteilung aller Proben mit maximaler TAP-Konzentration zeigt Abbildung 6.

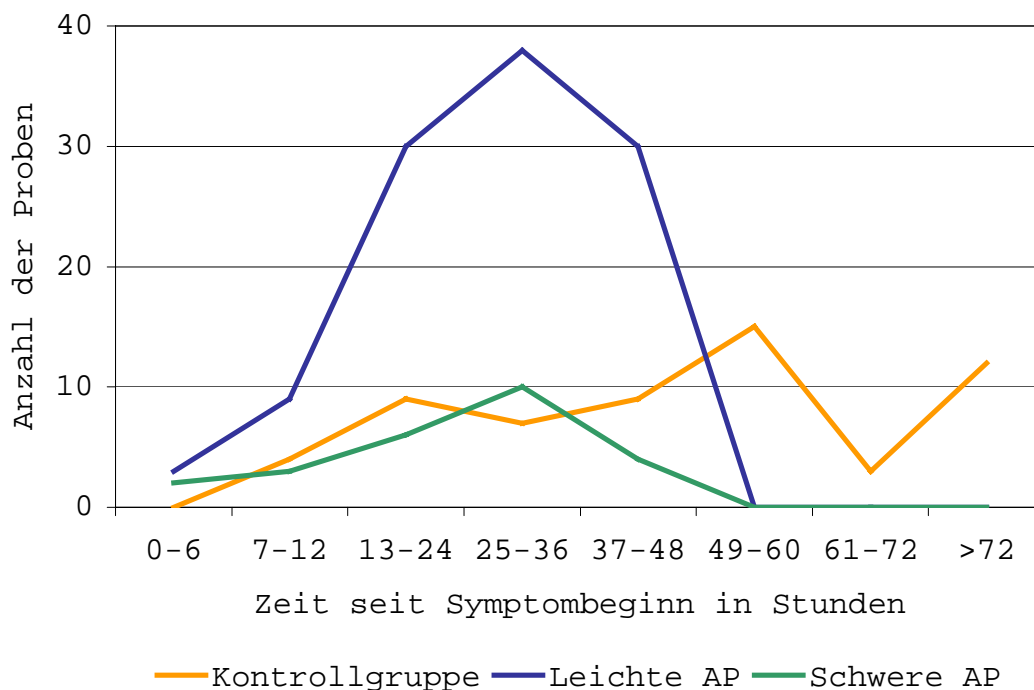


Abb. 6: Zeitraum von Symptombeginn bis zur maximalen TAP-Konzentration im Urin nach Schwere.

3.2.6.3 Zeit-Profil maximaler TAP-Konzentration nach Genese

Innerhalb der Pankreatitisgruppe (leichte und schwere AP, keine Kontrollpatienten) wurden die meisten Maximalkonzentrationen bei alkoholischer Genese etwas früher

gemessen als bei biliärer Genese (alkoholisch Genese 25-36 Stunden, biliäre Genese 37-48 Stunden). Bei Pankreatitiden anderer Genese fanden sich die meisten Maximalwerte bereits 13 -24 Stunden nach Symptombeginn.

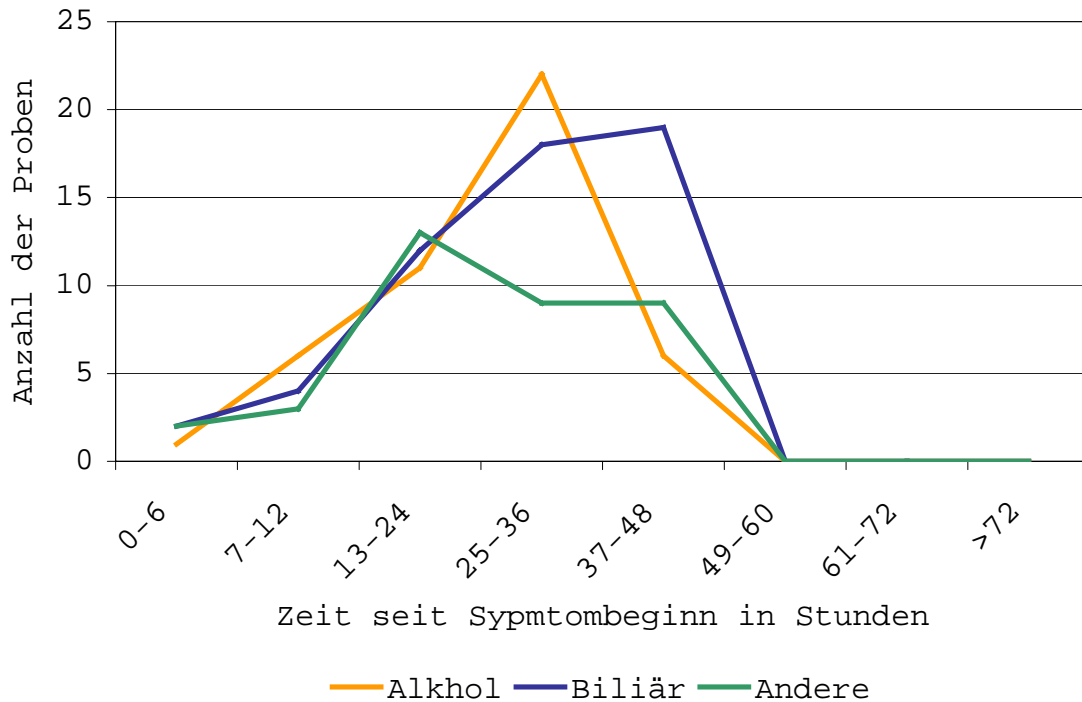


Abb. 7: Zeitraum von Symptombeginn bis zur maximalen TAP-Konzentration im Urin nach Genese

3.2.7 Zeitliches Profil der TAP-Konzentrationen

Sowohl bei schwerer als auch bei leichter akuter Pankreatitis zeigt sich ein Gipfel der TAP-Konzentrationen 6-12 Stunden nach Symptombeginn. Dieser Anstieg der TAP-Konzentration fehlt in der Kontrollgruppe.

In der Gruppe der schweren akuten Pankreatitiden findet sich zusätzlich ein zweiter Gipfel zwischen 37 und 72 Stunden. Die Mittelwerte der TAP-Konzentrationen in ihrem zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 8 dargestellt.

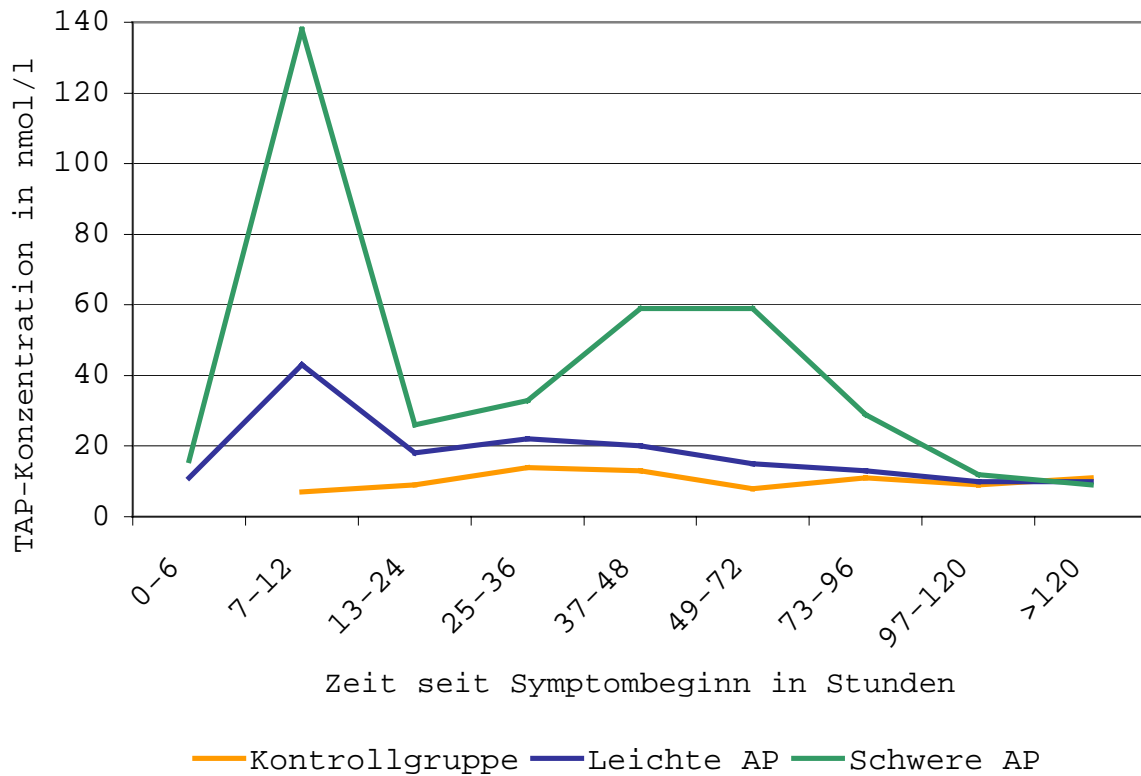


Abb. 8: Zeit-Profil der mittleren TAP-Konzentration im Urin nach Schwere

3.3 Amylase

3.3.1 Maximale Amylase-Konzentrationen im Serum

Maximale Serumkonzentrationen unabhängig von Zeit und Ätiologie betragen in Ulm im Median 1027 IU/l, Minimum wie auch 10.0% Quantile lagen bei 78 IU/l, 25.0%-Quantile bei 209 IU/l, 75.0%-Quantile bei 1667 IU/l, 90.0%-Quantile sowie Maximalwert bei 3389 IU/l.

3.3.2 Maximale Amylase-Konzentrationen nach Zentrum

Die höchsten Werte wurden in Helsinki gemessen (Median 1517 IU/L), die niedrigsten in Liverpool (Median 255 IU/L). Tabelle 14 zeigt die Verteilung auf die anderen Zentren.

Tab 14:

Maximal erreichte Amylase-Konzentrationen im Serum,
Werte in IU/l

Quantile	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Helsinki	187,3	520,75	1517	3323,25	7521,4
Liverpool	0	6,4	255	790	1357
Mater	0	73	1179	2088	5476,8
Ulm	78	209	1027	1667	3389

3.3.3 Maximale Amylase-Konzentrationen nach Genese

Die maximal erreichten Amylase-Konzentrationen lagen bei alkoholischer Genese (Median 1438 nmol/l) höher als bei biliärer (Median 806 nmol/l). Pankreatitiden anderer Genese lagen dazwischen (Median 1107 nmol/l).

Tab 15:

Maximal erreichte Amylase-Konzentrationen im Serum nach Genese, ohne Kontrollgruppe, Werte in IU/l

	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Alkohol	241,4	702,5	1438	2173	3980,5
Biliär	109,4	218	806	1357	4612,8
Andere Ursachen	121,2	397	1107	2663	7274,2

3.3.4 Maximale Amylase-Konzentrationen nach Schwere

Unterschiede zeigten sich bei der maximal gemessenen Amylasekonzentration im Serum im Hinblick auf den Verlauf. Bezogen auf die Schwere der Erkrankung ergaben sich für die maximalen Amylase-Konzentrationen folgende Werte:

Tabelle 16:

Maximal erreichte Amylase-Werte nach Schwere der AP
Werte in nmol/l

Quantile	10,0%	25,0%	Median	75,0%	90,0%
Kontrollgruppe	0	0	57	293	764
Milde AP	123,8	307	873	1999	4601
Schwere AP	499,6	967,5	1418	2237	14976

3.3.5 Zeit-Profil maximaler Amylase-Konz. nach Schwere

Die meisten maximalen Amylase-Konzentrationen wurden bei allen Patientengruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen. Bereits 12 Stunden nach Aufnahme war die Zahl der Maximalwerte stark abgefallen. Abbildung 9 zeigt die zeitliche Verteilung der Proben mit maximalen Amylase-Konzentrationen.

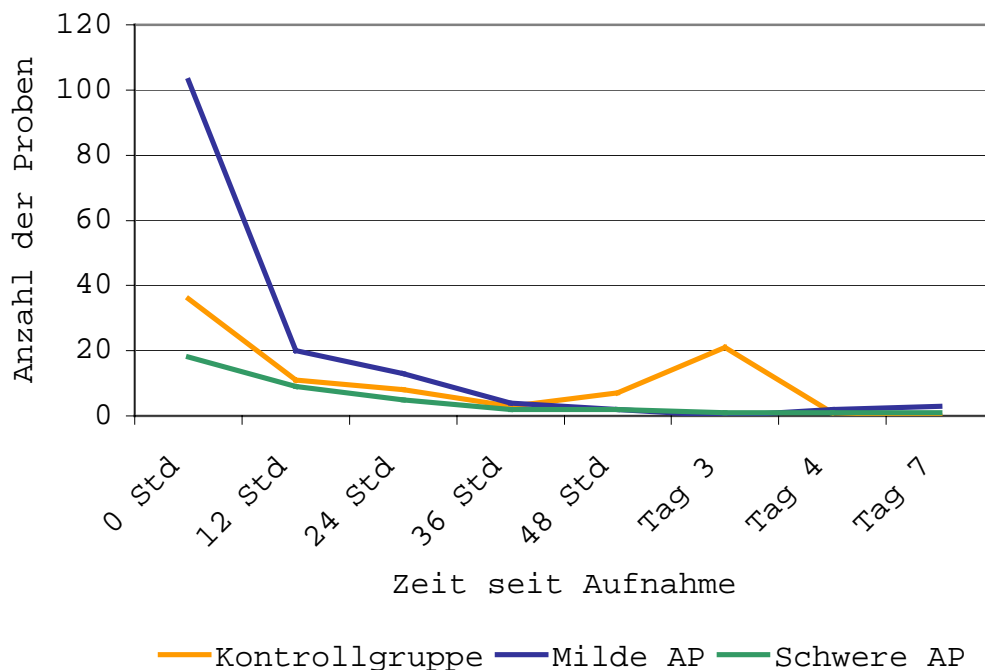


Abb. 9: Zeitraum von Symptombeginn bis zur maximalen Amylase-Konzentration im Serum nach Schwere.

3.3.6 Zeit-Profil maximaler Amylase-Konz. nach Genese

Unabhängig von der Ätiologie der Pankreatitis werden die meisten maximalen Amylase-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen. Danach zeigt sich ein deutlicher Abfall.

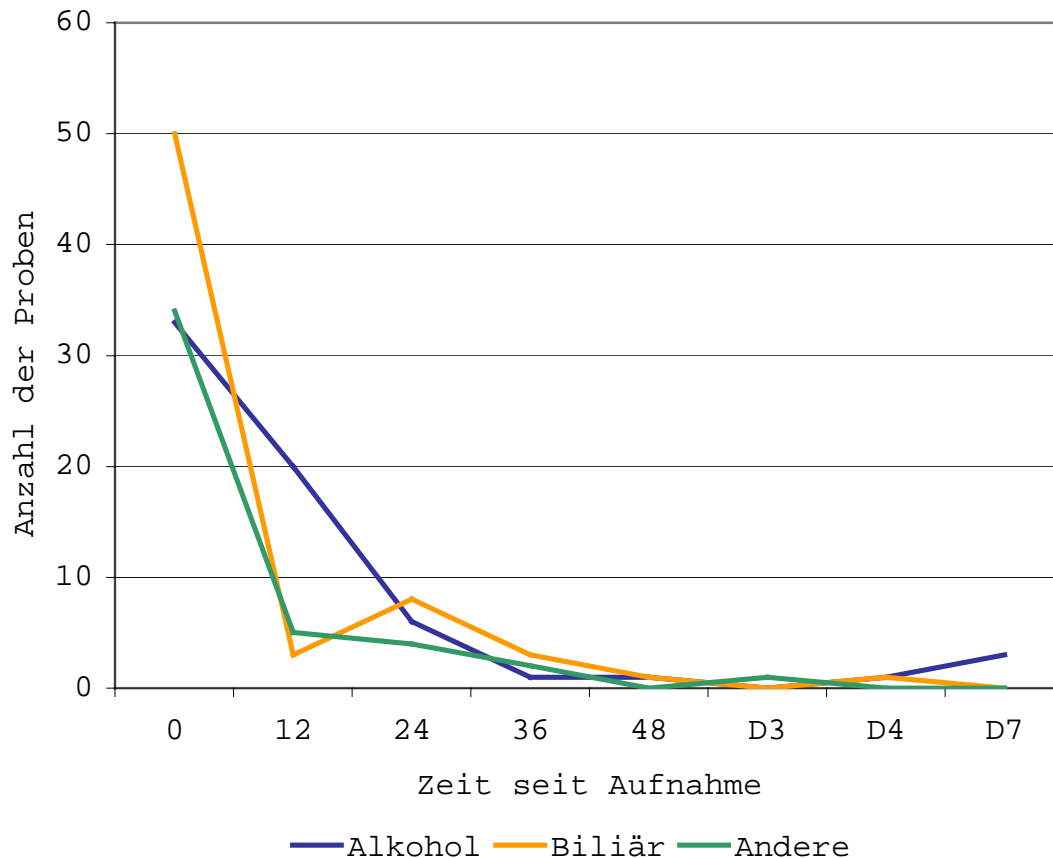


Abb. 10: Zeitraum von Symptombeginn bis zur maximalen Amylase-Konzentration im Serum nach Ätiologie.

3.3.7 Zeit-Profil mittlerer Amylase-Konz. nach Schwere

Trägt man den Mittelwert aller gemessenen Amylase-Konzentrationen im Serum gegen die Zeit auf, zeigt sich ebenso ein deutlicher Abfall innerhalb von 24 bis 49 Stunden. Die genaue zeitliche Verteilung ist aus Abbildung 11 ersichtlich.

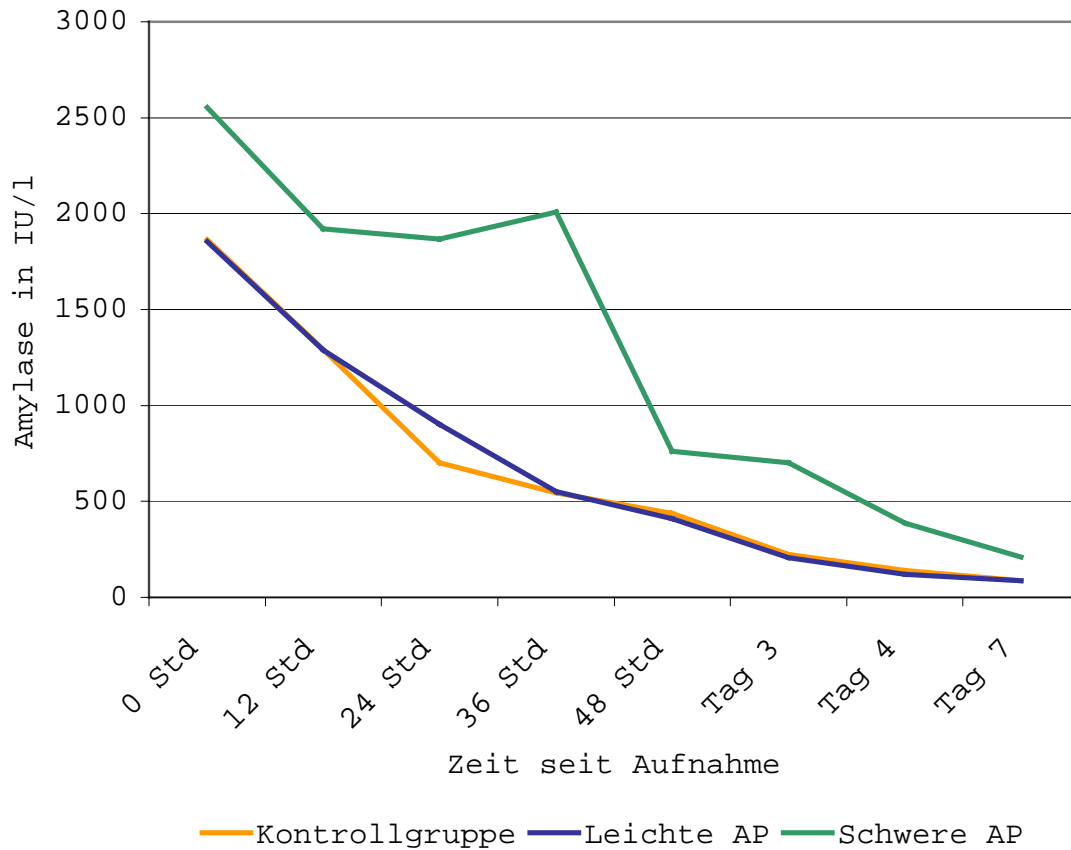


Abb. 11: Zeit-Profil der Mittelwerte der Amylase-Konzentrationen im Serum nach Schwere

3.4 CRP

3.4.1 Zeit-Profil der CRP-Konzentration nach Schwere

Trägt man die mittleren CRP-Konzentrationen im Plasma gegen die Zeit auf, zeigten sich keine deutlichen Gipfel. Zwischen den Konzentrationen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit leichter akuter Pankreatitis zeigten sich nur geringe Unterschiede. Die mittlere CRP-Konzentration der Gruppe mit schwerer Pankreatitis lag deutlich höher wie aus Abbildung 12 ersichtlich ist.

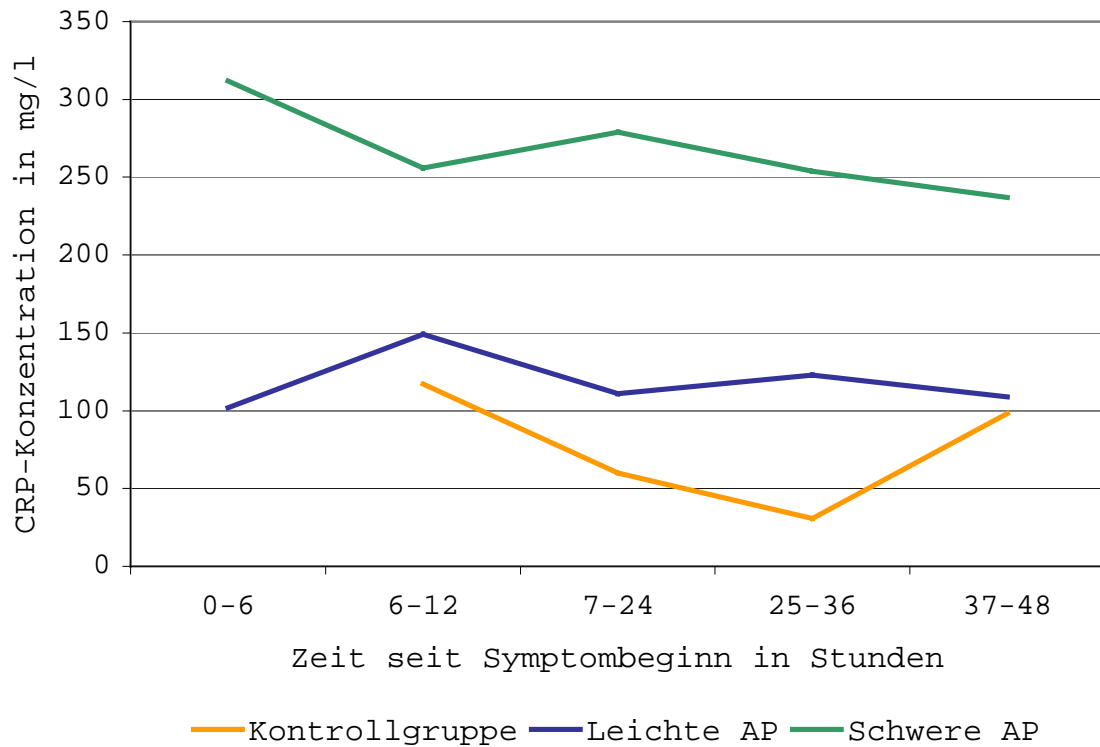


Abb. 12: Zeitliches Profil des Mittelwerts der CRP-Konzentrationen im Plasma nach Schwere

3.5 Diagnostischer Wert und prognostische Vorhersagekraft

3.5.1 Diagnostischer Wert von TAP

Vergleicht man die TAP-Konzentrationen im Urin bei Aufnahme der Patienten, lag der Median der Kontrollgruppe bei 4,838 nmol/l, bei der Gruppe mit akuter Pankreatitis bei 12,232 nmol/l. Innerhalb der aP-Gruppe kann man zwischen schwerer aP mit einem Median von 31,305 nmol/l und leichter akuter Pankreatitis mit einem Median von 9,146 nmol/l unterscheiden. In Tabelle 17 wurden die TAP-Konzentrationen bei Aufnahme der drei Patientengruppen (leichte aP, schwere aP, Kontrollgruppe) gegeneinander aufgestellt. In Tabelle 18 wurde die Gruppe der an akuter Pankreatitis erkrankten Patienten mit der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 17:

TAP-Konzentrationen im Urin bei Aufnahme, Werte in nmol/l

Quantile	10.0%	25.0%	Median	75.0%	90.0%
Milde AP	0,9	2,432	9,146	23,612	49,619
Schwere AP	2,248	9,9375	31,305	92,6965	156,736
Kontrollgruppe	0,9	2,263	4,838	14,833	41,4152

Tabelle 18:

TAP-Konzentrationen im Urin bei Aufnahme, Vergleich Pankreatitis- gegen Kontrollgruppe; Werte in nmol/l

Quantile	10.0%	25.0%	Median	75.0%	90.0%
Pankreatitisgruppe	0,9	2,808	12,232	30,46	68,2686
Kontrollgruppe	0,9	2,263	4,838	14,833	41,4152

Aufgrund dieser Daten konnte bei einem Cutoff von 60 nmol/l mit einer Sensitivität von 21 % und einer Spezifität von 87% zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus zwischen akuter Pankreatitis und Kontrollgruppe unterschieden werden. Der positive Vorhersagewert lag bei 81% und der negative Vorhersagewert bei 31%.

Bei einem Cutoff von 30 nmol/l ergibt sich eine Sensitivität von 32%, eine Spezifität von 82%, ein positiver Vorhersagewert von 82% und ein negativer Vorhersagewert von 33%. Bei einem Cutoff von 15 nmol/l steigt die Sensitivität auf 50%, die Spezifität sinkt auf 70%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 80%, der negative Vorhersagewert bei 36%.

3.5.2 Prognostische Vorhersagekraft von TAP

Zwischen milder und schwerer akuter Pankreatitis kann zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme mit einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 48 % unterschieden werden, bei

einem Cutoff von 10 nmol/l. Der positive Vorhersagewert liegt bei 25 %, der negative Vorhersagewert bei 90 %.

Bei einem Cutoff von 25 nmol/l lag die Sensitivität bei 62 %, die Spezifität bei 69 %, der positive Vorhersagewert bei 31 %, der negative Vorhersagewert bei 89 %.

Die folgende Tabelle 19 zeigen die prognostische Vorhersagekraft (milde gegen schwere akute Pankreatitis) der TAP-Konzentration im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten nach Symptombeginn.

Tabelle 19: Prognostische Eigenschaften von TAP

Zeit	Cutoff	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
12 Std	12	71	62	50	80
12 Std	60	100	0	35	-*
24 Std	15	76	57	35	89
24 Std	25	64	73	42	87
24 Std	60	41	86	47	83
36 Std	15	72	51	27	88
36 Std	25	61	63	30	87
36 Std	60	36	80	31	83
48 Std	15	73	52	27	88
48 Std	25	61	65	31	87
48 Std	60	44	80	35	85
60 Std	15	72	55	28	89
60 Std	25	62	69	33	88
60 Std	60	44	82	38	86

Cutoff in nmol/l

Sensitivität und Spezifität in Prozent

PPV: Positive Predictive Value = positiver Vorhersagewert

NPV: Negative Predictive Value = negativer Vorhersagewert

* der negative Vorhersagewert kann bei einer Spezifität von 0 nicht berechnet werden

3.5.3 Prognostische Vorhersagekraft von APACHE II

Für den APACHE II Score ergab sich in unserer Studie 24 Stunden nach Aufnahme bei einem Cutoff von 8 eine Sensitivität von 0, eine Spezifität von 100%. Der positive Vorhersagewert lag bei 0 %, der negative Vorhersagewert bei 81 %.

Nach 48 Stunden lagen bei gleichem Cutoff die Sensitivität bei 62 %, die Spezifität bei 65 %, der positive Vorhersagewert bei 29%, der negative Vorhersagewert bei 88%.

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der akuten Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich nach wie vor um eine Erkrankung, bei der es zu schweren Verläufen mit teilweise tödlichem Ausgang kommen kann. Daher ist eine frühe Diagnostik und Schweregradabschätzung notwendig.

4.2 Patientencharakteristika im Vergleich zu früheren Studien

4.2.1 Alter

Betroffen sind vor allem Patienten mittleren Alters, wobei alle Altersgruppen betroffen sein können. In dieser Studie lag der Median bei 64 Jahren. Somit lag der Altersdurchschnitt etwas höher als in früheren Ulmer Studien (mittleres Alter 52 Jahre) [50].

4.2.2 Geschlecht

In unserer Studie erkrankten Frauen mit einem Anteil von 46,56 % nahezu gleich häufig wie Männer mit 53,44 %. In früheren Ulmer Studien lag der Anteil der Frauen um 34 %, der Männeranteil um 66 % [50, 62].

4.2.3 Ätiologie

Als Ursachen der Erkrankung ließen sich Alkohol und eine biliäre Genese mit jeweils 36,51 % gleich häufig eruieren. Andere Ursachen fanden sich bei 26,98 % der Patienten. Bei Männern stand Alkohol als Hauptursache im Vordergrund, bei Frauen waren biliäre Genese und andere Ursachen häufiger.

anderem von lokalen Faktoren (Ernährung, Alkoholkonsum) ab. Während einige Untersuchungen Gallensteine für 2/3 der Erkrankungen verantwortlich machen [3, 27], wird von einigen US-amerikanischen Autoren eine alkoholische Genese in bis zu 75 % angegeben [1, 47]. In Deutschland sind 45% der akuten Pankreatitiden auf Alkoholkonsum zurückzuführen, 39% sind biliärer Genese und 8% idiopathisch [35]. In Studien aus dem Jahr 1996 und 1998 lag in Ulm der Anteil der Alkoholbedingten Erkrankungen bei etwa 50%, die Häufigkeit biliärer Ursachen bei ca. 31%, andere Ursachen 8%, idiopathisch 11% [50, 62]. In diesen beiden Studien war der Anteil der Männer höher als in unserer Studie. Da bei Männern eine alkoholische Genese häufiger ist [15], hat ein höherer Anteil männlicher Patienten eine Zunahme alkoholischer Genese zur Folge.

4.3 Zusammenhang Anamnese - Verlauf

Unsere Ergebnisse geben keinerlei Hinweise darauf, daß die Schwere der akuten Pankreatitis mit einer früher durchgemachten akuten Pankreatitis in Zusammenhang steht. In der Gruppe der schweren AP fand sich häufiger eine negative Anamnese als bei mildem Verlauf. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant.

Nach unseren Ergebnissen haben frühere Erkrankungen des Gastro-Intestinal-Trakts ebenfalls keinen Einfluß auf den Verlauf.

4.4 Amylase und Lipase

Die Diagnose wird anhand der Klinik des Patienten zusammen mit den Konzentrationen von Amylase und Lipase im Serum zuverlässig gestellt [33].

Bei der heute gebräuchlichsten Methode zur Bestimmung der Amylase-Konzentration, der sog. Phadebas Methode, liegt der Normbereich bei 70-300 IU/l. Für die Diagnose einer akuten Pankreatitis wird von Werten >1.000-1.200 IU/l ausgegangen. Obwohl Amylase auch von zahlreichen anderen, extrapancreatischen Geweben gebildet werden kann, liegt sowohl Spezifität als auch Sensitivität der Serum-Amylase im Zusammenhang mit dem entsprechenden klinischen Bild weit über 90%. Problematisch ist allerdings der rapide Abfall der Sensitivität innerhalb der ersten 48 Stunden. Obwohl die Serum-Lipase-Werte im Verlauf etwas langsamer abfallen als die Amylase-Werte, ist auch hier die Sensitivität nach 4-5 Tagen recht gering [33]. Amylase und Lipase dienen nur der Diagnostik einer akuten Pankreatitis. Sie lassen keine Rückschlüsse auf deren Verlauf zu [33, 71] .

In unserer Studie kam es ebenfalls zu einem rapiden Abfall der Amylase innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn. Zwar lagen die Amylase-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der schweren akuten Pankreatitiden etwas höher als in der Gruppe der leichten Pankreatitiden. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant und eignet sich demzufolge nicht für eine prognostische Einschätzung.

Es wurde beschrieben, daß die Höhe vor allem der Amylasewerte mit der Etiologie in Zusammenhang steht. Laut Literatur finden sich bei alkoholbedingeter Pankreatitis geringere Amylase-Werte als bei biliärer Genese und damit eine geringere Sensitivität [28, 40].

In unseren Untersuchungen konnte diese Beobachtung nicht gemacht werden. Bei alkoholischer Genese lagen die maximal erreichten Amylase-Werte im Median bei 1438 IU/l und damit über den entsprechenden Werten biliärer Genese (806 IU/l)

bzw. anderer Ursachen (1107 IU/l). Auch der zeitliche Verlauf der Amylase-Konzentration war bei alkoholischer und biliärer Genese vergleichbar.

4.5 Gegenüberstellung Milde - Schwere AP

Während für die Diagnose der akuten Pankreatitis mit Amylase und Lipase geeignete Marker zur Verfügung stehen, gestaltet sich eine Prognose nach wie vor schwierig. Die Unterscheidung zwischen milder und schwerer Verlaufsform ist aber unerlässlich.

Die milde akute Pankreatitis ist mit einer minimalen Dysfunktion des Pankreas und einer unauffälligen Genesung assoziiert. Die klinischen Symptome bessern sich rasch auf Flüssigkeitsgabe.

Histologisch können auch bei einer milden akuten Pankreatitis unregelmäßige, mikroskopisch kleine Nekrosebereiche auftreten. Peripankreatische Fettgewebsnekrosen können präsent sein. Dennoch ist ein Übergang von einer leichten zu einer schweren Verlaufsform (wenngleich möglich) selten [4, 10].

80 % der akuten Pankreatitiden nehmen einen milden Verlauf. Bei 20 % kommt es zu einer schweren Verlaufsform. Die Letalität liegt insgesamt bei 10 % [58].

Im Gegensatz zur milden Pankreatitis ist eine schwere akute Pankreatitis mit einem Versagen der Pankreasfunktion und/oder lokalen Komplikationen wie Nekrose, Abszess oder Pseudozyste assoziiert. Bereits zu Beginn entstehen in 30-50% der Fälle Flüssigkeitsansammlungen um das Pankreas herum, die sich bei der Hälfte der Patienten spontan wieder zurückbilden. Es können sich daraus aber auch Pseudozysten oder bei Infektion ein Abszess entwickeln [4, 10]. Nekrosen entstehen meist innerhalb von 96 Stunden nach Symptombeginn [10].

Im Verlauf einer schweren Pankreatitis kann es zum Organversagen kommen [10].

Bei einer schweren Verlaufsform finden sich also bereits zu Beginn der Erkrankung Unterschiede gegenüber einer milden Verlaufsform. Mit einem geeigneten Marker ließen sich Patienten bei denen im Verlauf mit Komplikationen zu rechnen ist, frühzeitig identifizieren.

4.6 Marker

In der Vergangenheit wurden verschiedene Marker diskutiert. In unserer Studie wurden komplexe Scoring-Systeme wie Ranson und APACHE II, sowie Einzelmarker (CRP) untersucht. In der Literatur finden sich zahlreiche weitere Substanzen, mit deren Hilfe man mehr oder weniger erfolgreich versucht hat, den Verlauf einer akuten Pankreatitis vorherzusagen. Hierzu zählen PMN-Elastase, Phospholipase A₂, α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antiprotease, Harnstoff und Glukose [7, 18, 39, 62, 69].

4.6.1 TAP versus Ranson Score

Beim Ranson Score kann eine Aussage über die Schwere der Erkrankung erst nach einer Beobachtungszeit von 48 Stunden gemacht werden [7, 56, 58]. Zwar werden die Zeichen als positiv bewertet, sobald sie auftreten. Eine gravierende Flüssigkeitssequestration oder der Abfall des Hämatokrits treten häufig erst am Ende dieser 48 Stunden auf [7]. Ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen schließt sich aufgrund dieser 48 Stunden Frist aus. Häufig treten ernste Komplikationen bereits ein, noch ehe die vollständige Berechnung des Ranson Scores abgeschlossen werden kann [7]. Fraglich ist auch, welche Rolle der Zeitraum zwischen Symptombeginn und Aufnahme spielt.

Die Berechnung der Ranson Scores ist auf die ersten 48 Stunden beschränkt. Später kann keinerlei Aussage mehr über den Verlauf oder die Wirksamkeit der Therapie gemacht werden. Die Aussagekraft des Ranson Scores ist am besten bei Patienten mit zwei oder weniger bzw. sechs oder mehr positiven Zeichen. Während bei null bis zwei Punkten von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann, ist bei Patienten mit sechs oder mehr Punkten mit einem schweren Verlauf zu rechnen. Nur eine Minderheit erreichen jedoch Werte von sechs und mehr Punkten, bei der Mehrheit ergibt die Berechnung zwischen drei und fünf Punkten. In diesem Mittelfeld ist die Aussagekraft des Ranson Scores limitiert. Doch gerade in diesem Bereich bedarf es einer genaueren prognostischen Aussage [7].

Schwere gesundheitliche Beeinträchtigungen, die bereits vor dem Beginn der Erkrankung bestanden, werden im Ranson Score nicht berücksichtigt und schränken die Aussagekraft weiter ein [56].

Der Median der gemessenen TAP-Konzentrationen zeigte vor allem in der Gruppe der schweren AP einen deutlichen Gipfel im Zeitintervall sieben bis zwölf Stunden nach Symptombeginn. Dieser Gipfel zeigte sich auch in der Gruppe der Patienten mit leichter AP, wenn auch weniger ausgeprägt. In der Kontrollgruppe waren die Werte über den ganzen Beobachtungszeitraum nahezu konstant.

Zwar wurden die meisten Proben mit maximaler TAP-Konzentration zu späteren Zeiträumen entnommen (25-36 Stunden nach Symptombeginn). Dieses Phänomen lässt sich aber mit der Anzahl der entnommenen Proben erklären. Während in den im Zeitraum sieben bis zwölf Stunden nach Symptombeginn nur 19 Proben entnommen wurden, waren es im 25-36 Stunden-Intervall 121 Proben. Relativ zur Anzahl der entnommenen Proben fanden sich im Intervall Null bis Sieben Stunden mehr Proben mit maximalen TAP-Werten.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, daß Gipfel der TAP-Konzentration im Urin bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt nach Symptombeginn erreicht wird. Wünschenswert wäre eine größere Anzahl von Proben in den ersten zwölf Stunden nach Auftreten der Beschwerden. Da die meisten Patienten in diesem frühen Stadium noch keine ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, sind sie im Rahmen einer klinischen Studie nicht erreichbar. Die meisten Proben wurden 49 bis 72 Stunden nach Symptombeginn entnommen, hier fanden sich aber kaum noch Maximalwerte.

Betrachtet man die prognostische Qualität von TAP in den ersten Stunden nach Symptombeginn so kam unsere Studie zu dem Ergebnis, daß TAP als früher prognostischer Marker geeignet ist.

Bereits 12 Stunden nach Symptombeginn lassen sich bei einem Cutoff von 12 nmol/l mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 62% Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis erkennen.

24 Stunden nach Symptombeginn mit einem Cutoff von 15 nmol/l liegt die Sensitivität bei 76 % und die Spezifität bei 57%. Ein höherer Cutoff von 25 nmol/l (60 nmol/l) führt zu einer größeren Spezifität von 73 % (86 %) bei geringerer Sensitivität 64 % (41 %).

Mit Hilfe von TAP können also verlässliche Aussagen bereits zu Zeitpunkten gemacht werden, bei denen die Berechnung des Ranson Scores noch nicht abgeschlossen ist.

4.6.2 TAP versus APACHE II Score

Der APACHE II Score hat den Vorteil, daß die Berechnung innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen werden kann. Es ist das einzige Klassifikationssystem, das nicht nur die Schwere der aktuellen Erkrankung, sondern auch die Konstitution des

Patienten und damit seine Widerstands-Fähigkeit mit einbezieht [7, 36].

APACHE II ist ein akkurates und reproduzierbares Klassifikationssystem, das sowohl Patienten mit schweren Verlaufsformen identifiziert als auch eine Kontrolle der Behandlung ermöglicht. Im Gegensatz zum Ranson-Score kann APACHE II über jeden beliebigen Zeitraum von 24 Stunden berechnet werden [7, 56]. Treten Komplikationen auf so können Patienten durch eine erneute Berechnung des APACHE II Scores angemessen klassifiziert werden [36].

Betrachtet man den prognostischen Wert des APACHE II Scores 48 Stunden nach Symptombeginn so zeigt sich in unserer Studie bei einem Cutoff von 8 eine Sensitivität von 62%, Spezifität von 65%, PPV 29% und NPV 88%. Im Vergleich dazu erreichte TAP bereits 24 Stunden nach Symptombeginn eine Sensitivität von 64%, Spezifität von 73%, PPV 42%, NPV 87% bei einem Cutoff von 25 nmol/l. Mit Hilfe von TAP kann also bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Verlauf eingeschätzt werden. Zudem bietet TAP gegenüber APACHE II vor allem für die klinische Praxis den Vorteil, daß keine aufwendigen Berechnungen notwendig sind.

4.7 TAP-Abhängigkeit von Genese

Im Hinblick auf die Genese zeigt TAP keinerlei Unterschiede. Zwar wurden bei alkoholischer Genese mit 51,962 nmol/l im Median höhere TAP-Konzentrationen gemessen als bei biliärer (32,376 nmol/l) oder anderer Genese (21,558 nmol/l). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch in der zeitlichen Entwicklung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die meisten Proben mit maximalen TAP-Werten fanden sich im Bereich 13-60 Stunden nach Symptombeginn. Nach 60 Stunden wurden keine Maximalwerte mehr gemessen.

4.8 Schlußfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß TAP hinsichtlich Sensitivität und Spezifität mit den derzeit verwendeten Scoring Systemen vergleichbar ist. Wünschenswert wäre eine Untersuchung mit einer höheren Probenzahl innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Beginn der Symptomatik. Dies ist nur schwer zu erreichen, da die meisten Patienten zu diesem frühen Zeitpunkt noch nicht in einer Klinik aufgenommen sind. Die Berechnung des Ranson Scores ist 48 Stunden nach Symptombeginn abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt kann die Prognose des Patienten sowohl mit TAP wie auch mit Ranson oder APACHE II Score gleich zuverlässig abgeschätzt werden. TAP bietet allerdings den Vorteil, daß die Bestimmung zahlreicher Parameter und eine aufwendige Berechnung wegfällt. Zu früheren Zeitpunkten ist TAP in der Lage, den APACHE II Score mit gleichwertiger Sensitivität und Spezifität zu ersetzen. Aufgrund unserer Ergebnisse sollte die einfache Bestimmung dieses Pankreas-spezifischen Moleküls meiner Meinung nach Einzug in die Klinik erhalten.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden von Oktober 1997 bis September 1998 in vier Kliniken (Mater Hospital, Dublin, Ireland; Royal Liverpool University Hospital, UK; University Hospital of Helsinki, Finland; Universitätsklinik Ulm, Deutschland) 274 Patienten mit akuten Bauchschmerzen erfaßt. 37 Patienten litten unter schwerer akuter Pankreatitis, 152 unter leichter akuter Pankreatitis. Die Kontrollgruppe bestand aus 85 Patienten.

Alter und Geschlecht der Patienten sowie Genese der akuten Pankreatitis waren mit früheren Studien vergleichbar. Untersucht wurden Blut- und Urin-Proben zu definierten Zeitpunkten im Hinblick auf Amylase, Lipase, CRP (C-Reaktives Protein) und TAP (Trypsinogen-Aktivations-Peptid). APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) und Ranson Score wurden berechnet.

Die von uns gemessenen Amylase-Werte bestätigten die Ergebnisse früherer Autoren im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf. Auch in unserer Studie kam es zu einem Abfall der Amylase-Konzentrationen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn. Allerdings konnten wir den Zusammenhang zwischen Höhe der Amylase-Konzentration und Ätiologie nicht bestätigen. Im Unterschied zur Literatur lagen in unserer Studie die Amylase-Werte bei alkoholischer Genese über denen bei biliärer Genese.

TAP-Bestimmung erfolgt im Urin, einem einfach zu erhaltenden Substrat. Mit dem hier verwendeten Enzym-Assay steht eine geeignete Meßmethode zur Bestimmung der TAP-Konzentration zur Verfügung.

Vergleicht man TAP mit den etablierten Scoring Systemen Ranson und APACHE II so deutet diese Studie darauf hin, daß die TAP-Konzentration im Urin den aufwendigen Scoring-Systemen zu frühem Zeitpunkt in der Vorhersage des Schweregrades überlegen ist.

Die prognostische Qualität von TAP einerseits und APACHE II und Ranson Score andererseits waren gleichwertig. Da TAP bereits zu Beginn der Erkrankung Maximalwerte erreicht können Aussagen über die Prognose bereits zu einem früheren Zeitpunkt gemacht werden.

Die Anzahl der Proben innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Symptombeginn war gering, da die meisten Patienten erst später in eine der Kliniken eingewiesen wurden.

Eine Untersuchung mit einer größeren Anzahl von Proben innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn wäre wünschenswert, um genauere Aussagen über die TAP-Konzentrationen in diesem Zeitraum zu erhalten.

Unterschiede in der TAP-Konzentration bezüglich Ätiologie oder Geschlecht waren nicht feststellbar.

Da alle Scoring-Systeme mit einer aufwendigen und zeit-aufwendigen Berechnung verbunden sind, hat TAP als Einzelwert in der klinischen Praxis deutliche Vorteile.

Bei TAP handelt es sich um einen zuverlässigen, Pankreas-spezifischen Marker, der seinen Weg in das Management von Patienten mit akuter Pankreatitis finden sollte.

6 Literatur

- [1] Agarwal N, Pitchumoni CS
Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis
Pancreas; 1986; 1: 69-73

- [2] Alvarez C, Fasano A, Bass BL
Acute Effects of Bile Acids on the Pancreatic Duct
Epithelium in Vitro
J Surg Res; 1998; 74: 43-46

- [3] Balmey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC
Prognostic factors in acute pancreatitis
Gut; 1984; 25: 1340-1346

- [4] Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E
Imaging and Intervention in Acute Pancreatitis
Radiology; 1994; 193: 297-306

- [5] Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC
Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing
Prognosis
Radiology; 1990; 174: 331-336

- [6] Banerjee AK, Steele RJC
Current views on the pathophysiology of acute biliary
pancreatitis
Gut; 1995; 36: 803-805

- [7] Banks PA
Predictors of Severity in Acute Pancreatitis
Pancreas; 1991; 6.Suppl.1: 7-12

- [8] Bem J, Bradley III EL
Subcutaneous Manifestations of Severe Acute Pancreatitis
Pancreas; 1998; 16: 551-555
- [9] Bjornson HS
Pancreatic „Abscess“: Diagnosis and Management
Pancreas; 1991; 6.Suppl.1: 31-36
- [10] Bradley III EL
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; 1993; 128: 586-590
- [11] Büchler, Uhl, Malfertheiner
Pankreaserkrankungen
Basel, Schweiz; Karger-Verlag; 1996: 12
- [12] Büchler, Uhl, Malfertheiner
Pankreaserkrankungen
Basel, Schweiz; Karger-Verlag; 1996: 14-19
- [13] Büchler, Uhl, Malfertheiner
Pankreaserkrankungen
Basel, Schweiz; Karger-Verlag; 1996: 20-24
- [14] Büchler, Uhl, Malfertheiner
Pankreaserkrankungen
Basel, Schweiz; Karger-Verlag; 1996: 42-51

- [15] Cavallini G, Riela A, Brocco G, Bertelli G, Falconi M, Micciolo R, Pederzoli P, Scuro LA
Epidemiology of Acute Pancreatitis
In
Beger HG, Büchler M (Hrsg)
Acute Pancreatitis
Berlin, Heidelberg, New York; Springer; 1987: 25-31
- [16] Chiari H
Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas
Z Heilk; 1986; 17: 69-96
- [17] Clavien PA, Hauser H, Meyer P, Rohner A
Value of Contrast-Enhanced Computerized Tomography in
the Early Diagnosis and Prognosis of Acute Pancreatitis
Am J Surg; 1988; 155: 457-466
- [18] Fan S, Lai ECS, Mok FPT, Lo C, Zheng S, Wong J
Prediction of the Severity of Acute Pancreatitis
Am J Surg; 1993; 166: 262-269
- [19] Fedorak IJ, Ko TC, Djuricin G, McMahon M, Thompson K,
Prin RA
Secondary pancreatic infections: Are they distinct
clinical entities?
Surgery; 1992; 112: 824-831
- [20] Fernandez-del Castillo C, Schmidt J, Warshaw AL, Rattner DW
Interstitial protease activation is the central event in
progression to necrotizing pancreatitis
Surgery; 1994; 116: 497-504

- [21] Fernandez-del Castillo C, Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Jehanli A, Patel G, Hermon-Taylor J, Warshaw AL
Generation and possible significance of trypsinogen activation peptides in experimental acute pancreatitis of the rat
Pancreas; 1992; 7: 263-270
- [22] Foitzik T, Bassi DG, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL, Rattner DW
Intravenous Contrast Medium Impairs Oxygenation of the Pancreas in Acute Necrotizing Pancreatitis in the Rat
Arch Surg; 1994; 129: 706-711
- [23] Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL
Intravenous Contrast Medium Accentuates the Severity of Acute Necrotizing Pancreatitis in the Rat
Gastroenterology; 1994; 106: 207-214
- [24] Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Lewandrowski KB, Rattner DW, Herfarth C, Warshaw AL
Trypsinogen activation peptides in acute pancreatitis. Experimental data and clinical implications
Chirurg; 1994; 65: 186-189
- [25] Foitzik T, Lewandrowski KB, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw LA
Evidence for extraluminal trypsinogen activation in three different models of acute pancreatitis
Surgery; 1994; 115: 698-702

-
- [26] Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M
Percutaneous CT-Guided Catheter Drainage of Infected Acute Necrotizing Pancreatitis: Techniques and Results
American Journal of Radiology; 1998; 170: 969-975
- [27] Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanly A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Mausten BM, Imrie CW, Hermon-Taylor J
Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis
Lancet; 1990; 335: 4-7
- [28] Gumaste VV, Dave PB, Weissman D, Messer J
Lipase/Amylase Ratio: A New Index That Distinguishes Acute Episodes of Alcoholic From Nonalcoholic Actue Pancreatitis
Gastroenterology; 1991; 101: 1361-1366
- [29] Heath DI, Wilson C, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW
Trypsinogen activation peptide (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histological confirmed pancreatic necrosis.
Gut; 1994; 35: 1311-1315
- [30] Hurley P, Cooke A, Jehanli A, Austen BM, Hermon-Taylor J
TAP assay: a novel immunoassay specific for free trypsinogen activation peptides reporting pathological trypsinogen activation
Gastroenterology; 1988; 94: A198
- [31] Isenmann R, Büchler MW
Infection and acute pancreatitis
Br J Surg; 1994; 81: 1707-1708

- [32] Johnson CD, Stephens DH, Sarr MG
CT of Acute Pancreatitis: Correlation Between Lack of
Contrast Enhancement and Pancreatic Necrosis
AJR; 1991; 156: 93-5
- [33] Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G,
Mössner J
A Comparison of Lipase and Amylase in the Diagnosis of
Acute Pancreatitis in Patients with Abdominal Pain
Pancreas; 1998; 16: 45-49
- [34] Kitagawa M, Naruse A, Ishiguro H, Hayakawa
Pharmaceutical development for Treating Pancreatic
Disease
Pancreas; 1998; 16: 427-431
- [35] Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F
Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity
Gut; 1995; 37: 565-567
- [36] Larvin M, McMahon MJ
APACHE II Score for Assessment and Monitoring of Acute
Pancreatitis
Lancet; 1989; 22: 201-204
- [37] Layer P, Rosien U
Akute Pankreatitis
In: Layer P, Rosien U, Goebell H
Gastroenterologie
München, Wien, Baltimore; Urban&Schwarzenberg; 1996:
467-474

- [38] Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM
Akute pancreatitis and its centenary: the contribution
of Reginald Fitz
Ann Surg; 1990; 212: 109-113
- [39] Leese T, Shaw D, Holliday M
Prognostic markers in acute pancreatitis: can pancreatic
necrosis be predicted?
Ann R Coll Surg; 1988; 70: 227-232
- [40] Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T
Serum Phospholipase A₂, Amylase, Lipase and Urinary
Amylase Activities in Relation to the Severity of Acute
Pancreatitis
Eur J Surg; 1997; 163: 915-922
- [41] McFadden DW
Organ Failure and Multiple Organ System Failure in
Pancreatitis
Pancreas; 1991; 6.Suppl.1: 37-43
- [42] Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, Foitzik T,
Bassi DG, Lewandrowski KB
Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-
induced experimental pancreatitis
Ann Surg; 1995; 221: 364-367
- [43] Moulton JS
The Radiologic Assessment of Acute Pancreatitis and Its
Complications
Pancreas; 1992; 6.Suppl.1: S13-S22

- [44] Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M, Hirao S, Yamamoto R,
Hayakawa T
Acitvation of trypsynogen in experimental models of acute
pancreatitis
Pancreas; 1995; 10: 306-313
- [45] Niederau C, Niederau M, Luther R, Strohmeyer G, Ferrell
LD, Grendell JH,
Pancreatic exocrine secretion in acute experimental
pancreatitis
Gastroenterology; 1990; 99: 1120-1127
- [46] Ranson JHC,
Etiological and prognostic factors in human acute
pancreatitis: a review
Am J Gastroenterol; 1982; 77: 633-638
- [47] Ranson JHF, Rifkind KM, Turner JW
Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in
acute pancreatits
Surg Gynaecol Obstet; 1976; 134: 209-219
- [48] Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K,
Spencer FC,
Prognostic signs and the role of operative management in
acute pancreatitis
Surg Gynecol Obstet; 1974; 139: 69-81
- [49] Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG
Surgical Treatment of Infected Necrosis
World J Surg; 1997; 21: 155-161

- [50] Rau B, Pralle, U, Mayer JM, Beger HG
Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis
Br J Surg; 1998; 85: 179-184
- [51] Saluja A, Aito I, Saluja M, Houlihan MJ, Powers RE, Meldolesi J, Steer M
In vivo rat pancreatic acinar cell function during supramaximal stimulation with caerulein
Am J Physiol; 1985; 249: G702-G710
- [52] Satake K, Hiura A
A New Model for Pancreatitis
Pancreas; 1998; 16: 284-288
- [53] Schmidt J, Ryschich E, Sinn HP, Maksan S, Herfarth C, Klar E
Trypsinogen activation peptide (TAP) in peritoneal fluid as predictors of late histopathological injury in necrotizing pancreatitis of the rat
Dig Dis Sci; 1999; 44: 823-829
- [54] Schmidt J, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Warshaw AL
Trypsinogen-activation peptides in experimental rat pancreatitis: prognostic implications and histopathologic correlates
Gastroenterology; 1992; 103: 1009-1016

-
- [55] Schneider U
Allgemeine intensivmedizinische Aspekte bei
gastroenterologischen Notfall- und Intensivpatienten
In
Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.)
Klinische Gastroenterologie
Band 2, 3. Aufl.,
Stuttgart, New York; Georg Thieme; 1996: 2026
- [56] Stanten R, Frey CF
Comprehensive Management of Acute Necrotizing
Pancreatitis and Pancreatic Abscess
Arch Surg; 1990; 125: 1269-1275
- [57] Steer ML
Recent insights into the etiology and pathogenesis of
acute biliary pancreatitis
AJR; 1995; 164: 811-814
- [58] Steinberg W, Tenner S
Acute pancreatitis
New Engl J Med; 1994; 330: 1198-1210 Rev
- [59] Sugiyama M, Atomi Y
Acute biliary pancreatitis: The roles of endoscopic
ultrasonography and endoscopic retrograde
cholangiopancreatography
Surgery; 1998; 124: 14-21
- [60] Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, Steinberg W,
Hermon-Taylor J, Valenzuela JE, Hairi M, Hughes M, Banks PA
Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts
severity in patients with acute pancreatitis
Int J Pancreatol; 1997; 21: 105-110

- [61] Tenner S, Sica G, Hughes M, Noorhoek E, Feng S, Zinner M, Banks P
Relationship of Necrosis to Organ Failure in Sever Acute Pancreatitis
Gastroenterology; 1997; 113: 899-903
- [62] Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Büchler MW
Influence of Etiology on the Course and Outcome of Acute Pancreatitis
Pancreas; 1996; 13: 335-343
- [63] Uhl W, Büchler M, Malfertheimer P, Martini M, Beger HG
PMN-Elastase in Comparison with CRP, Antiproteases, and LDH as Indicators of Necrosis in Human Acute Pancreatitis
Pancreas; 1991; 6: 253-259
- [64] Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedelli A, Pederzoli P
Prospective comparison of C-reactive protein level, Ranson score and contrast-enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis
Br J Surg; 1993; 80: 755-757
- [65] Werner J, Schmidt J, Warshaw AL, Gebhard MM, Herfarth C, Klar E
The Relative Safety of MRI Contrast Agent In Acute Necrotizing Pancreatitis
Ann Surg; 1998; 227: 105-111

-
- [66] Widdison AL, Karanja ND
Panreatic infection complicating acute pancreatitis
Br J Surg; 1993; 80: 148-154 Rev.
- [67] Widdison AL, Alvarez C, Reber HA
Surgical Intervention in Acute Pancreatitis:
When and How
Pancreas; 1991; 6.Suppl.1: 544-551
- [68] Wilson C, Heath DI, Imrie CW
Prediction of outcome in acute pancreatitis: a
comparative study of APACHE II, clinical assessment and
multiple factor scoring systems
Br J Surg; 1990; 77: 1260-1264
- [69] Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW
C-reactive protein, antiproteases and complement factors
as objective markers of severity in acute pancreatitis
Br J Surg; 1989; 76: 177-181
- [70] Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA,
Welsh F, Guillou PJ, Reynolds JV
Compared with parenteral nutrition, enteral feeding
attenuates the acute phase response and improves disease
severity in acute pancreatitis
Gut; 1998; 42: 431-435
- [71] Winslet M, Hall C, Lodnond, NJM, Neoptolemos JP
Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiologoy
and severity of actue pancreatitis
Gut; 1992; 33: 982-986

Danksagung

Mein Dank geht an Dr. Jens Mayer für die hervorragende Betreuung und Unterstützung dieser Arbeit.

Ebenfalls danken möchte ich meinen Eltern Maria und Christian Raible, die mir das Medizin-Studium ermöglicht haben, sowie meinem Bruder Roland für die tatkräftige Unterstützung.