

AUS DER ABTEILUNG FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL-, GEFÄSS- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE
DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

DIREKTOR: UNIV. PROF. DR. MED. CLEMENS SCHAFMAYER

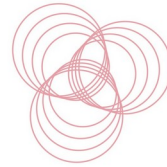
LANGZEITFOLGEN DER SCHWEREN AKUTEN
PANKREATITIS NACH PRIMÄR KONSERVATIVER
THERAPIE

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
DER
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON

JUDITH VERONIKA FEITL | GEB. AM 21.06.1990 IN MÜNCHEN

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00003298



DEKAN: PROF. DR. MED. UNIV. EMIL CHRISTIAN REISINGER

1. GUTACHTER: PD DR. MED. HABIL. GUIDO ALSFASSER, ABTEILUNG FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL-, GEFÄSS- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

2. GUTACHTER: PROF. DR. MED. GEORG LAMPRECHT, MEDIZINISCHE KLINIK II, ABTEILUNG FÜR GASTROENTEROLOGIE UND ENDOKRINOLOGIE DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

3. GUTACHTER: PROF. DR. MED. JENS WERNER, ABTEILUNG FÜR ALLGEMEIN-, VISZERAL- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VERTEIDIGT AM 25. AUGUST 2021

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
1.1	AUFBAU UND FUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	1
1.2	EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER AKUTEN PANKREATITIS.....	2
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DER AKUTEN PANKREATITIS.....	2
1.4	KLASSIFIKATION.....	3
1.5	KLINIK UND DIAGNOSTIK.....	5
1.6	KLINISCHE SCORES UND PROGNOTISCHE KRITERIEN.....	7
1.7	THERAPIE.....	8
1.8	ZIELSTELLUNG.....	10
II.	MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1	PATIENTENGUT.....	11
2.2	RECHTSGRUNDLAGE DER DATENERHEBUNG.....	12
2.3	FOLLOW-UP DER PATIENTEN.....	12
2.4	DATENERHEBUNG.....	13
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	13
III.	ERGEBNISSE.....	14
3.1	GRUPPENSTÄRKE.....	14
3.2	AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS.....	14
3.2.1	REZIDIVE DER AKUTEN PANKREATITIS.....	14
3.2.2	CHRONIFIZIERUNG DER AKUTEN PANKREATITIS.....	16
3.2.3	ENDOKRINE INSUFFIZIENZ NACH AKUTER PANKREATITIS.....	18
3.2.4	EXOKRINE INSUFFIZIENZ NACH AKUTER PANKREATITIS.....	20
3.2.5	ALKOHOLKONSUM UND PANKREATITIS.....	22
3.2.6	ERWERBSFÄHIGKEIT NACH SCHWERER AKUTER PANKREATITIS.....	24
3.3	LANGZEITÜBERLEBEN.....	26
IV.	DISKUSSION/AUSWERTUNG.....	29
4.1	PROBLEMATIK DER GRUPPENGROSSE.....	30

4.2	REZIDIVE UND CHRONIFIZIERUNG.....	30
4.3	ORGANDYSFUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	31
4.4	ALKOHOL UND BERUFSFÄHIGKEIT/BERENTUNG.....	32
4.5	LANGZEITÜBERLEBEN.....	33
4.6	SCHLUSSFOLGERUNG.....	34
V.	ZUSAMMENFASSUNG.....	35
VI.	THESEN.....	37
VII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	38
VIII.	ANHANG.....	46
8.1	MODIFIZIERTER FRAGEBOGEN NACH FR. PROF. DR. MED. B. RAU.....	46
8.2	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	49
8.3	DANKSAGUNG.....	50

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ANATOMIE DES PANKREAS (WASCHKE ET AL., 2019).....	1
ABBILDUNG 2: STATIONÄRE WIEDERAUFNAHMEN BEI AKUTER PANKREATITIS.....	15
ABBILDUNG 3: STATIONÄRE WIEDERAUFNAHME NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE.....	16
ABBILDUNG 4: CHRONIFIZIERUNG DER AKUTEN PANKREATITIS.....	17
ABBILDUNG 5: CHRONIFIZIERUNG NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE.....	18
ABBILDUNG 6: ENDOKRINE FUNKTIONSTÖRUNG DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	19
ABBILDUNG 7: ENDOKRINE FUNKTIONSTÖRUNGEN NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE.....	20
ABBILDUNG 8: EXOKRINE FUNKTIONSTÖRUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE.....	21
ABBILDUNG 9: EXOKRINE FUNKTIONSTÖRUNG NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE.....	22
ABBILDUNG 10: ALKOHOLKONSUM DER GRUPPEN 1 UND 2.....	23
ABBILDUNG 11: ALKOHOLKONSUM DER SUBGRUPPEN 2A UND 2B.....	24
ABBILDUNG 12: AUSWIRKUNGEN DER AKUTEN PANKREATITIS AUF DIE BERUFSFÄHIGKEIT.....	25
ABBILDUNG 13: AUSWIRKUNGEN AUF DIE BERUFSFÄHIGKEIT NACH KONSERVATIVER THERAPIE.....	26
ABBILDUNG 14: LANGZEITÜBERLEBEN DER GRUPPEN 1 UND 2.....	27
ABBILDUNG 15: LANGZEITÜBERLEBEN DER SUBGRUPPEN 2A UND 2B.....	28

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: MODIFIZIERTER MARSHALL-SCORE (MARSHALL ET AL., 1995).....	4
TABELLE 2: SIRS-KRITERIEN.....	5

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abs.	Absatz
ANC	Acute necrotic collection
AP	Alkalische Phosphatase
APFC	Acute peripancreatic fluid collection
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CARS	Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTSI	CT Severity Index
dl	Deziliter
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FNA	Feinnadelaspiration
FNP	Feinnadelpunktion
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
KM	Kontrastmittel
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NFκB	Nuclear Factor kappa B
Nr.	Nummer
OP	Operation
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UMR	Universitätsmedizin Rostock
USA	United States of America
WON	Walled Off Necrosis

I. EINLEITUNG

I.1 AUFBAU UND FUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Das Pankreas liegt mit einer Länge von etwa 15 cm sekundär retroperitoneal auf Höhe des 1.-2. Lendenwirbelkörpers und erstreckt sich von der konkaven Duodenalschlinge bis hin zum Milzhilus. Die Bauchspeicheldrüse lässt sich in einen Kopf, Caput pancreatis, einen Körper, Corpus pancreatis, und einen Schwanz, Cauda pancreatis, unterteilen. Der Pankreas-kopf umschlingt mit seinem Processus uncinatus die superiores Mesenterialgefäße, die mit ihren Ästen einen Teil der Gefäßversorgung darstellen. Der Corpus überquert die Aorta und geht schließlich in den am Milzhilus gelegenen Pankreasschwanz über. Hier erfolgt die Gefäßversorgung v.a. über Äste des Truncus coeliacus und die Vasa splenicae.

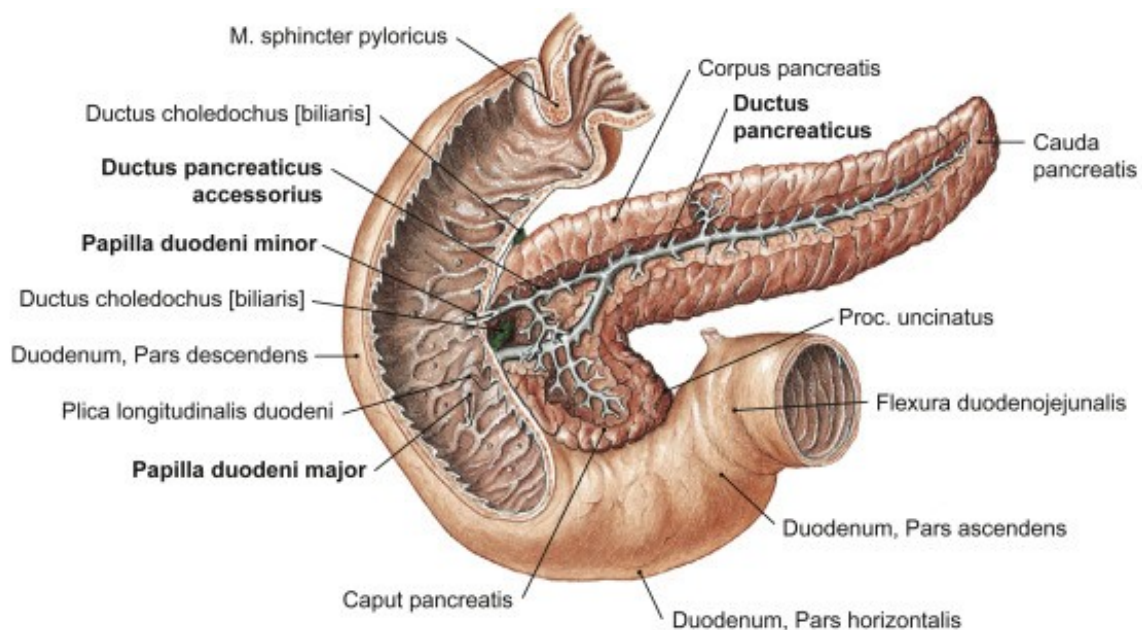


ABBILDUNG 1: ANATOMIE DES PANKREAS (WASCHKE ET AL., 2019)

Das Organ wird in seiner gesamten Länge vom Ductus pancreaticus durchzogen. Dieser stellt den Ausführungsgang der exokrinen Drüsen dar und vereinigt sich kurz vor oder in der Papilla duodeni major mit dem Ductus choledochus, um schließlich im Duodenum zu münden.

Relativ häufig (40-65%) findet sich zusätzlich ein akzessorischer Ausführungsgang des Pankreas, der in der Papilla duodeni minor mündet (Drenckhahn, 2008, S. 723; Messmann, 2012, S. 706).

Die Bauchspeicheldrüse ist eine merokrine, seröse Drüse, die täglich bis zu 1,5l alkalisches Sekret produziert. Es enthält zahlreiche Verdauungsenzyme, die teilweise als inaktive Vorstufen sezerniert werden, um eine Autodigestion des Organs zu vermeiden. Die Aktivierung erfolgt schließlich im Dünndarm durch Aktivatorproteine. Hauptaufgabe des Sekrets ist die

Neutralisation des sauren Magensaftes sowie die Aufspaltung von Proteinen, Fetten und Kohlenhydraten, um eine anschließende Resorption durch Epithelzellen der Darmschleimhaut zu ermöglichen.

Das Pankreas hat neben seinem exokrinen Anteil auch einen endokrinen Anteil, der in inselartig eingelagerten Zellverbänden (vorwiegend in der Cauda) zu finden ist. Das aus etwa einer Million Langerhans-Inseln bestehende Inselorgan, ist durch die Produktion von Insulin, Glukagon und Somatostatin maßgeblich für die Regulation des Zuckerhaushaltes verantwortlich (Drenckhahn, 2008, S. 727–729; Vaupel et al., 2015, S. 437–440).

I.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE DER AKUTEN PANKREATITIS

Die akute Pankreatitis ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gastroenterologie, die zu einer stationären Aufnahme führt und kann - unabhängig von der Ätiologie - einen milden (80-85%) bis schweren (15-20%) Verlauf nehmen (Marx et al., 2015, S. 820).

Insgesamt ist die Erkrankung mit einer weltweiten Gesamtmortalität von etwa 5 % belastet (Rau et al., 2018a). Hierbei entfällt der prozentual größere Anteil auf den schweren Verlauf mit lokalen Komplikationen und Organversagen. Die Letalität variiert je nach Quelle zwischen 20 und 30% (Phillip et al., 2014). Die jährliche Inzidenz beträgt 13 bis 45 von 100 000 Personen (Yadav & Lowenfels, 2013). In Europa sowie den USA wurde in den letzten Jahrzehnten ein stetig steigender epidemiologischer Trend beobachtet (Yadav & Lowenfels, 2006).

Die Ätiologie der akuten Pankreatitis ist vielfältig, wobei den weitaus größten Anteil eine Cholelithiasis (ca. 40%) sowie ein chronischer Alkoholabusus (ca. 35%) darstellen. Männer sind hierbei in der Regel häufiger von der ethyltoxisch bedingten Pankreatitis betroffen, während die biliäre Genese gehäuft bei Frauen auftritt (Yadav & Lowenfels, 2006).

Des Weiteren können seltenere Ursachen angeborene Entwicklungsstörungen, Infektionen oder Medikamente sein (Classen et al., 2010). Auch eine idiopathische Pankreatitis ist beschrieben, sodass bei bis zu 20% der Fälle kein eindeutiger kausaler Auslöser gefunden werden kann (Lankisch et al., 2002).

I.3 PATHOPHYSIOLOGIE DER AKUTEN PANKREATITIS

Der genaue Pathomechanismus der akuten Pankreatitis ist noch nicht einheitlich geklärt, ist jedoch größtenteils unabhängig von der Genese (Sah et al., 2012; Singh & Garg, 2016). Man geht davon aus, dass es zu einer fehlgesteuerten Aktivierung von Pankreasverdauungsenzymen kommt, was zu einer Autodigestion des Organs selbst, sowie des umliegenden Gewebes führt.

Eine entscheidende Rolle spielt hier die vorzeitige Aktivierung von Trypsin aus Trypsinogen, welches anschließend intrazellulär weitere digestive Zymogene aktiviert. Dies führt zur Schädigung der Acinuszellen und zu einer frühen intraazinären Aktivierung des Transkriptionsfak-

tors NFκB (Nuclear Factor kappa B), der eine entscheidende Rolle bei der lokalen Entzündungsreaktion der Pankreatitis spielt. Außerdem spielt bei der am häufigsten auftretenden biliären Genese möglicherweise ein Druckanstieg im Pankreasgangsystem eine Rolle.

Die Aktivierung der pankreatischen Proenzyme entscheidet jedoch nicht allein über den Gesamtverlauf der Erkrankung, vielmehr ist der Aktivierungszeitpunkt der Entzündungskaskade sowie die Entwicklung von Mikrozirkulationsstörungen ausschlaggebend (Klar & Werner, 2000).

Durch die akute Entzündung kann es unter anderem organübergreifend zu Ödembildungen und Koagulations-, Fett- sowie Parenchymnekrosen kommen. Die Exsudation von Flüssigkeit ins Retroperitoneum, Peritoneum oder in die Pleurahöhle kann so massiv sein, dass dies im Verlauf zu einem intravasalen Volumenmangel mit Schocksymptomatik führen kann (Hauser et al., 2016).

Die akute Pankreatitis verläuft in der Regel in zwei Phasen: Die erste Phase ist durch einen systemischen Entzündungsprozess, das sogenannte SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) gekennzeichnet und dominiert die ersten beiden Wochen nach Krankheitsausbruch. Damit assoziiert ist eine vorübergehende oder anhaltende Organdysfunktion, wovon insbesondere das respiratorische, das kardiovaskuläre und das renale System betroffen sind. In der zweiten Phase kommt es in den meisten Fällen zu einem Abfall der Entzündungsparameter und zur spontanen Ausheilung. Es kann jedoch auch zu einem komplizierten Verlauf mit Infektion der Nekrosen und/oder Sepsis, sowie weiteren lokalen Komplikationen kommen (Riemann & Adam, 2010, S. 1825).

I.4 KLASSIFIKATION

Bis vor wenigen Jahren wurde die akute Pankreatitis mit Hilfe der international anerkannten Atlanta-Klassifikation (Bradley, 1993) von 1992 eingeteilt.

Seit 2012 gibt es hierzu eine überarbeitete Fassung, die von mehreren internationalen Pankreas-Expertenkommissionen über Jahre hinweg erarbeitet wurde. Die revidierte Atlanta Klassifikation enthält erstmals eine klare Definition des Schweregrades sowie neu definierte lokale Komplikationen und dient seitdem als Grundlage für sämtliche Leitlinien (Germer et al., 2017, S. 192–193; Greenberg et al., 2016; Pezzilli et al., 2015; Tenner et al., 2013; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines*1, 2013).

Grundsätzlich werden zwei Formen der akuten Pankreatitis unterschieden; die interstitiell-ödematöse und die nekrotisierende Pankreatitis.

Die Schwere lässt sich in drei Grade einteilen:

1. Milde akute Pankreatitis: hier besteht weder ein Organversagen noch systemische oder lokale Komplikationen

2. Moderat schwere akute Pankreatitis: es besteht ein vorübergehendes Organversagen, welches weniger als 48 Stunden anhält oder lokale bzw. systemische Komplikationen
3. Schwere akute Pankreatitis: diese Verlaufsform ist definiert durch ein Ein- oder Mehrorganversagen, welches über mindestens 48 Stunden persistiert. Lokale Komplikationen liegen meist vor, sind aber nicht obligat für die Definition dieses Schweregrades.

Eine weitere Neuerung sind die klar beschriebenen Komplikationen. Die lokalen Komplikationen werden wie folgt definiert:

1. Akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen (APFC), die in der Regel steril sind und innerhalb der ersten vier Wochen folgenlos abheilen.
2. Pankreatische Pseudozysten, d.h. abgekapselte definierte Flüssigkeitsansammlungen, die meist erst nach vier Wochen bei ödematöser Pankreatitis entstehen.
3. Akute Ansammlungen von Nekrosen (ANC), die bei nekrotisierender Pankreatitis auftreten und das Pankreasparenchym oder peripankreatisches Gewebe betreffen. Sie haben keine Kapsel und treten überwiegend innerhalb der ersten vier Wochen auf.
4. Abgekapselte Nekrosen (WON), die im Allgemeinen nach mehr als vier Wochen auftreten und sich im KM-CT als heterogene Masse mit entzündlichem Randwall darstellen.
5. Infizierte Nekrosen, die sich in der radiologischen Diagnostik durch eine Mischung aus flüssigen sowie gasähnlichen Komponenten innerhalb der Nekrose zeigen.

Zu den systemischen Komplikationen zählen Exazerbationen bereits bestehender Erkrankungen. Hierzu zählen beispielsweise chronische Lungenkrankheiten oder die koronare Herzkrankheit.

Organversagen betreffen insbesondere das respiratorische, kardiovaskuläre und renale System. Zur Diagnosestellung wird aus Gründen der Einfachheit und Universalität bevorzugt der modifizierte Marshall-Score verwendet.

<u>Modifizierter Marshall-Score</u>					
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	301-400	201-300	101-200	< 100
Serumkreatinin (mg/dl)	< 1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	> 4,9
Systolischer Blutdruck (mmHg)	> 90	< 90, Ansprechen auf Volumen	< 90, kein Ansprechen auf Volumen	< 90, pH < 7,3	< 90, pH < 7,2
<i>Bei einem Score ≥ 2 liegt eine Organfunktionsstörung vor</i>					

TABELLE 1: MODIFIZIERTER MARSHALL-SCORE (MARSHALL ET AL., 1995)

Im Krankheitsverlauf lassen sich außerdem zwei Phasen unterscheiden:

1. Die frühe Phase (bis zu zwei Wochen), in der besonders das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) im Vordergrund steht. Auch transiente und persistierende Organversagen sowie lokale Komplikationen wie APFC oder ANC können bereits auftreten.
2. Zur späten Phase (nach der 1.-2. Woche) kommt es im Normalfall nur bei Patienten mit moderat schwerer bzw. schwerer Pankreatitis. Das SIRS wird durch das kompensatorische antiinflammatorische Response-Syndrom (CARS) ersetzt, was vermutlich die Entstehung von Infektionen durch eine Suppression des Immunsystems begünstigt. Lokale (WON, infizierte Nekrosen) und systemische Komplikationen bis hin zum septischen Schock dominieren diese zweite Phase.

<i>SIRS-Kriterien</i>	
Körpertemperatur	$\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder $\leq 36^{\circ}\text{C}$
Tachykardie	Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
Tachypnoe	Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder $\text{paO}_2 \leq 33\text{mmHg}$
Leukozytose oder	$> 12 \times 10^9/\text{L}$ oder
Leukopenie oder	$< 4 \times 10^9/\text{L}$ oder
unreife Neutrophile im Differentialblutbild	$\geq 10\%$
<i>Ein SIRS liegt vor, wenn mind. 2 Kriterien erfüllt sind</i>	

TABELLE 2: SIRS-KRITERIEN

Eine Evaluation der Schwere der Erkrankung wird nach 24h, 48h und 7 Tagen nach Symptombeginn empfohlen (Banks et al., 2013).

I.5 KLINIK UND DIAGNOSTIK

Typisches Leitsymptom der akuten Bauspeicheldrüsenentzündung ist ein starker, rasch zunehmender Oberbauchschmerz, der sich mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken präsentieren kann. Im Verlauf kann eine Schmerzverlagerung in das gesamte Abdomen vorliegen. Ursächlich hierfür könnte die Ausbreitung des entzündlichen Exsudates sein. Des Weiteren kommt es oftmals zu Übelkeit und Erbrechen, außerdem sind erhöhte Temperaturen ein häufiger Befund. Hautzeichen, wie Einblutungen in der Flankenregion (Grey-Turner-Zeichen) oder eine livide Verfärbung periumbilikal (Cullen-Zeichen), sind beschrieben, treten jedoch eher selten auf.

Bei der körperlichen Untersuchung präsentiert sich das oft geblähte Abdomen druckschmerzhaft, bei einem schweren Krankheitsbild lässt sich gegebenenfalls der charakteristische sogenannte "Gummibauch" (prall-elastisches Abdomen) beobachten.

Eine mäßige Abwehrspannung ist möglich, jedoch weniger ausgeprägt als bei einer Peritonitis. Typische Darmgeräusche fehlen weitestgehend bei einem häufig bestehenden funktionellen (Sub)Ileus.

Bei biliärer Genese lässt sich als Symptom der Gallenwegobstruktion häufig ein Ikterus beobachten und gibt somit auch einen Hinweis auf die Ätiologie.

Der Allgemeinzustand ist in der Regel vermindert, es können sich bereits früh Zeichen eines Volumenmangelschocks mit arterieller Hypotonie und kompensatorischer Tachykardie einstellen.

Da die Symptome oft unklar und wenig charakteristisch ausgeprägt sind, kommt differentialdiagnostisch eine Vielzahl an Erkrankungen in Betracht, die ihren Ursprung sowohl intra- als auch extraperitoneal haben können (Hollender et al., 1983, S. 67–102).

Folglich ist auch die Anamneseerhebung für die korrekte Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung. Hier sollte möglichst exakt der Krankheitsbeginn, sowie eine mögliche Ursache eruiert werden. Insbesondere sollten ätiologische Faktoren wie Gallensteinleiden, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, bereits stattgehabte Pankreatitiden oder invasive Eingriffe wie beispielsweise eine ERCP und Stoffwechselstörungen berücksichtigt werden.

Laborchemisch ist die Bestimmung der Lipase bzw. Amylase im Serum diagnostisch wegweisend, wenn ihre Aktivität mindestens auf das 3-fache des oberen Grenzwertes angestiegen ist. Die Serumlipase ist heutzutage der bevorzugte Parameter, da er eine höhere Spezifität sowie Sensitivität aufweist (Ismail & Bhayana, 2017). Hier gilt es zu beachten, dass sich die Werte binnen 3-4 Tagen wieder normalisieren können, sodass eine normale oder nur gering erhöhte Aktivität eine akute Pankreatitis keineswegs ausschließt.

Des Weiteren können erhöhte Cholestase Parameter wie direktes Bilirubin, alkalische Phosphatase (AP) und Gamma- Glutamyltransferase (γ -GT) auf einen biliären Ursprung hindeuten.

Als bildgebende Diagnostik ist die Abdomensonografie obligat. Sie dient zum Ausschluss einiger Differentialdiagnosen und kann bei biliärer Genese durch Darstellung von Konkrementen in der Gallenblase oder dem Ductus choledochus den entsprechenden ätiologischen Nachweis liefern.

Die Indikation zur primären kontrastmittelverstärkten CT- oder MRT-Untersuchung kann bei unklarer Diagnose oder fehlender klinischer Besserung nach den ersten 48 bis 72 Stunden gestellt werden.

Bei schwerem Krankheitsverlauf sollte nach 5-7 Tagen eine radiologische Diagnostik (KM-CT bzw. MRT) erfolgen, um gegebenenfalls lokale Komplikationen wie Nekrosen, Pseudo-

zysten oder Abszesse abzubilden (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Die Notwendigkeit einer Computertomografie wird kontrovers diskutiert. Es gibt Autoren, die eine ausreichend Aussagekraft bezüglich mögliche Infektionen oder Komplikationen bezweifeln (Perez et al., 2002), sowie Publikationen in welchen die CT-Untersuchung sich als vorteilhaft für die prognostische Abschätzung von Komplikationen und Mortalität erweist (Gürleyik et al., 2005; Spitzer et al., 2005).

Bei Verdacht auf infizierte Nekrosen, sei es im Pankreasparenchym oder in umliegendem Gewebe, besteht die Möglichkeit einer sonografisch bzw. CT-gesteuerten Feinnadelpunktion zur Diagnosesicherung (van Baal et al., 2014). Des Weiteren dient sie dem Erregernachweis und ermöglicht folglich eine gezielte antibiotische Therapie (Rau et al., 1998).

Letztendlich ergibt sich die Diagnosestellung durch die Kombination der klassischen klinischen Symptome (abdomineller Oberbauchschmerz) mit den typischen Laborveränderungen (Lipaseanstieg im Serum) sowie charakteristischen morphologischen Veränderungen des Pankreas bei bildgebenden Verfahren, wobei mindestens zwei der drei Kriterien erfüllt sein müssen (Banks & Freeman, 2006).

I.6 KLINISCHE SCORES UND PROGNOTISCHE KRITERIEN

Zur objektiveren Bestimmung des Schweregrades sowie Prognoseeinschätzung der akuten Pankreatitis lassen sich diverse Parameter und Scores verwenden (Al Mofleh, 2008; Alfasser et al., 2013; Kuo et al., 2015).

Die Mehrzahl sind allgemeine intensivmedizinische Parameter, die auch bei anderen Krankheitsbildern Anwendung finden, es gibt jedoch auch pankreatitisspezifische Prognose-Scores, wie den noch heute verwendeten nach John Ranson (Ranson et al., 1974).

Nachteil des Ranson-Scores ist das eng gefasste Zeitfenster einer validen Prognosebestimmung von 48 Stunden zwischen Datenerfassung bei Aufnahme und Evaluation nach Therapiebeginn.

Ein weiterer international etablierter Score zur Abschätzung des Verlaufs der akuten Pankreatitis ist der intensivmedizinische APACHE-II-Score (Harshit Kumar & Singh Griwan, 2018).

Er ist ein allgemeines Maß für die Schwere einer Erkrankung und basiert auf verschiedenen Daten, welche in einem intensivmedizinischen Setting relativ einfach zu erheben sind. Der APACHE-II-Score setzt sich aus drei Teilen zusammen: dem Acute Physiology Score, den Age Points sowie den Chronic Health Points. Die Daten der Patienten werden über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt, wobei der jeweils schlechteste Wert in die Beurteilung eingeht. Bei einem Punktwert von ≥ 8 liegt laut Atlanta-Klassifikation bereits eine schwere akute Pankreatitis vor (Banks et al., 2013).

Zur Einschätzung der systemischen Komplikationen, insbesondere des Organversagens, werden bevorzugt der Marshall- und der SOFA-Score eingesetzt. Der Sequential Organ Fai-

lure Assessment Score (SOFA-Score) wird alle 24 Stunden bestimmt, was eine Prognoseabschätzung anhand der Verlaufswerte ermöglicht. Auch hier fließen die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem in die Beurteilung mit ein (Vincent et al., 1996).

Ein Punktesystem zur prognostischen Beurteilung, welches auf eventuellem Vorhandensein bzw. der Größe einer Pankreasnekrose basiert, liefert die Computertomographie. Der sogenannte Balthazar CT Score teilt die Schwere der akuten Pankreatitis mittels Nativbildgebung in fünf Stadien ein (Balthazar et al., 1990). Durch ein CT mit Kontrastmittel wird anschließend das exakte Ausmaß einer eventuellen Nekrose dargestellt. Mittels dieses Scores kann sowohl eine Aussage über die Schwere der akuten Pankreatitis, als auch über mögliche Lokalkomplikationen getroffen werden (Chatzicostas et al., 2003). Aus der Summe dieser beiden CT-Auswertungen ergibt sich der CT Severity Index (CTSI). Bei einer Punktzahl > 5 erhöhen sich sowohl die Mortalität, als auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie das Risiko der Notwendigkeit einer Nekrosectomie (Forsmark & Baillie, 2007; Simchuk et al., 2000).

Ein relativ neu entwickelter Index ist der BISAP-Score, der ebenfalls prognostischen Wert besitzt. Dieser errechnet sich aus fünf Faktoren innerhalb der ersten 24 Stunden und kann eine Aussage über das Mortalitätsrisiko treffen (Papachristou et al., 2010). Bei einem BISAP ≥ 3 steigt die Mortalität stark an, wobei auch bei zwei erfüllten Kriterien bereits ein um 2 % erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht (Wu et al., 2008).

Laborchemische Parameter können ebenfalls hinweisend auf die Schwere der Erkrankung und somit indirekt auf die Prognose sein. Hervorzuheben ist hier das C-reaktive Protein (CRP) sowie der Hämatokrit, obgleich es noch weitere prädiktive Laborparameter wie Proteasen oder Zytokine gibt, die im klinischen Alltag jedoch eine untergeordnete Rolle spielen (Mayerle et al., 2012; Rau et al., 2018a).

Entsprechend der Atlanta-Klassifikation von 1992 eignet sich das CRP zur Differenzierung von milder und schwerer Pankreatitis. Hierbei spielt das CRP vor allem bei der Verlaufskontrolle eine Rolle, wobei sich anhand dessen keine spezifischen Komplikationen vorhersagen lassen.

Ein Hämatokrit von $> 44\%$ bei primärer stationärer Aufnahme, sowie dessen weiterer Verlauf unter Flüssigkeitstherapie stellt einen einfach zu erhebenden prognostischen Marker dar. Fällt der Hämatokrit innerhalb der ersten 24 Stunden nicht ab, ist dies ein starker Hinweis auf eine Pankreasnekrose und ein eventuell bevorstehendes Organversagen (Brown et al., 2000).

I.7 THERAPIE

Da in zahlreichen Studien eine erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit der frühen operativen Versorgung bei schwerer akuter Pankreatitis festgestellt wurde, wird mittlerweile ein überwiegend konservatives Vorgehen bevorzugt (Alsfasser et al., 2012; Runzi et al., 2005;

van Santvoort et al., 2011; van Santvoort Hjalmar C. et al., 2010). Heutzutage ist ein schrittweises Vorgehen gebräuchlich, welches von der konservativen Therapie über die gastroscopische bzw. perkutane Drainageeinlage bis hin zur minimalinvasiven oder sogar offenen Nekrosektomie reicht (Shyu et al., 2014). Die Indikation zum jeweils nächsten Schritt wird streng gestellt und nur wenn andere Verfahren bereits frustan verliefen. Der sogenannte Step-up-Approach ließ, verglichen mit der primären Nekrosektomie, die Rate an schweren Komplikationen sowie Spätfolgen und Mortalität deutlich sinken (Rasch et al., 2016; van Santvoort et al., 2011; van Santvoort Hjalmar C. et al., 2010).

Konservatives Vorgehen in der Behandlung der schweren Pankreatitis bedeutet in erster Linie eine supportive Therapie, da bis heute keine kausalen pharmakologischen Optionen zur Verfügung stehen.

Zu den supportiven Maßnahmen gehören in der Regel eine ausreichende Analgesie, frühzeitige Volumensubstitution über die Vene sowie eine möglichst frühe enterale Ernährung (O'Keefe & Sharma, 2007; Oláh & Romics, 2014; Shyu et al., 2014). Auch eine regelmäßige Überwachung der Vitalparameter ist indiziert.

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie wird kontrovers diskutiert (Besselink et al., 2007; Heinrich et al., 2006; Howard et al., 2007; Lankisch et al., 2015). Nach den aktuellen Leitlinien wird sie nicht empfohlen, da sie weder die Infektionsrate der Nekrosen noch die Mortalität senken soll (Villatoro et al., 2010). Hier ist ein Antibiotikum erst bei einer dringend vermuteten oder durch FNA bestätigten Nekroseinfektion bzw. einem sonstigen infizierten Herd indiziert (Banks et al., 2013).

Eine radiologische, endoskopische oder chirurgische Intervention kann bei Verdacht oder Nachweis von infizierten Nekrosen erfolgen. Eine Infektion ist noch immer das größte Risiko bei nekrotisierender Pankreatitis und kann ohne Intervention bzw. Operation mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert sein (Werner et al., 2005). Des Weiteren stellt die klinische Verschlechterung oder fehlende Verbesserung des Patienten über mehrere Wochen eine OP-Indikation dar (Banks et al., 2013).

Eine interventionelle Therapie sollte jedoch erst nach Demarkation der Flüssigkeitsansammlungen und Nekrosen erfolgen, konkret bedeutet das nicht vor der 4. Krankheitswoche (Alberts & Alsfasser, 2018; Bendersky et al., 2016). Ein abdominelles Kompartiment, eine Hohlorganperforation oder ein ischämisches Geschehen des Darms im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis stellen einen Notfall dar und erlauben eine sofortige Indikationsstellung zur operativen Versorgung (Rau et al., 2018b).

Die perkutane bzw. gastroscopische Drainageeinlage ermöglicht die Verzögerung oder sogar Abwendung einer möglichen Operation bei infizierten Nekrosen und sollte im Sinne des Step-up-Approach zunächst versucht werden. Eine möglichst lange jedoch vertretbare Ver-

zögerung einer Operation wirkt sich positiv auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten aus (Hartwig, 2002; Mier et al., 1997).

Die minimalinvasive chirurgische Nekrosektomie dient der Therapieeskalation bei frustraner konservativer Behandlung bzw. Einlage einer Drainage und sollte einer offenen abdominalen Operation vorgezogen werden, da letztere mit einer deutlich höheren Mortalität einhergeht (Besselink et al., 2006; van Brunschot et al., 2018). Bei sehr ausgedehnten retroperitonealen Nekroseherden oder einer Vielzahl derselben, stößt diese Methode jedoch an ihre Grenzen. Eine letzte Möglichkeit für die in der Regel schwerstkranken Patienten bietet die offene chirurgische Nekrosektomie, die jedoch mit einer erhöhten postoperativen Mortalitätsrate (20-40%) verbunden ist (Freeman et al., 2012).

Unsere Arbeitsgruppe konnte darüber hinaus zeigen, dass ein primär konservativer Therapieansatz bei schwerer akuter Pankreatitis zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt (Alsfasser et al., 2012).

I.8 ZIELSTELLUNG

Im Universitätsklinikum Rostock wurde vor 15 Jahren das Behandlungsregime der schweren akuten Pankreatitis radikal verändert. Der Trend ging weg von der operativen Therapie, hin zu einem primär konservativen Ansatz.

Ziel dieser Arbeit ist, die Langzeitfolgen der unterschiedlichen Therapien zu vergleichen. Insbesondere liegt der Hauptfokus dieser Studie auf der Frage, ob der kurzfristige Erfolg der primär konservativen Therapie möglicherweise mit Langzeitproblemen einhergeht. Dies könnte zu einer Änderung der aktuellen Therapiestrategie führen und ist somit von großem klinischem Interesse.

II. MATERIAL UND METHODEN

II.1 PATIENTENGUT

Grundlage für die vorliegende Arbeit ist die erneute Befragung sowie Datenerfassung von Patienten, die im Zeitraum von 1996 bis 2007 in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Rostock behandelt wurden.

Diese Patienten waren bereits Gegenstand einer Studie, die zwei unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten bei schwerer akuter Pankreatitis gegenübergestellt hatte (Alsfasser et al., 2012).

Im Folgenden möchte ich eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse der Vorarbeit darstellen:

Die Bildung der Patientengruppen ergab sich aus dem Wechsel der Behandlungsstrategie bedingt durch die Einführung eines neuen Abteilungsdirektors. Gruppe 1 (n = 20) wurde im Zeitraum von 04/1996 bis 08/2003 behandelt, Gruppe 2 (n = 24) ab 09/2003 bis 12/2007. Alle Patienten hatten eine schwere akute Pankreatitis.

Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung benötigten alle Patienten eine intensivmedizinische Behandlung, welche sich zwischen den Gruppen nicht unterschied. Bis zum Wechsel des Therapieregimes im September 2003 wurden alle Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis und Sepsisanzeichen in regelmäßigen Abständen feinnadelpunktiert und bei positivem Infektionsnachweis nekrosektomiert (Gruppe 1). Ab 09/2003 änderte sich das Behandlungskonzept hinsichtlich einer sehr viel strengeren Indikationsstellung zur Nekrosektomie. Es wurde eine primär konservative Therapie ohne FNP für mindestens drei Wochen angestrebt. Die Indikation zur Operation wurde nur bei klinischer Verschlechterung trotz maximaler Intensivtherapie gestellt (Gruppe 2).

Die primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) lässt sich nochmals unterteilen: 15 Patienten wurde zwar primär konservativ therapiert, nach Komplikationen kamen jedoch auch interventionelle und operative Verfahren zum Einsatz (Gruppe 2a). Bei neun Patienten konnte der konservative Ansatz den gesamten Krankheitsverlauf hindurch verfolgt werden, es erfolgte keine interventionelle oder operative Therapie (Gruppe 2b).

Die Schwere der akuten Pankreatitis der Patienten ohne jegliche Intervention oder Operation (Gruppe 2b) war vergleichbar mit allen anderen erfassten Patienten (Gruppe 1+2a).

Zusammenfassend lag bei Gruppe 1 (operativer Behandlungsansatz) eine Mortalität von 45% vor, bei den primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) eine signifikant reduzierte Mortalität von nur 8,3%.

II.2 RECHTSGRUNDLAGE DER DATENERHEBUNG

Da es sich bei dem zu untersuchenden Patientenkollektiv um eine sehr kleine Gruppe handelte, war es von enormer Wichtigkeit die größtmögliche Menge an Daten zu ermitteln. Auf Grund des fortgeschrittenen Alters, Komorbiditäten und anderen Faktoren, waren zum Befragungszeitpunkt bereits einige Patienten verstorben. Von diesen Patienten wurde das Einverständnis zur Akteneinsicht durch Angehörige eingeholt. Waren keine Angehörige vorhanden oder auffindbar, entstand eine rechtliche Grauzone bzw. ein Dilemma auf Grund der ärztlichen Schweigepflicht. Um von diesen Patienten trotzdem Daten erfassen zu können, erfolgte eine Anfrage zum weiteren Vorgehen bei dem zuständigen Landesministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur Mecklenburg-Vorpommern.

Das Ministerium erteilte die Erlaubnis zur Einsichtnahme in die Krankenakten sowie die anschließende Nutzung und Verarbeitung der Daten in anonymisierter Form. Es stellte gemäß § 38 Abs. 2 Nr. 2 Landeskrankenhausgesetz MV fest, dass das öffentliche Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens die schutzwürdigen Belange der verstorbenen Patienten erheblich überwiegt. Dies diente als Grundlage, um eine Rechtssicherheit zu schaffen, die Krankenakten herausgeben und einsehen zu dürfen. Von allen anderen Patienten wurde eine schriftliche Einwilligung zur Einsicht in Krankenunterlagen sowie zur anonymisierten Datenverarbeitung eingeholt.

II.3 FOLLOW-UP DER PATIENTEN

Die Kontaktdaten der Patienten wurden zunächst den Krankenakten aus dem Archiv der UMR entnommen. Der erste Kontaktversuch erfolgte in der Regel telefonisch, um lange Wartezeiten auf schriftliche Antworten zu vermeiden. Konnte ein telefonischer Kontakt nicht hergestellt werden, wurden den Patienten postalisch Informationen zur Studie sowie die Einverständniserklärung mit der Bitte um Rückmeldung zugesandt.

Nachdem einige Patienten ihre Telefonnummer und/oder ihren Wohnort gewechselt hatten, wurden zusätzlich Haus- bzw. Fachärzte, Einwohnermeldeämter und Versicherungen kontaktiert, um etwas über den Verbleib der Patienten zu erfahren.

Auch Recherchen in Telefonbüchern sowie im Internet inklusive Sozialer Medien wurden betrieben um Patienten oder deren Angehörige ausfindig zu machen.

Blieb die Suche erfolglos, lag die Vermutung nahe, dass die Patienten bereits verstorben waren. Um trotzdem zumindest noch ein Todesdatum zu erfassen, wurden die Standesämter der zuletzt bekannten Wohnorte kontaktiert.

II.4 DATENERHEBUNG

Zur Datenerhebung wurde ein modifizierter Fragebogen unserer Arbeitsgruppe genutzt, der initial von Fr. Prof. Dr. B. Rau erstellt und bereits in vielen Studien verwendet wurde.

Bei noch lebenden Patienten wurde ein telefonisches Interview oder eine postalische Zusendung des Fragebogens vereinbart und durchgeführt. Bei bereits verstorbenen Patienten wurden Haus- und Fachärzte sowie Angehörige kontaktiert, um eine Akteneinsicht zu erlangen und aufgrund dessen die entsprechenden Daten zu erfassen. Waren die Auskünfte der Patienten lückenhaft, wurden die Patienten gebeten, Einsicht in ihre Patientenakte beim Hausarzt zu gewähren. Durch diesen Schritt gelang es, einen Großteil der Patientenakten zu sichten und Details zu ergänzen.

Neben allgemeinen Daten wie Alter und Geschlecht, wurden unter anderem Angaben zur Funktion des Organs, erneute Pankreatitiden inklusive deren Behandlung, Lebensgewohnheiten wie Nikotin- und Alkoholkonsum, sowie die Arbeitsfähigkeit infolge der Erkrankung abgefragt.

Auch das Langzeitüberleben stellte einen wichtigen Parameter bei der Beurteilung der beiden Therapiekonzepte dar. Durch telefonischen sowie schriftlichen Kontakt mit Angehörigen, Hausärzten und Standesämtern gelang es, die Todesdaten von allen bereits verstorbenen Patienten zu ermitteln.

Insgesamt gelang es von 11/2017 bis 06/2018 Daten von über 90% der ursprünglichen Patienten zu sammeln und dies ermöglichte retrospektiv ein Zeitraum von 10-22 Jahren (im Median 15 Jahre \pm 7) zu betrachten.

II.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die erhobenen Daten wurden mit den Programmen Microsoft Access, Microsoft Excel und SPSS deskriptiv dargestellt und ausgewertet. Es erfolgte die Einteilung der vorbestehenden Gruppen in Kategorien sowie die Bestimmung absoluter und relativer Häufigkeiten. Statistische Aussagen zu Signifikanzen wurden mit Hilfe von SPSS berechnet und ausgewertet. Zum Vergleich der Gruppen wurde die t-Testung angewandt, wobei ein p-Wert von $\leq 0,05$ als signifikant galt. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und die Überlebensrate mit dem Log-Rank-Test verglichen.

III. ERGEBNISSE

III.1 GRUPPENSTÄRKE

Verschiedene Faktoren führten dazu, dass nicht alle Patienten der Ursprungskohorte in der vorliegenden Langzeitstudie erfasst werden konnten. Die wichtigsten sind hierbei das Fehlen von Patientenakten des Hausarztes von bereits verstorbenen Patienten sowie die fehlende Zustimmung zur Befragung und Datenerfassung. Das letztendlich untersuchte Patientenkollektiv beinhaltet insgesamt 30 der ursprünglichen 44 Patienten, wobei allerdings 11 Patienten bereits im Laufe des damaligen Krankenhausaufenthaltes verstorben waren.

Bei der Gruppe der operativ versorgten Patienten (Gruppe 1) wurden Daten von 10 der anfangs 20 Patienten erfasst. Neun Patienten verstarben kurz nach der Behandlung in der UMR, eine Patientin verweigerte die Zustimmung zur Befragung.

Bei Gruppe 2 (primär konservative Therapie) konnten Daten von 20 von 22 überlebenden Patienten erfasst werden. Zwei Patienten der Anfangskohorte verstarben im Rahmen der Ersterkrankung in der UMR, ein Patient verstarb kurze Zeit nach Entlassung, wobei keine Patientenakte mehr existiert und ein Patient verweigerte die Zustimmung zur Studie. Betrachtet man die Subgruppen 2a (mit OP/Intervention nach primär konservativer Therapie) und 2b (Patienten mit ausschließlich konservativer Behandlung) genauer, so sind die beiden in der UMR verstorbenen Patienten der Gruppe 2a zuzuordnen, die beiden weiteren oben genannten Patienten, bei denen eine Datenerhebung ebenfalls nicht möglich war, bei Gruppe 2b zu verorten.

Zusammenfassend liegen Daten von 10 von 11 Patienten (90,9%) aus Gruppe 1 und 20 von 22 Patienten (90,9%) aus Gruppe 2 vor.

III.2 AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung des Fragebogens im Einzelnen dargestellt und erläutert. Der Fragebogen ist eine modifizierte Version nach einer Vorlage von Frau Prof. Dr. med. B. Rau und im Anhang 8.3 ausführlich dargestellt.

III.2.1 REZIDIVE DER AKUTEN PANKREATITIS

Erhoben wurden stationäre Wiederaufnahmen bei einem wiederholten Schub der akuten Pankreatitis, die Anzahl der Wiederaufnahmen sowie die Art der Behandlung.

In der Gruppe der operativ versorgten Patienten (Gruppe 1) wurden zwei von 10 Patienten erneut stationär behandelt, bei der primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) zehn von 20 Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p=0,23$).

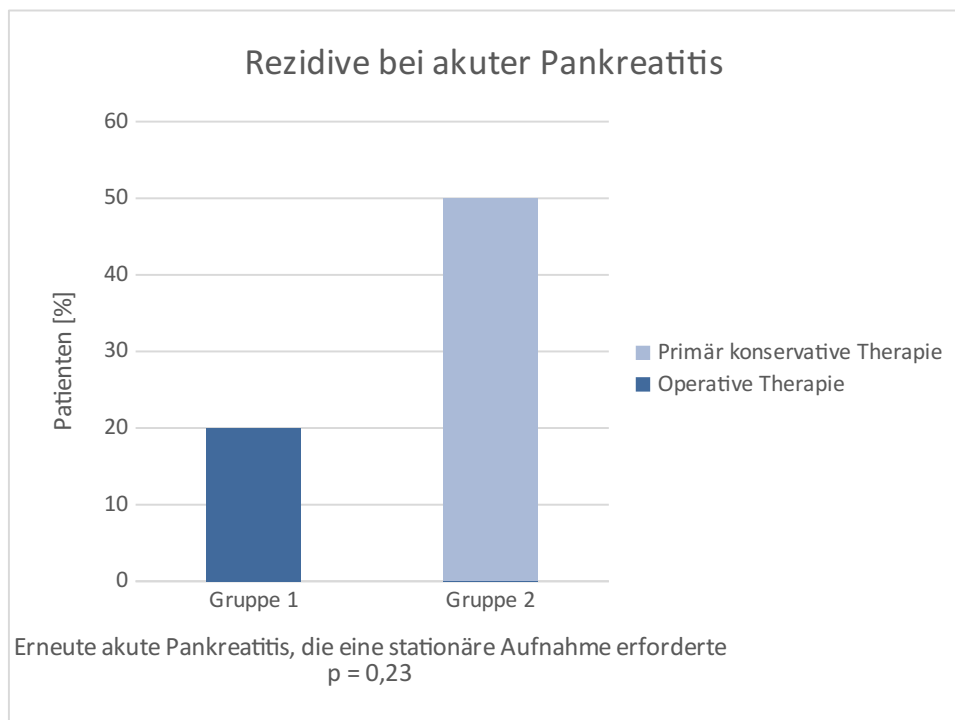


ABBILDUNG 2: STATIONÄRE WIEDERAUFNAHMEN BEI AKUTER PANKREATITIS

Betrachtet man nur die Gruppe der primär konservativ therapierten Patienten (Gruppe 2) und hier die Subgruppen mit (Gruppe 2a) und ohne (Gruppe 2b) Intervention bzw. Operation im weiteren Verlauf, so sind prozentual gesehen mehr Patienten der Gruppe ohne jegliche interventionelle Behandlung (Gruppe 2b) von einem Rezidiv der akuten Pankreatitis betroffen. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen 2a und 2b ($p = 0,3498$).

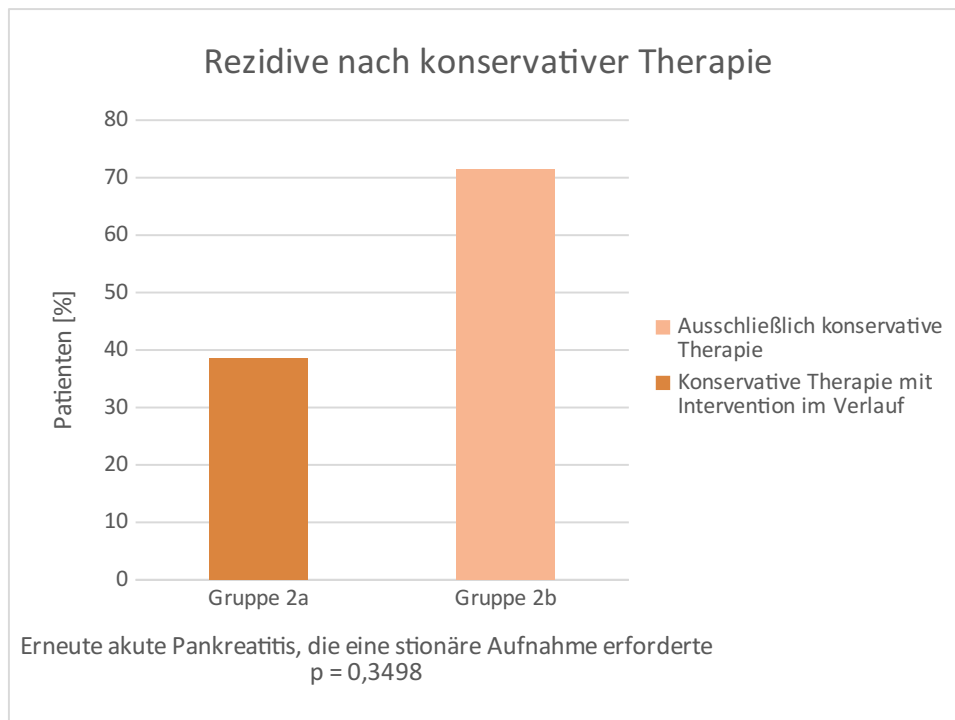


ABBILDUNG 3: STATIONÄRE WIEDERAUFNAHME NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE

In Gruppe 1 waren die Patienten zwischen einem und viermal erneut in stationärer Behandlung. Bei Gruppe 2 hatten die Patienten ein bis drei Rezidive der akuten Pankreatitis. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich der Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen.

Zwei Patienten aus Gruppe 2 benötigten eine temporäre Stentversorgung, bei allen anderen Patienten aus beiden Gruppen konnte konservativ therapiert werden. Die mit Stents therapierten Patienten wiesen langstreckige Pankreasgang- bzw. Ductus Choledochusstenosen auf, welche zu rezidivierenden biliären Pankreatitiden führten. Die konservative Behandlung der restlichen Patienten bedeutete im vorliegenden Setting, dass eine analgetische und/oder antisekretorische Behandlung mit eventueller Nahrungskarenz erfolgte. Kein Patient musste sich einer Operation im Sinne einer Nekrosektomie unterziehen.

III.2.2 CHRONIFIZIERUNG DER AKUTEN PANKREATITIS

Als Chronifizierung wurde die Anzahl von mehr als zwei Schüben der akuten Pankreatitis, sowie die eindeutige Diagnose der chronischen Pankreatitis laut Diagnoseliste der Patientenakten gewertet. Es gelang leider auf Grund von ungenauen bzw. nicht validierbaren Aussagen und Epikrisen nicht sicher, die chronische Pankreatitis von der erneuten akuten Pankreatitis zu unterscheiden, weshalb hier beide zusammengefasst wurden.

In Gruppe 1 (Patienten mit operativer Therapie) ist bei drei von 10 Patienten von einer Chronifizierung auszugehen, in Gruppe 2 (Patienten mit konservativem Behandlungsansatz) bei

sechs von 20 Patienten, bei jeweils einem Patienten pro Gruppe fehlt die Angabe. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 1,0$).

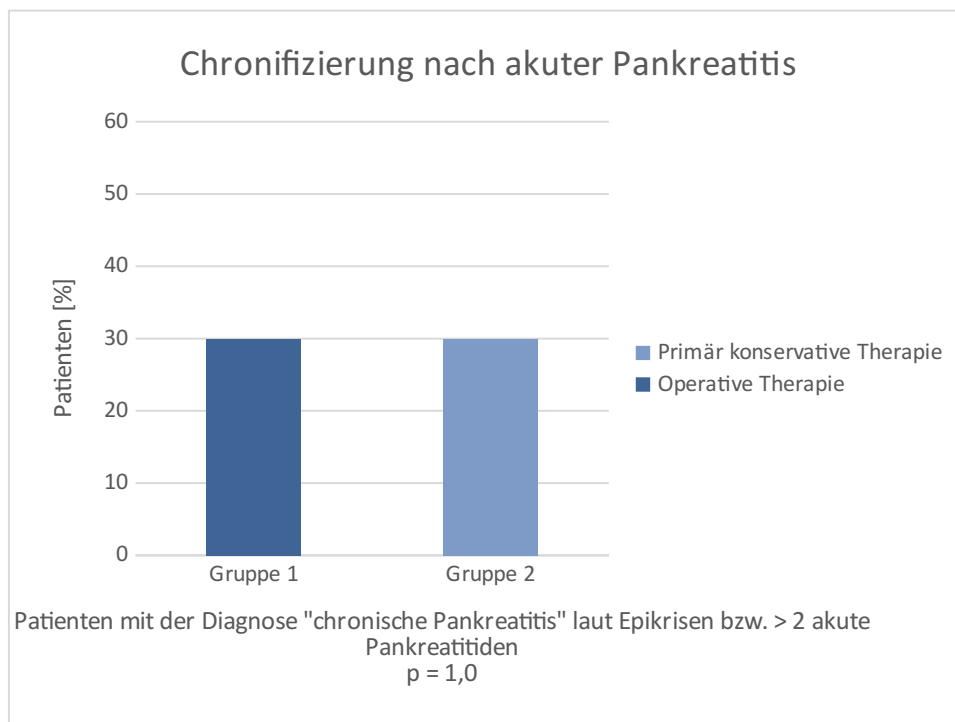


ABBILDUNG 4: CHRONIFIZIERUNG DER AKUTEN PANKREATITIS

Innerhalb der Gruppe 2 entfallen zwei Patienten auf Gruppe 2a (Patienten mit Intervention im Verlauf nach konservativem Therapieansatz), die restlichen vier auf Gruppe 2b (Patienten mit rein konservativer Behandlung). Bezüglich der Frage nach Chronifizierung innerhalb der Gruppe 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen 2a und 2b ($p = 0,1287$).

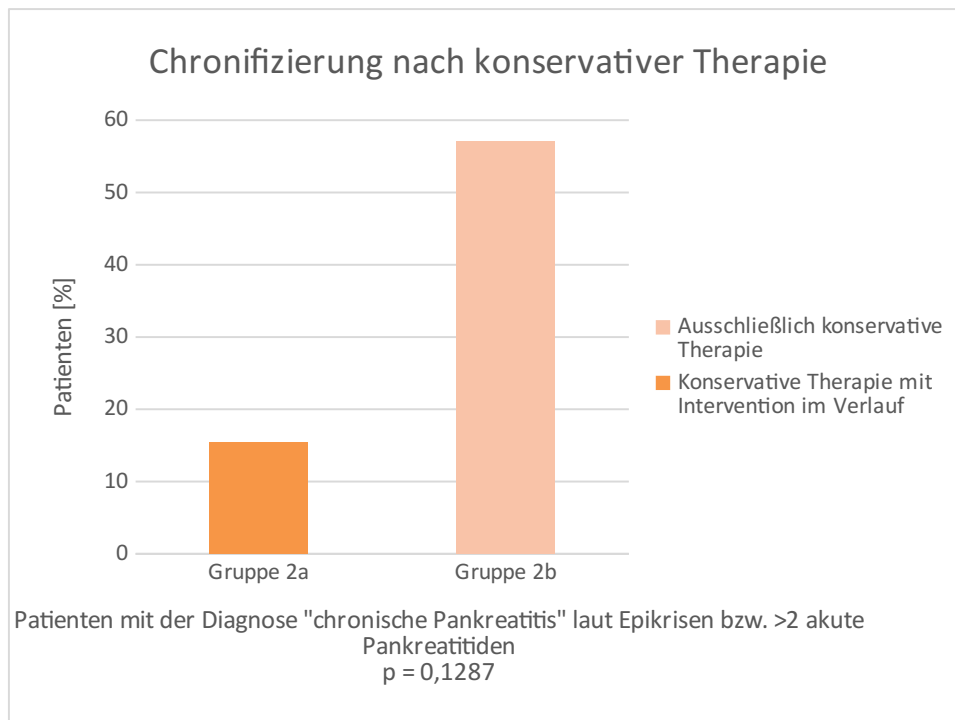


ABBILDUNG 5: CHRONIFIZIERUNG NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE

III.2.3 ENDOKRINE INSUFFIZIENZ NACH AKUTER PANKREATITIS

Zur Beurteilung der endokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse, im Sinne eines Diabetes mellitus, wurden die Patienten nach Veränderungen ihrer Blutzuckerwerte befragt. Des Weiteren wurden sich daraus ergebende mögliche Konsequenzen wie eine Diät, die Einnahme von oralen Antidiabetika und eine eventuelle Insulinpflichtigkeit erfasst.

In der Gruppe der operativ therapierten Patienten (Gruppe 1) geben acht von 10 Patienten an, dass ein therapiebedürftiger Diabetes mellitus besteht. Zwei dieser Patienten bekommen sowohl orale Antidiabetika sowie Insulin, sechs Patienten werden ausschließlich mit Insulin behandelt. Bei den primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) sind 13 von 20 Patienten von einer pathologischen Blutzuckererhöhung betroffen. Hier sind zwei Patienten auf orale Antidiabetika, acht auf Insulin und drei auf eine Kombination aus beidem angewiesen. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der endokrinen Funktionsstörung zwischen den Gruppen 1 und 2 ($p = 0,78$).

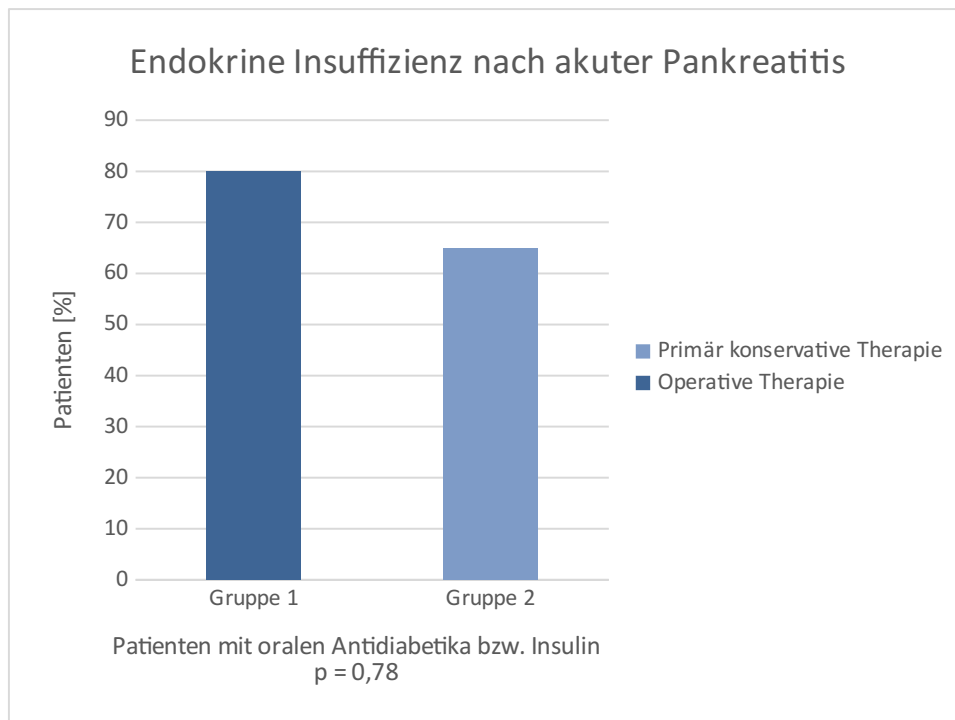


ABBILDUNG 6: ENDOKRINE FUNKTIONSSTÖRUNG DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Bei Gruppe 2a (konservativ behandelte Patienten mit Intervention im Verlauf) und Gruppe 2b (rein konservativ therapierte Patienten) zeigen wie bereits genannt 13 von 20 Patienten veränderte Blutglukosewerte, bei einem Patienten fehlt die entsprechende Angabe. Sechs von 13 Patienten entfallen hiervon auf Gruppe 2a, in Gruppe 2b sind alle Patienten von einer endokrinen Funktionsstörung betroffen.

In der Gruppe der konservativ behandelten Patienten mit Intervention/Operation im Krankheitsverlauf (Gruppe 2a) sind vier Patienten insulinpflichtig, ein Patient erhält orale Antidiabetika und ein Patient erhält eine Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika.

In der ausschließlich konservativ therapierten Patientengruppe (Gruppe 2b) sind ebenfalls vier Patienten insulinpflichtig, ein Patient ist auf orale Antidiabetika angewiesen und zwei Patienten erhalten eine Kombinationsbehandlung aus Insulin und oralen Antidiabetika.

Bei der Betrachtung der Subgruppen 2a und 2b zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich einer therapiebedürftigen endokrinen Funktionsstörung ($p=0,0436$). Patienten die rein konservativ behandelt wurden (Gruppe 2b) haben signifikant häufiger* einen therapiebedürftigen Diabetes mellitus entwickelt.

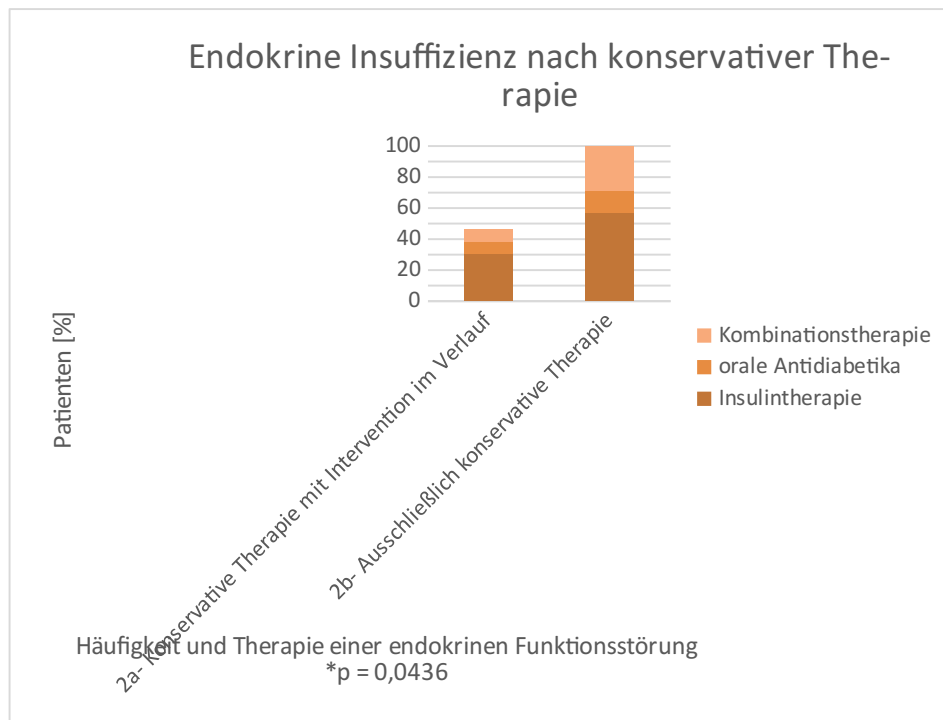


ABBILDUNG 7: ENDOKRINE FUNKTIONSSTÖRUNGEN NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE

III.2.4 EXOKRINE INSUFFIZIENZ NACH AKUTER PANKREATITIS

Die Funktionsstörung der Bauchspeicheldrüse kann verschiedene Symptome wie Fettstühle, Durchfälle, Übelkeit oder systemische Symptome durch mangelnde Nährstoffaufnahme hervorrufen, die möglicherweise jedoch schlecht von anderen Erkrankungen abzugrenzen ist. Auf Grund dieser Problematik, wurde die exokrine Insuffizienz in der vorliegenden Arbeit erst bei einer regelmäßigen Einnahme von Verdauungsenzymen (z.B. Pankreatin als komplexes Gemisch tierischen Ursprungs oder einzelne Enzyme aus pflanzlichen Quellen) als nachgewiesen angesehen.

Aus der Gruppe der operativ behandelten Patienten (Gruppe 1) geben vier Patienten eine regelmäßige Einnahme von Verdauungsenzymen an, in der Gruppe der primär konservativ therapierten Patienten (Gruppe 2) sind es acht Patienten. Zwischen den Gruppen 1 und 2 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 1,0$).

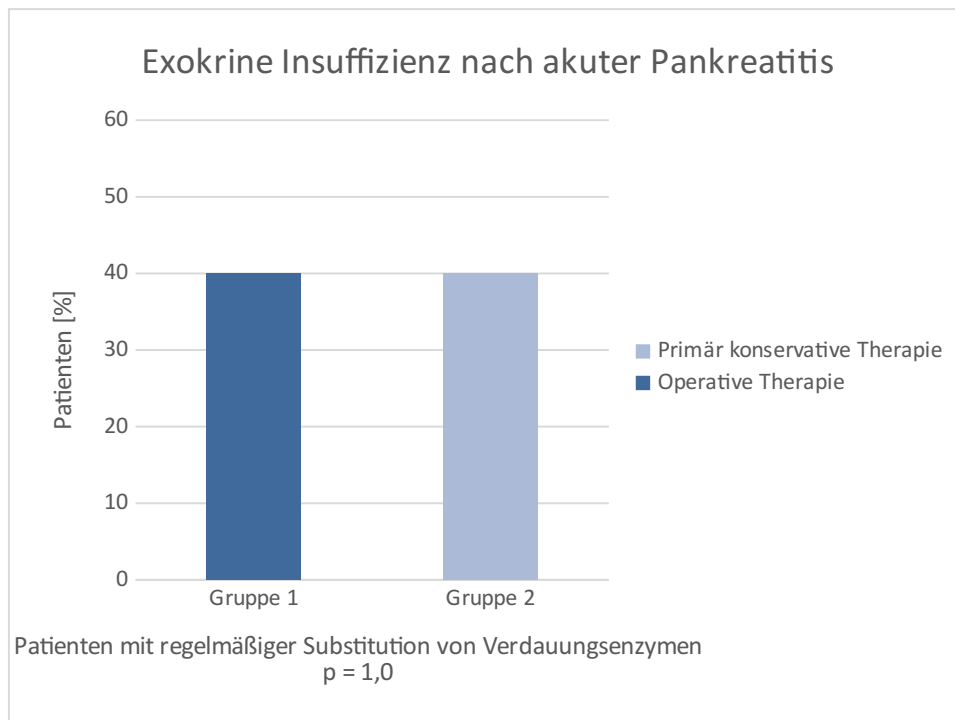


ABBILDUNG 8: EXOKRINE FUNKTIONSTÖRUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Innerhalb der konservativ behandelten Gruppe (Gruppe 2) entfallen drei der acht betroffenen Patienten auf die Subgruppe 2a, welche die Patienten mit Intervention bzw. Operation im Krankheitsverlauf enthält. Die restlichen fünf Patienten wurden ausschließlich konservativ behandelt und sind somit der Subgruppe 2b zuzuordnen.

Jeweils ein Patient der Subgruppen 2a und 2b gibt zusätzlich gastrointestinale Störungen in Form von wiederholten Diarrhoen an. Regelmäßige Steatorrhoen oder andere häufig auftretende Beschwerden des Verdauungstraktes bei exokriner Funktionsstörung des Pankreas werden von keinem Patienten angegeben. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen 2a und 2b ($p = 0,07395$) bezüglich exokriner Funktionsstörungen.

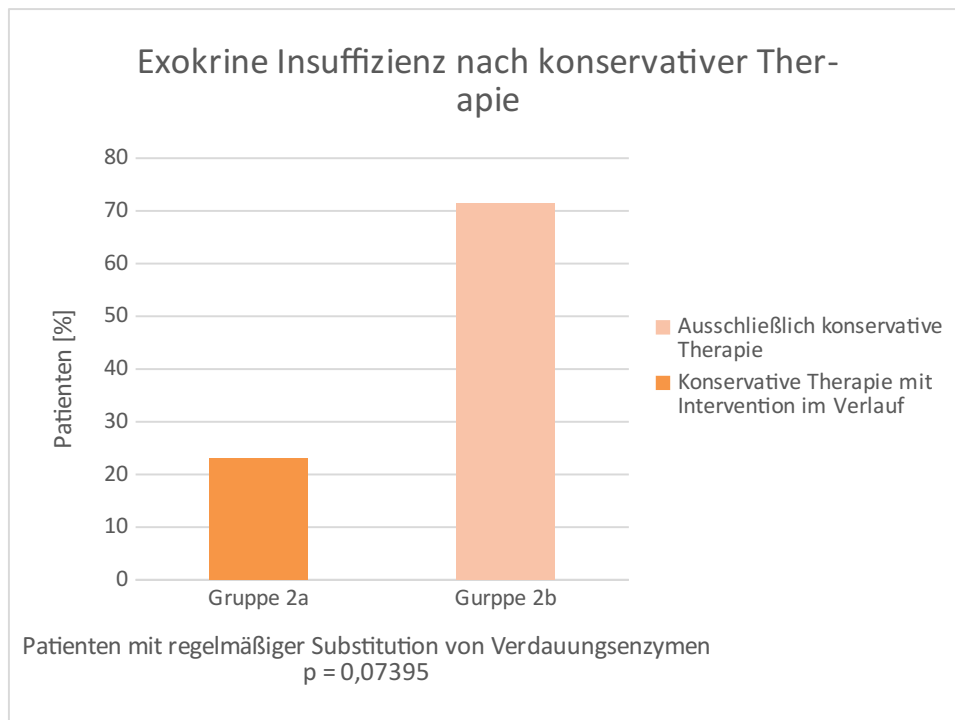


ABBILDUNG 9: EXOKRINE FUNKTIONSSTÖRUNG NACH PRIMÄR KONSERVATIVER THERAPIE

III.2.5 ALKOHOLKONSUM UND PANKREATITIS

Der Alkoholkonsum der Patienten spielt bei der Ätiologie der akuten Pankreatitis eine zentrale Rolle. Alle Patienten der Ursprungsstudie wurden über diesen Risikofaktor aufgeklärt – insbesondere bei einem bekannten oder vermuteten Alkoholabusus. Die Betrachtung des aktuellen Alkoholkonsums hatte zum Ziel, mögliche Zusammenhänge mit Spätfolgen bzw. Rezidiven zu erfassen.

Um einen manifesten Alkoholabusus von einem gelegentlichen Alkoholkonsum zu unterscheiden, wurden die Patienten mittels Fragbogen nach der Häufigkeit sowie der Alkoholart und

-menge befragt. Bei einigen Patienten war ein Alkoholmissbrauch bereits in den vorliegenden Akten dokumentiert und wurde dementsprechend übernommen.

In der Gruppe der operativ therapierten Patienten (Gruppe 1) geben zwei Patienten einen gelegentlichen Alkoholkonsum an, bei einem Patienten besteht ein aktueller Alkoholabusus, zwei Angaben fehlen.

In der Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) besteht bei sechs Patienten eine Alkoholabhängigkeit, drei Patienten geben einen gelegentlichen Konsum an, eine Angabe fehlt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 bezüglich des Alkoholkonsums ($p = 0,35$).

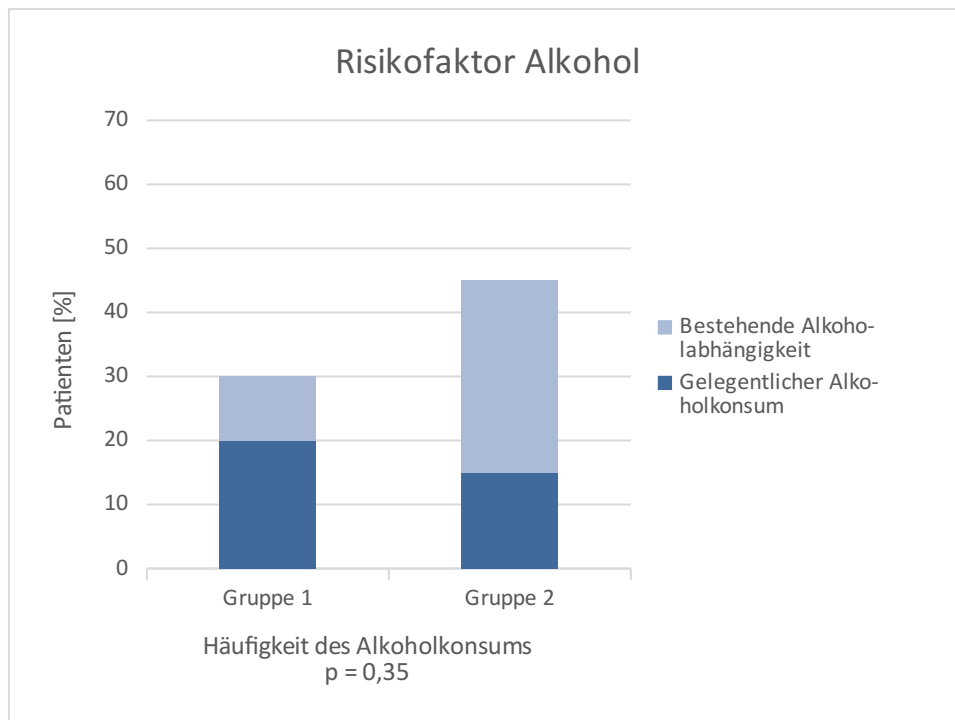


ABBILDUNG 10: ALKOHOLKONSUM DER GRUPPEN 1 UND 2

Unterteilt man die Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten (Gruppe 2) wieder in die bereits bekannten Subgruppen 2a (konservative Therapie mit Intervention im Verlauf) und 2b (ausschließlich konservative Therapie), so zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Alkoholkonsums ($p = 0,2915$). In Gruppe 2a konsumiert ein Patient gelegentlich Alkohol, drei Patienten leiden aktuell unter einer Abhängigkeit. In Gruppe 2b trinken zwei Patienten gelegentlich Alkohol, bei drei Patienten besteht ein Alkoholabusus.

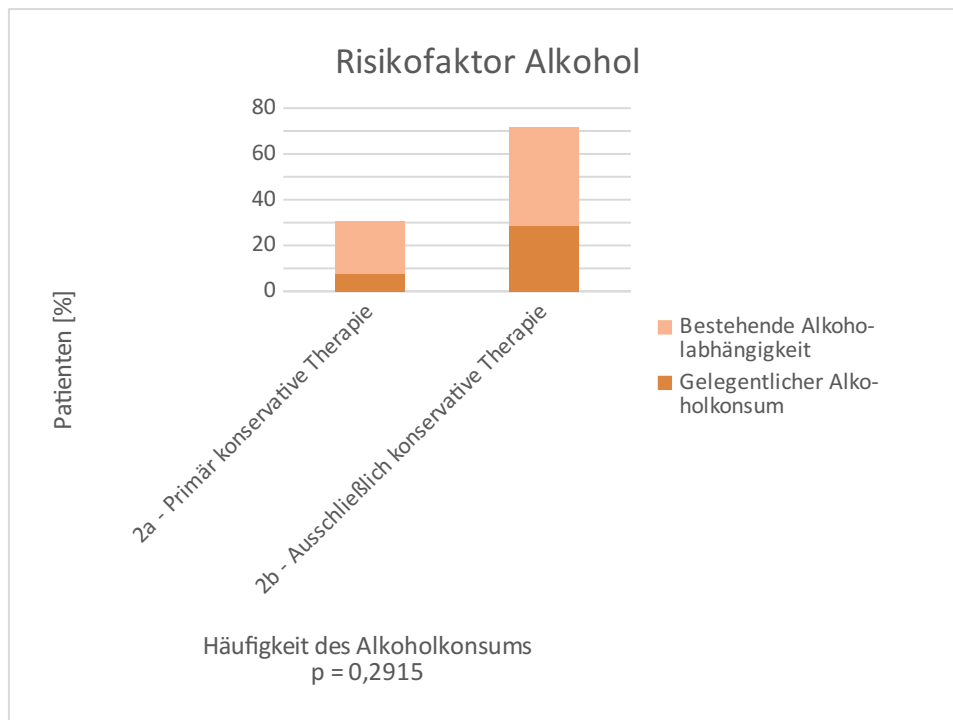


ABBILDUNG 11: ALKOHOLKONSUM DER SUBGRUPPEN 2A UND 2B

III.2.6 ERWERBSFÄHIGKEIT NACH SCHWERER AKUTER PANKREATITIS

Eine schwere akute Pankreatitis kann sehr fulminant verlaufen und sich auch noch nach der akuten Phase auf die Erwerbstätigkeit der Patienten auswirken. Die Fragestellung befasste sich mit der aktuellen Ausübung einer Tätigkeit, einer möglichen frühzeitigen Berentung im Zusammenhang mit der akuten Pankreatitis sowie anderen Erkrankungen und mit der altersgerechten Berentung ohne Bezug zu Erkrankungen.

In Gruppe 1 (operativer Therapieansatz) sind sechs Patienten bereits altersgerecht berentet, zwei Patienten üben aktuell eine Tätigkeit aus, bei zwei Patienten ließ sich keine Angabe ermitteln. Eine frühzeitige erkrankungsbedingte Berentung ließ sich bei keinem Patienten aus der Gruppe 1 feststellen.

Von den Patienten in Gruppe 2 (primär konservativer Therapieansatz) sind aktuell sieben altersbedingt berentet, vier sind berufstätig und von zwei Patienten fehlt die entsprechende Angabe. Sechs Patienten der Gruppe 2 sind noch im Krankenstand im Zusammenhang mit der Bauchspeicheldrüsenentzündung und deren Folgen bzw. auf Grund dessen frühberentet. Ein Patient befindet sich aus anderen gesundheitlichen Gründen im vorzeitigen Ruhestand. Bezüglich der Erwerbsfähigkeit bzw. Berentung zeigt sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3$).

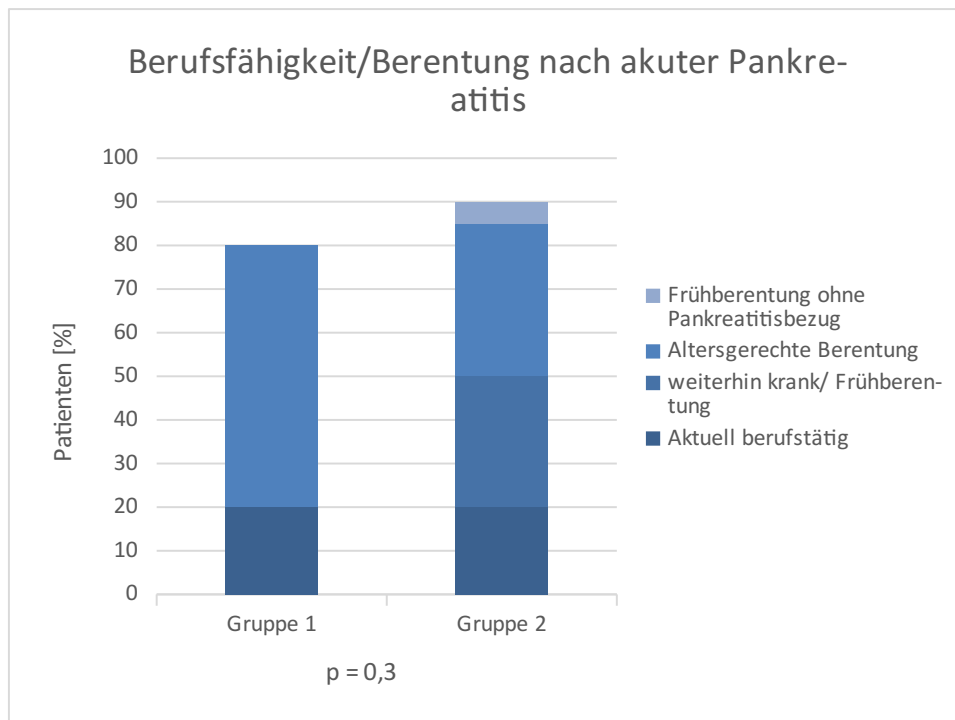


ABBILDUNG 12: AUSWIRKUNGEN DER AKUTEN PANKREATITIS AUF DIE BERUFSFÄHIGKEIT

Bei der Betrachtung der Subgruppen 2a (primär konservative Therapie mit Intervention im Verlauf) und 2b (ausschließlich konservative Therapie) lässt sich feststellen, dass in Gruppe 2a noch drei Patienten berufstätig sind, in Gruppe 2b nur noch ein Patient. Ein anhaltender Krankenstand bzw. eine frühzeitige Berentung im Zusammenhang mit der akuten Pankreatitis und deren Folgen betrifft in Gruppe 2a einen Patienten, in Gruppe 2b vier Patienten. Auch hier zeigt sich innerhalb der Subgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,19$).

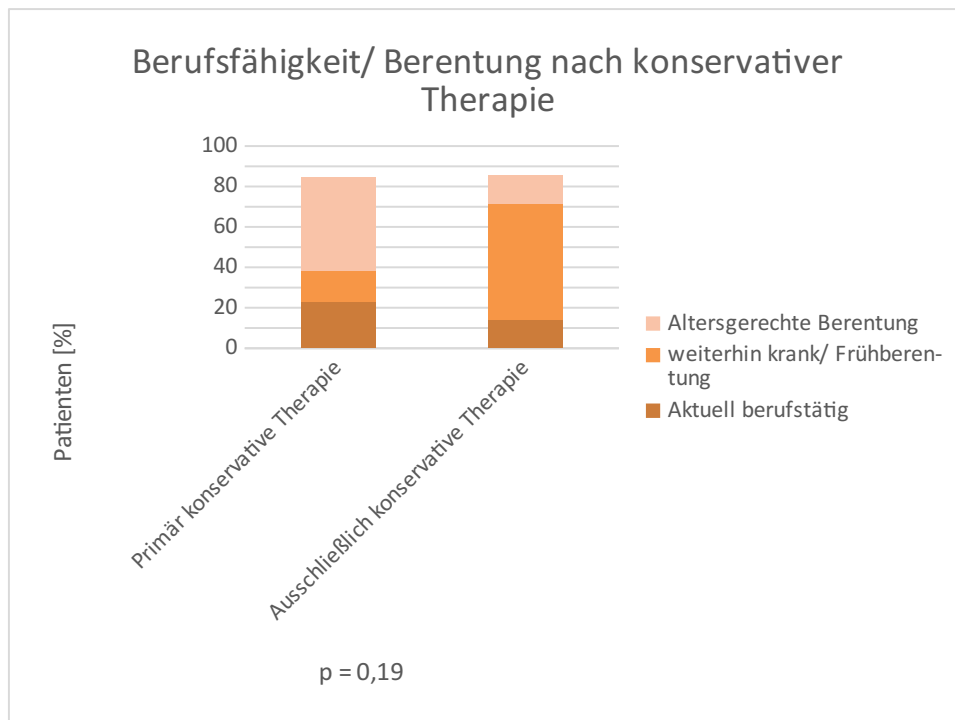


ABBILDUNG 13: AUSWIRKUNGEN AUF DIE BERUFSFÄHIGKEIT NACH KONSERVATIVER THERAPIE

III.3 LANGZEITÜBERLEBEN

Für die Ermittlung des Langzeitüberlebens, wurden die Daten aller Patienten der Ursprungskohorte verwendet. Nachdem die Todesdaten von allen verstorbenen Patienten erhoben werden konnten, gelang es auch jene Patienten miteinzubeziehen, bei denen die Möglichkeit einer umfassenden Datenerhebung nicht bestand.

Der Vergleich der Gruppen 1 und 2 ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des Langzeitüberlebens ($p = 0,049$). Die Patienten mit primär konservativem Therapieansatz (Gruppe 2) hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit operativer Behandlung (Gruppe 1).

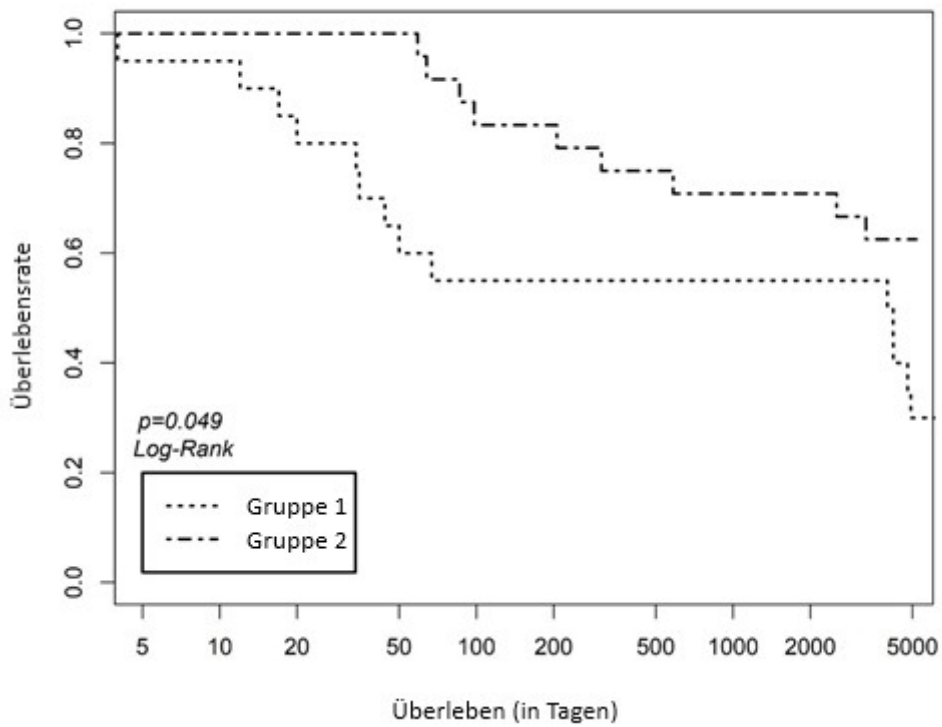


ABBILDUNG 14: LANGZEITÜBERLEBEN DER GRUPPEN 1 UND 2

Innerhalb der Gruppe 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,29$) zwischen den Patienten mit primär konservative Therapie und Intervention im Verlauf (Gruppe 2a) und Patienten mit ausschließlich konservativer Behandlung (Gruppe 2b).

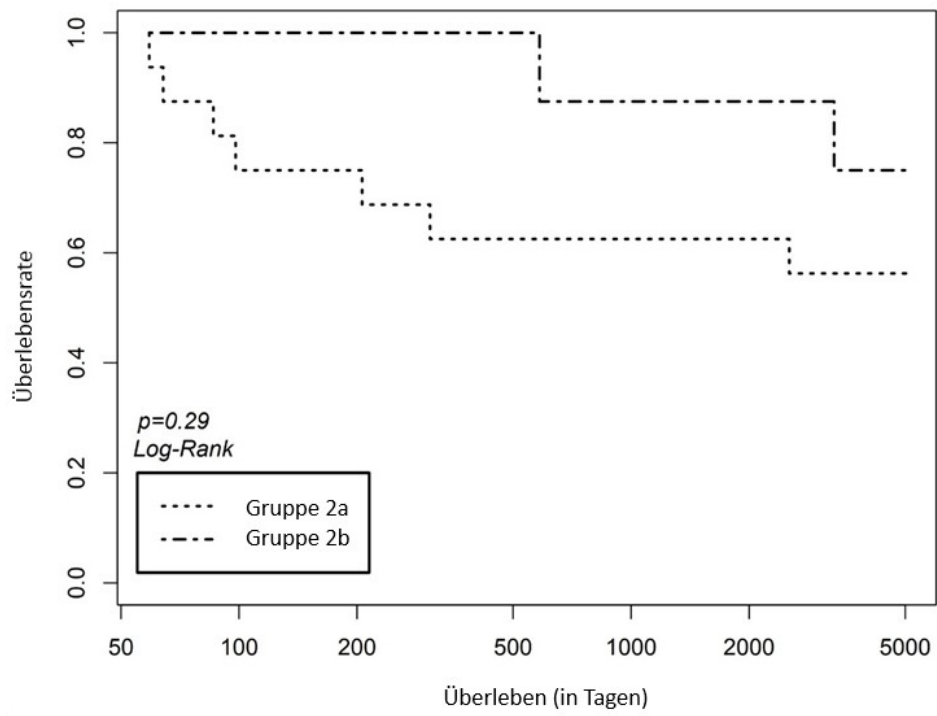


ABBILDUNG 15: LANGZEITÜBERLEBEN DER SUBGRUPPEN 2A UND 2B

IV. DISKUSSION/AUSWERTUNG

Die akute Pankreatitis ist der häufigste stationäre Aufnahmegrund entzündlicher Erkrankungen im gastroenterologischen Bereich. Die Inzidenzrate steigt in Europa und den USA kontinuierlich an und die weltweite Mortalität der akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung liegt bei etwa 5%.

Die international anerkannte Atlanta-Klassifikation aus dem Jahr 1992 diente lange als Grundlage für die Einteilung des Schweregrades, wurde jedoch bis 2012 überarbeitet und gilt seitdem als neuester Standard im Klinischen Alltag. Es werden zwei Formen unterschieden, die ödematös-interstitielle sowie die nekrotisierende Pankreatitis, wobei diese wiederum in drei Schweregrade eingeteilt werden.

Der Schweregrad orientiert sich in erster Linie an dem Vorliegen eines Organversagens, welches entweder nicht vorhanden (milde akute Pankreatitis), weniger als 48 Stunden anhaltend und vorübergehend (moderat schwere akute Pankreatitis) oder über mehr als 48 Stunden persistierend (akute schwere Pankreatitis) sein kann. Fakultativ dazu können ab der moderat schweren Pankreatitis noch lokale und/oder systemische Komplikationen hinzukommen.

Die Diagnosestellung ist weitestgehend unverändert geblieben, hier müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: abdominelle Schmerzen, die mit einer akuten Pankreatitis vereinbar sind, eine erhöhte Serumlipase über das dreifache der oberen Norm und ein morphologisches Korrelat in der radiologischen Diagnostik, vorzugweise in der Computertomographie.

Analog zur neuen Atlanta-Klassifikation von 2012, hat auch die Therapie der schweren akuten Pankreatitis einen Wandel durchgemacht. Bis etwa zum Anfang der 2000er Jahre wurde der Großteil der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis operativ, im Sinne einer Nekro-sektomie, behandelt. Vor etwa 15 Jahren änderte sich dieses Vorgehen zu Gunsten einer primär konservativen Therapie, da sich durch ein Vermeiden bzw. Hinauszögern einer chirurgischen Intervention die Mortalität deutlich senken ließ.

Da das konservative Behandlungskonzept noch nicht sehr lange etabliert ist, fehlen weitestgehend Langzeit- und Vergleichsdaten zu den Folgen des kurzfristigen Erfolges mit einer deutlich geringeren Mortalität und Morbidität. Aktuell gibt es nur wenige Studien die sich mit den Langzeitfolgen der akuten Pankreatitis befassen (Andersson et al., 2010; Chandrasekaran et al., 2015; Duggan et al., 2020; Gupta et al., 2009; Hollemans et al., 2019; Lorenza Cinquepalmi et al.; Lund et al., 2006; Nikkola et al., 2017; Nøjgaard et al., 2011; Skouras et al., 2014; Symersky et al., 2006). Die Schwerpunkte der bisherigen Publikationen sind hier sehr unterschiedlich verteilt und untersuchten die Organfunktion, Behandlungskosten sowie Lebensqualität der milden bis schweren akuten Pankreatitis (Andersson et al., 2010; Chandrasekaran et al., 2015; Gupta et al., 2009; Symersky et al., 2006). Des Weiteren waren Folgen der ersten Episode einer alkoholinduzierten Pankreatitis (Nikkola et al., 2017) so-

wie assoziierte Risikofaktoren bezüglich der Mortalitätsrate (Nøjgaard et al., 2011) Gegenstand der Forschung. Nur sehr wenige Studien beschäftigten sich mit den möglichen unterschiedlichen Langzeitfolgen operativer und primär konservativer Behandlungskonzepte, wobei der Beobachtungszeitraum von 18-86 Monaten variiert (Chandrasekaran et al., 2015; Hollemans et al., 2019) und damit deutlich kürzer ist als in der vorliegenden Untersuchung. Hollemans et al. (2019) beschrieben die langfristige Überlegenheit des Step-up approaches in der Therapie der schweren akuten Pankreatitis gegenüber der primären Nekrosektomie. Der Betrachtungszeitraum betrug etwa sieben Jahre im Median. Ihre Ergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil bezüglich der endokrinen und exokrinen Organfunktion für die primär konservativ behandelte Gruppe. Bezüglich der Rezidivrate und der Chronifizierung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse decken sich mit unserer Studie. Die Patienten mit Intervention (Gruppe 2a) entspricht hier den erwähnten Patienten des Step-up approaches. Auch bei uns ist die Rate an endokriner Insuffizienz in dieser Gruppe geringer.

Chandrasekaran et al. (2015) betrachteten einen deutlich kürzeren Zeitraum von etwa 18-30 Monaten und kam zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der endokrinen und exokrinen Pankreasinsuffizienz wie Hollemans et al. (2019). Auch hier ergab sich ein signifikanter Vorteil der primär konservativ behandelten Patientengruppe.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass es zum aktuellen Zeitpunkt keine vergleichbare Studie wie die hier Vorliegende gibt, welche über einen ähnlich langen Zeitraum (medianes follow-up 15 ± 7 Jahre) die operative mit der primär konservativen Therapie der schweren akuten Pankreatitis vergleicht.

IV.1 PROBLEMATIK DER GRUPPENGROSSE

Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist vergleichsweise klein um statistisch relevante Aussagen bezüglich der Gesamtheit der Patienten treffen zu können. Jedoch bestand keine Möglichkeit der Vergrößerung der Patientengruppen, da die Langzeitfolgen der vorgestellten Therapien nur mit bereits zuvor untersuchten Patienten darzustellen sind. Diese Problematik betrifft auch andere Untersuchungen dieser speziellen Thematik, wobei die Gruppengrößen zwischen 35 und 73 Patienten variieren (Chandrasekaran et al., 2015; Hollemans et al., 2019).

Es ist bereits als großer Erfolg zu verbuchen, dass über 90% der ursprünglichen Patienten in die Betrachtung miteingeschlossen und untersucht werden konnten. Bei der Betrachtung des Langzeitüberlebens konnten sogar alle Patienten der Ursprungskohorte miteinbezogen werden.

IV.2 REZIDIVE UND CHRONIFIZIERUNG

Ahmed Ali et al. (2016) wiesen nach, dass das Risiko für eine akute Pankreatitis ansteigt, wenn Patienten bereits in der Vergangenheit eine Episode der akuten Bauchspeicheldrüsenerkrankung durchgemacht hatten. Analog dazu steigt auch das Risiko eine chronische Pankreatitis zu entwickeln. Eine Differenzierung bezüglich unterschiedlicher Behandlungsansätze fand hier jedoch nicht statt (Ahmed Ali et al., 2016). Weitere Risikofaktoren für ein Rezidiv oder eine Chronifizierung sind Rauchen sowie regelmäßiger Alkoholkonsum (Lankisch et al., 2009; Takeyama, 2009).

Lankisch et al. (2009) beschrieben zudem ein deutlich erhöhtes Risiko, eine chronische Pankreatitis zu entwickeln, wenn die Patienten zuvor bereits an einer alkoholinduzierten akuten Pankreatitis erkrankt waren.

Patienten mit einer biliären Genese haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ebenfalls ein erhöhtes Risiko, jedoch einen Vorteil gegenüber der ethyltoxischen Form.

In unserer Studie konnten wir ebenfalls beobachten, dass viele Patienten einen regelmäßigen Alkoholkonsum aufwiesen, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen bezüglich der Rezidiv- bzw. Chronifizierungsrate im Zusammenhang mit dem jeweiligen Alkoholkonsum.

Unsere Untersuchungen ergaben keinen signifikanten Vorteil der konservativen gegenüber der operativen Therapie bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer erneuten akuten Pankreatitis oder einer Chronifizierung, jedoch auch keinen signifikanten Nachteil. Erwähnenswert ist allerdings ein Trend zu einer gesteigerten Rezidivhäufigkeit bei primär konservativ behandelten Patienten. Auch scheint die mangelnde Behandlung von lokalen Komplikationen (Gruppe 2b) eine Chronifizierung zu begünstigen. Die fehlende statistische Signifikanz kann durch die geringe Gruppengröße erklärt werden.

IV.3 ORGANDISFUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Eine neu aufgetretene endokrine und/oder exokrine Insuffizienz des Pankreas nach einer akuten Pankreatitis ist bereits von mehreren Autoren beschrieben worden (Das, Kennedy et al., 2014; Das, Singh et al., 2014; Duggan et al., 2020).

Das, Singh et al. (2014) wiesen nach, dass ein neu diagnostizierter Prädiabetes oder therapiebedürftiger Diabetes mellitus nach einer durchgemachten akuten Pankreatitis bei bis zu 40% der Patienten zu erwarten ist. Etwa zwei Drittel der Patienten mit einer manifesten endokrinen Pankreasinsuffizienz waren hierbei insulinpflichtig.

Das, Kennedy et al. (2014) beschrieben, dass bei Patienten, bei denen bereits eine endokrine Organfunktionsstörung nach akuter Pankreatitis vorliegt, auch das Risiko für eine exokrine Insuffizienz mit einer Pankreasenzymsubstitution als Folge steigt.

Auch in der Langzeitbeobachtung bestätigt sich das deutlich erhöhte Risiko für endokrine und exokrine Dysfunktionen des Pankreas nach einer akuten Entzündung (Gupta et al., 2009; Symersky et al., 2006).

Duggan et al. (2020) beschäftigten sich mit der Pathophysiologie der endokrinen Pankreasinsuffizienz sowie der Diagnosestellung. Sie zeigten, dass die Organdysfunktion nach akuter Pankreatitis mitunter nur schwierig von einem Typ-2-Diabetes zu unterscheiden ist.

Jedoch ist auch hier die Datenlage der Langzeitfolgen bei verschiedenen Therapiekonzepten und insbesondere nach primär konservativer Therapie sehr limitiert (Chandrasekaran et al., 2015; Hollemans et al., 2019).

Wir konnten zwischen der Gruppe von Patienten mit operativem Behandlungsansatz (Gruppe 1) und den Patienten mit primär konservativer Therapie (Gruppe 2) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der endokrinen oder der exokrinen Funktionsstörung nachweisen.

Jedoch ergab sich innerhalb der primär konservativ geführten Gruppe ein Unterschied zwischen den Patienten mit Intervention/Operation im Verlauf (Gruppe 2a) und den Patienten mit ausschließlich konservativer Behandlung (Gruppe 2b) bezüglich der endokrinen Insuffizienz.

Patienten der Gruppe 2a (konservativer Ansatz mit Intervention im Verlauf) hatten signifikant weniger endokrine Pankreasinsuffizienzen ($p = 0,0436$) als Gruppe 2b (Patienten mit ausschließlich konservativer Therapie).

Bezieht man Publikationen anderer Autoren (Chandrasekaran et al., 2015; Hollemans et al., 2019) mit ein, ergibt sich ein klarer Vorteil für eine primär konservative Therapie mit einem schrittweisen Vorgehen bei der Indikationsstellung für interventionelle bzw. operative Verfahren im Krankheitsverlauf hinsichtlich der anschließend zu erwartenden Organfunktion. Diese Patienten sind deutlich weniger von endokrinen sowie exokrinen Insuffizienzen betroffen als nach primär operativem Behandlungsregime.

Die ausschließlich konservative Therapie ohne jegliche Interventionen im Verlauf (Gruppe 2b) bietet laut unseren Erkenntnissen dagegen weniger Vorteile und scheint der primär konservativen Behandlung mit interventioneller Therapieeskalation bei Bedarf unterlegen zu sein.

IV.4 ALKOHOL UND BERUFSFÄHIGKEIT/BERENTUNG

Seit langem ist bekannt, dass Alkohol einen bedeutsamen Risikofaktor für eine akute Pankreatitis darstellt (Harrison et al., 2020).

Das Rezidivrisiko bei Patienten mit alkoholbedingter akuter Pankreatitis ist bereits durch die Ätiologie der ersten Episode erhöht, potenziert sich jedoch erneut, wenn diese Patienten weiterhin Alkohol konsumieren (Pelli et al., 2008). Im Umkehrschluss kann das Risiko für eine weitere akute Pankreatitis sowie für endokrine und exokrine Funktionsstörungen der Bauch-

speicheldrüse durch eine strenge Alkoholabstinenz gesenkt werden (Nikkola et al., 2013; Nordback et al., 2009).

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Gruppen bezüglich des Alkoholkonsums und somit auch keine Aussage über mögliche Auswirkungen eines bestimmten Therapiekonzeptes getroffen werden. Als problematisch erwies sich bei der Befragung außerdem die fehlende Verifizierbarkeit der Angaben sowie das teilweise Fehlen dieser freiwilligen Information. Der etwas höhere Alkoholkonsum der primär konservativ therapierten Gruppe 2 ist folglich nur als reine Beobachtung zu werten und gibt möglicherweise nicht den tatsächlichen Sachverhalt wider.

Neben der Untersuchung des Alkoholkonsums als freiwillige Angabe, befragten wir die Patienten ebenfalls nach ihrer aktuellen Erwerbsfähigkeit um einen Einblick in ihre Leistungsfähigkeit zu bekommen. Hierzu gibt es kaum Publikationen und wenn, dann beschäftigten sich diese vielmehr mit den Langzeitfolgen für die Lebensqualität, jedoch ohne zwischen den Therapieregimen zu unterscheiden (Andersson et al., 2010; Cinquepalmi et al., 2006; Pendharkar et al., 2014).

In der ausschließlich konservativ behandelten Gruppe ohne Intervention/Operation im Verlauf (Gruppe 2b) ergab sich ein höherer Anteil an frühberenteten oder noch erkrankten Patienten im Zusammenhang mit einer akuten Pankreatitis, die Fallzahl war jedoch zu gering um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Des Weiteren waren viele andere Patienten bereits altersgerecht berentet oder noch berufstätig, sodass auch diese Beobachtung kritisch zu betrachten ist und sich daraus keine These ableiten lässt.

IV.5 LANGZEITÜBERLEBEN

Zu den Langzeitauswirkungen auf das Überleben bei schwerer akuter Pankreatitis nach primär konservativer Therapie bzw. einem Vergleich mit operativer Behandlung, gibt es bisher kaum Publikationen. Es gibt hingegen Studien zur Langzeitmortalität nach schwerer akuter Pankreatitis, jedoch legen diese ihre Schwerpunkte zum größten Teil auf assoziierte Risikofaktoren (Husu et al., 2019; Karjula et al., 2019; Ventre et al., 2018) oder auf den Einfluss einer bestimmten interventionellen bzw. operativen Behandlungsmethode (Reddy et al., 2006; Seifert et al., 2009).

Husu et al. (2019) beschäftigten sich mit dem Kurz- sowie Langzeitüberleben nach schwerer akuter Pankreatitis, jedoch ohne klare Unterteilung der Therapieregime. So konnte die Autorengruppe aufzeigen, dass jüngere Patienten (< 60 Jahren) grundsätzlich eine signifikant bessere Überlebenschance innerhalb der ersten 90 Tage haben, das Behandlungskonzept bezüglich konservativer und operativer Maßnahmen wurde jedoch nicht berücksichtigt. Im Langzeitüberleben zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der

Altersgruppen, was insbesondere auf einen der häufigsten Auslöser, den Alkoholabusus, zurückgeführt wurde (Husu et al., 2019).

Die bedeutendsten negativen Risikofaktoren bezüglich des Langzeitüberlebens nach akuter Pankreatitis sind Alkohol, ein Alter > 60 Jahre sowie eine endokrine Organfunktionsstörung im Sinne eines Diabetes mellitus (Nøjgaard et al., 2011; Skouras et al., 2014). Des Weiteren wirken sich eine Vielzahl von Komorbiditäten (Ventre et al., 2018) sowie ein multiples Organversagen als Komplikation bei akuter Pankreatitis (Skouras et al., 2014) negativ auf das Überleben aus.

In der vorliegenden Studie konnten wir einen signifikanten Unterschied des Langzeitüberlebens zwischen der primär konservativ und der operativ therapierten Gruppe nachweisen ($p = 0,049$).

Bisher war nur bekannt, dass das seit einigen Jahren etablierte Behandlungskonzept einen kurzfristigen Überlebensvorteil mit sich bringt, in unserer Untersuchung konnten wir erstmals auch einen signifikanten Vorteil bezüglich des langfristigen Überlebens feststellen.

IV.6 SCHLUSSFOLGERUNG

Der Langzeitverlauf nach schwerer akuter Pankreatitis nach primär konservativer Therapie ist bisher nur eingeschränkt untersucht und es liegen nur wenige Daten zu dieser Thematik vor. Auf Grund dessen sind bereits kleine Fallzahlen, wie in der hier vorliegenden Studie, von Bedeutung.

Insbesondere die Mortalität konnte nicht nur kurzfristig, sondern auch im Langzeitverlauf durch das neue Behandlungsregime signifikant gesenkt werden. Des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Langzeitfolgen zwischen den operativ behandelten Patienten aus Gruppe 1 und den primär konservativ therapierten Patienten aus Gruppe 2. Das bedeutet insbesondere, dass sich gerade für die konservativ behandelten Patienten in Gruppe 2 keinerlei nachteilige Langzeitfolgen zeigen.

Betrachtet man die Gruppe 2a mit den primär konservativ behandelten Patienten und Intervention im Krankheitsverlauf und die Gruppe 2b, die ausschließlich konservativ therapiert wurde, so ergibt sich ein Vorteil für Gruppe 2a hinsichtlich der endokrinen Organinsuffizienz. Bei Gruppe 2a wurde bei aufgetretenen Komplikationen nach primär konservativem Ansatz eine interventionelle Therapie durchgeführt. Unser Ergebnis könnte folglich ein Hinweis darauf sein, dass die Interventionsindikation möglicherweise großzügig gestellt werden sollte, da sich dies dementsprechend positiv auf die Langzeitfolgen auswirkt. Offenbar scheint die lokale Behandlung von Komplikationen der schweren akuten Pankreatitis einen positiven Langzeiteffekt zu haben.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die primär konservative Therapie sicher ist und sich keine Nachteile im Langzeitverlauf ergeben. Zudem kann die Langzeitmortalität durch

die primär konservative Therapie gegenüber des operativen Nekrosektomieverfahrens signifikant gesenkt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die akute Pankreatitis ist eine häufige Erkrankung und kann in bis zu 20% der Fälle mit einem schweren Krankheitsverlauf einhergehen. Die schwere akute Pankreatitis hat eine Letalität von 20-30% und stellt damit eine hochakute lebensbedrohende Erkrankung dar. Die weitaus häufigsten Auslöser sind eine Cholecysto- oder Choledocholithiasis sowie ein regelmäßiger Alkoholkonsum oder -abusus. Seit 2012 wird die akute Pankreatitis mittels der überarbeiteten Atlanta-Klassifikation eingeteilt. Es wird zwischen der interstitiell-ödematösen und der nekrotisierenden akuten Pankreatitis unterschieden. Die Schweregrade lassen sich mithilfe von systemischen und lokalen Komplikationen in eine milde über eine moderate bis hin zur schweren akuten Pankreatitis mit persistierendem Organversagen einteilen. Bis vor etwa 15-20 Jahren wurde die nekrotisierende schwere Pankreatitis operativ versorgt und die Patienten wurden radikal nekrosektomiert. Anfang der 2000er Jahre änderte sich das Behandlungsregime radikal und es etablierte sich eine primär konservative Therapie für mindestens drei Wochen mit interventionellem bzw. operativem Eingreifen bei Komplikationen. Das kurzzeitige Überleben der Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis konnte hierdurch signifikant verbessert werden. Die vorliegende Abhandlung geht nunmehr der Frage nach, ob sich der kurzfristige Erfolg bezüglich des Überlebens im Langzeitverlauf bestätigt. Zudem wurden weitere Parameter wie beispielsweise die Organfunktion miteinbezogen, um zu überprüfen ob sich möglicherweise weitere Langzeitfolgen ergeben und ob sich die aktuelle Therapiestrategie auch in anderen Bereichen als vorteilhaft erweist.

Grundlage für die vorliegende Arbeit ist ein Patientenkollektiv, welches bereits bezüglich der kurzfristigen Folgen der primär konservativen Therapie gegenüber der operativen Behandlung bei schwerer akuter Pankreatitis an der Universitätsmedizin Rostock untersucht worden war. Die Gruppeneinteilung erfolgte damals rein nach Behandlungsregime und war hinsichtlich der Schwere der Erkrankung vergleichbar. In Gruppe 1 befanden sich ursprünglich 20 Patienten, die alle eine operative Behandlung im Sinne einer Nekrosektomie erhalten hatten. Gruppe 2 bestand aus 24 Patienten, die alle für mindestens drei Wochen primär konservativ therapiert wurden. Gruppe 2 ließ sich erneut unterteilen in Gruppe 2a und Gruppe 2b. Die Patienten der Gruppe 2a wurden primär konservativ behandelt, es erfolgte jedoch eine interventionelle bzw. operative Therapieeskalation bei Komplikationen im Krankheitsverlauf (n = 15). In Gruppe 2b befanden sich Patienten die ausschließlich konservativ geführt werden konnten (n = 9). Nun wurde dieses Patientenkollektiv erneut betrachtet und mithilfe eines Fragebogens zu verschiedenen Parametern befragt. Bei bereits verstorbenen Patienten er-

folgte die Befragung sowie die Ermittlung des Todeszeitpunktes durch den Kontakt mit Hausärzten oder Angehörigen. Ausführliche Daten konnten bei insgesamt 30 der ursprünglichen 44 Patienten erfasst werden. Grund hierfür ist insbesondere die hohe Zahl der damals hospitalisiert verstorbenen Patienten ($n = 11$). Zusammenfassend liegen Daten über 10 von 11 Patienten (90,9%) aus Gruppe 1 und 20 von 22 Patienten (90,9%) aus Gruppe 2 vor. Innerhalb der Gruppe 2 sind 13 Patienten der Gruppe 2a (konservative Therapie mit Intervention/Operation im Verlauf) und sieben Patienten der Gruppe 2b (ausschließlich konservative Therapie) zugeordnet worden.

Der Fragebogen umfasste folgende Parameter: die Rezidivrate, die Chronifizierung, die endokrine und die exokrine Organdysfunktion, den Alkoholkonsum, die Erwerbsfähigkeit sowie das Überleben. Es erfolgte jeweils der Vergleich der Gruppen mit operativer Behandlung (Gruppe 1) bzw. mit primär konservativer Therapie (Gruppe 2), sowie der Vergleich innerhalb der Gruppe 2 zwischen den Subgruppen 2a (mit Intervention im Verlauf) und 2b (ausschließlich konservative Behandlung).

Bei der Betrachtung der Gruppen 1 und 2 ergab sich eine signifikant niedrigere Langzeitmortalität der primär konservativ behandelten Gruppe 2 ($p = 0,049$). Bezüglich der anderen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In Bezug auf den Alkoholkonsum ließen sich in allen Gruppen keine zuverlässigen Daten erheben und somit ist auch die Bewertung nicht sicher möglich gewesen.

Die Untersuchung der Subgruppen 2a und 2b konnte bezüglich des Überlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen der primär konservativen Therapie mit Intervention/Operation im Verlauf (Gruppe 2a) und der ausschließlich konservativen Behandlung (Gruppe 2b) aufzeigen. Jedoch ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der endokrinen Organdysfunktion. Hier zeigten die Patienten der Gruppe 2a ein signifikant niedrigeres Risiko für eine endokrine Pankreasinsuffizienz im Sinne eines Diabetes mellitus ($p = 0,0436$). Aufgrund der niedrigen Patientenzahl ist dieses Ergebnis jedoch kritisch zu betrachten und lässt sich möglicherweise nicht reproduzieren. Es könnte aber ein Hinweis darauf sein, dass die primär konservative Therapie mit einer interventionellen/operativen Therapieeskalation bei Komplikationen im Verlauf einer ausschließlich konservativen Behandlung überlegen ist. Darüber hinaus ließen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede feststellen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich keine nachteiligen Langzeitfolgen bezüglich der Organfunktion, der Rezidivrate oder Chronifizierung sowie der Erwerbsfähigkeit nach primär konservativer Therapie bei schwerer akuter Pankreatitis ergaben. Zudem konnte in der vorliegenden Abhandlung dargestellt werden, dass sich die Langzeitmortalität der schweren akuten Pankreatitis durch die primär konservative Therapie signifikant senken lässt.

Die primär konservative Therapie für mindestens drei Wochen bei schwerer akuter Pankreatitis ist folglich ein sicheres und überlegenes Behandlungskonzept gegenüber der sofortigen

operativen Nekrosektomie. Es senkt signifikant die Kurz- und Langzeitmortalität und birgt keinerlei weitere Nachteile im Langzeitverlauf.

VI. THESEN

These 1: Die akute Pankreatitis ist eine häufige, und bei schwerem Verlauf, lebensbedrohliche Erkrankung, welche eine evidenz-basierte und zuverlässige Therapiemethode erfordert.

These 2: Es ergeben sich keine negativen Langzeitfolgen bei schwerer akuter Pankreatitis nach primär konservativer Therapie.

These 3: Eine primär konservative Therapie für mindestens drei Wochen mit Intervention/Operation im Verlauf bei Komplikationen birgt keinerlei Nachteile im Langzeitverlauf gegenüber der ausschließlich konservativen Therapie.

These 4: Eine operative Therapie im Sinne einer Nekrosektomie bei schwerer akuter Pankreatitis hat ein erhöhtes Risiko für endokrine und exokrine Organdysfunktionen.

These 5: Nach primär konservativer Therapie besteht kein erhöhtes Langzeitrisko für die Entwicklung einer erneuten akuten Pankreatitis.

These 6: Die Behandlung lokaler Komplikationen nach primär konservativer Therapie könnte die Chronifizierungsrate im Langzeitverlauf senken.

These 7: Die frühzeitige Therapie lokaler Komplikationen nach dreiwöchiger konservativer Behandlung, hat einen positiven Effekt auf die endokrine Funktion des Pankreas.

These 8: Die primär konservative Therapie hat keinen nachteiligen Einfluss auf die Berufsfähigkeit der Patienten.

These 9: Die Langzeitmortalität lässt sich durch eine primär konservative Therapie bei schwerer akuter Pankreatitis signifikant senken.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Ahmed Ali, U., Issa, Y., Hagens, J. C., Bakker, O. J., van Goor, H., Nieuwenhuijs, V. B., Bollen, T. L., van Ramshorst, B., Witteman, B. J., Brink, M. A., Schaapherder, A. F., Dejong, C. H., Spanier, B. W. M., Heisterkamp, J., van der Harst, E., van Eijck, C. H., Besselink, M. G., Gooszen, H. G., van Santvoort, H. C. & Boermeester, M. A. (2016). Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(5), 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.12.040>
- Al Mofleh, I.-A. (2008). Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World journal of gastroenterology*, 14(5), 675–684. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.675>
- Alberts, C. & Alsfasser, G. (2018). Severe Acute Pancreatitis - How Conservative Can We Be? *Visceral medicine*, 34(6), 432–434. <https://doi.org/10.1159/000494097>
- Alsfasser, G., Rau, B. M. & Klar, E. (2013). Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbeck's archives of surgery*, 398(6), 789–797. <https://doi.org/10.1007/s00423-013-1087-0>
- Alsfasser, G., Schwandner, F., Pertschy, A., Hauenstein, K., Foitzik, T. & Klar, E. (2012). Treatment of necrotizing pancreatitis: redefining the role of surgery. *World journal of surgery*, 36(5), 1142–1147. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1504-5>
- Andersson, B., Pendse, M.-L. & Andersson, R. (2010). Pancreatic function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 16(39), 4944–4951. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i39.4944>
- Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J. & Ranson, J. H. (1990). Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*, 174(2), 331–336. <https://doi.org/10.1148/radiology.174.2.2296641>
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G. & Vege, S. S. (2013). Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- Banks, P. A. & Freeman, M. L. (2006). Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(10), 2379–2400. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x>
- Bendersky, V. A., Mallipeddi, M. K., Perez, A. & Pappas, T. N. (2016). Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. *Clinical and experimental gastroenterology*, 9, 345–350. <https://doi.org/10.2147/CEG.S99824>
- Besselink, M. G., Bruijn, M. T. de, Rutten, J. P., Boermeester, M. A., Hofker, H. S. & Gooszen, H. G. (2006). Surgical intervention in patients with necrotizing pancreatitis. *The British journal of surgery*, 93(5), 593–599. <https://doi.org/10.1002/bjs.5287>
- Besselink, M. G. H., van Santvoort, H. C., Witteman, B. J. & Gooszen, H. G. (2007). Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. *Current opinion in critical care*, 13(2), 200–206. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328015b8af>
-

- Bradley, E. L. 3. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 128(5), 586–590.
- Brown, A., Orav, J. & Banks, P. A. (2000). Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*, 20(4), 367–372.
- Chandrasekaran, P., Gupta, R., Shenvi, S., Kang, M., Rana, S. S., Singh, R. & Bhasin, D. K. (2015). Prospective comparison of long term outcomes in patients with severe acute pancreatitis managed by operative and non operative measures. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 15(5), 478–484. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.08.006>
- Chatzicostas, C., Roussomoustakaki, M., Vardas, E., Romanos, J. & Kouroumalis, E. A. (2003). Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *Journal of clinical gastroenterology*, 36(3), 253–260. <https://doi.org/10.1097/00004836-200303000-00013>
- Cinquepalmi, L., Boni, L., Dionigi, G., Rovera, F., Diurni, M., Benevento, A. & Dionigi, R. (2006). Long-term results and quality of life of patients undergoing sequential surgical treatment for severe acute pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis. *Surgical infections*, 7 Suppl 2, S113-6. <https://doi.org/10.1089/sur.2006.7.s2-113>
- Classen, M., Diehl, V. & Kochsiek, K. (Hg.). (2010). *Innere Medizin: 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen ; [mit dem Plus im Web (6., komplett überarb. Aufl. [Nachdr.])*. Elsevier Urban & Fischer. <http://institut.elsevierelibrary.de/product/innere-medicin3948#.UrLIBIPgsVo>
- Das, S. L. M., Kennedy, J. I. C., Murphy, R., Phillips, A. R. J., Windsor, J. A. & Petrov, M. S. (2014). Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 20(45), 17196–17205. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.17196>
- Das, S. L. M., Singh, P. P., Phillips, A. R. J., Murphy, R., Windsor, J. A. & Petrov, M. S. (2014). Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 63(5), 818–831. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305062>
- Drenckhahn, D. (Hg.). (2008). *Anatomie: makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie / Benninghoff; Drenckhahn ; Bd. 1. Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem (17. Aufl.)*. Elsevier.
- Forsmark, C. E. & Baillie, J. (2007). AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 132(5), 2022–2044. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.065>
- Freeman, M. L., Werner, J., van Santvoort, H. C., Baron, T. H., Besselink, M. G., Windsor, J. A., Horvath, K. D., vanSonnenberg, E., Bollen, T. L. & Vege, S. S. (2012). Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas*, 41(8), 1176–1194. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318269c660>
- Germer, C.-T., Keck, T. & Grundmann, R. T. (Hg.). (2017). *Evidenzbasierte Chirurgie. Evidenzbasierte Viszeralchirurgie benigner Erkrankungen: Leitlinien und Studienlage*. Springer Berlin Heidelberg. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-662-53553-0>

- Greenberg, J. A., Hsu, J., Bawazeer, M., Marshall, J., Friedrich, J. O., Nathens, A., Coburn, N., May, G. R., Pearsall, E. & McLeod, R. S. (2016). Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 59(2), 128–140. <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>
- Gupta, R., Wig, J. D., Bhasin, D. K., Singh, P., Suri, S., Kang, M., Rana, S. S. & Rana, S. (2009). Severe acute pancreatitis: the life after. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(7), 1328–1336. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0901-z>
- Gürleyik, G., Emir, S., Kiliçoglu, G., Arman, A. & Saglam, A. (2005). Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*, 6(6), 562–567.
- Harrison, T. R., Kasper, D. L. & Suttrop, N. (Hg.). (2020). *Harrisons Innere Medizin* (20., überarbeitete Auflage).
- Harshit Kumar, A. & Singh Griwan, M. (2018). A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology report*, 6(2), 127–131. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox029>
- Hartwig, W. (2002). Reduction in Mortality With Delayed Surgical Therapy of Severe Pancreatitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 6(3), 481–487. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00008-2](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00008-2)
- Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J. L., Suttrop, N., Möckel, M., Siegmund, B. & Dietel, M. (Hg.). (2016). *Harrisons Innere Medizin* (19. Auflage). McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme.
- Heinrich, S., Schäfer, M., Rousson, V. & Clavien, P.-A. (2006). Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Annals of surgery*, 243(2), 154–168. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70>
- Hollemans, R. A., Bakker, O. J., Boermeester, M. A., Bollen, T. L., Bosscha, K., Bruno, M. J., Buskens, E., Dejong, C. H., van Duijvendijk, P., van Eijck, C. H., Fockens, P., van Goor, H., van Grevenstein, W. M., van der Harst, E., Heisterkamp, J., Hesselink, E. J., Hofker, S., Houdijk, A. P., Karsten, T., . . . van Santvoort, H. C. (2019). Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(4), 1016–1026. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.045>
- Hollender, L. F., Lehnert, P. & Wanke, M. (Hg.). (1983). *Akute Pankreatitis: Eine interdisziplinäre Synopsis*. Urban & Schwarzenberg.
- Howard, T. J., Patel, J. B., Zyromski, N., Sandrasegaran, K., Yu, J., Nakeeb, A., Pitt, H. A. & Lillemoe, K. D. (2007). Declining morbidity and mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 11(1), 43–49. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0112-4>
- Husu, H. L., Leppäniemi, A. K., Lehtonen, T. M., Puolakkainen, P. A. & Mentula, P. J. (2019). Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: A retrospective 17 years' cohort study from a single center. *Journal of critical care*, 53, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.001>

- Ismail, O. Z. & Bhayana, V. (2017). Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clinical biochemistry*, 50(18), 1275–1280. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003>
- Karjula, H., Saarela, A., Ohtonen, P., Ala-Kokko, T., Mäkelä, J. & Liisanantti, J. H. (2019). Long-term Outcome and Causes of Death for Working-age Patients Hospitalized Due to Acute Pancreatitis With a Median Follow-up of 10 Years. *Annals of surgery*, 269(5), 932–936. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002612>
- Klar, E. & Werner, J. (2000). Neue pathophysiologische Kenntnisse der akuten Pankreatitis [New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 71(3), 253–264.
- Kuo, D. C., Rider, A. C., Estrada, P., Kim, D. & Pillow, M. T. (2015). Acute Pancreatitis: What's the Score? *The Journal of emergency medicine*, 48(6), 762–770. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.02.018>
- Lankisch, P. G., Assmus, C., Maisonneuve, P. & Lowenfels, A. B. (2002). Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 2(5), 469–477. <https://doi.org/10.1159/000064713>
- Lankisch, P. G., Apte, M. & Banks, P. A. (2015). Acute pancreatitis. *The Lancet*, 386(9988), 85–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8)
- Lankisch, P. G., Breuer, N., Bruns, A., Weber-Dany, B., Lowenfels, A. B. & Maisonneuve, P. (2009). Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(11), 2797-805; quiz 2806. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.405>
- Lorenza Cinquepalmi, Dr. Luigi Boni, Gianlorenzo Dionigi, Francesca Rovera, Mario Diurni, Angelo Benevento & and Renzo Dionigi. Long-Term Results and Quality of Life of Patients Undergoing Sequential Surgical Treatment for Severe Acute Pancreatitis Complicated by Infected Pancreatic Necrosis.
- Lund, H., Tønnesen, H., Tønnesen, M. H. & Olsen, O. (2006). Long-term recurrence and death rates after acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 41(2), 234–238. <https://doi.org/10.1080/00365520510024133>
- Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L. & Sibbald, W. J. (1995). Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical care medicine*, 23(10), 1638–1652.
- Marx, G., Muhl, E., Zacharowski, K. & Zeuzem, S. (Hg.). (2015). *Die Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54953-3>
- Mayerle, J., Dummer, A., Sendler, M., Malla, S. R., van den Brandt, C., Teller, S., Aghdassi, A., Nitsche, C. & Lerch, M. M. (2012). Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27 Suppl 2, 47–51. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07011.x>
- Messmann, H. (2012). *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1.000 Befunden* (1. Aufl.). Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-29655>

- Mier, J., León, E. L.-d., Castillo, A., Robledo, F. & Blanco, R. (1997). Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 173(2), 71–75. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00425-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00425-4)
- Nikkola, J., Laukkarinen, J., Lahtela, J., Seppänen, H., Järvinen, S., Nordback, I. & Sand, J. (2017). The Long-term Prospective Follow-up of Pancreatic Function After the First Episode of Acute Alcoholic Pancreatitis: Recurrence Predisposes One to Pancreatic Dysfunction and Pancreatogenic Diabetes. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(2), 183–190. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000564>
- Nikkola, J., Rätty, S., Laukkarinen, J., Seppänen, H., Lappalainen-Lehto, R., Järvinen, S., Nordback, I. & Sand, J. (2013). Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 48(4), 483–486. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt019>
- Nøjgaard, C., Matzen, P., Bendtsen, F., Andersen, J. R., Christensen, E. & Becker, U. (2011). Factors associated with long-term mortality in acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 46(4), 495–502. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.537686>
- Nordback, I., Pelli, H., Lappalainen-Lehto, R., Järvinen, S., Rätty, S. & Sand, J. (2009). The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 136(3), 848–855. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.044>
- O'Keefe, S. J. D. & Sharma, S. (2007). Nutrition support in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology clinics of North America*, 36(2), 297–312, viii. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2007.03.009>
- Oláh, A. & Romics, L. (2014). Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World journal of gastroenterology*, 20(43), 16123–16131. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16123>
- Papachristou, G. I., Muddana, V., Yadav, D., O'Connell, M., Sanders, M. K., Slivka, A. & Whitcomb, D. C. (2010). Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 105(2), 435–441; quiz 442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.622>
- Pelli, H., Lappalainen-Lehto, R., Piironen, A., Sand, J. & Nordback, I. (2008). Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(5), 614–621. <https://doi.org/10.1080/00365520701843027>
- Pendharkar, S. A., Salt, K., Plank, L. D., Windsor, J. A. & Petrov, M. S. (2014). Quality of life after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*, 43(8), 1194–1200. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000189>
- Perez, A., Whang, E. E., Brooks, D. C., Moore, F. D., Hughes, M. D., Sica, G. T., Zinner, M. J., Ashley, S. W. & Banks, P. A. (2002). Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*, 25(3), 229–233.
- Pezzilli, R., Zerbi, A., Campra, D., Capurso, G., Golfieri, R., Arcidiacono, P. G., Billi, P., Butturini, G., Calculli, L., Cannizzaro, R., Carrara, S., Crippa, S., Gaudio, R. de, Rai, P. de, Frulloni, L., Mazza, E., Mutignani, M., Pagano, N., Rabitti, P. & Balzano, G. (2015). Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 47(7), 532–543. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.022>

- Phillip, V., Steiner, J. M. & Algül, H. (2014). Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 5(3), 158–168. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.158>
- Ranson, J. H., Rifkind, K. M., Roses, D. F., Fink, S. D., Eng, K. & Spencer, F. C. (1974). Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 139(1), 69–81.
- Rasch, S., Phillip, V., Reichel, S., Rau, B., Zapf, C., Rosendahl, J., Halm, U., Zachäus, M., Müller, M., Kleger, A., Neesse, A., Hampe, J., Ellrichmann, M., Rückert, F., Strauß, P., Arlt, A., Ellenrieder, V., Gress, T. M., Hartwig, W., . . . Algül, H. (2016). Open Surgical versus Minimal Invasive Necrosectomy of the Pancreas-A Retrospective Multicenter Analysis of the German Pancreatitis Study Group. *PLoS one*, 11(9), e0163651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163651>
- Rau, B., Pralle, U., Mayer, J. M. & Beger, H. G. (1998). Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *The British journal of surgery*, 85(2), 179–184. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00707.x>
- Rau, B., Alsfasser, G. & Schäfer, C. (2018a). Akute Pankreatitis – Teil 1: Allgemeine Grundlagen und Diagnostik. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 12(06), 587–599. <https://doi.org/10.1055/a-0607-3926>
- Rau, B., Alsfasser, G. & Schäfer, C. (2018b). Akute Pankreatitis – Teil 2: Therapeutisches Vorgehen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 12(06), 603–616. <https://doi.org/10.1055/a-0715-1179>
- Reddy, M., Jindal, R., Gupta, R., Yadav, T. D. & Wig, J. D. (2006). Outcome after pancreatic necrosectomy: trends over 12 years at an Indian centre. *ANZ journal of surgery*, 76(8), 704–709. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03835.x>
- Riemann, J. F. & Adam, B. (Hg.). (2010). *Gastroenterologie: das Referenzwerk für Klinik und Praxis / hrsg. von Jürgen F. Riemann... Mit Beitr. von B. Adam... ; Bd. 2. Leber, Galle, Pankreas*. Thieme. <http://www.thieme.de/detailseiten/9783131412010.html>
- Runzi, M., Niebel, W., Goebell, H., Gerken, G. & Layer, P. (2005). Severe Acute Pancreatitis: Nonsurgical Treatment of Infected Necroses. *Pancreas*, 30(3), 195–199. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000153613.17643.b3>
- Sah, R. P., Garg, P. & Saluja, A. K. (2012). Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*, 28(5), 507–515. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283567f52>
- Seifert, H., Biermer, M., Schmitt, W., Jürgensen, C., Will, U., Gerlach, R., Kreitmair, C., Meining, A., Wehrmann, T. & Rösch, T. (2009). Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut*, 58(9), 1260–1266. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163733>
- Shyu, J. Y., Sainani, N. I., Sahni, V. A., Chick, J. F., Chauhan, N. R., Conwell, D. L., Clancy, T. E., Banks, P. A. & Silverman, S. G. (2014). Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 34(5), 1218–1239. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>
- Simchuk, E. J., Traverso, L.W., Nukui, Y. & Kozarek, R. A. (2000). Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 179(5), 352–355. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00375-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00375-5)

- Singh, P. & Garg, P. K. (2016). Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 35(3), 153–166. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0647-y>
- Skouras, C., Hayes, A. J., Williams, L., Garden, O. J., Parks, R. W. & Mole, D. J. (2014). Early organ dysfunction affects long-term survival in acute pancreatitis patients. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 16(9), 789–796. <https://doi.org/10.1111/hpb.12259>
- Spitzer, A. L., Thoeni, R. F., Barcia, A. M., Schell, M. T. & Harris, H. W. (2005). Early nonenhanced abdominal computed tomography can predict mortality in severe acute pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 9(7), 928–933. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.04.012>
- Symersky, T., van Hoorn, B. & Masclee, A. A. M. (2006). The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*, 7(5), 447–453.
- Takeyama, Y. (2009). Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11 Suppl), S15-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.022>
- Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J. & Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*, 108(9), 1400-15; 1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
- van Baal, M. C., Bollen, T. L., Bakker, O. J., van Goor, H., Boermeester, M. A., Dejong, C. H., Gooszen, H. G., van der Harst, E., van Eijck, C. H., van Santvoort, H. C. & Besselink, M. G. (2014). The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery*, 155(3), 442–448. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.10.001>
- van Brunschot, S., Hollemans, R. A., Bakker, O. J., Besselink, M. G., Baron, T. H., Beger, H. G., Boermeester, M. A., Bollen, T. L., Bruno, M. J., Carter, R., French, J. J., Coelho, D., Dahl, B., Dijkgraaf, M. G., Doctor, N., Fagenholz, P. J., Farkas, G., Castillo, C. F. D., Fockens, P., . . . van Santvoort, H. C. (2018). Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*, 67(4), 697–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313341>
- van Santvoort, H. C., Bakker, O. J., Bollen, T. L., Besselink, M. G., Ahmed Ali, U., Schrijver, A. M., Boermeester, M. A., van Goor, H., Dejong, C. H., van Eijck, C. H., van Ramshorst, B., Schaapherder, A. F., van der Harst, E., Hofker, S., Nieuwenhuijs, V. B., Brink, M. A., Kruijt, P. M., Manusama, E. R., van der Schelling, G. P., . . . Gooszen, H. G. (2011). A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*, 141(4), 1254–1263. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.073>
- van Santvoort Hjalmar C., Besselink Marc G., Bakker Olaf J., Hofker H. Sijbrand, Boermeester Marja A., Dejong Cornelis H., van Goor Harry, Schaapherder Alexander F., van Eijck Casper H., Bollen Thomas L., van Ramshorst Bert, Nieuwenhuijs Vincent B., Timmer Robin, Laméris Johan S., Kruijt Philip M., Manusama Eric R., van der Harst Erwin, van der Schelling George P., Karsten Tom, . . . Gooszen Hein G. (2010). A Step-up Approach, or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, 363(13), 1286–1287. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1005950>
-

- Vaupel, P., Schaible, H.-G. & Mutschler, E. (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 158 Tabellen* (7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Ventre, C., Nowell, S., Graham, C., Kidd, D., Skouras, C. & Mole, D. J. (2018). Survival and new-onset morbidity after critical care admission for acute pancreatitis in Scotland: a national electronic healthcare record linkage cohort study. *BMJ open*, 8(12), e023853. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023853>
- Villatoro, E., Mulla, M. & Larvin, M. (2010). Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *The Cochrane database of systematic reviews*(5), CD002941. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002941.pub3>
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A. de, Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M. & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/bf01709751>
- Waschke, J., Böckers, T. M. & Paulsen, F. (2019). *Anatomie: Das Lehrbuch* (2. Auflage).
- Werner, J., Feuerbach, S., Uhl, W. & Büchler, M. W. (2005). Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*, 54(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.035907>
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelinesab*1 (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 13(4 Suppl 2), e1-15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
- Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L. & Banks, P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*, 57(12), 1698–1703. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.152702>
- Yadav, D. & Lowenfels, A. B. (2006). Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*, 33(4), 323–330. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52>
- Yadav, D. & Lowenfels, A. B. (2013). The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1252–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>

VIII. ANHANG

VIII.1 MODIFIZIERTER FRAGEBOGEN NACH FR. PROF. DR. MED. B. RAU

Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Evtl. Todesdatum: _____

Datum der stationären Aufnahme: _____

1. *Waren Sie wegen Ihrer Bauchspeicheldrüse nach der damaligen Behandlung in der UMR erneut in stationärer Behandlung?*

nein ja

Falls ja:

Wie oft: _____

Wo: _____

Erneute Operation an der Bauchspeicheldrüse?

nein

ja: Wann: _____

Art der Operation: _____

Erneute konservative Behandlung?

nein

ja: Wann: _____

Art der Behandlung: _____

2. *Sind akute Bauchspeicheldrüsenentzündungen wiederholt aufgetreten?*

nein ja

3. *Haben Sie Schmerzen im linken Oberbauch ?*

nie manchmal häufig

bei bestimmten Gelegenheiten: _____

4. *Haben Sie Magen- oder Gallebeschwerden ?*

Magenbeschwerden

Gallenbeschwerden

nie manchmal häufig

nahrungsabhängig nahrungsunabhängig

5. *Haben Sie nach der Behandlung an der UMR Alkohol getrunken?*

keinen gelegentlich häufig regelmäßig

Mengenangabe (pro Tag): _____

6. *Sind nach der Behandlung an der Universität Rostock erhöhte oder verschlechterte Blutzuckerwerte aufgefallen?*

nein ja

Falls ja:

Wie wurden diese Blutzuckerwerte behandelt?

keine Behandlung notwendig Diät Tabletten Insulin

7. *Sind nach Ihrer Behandlung an der Universität Rostock Verdauungsprobleme aufgetreten?*

nein ja

Verstopfung Durchfälle Fettstühle

Falls ja:

Erfolgte eine Behandlung? Welche?

keine Behandlung Diät

Pankreasenzyme (Menge): _____

Sonstige Medikamente: _____

8. *Haben Sie weitere Erkrankungen?*

keine

Kardiovaskuläre Erkrankung:

Neurologische/Psychiatrische Erkrankungen:

Endokrinologische Erkrankung:

Gastrointestinale Erkrankung:

Lungenerkrankung:

Erkrankungen des Bewegungsapparates:

Sonstiges:

9. *Sind Sie seit der damaligen Behandlung in der Universitätsklinik Rostock wieder voll berufstätig?*

nein ja

uneingeschränkt berufstätig im alten Beruf umgeschult weiterhin krank

Falls berentet:

aufgrund der Erkrankung (Bauchspeicheldrüsenentzündung)

aufgrund anderer Erkrankung(en)

altersgerecht

8.2 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)

VIII.3 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei Herrn PD Dr. med. Guido Alsfasser für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Vielen Dank für die vielen Anregungen, die stets konstruktive Kritik, die geduldigen Korrekturen und die Motivationschübe in schwierigen Phasen.

Ein weiterer großer Dank geht an Herrn Matthias Leuchter für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Ohne seine Geduld und stete Bereitschaft meine Fragen zu beantworten, wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nur schwer vorstellbar.

Mein Dank geht natürlich auch an Frau Prof. Dr. med. Bettina Rau für die Überlassung der Rohversion des genutzten Fragebogens.

Meiner Schwester Lena und meiner Freundin Jule danke ich für die vielzähligen Korrekturen, die hilfreichen Anregungen und die vielen Stunden, die sie während der gesamten Zeit geopfert haben.