

Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. M. Schilling

**Die Rolle des Big-Endothelin-1 und HNP 1-3 im Vergleich
zum CRP zur Vorhersage lokaler und systemischer
Komplikationen bei akuter Pankreatitis und Peritonitis**

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

vorgelegt von Benjamin König
geboren am 2.8.1976 in Aurich

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: OA Dr. T. Plusczyk

2. Berichterstatter:

Tag der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Summary	7
1.) Einleitung:	8
1.1.1 – Akute Pankreatitis	8
1.1.2 – Scoring-Systeme und Serummarker	9
1.1.3 – AP-Ätiologie	9
1.1.4 – Pathophysiologie der akuten Pankreatitis	10
1.2.1 – Peritonitis	11
1.2.2 – Schweregradeinteilung und Prognose bei Peritonitis	12
1.2.3 – Pathophysiologie der Peritonitis	13
1.3 – Endothelin und Big-Endothelin	13
1.4 – Endothelin und seine Rolle bei der akuten Pankreatitis	15
1.5 – Die Rolle von Endothelin bei der Peritonitis	16
1.6 – Defensine	17
1.7 – Fragestellungen	18
2.) Material und Methoden	19
2.1 – Allgemeine Rahmenbedingungen	19
2.2 – Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.3 – Dokumentation	20
2.4 – APACHE-II-Score	20
2.5 – Akute Pankreatitis - Definitionen	20
2.5.1 – AP - Lokale Komplikationen	20
2.5.2 – AP - Systemische Komplikationen	21
2.6 – Peritonitis – Definitionen	22
2.6.1 – Peritonitis - Krankheitsspezifische Komplikationen	22
2.6.2 – Peritonitis - Systemische Komplikationen	23
2.7 – Akute Pankreatitis - Patientengut	23
2.8 – Akute Pankreatitis - Komplikationen und Verlauf	27
2.8.1 – Auftreten von Organversagen im Verlauf	30
2.9 – Peritonitis - Patientengut	31
2.10 – Peritonitis - Komplikationen und Verlauf	35
2.10.1 – Auftreten von Organversagen im Verlauf	39
2.11 – Plasmaproben	39
2.11.1 – Probengewinnung	39
2.11.2 – Testprinzip ELISA	40
2.11.3 – Ablauf der Messungen	41
2.11.3.1 – BigET ²²⁻³⁸	41
2.11.3.2 – HNP1-3	41
2.12 – Statistische Auswertung	42
3.) Resultate	43
3.1. – Akute Pankreatitis	43
3.1.1 – HNP1-3-Konzentrationen	43

3.1.2 – BigET-Konzentrationen	51
3.1.3 – CRP-Serumkonzentrationen	59
3.1.4 – Akute Pankreatitis - ROC-Analyse	64
3.1.5 – Zeitliches Auftreten der Maximalkonzentrationen	67
3.2 – Peritonitis	68
3.2.1 – HNP1-3-Konzentrationen	68
3.2.2 – BigET-Konzentrationen	74
3.2.3 – CRP-Konzentrationen	81
3.2.4 – Peritonitis - ROC-Analyse	87
3.2.5 – Zeitliches Auftreten der Maximalkonzentrationen	90
 4.) Diskussion	 91
4.1 – Akute Pankreatitis	91
4.1.1 – Krankheitsverlauf und Auftreten von Komplikationen	91
4.1.2 – HNP1-3-Konzentrationen	92
4.1.3 – BigET-Konzentrationen	94
4.1.4 – CRP-Konzentrationen	96
4.2 – Peritonitis	96
4.2.1 – Krankheitsverlauf und Auftreten von Komplikationen	96
4.2.2 – HNP1-3-Konzentrationen	97
4.2.3 – BigET-Konzentrationen	98
4.2.4 – CRP-Konzentrationen	100
4.3 – Schlussfolgerung	100
 5.) Literaturverzeichnis	 102
 A) Danksagung	 115
 B) Lebenslauf	 116

Abkürzungsverzeichnis:

AIP: interstitielle-ödematöse Pankreatitis

NP: nekrotisierende Pankreatitis

Infiz. NP: infizierte Pankreasnekrosen

Sterile NP: sterile Pankreasnekrosen

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome, Multiorganversagen

PE: Peritonitis

Fibr. PE: fibrinöse Peritonitis

ET-1: Endothelin-1

BigET: Big-Endothelin-1

NO: Stickstoffmonoxid

HNP1-3: Human Neutrophil Peptides 1-3 (Defensine)

ROC: Receiver operating characteristics curve

AUC: Area under the curve

vs.: versus

ERCP: Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie

CE-CT: Kontrastmittelverstärkte Computertomographie

Il-: Interleukin-

TNF- α : Tumornekrosefaktor- α

BPI: Bactericidal permeability-inducing protein

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1

TGF- β : Transformierender Wachstumsfaktor- β

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir Plasmaproben von 62 Patienten mit akuter Pankreatitis und von 48 Patienten mit sekundärer Peritonitis über einen Zeitraum von 19 Tagen mittels des ELISA-Testprinzips auf Big-Endothelin²²⁻³⁸- und HNP1-3-Konzentrationen und stellten sie in Zusammenhang mit Art und Verlauf der Erkrankung und dem Auftreten von lokalen und systemischen Komplikationen. Die zur gleichen Zeit erhobenen CRP (C reaktives Protein)-Spiegel dienten als etablierter laborchemischer Vergleichsparameter. In unserer Gruppe der Patienten mit akuter Pankreatitis wiesen 36 Patienten (58%) Pankreasnekrosen auf, die sich bei 14 Patienten (23%) im Verlauf der Erkrankung infizierten. Bei 19 Patienten (31%) bestand ein Einorganversagen, bei 21 Patienten (34%) ein Multiorganversagen und 10 Patienten (16%) verstarben während des Klinikaufenthaltes. Bei den Patienten mit Peritonitis wiesen 13 Patienten (27%) intraoperativ eine fibrinöse Peritonitis und 35 Patienten (73%) eine eitrige/kotige Peritonitis auf. Bei 8 Patienten (17%) trat ein Einorganversagen, bei 24 (50%) ein Multiorganversagen auf und 6 Patienten (13%) verstarben. Die Auswertung der HNP1-3-Defensine bei der akuten Pankreatitis machte deutlich, dass dieser Marker unter Umständen zur Früherkennung von Pankreasnekrosen geeignet ist und auch Patienten mit einer pulmonalen Insuffizienz mit einer hohen Sensitivität erkennen kann. Eine Nekroseinfektion konnte mit diesem Marker entgegen unseren Vorstellungen nicht erkannt werden. Das Big-Endothelin erreichte bei der Vorhersage der Einzelorganversagen, aber vor allem in der Vorhersage des Drei-Organversagens und eines tödlichen Ausgangs seine höchste Treffsicherheit, konnte aber nekrotisierende Verläufe und infizierte Nekrosen nicht erkennen. Beide Marker zeigen in den meisten Fällen schlechtere Ergebnisse in der Vorhersage von Komplikationen als das CRP.

Bei der Peritonitis ergaben sich bei der HNP1-3-Auswertung meist keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war dieser Marker noch am ehesten zur Erkennung der Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis fähig (Sensitivität: 81%). Die besten Ergebnisse gelangen mit dem Big-Endothelin in der Vorhersage der Einzelorganversagen, vor allem aber des Multiorganversagens mit Sensitivitäts-/Spezifitätswerten von über 80%. Die Bestimmung von BigET bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Peritonitis könnte somit dazu beitragen, Patienten mit kritischen Verläufen frühzeitig zu erkennen und weitere diagnostische sowie therapeutische Massnahmen schneller einzuleiten, als dies anhand des C-reaktiven Proteins möglich ist.

Summary

The role of Big-Endothelin-1 and HNP1-3 in comparison to CRP in the prediction of local and systemic complications in acute pancreatitis and peritonitis.

In this study we analysed plasma blood samples of 62 patients with acute pancreatitis and of 48 patients with secondary peritonitis over a 19-day-period for concentrations of Big-Endothelin²²⁻³⁸ and HNP1-3 markers, using an ELISA-test. The results were interpreted with regard to severity of disease and manifestation of local or systemic complications and were compared to CRP levels, obtained at the same time. Within the group of patients with acute pancreatitis, 36 patients (58%) had pancreas necrosis. 14 of these patients (23%) developed an infected necrosis. 19 patients (31%) developed single organ failure, 21 patients (34%) multi-organ failure and 10 patients (16%) died from their disease. 13 patients (27%) with secondary peritonitis suffered from fibrinoid peritonitis, while 35 patients (73%) suffered from purulent peritonitis, as shown intraoperatively. 8 patients (17%) developed single organ failure, 24 patients (50%) multi-organ failure and 6 patients (13%) died. The evaluation of the HNP1-3 marker levels for acute pancreatitis proved that this marker can be applied to predict pancreas necrosis on an early stage and furthermore can detect pulmonary failure with high sensitivity. However, against our expectations, this marker failed in the detection of infected necrosis. The BigET marker showed highest sensitivity in the prediction of patients with single organ failure and especially in predictions for patients with 3-organ failures and death. It failed, however, in predicting pancreatic necrosis and infected necrosis. In the majority of the cases, the CRP obtained better results in the predictions of complications than did the other markers. As for peritonitis-patients, HNP1-3 levels were not significantly different between patients with or without complications. High sensitivity (81%) was obtained in the prediction of purulent peritonitis with this marker. The BigET provided the best results in the prediction of single organ failure and critically ill patients with sensitivity/ specificity-levels of about 80%. The question arises, whether early detection of BigET-levels in patients with peritonitis is more suitable than CRP to determine critical courses of diseases and may by that help to prevent these events by early intensive care therapy.

1) Einleitung

1.1.1) Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis tritt mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 10/100000 Einwohnern (CARBALLO et al., 1993) und einer Mortalität von etwa 1/100000 (CORFIELD et al., 1985) in westlichen Industrienationen auf. Sie ist durch ein plötzlich auftretendes Beschwerdebild mit starken abdominellen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und erhöhten Pankreasenzymwerten in Serum und Urin gekennzeichnet. Die Akute Pankreatitis kann in zwei Verlaufsformen in Erscheinung treten. In 80% der Fälle handelt es sich um ein lokal-begrenztes Geschehen mit ödematöser Organschwellung, peripankreatischen Fettgewebsnekrosen ohne nennenswerte begleitende systemische Komplikationen und einer Letalität zwischen 1% bis 5%. Auf der anderen Seite kann die Erkrankung auf Organebene und darüber hinaus weiter fortschreiten und zu Organteil- oder -totalnekrosen führen. Dieser Zustand geht häufig mit einer dramatischen Verschlechterung des klinischen Zustandes und einer Letalität von etwa 20% und höher einher, insbesondere wenn sich diese Nekrosen im späteren Verlauf infizieren (UHL et al., 2002). Bei dieser, durch die Atlanta-Kriterien (BRADLEY, 1993) definierten, Schweren Pankreatitis, die durch das Auftreten von Organversagen oder lokalen Komplikationen, wie Pankreasnekrosen, -abszess oder -pseudozystenbildung, gekennzeichnet ist, kann man zwei Phasen unterscheiden. Die frühe Phase ist durch das Auftreten eines SIRS (systemic inflammatory response syndrom) gekennzeichnet und kann mit Organversagen einhergehen. Die Infektion der Pankreasnekrosen tritt häufig in der späten Phase nach etwa zwei bis drei Wochen auf und birgt die Gefahr der systemischen Sepsis und des septischen Multiorganversagens, dass eine Mortalität von 20% bis 50% aufweist (BEGER, 2003). Sonographie und CE-CT sichern die Diagnose und können lokale Komplikationen anzeigen. Die CT-gesteuerte Feinnadelpunktion von Nekrosearealen dient zur Aufdeckung infizierter Nekrosen und zur Erregerbestimmung. Die akute Pankreatitis wird unabhängig von der Verlaufsform zunächst konservativ bzw. intensivmedizinisch behandelt. Die Indikationen für ein interventionelles oder chirurgisches Vorgehen sind das Auftreten von infizierten Pankreasnekrosen bzw. Pankreasabszesse sowie eine über Wochen persistierende klinische Symptomatik bei sterilen Nekrosen. Die durch ein Gallensteinleiden hervorgerufene biliäre Pankreatitis wird bei Vorliegen eines Verschlussikterus oder bei sicherem Nachweis einer Choledocholithiasis zunächst durch ERCP und Papillotomie behandelt, im Anschluss erfolgt die Intervallcholezystektomie.

1.1.2) *Scoring-Systeme und Serummarker:*

Von besonderer Bedeutung ist seit jeher die frühe Unterscheidung zwischen dem leichten, und dem komplikationsreichen, nekrotisierenden Verlauf. Dazu sind Scoring-Systeme (Ranson-, APACHE2-, Atlanta-Kriterien) entworfen und mehrere Serumproteine auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht worden. Zu den Scoring-Systemen gehören der Ranson und Imrie (oder Glasgow-) Score und der APACHEII-Score. Die von Balthazar et al. entwickelte Schweregradeinteilung des CT-Befundes (Grad A-D, Nekrosen, CT severity index) kann ebenfalls wichtige Hinweise auf das Auftreten von Komplikationen und die Prognose liefern (BALTHAZAR et al., 1994). Das schon seit langem zum diagnostischen Standard gehörende C-reaktive Protein zeigt 48h nach Symptombeginn ab einem Cut-off-Wert von 150 mg/l, nach aktuellen Literaturangaben (UK_WORKING_PARTY_ON_ACUTE_PANCREATITIS, 2005), einen schweren Verlauf an. Allerdings kann mit dem CRP keine Aussage über eine mögliche Infizierung von Nekrosen gemacht werden und Serumwerte erreichen erst nach 3-4 Tagen ihr Maximum, was eine frühe Diagnostik erschwert. Zu den vielversprechenden Serumproteinen für eine frühe Risiko-Evaluierung gehören die Aktivatorproteine von Trypsinogen und der Carboxypeptidase (TAP, CPAP), die PMN-Elastase, Serum Amyloid A, IL-8, IL-6 und Procalcitonin, die früher ihre maximalen Serumspiegel erreichen (RAU et al., 2004). Zur Vorhersage infizierter Nekrosen scheint aktuell nur Procalcitonin geeignet zu sein, dass in einer Kohortenstudie mit 51 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von über 90% erreichte (RAU et al., 2000). Diese Ergebnisse konnten im Rahmen einer internationalen, prospektiven Multizenterstudie bestätigt werden (RAU et al., 2007).

1.1.5) *Akute Pankreatitis - Ätiologie*

Als Hauptursachen der akuten Pankreatitis gelten ein gesteigerter Alkoholkonsum und das Vorliegen von Gallensteinen, die in 80% der Fälle als Auslösefaktoren angesehen werden dürfen (STEER, 1993). Zu den selteneren Ursachen gehören erhöhte Serumkalziumspiegel, wie beim Hyperparathyreoidismus, Hyperlipidämie, Operationen, vor allem an Magen und Gallengangssystem, Traumen, virale Infekte und Medikamente. Neben der genetischen Fehlbildung des Gangsystems, wurde vor einigen Jahren eine Mutation des Trypsinogen-Gens auf Chromosom 7, die eine Inaktivierung von Trypsin erschwert, für die Auslösung der hereditären Pankreatitis verantwortlich gemacht (WHITCOMB et al., 1996). Bei 15% der

Erkrankten kann keine wesentliche Ursache ausfindig gemacht werden und man kennzeichnet diese als idiopathische Form.

1.1.6) *Pathophysiologie der Akuten Pankreatitis:*

Die Prozesse, die in Gegenwart der genannten Auslösefaktoren zu einem Pankreaszellschaden und schließlich zu lokalen und systemischen Komplikationen führen, sind noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt. Es wird vermutet, dass in der initialen Phase spezielle Auslösefaktoren eine innerpankreatische, frühzeitige Aktivierung der Verdauungsenzyme bewirken. Dabei wird das als Proenzym in den Zymogengranula der pankreatischen Azinuszelle gespeicherte Trypsinogen aktiviert. Durch seine Umwandlung in das aktivierte Trypsin kann es seine proteolytische Tätigkeit aufnehmen und damit auch andere Enzymvorstufen, wie z.B. Amylasen, Lipasen, Chymotrypsin, Kallikrein, aktivieren.

Wie es zu dieser Aktivierung kommt, ist bis zum heutigen Tag umstritten und ungeklärt.

Letztenendes kommt es zu einer vermehrten Freisetzung aktivierter Verdauungsenzyme und zu einem Azinuszellschaden. Aktivierte Verdauungsenzyme stimulieren immunkompetente Zellen zur Freisetzung proinflammatorischer Cytokine, vasoaktiver Substanzen und radikaler Sauerstoffspezies (LUNDBERG et al., 2000), genauso wie Azinuszellen in Gegenwart dieser Enzyme in der Lage sind, proinflammatorische Cytokine zu produzieren (BRADY et al., 2002; GUKOVSKY et al., 1998). In der Folge werden weitere immunkompetente Zellen angelockt die den Prozess unterhalten. Die freigesetzten vasoaktiven Substanzen führen zu einer eingeschränkten Mikrozirkulation (BASSI et al., 1994; KLAR et al., 1990; KNOEFEL et al., 1994) und erleichtern damit das Anheften und die Infiltration von Entzündungszellen in das geschädigte Pankreasgewebe.

Die in den systemischen Kreislauf gelangten Entzündungsmediatoren bewirken das Systemic inflammatory response Syndrome (SIRS) und werden für die Aktivierung von Leukozyten, Expression von Adhäsionsfaktoren, Freisetzung vasoaktiver Substanzen und daraus resultierenden Störungen der Mikrozirkulation auch in anderen Organen verantwortlich gemacht (WERNER et al., 1999). Diese Störungen können in ein Organversagen von Lunge, Niere, Herz-Kreislauf und schliesslich in ein Multiorganversagen übergehen. Besonders häufig ist durch die eingeschränkte Mikrozirkulation auch der Darm betroffen und man geht davon aus, dass einer der wesentlichen Gründe für die, mit einer hohen Mortalität behaftete,

Infektion der Pankreasnekrosen, die gestörte Barrierefunktion des Darms mit Translokation von Bakterien ist (FOITZIK, 2001).

1.2.1) *Peritonitis*

Die Entzündung des Peritoneums löst das klinische Bild des akuten Abdomens mit Schmerzen, Abwehrspannung der Bauchmuskulatur, Schonhaltung und evtl. Fieber und Schockzeichen aus. Je nach auslösendem Ereignis kann zwischen einer primären, sekundären oder tertiären Peritonitis unterschieden werden (JOHNSON et al., 1997).

Die primäre Peritonitis wird meistens durch Bakterien ausgelöst und zwar ohne dass dabei eine Schädigung von intestinalen Organen unmittelbar vorausgeht. Sie erfolgt auf hämatogenem Weg oder steht im Zusammenhang mit vermehrter Aszitesbildung. Bei Frauen kann auch eine aufsteigende Entzündung der inneren Genitalorgane mit Freisetzung der Erreger aus den Eileitern erfolgen (WILCOX und DISMUKES, 1987).

Die sekundäre Peritonitis tritt nach Schädigung der intraperitonealen Bauchorgane, z.B. bei Magen- und Darmperforation, Ileus, Darmischämie, Appendizitis, Divertikulitis, Cholezystitis) oder iatrogen nach Operationen oder Manipulationen mit Eröffnung des Bauchraumes auf. Im Verlauf der Erkrankung bildet sich entweder eine generalisierte Peritonitis oder ein lokaler Abszess aus.

Die tertiäre Peritonitis beschreibt den Zustand nach sekundärer Peritonitis, wenn trotz Einleitung einer Therapie das Krankheitsgeschehen weiter voranschreitet.

Die intraperitoneale Entzündungsreaktion mit Rekrutierung von Entzündungszellen, Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Mediatoren führt rasch auch zu einer systemischen Reaktion. Die Ursache dafür sind die große Absorptionskapazität des Bauchfells und die große Reaktionsfläche mit dem Entzündungsherd. Freigesetzte Mediatoren aktivieren bei der Passage durch die Leber, die Synthese und Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen und können in anderen Organen eine inflammatorische Reaktion mit Beeinträchtigung der Organfunktion und schließlich Organversagen hervorrufen (HOLZHEIMER et al., 1995). Der Organismus zeigt auch hier das Bild eines SIRS mit oder ohne Organversagen.

Bakterien und ihre Bestandteile können in relativ kurzer Zeit in den systemischen Kreislauf eintreten und führen dann zu Schock und Sepsis. Besonders das Lipopolysaccharid (LPS) Gram negativer Bakterien führt in Gegenwart von LPS-Binding-Protein und TNF- α zum septischen Schock (GIROIR, 1993). Bei nicht adäquater chirurgischer Behandlung und

antibiotischer Therapie kann die Peritonitis innerhalb von Stunden im septischen Schock, Multiorganversagen und Versterben der Patienten enden.

Antibiotische Therapie und die Chirurgie stellen die Ecksteine in der Behandlung der sekundären Peritonitis dar. Entzündliche und nekrotische Herde müssen saniert, Abszesse entlastet und die kontaminierte Bauchhöhle durch ausgiebige Lavage gesäubert werden (MALANGONI, 2003; MARSHALL et al., 2004). Unter Umständen sind dazu mehrere Eingriffe notwendig. Die Entscheidung über einen erneuten Eingriff sollte jedoch vom jeweiligen Zustand des Patienten abhängig gemacht werden, da geplantes Reoperieren mit einer erhöhten Mortalität für den Patienten einhergeht (LAMME et al., 2002).

1.2.2) Schweregradeinteilung und Prognose bei Peritonitis:

Ähnlich wie bei der akuten Pankreatitis, wurden für Patienten mit intraabdominaler Infektion und Sepsis, Serummarker und Scoringssysteme entworfen und auf ihre prädiktive Wertigkeit im Hinblick auf Organversagen und Letalität getestet. Besonders für intensivpflichtige Patienten mit Sepsis und Organversagen existieren eine ganze Reihe von Scoringssystemen, z.B. Mannheim Peritonitis Score (MPS), Septic Severity Score (SSS), Multiorgan Failure Scoring System (MOF) oder APACHE II, von denen sich jedoch wenige in der Praxis durchsetzen konnten (BARRIERE und LOWRY, 1995). Die durchschnittlichen prädiktiven Werte für die Letalität bewegen sich dabei um die 80%. Die „Surgical Infection Society“ (SIS) empfiehlt den APACHE II-Score zur Schweregradeinschätzung bei intraabdominalen Infektionen (NYSTRÖM und ET, 1990).

Von den Serummarkern wurden vor allem die Cytokine IL-1, TNF- α , und IL-6 untersucht. Es stellte sich in mehreren Studien heraus, dass IL-6 bei Patienten mit Sepsis nach intraabdomineller Infektion höher ansteigt als bei Patienten ohne Sepsis. Dabei korreliert IL-6 gut mit dem APACHE II-Score und ist diesem zum Teil in der Vorhersage der Letalität überlegen (DAMAS et al., 1992; PATEL et al., 1994). TNF- α kann nur kurzzeitig zu Beginn des septischen Schockgeschehens hohe Werte erreichen und korrelierte in einigen Studien nicht mit der Letalität (RICHÉ et al., 2000). Nicht bei allen Sepsis-Patienten konnten messbare TNF- α -Spiegel erhoben werden. IL-1-Werte waren in vielen Studien kaum erhöht und korrelierten nur selten mit der Letalität (BARRIERE und LOWRY, 1995). In einer Studie von Karamarkovic et al. konnten bei Patienten mit sekundärer Peritonitis, die auf Grund septischer Komplikationen verstarben signifikant niedrigere Protein C-Spiegel schon in den ersten 48h nach Erkrankungsbeginn nachgewiesen werden. Dieses ermöglichte ein

frühes Erkennen von septischen Komplikationen und tödlichem Ausgang mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 87,5% (KARAMARKOVIC et al., 2005). Bei Patienten mit sekundärer Peritonitis konnte Procalcitonin erfolgreich bei der Erkennung septischer Komplikationen und letalem Ausgang eingesetzt werden. Es erreichte dabei eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 91% (REITH et al., 2000). In einer Multicenter-Studie erreichte Procalcitonin auch beim Erkennen von septischen Multiorganversagen hohe prädiktive Wertigkeit (RAU et al., 2007).

1.2.3) Pathophysiologie der Peritonitis

Man geht davon aus, dass beim Eindringen pathogener Keime in die Peritonealhöhle, der Erreger zunächst auf Elemente der angeborenen Immunität trifft. Komplement und ortsständige Makrophagen treten in Kontakt mit dem infektiösen Agens. Nebenbei erfolgt eine vermehrte Resorption in die großen Lymphbahnen (DUNN et al., 1985). Die Auslösung der Komplementkaskade führt zur Opsonisierung, Inaktivierung und Zytolyse des Erregers. Außerdem hat die Besetzung der Bakterienoberfläche mit Komplement chemotaktische Wirkung auf Makrophagen. Geschädigte Mesothelzellen sowie aktivierte Makrophagen sezernieren eine Vielzahl proinflammatorischer Mediatoren, die ihrerseits wiederum die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, und den vermehrten Übertritt von fibrinhaltiger Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem bewirken (HALL et al., 1998). Die von Makrophagen freigesetzten Cytokine Il-1 β und TNF α werden dabei als Auslöser der dann folgendem Cytokinkaskade angesehen. Sie stimulieren die Freisetzung von Il-8 aus Mesothelzellen, das als wichtiger Aktivator für neutrophile Granulozyten gilt (BETJES et al., 1993). Darüberhinaus werden vermehrt Adhäsionsfaktoren wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) von Mesothelzellen produziert und ermöglichen den Übertritt von Entzündungszellen in die Peritonealhöhle (MÜLLER und YOSHIDA, 1995). Die Endstrecke der Abwehrreaktion stellt die Bakteriolyse durch von Makrophagen produzierte Sauerstoffradikale, lysosomale Enzyme oder durch die lytische Wirkung von in Granulozyten enthaltenen BPI (bactericidal permeability-inducing protein) und Defensinen dar.

1.3) Endothelin und Big-Endothelin:

Endothelin (ET) ein 21 Aminosäuren (AS) langes Protein wurde erstmals 1988 von Yanagisawa et al. beschrieben und gilt als einer der potentesten Vasokonstriktoren

(YANAGISAWA et al., 1988). Seine drei Isoformen ET-1/-2/-3 zeigen eine unterschiedliche Verteilung im menschlichen Organismus und eine unterschiedliche Affinität zu den bis jetzt bekannten Endothelinrezeptoren (ET_{a1-2} , ET_{b1-2}). So findet sich ET-1 vorwiegend im Gefäßendothel, während ET-2 verstärkt im Intestinum und ET-3 in Lunge, ZNS und Intestinum zu finden ist. Allerdings kann eine breite Masse an unterschiedlichen Zellen Endothelin synthetisieren und Endothelin-Sekretion ist keinesfalls auf das Gefäßendothel beschränkt (WANECEK et al., 2000). Am genauesten wurde bisher das ET-1 untersucht, dass aus dem 212 AS langen Prepro-Endothelin mittels einer Endoprotease zunächst in Pro-Endothelin (Big Endothelin-1) und anschliessend durch das Endothelin-Converting-Enzyme (ECE) in ET-1 überführt wird. ET-1 wird anschließend über exkretorische Vesikel überwiegend basolateral aus der Zelle geschleust (WAGNER et al., 1992) und erhält somit Anschluss an das umliegende Interstitium und die glatte Muskulatur, wo es in parakriner Weise an ET_a - und ET_b -Rezeptoren wirken kann. Dabei scheint der ET_a -Rezeptor eine höhere Affinität zu ET-1 und 2 zu besitzen, als zu ET-3, während der ET_b -Rezeptor gegenüber allen drei Isoformen eine ungefähr gleiche Aktivität besitzt. Der ET_a - und ET_{b2} -Rezeptor, die sich überwiegend an glatten Muskelzellen befinden, verursachen Vasokonstriktion, während der ET_{b1} -Rezeptor an Endothelzellen bei seiner Aktivierung Vasodilatation durch Freisetzung von NO (Stickstoffmonoxid) bewirkt (DE NUCCI et al., 1988). Ausserdem scheint der ET_{b1} -Rezeptor die Transkription von Prepro-Endothelin zu erhöhen und für die Plasmaclearance von Endothelin verantwortlich zu sein (DUPUIS et al., 1996; IWASAKI et al., 1995). Zu den Faktoren die eine verstärkte Endothelin-Sekretion aus Endothelzellen auslösen, gehören: Druck oder Scherkräfte an Endothelzellen, Hypoxie, Endotoxin, $TNF-\alpha$, Interleukin-1, $TGF\beta$ (Transformierender Wachstumsfaktor- β), Adrenalin, Thrombin und Angiotensin II. Prostacyclin, NO, ANP (Atriales natriuretisches Peptid), Heparin, und einige andere; sind Faktoren die Studien zufolge die Endothelin-Freisetzung verringern (MICHAEL und MARKEWITZ, 1996; WANECEK et al., 2000).

Hinweise über das Plasmaverhalten von ET-1 konnte in Studien von Weitzberg et al. nach Infusion von ET-1 an gesunden Versuchspatienten eindrucksvoll dargestellt werden. So führte die Verabreichung von ET-1 zu einem Rückgang des gastrointestinalen und renalen Blutflusses, während der Blutfluss in Skelettmuskulatur und Gehirn durch Vasodilatation eher erhöht wurde. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass ET-1 zu über 40% im pulmonalen Gefässbett eliminiert wird. Dabei zeigt sich eine biphasische Eliminationskurve von ET-1 mit einer anfänglichen Plasmahalbwertszeit von 1,5 min. und einer späteren (>30 min nach Infusion) von 35min (WEITZBERG, 1993).

Big-Endothelin-1, die Vorstufe von ET-1, hat ebenfalls vasokonstriktive Wirkung, wenn auch 2 Potenzen geringer als ET-1 (KIMURA et al., 1989). So konnten Ottosson-Seeberger et al. einen blutdruckerhöhenden Effekt und einen Blutflusssenkenden Effekt im renalen, koronaren und mesenterialen Gefäßbett bei gesunden Versuchspersonen nachweisen (AHLBORG et al., 1994). Dabei scheint Big-Endothelin selbst kein vasoaktives Potential zu besitzen, sondern seine Wirkung durch Umwandlung in ET-1 zu entfalten. Dieser Prozess der Konversion zu ET-1 wurde vornehmlich im Nierengefäßbett lokalisiert (HEMSEN et al., 1995).

Die Plasmahalbwertszeit von Big-Endothelin-1¹⁻³⁸ beträgt in der initialen Phase 6,6min und in der späten Phase 23 min, während die Halbwertszeit des C-terminalen Fragmentes (Big-Endothelin-1²²⁻³⁸) 0,9 min, bzw. 3,1 min beträgt (HEMSEN et al., 1995).

1.4) Endothelin und seine Rolle bei der akuten Pankreatitis:

Viele Autoren sehen als wesentlichen Auslöser der intrapankreatischen Mikrozirkulationsstörung ein Ungleichgewicht der beiden wichtigsten vasoregulativen Substanzen Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin (FOITZIK et al., 1997; WERNER et al., 1997). Auch in anderen Organen und im Zusammenhang mit SIRS, Sepsis und Multiorganversagen wird diesen Substanzen eine ursächliche Rolle zugeschrieben (PITTET et al., 1991; WANECEK et al., 2000; WEITZBERG, 1993).

Im exokrinen Pankreas konnte die Expression von Endothelin und das Vorkommen von Endothelin-Rezeptoren nachgewiesen werden (HILDEBRAND et al., 1993). In vielen tierexperimentellen Studien stellte sich heraus, dass das exokrine Pankreas eine besonders große Sensibilität gegenüber erhöhten Endothelin-Konzentrationen besitzt. So führen Plasmakonzentrationen von ET-1, die die Makrozirkulationen und die restliche systemische Hämodynamik nicht beeinflussen im Pankreas bereits zu einer eingeschränkten Mikrozirkulation (FOITZIK et al., 2001). Im Wesentlichen wird Endothelin für drei reproduzierbare Beobachtungen im Rahmen der experimentellen Pankreatitis verantwortlich gemacht:

- 1) Erhöhte Kapillarpermeabilität mit Flüssigkeitsverlusten in das Interstitium und Ödembildung (EIBL et al., 2000)
- 2) Eingeschränkte Mikrozirkulation (FOITZIK et al., 1998; PLUSCZYK et al., 2001)
- 3) Auslösung einer Entzündungsreaktion durch vermehrte Leukozytenadhäsion in postkapillären Venolen (PLUSCZYK et al., 2001)

Endothelin wird demnach als Auslöser einer akuten Pankreatitis in Erwägung gezogen. Das gilt besonders in Zuständen mit Ischämie und Reperfusion (MENDER et al., 2001). Außerdem scheint die Anwesenheit von Endothelin die Transformation einer ödematösen Pankreatitis in eine nekrotisierende Pankreatitis zu begünstigen (FOITZIK et al., 2001).

Die Rolle von Endothelin bei der Peritonitis:

Die Zusammenhänge zwischen Peritonitis, ihren Komplikationen und Endothelin wurde in einer Reihe von tierexperimentellen und klinischen Studien erforscht.

So geht eine intestinale Perforation bei Ratten mit erhöhten Endothelin- und Big-Endothelin-Spiegeln einher. Der Endothelin-Verlauf korreliert mit der Letalität, Ausmaß der Bakteriämie, Serumendotoxin, TNF- α , IL-6 und den Laktatspiegeln. Es konnte eine Kompartimentierung von Endothelin und der Cytokine in der Peritonealhöhle mit deutlich erhöhten intraperitonealen Spiegeln, im Vergleich zu den Serumwerten, festgestellt werden (LUNDBLAD und GIERCKSKY, 1995).

Die Sepsis und der septische Schock, stellen die Endstrecke der unbehandelten oder nicht adäquat behandelten Peritonitis dar. Sepsis-Patienten wurden in einer Vielzahl von Studien auf den Verlauf von proinflammatorischen Mediatoren und Endothelin untersucht. Tschaikowski et al. untersuchten Patientenserum von Patienten mit schwerer Sepsis, um den Verlauf von Big-Endothelin und seine Beziehung zu anderen proinflammatorischen Cytokinen darzustellen. In dieser Studie waren bei allen Sepsis-Patienten die Big-Endothelin-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht. Big-Endothelin korrelierte dabei positiv mit der Blutdruck-korrigierten Herzfrequenz, dem zentralvenösen Druck, dem pulmonalarteriellen Druck, der pulmonalen Resistance und korrelierte negativ mit der Kreatinin-Clearance. Die Behandlung mit einem monoklonalen TNF- α -Antikörper konnte dabei die BigET-Serumspiegel signifikant senken. Weiterhin war der BigET-Verlauf eng mit dem Verlauf von IL-6 und IL-8 verbunden (TSCHAIKOWSKI et al., 2000).

In einer ähnlichen Studie von Groeneveld et al. bestand eine enge Korrelation zwischen Endothelin-/bzw. Nitrat-Nitrit-Werten, TNF- α und IL-6. Außerdem sanken bei den Überlebenden die Endothelin-Spiegel im weiteren Verlauf, während bei den Patienten mit tödlichem Ausgang die Werte weiter anstiegen (GROENEVELD et al., 1999).

1.3.1) *Defensine*:

Defensine sind körpereigene, antimikrobielle und cytotoxische Proteine mit einer Länge von 29-35 AS. Man unterscheidet α - und β -Defensine und eine dritte Gruppe von Theta-Defensinen, die aber nur bei Primaten exprimiert werden. Die α -Defensine bestehen aus den Human Neutrophil Peptides (HNP)1-4 die sich überwiegend in den azurophilen Granula von neutrophilen Granulozyten befinden und den Human Defensin (HD) 5 und 6, die in den Paneth-Zellen des Gastrointestinaltraktes zu finden sind. Den Defensinen, vor allem HD5 und 6, wird eine wichtige Rolle in dem Gleichgewicht der intestinalen Besiedlung mit Mikroorganismen zugewiesen. Daneben gibt es die β -Defensine, die in Epithelzellen von Darm, Haut und Lunge nachgewiesen werden können. Zur Zeit unterscheidet man 6 Subtypen (hBD1-6), die im Rahmen der angeborenen Immunität die erste Verteidigungslinie gegen von außen kommende Fremdorganismen bilden. Die Defensine sind im Laufe der Evolution relativ unverändert geblieben und können bei den unterschiedlichsten Eukaryonten angetroffen werden.

Die HNP1-4 entfalten ihre antibakterielle Wirkung nach elektrostatischer Bindung an Zellmembranen von Fremdorganismen und Schaffung von multimerischen Poren (WIMLEY et al., 1994) innerhalb der Phagolysosomen von neutrophilen Granulozyten. In Studien konnte eine antimikrobielle Wirkung von Defensinen gegenüber Bakterien (LEHRER et al., 1989; LEVY et al., 1994), Viren (DAHER et al., 1986), Pilzen (NEWMAN et al., 2000) und Tumorzellen (LICHTENSTEIN et al., 1986) nachgewiesen werden. In klinischen Studien wurden bei Patienten mit Sepsis und Meningitis signifikant höhere Plasmaspiegel von HNP nachgewiesen als bei gesunden Kontrollpersonen. Bei diesen lag der durchschnittliche Plasmaspiegel bei 42 +/- 53 ng/ml. Bei Patienten mit spezifischer Antibiotikatherapie waren die Defensin-Plasmaspiegel signifikant niedriger (PANYUTICH et al., 1993). Generell werden die Defensine als Spiegel der Granulozytenaktivität angesehen (ISOMOTO et al., 2004) und können somit die inflammatorische/ infektiöse Komponente in einem Krankheitsgeschehen darstellen.

1.4.1) *Fragestellungen der Arbeit:*

- In welchem Ausmass werden BigET-1 und HNP1-3 bei entzündlichen abdominalen Erkrankungen wie der akuten Pankreatitis und Peritonitis freigesetzt?
- Eignen sich die Marker für eine frühe Erkennung lokaler Komplikationen, d.h. ist eine frühe Unterscheidung zwischen ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis bzw. steriler und infizierter Nekrose oder zwischen einer fibrinösen und eitrig-kotigen Peritonitis möglich ?
- Wie gut können die Marker in der Erkennung von Organkomplikationen und komplikationsreichen Verläufen bei beiden Krankheitsbildern eingesetzt werden?
- Wie ist die prognostische Wertigkeit von BigET-1 und HNP1-3 bei akuter Pankreatitis und Peritonitis?
- Welche Rückschlüsse auf pathophysiologische Vorgänge können daraus bei der Entstehung der akuten Pankreatitis, bzw. Peritonitis und deren Komplikationen gezogen werden?

2) Material und Methoden:

2.1) *Allgemeine Rahmenbedingungen:*

Im Rahmen einer gemeinschaftlichen Studie zwischen der Abteilung für Allgemein- und Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Ulm und der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar wurden in den Jahren von 1996 bis 2003 Patienten mit Peritonitis und akuter Pankreatitis prospektiv in einer Serum-/Plasma- und Datenbank erfasst. In unsere Studie schlossen wir insgesamt 62 Patienten mit akuter Pankreatitis und 48 Patienten mit Peritonitis nach Einholung einer Einverständniserklärung der Patienten oder deren Angehörigen ein. Von den Patienten mit akuter Pankreatitis untersuchten wir 57 Patientenverläufe auf HNP1-3 und 49 auf Big-Endothelin-1⁽²²⁻³⁸⁾. Von den Patienten mit Peritonitis wurden 23 Patienten auf HNP1-3 und 42 auf Big-Endothelin-1 untersucht. Einem Kollektiv von 34 gesunden Probanden wurde einmalig Blut zur Bestimmung der HNP1-3-Plasmaspiegel abgenommen.

Die HNP-Messung erfolgte dabei in der Abteilung für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Ulm unter der Leitung von OA Dr. Gerald Steinbach. Die BigET-Proben wurden im Forschungslabor der Anästhesiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar und des Universitätsklinikums Jena unter der Leitung von Prof. Dr. M. Bauer bestimmt. Die Studie erfolgte mit Einverständnis des lokalen Ethikkomitees beider an der Patientenrekrutierung beteiligten Universitätskliniken.

2.2) *Ein- und Ausschlusskriterien:*

Einschlusskriterien für die akute Pankreatitis waren das Auftreten von typischen, akuten Oberbauchschmerzen, über das dreifache der Norm erhöhte systemische Amylase- und Lipasewerte sowie ein Zeitintervall von weniger als 96 Stunden zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss. Außerdem musste eine Einverständniserklärung des Patienten vorliegen. Bei der Peritonitis mussten spontane Ober- oder Unterbauchschmerzen und ebenfalls ein Zeitintervall von weniger als 96 Stunden zwischen Symptombeginn und Studieneinschluss sowie das Einverständnis der Patienten vorliegen.

Schwangere Patientinnen oder Patienten mit HIV-, Hepatitis B- oder C-Erkrankung oder mit psychotischen Erkrankungen in der Vorgeschichte wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Weiterhin wurden Pankreatitis- und Peritonitis-Patienten mit

vorrausgegangenen chirurgischen Eingriffen auf Grund des gleichen Krankheitsbildes und Peritonitis-Patienten, die eine sekundäre Peritonitis als Folge einer nekrotisierenden Pankreatitis aufwiesen, nicht mit in die Studie aufgenommen.

2.3) *Dokumentation:*

Über den gesamten Zeitraum der stationären Behandlung, wurde für jeden Studienpatienten, die Anamnese, klinische Parameter, diagnostische Maßnahmen und deren Ergebnisse, gesamte Behandlung und Komplikationen sowie sämtliche routinemässig bestimmten Laborparameter in einem eigens dafür angefertigten Dokumentationsbogen festgehalten. Die erhobenen Daten wurden hiernach in ein anonymisiertes, speziell hierfür programmiertes Datenbanksystem eingegeben (Microsoft ACCESS®)

2.4) *APACHE II-Score:*

Bei allen Patienten wurde täglich der APACHE-II-Score bestimmt. Dieser Score setzt sich aus drei Teilen (A: 12 akut-physiologische Parameter, B: Alter, C: chronische Vorerkrankungen) zusammen und stellt ein vor allem in der Intensivmedizin gebräuchliches Instrument dar, welches eine Prognoseeinschätzung anhand von Punktwerten zwischen 0-71 erlaubt. Steigende Punktzahlen gehen mit einer sich verschlechternden Prognose für den Patienten einher (KNAUS et al., 1985). Zur Berechnung der täglichen Gesamtscorepunktzahl wurde im A-Teil jeweils die Einzelvariable zur Berechnung verwendet, die innerhalb von 24 Stunden die höchste Punktzahl lieferte, der Glasgow-Coma-Score wurde hierbei nicht miteinbezogen.

2.5) *Akute Pankreatitis - Definitionen:*

2.5.1) *Akute Pankreatitis - Lokale Komplikationen:*

1) Interstitielle-ödematöse Pankreatitis:

Patienten mit typischer Oberbauchsymptomatik und erhöhten Pankreasenzymwerten ohne Nachweis von lokalen Komplikationen, d.h. Pankreasnekrosen, Infektion, Pseudozysten, Abszess.

2) Nekrotisierende Pankreatitis:

Im kontrastmittelverstärkten Spiral-CT nachgewiesene intra- oder extrapankreatische Nekrosen und/oder intraoperativer Nekrosenachweis.

3) Infizierte Pankreasnekrosen:

Durch CT- oder sonografisch-gesteuerte Feinnadelpunktion, intraoperative Abstriche oder Proben aus intraabdominellen Drainage und anschließender mikrobiologischer Untersuchung, nachgewiesene Infektion des Pankreas.

4) Intraabdomineller Abszess/Pankreasabszess:

Im kontrastmittelverstärkten Spiral-CT oder intraoperativ nachgewiesene Abszessbildung

5) Peritonitis:

Intraoperativ nachgewiesene begleitende Peritonitis

2.5.2) *Akute Pankreatitis - Systemische Komplikationen:*

1) Pulmonale Insuffizienz:

pO₂<60mmHg unter Raumluft oder Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung

2) Renale Insuffizienz:

Serumkreatinin>180 µmol/l oder Notwendigkeit einer Dialyse/ Hämofiltration

3) Kardiozirkulatorische Insuffizienz:

Arterieller, systolischer Blutdruck <80 mmHg über mind. 15 Min oder Notwendigkeit einer Behandlung mit Katecholaminen.

4) Multiorgandysfunktion (MODS):

Insuffizienz von zwei oder mehr Organsystemen mit der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, Dialyse/ Hämofiltration oder Katecholamintherapie

5) SIRS:

SIRS wurde in unserer Studie, gemäss der Konsensuskonferenz der “Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” 1992, wie folgt

definiert (BONE et al., 1992):

Vorliegen von mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien:

- Temperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Herzfrequenz > 90 Schläge/Min
- Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Min oder $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ (<4,3 kPa)
- Leukozyten > 12 G/l oder < 4 G/l

6) Sepsis:

Dokumentierte Infektion mit Erregernachweis und Vorliegen von zwei oder mehr der nachfolgenden Kriterien:

- Temperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Herzfrequenz > 90 Schläge/Min
- Atemfrequenz > 20 Atemzüge/Min oder $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ (< 4,3 kPa)
- Leukozyten > 12 G/l oder < 4 G/l

7) Tod des Patienten:

Erlöschen sämtlicher Organfunktionen, Vorliegen sicherer Todeszeichen, dokumentierte Todesfeststellung durch den Arzt

8) Assoziierter, extraperitonealer Infektionsfokus:

Pulmonale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Kathetersepsis.

2.6) *Peritonitis - Definitionen:*

2.6.1) *Peritonitis - Krankheitsspezifische Komplikationen*

1) Fibrinöse Peritonitis:

Intraoperativer Befund einer fibrinösen Peritonitis ohne Keimnachweis.

2) Eitrige Peritonitis:

Intraoperativer Befund einer eitrig-kotigen Peritonitis mit Keimnachweis.

3) Intraabdominelle Abszessformation:

Kontrastmittel CT-graphischer und/oder intraoperativer Befund eines Abszesses

2.6.2) Peritonitis - Systemische Komplikationen:

Die systemischen Komplikationen entsprechen denen der Akuten Pankreatitis (siehe unter 2.5.2)

2.7) Akute Pankreatitis - Patientengut

62 Patienten mit akuter Pankreatitis wurden in die Studie eingeschlossen. Aus dieser Gruppe wurden die Plasma-/Serumverläufe von 49 Patienten auf Big-Endothelin und von 57 Patienten auf HNP1-3 untersucht, sodass bei den meisten Patienten beide Marker untersucht wurden und die Unterschiede in den beiden Kollektiven gering waren. Die Charakteristika für beide

Tabelle 1. Akute Pankreatitis - Biologische Daten und Ätiologie

BigET-Kollektiv	AIP	NP	Sterile NP	Infiz. NP	Gesamt
Anzahl (n)	20	29	17	12	49
Altermedian (Range)	62 (34-89)	60 (35-91)	60 (37-91)	62,5 (35-83)	61 (34-91)
Geschlecht (m/w)	m: 11; w: 9	m: 20; w: 9	m: 11; w: 6	m: 9; w: 3	m: 31; w: 18
Ätiologie:					
Alkohol (n (%))	4 (20%)	11 (38%)	9 (53%)	2 (17%)	15 (31%)
Biliär	12 (60%)	14 (48%)	7 (41%)	7 (58%)	26 (53%)
ERCP	0	1 (3%)	1 (6%)	0	1 (2%)
Andere	4 (20%)	3 (10%)	0	3 (25%)	7 (14%)
HNP1-3-Kollektiv	AIP	NP	Sterile NP	Infiz. NP	Gesamt
Anzahl n	25	32	20	12	57
Altermedian (Range)	61 (30-87)	63 (10-91)	64 (10-91)	62,5 (35-83)	63 (10-91)
Geschlecht M:F	m: 14; w: 11	m: 21; w: 11	m: 12; w: 8	m: 9; w: 3	m: 35; w: 22
Ätiologie:					
Alkohol (n (%))	7 (28%)	10 (31%)	7 (35%)	3 (25%)	17 (30%)
Biliär	14 (56%)	17 (53%)	10 (50%)	7 (58%)	31 (54%)
ERCP	0	1 (3%)	1 (5%)	0	1 (2%)
Andere	4 (16%)	4 (13%)	2 (10%)	2 (17%)	8 (14%)

AIP: Ödematöse Pankreatitis; NP: Nekrotisierende Pankreatitis; ERCP: Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie

Kollektive sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Das BigET-Kollektiv setzte sich aus 31 Männern und 18 Frauen zusammen mit einem Altersmedian von 61 Jahren. Bei 31% der Patienten bestand eine alkoholische, bei 53% eine biliäre Ätiologie. Bei einem Patienten (2%) konnte eine iatrogen ausgelöste Pankreatitis nach ERCP verzeichnet werden und bei 7 Patienten (14%) waren andere Gründe die Ursache. 29 Patienten dieser Gruppe wiesen eine nekrotisierende Pankreatitis auf und bei 12 Patienten infizierten sich diese Nekrosen im Verlauf.

Das HNP-Kollektiv bestand aus 35 Männern und 22 Frauen mit einem Altermedian von 63 Jahren. Die Ätiologie unterschied sich prozentual gesehen nicht von der, der BigET-Patienten. In diesem Kollektiv wiesen 32 Patienten eine nekrotisierende Pankreatitis auf, die bei 12 Patienten mit einer Infektion der Nekrosen einherging.

Alle Patienten wurden zunächst auf Normal- oder Intensivstation engmaschig überwacht und konservativ behandelt. Beim Nachweis von intra- oder extrapankreatischen Nekrosen wurde eine prophylaktische Antibiotikatherapie eingeleitet. Blieben die Beschwerden, bzw. ein Organversagen trotz maximaler konservativ-intensivmedizinischer Therapie bestehen, oder traten infizierte Pankreasnekrosen mit Sepsis auf, wurde die Indikation zum operativen Vorgehen gestellt (HNP: n=18; BigET: n=14). Die Tabellen 2 und 3 zeigen die operative Therapie in beiden Gruppen an. Im Median wurden die HNP-Patienten 8 Tage (range: 1-37) und die BigET-Patienten 8 Tage (range: 2-61) nach Symptombeginn operiert. Bei 14 HNP-Patienten bzw. 12 BigET-Patienten wurde die Indikation zur elektiven Cholezystektomie bei biliärer Pankreatitis im Intervall nach Abklingen der Pankreatitis gestellt. Ein Patient mit ödematös-interstitieller Pankreatitis (HNP-Kollektiv) wurde auf Grund eines persistierenden Ileus operiert.

Unterschiede bei den OP-Indikationen und -Techniken bestanden, wie zu erwarten, zwischen Patienten mit AIP, die kaum operiert wurden, und Patienten mit NP. Allerdings wurden signifikant mehr Patienten mit AIP (HNP: n=10, BigET: n=8) zu einem späteren Zeitpunkt elektiv cholezystektomiert. Beim Vergleich von Patienten mit steriler NP und Patienten mit infizierter NP gab es, ausser bei der Durchführung einer Peritoneallavage, keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit steriler NP wurden häufiger konservativ behandelt und wiesen vermehrt ein persistierendes, Organversagen (renale Insuffizienz) als OP-Indikation auf. In diesem Kollektiv wurde häufiger intraoperativ eine Peritoneallavage und die Anlage eines Ileostomas durchgeführt. Patienten mit infizierter NP wiesen häufig ein persistierendes Organversagen (kardiozirkulatorische Insuffizienz), eine Sepsis oder eine positive

Tabelle 2. Akute Pankreatitis - Therapie

HNP1-3-Kollektiv	AIP (n=25)	NP (n=32)	Sterile NP (n=20)	Infiz. NP (n=12)	Gesamt (n=57)
Konservativ (n (%))	24 (96%) *+ #	15 (47%) *	12 (60%) +	3 (25%) #	39 (68%)
Interventionell	0	0	0	0	0
Operativ	1 (4%) *+ #	17 (53%) *	10 (50%) +	7 (58%) #	18 (32%)
ECCE	10 (40%) *	4 (13%) *	3 (15%)	1 (8%)	14 (25%)
Symptom - OP (Tage (range)) ¹	3 (-)	6 (1-32)	5 (1-14)	21 (2-32)	6 (1-32)
OP-Indikationen:					
Persist. pulm. Insuff. (n (%)) ²	0	14 (82%)	8 (80%)	6 (86%)	14 (78%)
Persist. renale Insuffizienz	0	4 (24%)	4 (40%)	0	4 (22%)
Persist. kardiozirk. Insuff. ³	0	7 (41%)	4 (40%)	3 (43%)	7 (39%)
Sepsis	0	7 (41%)	3 (30%)	4 (57%)	7 (39%)
Positive Feinnadelpunktion	0	8 (47%)	3 (30%)	5 (71%)	16 (89%)
Intestinale Perforation	0	1 (6%)	0	1 (14%)	1 (6%)
Ileus	1 (100%)	0	0	0	1 (6%)
Persist. klin. ak. Abdomen ⁴	0	3 (18%)	2 (20%)	1 (14%)	6 (33%)
Blutung	0	1 (6%)	1 (10%)	0	1 (6%)
OP-Verfahren:					
Nekroresektomie (n (%))	0	14 (82%)	7 (70%)	5 (71%)	14 (78%)
Bursalavage	1 (100%)	16 (94%)	8 (80%)	7 (100%)	17 (94%)
Peritoneallavage	0	15 (88%)	7 (70%)	4 (57%)	15 (83%)
Massenlavage	0	0	0	0	0
Geplante Reoperation	0	1 (6%)	0	1 (14%)	1 (6%)
Ileostoma	0	6 (35%)	5 (50%)	2 (29%)	6 (33%)
Anus praeter.	1 (100%)	2 (12%)	1 (10%)	1 (14%)	3 (17%)
Laparostoma	0	0	0	0	0
Choledochusrevision	0	2 (12%)	1 (10%)	1 (14%)	2 (11%)
Cholecystektomie	0	13 (76%)	7 (70%)	6 (86%)	13 (72%)

* AIP vs. NP: $p < 0,05$; + AIP vs. Sterile NP: $p < 0,05$; # AIP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$; § Sterile NP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$
 BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

AIP: Ödematöse Pankreatitis; NP: Nekrotisierende Pankreatitis; ECCE: elektive Cholecystektomie

¹ Symptombeginn - Operation; ² persistierende pulmonale Insuffizienz; ³ persistierende kardiozirkulatorische Insuffizienz

⁴ persistierendes klinisches, akutes Abdomen

Feinnadelpunktion als OP-Indikation auf. Sie wurden häufiger gleichzeitig cholecystektomiert. Zwischen der Big-ET und HNP-Gruppe, bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3. Akute Pankreatitis - Therapie

BigET-Kollektiv	AIP (n=20)	NP (n=29)	Sterile NP (n=17)	Infiz. NP (n=12)	Gesamt (n=49)
Konservativ (n (%))	20 (100%) *+ #	14 (48%) *	10 (59%) +	4 (33%) #	34 (69%)
Interventionell	0	1 (3%)	1 (6%)	0	1 (2%)
Operativ	0 *+ #	14 (48%) *	8 (47%) +	6 (50%) #	14 (29%)
ECCE	8 (40%) *	4 (14%) *	2 (17%)	2 (17%)	12 (24%)
Symptom - OP (Tage (range)) ¹	-	7,5 (2-32)	6,5 (3-14)	23 (2-32)	7,5 (2-32)
OP-Indikationen:					
Persist. pulm. Insuff. (n (%)) ²	0	13 (93%)	8 (100%)	5 (83%)	13 (93%)
Persist. renale Insuffizienz	0	5 (36%)	4 (50%)	1 (17%)	5 (36%)
Persist. kardiozirk. Insuff. ³	0	8 (57%)	4 (50%)	4 (67%)	8 (57%)
Sepsis	0	8 (57%)	3 (38%)	5 (83%)	8 (57%)
Positive Feinnadelpunktion	0	5 (36%)	3 (38%)	2 (33%)	10 (71%)
Intestinale Perforation	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Ileus	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Persist. klin. ak. Abdomen ⁴	0	2 (14%)	1 (13%)	1 (17%)	4 (29%)
Blutung	0	1 (7%)	1 (13%)	0	1 (7%)
OP-Verfahren:					
Nekrosektomie (n (%))	0	12 (86%)	8 (100%)	4 (67%)	12 (86%)
Bursalavage	0	12 (86%)	8 (100%)	4 (67%)	12 (86%)
Peritoneallavage	0	10 (71%)	8 (100%) §	2 (33%) §	10 (71%)
Massenlavage	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Geplante Reoperation	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Ileostoma	0	6 (43%)	5 (63%)	1 (17%)	6 (43%)
Anus praeter.	0	3 (21%)	2 (25%)	1 (17%)	3 (21%)
Laparostoma	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Choledochusrevision	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (7%)
Cholecystektomie	0	12 (86%)	6 (75%)	6 (100%)	12 (86%)

* AIP vs. NP: $p < 0,05$; + AIP vs. Sterile NP: $p < 0,05$; # AIP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$; § Sterile NP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$
 BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

AIP: Ödematöse Pankreatitis; NP: Nekrotisierende Pankreatitis; ECCE: elektive Cholecystectomy

¹ Symptombeginn - Operation; ² persistierende pulmonale Insuffizienz; ³ persistierende kardiozirkulatorische Insuffizienz

⁴ persistierendes klinisches, akutes Abdomen

Die bei den Patienten mit infizierter NP durchgeführten intraoperativen Abstriche (n=8) wiesen in drei Kulturen Candida-Hefen und in zwei Kulturen koagulasenegative Staphylokokken auf. Ausserdem konnte Staphylococcus aureus, Enterococcus, Streptococcus mitis und Lactobacillus nachgewiesen werden.

2.8) AP- Komplikationen und Verlauf:

Alle Patienten mit ödematöser Pankreatitis hatten einen unkomplizierten Verlauf und konnten im Median nach 17 (10-42) Tagen (HNP-Kollektiv, Tabelle 4), bzw. 15 (8-32) Tagen (BigET-Kollektiv, Tabelle 5) Aufenthalt auf der Normalstation entlassen werden. Zu keinem Zeitpunkt traten bei diesen Patienten lokale Komplikationen, wie sie in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt sind, auf.

Bei 7 (28%) Patienten des HNP-, bzw. 5 (25%) Patienten des BigET-Kollektivs, mit AIP trat eine pulmonale Insuffizienz auf, die jedoch durch Sauerstoffgabe über Nasensonde ohne invasive Beatmung suffizient behandelt werden konnte.

Die APACHE II-Scores bewegten sich im Median zwischen 8 Punkten innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme und 8 bzw. 8,5 Punkten im weiteren Verlauf.

Zwischen Patienten mit AIP und NP bestanden erwartungsgemäss signifikante Unterschiede in beiden Kollektiven hinsichtlich der APACHE II-Scores, lokaler und systemischer Komplikationen, sowie der Aufenthaltsdauer.

Bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis erfolgte der Nekrosenachweis in über 90% der Fälle mittels Kontrastmittel-CT, bei 53% (HNP-Kollektiv), bzw. 48% (BigET-Kollektiv) konnte der Nachweis zusätzlich intraoperativ erbracht werden. Acht HNP- und sieben BigET-Patienten entwickelten einen intraabdominellen Abszess und drei HNP- und zwei BigET-Patienten eine begleitende Peritonitis. Diese lokalen Komplikationen traten überwiegend bei Patienten mit infizierter NP auf.

Auch bei den systemischen Komplikationen entwickelten Patienten mit infizierter NP prozentual häufiger Organinsuffizienzen in beiden Kollektiven, wenn auch wenige signifikante Unterschiede bestanden. Obwohl die prozentualen Häufigkeiten bei den Organversagen bei Patienten mit infizierter NP im Vergleich zu Patienten mit steriler NP nur leicht erhöht war, zeigte sich, dass Patienten mit infizierten Nekrosen deutlich häufiger therapeutische Maßnahmen wie maschinelle Beatmung, Hämofiltration/ Dialyse oder Katecholamine erhielten. Im gleichen Maße war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten mit steriler NP erhöht. Im HNP-Kollektiv war dieser Unterschied signifikant. Patienten mit infizierter NP wiesen in erhöhtem Maße extraabdominelle Infektionsherde auf. Ungewöhnlich war die erhöhte Letalität bei Patienten mit sterilen Nekrosen in beiden

Tabelle 4. APACHE II-Scores, lokale und systemische Komplikationen und Krankenhausliegedauer bei Patienten mit akuter Pankreatitis

HNP1-3-Kollektiv	AIP		NP		Sterile NP		Infiz. NP		Gesamt	
	(n=25)		(n=32)		(n=20)		(n=12)		(n=57)	
APACHE II-Scores (in Std. nach stationärer Aufnahme)										
24h (Median, range)	8 (1-20)	*##+	13 (1-27)	*	13 (1-17)	#	14,5 (10-27)	+	10 (1-27)	
48h	8 (3-15)	*##+	13 (5-34)	*	12 (5-34)	#	15 (7-28)	+	10 (3-34)	
72h	8 (1-17)	*##+	12 (1-24)	*	11 (1-24)	#	14 (6-20)	+	10 (1-24)	
lokale Komplikationen (n (%))										
Nekrosenachweis im CT	0	*##+	30 (94%)	*	19 (95%)	#	11 (92%)	+	30 (53%)	
Intraop. Nekrosenachweis	0	*##+	17 (53%)	*	8 (40%)	#	9 (75%)	+	17 (30%)	
Intraabd. oder Pankreasabszess	0	* +	8 (25%)	*	3 (15%)		5 (42%)	+	8 (14%)	
Begleitende Peritonitis	0		3 (9%)		1 (5%)		2 (17%)		3 (5%)	
syst. Komplikationenenen (n (%))										
Einorganversagen	7 (28%)		12 (38%)		8 (40%)		4 (33%)		19 (33%)	
Pulmonale Insuffizienz	7 (28%)	*##+	30 (94%)	*	18 (90%)	#	12 (100%)	+	37 (65%)	
Maschinelle Beatmung	0	*##+	19 (59%)	*	10 (50%)	#	9 (75%)	+	19 (33%)	
Renale Insuffizienz	0	*##+	15 (47%)	*	9 (45%)	#	6 (50%)	+	15 (26%)	
Hämofiltration/ Dialyse	0	*##+	9 (28%)	*	5 (25%)	#	4 (33%)	+	9 (16%)	
Kardiozirkulatorische Insuff.	0	*##+	18 (56%)	*	10 (50%)	#	8 (67%)	+	18 (32%)	
Katecholamine	0	*##+	17 (53%)	*	9 (45%)	#	8 (67%)	+	17 (30%)	
MODS	0	*##+	18 (56%)	*	10 (50%)	#	8 (67%)	+	18 (32%)	
2-Organversagen	0	* +	6 (19%)	*	3 (15%)		3 (25%)	+	6 (11%)	
3-Organversagen	0	*##+	12 (38%)	*	7 (35%)	#	5 (42%)	+	12 (21%)	
Tod	0	*#	8 (25%)	*	6 (30%)	#	2 (17%)		8 (14%)	
Extraabd. Infektionsfokus	0	* +	8 (25%)	*	3 (15%)		5 (42%)	+	8 (14%)	
Dauer: Intensivstation ¹ (in Tagen; Median (range))	0 (0-13)	*##+	12 (0-116)	*	10 (0-116)	#	21 (4-98)	+	4,2 (0-116)	
Gesamtaufenthaltsdauer ² (in Tagen; Median (range))	17 (10-42)*	+	32 (2-176)	*	20 (2-116)	§	64 (7-176)	+§	20 (2-176)	

* AIP vs. NP: $p < 0,05$; # AIP vs. Sterile NP: $p < 0,05$; + AIP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$; § Sterile NP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$
BigET- vs. HNP1-3-Kollektiv: nicht signifikant

MODS=Multiorgandysfunktionssyndrom; ¹ Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation; ² Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

Kollektiven. Die APACHE II-Scores waren bei der infizierten NP im Vergleich zur sterilen NP nicht signifikant erhöht. Einzelheiten sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 5. APACHE II-Scores, lokale und systemische Komplikationen und Krankenhausliegedauer bei Patienten mit akuter Pankreatitis

BigET-Kollektiv	AIP (n=20)		NP (n=29)		Sterile NP (n=17)		Infiz. NP (n=12)		Gesamt (n=49)	
APACHE II-Scores (in Std. nach stationärer Aufnahme)										
24h (Median, range)	8	(1-13) *##+	14	(1-27) *	14	(1-21) #	15	(6-27) +	10	(1-27)
48h	8	(3-15) *##+	14,5	(5-34) *	15	(5-34) #	14,5	(7-28) +	10,5	(3-34)
72h	8,5	(2-17) * +	12	(1-24) *	11	(1-24)	14	(6-20) +	10	(1-24)
lokale Komplikationen (n (%))										
Nekrosenachweis im CT	0	*##+	28 (97%)	*	17 (100%)	#	11 (92%)	+	28 (57%)	
Intraop. Nekrosenachweis	0	*##+	14 (48%)	*	6 (35%)	#	8 (67%)	+	14 (29%)	
Intraabd. oder Pankreasabszess	0	* +	7 (24%)	*	3 (18%)		4 (33%)	+	7 (14%)	
Begleitende Peritonitis	0		2 (7%)		0		2 (17%)		2 (4%)	
syst. Komplikationen (n (%))										
Einorganversagen	5 (25%)		9 (31%)		6 (35%)		3 (25%)		14 (29%)	
Pulmonale Insuffizienz	5 (25%)	*##+	28 (97%)	*	17 (100%)	#	11 (92%)	+	33 (67%)	
Maschinelle Beatmung	0	*##+	18 (62%)	*	10 (59%)	#	8 (67%)	+	18 (37%)	
Renale Insuffizienz	0	*##+	17 (59%)	*	10 (59%)	#	7 (58%)	+	17 (35%)	
Hämofiltration/ Dialyse	0	*##+	10 (34%)	*	5 (29%)	#	5 (42%)	+	10 (20%)	
Kardiozirkulatorische Insuff.	0	*##+	19 (66%)	*	11 (65%)	#	8 (67%)	+	19 (39%)	
Katecholamine	0	*##+	18 (62%)	*	10 (59%)	#	8 (67%)	+	18 (37%)	
MODS	0	*##+	19 (66%)	*	11 (65%)	#	8 (67%)	+	19 (39%)	
2-Organversagen	0		5 (17%)		3 (18%)		2 (17%)		5 (10%)	
3-Organversagen	0	*##+	14 (48%)	*	8 (47%)	#	6 (50%)	+	14 (29%)	
Tod	0	*##+	10 (34%)	*	7 (41%)	#	3 (25%)	+	10 (20%)	
Extraabd. Infektionsfokus	0	* +	7 (24%)	*	2 (12%)		5 (42%)	+	7 (14%)	
Dauer: Intensivstation ¹ (in Tagen; Median (range))	0,5 (0-13)	*##+	12 (1-116)	*	12 (1-116)	#	21,5 (4-98)	+	7 (0-116)	
Gesamtaufenthaltsdauer ² (in Tagen; Median (range))	15 (8-32)	* +	31 (1-176)	*	21 (1-116)		60 (7-176)	+	20 (1-176)	

* AIP vs. NP: $p < 0,05$; # AIP vs. Sterile NP: $p < 0,05$; + AIP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$;
BigET- vs. HNP1-3-Kollektiv: nicht signifikant

MODS=Multiorgandysfunktionssyndrom; ¹ Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation; ² Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

2.8.1) Auftreten von Organversagen im Verlauf:

Tabelle 6. Zeitliches Auftreten von Organkomplikationen bei ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis

	AIP (n=26)			NP (n=36)		
	1. Woche	2. Woche	danach	1. Woche	2. Woche	danach
Pulmonale Insuffizienz	7 (27%) *	0 *	0 *	31 (86%) *	20 (56%) *	13 (36%) *
Mechanische Beatmung	0 *	0 *	0 *	19 (53%) *	13 (36%) *	13 (36%) *
Renale Insuffizienz	0 *	0 *	0	14 (39%) *	7 (19%) *	5 (14%)
Hämofiltration/ Dialyse	0 *	0 *	0	7 (19%) *	6 (17%) *	5 (14%)
Kardiozirkul. Insuff. ¹	0 *	0 *	0 *	16 (44%) *	10 (28%) *	12 (33%) *
Katecholamine	0 *	0 *	0 *	17 (47%) *	10 (28%) *	12 (33%) *
MODS ²	0 *	0 *	0 *	19 (53%) *	10 (28%) *	13 (36%) *

* AIP vs. NP: $p < 0,05$; ¹ kardiozirkulatorische Insuffizienz; ² Multiorgandysfunktionssyndrom

Tabelle 7. Zeitliches Auftreten von Organkomplikationen bei Patienten mit steriler und infizierter NP

	Sterile NP (n=22)			Infiz. NP (n=14)		
	1. Woche	2. Woche	danach	1. Woche	2. Woche	danach
Pulmonale Insuffizienz	19 (86%)	10 (45%)	6 (27%)	12 (86%)	10 (71%)	7 (50%)
Mechanische Beatmung	12 (55%)	8 (36%)	6 (27%)	7 (50%)	5 (36%)	7 (50%)
Renale Insuffizienz	9 (41%)	5 (23%)	3 (14%)	5 (36%)	2 (14%)	2 (14%)
Hämofiltration/ Dialyse	3 (14%)	4 (18%)	3 (14%)	4 (29%)	2 (14%)	2 (14%)
Kardiozirkul. Insuff. ¹	11 (50%)	8 (36%)	4 (18%) §	5 (36%)	2 (14%)	8 (57%) §
Katecholamine	11 (50%)	8 (36%)	4 (18%) §	6 (43%)	2 (14%)	8 (57%) §
MODS ²	12 (55%)	7 (32%)	6 (27%)	7 (50%)	3 (21%)	7 (50%)

§ Sterile NP vs. Infiz. NP: $p < 0,05$; ¹ kardiozirkulatorische Insuffizienz; ² Multiorgandysfunktionssyndrom

In den Tabellen 6 und 7 ist das zeitliche Auftreten der Organversagen nach Symptombeginn für Patienten mit akuter Pankreatitis im Gesamtkollektiv dargestellt. Besonders auffallend war die Persistenz, bzw. Häufung der Organversagen nach der zweiten Krankheitswoche in der Gruppe der infizierten NP.

Bei Patienten mit steriler NP zeigte sich ein Überwiegen der Komplikationen in der ersten Krankheitswoche, wobei mit fortschreitender Krankheitsdauer das Auftreten der Komplikationen seltener wurde.

2.9) Peritonitis – Patientengut:

In unsere Studie wurden 48 Patienten, davon 24 Männer und 24 Frauen, mit dem Krankheitsbild einer sekundären Peritonitis eingeschlossen. Bei 23 Patienten wurden die HNP1-3-Konzentrationen bestimmt. Das HNP-Kollektiv setzte sich aus 10 Männern und 13 Frauen zusammen, der Altersmedian lag bei 63 (28-90) Jahren. Bei den meisten Patienten war eine intestinale Perforation für die Peritonitis ursächlich. Bei 9% der Patienten lag eine Durchwanderungsperitonitis bei ischämischer Darmschädigung vor und bei 2 Patienten waren infizierte Tenckhoff-Katheter die Ursache. Einzelheiten sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt.

Tabelle 8. Biologische Daten und Ätiologie bei Patienten mit Peritonitis

HNP1-3-Kollektiv	Fibrinöse PE	Eitrige/kotige PE	Gesamt
Anzahl (n)	7	16	23
Alter (Median (range))	40 (28-81) *	65 (38-90) *	63 (28-90)
Geschlecht (m/w)	m:3,w:4	m:7,w:9	m:10,w:13
Ätiologie: (n (%))			
Perforation:			
- Ischämie	0	3 (19%)	3 (13%)
- Inflammation	0	2 (13%)	2 (9%)
- Karzinom	0	1 (6%)	1 (4%)
- Divertikel	0	0	0
- Divertikulitis	0	2 (13%)	2 (9%)
- Ulkus	5 (71%)	4 (25%)	9 (39%)
- Traumatisch	1 (14%)	0	1 (4%)
- Iatrogen	0	1 (6%)	1 (4%)
- Andere	0	0	0
Durchwanderung:			
- Ischämie	1 (14%)	1 (6%)	2 (9%)
Iatrogen:			
- PEG-Sonde	0	0	0
- Tenckhoff-Katheter	0	2 (13%)	2 (9%)

* Fibrinöse PE vs Eitrige/kotige PE: $p < 0,05$

BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

Die BigET-Gruppe bestand aus 42 Patienten, 23 Männer und 19 Frauen mit einem Altermedian von 59,5 (20-90) Jahren. Auch hier entwickelte sich die Peritonitis auf Grund einer intestinalen Perforation. Eine Durchwanderungsperitonitis bei ischämischer Darmschädigung bestand bei 4 Patienten, bei einem Patienten war eine dislozierte PEG-Sonde, bei einem anderen ein infizierter Tenckhoff-Katheter die Ursache. Im HNP1-3- und BigET-Kollektiv fand sich ein signifikanter Alterunterschied zwischen Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis (40 vs. 65 Jahre).

Tabelle 9. Biologische Daten und Ätiologie bei Patienten mit Peritonitis

BigET-Kollektiv	Fibrinöse PE	Eitrige/kotige PE	Gesamt
Anzahl (n)	13	29	42
Alter (Median (range))	40 (24-81) *	65 (20-90) *	59,5 (20-90)
Geschlecht (m/w)	m:6,w:7	m:17,w:12	m:23,w:19
Ätiologie: (n (%))			
Perforation:			
- Ischämie	0	5 (17%)	5 (12%)
- Inflammation	1 (8%)	5 (17%)	6 (14%)
- Karzinom	0	0	0
- Divertikel	0	1 (3%)	1 (2%)
- Divertikulitis	0	5 (17%)	5 (12%)
- Ulkus	6 (46%)	8 (28%)	14 (33%)
- Traumatisch	1 (8%)	0	1 (2%)
- Iatrogen	2 (15%)	1 (3%)	3 (7%)
- Andere	0	1 (3%)	1 (2%)
Durchwanderung:			
- Ischämie	3 (23%)	1 (3%)	4 (10%)
Iatrogen:			
- PEG-Sonde	0	1 (3%)	1 (2%)
- Tenckhoff-Katheter	0	1 (3%)	1 (2%)

* Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE: $p < 0,05$

BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

Außer einem Patienten, der die Operation verweigerte, wurden alle chirurgisch noch am selben Tag oder bis 4 Tage (4-102 Std.) nach Auftreten der ersten abdominellen Symptome operativ behandelt.

Bei 7 Patienten des HNP-Kollektivs und bei 13 Patienten des BigET-Kollektivs konnte intraoperativ eine fibrinöse Peritonitis nachgewiesen werden und 16 HNP-, bzw. 29 BigET-Patienten bzw. litten unter einer eitrigen/kotigen Peritonitis. Ein Patient, der die operative

Tabelle 10. Peritonitis - Therapie

HNP1-3-Kollektiv	Fibrinöse PE (n=7)	Eitrige/kotige PE (n=16)	Gesamt (n=23)
Symptom - Aufnahme (Std (range)) ¹	10 (4-33)	40 (0-86)	16 (0-86)
Symptom - OP (Std (range)) ²	26 (7-71)	44 (10-102)	35 (7-102)
Konservativ (n (%))	0	0	0
Operativ (n (%))	7 (100%)	16 (100%)	23 (100%)
OP-Indikationen			
Persist. pulmonale Insuff. (n (%)) ³	0	5 (31%)	5 (22%)
Persist. renale Insuffizienz	1 (14%)	2 (13%)	3 (13%)
Persist. kardiozirkulatorische Insuff. ⁴	0	3 (19%)	3 (13%)
Sepsis	1 (14%)	5 (31%)	6 (26%)
Intestinale Perforation	5 (71%)	8 (50%)	13 (57%)
Ileus	2 (29%)	6 (38%)	8 (35%)
Persist. klin. ak. Abdomen ⁵	7 (100%)	13 (81%)	20 (87%)
Intraabdominaler Abszess	0	2 (13%)	2 (9%)
Andere	1 (14%)	2 (13%)	3 (13%)
OP-Verfahren			
Dünndarmresektion (n (%))	3 (43%)	2 (13%)	5 (22%)
Ileozoekalresektion	0	1 (6%)	1 (4%)
Kolonresektion	3 (43%)	4 (25%)	7 (30%)
Appendektomie	2 (29%)	2 (13%)	4 (17%)
Ulkusübernähung/-exzision	2 (29%)	8 (50%)	10 (43%)
Drainage	7 (100%)	16 (100%)	23 (100%)
Peritoneallavage	7 (100%)	16 (100%)	23 (100%)
Stomaanlage	1 (14%)	3 (19%)	4 (17%)
Andere	0	4 (25%)	4 (17%)

Fibrinöse vs. Eitrige/kotige PE: keine signifikanten Unterschiede; BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

¹ Symptombeginn bis Aufnahme; ² Symptombeginn bis OP; ³ persistierende pulmonale Insuffizienz

⁴ persistierende kardiozirkulatorische Insuffizienz; ⁵ persistierendes klinisches, akutes Abdomen

Tabelle 11. Peritonitis - Therapie

BigET-Kollektiv	Fibrinöse PE (n=13)	Eitrige/kotige PE (n=29)	Gesamt (n=42)
Symptom - Aufnahme (Std (range)) ¹	10 (0-85)	18 (0-90)	16,5 (0-90)
Symptom - OP (Std (range)) ²	28 (7-92)	34,5 (4-102)	34 (4-102)
Konservativ (n (%))	0	1 (3%)	1 (2%)
Operativ (n (%))	13 (100%)	28 (97%)	41 (98%)
OP-Indikationen			
Persist. pulmonale Insuff. (n (%)) ³	1 (8%)	9 (32%)	10 (24%)
Persist. renale Insuffizienz	3 (23%)	3 (11%)	6 (15%)
Persist. kardiozirkulatorische Insuff. ⁴	1 (8%)	7 (25%)	8 (20%)
Sepsis	2 (15%)	5 (18%)	7 (17%)
Intestinale Perforation	9 (69%)	18 (64%)	27 (66%)
Ileus	3 (23%)	7 (25%)	10 (24%)
Persist. klin. ak. Abdomen ⁵	11 (85%)	23 (82%)	34 (83%)
Intraabdominaler Abszess	0	0	0
Andere	4 (31%)	2 (7%)	6 (15%)
OP-Verfahren			
Dünndarmresektion (n (%))	3 (23%)	4 (14%)	7 (17%)
Ileozökalresektion	1 (8%)	1 (4%)	2 (5%)
Kolonresektion	4 (31%)	8 (29%)	12 (29%)
Appendektomie	4 (31%)	2 (7%)	6 (15%)
Ulkusübernähung/-exzision	4 (31%)	12 (43%)	16 (39%)
Drainage	13 (100%)	28 (100%)	41 (100%)
Peritoneallavage	13 (100%)	28 (100%)	41 (100%)
Stomaanlage	1 (8%)	8 (29%)	9 (22%)
Andere	2 (15%)	6 (21%)	8 (20%)

Fibrinöse vs. Eitrige/kotige PE: keine signifikanten Unterschiede; BigET vs. HNP1-3: nicht signifikant

¹ Symptombeginn bis Aufnahme; ² Symptombeginn bis OP; ³ persistierende pulmonale Insuffizienz

⁴ persistierende kardiozirkulatorische Insuffizienz; ⁵ persistierendes klinisches, akutes Abdomen

Therapie verweigerte, wurde auf Grund der in der Bildgebung nachgewiesenen perforierten Sigmadivertikulitis mit Abszessbildung, und des sich zunächst verschlechternden Zustandes mit vorübergehendem Organversagen, der Gruppe der eitrigen/kotigen Peritonitiden zugeteilt. Zum größten Teil wurde die Operationsindikation auf Grund der klinischen Peritonitis (HNP: 87%, BigET: 83%) und/ oder der nachgewiesenen intestinalen Perforation (HNP: 57%, BigET: 66%) gestellt. Weitere Indikationen sind in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt.

Zu den angewandten Operationstechniken gehörte neben der Fokussanierung in allen Fällen eine intraoperative Massenlavage mit Einlage von Drainagen. Die Details bezüglich der durchgeführten Operationen sind in Tabelle 10 für das HNP1-3-Kollektiv und in Tabelle 11 für das BigET-Kollektiv dargestellt. Am häufigsten war, in jeweils ca. 40% aufgrund einer oberen gastrointestinalen Perforation, eine Ulcusexcision bzw. Übernähung erforderlich, Colonresektionen erfolgten als zweithäufigste chirurgische Massnahme in jeweils 30%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen fibrinösen und eitrigen/kotigen Peritonitiden und zwischen dem HNP1-3- und dem BigET-Patientenkollektiv hinsichtlich der Therapie.

Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis zeigten in intraoperativen als auch in Abstrichen aus abdominellen Drainagen ein breites Spektrum unterschiedlicher Mikroorganismen, während die intraoperativen Abstriche bei Patienten mit fibrinöser Peritonitis, steril waren.

Zu den am häufigsten anzutreffenden Erregern in den initialen Kulturen (Tag 1-12 nach Studieneinschluss), die während der Operation, der Relaparatomie oder durch abdominelle Drainagen entnommen wurden, gehörten in absteigender Reihenfolge: *Escherichia coli*, *Candida albicans*, Enterokokken und Enterobacteriaceae.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden mit Antibiotika behandelt. Als Erstsubstanz wurde am häufigsten die Kombination von Piperacillin/Tazobactam intravenös gegeben, als Zweitsubstanz Gentamycin oder Metronidazol und als Drittsubstanz zumeist Fluconazol.

Wie bei der akuten Pankreatitis wurden die Patienten hinsichtlich der Organkomplikationen, ihrer Behandlung, Ursache der Peritonitis, Art der Peritonitis, Überleben, Vorhandensein eines Infektionsfokus, in Gruppen eingeteilt und Unterschiede der Verläufe der Serummarker untersucht. Dabei wurden für die systemischen Komplikationen bzw. Organversagen die bei der akuten Pankreatitis aufgeführten Definitionen verwendet.

2.10) *Peritonitis - Komplikationen und Verlauf:*

Patienten mit intraoperativ nachgewiesener fibrinöser Peritonitis (HNP: n=7, BigET: n=13), wiesen etwa gleich häufig auf einen oder zwei Quadranten begrenzte Befunde und generalisierte Fibrinbeläge intraperitoneal auf (Tabelle 12 und 13). Ein Patient des BigET-

Tabelle 12. APACHE II-Scores, Lokale und Systemische Komplikationen und Krankenhausliegedauer bei Patienten mit Peritonitis

HNP1-3-Kollektiv	Fibrinöse PE (n=7)	Eitrige/kotige PE (n=16)	Gesamt (n=23)
APACHE II-Scores (in Std nach stationärer Aufnahme)			
24h (Median (range))	9 (2-13)	10 (1-23)	9 (1-23)
48h	6 (0-13)	12 (2-21)	9 (0-21)
72h	5 (1-12) *	10 (1-22) *	9 (1-22)
lokale Komplikationen (n (%))			
Intraoper. Peritonitis ¹	7 (100%)	16 (100%)	23 (100%)
Lokalisierte PE	3 (43%)	5 (31%)	8 (35%)
Generalisierte PE	4 (57%)	11 (69%)	15 (65%)
Primärer Abszess	0	2 (13%)	2 (9%)
Sekundärer Abszess	0	1 (6%)	1 (4%)
systemische Komplikationen (n (%))			
Einorganversagen	1 (14%)	4 (25%)	5 (22%)
Pulmonale Insuffizienz	1 (14%) *	11 (69%) *	12 (52%)
Maschinelle Beatmung	1 (14%)	9 (56%)	10 (43%)
Renale Insuffizienz	1 (14%)	7 (44%)	8 (35%)
Hämofiltration/ Dialyse	0	1 (6%)	1 (4%)
Kardiozirkulatorische Insuff.	1 (14%)	8 (50%)	9 (39%)
Katecholamine	1 (14%)	8 (50%)	9 (39%)
MODS	1 (14%)	9 (56%)	10 (43%)
2-Organversagen	1 (14%)	4 (25%) #	5 (22%)
3-Organversagen	0	5 (31%)	5 (22%)
Tod	0	1 (6%)	1 (4%)
Extraabd. Infektionsfokus	1 (14%)	4 (25%)	5 (22%)
Dauer: Intensivstation² (in Tagen; Median (range))	3 (2-9) *	8 (3-52) *	7 (2-52)
Gesamtaufenthaltsdauer³ (in Tagen; Median (range))	14 (10-18)	18 (8-74)	15 (8-74)

* Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE: $p < 0,05$; # BigET- vs. HNP1-3-Kollektiv: $p < 0,05$

1 intraoperativ nachgewiesene Peritonitis; 2 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation;

3 Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

Tabelle 13. APACHE II-Scores, Lokale und Systemische Komplikationen und Krankenhausliegedauer bei Patienten mit Peritonitis

BigET-Kollektiv	Fibrinöse PE (n=13)	Eitrige/kotige PE (n=29)	Gesamt (n=42)
APACHE II-Scores (in Std nach stationärer Aufnahme)			
24h (Median (range))	7 (0-17)	13 (0-26)	11,5 (0-26)
48h	6 (0-21)	11 (1-22)	9 (0-22)
72h	5 (0-21) *	10 (0-22) *	9,5 (0-22)
lokale Komplikationen (n (%))			
Intraoper. Peritonitis ¹	13 (100%)	28 (97%)	41 (98%)
Lokalisierte PE	8 (62%)	14 (48%)	22 (52%)
Generalisierte PE	5 (38%)	15 (52%)	20 (48%)
Primärer Abszess	0	5 (17%)	5 (12%)
Sekundärer Abszess	1 (8%)	2 (7%)	3 (7%)
systemische Komplikationen (n (%))			
Einorganversagen	1 (8%)	5 (17%)	6 (14%)
Pulmonale Insuffizienz	3 (23%) *	22 (76%) *	25 (60%)
Maschinelle Beatmung	3 (23%) *	20 (69%) *	23 (55%)
Renale Insuffizienz	3 (23%)	9 (31%)	12 (29%)
Hämodilution/ Dialyse	2 (15%)	2 (7%)	4 (10%)
Kardiozirkulatorische Insuff.	3 (23%) *	17 (59%) *	20 (48%)
Katecholamine	3 (23%)	16 (55%)	19 (45%)
MODS	3 (23%) *	19 (66%) *	22 (52%)
2-Organversagen	1 (8%) *	12 (41%) *#	13 (31%)
3-Organversagen	2 (15%)	7 (24%)	9 (21%)
Tod	2 (15%)	4 (14%)	6 (14%)
Extraabd. Infektionsfokus	3 (23%)	5 (17%)	8 (19%)
Dauer: Intensivstation ² (in Tagen; Median (range))	4 (0,5-25)	7 (0,1-52)	5 (0,1-52)
Gesamtaufenthaltsdauer ³ (in Tagen; Median (range))	14 (7-24)	14 (2-74)	14 (2-74)

* Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE: $p < 0,05$; # BigET- vs. HNP1-3-Kollektiv: $p < 0,05$

1 intraoperativ nachgewiesene Peritonitis; 2 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation;

3 Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

Kollektivs entwickelte einen postoperativen/sekundären Abszess nach initialer Operation. Alle Patienten mit fibrinöser Peritonitis wiesen bei Aufnahme das Bild eines SIRS auf, in

weniger als einem Drittel des HNP- und des BigET-Kollektivs trat im weiteren Verlauf ein Einorganversagen auf. Ein Mehrorganversagen wurde jeweils nur selten beobachtet, die Letalität lag bei unter 15%.

Der Median der APACHEII-Scores lag im Falle einer fibrinösen Peritonitis im HNP-Kollektiv innerhalb des ersten Tages nach stationärer Aufnahme bei 9 und fiel bis zum dritten Tag auf 5 ab. Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation betrug im Median 3 Tage (range:2-9 Tage) und die gesamte stationäre Aufenthaltsdauer 14 Tage (range:10-18 Tage). Im BigET-Kollektiv fielen die APACHE II-Werte von anfänglich im Median 7 Punkten am ersten Tag auf 5 Punkte bis zum dritten Tag ab. Die mittlere Intensivaufenthaltsdauer betrug im Median 4 Tage (0,5-25), der gesamte stationäre Aufenthalt belief sich auf 14 (7-24) Tage im Median.

In der Gruppe der eitrig/kotigen Peritonitiden (HNP: n=16, BigET: n=29) wiesen mehr als die Hälfte der Patienten im HNP- und BigET-Kollektiv einen generalisierten Befall der Bauchhöhle auf. Weniger als 20% der Patienten in beiden Kollektiven hatten bereits primär einen intraperitonealen Abszess gebildet, ein postoperativer bzw. sekundärer Abszess fand sich noch seltener (Tabelle 12 und 13).

Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis waren signifikant häufiger von systemischen Komplikationen betroffen als Patienten mit fibrinöser Peritonitis, vor allem im BigET-Kollektiv. In mehr als der Hälfte der Patienten sowohl des HNP- als auch des BigET-Kollektives entwickelte sich ein MODS, die Letalität belief sich jedoch mit jeweils 14% vergleichbar zur Letalität in der Gruppe der fibrinösen Peritonitiden.

Die APACHE II-Scores lagen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme im Median bei 10 Punkten im HNP-Kollektiv und bei 13 Punkten im BigET-Kollektiv und veränderten sich bis zum dritten Tag nur unwesentlich. Die Werte nach 72 Stunden waren gegenüber den Werten von Patienten mit fibrinöser Peritonitis signifikant erhöht. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug im HNP- und im BigET-Kollektiv jeweils eine Woche, wobei der Unterschied zu Patienten mit fibrinöser Peritonitis im HNP-Kollektiv signifikant war. Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug im Median 18 Tage im HNP- und 14 Tage im BigET-Kollektiv.

Es fanden sich insgesamt signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis, vor allem im BigET-Kollektiv im Hinblick auf die APACHE II-Werte und auf das Vorkommen von Organversagen (PI, CVI, MODS). Zwischen dem HNP-

und BigET-Kollektiv konnten, außer für das 2-Organversagen bei den eitrigen/kotigen Peritonitiden, keine wesentlichen Unterschiede eruiert werden.

2.10.1) Auftreten von Organversagen im Verlauf:

Tabelle 14. Zeitliches Auftreten von Organkomplikationen bei Fibrinöser PE und Eitriger/kotiger PE

	Fibrinöse PE (n=13)			Eitrige/kotige PE (n=35)		
	1. Woche	2. Woche	danach	1. Woche	2. Woche	danach
Pulmonale Insuffizienz	3 (23%) *	2 (15%)	2 (15%)	25 (71%) *	12 (34%)	6 (17%)
Mechanische Beatmung	3 (23%) *	2 (15%)	2 (15%)	22 (63%) *	7 (20%)	5 (14%)
Renale Insuffizienz	3 (23%)	2 (15%)	2 (15%)	10 (29%)	2 (6%)	1 (3%)
Hämofiltration/ Dialyse	2 (15%)	2 (15%)	2 (15%)	3 (9%)	2 (6%)	1 (3%)
Kardiozirkul. Insuffizienz ¹	3 (23%)	2 (15%)	1 (8%)	18 (51%)	4 (11%)	3 (9%)
Katecholamine	2 (15%)	2 (15%)	1 (8%)	12 (34%)	3 (9%)	3 (9%)
MODS ²	3 (23%) *	2 (15%)	2 (15%)	20 (57%) *	4 (11%)	3 (9%)

* Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE: $p < 0,05$; 1 kardiozirkulatorische Insuffizienz; 2 Multiorgandysfunktionssyndrom

In Tabelle 14 ist das zeitliche Auftreten der Organkomplikationen im Gesamtkollektiv bei Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis dargestellt. Die meisten Organkomplikationen traten innerhalb der ersten Krankheitswoche auf, unabhängig davon, ob es sich um eine fibrinöse oder eitrige/ kotige Peritonitis handelte. Im Verlauf der Erkrankung nahm der Anteil an Organversagen und an intensivmedizinisch-supportiven Therapiemassnahmen deutlich ab.

2.11) Plasmaproben

2.11.1) Probengewinnung

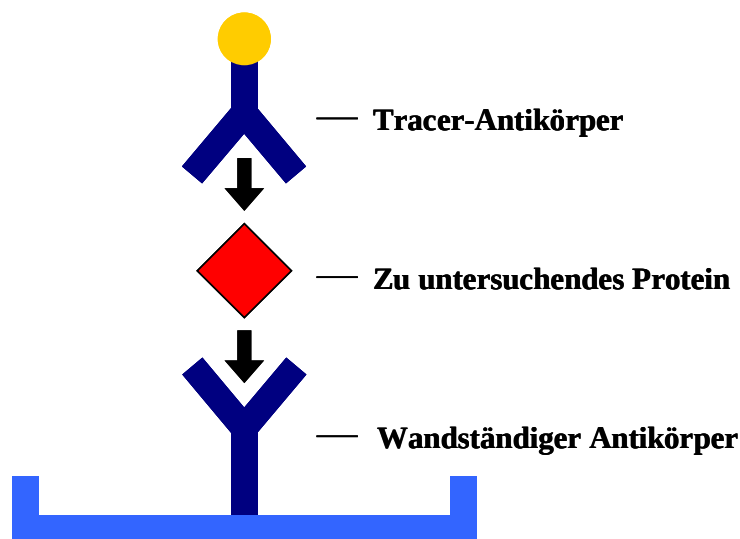
Die Blutproben der Patienten wurden in 24 Stunden-Intervallen aus zentralen Venenkathetern stets zur gleichen Tageszeit für die Dauer von maximal 21 Tagen entnommen und in beschichteten EDTA (Ethylen-diamin-tetra-acid) oder Lithium-Heparin-Monovetten (Saarstedt AG & Co, Nymbrecht, Deutschland) asserviert. Von den gesunden Probanden wurde nur jeweils eine Blutprobe entnommen. Anschließend wurde das Blut für 10 min bei 3500 g zentrifugiert und der Plasmaüberstand in Eppendorf-Cups (Eppendorf AG, Hamburg,

Deutschland) zu 250 bis 500 µl aliquotiert. Diese wurden sofort bei konstant –70 °C bis zur weiteren Analyse tiefgefroren und aufbewahrt.

2.11.2) Testprinzip - ELISA

Der BigET ELISA sowie der HNP1-3 ELISA funktionieren nach dem gleichen Prinzip. Das Testserum mit dem zu untersuchenden Protein wird in die mit Antikörper beschichteten Mikrotiterplatten gegeben und bindet dort an den wandständigen Antikörper. Überschüssiges Serum und nicht gebundene Proteine werden durch mehrmaliges Waschen entfernt. Anschließend wird ein Enzym-markierter Antikörper (Tracer), der gegen eine andere Proteinsequenz des gesuchten Proteins gerichtet ist, hinzugegeben und bildet nun mit den bereits gebundenen Proteinen und wandständigen Antikörpern die sogenannten „Sandwich-Komplexe“ (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2. Testprinzip ELISA



Überschüssige Antikörper werden wiederum durch Waschen entfernt. Die Farbsubstanz (in beiden Fällen Tetra-Methyl-Benzidin, TMB) wird hinzugegeben und bindet an den Tracer-Antikörper. Die gebundene Farbsubstanz ist direkt proportional zur Menge des gesuchten Proteins in der zu untersuchenden Flüssigkeit und kann mit Hilfe eines Spektrophotometers bestimmt werden. Anhand einer Standardabsorptionskurve die mit bekannten Mengen des zu untersuchenden Proteins angefertigt wurde, kann der Gehalt des Proteins in der Probe quantitativ ermittelt werden.

2.11.3) *Ablauf der Messungen*

2.11.3.1) *Big-ET*

Big-Endothelin (21-38): Die Patientenplasmen wurden mit Hilfe eines kommerziellen ELISA-Kits der Firma Immuno-Biological Laboratories Co., Gunma, Japan untersucht.

- Auftauen und Sortieren der Plasmaproben
- Vorbereiten der Waschpufferlösung (X40) und Aufbewahrung im Kühlschrank bei 4°C
- Anlegen einer Verdünnungsreihe mit Human Big-Endothelin-1-Lösung und EIA-Puffer (1%BSA, 0,05% Tween 20 in PBS)
- Bestückung der ELISA-Platten mit Leerlösung (EIA-Puffer), Standard-Verdünnungsreihe und Patientenserumproben (Seren + EIA-Puffer)
- Aufbewahrung über Nacht bei 4°C in mit Folie versiegelten Platten
- 7-facher Waschvorgang im automatischen Plattenwaschgerät mit X40-Puffer
- Vorbereiten der Antikörper-Lösung mit Anti-Endothelin-1-Ak (Kaninchen) und Lösung (1% BSA, 0,05% Tween20 in PBS)
- Zugabe der Antikörperlösung (100µl)
- Inkubation über 30 Min bei 4 °C in versiegelten Platten
- 9-facher automatisierter Waschvorgang mit X40-Pufferlösung
- Vorbereitung der Färbelösung (7-Chromogen)
- Zugabe von 100 µl der Färbelösung
- Inkubation bei Raumtemperatur und abgedeckten Platten für 30 Min
- Zugabe von 100 µl der Stopplösung (1N H₂SO₄)
- Bestimmung der BigET-Konzentration anhand einer Standardabsorptionskurve im Plattenlesegerät bei 450nm.

2.11.3.2) *HNP1-3*

Die Patientenplasmen wurden mit einem kommerziellen ELISA-Kit der Firma HyCult Biotechnology entsprechend dem oben angeführten Verfahren vermessen.

2.12) Statistische Auswertung

Alle Messergebnisse wurden in Beziehung zum Symptombeginn gesetzt. Die Ergebnisse für jeden Krankheitstag sind als Median, oberes 75%-Quartil und unteres 25%-Quartil angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen Vergleichsgruppen wurden mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben ermittelt, wobei ein $p < 0,05$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,05$ als signifikant angesehen wurde. Receiver-operating-characteristics-Kurven (ROC) und die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) wurden auf der Basis der beiden höchsten, auf zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Messwerte errechnet. Der jeweilige gewählte Cut-off-Wert wurde durch ein spezielles Statistikprogramm errechnet und entsprach jeweils dem Wert, der die Sensitivität und Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert optimiert. Signifikante Unterschiede zwischen diskreten Merkmalen in den Vergleichsgruppen wurden mit Hilfe des Fisher's Exact Tests ermittelt. Auch hier wurde ein $p < 0,05$ als signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der MedCalc (Version 6.0) Statistikprogrammes (SCHOONJANS et al., 1995).

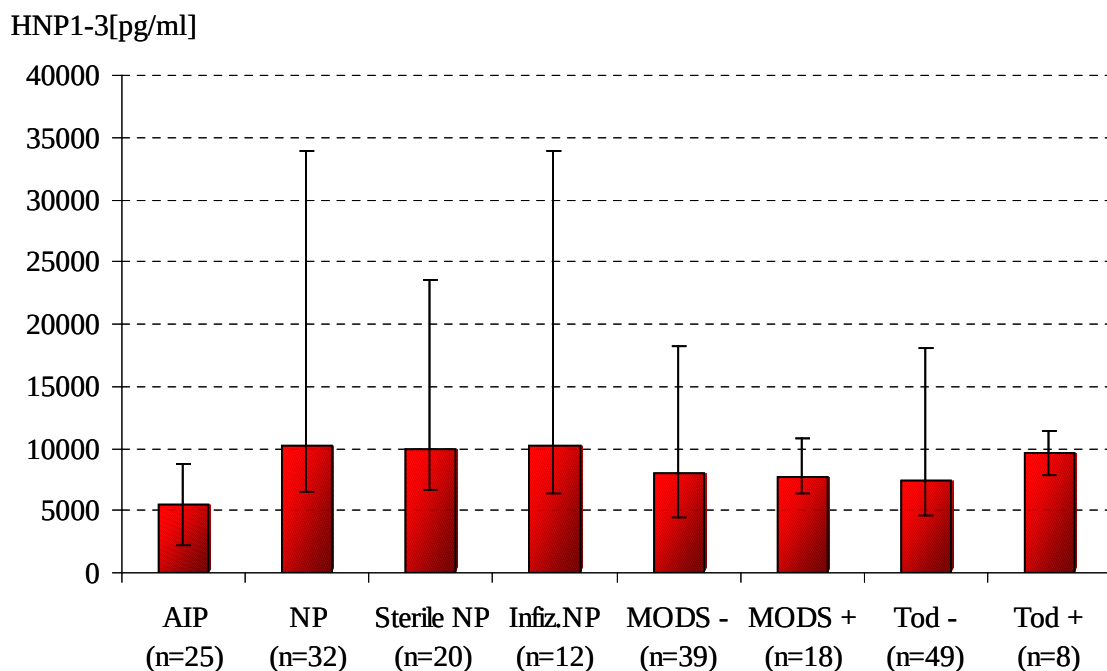
3.) RESULTATE

3.1) Akute Pankreatitis

3.1.1) HNP1-3-Konzentrationen

Die einmalig bestimmte HNP-Konzentration bei gesunden Probanden (n=35) betrug in unserer Auswertung im Median 965,3 pg/ml (Range: 82,6 - 45500 pg/ml). Die Pankreatitis-Patienten erreichten Maximalwerte von im Median 5514 pg/ml bei Patienten mit ödematöser Pankreatitis und 10275 pg/ml bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis (siehe Abbildung 3). Dabei waren die Unterschiede zwischen Patienten mit ödematöser Pankreatitis und nekrotisierender Pankreatitis und Patienten mit ödematöser Pankreatitis und Patienten mit steriler NP, bzw. infizierter NP signifikant ($p=0,002$, $p=0,009$,bzw. $p=0,01$). Vor allem

Abbildung 3. Maximalwerte der HNP1-3-Konzentrationen bei AP, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



AIP vs. NP: $p = 0,002$; AIP vs. Sterile NP: $p = 0,009$; AIP vs. Infiz. NP: $p = 0,01$; Sterile NP vs. Infiz. NP, MODS + vs. MODS -, Tod + vs. Tod -: nicht signifikant
 AIP Ödematöse Pankreatitis; NP Nekrotisierende Pankreatitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom;
 + vorhanden; - nicht vorhanden

Patienten mit infizierter NP zeigten eine erhebliche Spannweite zwischen den minimalen und maximalen Plasmakonzentrationen. Die Unterschiede zwischen Patienten mit steriler NP und Patienten mit infizierter NP, sowie zwischen Patienten mit Organversagen und Patienten ohne Organversagen oder Patienten, die an ihrer Erkrankung verstarben und solchen die überlebt haben, waren nicht signifikant.

Die Abbildung 4 zeigt den Verlauf der HNP-Plasmaspiegel über 19 Tage nach Symptombeginn bei Patienten mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis. Anhand der beiden Kurven erkennt man eine deutlich höhere, mediane HNP-Konzentration bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis besonders in der ersten Krankheitswoche. Die Medianwerte des dritten bis neunten Tages und von Tag 11 waren bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis signifikant erhöht. Auffallend war der große Interquartilabstand bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis, im Vergleich zum kleineren und konstanteren Interquartilabstand bei Patienten mit ödematöser Pankreatitis.

Abbildung 4. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. AP: akute Pankreatitis; p: Signifikanzbereich

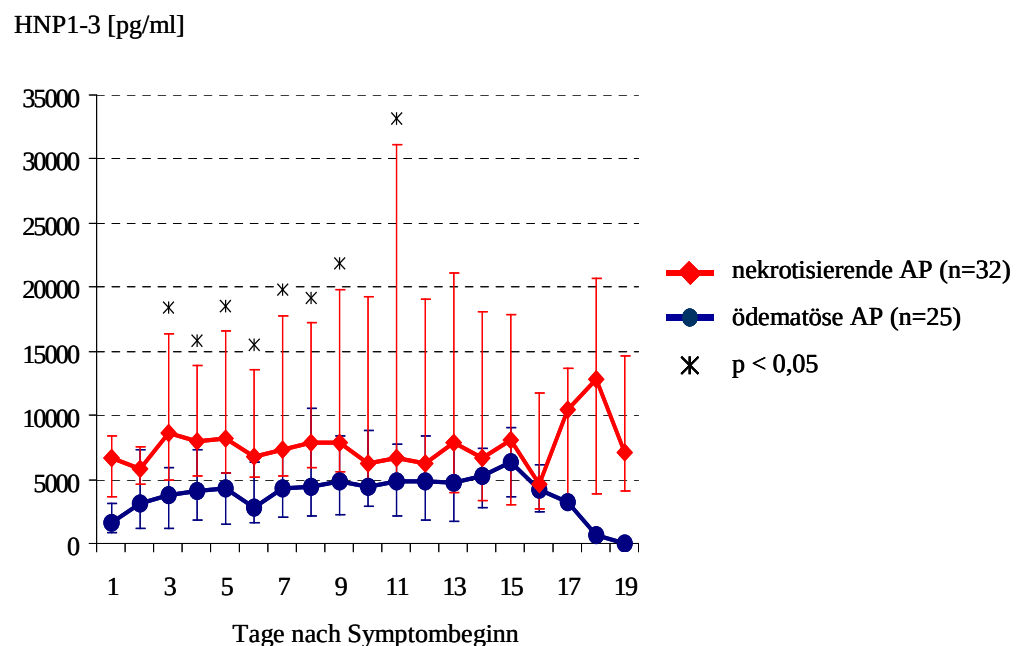
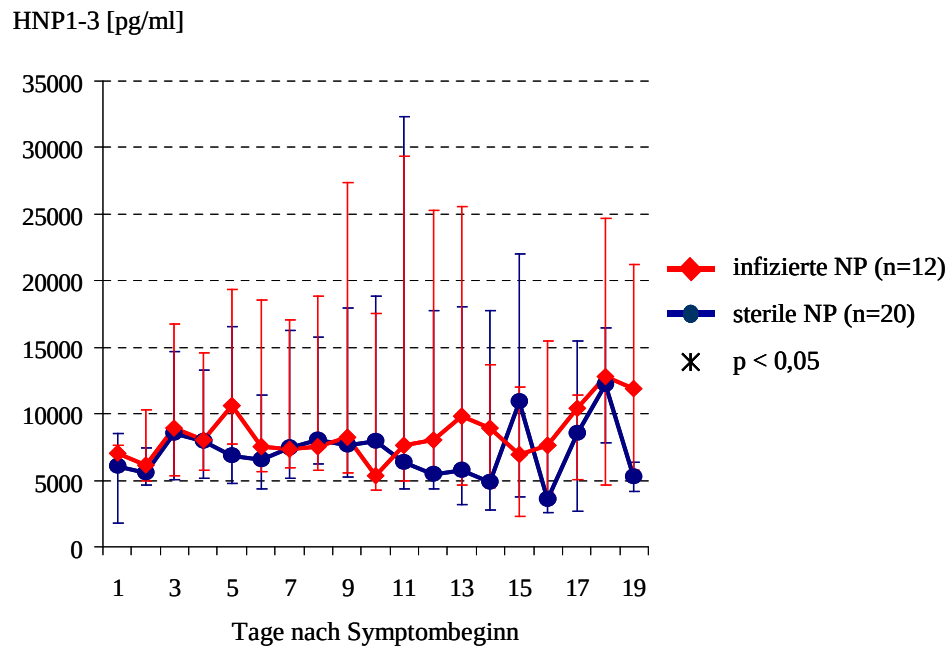


Abbildung 5. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit steriler und infizierter NP. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich



Wie bei der Auswertung der maximalen Plasmaspiegel schon angedeutet, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf zwischen der sterilen NP und der infizierten NP (Abbildung 5). Patienten mit Organversagen und Patienten die mit maschineller Beatmung, Dialyse/ Hämofiltration oder Katecholaminsubstitution behandelt werden mussten, zeigten in den meisten Fällen nur leicht erhöhte, mediane Plasmakonzentrationen ohne signifikante Unterschiede (nicht abgebildet). Patienten mit pulmonaler Insuffizienz (Abbildung 6) stellen eine Ausnahme dar, da sie signifikant höhere Plasmaspiegel in den ersten beiden Krankheitswochen aufwiesen. Dieses Bild zeigte sich auch bei Patienten mit renaler Insuffizienz (Abbildung 7), wo signifikante Unterschiede zu Beginn der Beobachtungsperiode festzustellen waren

Abbildung 6. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Auftreten einer pulmonalen Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

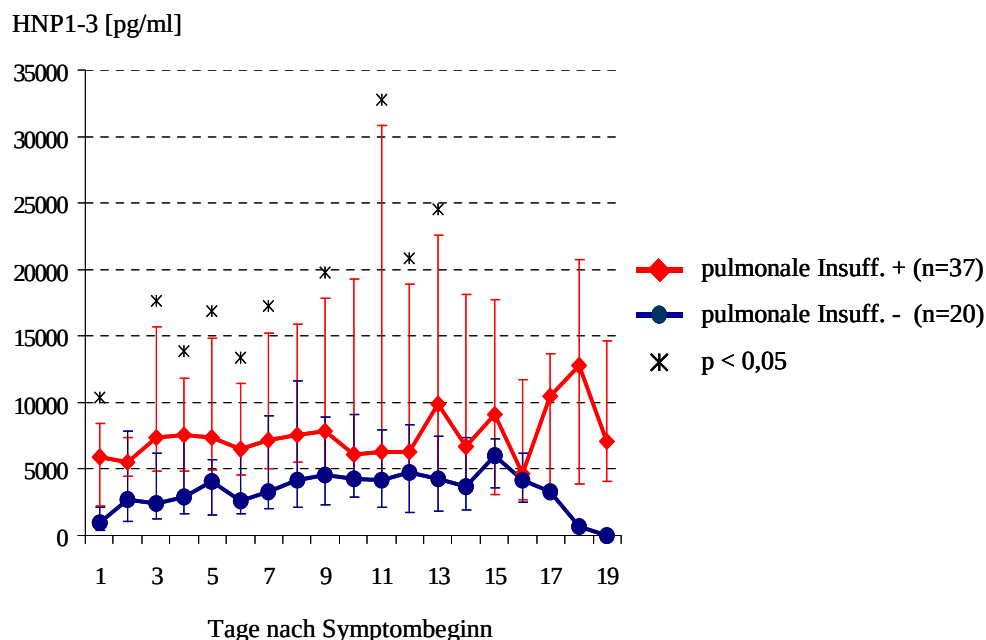
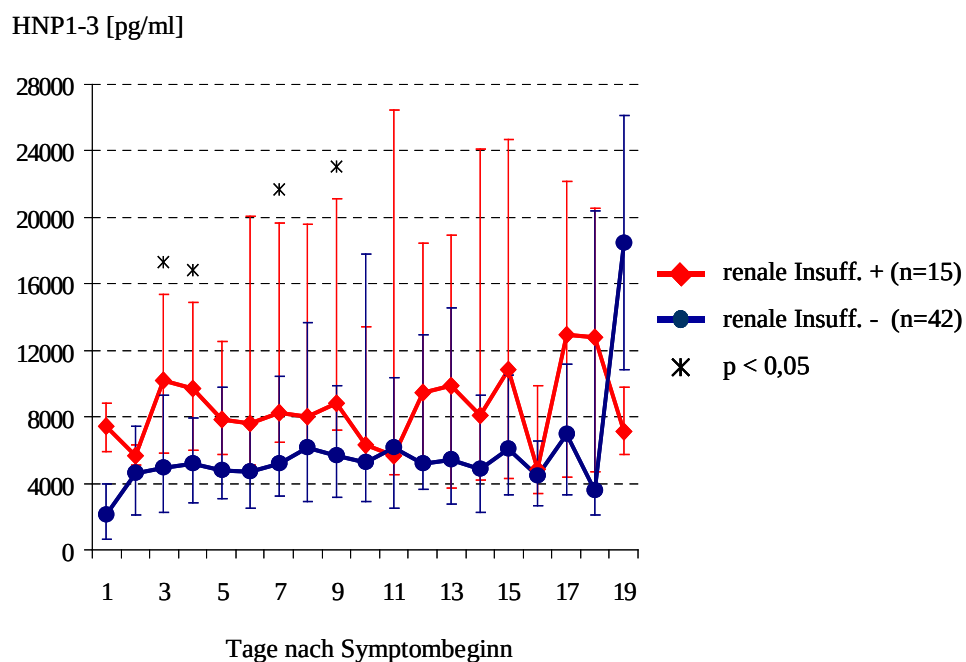


Abbildung 7. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Auftreten einer renalen Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



Diese Ergebnisse scheinen von der Behandlung mit maschineller Beatmung oder mit Dialyse/Hämodilution unbeeinflusst zu sein, da die Auswertung dieser Gruppen (nicht abgebildet) keine Unterschiede erkennen ließ. Bei Patienten mit MODS ließen sich keine Unterschiede zu Patienten ohne MODS feststellen (Abbildung 8), genauso wie bei Patienten, die verstarben, nur geringe nicht signifikante Unterschiede im Vergleich zu Patienten, die überlebten, festzustellen waren (Abbildung 9).

Abbildung 8. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Auftreten eines Multiorgandysfunktionssyndroms. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. MODS Multiorganversagen; + vorhanden; - nicht vorhanden, p: Signifikanzbereich

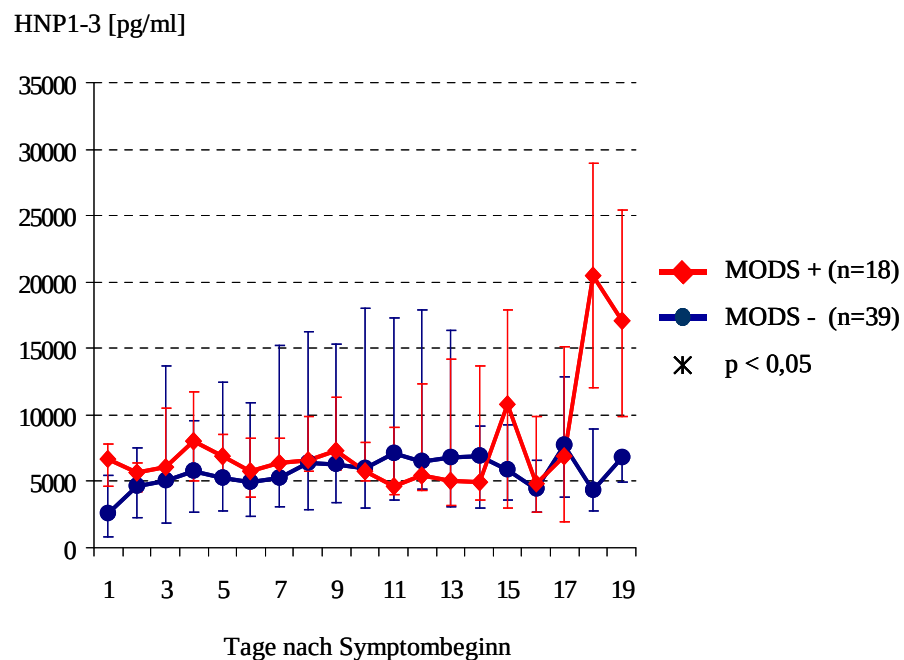
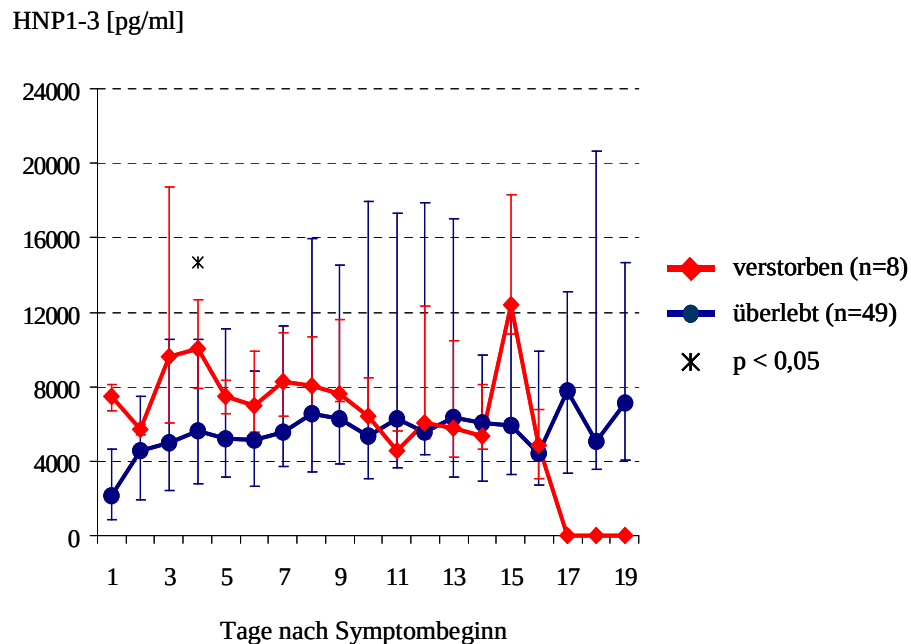


Abbildung 9. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten die verstarben und Patienten die überlebten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
p: Signifikanzbereich



Um zu klären, ob extraabdominale Infektionsherde in Lunge, Urogenitalsystem, durch infizierte Zentralvenenkatheter, oder eine initiale Sepsis die HNP-Konzentration weiter ansteigen lassen, verglichen wir Patienten mit extraabdominalen Infektionsherden und Patienten die keine oder nur intraabdominale Infektionsherde aufwiesen und Patienten mit und ohne Sepsis bei Aufnahme. Wenngleich nur am fünften Tag signifikante Unterschiede auftraten, zeigte sich dennoch, dass Patienten mit extraabdominalen Infektionsherden im gesamten Beobachtungszeitraum höhere Plasmaspiegel aufwiesen, wohingegen Patienten mit Sepsis keine Unterschiede erkennen liessen (Abbildungen 10 und 11).

Die Medianwerte der HNP-Konzentrationen von 15 Patienten, die in den ersten 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden, zeigten eine leichte nichtsignifikante Erhöhung am ersten postoperativen Tag und einen Rückgang zum Ausgangswert am zweiten postoperativen Tag (Abbildung 12).

Abbildung 10. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne extraabdominalen Infektionsherden. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. extraabd.: extraabdominal; Ifok.: Infektionsfokus; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

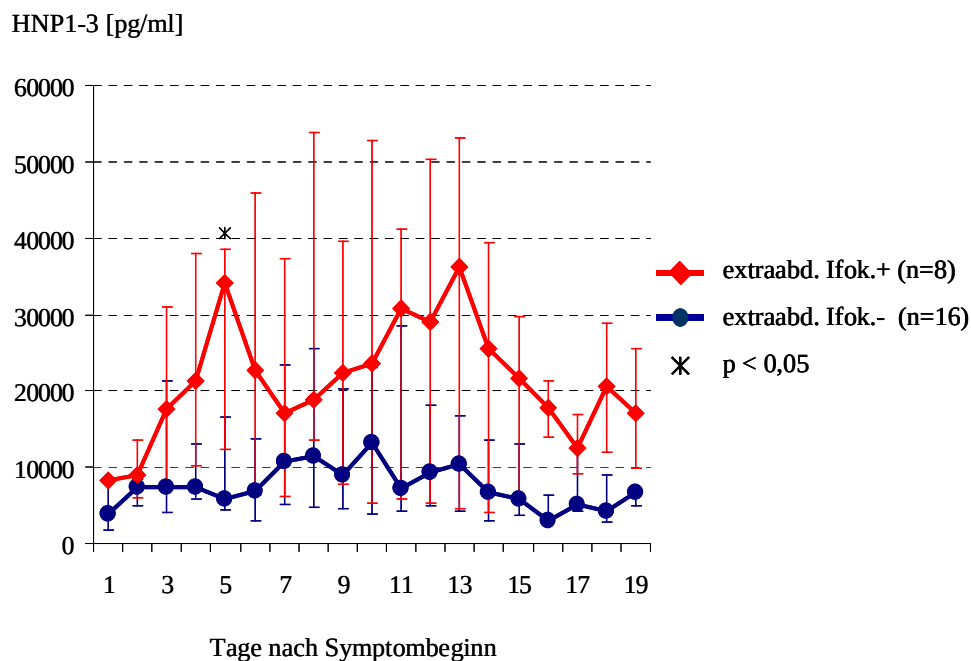


Abbildung 11. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne initialer Sepsis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich

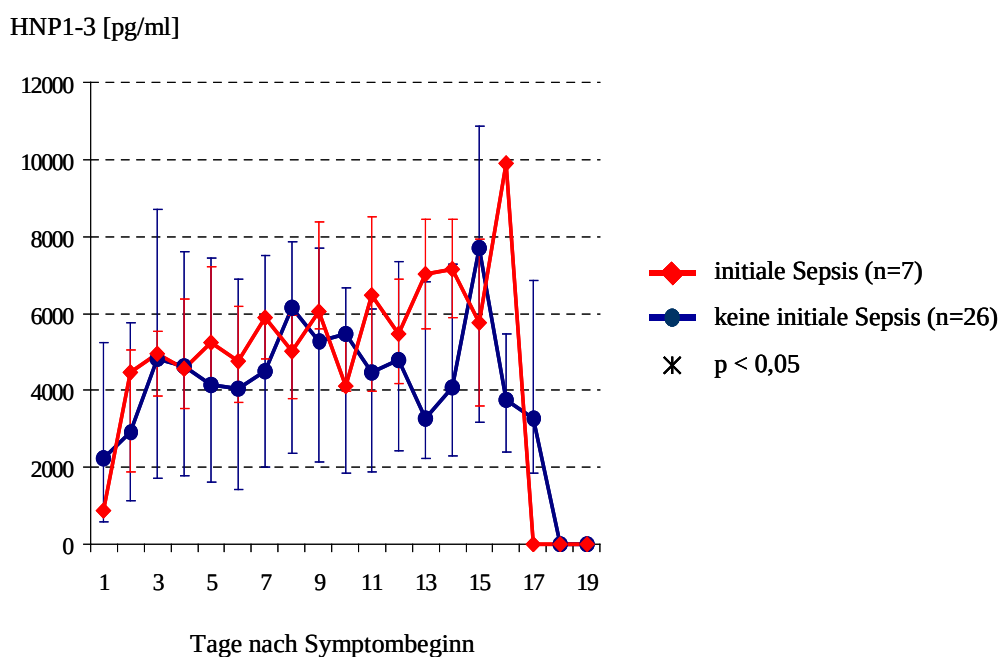
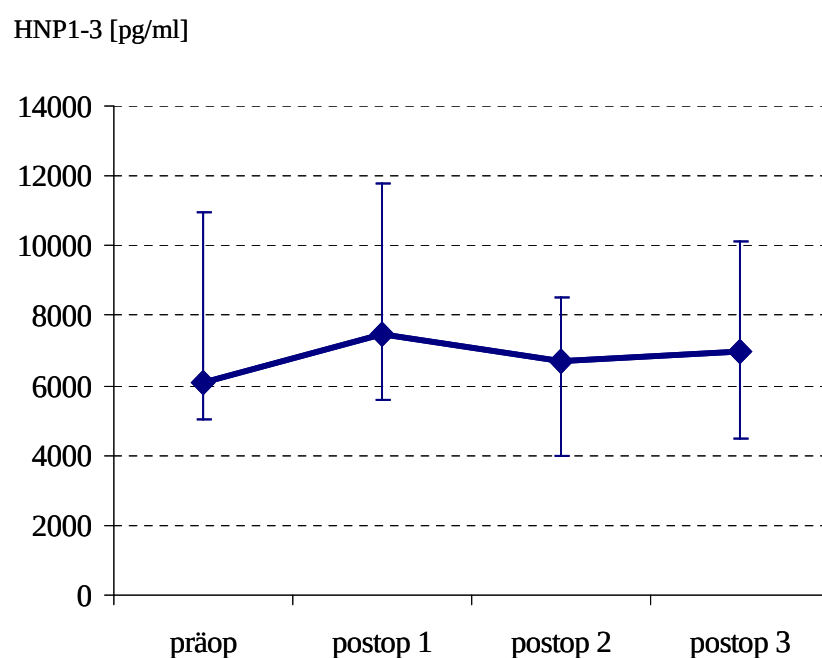


Abbildung 12. Prä- und postoperative HNP1-3-Spiegel von 15 Patienten mit akuter Pankreatitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.

Präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag

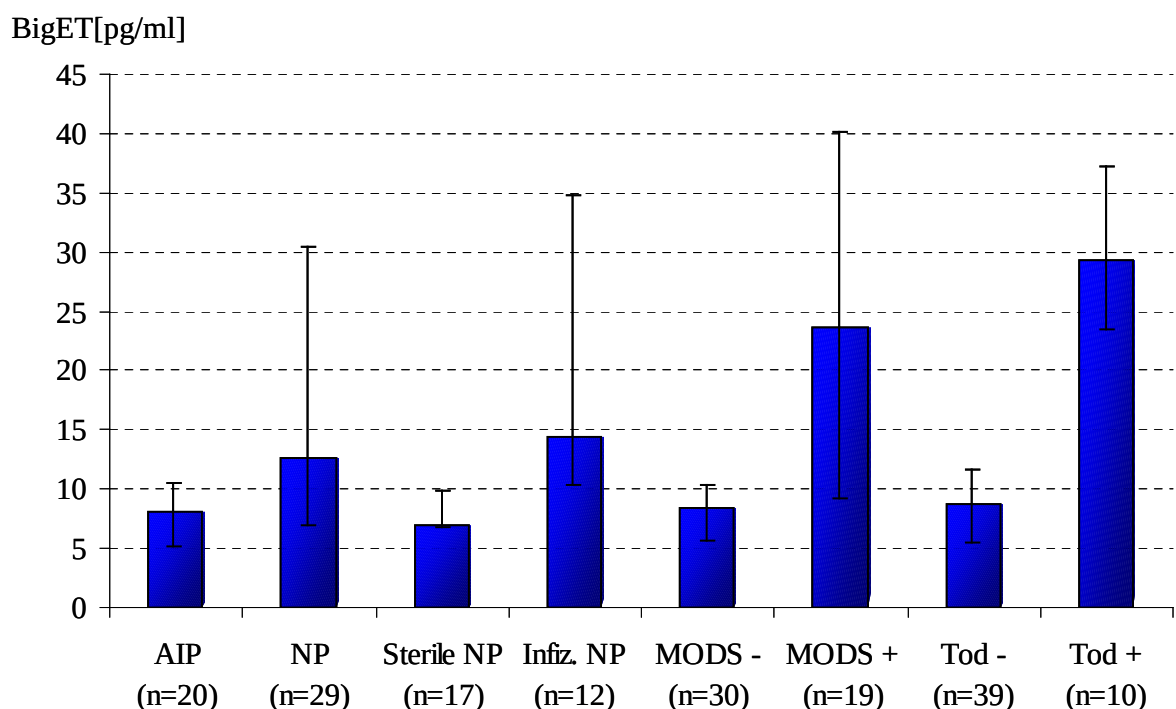


präop vs. postop 1: nicht signifikant

3.1.2) Big-Endothelin-Konzentrationen

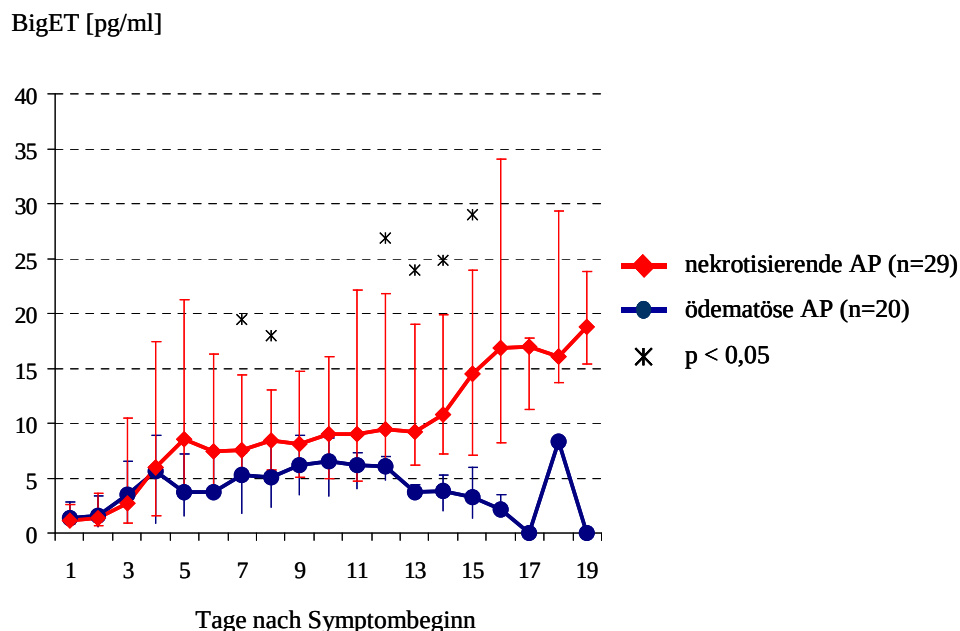
Die Maximalwerte der BigET-Konzentrationen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit ödematöser (Median: 8,17 pg/ml) und Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis (Median: 12,57 pg/ml). Obwohl sich in Abbildung 13 eine gewisse Differenz zwischen Patienten mit steriler NP und solchen mit infizierter NP abzeichnet, zeigte sich im Mann-Whitney-Test keine Signifikanz. Bei Patienten mit MODS (Median: 23,57 pg/ml) hingegen, waren die maximalen Plasmakonzentrationen signifikant höher, genauso wie bei Patienten, die an ihrer Erkrankung verstarben, bei denen die höchsten Plasmaspiegel zu verzeichnen waren (Median: 29,22 pg/ml). In der Literatur findet man für gesunde Versuchspersonen mittlere Plasmakonzentrationen von 7,49 pg/ml im arteriellen Plasma (OTTOSSON-SEEBERGER et al., 1999).

Abbildung 13. Maximalwerte der BigET-Konzentrationen bei AP, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



AIP vs. NP: $p = 0,01$; AIP vs. Sterile NP: $p = 0,02$; AIP vs. Infiz. NP: $p = 0,01$; MODS + vs. MODS -: $p < 0,01$; Tod + vs. Tod -: $p < 0,01$; Sterile NP vs. Infiz. NP: nicht signifikant;
 AIP Ödematöse Pankreatitis; NP Nekrotisierende Pankreatitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom;
 + vorhanden; - nicht vorhanden

Abbildung 14. Verlauf der BigET-Plasmapiegel bei Patienten mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. AP: akute Pankreatitis; p: Signifikanzbereich

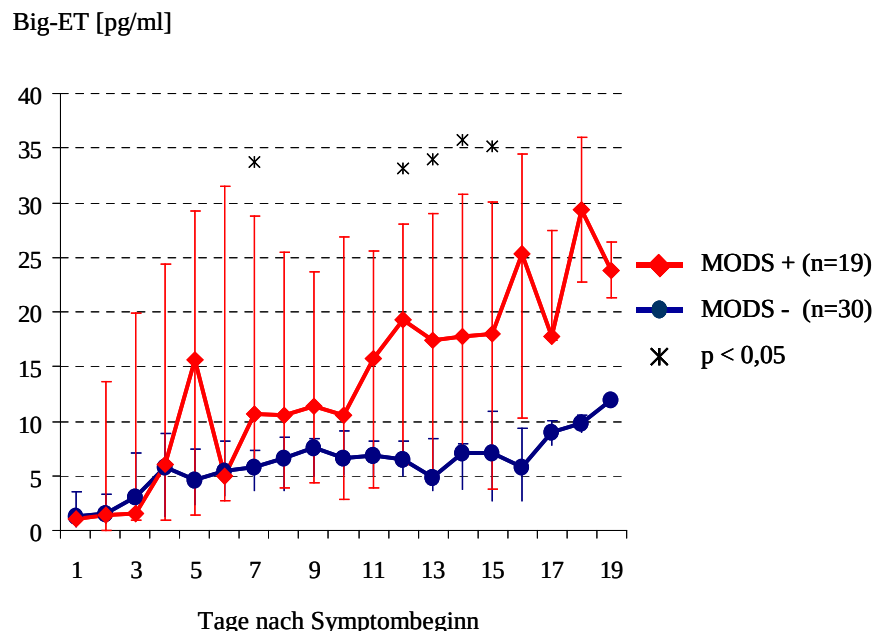


In Abbildung 14 sind die BigET-Plasmakonzentrationen von Patienten mit ödematöser (AIP) und nekrotisierender Pankreatitis (NP) im Verlauf dargestellt. Während der ersten 5 Tage zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, danach schienen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis leicht höhere Plasmakonzentrationen aufzuweisen. Dieser Unterschied war jedoch nur am siebten und achten Tag und am 11. bis 15. Tag signifikant. Am 11. Tag fielen die Medianwerte in der Gruppe der ödematösen Pankreatitis allmählich ab, während in der Vergleichsgruppe die Werte weiter anstiegen, besonders nach der zweiten Woche.

Patienten mit steriler NP und infizierter NP wiesen keine Unterschiede in den BigET-Plasmakonzentrationen auf. (nicht abgebildet).

Patienten mit Organversagen hatten ab der ersten Krankheitswoche höhere BigET-Spiegel als Patienten ohne Organversagen. Diese stiegen im Verlauf an, während die Medianwerte der Patienten ohne Organversagen ungefähr auf demselben Niveau blieben. Patienten mit MODS (Abbildung 15) wiesen einen Verlauf der Medianwerte auf, der sich in gleicher Weise und mit gleicher Signifikanz auch bei Patienten mit kardiozirkulatorischer Insuffizienz und Patienten unter Katecholamintherapie zeigte (nicht abgebildet).

Abbildung 15. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Multiorgandysfunktionssyndrom. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



In allen drei Gruppen waren die Unterschiede lediglich am siebten Tag und am 11. bis 15. Tag signifikant.

Patienten, die maschinell beatmet wurden, zeigten ebenfalls diesen Verlauf (Abbildung 16), allerdings konnten zwischen Patienten mit und Patienten ohne pulmonaler Insuffizienz keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 17). Lediglich ab der dritten Krankheitswoche schienen die Medianwerte bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz leicht anzusteigen, was aber vermutlich mit der abnehmenden Zahl der Proben am Ende des Beobachtungszeitraumes zusammenhing.

Abbildung 16. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten unter maschineller Beatmung und nichtbeatmeten Patienten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

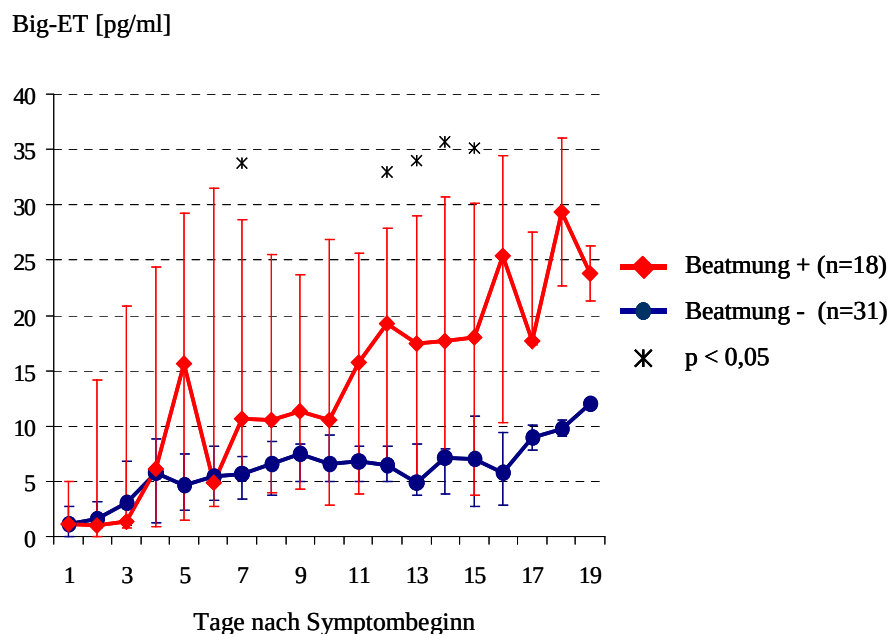
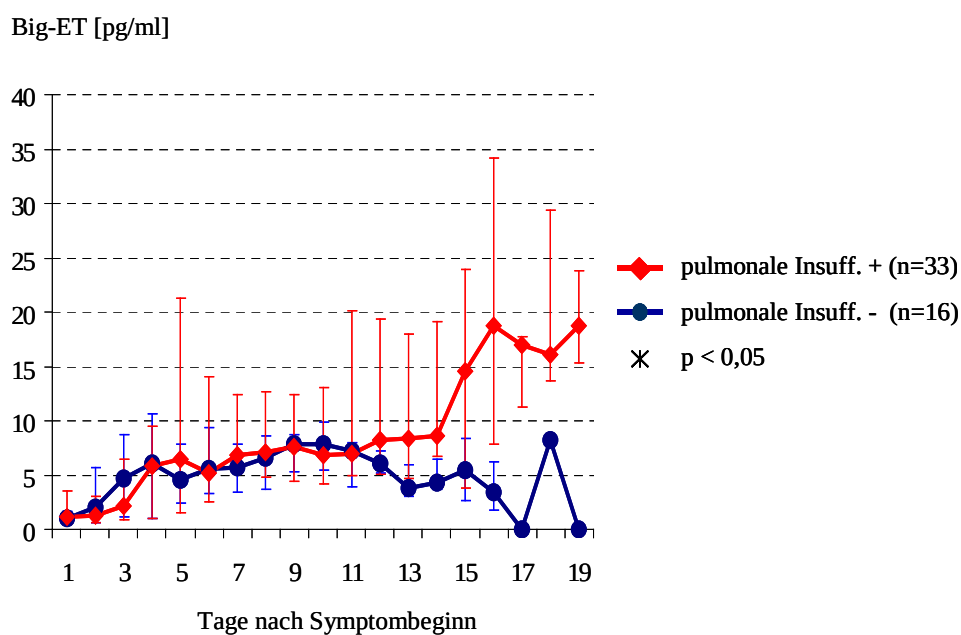


Abbildung 17. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Auftreten einer pulmonalen Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



Anders sah es bei Patienten aus, die während ihres Krankheitsverlaufs renal insuffizient wurden und bei denen eine Dialysebehandlung oder Hämofiltration notwendig wurde (Abbildung 18 und 19). Ab dem fünften Krankheitstag fanden sich bei Patienten mit renal Insuffizienz signifikant erhöhte BigET-Spiegel, die bis zum 17. Tag anstiegen um dann wieder etwas zu sinken. Bei Patienten mit Dialyse und Hämofiltration waren die Unterschiede vom siebten bis zum elften Tag auf Grund großer Unterschiede der Plasmakonzentrationen nicht signifikant.

Abbildung 18. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne renal Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

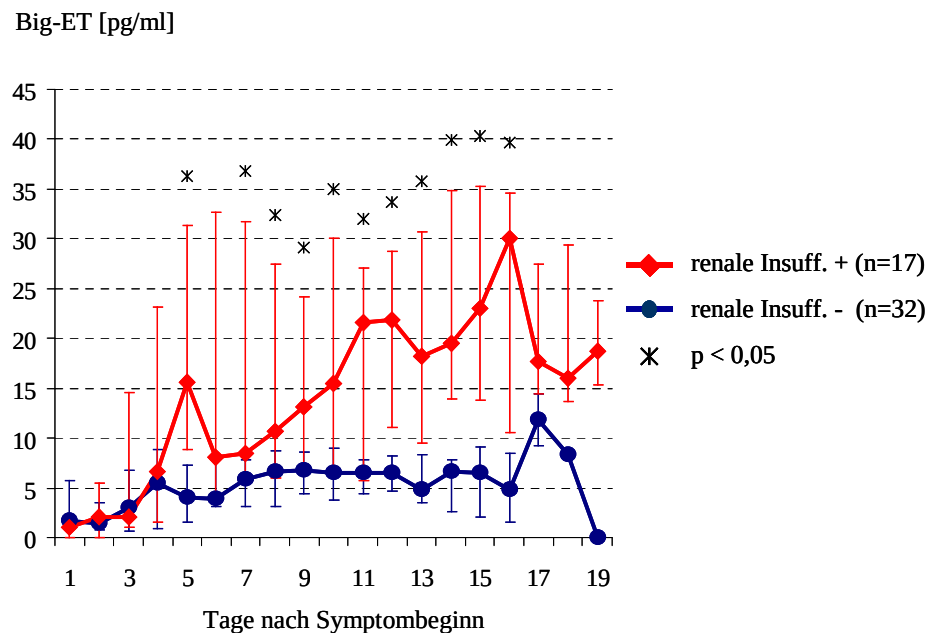
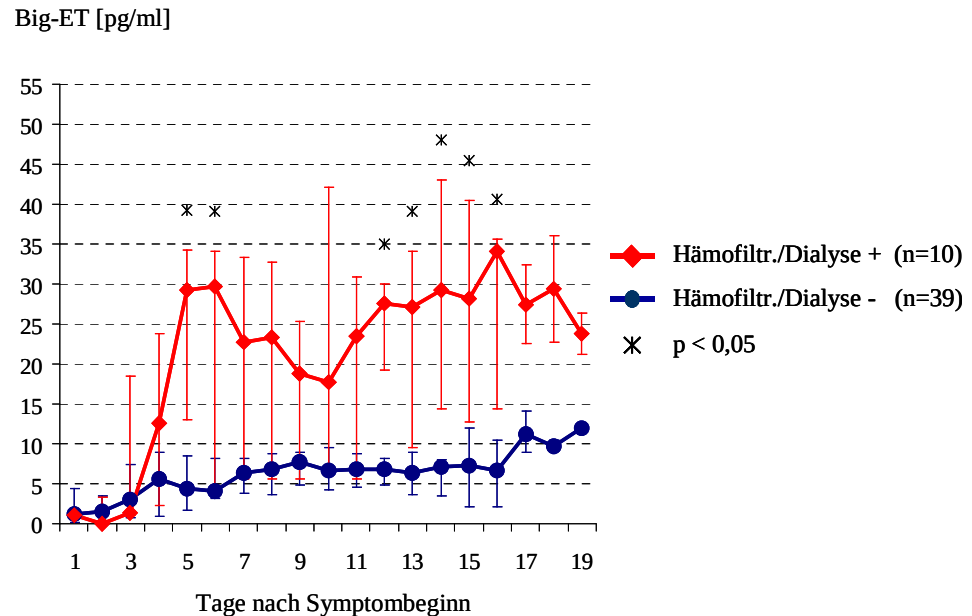


Abbildung 19. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten unter Hämofiltration oder Dialyse und Patienten ohne diese Behandlung. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



Signifikante Unterschiede fanden sich auch zwischen Patienten mit einem 2-Organversagen und Patienten mit einem 3-Organversagen (Abbildung 20). Die Werte waren am fünften Tag und am 9. bis 16. Tag signifikant.

Patienten die an ihrer Erkrankung verstarben, zeigten signifikant erhöhte BigET-Plasmakonzentrationen am fünften Tag und vom 9. bis zum 15. Tag (Abbildung 21)

Vergleicht man prä- und postoperative Plasmakonzentrationen von BigET, so zeigt sich ein leichter nichtsignifikanter Anstieg, vom präoperativen bis zum ersten postoperativen Tag (Abbildung 22)

Abbildung 20. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit 2-Organversagen und Patienten mit 3-Organversagen. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich

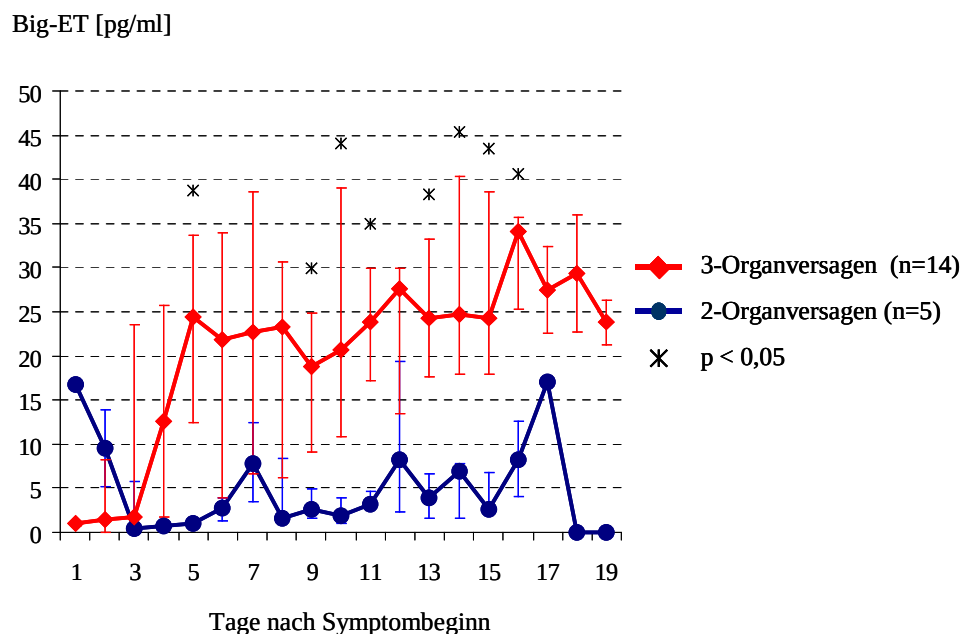


Abbildung 21. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten die verstarben und Patienten die überlebten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich

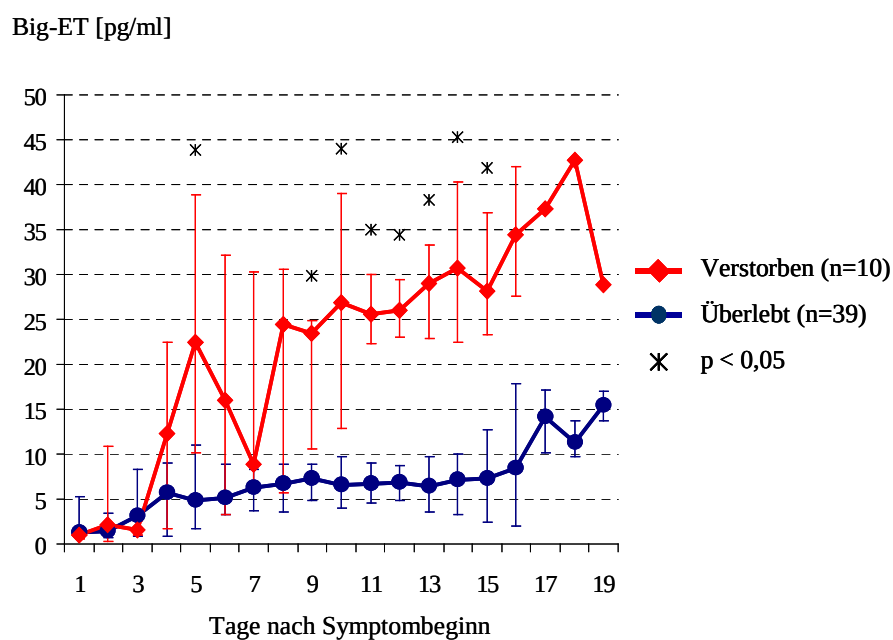
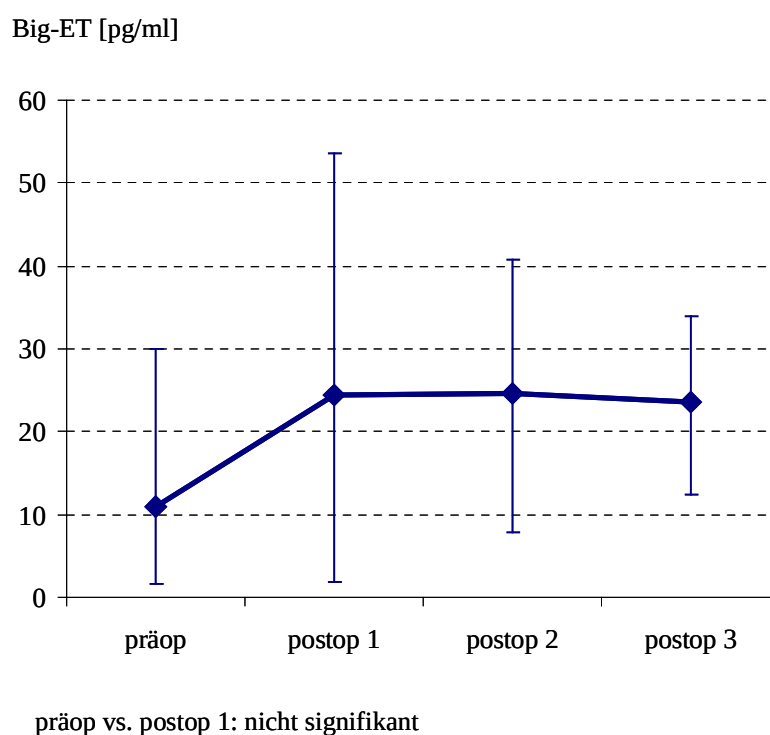


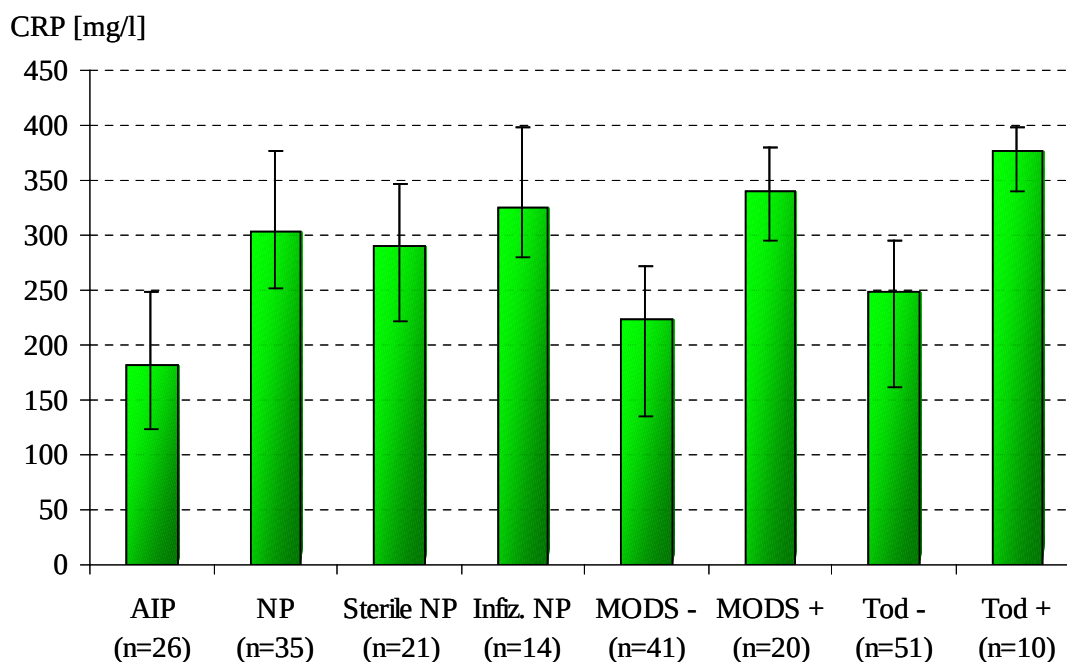
Abbildung 22. Prä- und postoperative BigET-Spiegel von 10 Patienten mit akuter Pankreatitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.
präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag



3.1.3) CRP-Serumkonzentrationen

In Abbildung 23 sind die maximalen CRP-Konzentrationen von Patienten mit AP in den Vergleichsgruppen dargestellt, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Die Unterschiede zwischen Patienten mit ödematöser Pankreatitis (Median: 181,5 mg/l) und nekrotisierender Pankreatitis (Median: 303 mg/l), zwischen Patienten mit (Median: 224 mg/l) und ohne MODS (Median: 340 mg/l) und zwischen Patienten die ihrer Erkrankung erlagen (Median: 377 mg/l) und denen die überlebten (Median: 249 mg/l) waren signifikant. Wie bei den anderen Serummarkern konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit sterilen und infizierten Nekrosen gefunden werden. Deutlich zeigte sich der geringere Interquartilabstand bei den CRP-Konzentrationen im Vergleich zu den BigET- und HNP1-3-Konzentrationen.

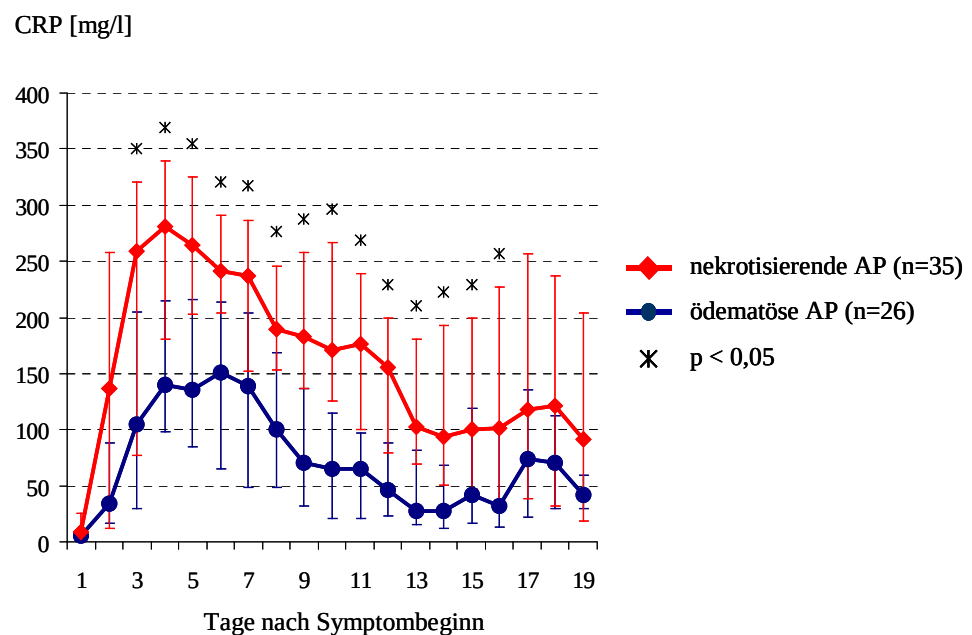
Abbildung 23. Maximalwerte der CRP-Konzentrationen bei AP, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



AIP vs. NP: $p < 0,0001$; AIP vs. Sterile NP: $p < 0,001$; AIP vs. Infiz. NP: $p = 0,0001$; MODS + vs. MODS -: $p = 0,0001$; Tod + vs. Tod -: $p = 0,003$; Sterile NP vs. Infiz. NP: nicht signifikant
 AIP Ödematöse Pankreatitis; NP Nekrotisierende Pankreatitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom;
 + vorhanden; - nicht vorhanden

Bei der Auftragung der CRP-Konzentrationen im Krankheitsverlauf für Patienten mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis zeigte sich der für das CRP bekannte Verlauf (Abbildung 24). Die CRP-Werte stiegen rasch bis zum fünften Tag auf ihr Maximum an, um dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes allmählich abzufallen. Beispielhaft sind hier die Diagramme für Patienten mit ödematöser versus nekrotisierender Pankreatitis und für

Abbildung 24. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ödematöser und nekrotisierender Pankreatitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. AP: akute Pankreatitis; p: Signifikanzbereich



Patienten mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom abgebildet. Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis wiesen vom dritten bis zum 16. Tag signifikant höhere CRP-Konzentrationen auf. Die Abbildung 24 zeigt diese Kurve, die auf einem höheren Niveau parallel zu der, der Patienten mit ödematöser Pankreatitis verläuft und nach dem fünften Krankheitstag stetig abfällt. Das gleiche Bild bot sich auch zwischen Patienten mit und ohne Multiorgandysfunktionssyndrom (Abbildung 25) und bei Patienten mit einem Einorganversagen, die hier nicht im Einzelnen aufgeführt sind. Vergleicht man die CRP-Konzentrationen von Patienten mit 2- bzw. 3-Organversagen (Abbildung 26) konnten bis zum 13. Krankheitstag keine Unterschiede festgestellt werden. Nur am 14. bis 16. Tag und am 19. Tag waren die Unterschiede signifikant.

Abbildung 25. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Multiorgandysfunktionssyndrom. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

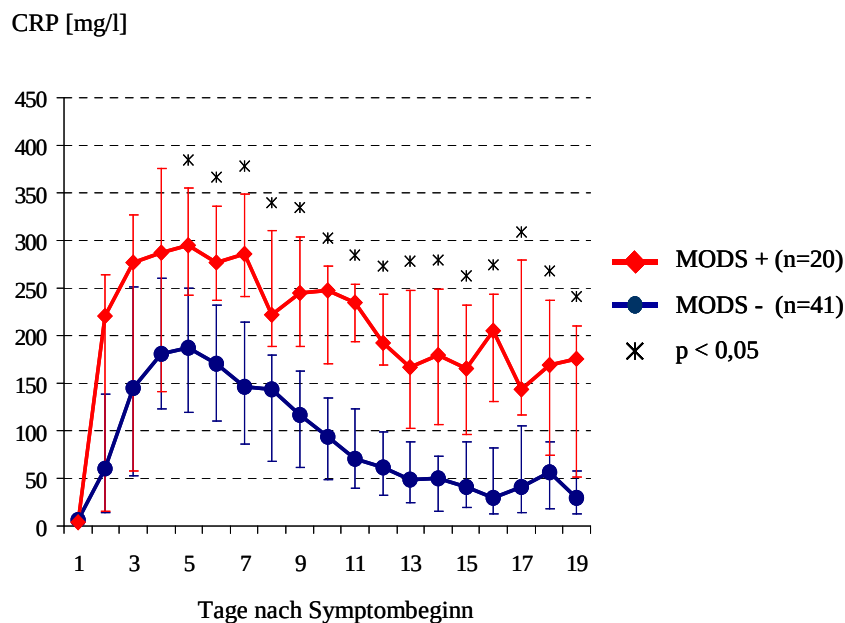
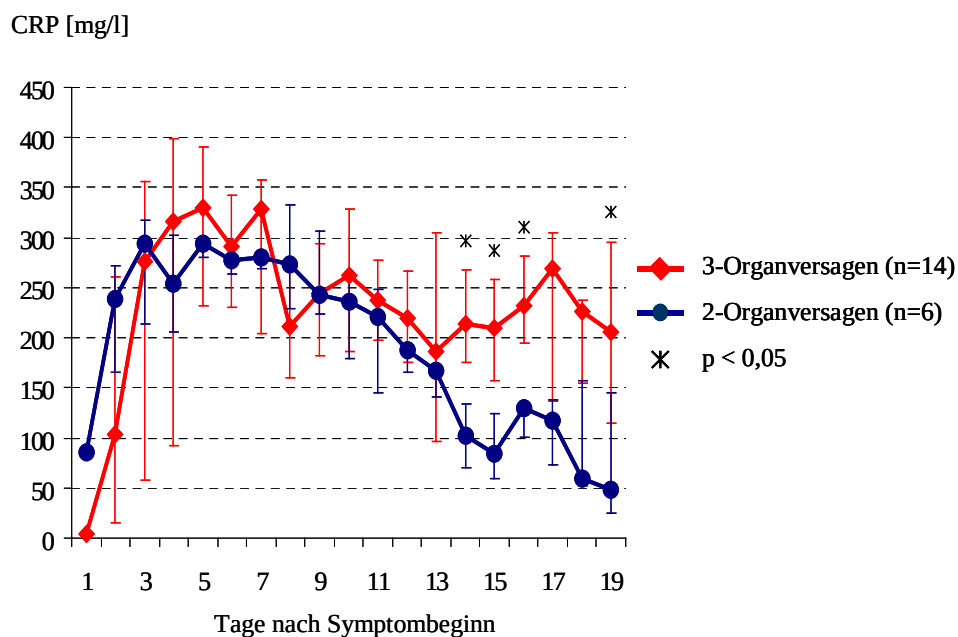


Abbildung 26. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit 2-Organversagen und Patienten mit 3-Organversagen. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich



Patienten die an ihrer Erkrankung verstarben, wiesen ab dem fünften Krankheitstag signifikant höhere CRP-Spiegel auf. (Abbildung 27), die auf diesem Niveau verweilten, während bei den Überlebenden die medianen Plasmakonzentrationen ab dem sechsten Tag abfielen

Abbildung 27. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten die verstarben und Patienten die überlebten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
p: Signifikanzbereich

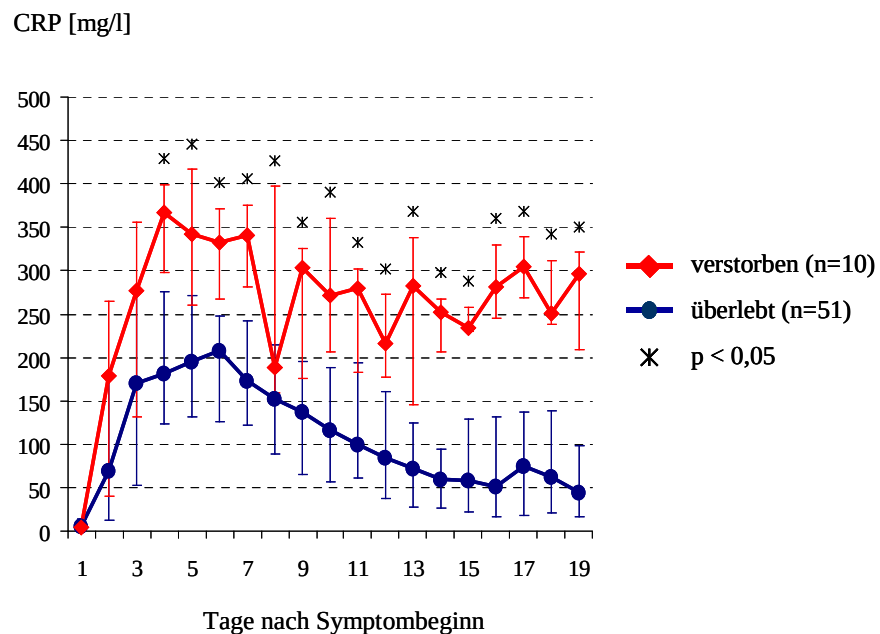
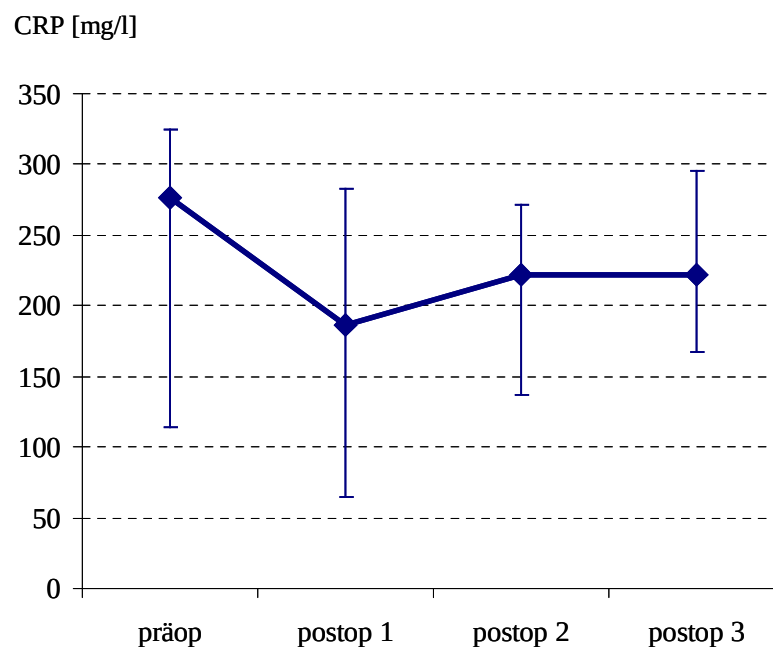


Abbildung 28. Prä- und postoperative CRP-Spiegel von 13 Patienten mit akuter Pankreatitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.
präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag



präop vs. postop 1: nicht signifikant

Die medianen, prä- und postoperativen CRP-Spiegel waren nicht signifikant verschieden (Abbildung 28).

3.1.4) ROC-Analyse

Die ROC-Analyse für lokale und systemische Komplikationen der akuten Pankreatitis ist in Tabelle 11 dargestellt. Ausgangspunkt für die Berechnung der ROC-Tabellen, war die jeweils höchste Plasmakonzentration an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Beobachtungszeitraum für jeden Marker. Es wurde ein Cut-off-Wert gewählt, der die Werte für die Sensibilität, Spezifität, positive und negative prädiktive Wertigkeit optimiert.

Vergleicht man die AUC-Werte der drei Marker stellt man fest, dass das CRP in nahezu allen Fällen höhere AUC-Werte aufwies als die anderen beiden Marker. Einzige Ausnahme war das Erkennen eines 3-Organversagens, bei dem das Big-Endothelin bessere Ergebnisse lieferte (Sensitivität: 77%, Spezifität: 100%, cut-off: 22,73 pg/ml). Das HNP1-3 erreichte die schlechtesten AUC-Werte. Dennoch konnte es das Auftreten von Pankreasnekrosen mit einer Sensitivität von 81%, bei einer geringen Spezifität von 60% (cut-off: 5850 pg/ml), anzeigen. Im Allgemeinen zeigte das HNP1-3 eine gute Sensitivität und eine schlechte Spezifität. Ein Beispiel hierfür ist auch das Erkennen einer pulmonalen Insuffizienz bei Plasmakonzentrationen von über 4565 pg/ml an zwei Tagen (Sensitivität: 92%; Spezifität: 50%).

Im Gegensatz dazu bot das BigET meistens eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität. Seine Stärken lagen in der Vorhersage systemischer Komplikationen, mit Ausnahme der pulmonalen Insuffizienz. Vor allem bei Mehrorganversagen (Sensitivität: 72%; Spezifität: 90%; cut-off: 12,07 pg/ml), 3-Organversagen (Sensitivität: 77%; Spezifität: 100%; cut-off: 23,73 pg/ml) und tödlichem Ausgang (Sensitivität: 78%; Spezifität: 92%; cut-off: 23,73 pg/ml) konnte es gute Werte liefern. Dennoch erreichte es in dieser Arbeit nicht die Qualität des CRP.

Keiner der Marker konnte zufriedenstellend zur Erkennung infizierter Pankreasnekrosen eingesetzt werden. Einzelheiten sind in Tabelle 11 dargestellt. Beispielhaft ist der Vergleich der ROC-Kurven für die Vorhersage einer nekrotisierenden Pankreatitis und eines Multiorganversagens in den Abbildungen 29 und 30 abgebildet.

Tabelle 15. ROC-Analyse für lokale und systemische Komplikationen bei Patienten mit akuter Pankreatitis

	Cut-off	AUC	Sens.	Spez.	PPW	NPW
NP						
HNP1-3	> 5850 pg/ml	0,739	81%	60%	72%	71%
BigET	> 12,07 pg/ml	0,714	54%	95%	94%	59%
CRP	> 249 mg/l	0,830	77%	77%	81%	71%
Infizierte NP						
HNP1-3	-	0,500	-	-	-	-
BigET	> 23,69 pg/ml	0,505	42%	81%	63%	65%
CRP	> 294 mg/l	0,654	71%	55%	53%	73%
Pulmonale Insuffizienz						
HNP1-3	> 4565 pg/ml	0,703	92%	50%	77%	77%
BigET	> 15,93 pg/ml	0,613	38%	100%	100%	44%
CRP	> 192 mg/l	0,826	90%	68%	82%	79%
Maschinelle Beatmung						
HNP1-3	> 5027 pg/ml	0,548	90%	34%	41%	87%
BigET	> 15,93 pg/ml	0,799	71%	100%	100%	86%
CRP	> 272 mg/l	0,864	85%	78%	65%	91%
Renale Insuffizienz						
HNP1-3	> 5850 pg/ml	0,633	87%	45%	36%	91%
BigET	> 12,07 pg/ml	0,795	75%	88%	75%	88%
CRP	> 335 mg/l	0,803	69%	96%	85%	89%
Dialyse/ Hämofiltration						
HNP1-3	-	0,528	-	-	-	-
BigET	> 23,69 pg/ml	0,818	70%	97%	88%	93%
CRP	> 335 mg/l	0,822	80%	90%	62%	96%
Kardiozirkulatorische Insuffizienz						
HNP1-3	> 5027 pg/ml	0,526	89%	33%	38%	87%
BigET	> 15,93 pg/ml	0,756	67%	100%	100%	83%
CRP	> 272 mg/l	0,810	84%	76%	62%	91%
Katecholamine						
HNP1-3	> 5027 pg/ml	0,521	88%	33%	36%	87%
BigET	> 15,93 pg/ml	0,799	71%	100%	100%	86%
CRP	> 272 mg/l	0,858	89%	76%	62%	94%
MODS						
HNP1-3	> 5027 pg/ml	0,526	89%	33%	38%	87%
BigET	> 15,93 pg/ml	0,756	67%	100%	100%	83%
CRP	> 272 mg/l	0,810	84%	76%	62%	91%
3-Organversagen						
HNP1-3	> 6594 pg/ml	0,611	75%	67%	82%	57%
BigET	> 22,73 pg/ml	0,831	77%	100%	100%	63%
CRP	> 316 mg/l	0,692	69%	83%	90%	56%
Tod						
HNP1-3	> 5850 pg/ml	0,628	100%	43%	22%	100%
BigET	> 22,73 pg/ml	0,789	78%	92%	70%	95%
CRP	> 310 mg/l	0,813	89%	80%	44%	98%

AUC Area under the curve; Sens. Sensitivität; Spez. Spezifität; PPW positiv prädiktive Wertigkeit;
 NPW negativ prädiktive Wertigkeit; NP nekrotisierende Pankreatitis;
 MODS Multiorganversagen

Abbildung 29. Vergleich der ROC-Kurven von HNP1-3, BigET und CRP für die Vorhersage einer nekrotisierenden Pankreatitis. AUC: Area under the curve

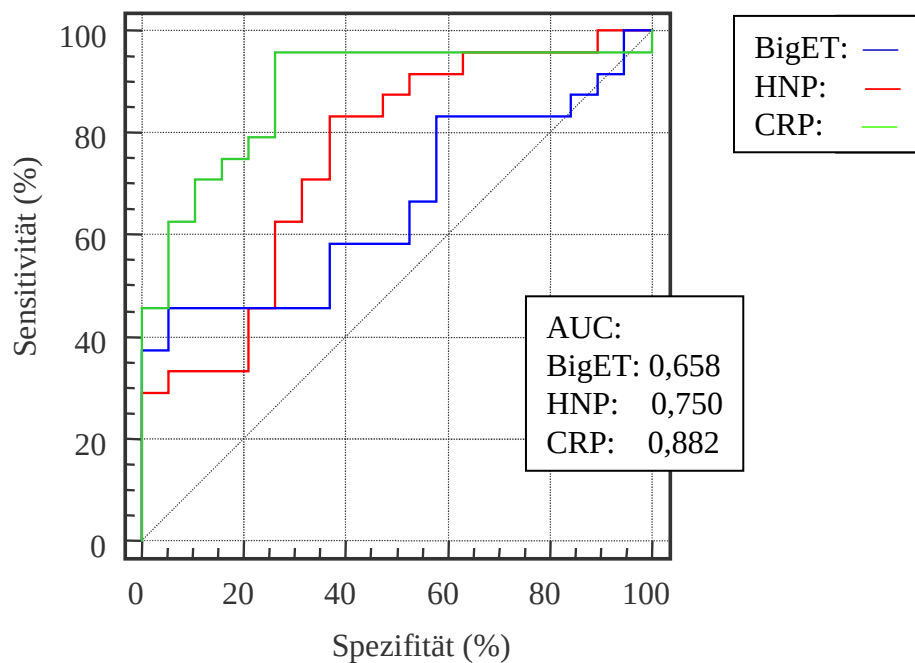
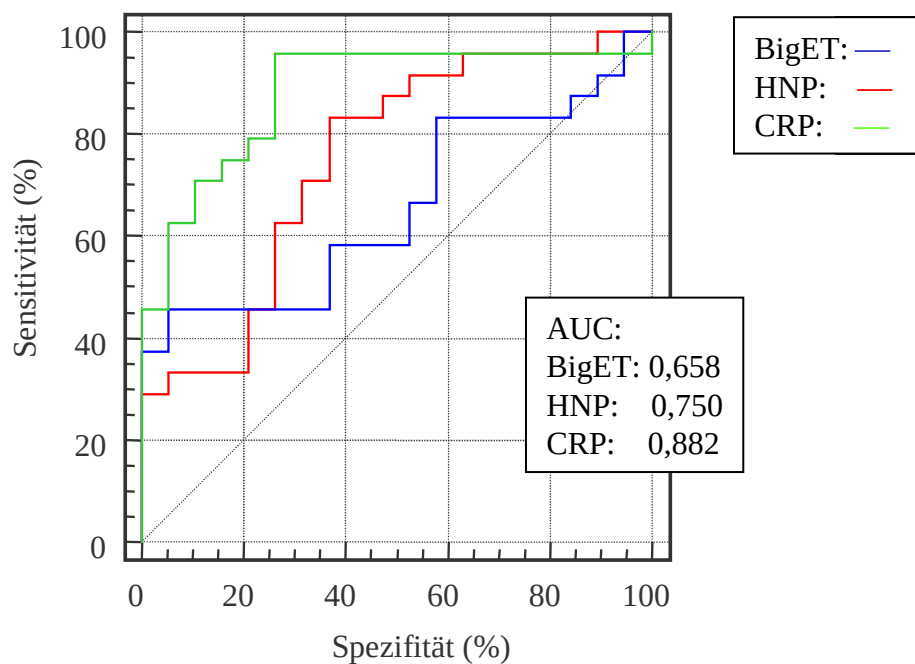


Abbildung 30. Vergleich der ROC-Kurven von HNP1-3, BigET und CRP für die Vorhersage eines Multiorgandysfunktionssyndroms. AUC= Area under the curve



3.1.5) Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentrationen

In Tabelle 16 ist der Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentrationen, errechnet nach dem Symptombeginn, aufgetragen. Das CRP erreichte in den meisten Fällen am vierten oder fünften Tag sein Maximum, unabhängig vom Vorliegen von Komplikationen. Die HNP1-3-Spiegel erreichten früher ihr Maximum, besonders bei Patienten mit MODS oder bei Patienten, die verstarben. Die BigET-Konzentrationen erreichten, ausser bei Verläufen mit tödlichem Ausgang oder bei infizierter NP, erst in der zweiten Krankheitswoche ihre Maximalwerte.

Tabelle 16. Tag des Auftretens der Maximalwerte nach Symptombeginn bei Patienten mit akuter Pankreatitis

	HNP1-3	BigET	CRP
AIP	7 (7)*	10 (9)	4 (5)
NP	3 (8)	14 (8)	4 (4)
Sterile NP	3 (9)	14 (10)	4 (4)
Infizierte NP	5 (7)	7 (7)	4 (4)
MODS -	10 (7)	10 (9)	4 (4)
MODS +	3 (5)	14 (11)	5 (5)
TOD -	10 (8)	10 (9)	4 (4)
TOD +	3 (4)	2 (12)	5 (5)

* angegeben als Modalwert (Median)

AIP ödematöse Pankreatitis; NP nekrotisierende Pankreatitis

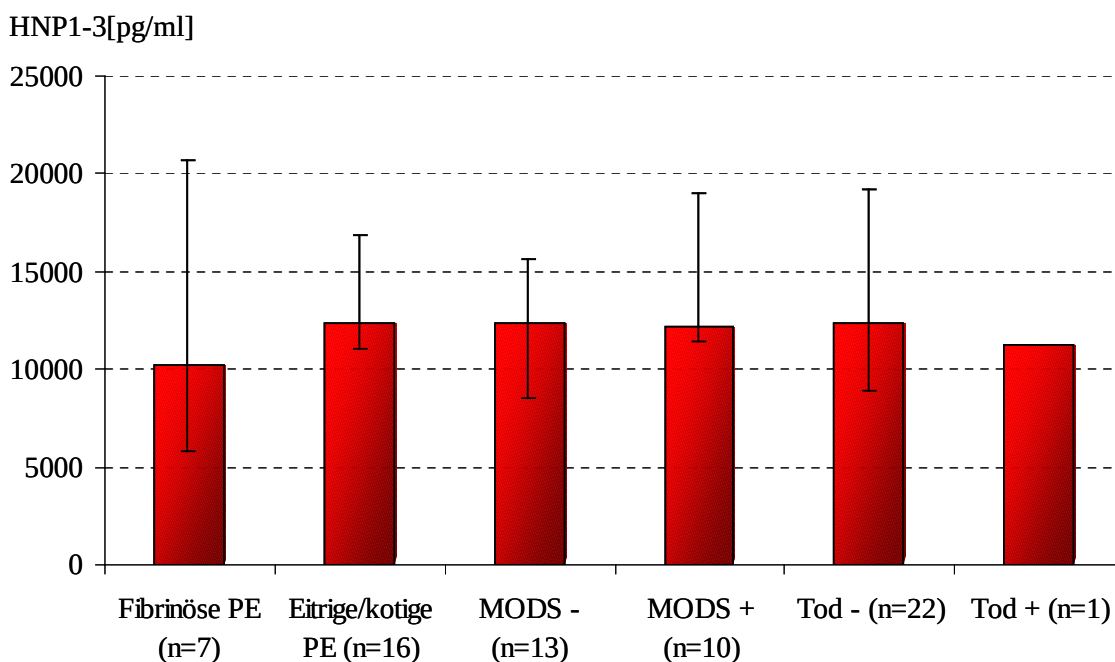
MODS Multiorgandysfunktionssyndrom

3.2) Peritonitis

3.2.1) HNP1-3-Konzentrationen

Abbildung 31 zeigt die Maximalkonzentrationen von HNP1-3 bei Peritonitispatienten, die an jeweils zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Vergleicht man die angegebenen Gruppen kann man keine signifikanten Unterschiede feststellen. In der Gruppe der Patienten, die verstarben, konnten wir nur eine Serumprobe auswerten, so dass keine Fehlerindikatoren angegeben sind. Der Median der maximalen HNP1-3-Plasmaspiegel lag bei Patienten mit fibrinöser Peritonitis bei 10170 pg/ml (Quartilsbreite: 5769-20735 pg/ml) und bei Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis bei 12317 pg/ml (Quartilsbreite: 8505-16854 pg/ml). Patienten

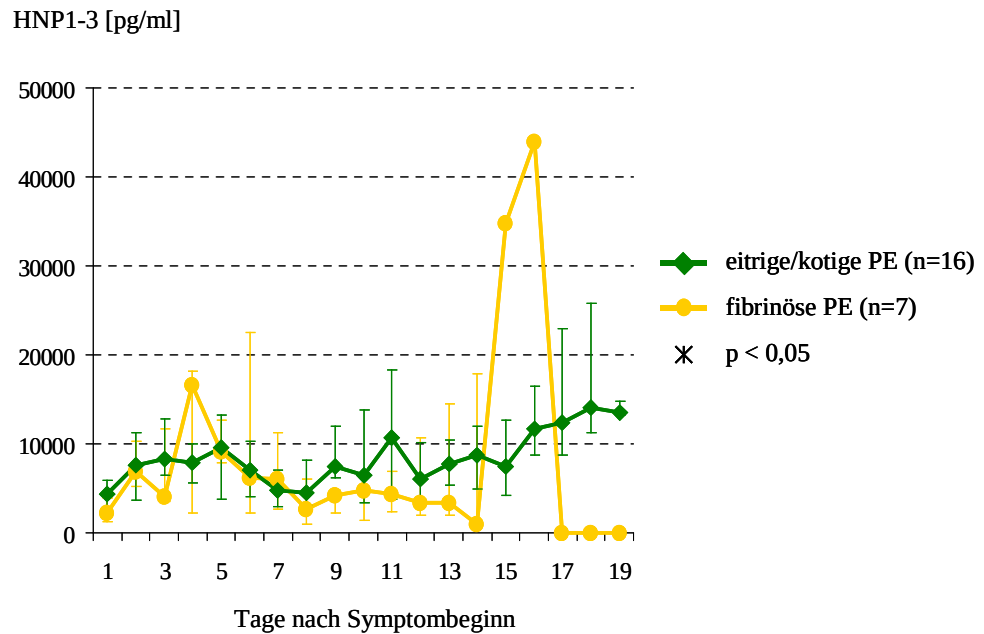
Abbildung 31. Maximalwerte der HNP1-3-Konzentrationen bei PE, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE, MODS + vs. MODS -, Tod + vs. Tod -: nicht signifikant
PE Peritonitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden

mit MODS hatten im Median maximale Serumkonzentrationen von 12181 pg/ml (Quartilsbreite: 11385-18978 pg/ml).

Abbildung 32. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. PE: Peritonitis; p: Signifikanzbereich



Patienten mit fibrinöser Peritonitis und eitriger/kotiger Peritonitis wiesen keine Unterschiede im Verlauf der HNP-Spiegel auf (Abbildung 32). Am 14. Krankheitstag zeigte sich bei Patienten mit fibrinöser Peritonitis ein Sprung zu hohen Konzentrationen, der aber damit zusammenhing, dass nur noch eine Serumprobe in der Gruppe der Patienten mit fibrinöser Peritonitis zur Auswertung zur Verfügung stand. Daher sind auch keine Fehlerindikatoren mehr angegeben.

Auch bei den Patienten mit Organversagen ließen sich nur vereinzelt signifikante Unterschiede feststellen (Abbildung 33-35). Bei Patienten mit extraabdominalen Infektionsherden waren die mittleren HNP-Konzentrationen leicht erhöht, doch nur am siebten, achten und am 12.-14. Tag zeigten sich signifikante Unterschiede (Abbildung 36).

Abbildung 33. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne pulmonaler Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p=Signifikanzbereich

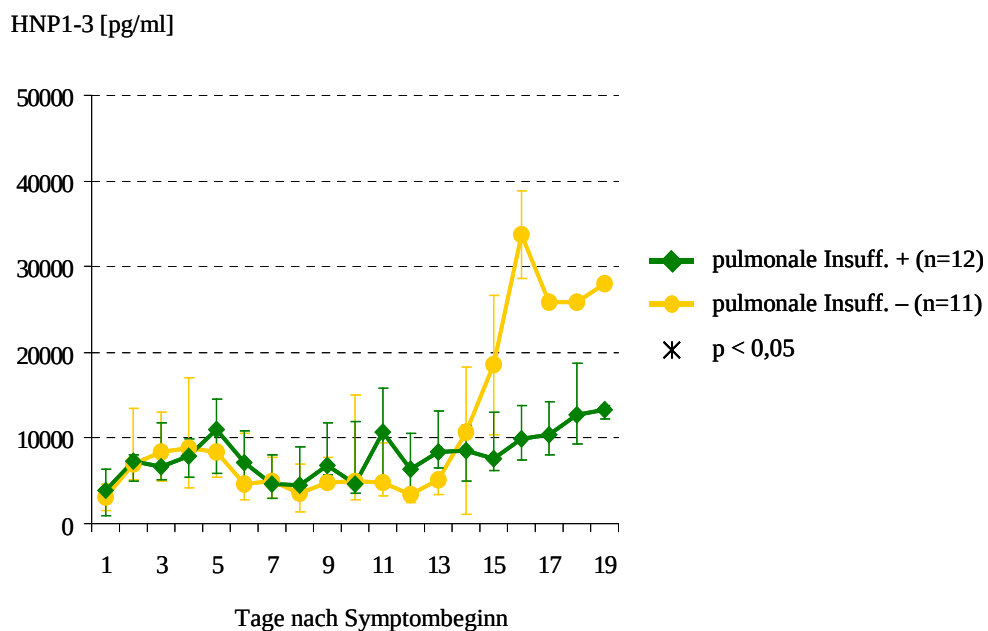


Abbildung 34. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne renaler Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

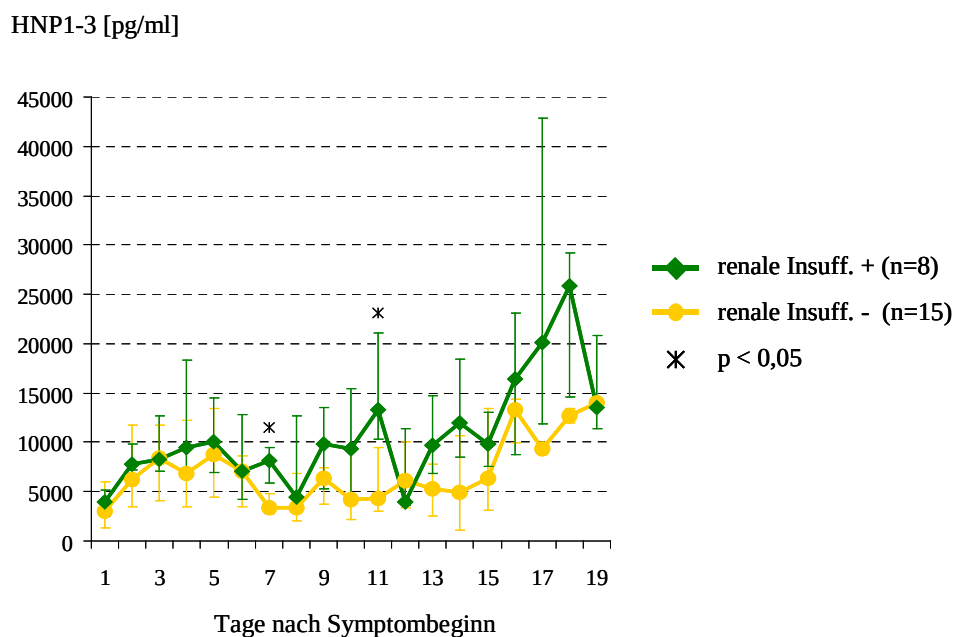


Abbildung 35. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Multiorgandysfunktionssyndrom. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

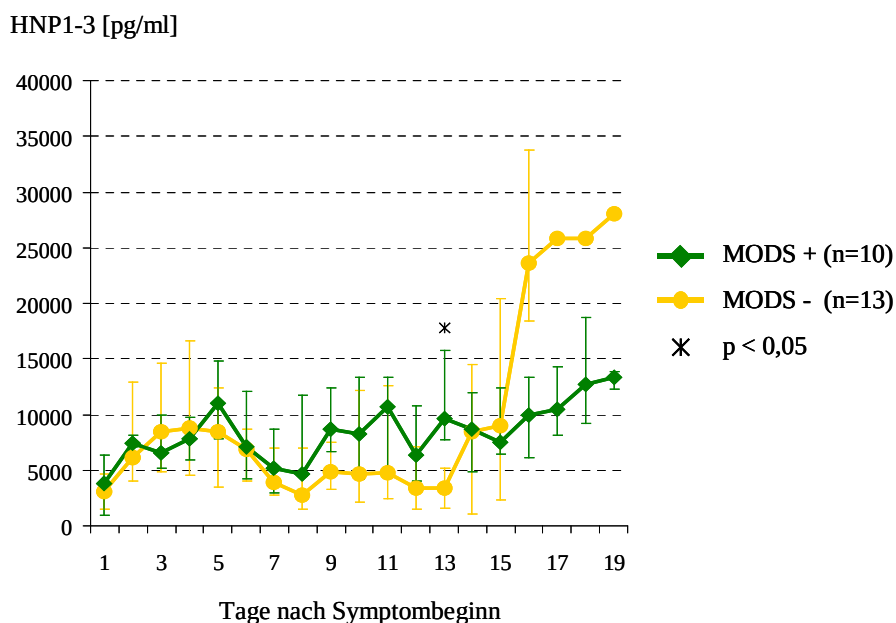
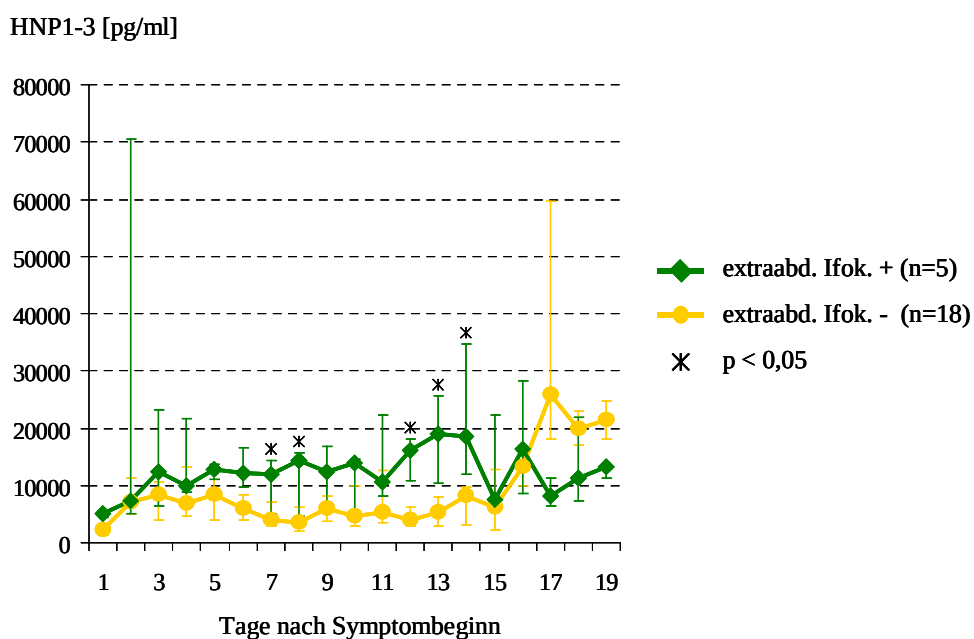
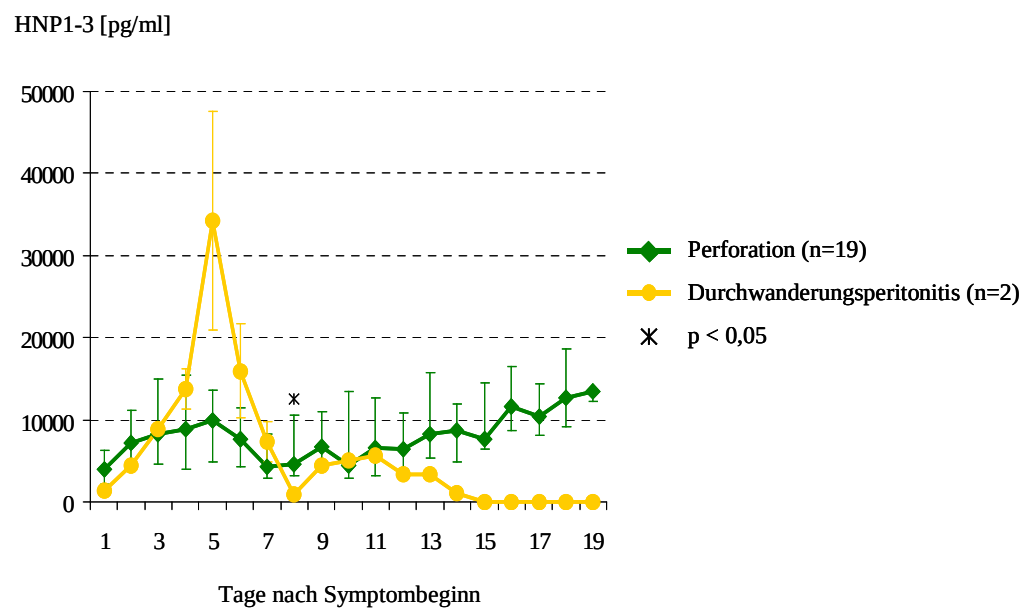


Abbildung 36. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne einem extraabdominalen Infektionsherd. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. extraabd.: extraabdominal; Ifok: Infektionsherd; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



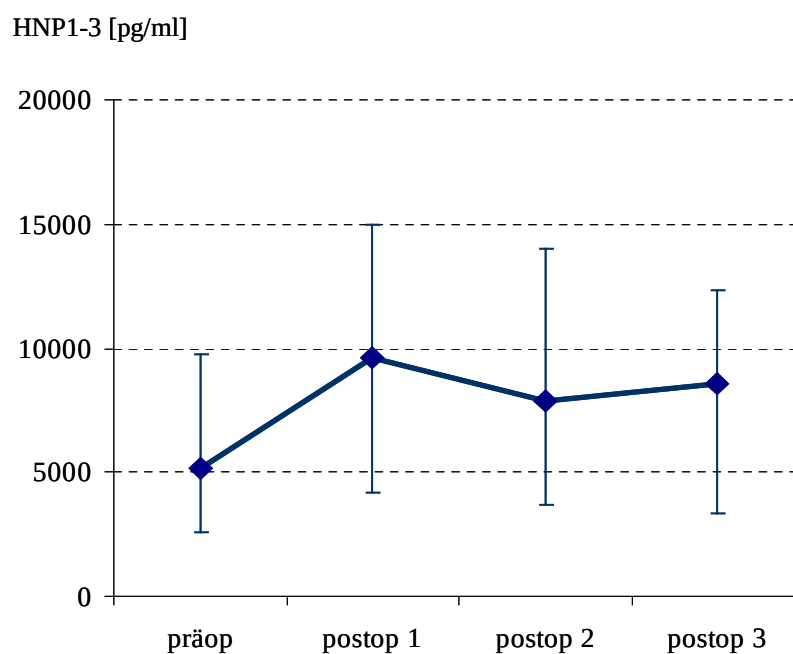
Auch Patienten mit Durchwanderungsperitonitis unterschieden sich hinsichtlich ihrer HNP-Konzentrationen kaum von Patienten bei denen eine Perforation des Magendarmtraktes für die Peritonitis verantwortlich war (Abbildung 37).

Abbildung 37. Verlauf der HNP1-3-Plasmaspiegel bei Patienten mit Durchwanderungsperitonitis und Patienten mit Peritonitis nach Perforation. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich



In der Abbildung 38 sind die prä- und postoperativen mittleren HNP-Serumkonzentrationen von 23 Patienten dargestellt. Der Anstieg am ersten postoperativen Tag ist nicht signifikant.

Abbildung 38. Prä- und postoperative HNP1-3-Spiegel von 23 Patienten mit sekundärer Peritonitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.
präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag

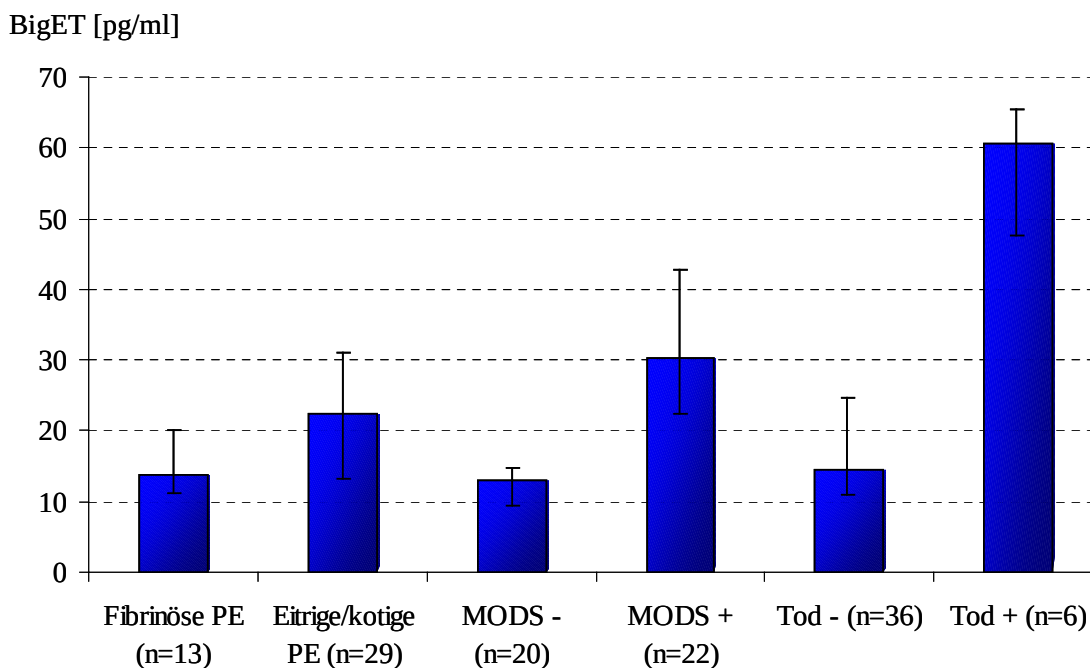


präop vs. postop 1: nicht signifikant

3.2.2) BigET-Konzentrationen

Wie aus der Abbildung 39 hervorgeht, waren die an zwei Tagen erreichten Maximalwerte der BigET-Konzentrationen bei Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis (Median: 22,34 pg/ml) stärker erhöht als bei Patienten mit fibrinöser Peritonitis (Median: 13,764 pg/ml). Allerdings war dieser Unterschied bei einem $p=0,3207$ nicht signifikant. Deutlich signifikant hingegen waren die Unterschiede zwischen Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom und Patienten ohne oder mit Einorganversagen (Median: 30,26 pg/ml vs. 13,01 pg/ml, $p < 0,001$) und die Unterschiede zwischen Patienten die den Folgen ihrer Erkrankung erlagen und denen, die überlebten (Median: 60,62 pg/ml vs. 14,60 pg/ml, $p < 0,001$).

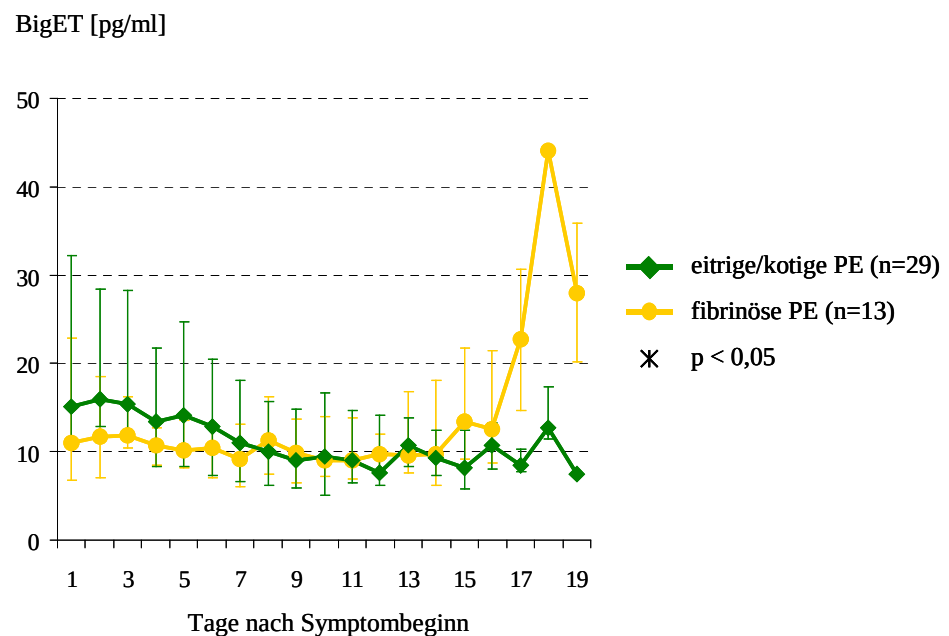
Abbildung 39. Maximalwerte der BigET-Konzentrationen bei PE, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE: nicht signifikant; MODS + vs. MODS -: $p < 0,0001$; Tod + vs. Tod -: $p = 0,0005$; PE Peritonitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden

Im Verlauf zeigten sich, wie schon aus der Betrachtung der maximalen Konzentrationen hervorgeht, keinerlei Unterschiede zwischen Patienten mit eitriger/kotiger und solchen mit fibrinöser Peritonitis (Abbildung 40).

Abbildung 40. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. PE: Peritonitis; p: Signifikanzbereich



Bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz und maschineller Beatmung waren die BigET-Konzentrationen in den ersten zwei Krankheitswochen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne pulmonale Komplikationen (Abbildung 41). Nach dem 13. Tag kehrten die Werte auf die Höhe der Vergleichsgruppe zurück. Das gleiche Bild zeigte sich bei Patienten die maschinell beatmet werden mussten und ist hier nicht separat angeführt.

Auch bei Patienten die während ihres Klinikaufenthaltes renal insuffizient wurden, zeigten sich in den ersten beiden Wochen signifikant erhöhte Werte besonders am 3. Krankheitstag (Median: 58,69 pg/ml vs. 12,19 pg/ml in der Gruppe ohne renale Komplikationen (Abbildung 42).

Patienten die durch Dialyse oder Hämofiltration behandelt wurden (n=4), zeigten im Grunde das gleiche Bild, sind aber auf Grund der geringen Patientenzahlen in dieser Gruppe nicht repräsentativ und werden daher hier nicht angeführt.

Abbildung 41. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne pulmonaler Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

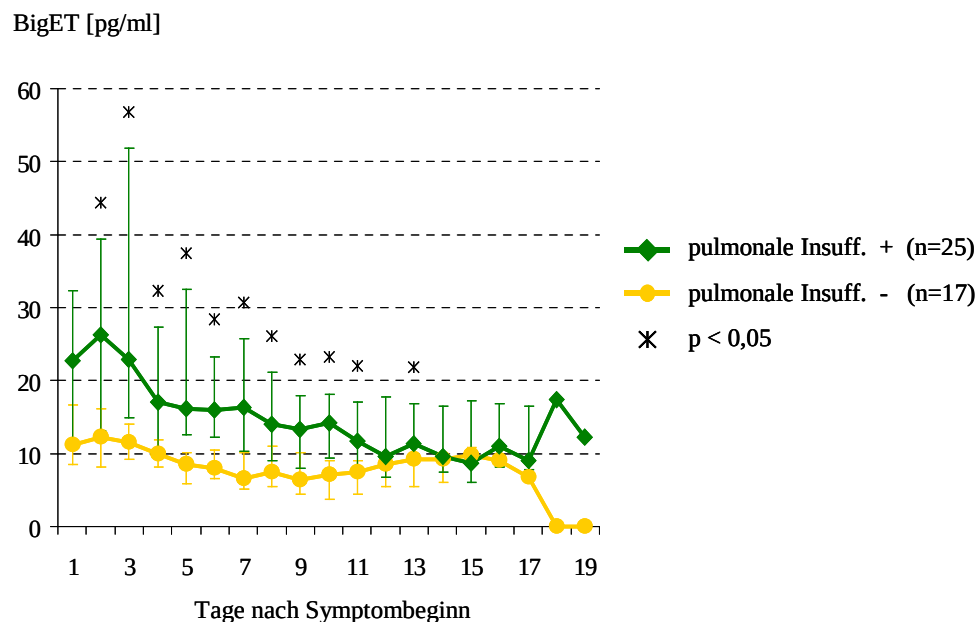


Abbildung 42. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne renaler Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
+ vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

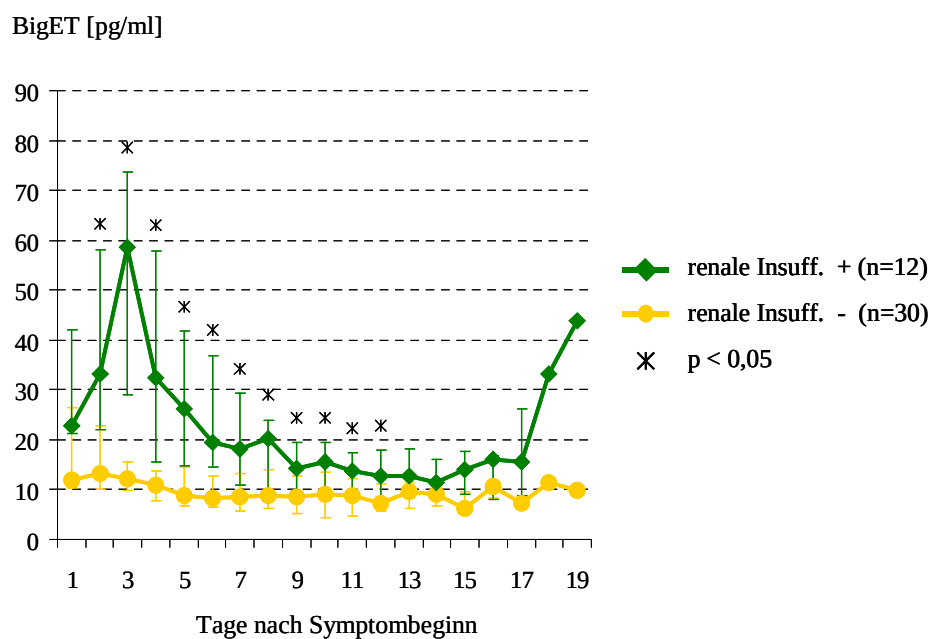


Abbildung 43. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne kardiozirkulatorischer Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

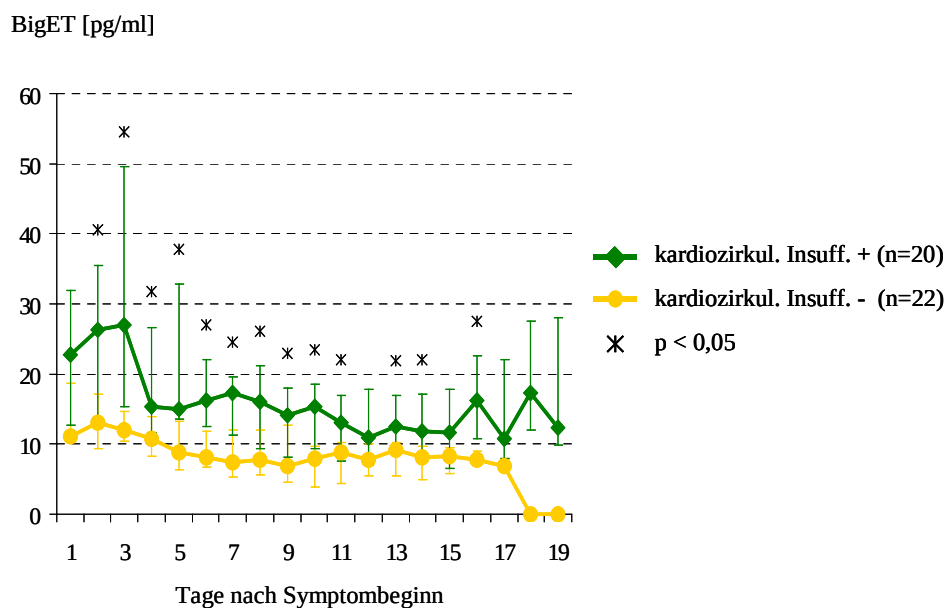
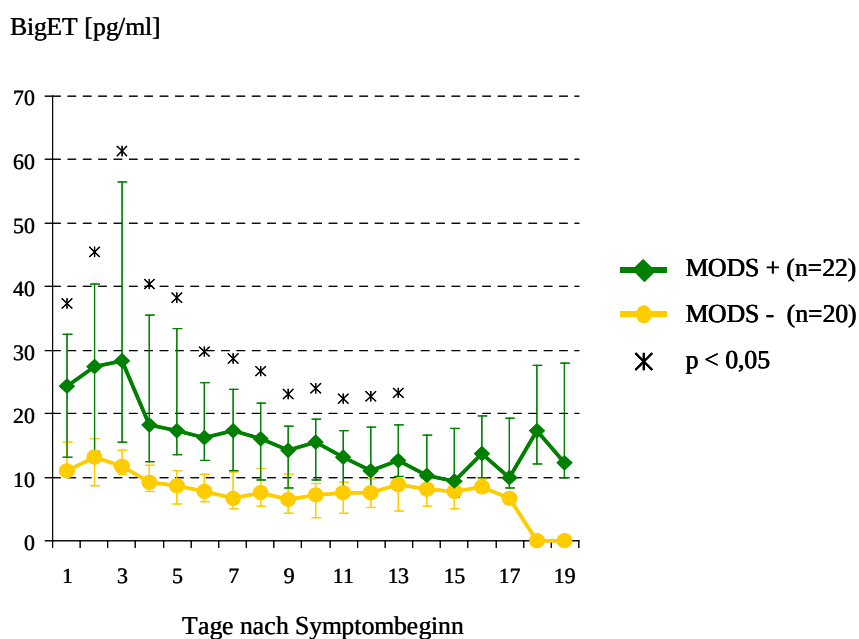


Abbildung 44. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Multiorgan dysfunktionssyndrom. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



Patienten mit kardiozirkulatorischer Insuffizienz (Abbildung 43) und Patienten, die mit Katecholaminen behandelt werden mussten (hier nicht abgebildet) hatten signifikant erhöhte Werte vom 2. bis zum 14. Tag und am 16. Tag,. Auch Patienten mit MODS hatten signifikant erhöhte Werte in den ersten zwei Wochen nach Symptombeginn (Abbildung 44).

In der Abbildung 45 sind die Graphen von Patienten dargestellt, die im Verlauf ihrer Erkrankung verstarben und von Patienten die überlebten. Trotz geringer Patientenzahlen zeigten sich signifikante Unterschiede vor allem in der ersten Krankheitswoche. Nach dem achten Tag waren die Abstände zu den Überlebenden nicht mehr signifikant.

Zum Vergleich sind hier auch noch einmal die Graphen für die Gruppen mit Durchwanderungsperitonitis und Perforation (Abbildung 46) und mit extraabdominalen Infektionsherden (Abbildung 47) abgebildet. Lediglich in der Gruppe der Patienten mit extraabdominalen Infektionsherden waren die medianen Plasmakonzentrationen von BigET nichtsignifikant erhöht.

Abbildung 45. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten die verstarben und Patienten die überlebten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil.
p: Signifikanzbereich

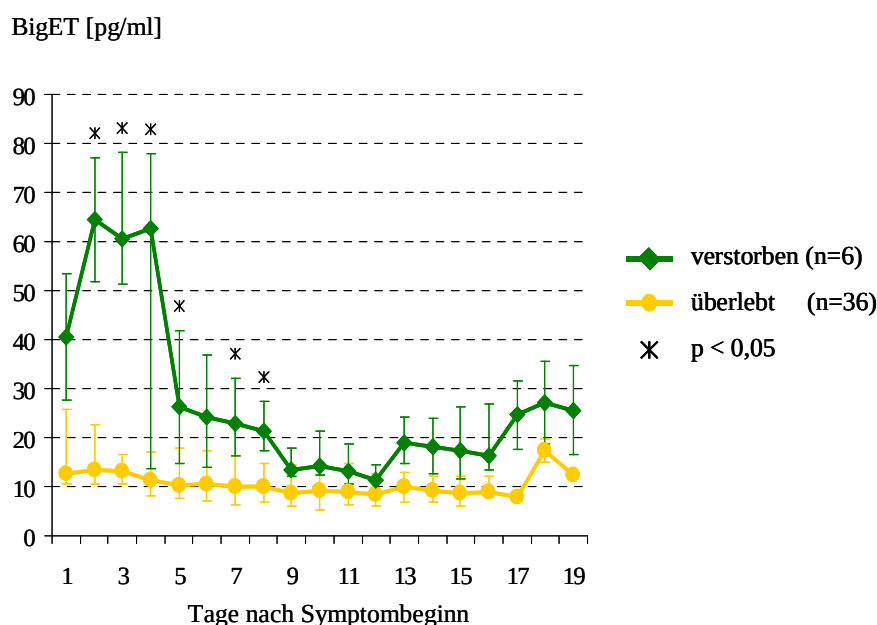


Abbildung 46. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit Durchwanderungsperitonitis und Patienten mit Peritonitis nach Perforation. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich

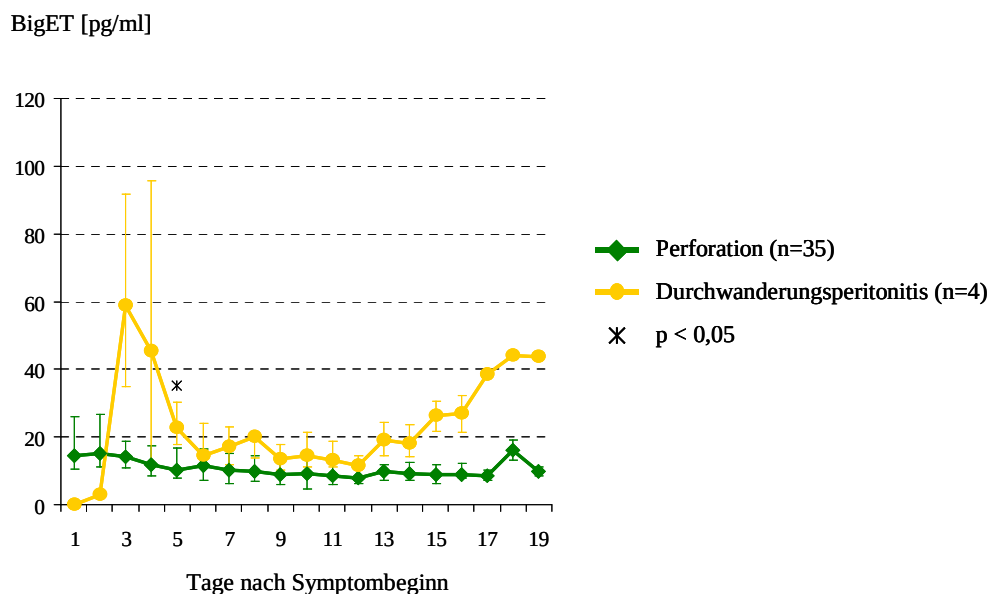


Abbildung 47. Verlauf der BigET-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne extraabdominalem Infektionsherd. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25%- und 75%-Quartil. extraabd.: extraabdominal; Ifok.: Infektionsherd; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

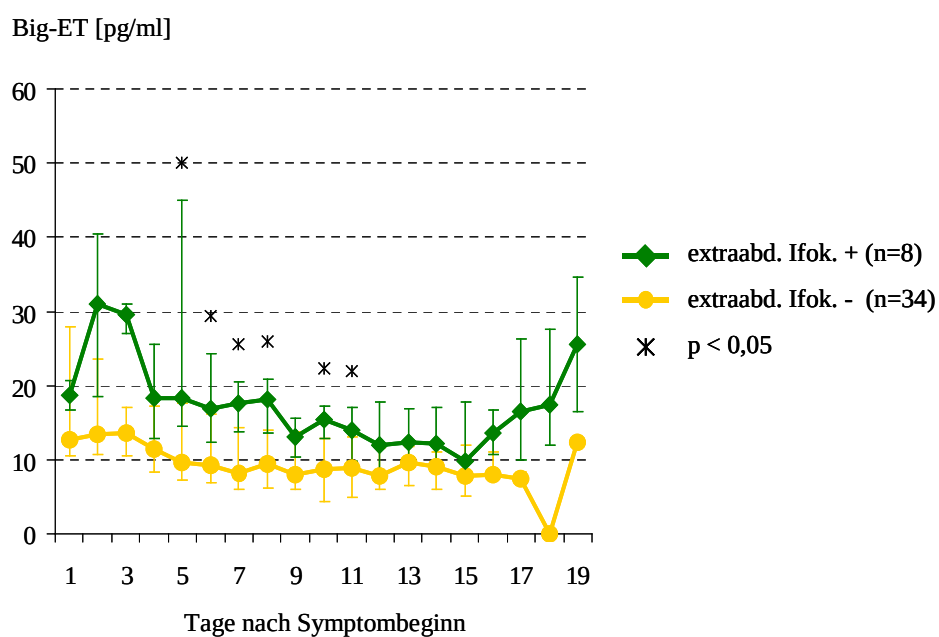
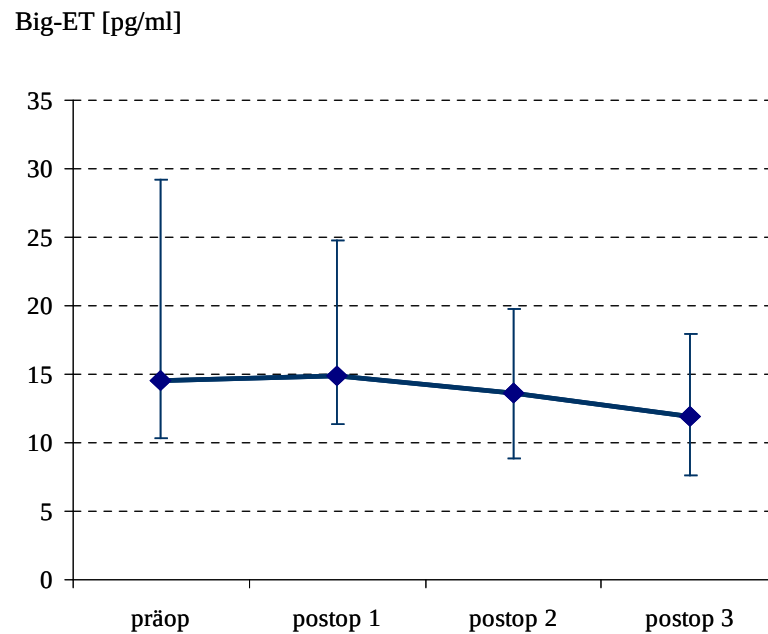


Abbildung 48. Prä- und postoperative BigET-Spiegel von 41 Patienten mit sekundärer Peritonitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.
präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag



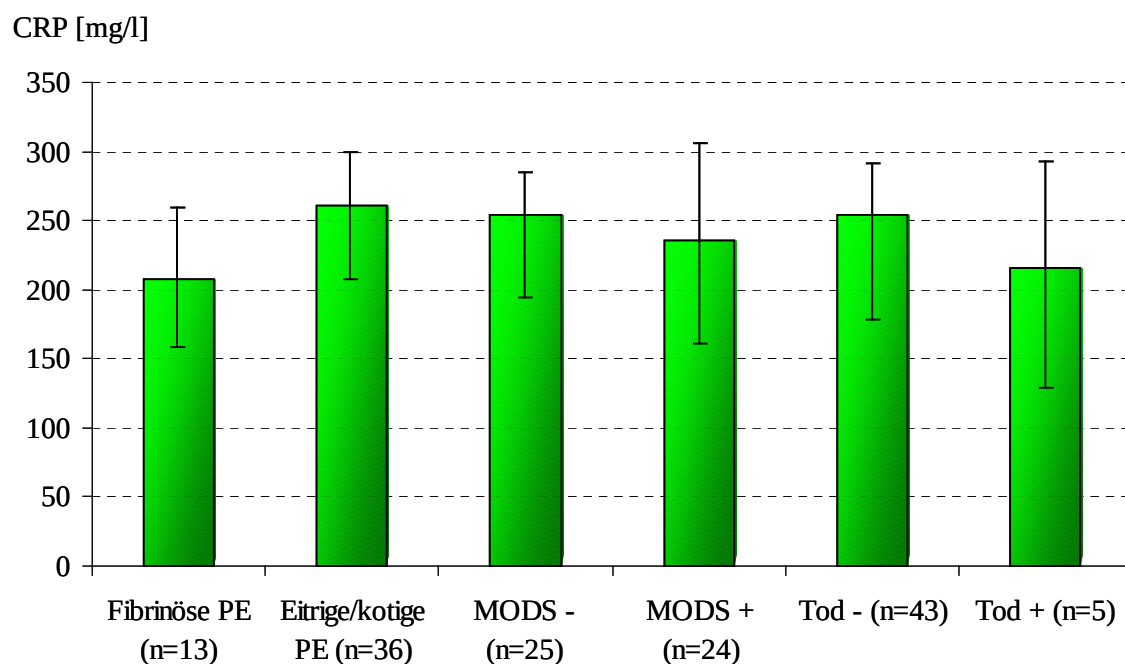
präop vs. postop 1: nicht signifikant

Die Abbildung 48 zeigt den Vergleich zwischen prä- und postoperativen Serumspiegeln von BigET, der keine signifikanten Unterschiede erkennen lässt.

3.2.3) CRP-Konzentrationen

Beim Vergleich der Maximalwerte des CRP zwischen Patienten mit fibrinöser Peritonitis und eitriger/kotiger Peritonitis, Patienten mit und ohne MODS und Patienten, die verstarben und Patienten die überlebten, lassen sich nur geringe nicht signifikante Unterschiede feststellen

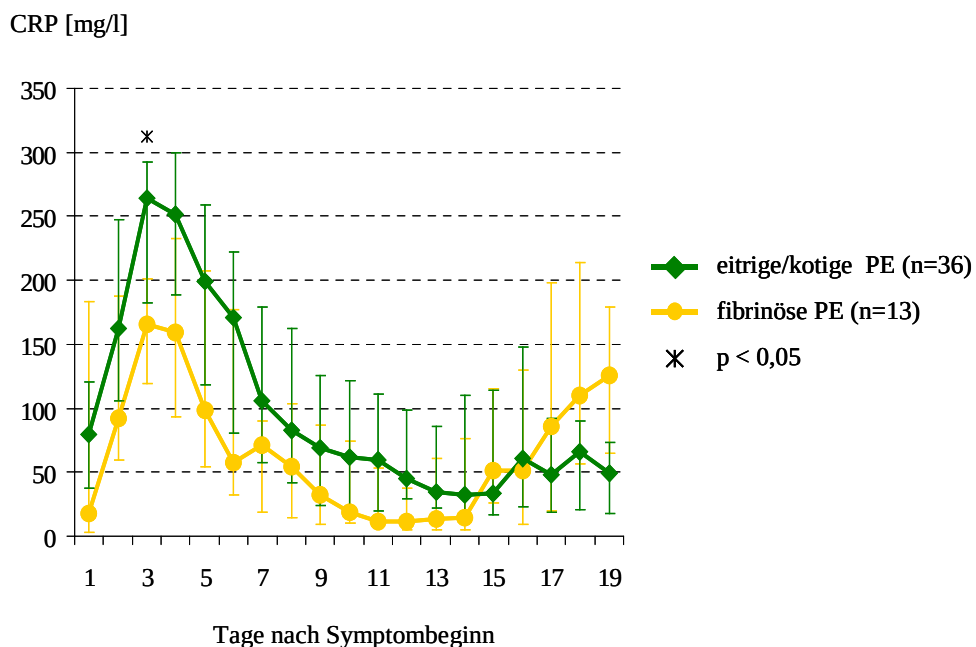
Abbildung 49. Maximalwerte der CRP-Konzentrationen bei PE, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erreicht wurden. Dargestellt sind die Mediane und das 25%- bzw. 75%-Quartil.



Fibrinöse PE vs. Eitrige/kotige PE, MODS + vs. MODS -, Tod + vs. Tod -: nicht signifikant
PE Peritonitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden

(Abbildung 49). Daher sind hier nur beispielhaft die Graphen für Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis, pulmonaler Insuffizienz, Multiorgandysfunktionssyndrom, Patienten, die verstarben, mit Durchwanderungsperitonitis und Perforation und mit extraabdominalen Infektionsherden dargestellt. Am ehesten lassen sich noch Unterschiede zwischen Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger Peritonitis erkennen (Abbildung 50), wobei die Medianwerte von Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis im gesamten Verlauf parallel zur Kurve der fibrinösen Peritonitis leicht und nicht signifikant erhöht waren.

Abbildung 50. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit fibrinöser und Eitriger/kotiger Peritonitis. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. PE: Peritonitis; p: Signifikanzbereich



Patienten mit Organversagen (Abbildung 51 und 52), wiesen nur an wenigen Tagen am Ende des Beobachtungszeitraumes signifikante Unterschiede auf, unterschieden sich aber vor allem zu Beginn nicht von den Patienten ohne das jeweilige Organversagen. Auch zwischen den andere Vergleichsgruppen (Abbildung 53-55) zeigten sich überwiegend nur geringe nichtsignifikante Unterschiede.

Abbildung 51. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne pulmonaler Insuffizienz. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

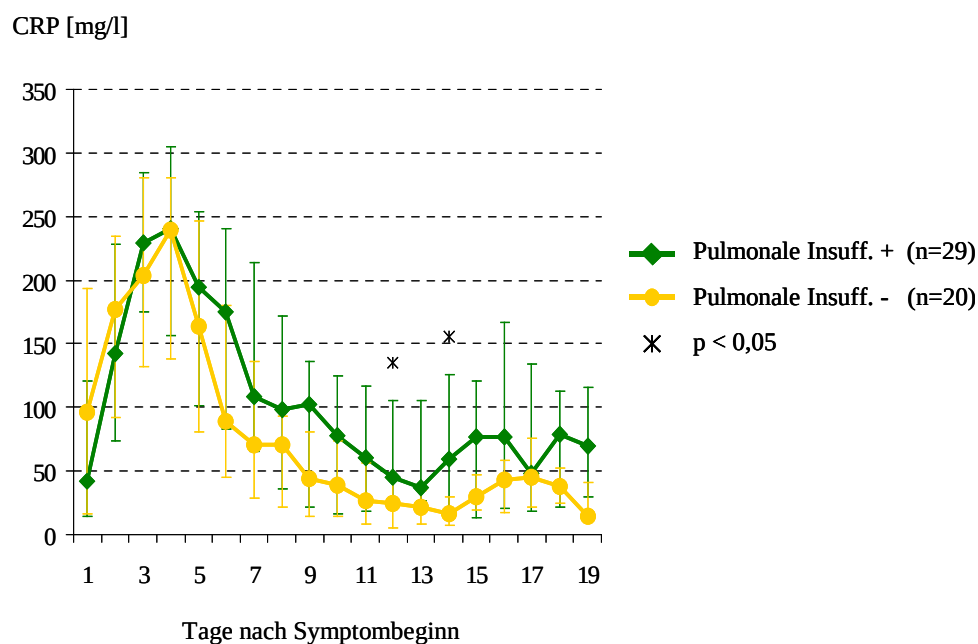


Abbildung 52. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne Multiorgandysfunktionssyndrom. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich

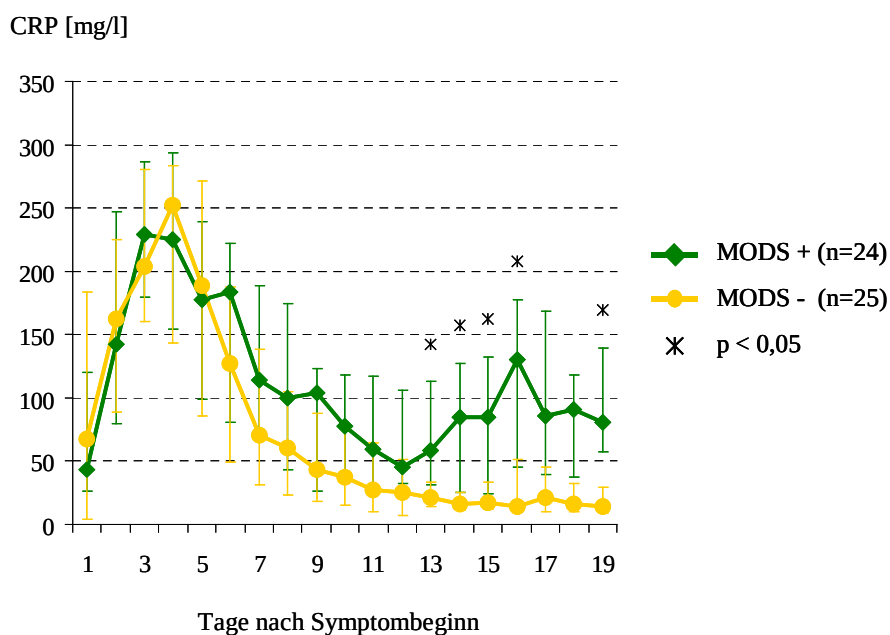


Abbildung 53. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten die verstarben und Patienten die überlebten. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil.
p: Signifikanzbereich

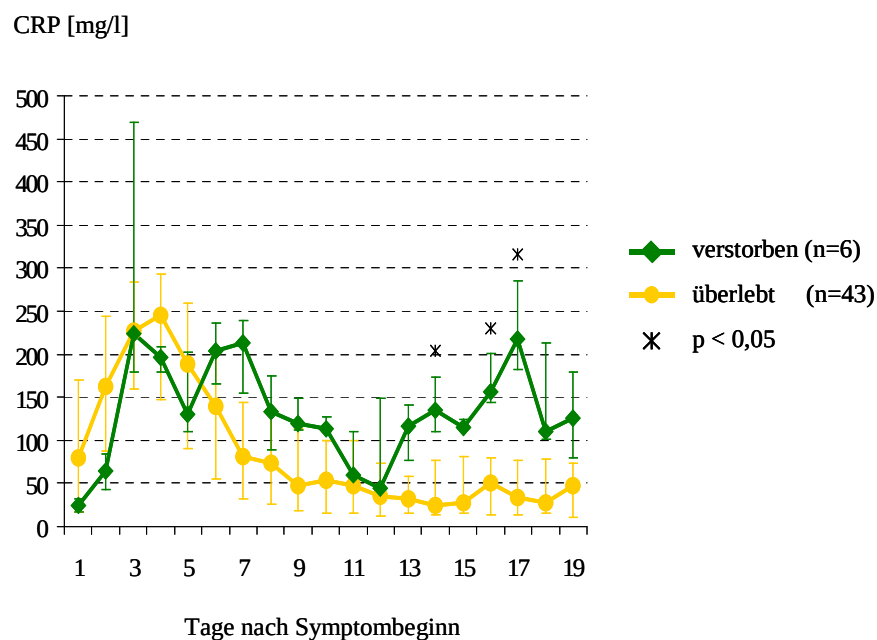


Abbildung 54. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Durchwanderungsperitonitis und Patienten mit Peritonitis nach Perforation. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. p: Signifikanzbereich

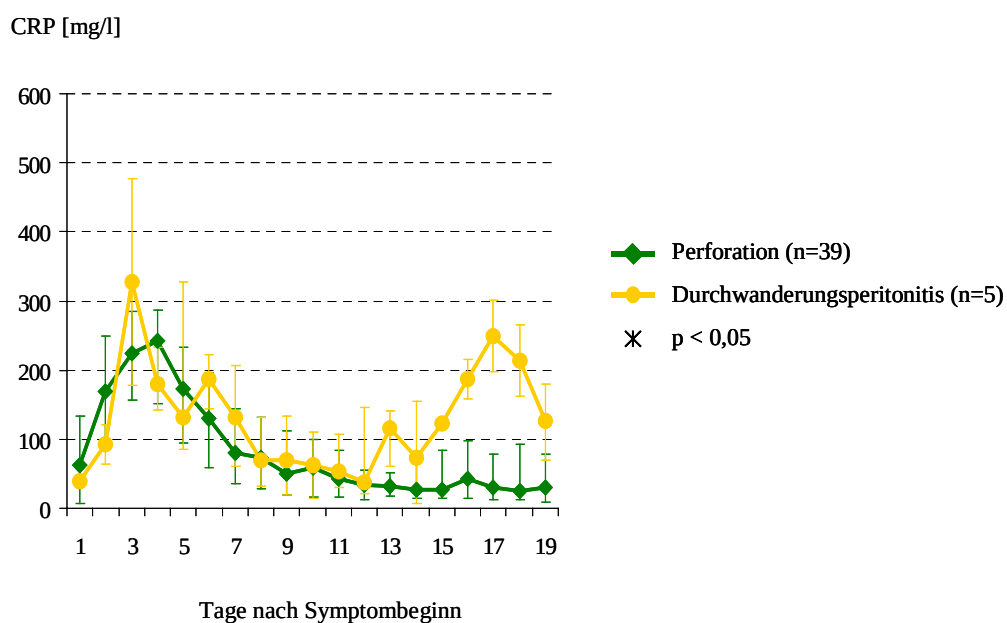
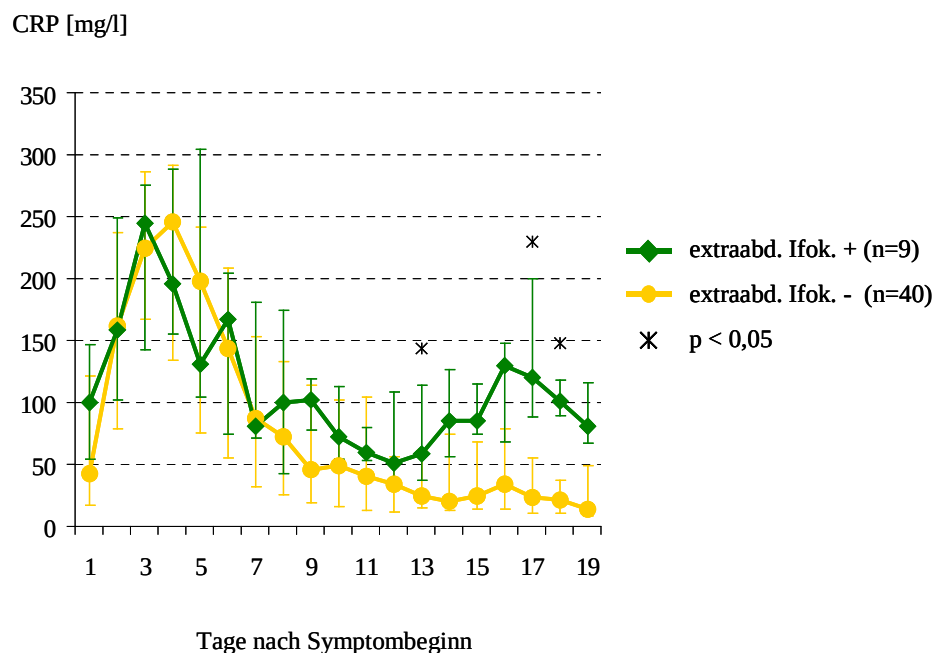
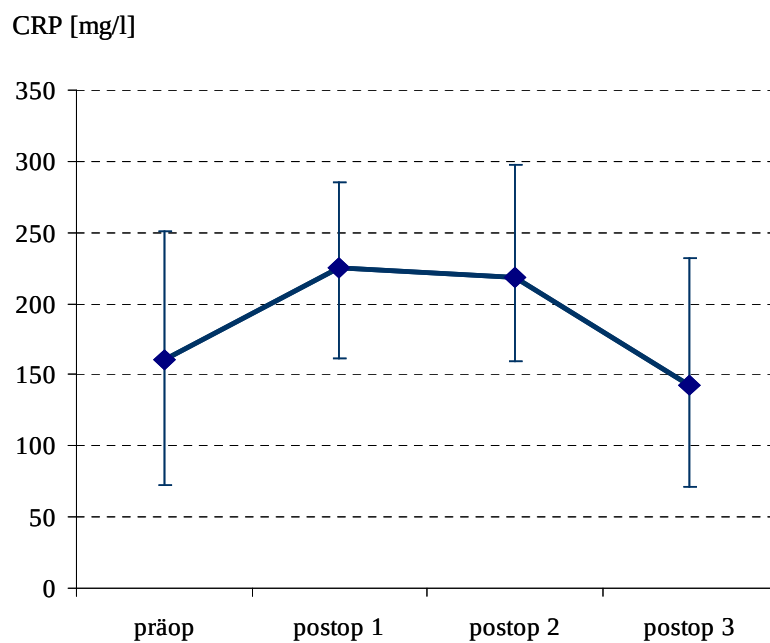


Abbildung 55. Verlauf der CRP-Plasmaspiegel bei Patienten mit und ohne extraabdominalem Infektionsherd. Dargestellt sind die Medianwerte, das 25% - und 75%-Quartil. extraabd.: extraabdominal; Ifok: Infektionsherd; + vorhanden; - nicht vorhanden; p: Signifikanzbereich



Operierte Patienten zeigten am ersten postoperativen Tag signifikante höhere CRP-Spiegel als am Tag vor der Operation ($p < 0,05$). Nach dem zweiten postoperativen Tag fielen diese Werte noch unter den präoperativen Wert zurück ($p < 0,03$) (Abbildung 56).

Abbildung 56. Prä- und postoperative CRP-Spiegel von 47 Patienten mit sekundärer Peritonitis die innerhalb von 19 Tagen nach Symptombeginn operiert wurden.
präop: präoperativer Tag; postop 1/2/3: 1./2./3.postoperativer Tag



präop vs. postop 1: $p < 0,05$, postop 2 vs. postop 3: $p < 0,01$

3.2.4) ROC-Analyse bei Peritonitis

In Tabelle 14 ist die ROC-Analyse für die untersuchten Marker bei der Peritonitis dargestellt. Betrachtet man die ROC-Analyse für das HNP1-3 so erreichte der Marker bei durchschnittlichen AUC-Werten um die 0,5 kaum eine ausreichende Sensitivität und Spezifität. Ansatzweise konnte der Marker mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 57%, (cut-off: 10170 pg/ml) bei der Erkennung von eitrigen/kotigen Peritonitiden eine Orientierung bieten. Bei renaler Insuffizienz und bei der Vorhersage eines extraabdominalen Infektionsherdes erreichte das HNP1-3 noch einen AUC-Wert von 0,767, bzw. 0,778.

Das BigET wies bei der Peritonitis die höchsten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte auf. Wie bei der akuten Pankreatitis zeigte der Marker bei der Vorhersage einer pulmonalen Insuffizienz, einer maschinellen Beatmung eine hohe Spezifität bei geringerer Sensitivität (siehe Tabelle 14). Ähnlich verhielt es sich bei der Erkennung eines MODS, einer kardiozirkulatorischen Insuffizienz oder einer Behandlung mit Katecholaminen. Mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 95%, (cut-off: 40,30 pg/ml) konnte die Notwendigkeit einer Dialyse/Hämofiltrations vorhergesagt werden. Bei unseren Patienten zeigten darüber hinaus Serumwerte über 28,40 pg/ml über zwei Tage den tödlichen Ausgang der Erkrankung mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 83% an.

Die für das CRP errechneten AUC-Werte bewegten sich bis auf die Vorhersage einer eitrigen/kotigen Peritonitis um die 0,5 und konnten so nicht für eine Verlaufs- und Prognoseabschätzung eingesetzt werden. Patienten mit einem CRP-Wert von über 207 mg/l über zwei Tage konnten 74% der Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis erkannt werden, allerdings wurden 46% der Patienten ohne eitrige/kotige Peritonitis als falsch positiv erkannt. Beispielhaft ist in der Abbildung 57 die ROC-Kurve von HNP1-3 für das Erkennen einer eitrigen/kotigen Peritonitis und in Abbildung 58 die ROC-Kurve von BigET für das Erkennen eines Multiorganversagens dargestellt. Da die Anzahl der Plasmen bei der Peritonitis zwischen den einzelnen Markern erheblich variiert, haben wir hier keinen parallelen Vergleich der ROC-Kurven wie bei der AP durchgeführt, um Abweichungen von den in Tabelle 17 dargestellten Ergebnissen zu vermeiden.

Tabelle 17. ROC-Analyse für lokale und systemische Komplikationen bei Patienten mit Peritonitis

	Cut-off	AUC	Sens.	Spez.	PPW	NPW
Eitrige/kotige PE						
HNP1-3	> 10170 pg/ml	0,625	81%	57%	81%	57%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,597	55%	77%	84%	44%
CRP	> 207 mg/l	0,605	75%	54%	82%	44%
Pulmonale Insuffizienz						
HNP1-3	> 10670 pg/ml	0,515	75%	46%	60%	63%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,840	76%	100%	100%	74%
CRP	> 298 mg/l	0,531	31%	85%	75%	46%
Maschinelle Beatmung						
HNP1-3	> 10670 pg/ml	0,546	80%	46%	53%	75%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,863	78%	95%	95%	78%
CRP	> 298 mg/l	0,482	31%	83%	67%	51%
Renale Insuffizienz						
HNP1-3	> 11210 pg/ml	0,767	100%	60%	57%	100%
BigET	> 22,34 pg/ml	0,864	83%	77%	59%	92%
CRP	> 339 mg/l	0,541	20%	97%	75%	73%
Dialyse/ Hämofiltration						
HNP1-3	-	-	-	-	-	-
BigET	> 40,33 pg/ml	0,974	100%	95%	67%	100%
CRP	> 310 mg/l	0,531	50%	87%	25%	95%
Kardiozirkulatorische Insuffizienz						
HNP1-3	> 10670 pg/ml	0,548	78%	43%	47%	75%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,818	80%	86%	84%	83%
CRP	-	0,522	-	-	-	-
Katecholamine						
HNP1-3	> 10670 pg/ml	0,548	78%	43%	47%	75%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,780	79%	83%	79%	83%
CRP	-	0,509	-	-	-	-
MODS						
HNP1-3	> 10670 pg/ml	0,546	80%	46%	53%	75%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,880	82%	95%	95%	83%
CRP	> 307 mg/l	0,488	25%	88%	67%	55%
3-Organversagen						
HNP1-3	> 11210 pg/ml	0,744	100%	50%	36%	100%
BigET	> 29,54 pg/ml	0,852	78%	88%	64%	94%
CRP	> 298 mg/l	0,498	36%	79%	33%	81%
Tod						
HNP1-3	-	-	-	-	-	-
BigET	> 28,44 pg/ml	0,949	100%	83%	50%	100%
CRP	-	0,572	-	-	-	-
extraabd. Infektionsfokus						
HNP1-3	> 28080 pg/ml	0,778	60%	100%	100%	90%
BigET	> 20,11 pg/ml	0,772	100%	53%	33%	100%
CRP	> 298 mg/l	0,515	44%	80%	33%	87%

AUC Area under the curve; Sens. Sensitivität; Spez. Spezifität; PPW positiv prädiktive Wertigkeit; NPW negativ prädiktive Wertigkeit; PE Peritonitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom
extraabd. Infektionsfokus extraabdomineller Infektionsherd

Abb. 57. Darstellung der ROC-Kurve von HNP1-3 für die Vorhersage einer eitrigen/kotigen Peritonitis. AUC= Area under the curve

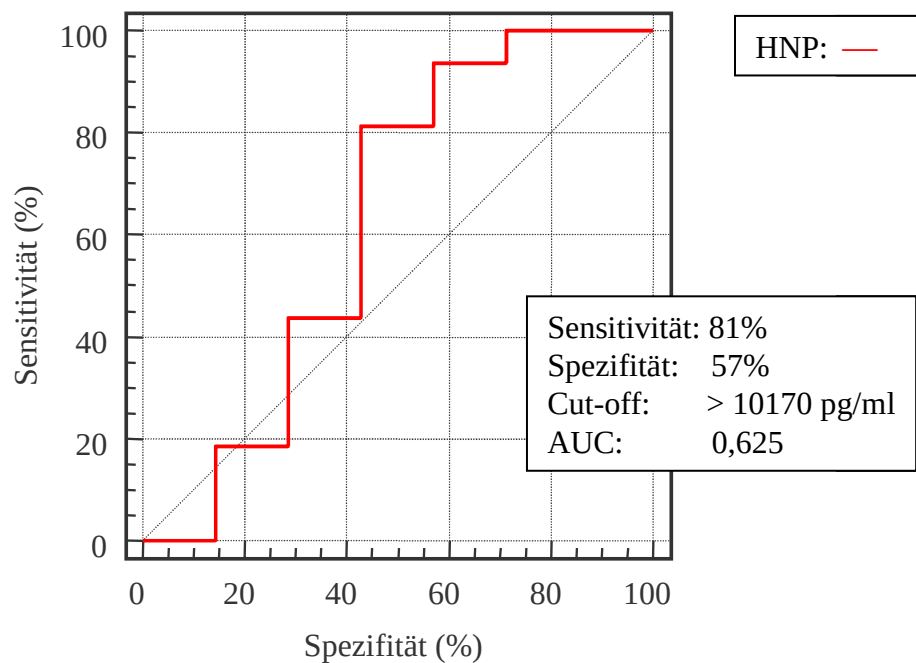
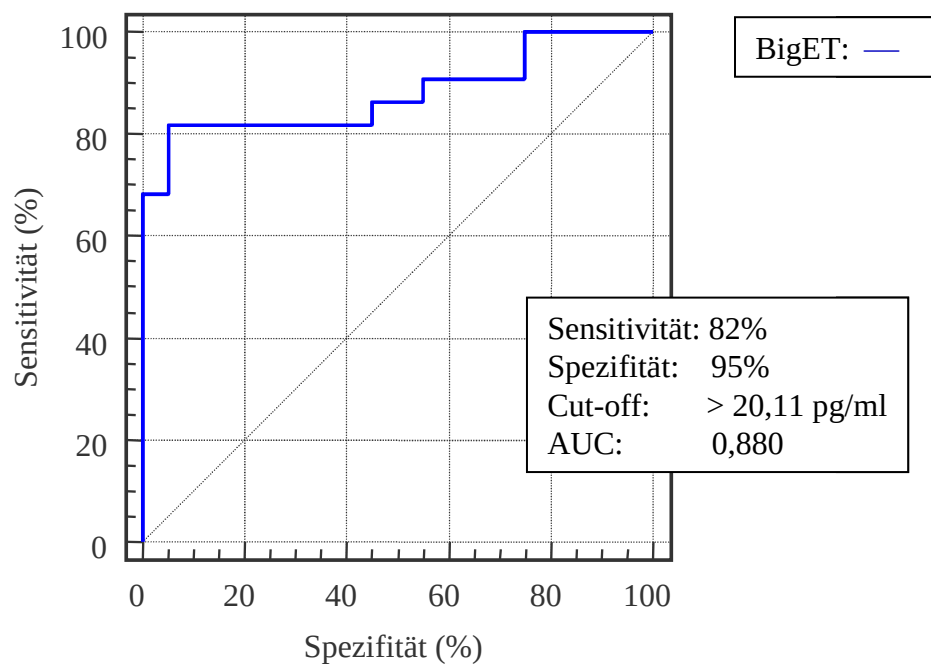


Abb. 58. Darstellung der ROC-Kurve von BigET für die Vorhersage eines Multiorgandysfunktionssyndroms bei Peritonitis. AUC= Area under the curve



3.2.5) Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentrationen

In Tabelle 18 ist der Zeitpunkt des Auftretens der Maximalkonzentrationen der untersuchten Marker, errechnet nach dem Symptombeginn, aufgetragen. Die CRP-Konzentrationen erreichten im Median am dritten Tag ihr Maximum, unabhängig vom Vorliegen von Komplikationen. Die HNP1-3-Konzentrationen am vierten oder fünften Tag. Die BigET-Konzentrationen erreichten früher, ausser bei Verläufen mit tödlichem Ausgang, ihre Maximalwerte.

Tabelle 18. Tag des Auftretens der Maximalwerte nach Symptombeginn bei Patienten mit Peritonitis

	HNP1-3	BigET	CRP
Fibrinöse PE	4 (4)*	3 (3)	3 (3)
Eitrige/kotige PE	5 (7)	2 (3)	3 (4)
MODS -	4 (4)	2 (3)	3 (4)
MODS +	5 (8)	2 (3)	3 (3)
TOD -	2 (5)	2 (3)	3 (4)
TOD +	19 #	4 (4)	3 (3)

* angegeben als Modalwert (Median); # nur ein Patient
PE Peritonitis; MODS Multiorgandysfunktionssyndrom

4) DISKUSSION

4.1) Akute Pankreatitis

4.1.1) Krankheitsverlauf und Auftreten von Komplikationen

Wie in der Literatur beschrieben fanden wir auch bei unseren Patienten ein deutliches Überwiegen von lokalen und systemischen Komplikationen bei Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis (NP) (ISENMANN et al., 1999; TENNER et al., 1997). Lediglich 7 der 26 Patienten mit ödematöser Pankreatitis (AIP) entwickelten im Verlauf eine pulmonale Insuffizienz, die aber keine Beatmung notwendig machte. Andere Organversagen traten nicht auf und alle Patienten dieser Gruppe überlebten. Das spiegelte sich auch in den niedrigeren APACHE II-Werten wieder, obwohl diese mit im Median 8 Punkten in der Literatur bereits eine schwere akute Pankreatitis anzeigen (BRADLEY, 1993).

Im Gegensatz dazu fand sich bei Patienten mit NP der Hauptanteil an lokalen und systemischen Komplikationen. Vergleicht man Patienten mit steriler und infizierter NP so wiesen Patienten mit infizierter NP prozentual gesehen etwas häufiger Organversagen auf. Einzige Ausnahme davon bildet die Letalität, die bei Patienten mit steriler NP prozentual höher war. Diese Beobachtung ist eher ungewöhnlich, da eine Infizierung der Pankreasnekrosen als einer der Hauptrisikofaktoren für einen schweren komplikationsreichen Verlauf und eine deutlich höhere Letalität angesehen wird (BEGER et al., 1986; ISENMANN et al., 1999). Hierbei ist jedoch eine gewisse Patientenselektion im Rahmen der Studienbedingungen und die kleine Gruppengrösse zu berücksichtigen, die die fehlenden Unterschiede zu erklären vermag. Andererseits stehen diese Ergebnisse im Einklang mit neueren Untersuchungen zur Rolle der Nekrose und der Nekroseinfektion bei AP. Verschieden Autoren konnten kürzlich zeigen, dass das frühe bzw. persistierende Organversagen einen wesentlichen Prognosefaktor bei AP darstellt (BUTER et al., 2002; ISENMANN et al., 2001; POVES PRIM et al., 2004), der die Bedeutung lokaler Komplikationen wie der Nekrose bzw. der Nekroseinfektion im Bezug auf die Letalität dieser Erkrankung zu übertreffen scheint (RAU et al., 2006; RUNZI et al., 2005).

4.1.2) HNP1-3-Konzentrationen

Wie anhand von 35 gesunden Versuchspersonen gezeigt werden konnte, wiesen Patienten mit AP deutlich höhere HNP-Plasmaspiegel auf. Dabei liessen sich Unterschiede je nach klinischem Verlauf der Erkrankung nachweisen. Besonders deutlich wurde dies im Vergleich von Patienten mit ödematöser und Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis. Die Werte lagen für Patienten mit NP ab dem dritten Krankheitstag über eine Woche signifikant höher, jedoch konnten Pankreasnekrosen in unserer Studie durch HNP zwar mit einer Sensitivität von 81% bei jedoch nur niedrigen Spezifität von 60% erkannt werden. Es ist bekannt, dass bei der Entstehung von Pankreasnekrosen eine Mediatorkaskade aktiviert wird, die wiederum Einfluss auf Leukozytenrekrutierung aus dem Plasma, Adhäsion von Entzündungszellen und Veränderung der Mikrozirkulation bewirkt (PLUSCZYK et al., 2001; VOLLMAR und MENGER, 2003). Diese Entzündungsantwort war für den Anstieg des HNP bei der NP verantwortlich und trat in demselben Maße nicht bei der AIP auf. Die in der NP Gruppe ebenfalls vertretenen Patienten mit Nekroseinfektion scheinen keinen zusätzlichen Einfluss auf die systemische HNP-Freisetzung zu haben, da sich keine Unterschiede in den Plasmakonzentrationen zwischen Patienten mit steriler und infizierter NP zeigten. Dabei hatten wir erwartet, dass eine Infektion normalerweise zu einer stark vermehrten Rekrutierung von Granulozyten und eine vermehrte Synthese von HNP zur Folge hätte, die dann zu höheren Plasmaspiegeln führen müssten. Wahrscheinlich ist dieser HNP-Anstieg jedoch nur lokal im Gewebe signifikant nachzuweisen und zeigt sich nicht unbedingt in den Plasmaspiegeln, da, wie in einer Studie von Panyutich et al. in vitro gezeigt werden konnte, Defensine in hohen Konzentrationen von Plasmaproteinen gebunden werden und nur ein geringer Teil frei nachweisbar ist. Darüberhinaus korrelierten in vivo die HNP-Spiegel nicht mit der Neutrophilenzahl, und der Autor schloss daraus auf die Freisetzung aus am lokalen Entzündungsgeschehen beteiligten Neutrophilen (PANYUTICH et al., 1993). Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom konnten Konzentrationsunterschiede zwischen Patientengruppen besser durch Defensinbestimmung aus Gewebeproben dargestellt werden (ALBRETHSEN et al., 2006).

Für die Unabhängigkeit der HNP-Plasmaspiegel von einer Nekroseinfektion spricht auch die Tatsache, dass sich diese Infektion in unserer Arbeit im Mittel nach der zweiten Krankheitswoche manifestierte, die signifikanten Unterschiede in den HNP-Konzentrationen zwischen Patienten mit AIP und NP jedoch vor allem zu Beginn der Erkrankung auftraten.

Bei Patienten mit Organversagen waren außer im Falle der pulmonalen Insuffizienz, nur geringe nicht signifikante Unterschiede festzustellen. Patienten mit pulmonaler Insuffizienz zeigten ab dem ersten Krankheitstag signifikant erhöhte Werte bis etwas zum Ende der zweiten Krankheitswoche. Im Vergleich zu anderen Organversagen tritt die pulmonale Insuffizienz häufig in Form eines ARDS schon in der Anfangsphase der akuten Pankreatitis auf und geht wie in einer Studie von Guice et al. am Rattenmodell gezeigt wurde, mit einer dramatischen Erhöhung interstitieller Neutrophilenkonzentration einher (GUICE et al., 1988). Dieses zieht eine Erhöhung lokaler intrabronchialer und plasmatischer Defensinkonzentrationen nach sich, wie in einer klinischen Studie bestätigt werden konnte (ASHITANI et al., 2004). Weshalb diese Unterschiede bei unseren beatmeten Patienten nicht auftraten, ist jedoch unklar.

Um zu klären, wie sich extraabdominale Infektionen und Sepsis auf die HNP-Plasmaspiegel auswirken, haben wir Patienten mit initialer Sepsis und Patienten mit assoziierten extraabdominalen Infektionen (Harnwegsinfekte, Katheterinfektionen, Pneumonien) untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit initialer Sepsis keine erhöhten HNP-Spiegel aufwiesen, im Gegensatz zu Patienten mit assoziierten Infektionen, die höhere Plasmaspiegel besaßen. Dabei ist zu bemerken, dass die Gruppe der Patienten mit extraabdominalen Infektionsherden sehr klein war und dass keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu der schon oben erwähnten klinischen Studie, in der bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zu gesunden Patienten und Patienten mit Meningitis signifikant höhere HNP-Plasmaspiegel gefunden wurden. Interessanterweise konnte eine eingeleitete Antibiotikatherapie die Plasmadefensinspiegel signifikant senken (PANYUTICH et al., 1993). Patienten, die verstarben oder Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom wiesen keine signifikanten Unterschiede und allenfalls gering höhere Plasmaspiegel auf, was mit unseren Ergebnissen in Einklang steht. Auch unsere Patienten mit initialer Sepsis wurden frühzeitig mit Antibiotika behandelt, was die nicht signifikanten Unterschiede bei den Sepsis-Patienten erklären könnte. In einer Studie von Thomas et al. mit pädiatrischen Sepsis-Patienten zeigten sich ebenfalls signifikant höhere Plasma-Defensinspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen und neutropenischen Patienten. Wie in unserer Arbeit gab es keine Korrelation zwischen Defensinspiegeln und Organversagen oder Outcome (THOMAS et al., 2002).

Die Patienten wurden im Median 7 Tage nach Symptombeginn operiert, wenn die Indikation dazu gegeben war. Im Vergleich von prä- und postoperativen HNP-Plasmaspiegeln fanden

wir keinen signifikanten Anstieg am ersten postoperativen Tag, so dass das operative Trauma selbst, sei es nach kleineren Eingriffen wie einer Cholecystectomy oder nach Laparotomie mit Nekrosektomie keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel zu haben scheint.

4.1.3) *BigET-Konzentrationen*

Im Gegensatz zum HNP zeigte das BigET eine nekrotisierende Pankreatitis schlechter an und das auch nur signifikant am Ende der Beobachtungsperiode. Die späte Phase der nekrotisierenden Pankreatitis war bei mehr als einem Drittel unserer NP-Patienten durch das Auftreten von infizierten Nekrosen gekennzeichnet. Viele dieser Patienten entwickelten Organ- bzw. Multiorganversagen.

Während die HNP-Spiegel vermutlich die eigentliche Nekroseentwicklung widerspiegeln und von Organversagen wenig beeinflusst werden, steigt das Big-ET vor allem bei Organversagen und kritischen Krankheitsverläufen in der späten Phase der Erkrankung stark an. Auch in einer Studie von Tschaikowski et al. gingen persistierendes Organversagen und Tod der Patienten mit stetig ansteigenden BigET-Spiegeln im späteren Krankheitsverlauf einher (TSCHAIKOWSKI et al., 2000). Wie in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, führen proinflammatorisch Cytokine, wie TNF- α und Il-1 (MAEMURA et al., 1992; MARSDEEN und BRENNER, 1992), die bei Patienten mit Organversagen in erhöhten Konzentrationen auftreten (HIROTA et al., 2000; ZHANG et al., 1998), und erhöhte Endotoxinspiegel (SUGIURA et al., 1989) zu einer vermehrten Endothelinfreisetzung und könnten so eine Erklärung für diese Beobachtung bieten. Bei Organdysfunktionen von Lunge (GIAID et al., 1993), Nieren (NORD, 1997) und Herzkreislaufsystem (PITTET et al., 1991) konnten erhöhte Endothelin-Spiegel nachgewiesen werden, genauso wie die Injektion von Endothelin Veränderungen, wie Vasokonstriktion und verminderte Organperfusion, in Organen hervorruft, wie sie bei Schock und Organversagen anderer Ursache nachgewiesen werden können (SCHULZ et al., 1995; WEITZBERG, 1993). Darüberhinaus übt Endothelin Einfluss auf das Gerinnungssystem, durch eine Verkürzung der Blutungs- und Gerinnungszeit aus (PIETRASZEK et al., 1996), die zu der bei Organversagen und Schock üblichen Thrombosierung in der Mikrozirkulation führen kann (SCHULZ et al., 1995).

In unserer Arbeit zeigte das Big-ET bei allen Organversagen außer der pulmonalen Insuffizienz signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, nach der zweiten Krankheitswoche. Diese Ausnahme bei der pulmonalen Insuffizienz ist ungewöhnlich und vermutlich zufällig entstanden, da in anderen Studien mit Endothelin bei pulmonaler

Hypertension (GIAID et al., 1993) und ARDS deutliche erhöhte Serumspiegel gefunden wurden und das pulmonale Gefäßbett als Hauptabbauort für Endothelin gilt (WEITZBERG, 1993). So waren bei den Peritonitis-Patienten mit pulmonaler Insuffizienz die Plasmakonzentrationen signifikant erhöht. Beatmete Patienten wiesen ebenfalls signifikant erhöhte Konzentrationen auf. Neben dem vermeintlich schwereren Krankheitsverlauf muss hier auch die vermehrte Bildung von Endothelin unter der Einwirkung der Beatmung (vor allem bei erhöhten Beatmungsdrücken, PEEP) in Erwägung gezogen werden (BARBIERI et al., 2004; LIM und WAGNER, 2003).

Bei renaler Insuffizienz und Hämofiltration oder Dialyse waren die medianen BigET-Konzentrationen stark erhöht. Das renale Gefäßbett gilt Studien zufolge als Hauptumwandlungsort von BigET in Endothelin (HEMSEN et al., 1995). Bei einer Schädigung des Nierenparenchyms ist diese Umwandlung womöglich gestört und die BigET-Konzentration nimmt zu. Eine Behandlung mit Hämofiltration oder Dialyse schien diesen Effekt in unserer Arbeit nicht abzuschwächen, auch hier zeigten sich signifikant erhöhte BigET-Spiegel ab dem fünften Krankheitstag. Womöglich könnte auch die Dialysebehandlung für einen Anstieg, wie von Miyauchi et al. beschrieben, verantwortlich sein (MIYAUCHI et al., 1991), obwohl in anderen Studien eher von einem Abfall von Endothelin und BigET-Spiegeln nach Dialysebehandlung gesprochen wird (OTTOSSON-SEEBERGER et al., 1999).

Es ist bemerkenswert, dass kein BigET-Anstieg in der Anfangsphase im Zusammenhang mit einem SIRS und frühem Organversagen bei unseren Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis auftrat. Es ist bekannt, dass frühes Organversagen bei nekrotisierender Pankreatitis keine praediktive Wertigkeit im Hinblick auf das Versterben des Patienten besitzt, solange es innerhalb von 48 Stunden reversibel ist (BUTER et al., 2002; JOHNSON und ABU-HILAL, 2004), so dass man in unserem Falle überwiegend von der Reversibilität des initialen Organversagens und einem Zusammenhang zwischen maximalen, persistierenden BigET-Spiegeln und schlechtem Outcome für die Patienten ausgehen kann.

Weiterhin ist unklar, weshalb bei unseren Patienten mit infizierten Nekrosen oder initialer Sepsis keine signifikant höheren BigET-Konzentrationen gemessen wurden. So weisen Sepsis-Patienten in anderen Studien signifikant erhöhte Endothelin und BigET-Spiegel auf (PITTET et al., 1991; TSCHAIKOWSKI et al., 2000). Dies ist vermutlich auf Unterschiede in der Endothelinbestimmung (Radioimmunoassay vs. ELISA, Big-ET vs. ET-1), und unterschiedliche Sepsisdefinitionen (Severe Sepsis vs. Sepsis) bei den erwähnten Studien zurückzuführen, sowie auf unsere geringen Patientenzahlen.

Die bei der Pankreatitis gewonnenen Ergebnisse führen zur Frage, ob durch ET-Rezeptorblockade bei diesen Patienten der Übergang von der ödematösen zur nekrotischen Form oder die Entwicklung von Organversagen verhindert werden kann. Vielversprechende Ergebnisse wurden in Studien über Patienten mit pulmonaler Hypertension oder Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erzielt (KIRCHENGAST und LUZ, 2005). Die in experimentellen Studien gewonnenen Ergebnisse bei der Pankreatitis sind widersprüchlich (ANDRZEJEWSKA und DLUGOSZ, 2003; FOITZIK et al., 2001; MARTIGNONI et al., 2004) und klinische Studien liegen zur Zeit noch nicht vor. In experimentellen Studien mit induziertem septischen Schock konnten bei ET-Rezeptorblockade der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden (KREJCI et al., 2003). Die, in anderen Studien zur Unterbrechung der proinflammatorischen Mediatorkaskade, gewonnene Erfahrung, dass sich bei widersprüchlichen Ergebnissen in experimentellen Arbeiten keine Vorteile oder Unterschiede in klinischen Studien zeigen, lässt daher an einen Erfolg eines klinischen Einsatzes einer ET-Rezeptorblockade zweifeln (JOHNSON et al., 2001).

4.1.4) *CRP-Konzentrationen*

Wie in Tabelle 15 gezeigt, war das CRP in der Vorhersage von Komplikationen in dieser Studie den beiden anderen Markern in fast allen Belangen überlegen. Nur in der Vorhersage eines 3-Organversagen, konnte das BigET bessere Ergebnisse liefern. Dabei ist zu berücksichtigen, dass wir in dieser Arbeit nur über eine sehr begrenzte Anzahl von Plasmaproben verfügten, so dass nur beim Vergleich der ödematösen und der nekrotisierenden Pankreatitis mehr als 20 Patienten in den Vergleichsgruppen zur Verfügung standen. Wie beim CRP zeigten BigET sowie HNP1-3 erst am dritten bzw. fünften Krankheitstag signifikante Unterschiede.

4.2) *Peritonitis*

4.2.1) *Krankheitsverlauf und Auftreten von Komplikationen*

Patienten mit fibrinöser Peritonitis hatten prozentual gesehen einen leichteren und komplikationsloseren Verlauf (siehe Tabelle 12 und 13), mit im Median geringeren APACHE II-Werten und einer kürzeren Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- und Normalstation.

Nichtsdestotrotz traten bei diesen Patienten Organversagen und Todesfälle auf. Die Gruppengröße war in diesem Falle zu gering als das man die Ergebnisse verallgemeinern könnte, aber die Sterblichkeit war gegenüber der Gruppe der eitrigen/kotigen Peritonitis leicht erhöht (15% vs. 11%). In einer Studie von Wacha et al. waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Letalität zwischen den verschiedenen Arten der Kontamination (fibrinös, eitrig/kotig) festzustellen. Allerdings wiesen eitrige/kotige Peritonitiden signifikant häufiger infektiöse Komplikationen wie Pneumonien, Wundinfektionen oder Sepsis auf (WACHA et al., 1999). In einer retrospektiven Studie konnten Lamme et al. zeigen, dass Alter, Komorbidität, erhöhte APACHE II-Werte, maschinelle Beatmung, Aufenthalt auf der Intensivstation und Sepsis-bedingte Komplikationen, aber nicht Art und Ausbreitung der Kontamination oder die Ursache der Peritonitis mit erhöhter Letalität einhergehen (LAMME et al., 2004). Bei unseren Patienten fiel das im Median signifikant niedrigere Alter der Patienten mit fibrinöser Peritonitis auf.

In der Gruppe der eitrigen/kotigen Peritonitis ist diese in über der Hälfte der Fälle generalisiert in der Peritonealhöhle anzutreffen. Im Gegensatz zu Patienten mit fibrinöser Peritonitis wiesen einige Patienten bereits primär eine intraperitoneale Abszessbildung auf und 74% der Patienten entwickelten ein Multiorgandysfunktionssyndrom gegenüber 23% in der Vergleichsgruppe mit fibrinöser Peritonitis.

4.2.2) HNP1-3-Konzentrationen

Die Auswertung der HNP1-3-Konzentrationen im Plasma bei Patienten mit fibrinöser und eitriger/kotiger PE und bei Patienten mit und ohne Organversagen zeigte entgegen unseren Erwartungen keine signifikanten Unterschiede. Dabei wird den neutrophilen Granulozyten bei der Entstehung von Organversagen bei septischen Patienten eine Schlüsselrolle zugeschrieben (BROWN et al., 2006). Allerdings wird auch hier auf die Unabhängigkeit von Organversagen und Schweregrad der Erkrankung von der absoluten Neutrophilenanzahl im Serum verwiesen und auf die Tatsache das Organversagen mit Störungen in der Mikrozirkulation des entsprechenden Organs einhergehen und so Neutrophile in einem relativ abgeschlossenen, lokalen Herd akkumulieren und ihre Funktion ausüben. Das gilt besonders für intraabdominelle Infektionen. Es zeigt sich in einer anderen Studie, dass eine Aktivierung und eine vermehrte transkriptorische Aktivität erst beim Eintritt der neutrophilen Granulozyten in das peritoneale Kompartiment bei Peritonitis-Patienten erfolgt und dass bei intraabdominellen Infektionen im Plasma zirkulierende Granulozyten von erhöhten Il-10-

Plasmaspiegeln an einer überschüssenden Aktivierung gehindert werden (HOLZER et al., 2005). Dieses könnte erklären, weshalb es zu keinem signifikanten Anstieg bei den Plasmakonzentrationen kommt.

Lediglich bei Patienten mit extraperitonealem Infektionsherd waren in unsere Studie die HNP-Konzentrationen geringfügig erhöht, wie in Abbildung 36 zu sehen ist. Bei der geringen Zahl der Patienten in dieser Gruppe (n=5), kann dieser Unterschied auch durch Zufall entstanden sein, zeigte sich aber auch bei den Pankreatitis-Patienten. Es stellt sich die Frage ob die spezifischen, intraperitonealen Abwehrmechanismen, wie z.B. der schnelle Einschluss des Entzündungsgeschehens durch Abszessbildung, die Clearance über diaphragmale Stomata und sich anschliessende Lymphbahnen oder die grosse Phagozytosekapazität peritonealer Makrophagen (DUNN et al., 1985), für diese Unterschiede verantwortlich sind und nicht bei Infektionen in anderen Kompartimenten auftreten. Allerdings führt die Clearance intraperitonealer Substanzen und Bakterien normalerweise zu einem Übertritt in den systemischen Kreislauf innerhalb von Minuten (HIGGINS et al., 1930; STEINBERG, 1944). Möglicherweise ist dieses Phänomen nur in den ersten Stunden nach erfolgter Infektion der Peritonealhöhle nachzuweisen und wurde so durch uns in den meisten Fällen nicht mehr erfasst. Da wir keine intraperitonealen Proben auswerten konnten, konnten wir in dieser Arbeit nicht bestätigen dass erhöhte HNP-Konzentrationen vorallem lokal am Ort der Entzündung auftreten.

4.2.3) *BigET-Konzentrationen*

Die BigET-Maximalkonzentrationen waren bei Patienten mit eitrig/kotiger PE gegenüber den Patienten mit fibrinöser PE leicht aber nicht signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu waren bei Organversagen und systemischen Komplikationen die BigET-Konzentrationen im Plasma stark erhöht. Wie bei der akuten Pankreatitis hat die infektiöse Natur und der lokale Krankheitsherd der Peritonitis weniger Einfluss auf die BigET-Spiegel als der systemische Schweregrad und Verlauf der Erkrankung. Eine ähnliche Beobachtung konnte von Lundblad und Giercksky im Rattenmodell gemacht werden (LUNDBLAD und GIERCKSKY, 1995). Es zeigte sich in einer anderen Studie der beiden Autoren, dass die intraperitonealen Konzentrationen von Endothelin und BigET wesentlich grösser sind (LUNDBLAD und GIERCKSKY, 1995) und daher vermutlich nur die Auswertung intraperitonealer Proben eine Unterscheidung zwischen fibrinöser oder eitrig/kotiger Peritonitis erlaubt.

Auch bei der Peritonitis wiesen gerade kritische Patienten und Patienten die an ihrer Erkrankung verstarben die höchsten BigET-Plasmaspiegel ab dem 3. Krankheitstag auf. Bei Patienten mit einem MODS waren schon ab dem ersten Tag die Werte signifikant höher. Das ermöglichte die Vorhersage eines Multiorgandysfunktionssyndroms mit Sensitivitäts- und Spezifitätswerten von über 80% und die Vorhersage des Versterbens des Patienten mit einer Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 83%. Die durchschnittlichen prä- und postoperativen Plasmakonzentrationen des Big-ET unterschieden sich nicht, so dass das operative Trauma keinen direkten Einfluss auf die BigET-Plasmaspiegel zu haben scheint.

Unsere Beobachtungen decken sich mit Aussagen anderer Studien bei kritischen Patienten mit Sepsis und Organversagen. Sanai et al. konnten bei Sepsis-Patienten eine positive Korrelation zwischen Endothelin-Spiegeln und Organ failure Score und erhöhte Endothelin-Spiegel bei Patienten mit ARDS nachweisen (SANAI et al., 1996). In einer Studie von Voerman et al. mit Sepsis-Patienten, zeigte sich eine positive Korrelation von Endothelin-Spiegeln mit dem APACHE II-Score. Ausserdem war in multiplen Regressionsanalysen eine Abhängigkeit von Endothelin zu substituierten Dopamin-Dosen und der Creatinine-Clearance zu finden (VOERMAN et al., 1992). Tschaikowski et al. konnten bei der Messung von BigET-Spiegeln bei Patienten mit Sepsis eine positive Korrelation zwischen BigEt-Plasmaspiegeln und pulmonalarteriellem Druck, pulmonaler Resistence und eine umgekehrte Korrelation zu der Kreatinin-Clearance nachweisen (TSCHAIKOWSKI et al., 2000).

Das was im vorangegangenen Kapitel zur Pankreatitis gesagt wurde, gilt auch hier. Pulmonales, renales und kardiozirkulatorisches Organversagen geht mit erhöhten Endothelinkonzentrationen einher. Dabei bewirken Hypovolemie, erhöhte Katecholaminspiegel, Endotoxine, proinflammatorische Mediatoren eine Freisetzung von Endothelin und seinen Vorstufen. Endothelin wird eine Hauptrolle in der Entstehung von Organversagen im septischen Schock zugeschrieben (WANECEK et al., 2000). Dabei ist zu berücksichtigen das lokal wirkendes Endothelin vermutlich zur Aufrechterhaltung der Perfusion peripherer Organe im Schockgeschehen lebensnotwendig ist (ADAM et al., 2001). Zirkulierendes Endothelin in hohen Konzentrationen oder vermehrte Freisetzung, z.B. aus geschädigten Endothelzellen, übertrifft womöglich die physiologisch notwendige Antwort auf ein Schockgeschehen und hat dann deletäre Folgen.

Beim Vergleich der BigET-Spiegel zwischen der akuten Pankreatitis und der Peritonitis fällt auf, dass bei der Peritonitis maximale Plasmakonzentrationen wesentlich früher auftreten. Die Ursache könnte hier das wesentlich akutere Krankheitsgeschehen bei der Peritonitis sein.

Während sich die Organversagen bei der AP zwischen den initialen Phase und der späten Phase des Krankheitsverlaufes aufteilen.

4.2.4) *CRP-Konzentrationen*

Während das CRP bei der Pankreatitis durchweg die besten Ergebnisse erzielte, konnte dieser Marker bei Peritonitispatienten nicht überzeugen. Lediglich bei der Unterscheidung von fibrinöser und eitriger/kotiger PE liessen sich, ähnlich wie bei der akuten Pankreatitis, Unterschiede erkennen, die mit höheren Plasmakonzentrationen bei Patienten mit eitriger/kotiger Peritonitis einhergingen. Allerdings waren diese Unterschiede bei unseren Gruppengrößen nicht signifikant.

Bei der Erkennung von Organversagen zeigten sich nur nach der zweiten Krankheitswoche einige signifikante Unterschiede, aber vor allem zu Beginn der Erkrankung konnte nicht zwischen Patienten mit oder ohne Organversagen unterschieden werden. Im Vergleich zu den beiden anderen Markern sei hier auch auf die durch die Operation hervorgerufenen Schwankungen in den Serumkonzentrationen hingewiesen, die zwischen dem präoperativen und dem ersten postoperativen und zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag signifikant waren.

4.3) *Schlussfolgerung*

Die durch ROC-Analyse ermittelten Ergebnisse zeigen, dass bei der AP das CRP durchweg die besten Ergebnisse in der Erkennung von lokalen und systemischen Komplikationen liefert. So konnten in unsere Gruppe Pankreasnekrosen mit einer Sensitivität und Spezifität von 77% und multiples Organversagen mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 76% erfasst werden. Das BigET konnte mit einem AUC-Wert von 0,66 kaum zur Vorhersage von Nekrosen eingesetzt werden. Allerdings wies es eine hohe prädikative Wertigkeit sowohl bei der AP als auch bei der Peritonitis bei der Erkennung von persistierendem Organversagen, und hier besonders bei 3-Organversagen (Sens.: 77%, Spez.:100%), und bei der Erkennung des letalen Ausgangs der Erkrankung (Sens.: 78%, Spez.:92%), auf. Die Auswertung der HNP-Werte bei der AP waren eher enttäuschend, da häufig die Spezifität zu gering war. Allerdings konnten mit dem HNP Pankreasnekrosen mit einer hohen Sensitivität (81%) erkannt werden. In größeren Patientenkollektiven sollte diese Fähigkeit des HNP1-3 der Nekroseerkennung überprüft werden.

Keiner der untersuchten Marker konnte eine ausreichend hohe prädiktive Wertigkeit bei der Erkennung von infizierten Nekrosen erreichen. Dabei hatten wir gehofft, mit dem HNP1-3 Unterschiede darzustellen.

Bei der Peritonitis lieferte das BigET bei der Erkennung von systemischen Komplikationen und kritischen Verläufen die besten Ergebnisse, konnte aber nicht zwischen einer fibrinösen und eitrigen/kotigen Peritonitis unterscheiden. Hier lieferte das HNP1-3 bessere Ergebnisse die allerdings häufig durch zu geringe Patientenzahlen das Signifikanzniveau verfehlten. Die Auswertung der CRP-Spiegel war bei der Peritonitis im Gegensatz zur AP enttäuschend. Keine der untersuchten Komplikationen konnte hinreichend gut erkannt werden, und das obwohl uns bei der CRP-Untersuchung die meisten Seren zur Verfügung standen. Außerdem zeigte das CRP Unterschiede in den Plasmakonzentrationen im Vergleich zum BigET erst mit Verspätung nach der 2. Krankheitswoche an, was ein Nachteil bei der Früherkennung von Organinsuffizienzen ist.

Die Fähigkeit von Endothelin und, wie durch uns und andere nachgewiesen, BigET Organversagen und kritischen Verläufen zu erkennen, ist bekannt. In dieser Studie können wir bestätigen, dass unabhängig der zu Grunde liegenden Erkrankung und des Vorliegens von Infektionen, BigET dazu geeignet ist, systemische Komplikationen und kritisch kranke Patienten frühzeitig zu erkennen und so diese Patienten früher einer intensivmedizinischen und/oder kreislaufunterstützenden Maßnahmen zuzuführen. Dieses Ergebnis sollte allerdings in größeren Patientenkollektiven überprüft werden, genauso wie die Tatsache, dass wir möglicherweise mit der Untersuchung des kurzlebigeren Fragments von BigET-1, das wahre Potential diese Marker noch nicht erkennen konnten.

Beim HNP1-3 stellt sich die Frage, ob dieser Marker wirklich geeignet ist, lokale Infektionen durch Untersuchung des Patientenplasmas nachzuweisen und ob sich daraus ein Vorteil im Vergleich zur Auswertung anderer Moleküle, z.B. des CRP, ergibt. Die prädiktive Wertigkeit ist bei unseren Patientenzahlen zu gering und die Streuung innerhalb der Gruppen zu groß. Es ist zu berücksichtigen, dass In-vivo-Studien noch nicht in ausreichend großer Anzahl für dieses Molekül durchgeführt worden sind und noch wenig Erfahrung im Umgang mit diesem Marker bestehen. So ist zu klären, ob Unterschiede in den Plasmakonzentrationen zeitlich nur sehr begrenzt zu erkennen sind, möglicherweise zu einem frühen Zeitpunkt vor Studieneinschluss der Patienten, und ob die Untersuchung von Feinnadelbiopsien der Nekroseareale bei der AP, sowie von intraperitonealen Proben bei der Peritonitis auf HNP-Defensine zur Erkennung von lokalen Komplikationen besser geeignet ist.

5) Literaturverzeichnis

1. Adam D, Evans S, Webb D, Bradbury A (2001) Plasma endothelin levels and outcome in patients undergoing repair of ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Journal of Vascular Surgery* 33: 1242-6
2. Ahlborg G, Ottosson-Seeberger A, Hemsén A, Lundberg J (1994) Big ET-1 infusion in man causes renal ET-1 release, renal and splanchnic vasoconstriction, and increased mean arterial blood pressure. *Cardiovasc Res* 28: 1559-1563
3. Albrethsen J, Møller C, Olsen J, Raskov H, Gammeltoft S (2006) Human neutrophil peptides 1,2 and 3 are biochemical markers for metastatic cancer. *Eur J Cancer* 42: 3057-64
4. Andrzejewska A, Długosz J (2003) The endothelin-1 receptor antagonists ameliorate histology and ultrastructural alterations in the pancreas and decrease trypsinogen activation in severe taurocholate pancreatitis in rats. *Int J Exp Pathol.* 84: 221-9
5. Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, Sano A, Tokojima M, Nakazato M (2004) High concentrations of α -defensins in plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome. *Life Sci.* 75: 1123-1134
6. Balthazar E, Freeny P, van Sonnenberg E (1994) Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 193: 297-306
7. Barbieri A, Siniscalchi A, De Pietri L, Pasetto A, Torsello A, Nollì M (2004) Modifications of plasma concentrations of hormonal and tissue factors during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Int Angiol.* 23: 177-84
8. Barriere S, Lowry S (1995) An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 23: 376-393

9. Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw A, Rattner D (1994) Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 179: 257-263
10. Beger H, Bittner R, Block S, Büchler M (1986) Bacterial contamination of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 49: 433-8
11. Beger H (2003) Natural History of Necrotizing Pankreatitis. *Pancreatology* 3: 93-101
12. Betjes M, Tuk C, Struijk D, Krediet R, Arisz L, Hart M, Beelen R (1993) Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with *Staph. epidermidis*. *J Infect Dis* 168: 1202-1210
13. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, Schein R, Sibbald W (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101: 1644-1655
14. Bradley EI (1993) A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 128: 586-590
15. Brady M, Bhatia M, Christmas S, al. e (2002) Expression of the chemokines MCP-1/JE and cytokine-induced neutrophil chemoattractant iin early acute pancreatitis. *Pancreas* 25: 260-269
16. Brown K, Brain S, Pearson J, Edgeworth J, Lewis S, Treacher D (2006) Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 368: 157-69
17. Buter A, Imrie C, Carter C, Evans S, McKay C (2002) Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 89: 298-302
18. Carballo F, Dominguez-Munoz J, Martinez-Pancorbo C, De la Morena J (1993) Epidemiology of acute pancreatitis. In: Beger H, Büchler M and Malfertheiner P (eds) *Standards in Pancreatic Surgery*. Springer, Berlin, pp 25

19. Corfield A, Cooper M, Williamson R (1985) Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 26: 724-729
20. Daher K, Selsted M, Lehrer R (1986) Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins(?). *Journal of Virology* 60: 1068-74
21. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, de Groote D, Franchimont P, Lamy M (1992) Cytokine Serum Level During Severe Sepsis in Human IL-6 as a Marker of Severity. *Ann Surg* 215: 356-362
22. De Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C, Warner T, Vane J (1988) Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 9797-9800
23. Dunn D, Barke R, Knight N, Humphrey E, Simmons R (1985) Role of Macrophages, Peripheral Neutrophils, and Translymphatic Absorption in Bacterial Clearance from the Peritoneal Cavity. *Infect Immun* 49: 257-264
24. Dupuis J, Goresky C, Fournier A (1996) Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusiv role of ETb-receptors. *J Appl Physiol* 81: 1510-1515
25. Eibl G, Hotz H, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr H, Foitzik T (2000) Effect of endothelin and endothelin receptor blockade on capillary permeability in experimental pancreatitis. *Gut* 46: 390-394
26. Foitzik T, Faulhaber J, Hotz H, Kirchengast M, Buhr H (1997) Endothelin-1 triggert die Ausbildung der schweren akuten Pankreatitis. *Langenbecks Arch Chir* 1: 749
27. Foitzik T, Faulhaber J, Hotz H, Kirchengast M, Buhr H (1998) Endothelin receptor blockade improves fluid sequestration, pancreatic capillary blood flow, and survival in severe experimental pancreatitis. *Ann surgery* 228: 670-675
28. Foitzik T (2001) The enteral factor in pancreatic infection. *Pancreatology* 1: 217-223

29. Foitzik T, Faulhaber J, Hotz H, Kirchengast M, Buhr H (2001) Endothelin mediates local and systemic disease sequelae in severe experimental pancreatitis. *Pancreas* 22: 248-254
30. Giaid A, Yanigisawa M, Langleben D, al. e (1993) Expression of Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 328: 1732-1739
31. Giroir B (1993) Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 21: 780-789
32. Groeneveld A, Hartemink K, de Groot M, Visser J, Thijs L (1999) Circulating Endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock* 11: 160-166
33. Guice K, Oldham K, Johnson K, Kunkel R, Morganroth M, Ward P (1988) Pancreatitis-induced Acute Lung Injury: An ARDS Model. *Ann surgery* 208: 71-7
34. Gukovsky I, Gukovskaya A, Blinmann T, Zaninovic V, Pandol S (1998) Early NF-kappa B activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 275: G1402-1414
35. Hall J, Heel K, Papadimitriou J, Platell C (1998) The Pathobiology of Peritonitis. *Gastroenterology* 114: 185-196
36. Hensen A, Ahlborg G, Ottosson-Seeberger A, Lundberg J (1995) Metabolism of Big endothelin-1 (1-38) and (22-38) in the human circulation in relation to production of endothelin-1 (1-21). *Regulatory Peptides* 55: 287-297
37. Higgins G, Beaver M, Lemon W (1930) Phrenic neurectomy and peritoneal absorption. *Am J Pathol.* 45: 137-157
38. Hildebrand P, Mrozinski J, Mantey S, Patto R, Jensen R (1993) Pancreatic acini possess endothelin receptors whose internalization is regulated by PLC-activating agents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 264: G984-G993

39. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T, Shimada S, Egami H, Yamaguchi Y, Ikei S, Okajima T, Okamoto K, Ogawa M (2000) Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 21: 141-6
40. Holzer K, Schübel F, Konietzny P, Wilhelm K, Bechstein W, Henrich D (2005) Interleukin 8 mRNA gene expression in peripheral and intra-abdominal neutrophils during human secondary peritonitis. *Shock* 23: 501-506
41. Holzheimer R, Schein M, Wittmann D (1995) Inflammatory Response in Peritoneal Exudate and Plasma of Patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary Peritonitis. *Arch Surg* 130: 1314-1320
42. Isenmann R, Rau B, Beger H (1999) Bacterial Infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 86: 1020-4
43. Isenmann R, Rau B, Beger H (2001) Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 22: 274-8
44. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H, Date Y, Nishi Y, Inoue K, Wada A, Hirayama T, Nakazato M, Kohno S (2004) Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 99: 1916-23
45. Iwasaki S, Homma T, Matsuda Y, Kon V (1995) Endothelin receptor subtype B mediates autoinduction of endothelin-1 in rat mesangial cells. *J Biol Chem* 270: 6997-7003
46. Johnson C, Baldessarre J, Levison M (1997) Peritonitis: Update on Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Infect Dis.* 24: 1035-45
47. Johnson C, Kingsnorth A, Imrie C, McMahon M, Neoptolemos J, McKay C, Toh S, Skaife P, Leeder P, Wilson P, Larvin M, Curtis L (2001) Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the

- treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 48: 62-9
48. Johnson C, Abu-Hilal M (2004) Persistent organ failure during the first week as a marker of fatale outcome in acute pancreatitis. *Gut* 53: 1340-4
49. Karamarkovic A, Radenkovic D, Milic N, Bumbasirevic V, Stefanovic B (2005) Protein C as early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg* 29: 759-765
50. Kimura S, Kasuya Y, Sawamura T, Shinimi O, Sugita Y, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T (1989) Conversion of big endothelin-1 to 21-residue endothelin-1 is essential for expression of full vasoconstrictor active structur-activity relationships of big endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: S5-S7
51. Kirchengast M, Luz M (2005) Endothelin Receptor Antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 45: 182-191
52. Klar E, Messmer K, Warshaw A, Herfarth C (1990) Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg.* 77: 1205
53. Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmermann J (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-29
54. Knoefel W, Kollias N, Warshaw A, Waldner H, Nishioka N, Rattner D (1994) Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat. *Surgery* 116: 904-913
55. Krejci V, Hildebrand L, Erni D, Sigurdsson G (2003) Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 31: 203-210
56. Lamme B, Boermeester M, Reitsma J, Mahler C, Obertop H, Gouma D (2002) Meta-analysis of relaparotomy for secondary peritonitis. *Br J Surg.* 89: 1516-1524

57. Lamme B, Boermeester M, Belt E, van Till J, Gouma D, Obertop H (2004) Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg.* 91: 1046-1054
58. Lehrer R, Barton A, Daher K, Harwig S, Ganz T, Selsted M (1989) Interaction of human defensins with *Escherichia coli*. Mechanisms of bactericidal activity(?). *J Clin Invest* 84: 553-61
59. Levy O, Ooi C, Weiss J, Lehrer R, Elsbach P (1994) Individual and synergistic effects of rabbit granulocytes proteins on *Escherichia coli*. *J Clin Invest* 94: 672-682
60. Lichtenstein A, Ganz T, selsted M, Lehrer R (1986) In vitro tumor cell cytotoxicity mediated by peptide defensins of human and rabbit granulocytes(?). *Blood* 68: 1407-10
61. Lim L, Wagner E (2003) Airway distension promotes leukocyte recruitment in rat tracheal circulation. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1068-74
62. Lundberg A, Eubanks JJ, Henry J, al. e (2000) Trypsin stimulates production of cytokines from peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Pancreas* 21: 41-51
63. Lundblad R, Giercksky K (1995) Endothelin concentrations in experimental sepsis: profiles of big endothelin and endothelin 1-21 in lethal peritonitis in rats. *Eur J Surg* 161: 9-16
64. Lundblad R, Giercksky K (1995) Effect of volume support, antibiotic therapy, and monoclonal antiendotoxin antibodies on mortality rate and blood concentrations of endothelin and other mediators in fulminant intra-abdominal sepsis in rats. *Crit Care Med* 23: 1382-90
65. Maemura K, Kurihara H, Morita T, Oh-hashii Y, Yasaki Y (1992) Production of endothelin-1 in vascular endothelial cells is regulated by factors associated with vascular injury. *Gerontology* 38: 29-35

66. Malangoni M (2003) Current concepts in peritonitis. *Current Gastroenterology Reports* 5: 295-301
67. Marsdeen P, Brenner B (1992) Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF alpha. *Am J Physiol* 262: 854-861
68. Marshall J, Maier R, Jimenez M, Dellinger E (2004) Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence -based review. *Crit Care Med* 32: S513-S526
69. Martignoni M, Ceyhan G, Ayuni E, Kondo Y, Zimmermann A, Buchler M, Friess H (2004) Endothelin receptor antagonists are not beneficial in the therapy of acute experimental pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir* 389: 184-92
70. Menger M, Plusczyk T, Vollmar B (2001) Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8: 187-194
71. Michael J, Markewitz B (1996) Endothelins and the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 555-581
72. Miyauchi T, Sugishita Y, Yamaguchi I, Ajisaka R, Tomizawa T, Onizuka M, Matsudo M, Kono I, Yanagisawa M, Goto K, Suzuki N, Matsumoto H, Masaki T (1991) Plasma concentrations of endothelin-1 and endothelin-3 are altered differently in various pathophysiological conditions in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 17: 394-397
73. Müller J, Yoshida T (1995) Interaction of murine peritoneal leukocytes and mesothelial cells: In vitro model to survey cellular events on serosal membranes during inflammation. *Clin Immunol Immunopathol* 75: 231-238
74. Newman S, Gootee L, Gabay J, Selsted M (2000) Identification of Constituents of human neutrophil azurophil granules that mediate Fungistasis against *Histoplasma capsulatum*. *Infection and Immunity* 68: 5668-5672
75. Nord E (1997) Role of endothelin in acute renale failure. *Blood Purif.* 15: 273-285

76. Nyström P, et al (1990) Proposed Definitions for Diagnosis, Severity Scoring, Stratification, and Outcome for Trials on Intraabdominal Infection. *World J Surg* 14: 148-158
77. Ottosson-Seeberger A, Ahlborg G, Hemsén A, Lundberg J, Alvestrand A (1999) Hemodynamic effects of endothelin-1 and big endothelin-1 in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 1037-1044
78. Panyutich A, Panyutich E, Krapivin V, Baturevich E, Ganz T (1993) Plasma defensin concentrations are elevated in patients with septicemia or bacterial meningitis. *J Lab Clin Med* 122: 202-7
79. Patel R, Deen K, Youngs D, Warwick J, Keighley M (1994) Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 81: 1306-1308
80. Pietraszek M, Chabielska E, Azzadin A, Pawlak R, Buczek W (1996) Effect of endothelin-1 on some hemostatic parameters in normotensive rats. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 84: 329-330
81. Pittet J, Morel D, Hemsén A, Gunning K, Lacroix J, Suter P, Lundberg J (1991) Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis. *Ann Surg* 213: 261-264
82. Plusczyk T, Bersal B, Menger M, Feifel G (2001) Differential effects of ET-1, ET-2, and ET-3 on pancreatic microcirculation, tissue integrity, and inflammation. *Dig Dis Sci* 46: 1343-1351
83. Poves Prim I, Fabregat Pous J, Garcia Borobia F, Jorba Martí R, Figueras Felip J, Jaurrieta Mas E (2004) Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 96: 705-9, 709-13

84. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger H (2000) The Clinical Value of Procalcitonin in the Prediction of Infected Necrosis in Acute Pancreatitis. *Intensive Care Med* 26: 159-164
85. Rau B, Schilling M, Beger H (2004) Laboratory Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis* 22: 247-257
86. Rau B, Bothe A, Kron M, Beger H (2006) Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 1053-61
87. Rau B, Frigerio I, Büchler M, Wegscheider K, Bassi C, Poulakkainen P, Beger H, Schilling M (2007) Evaluation of Procalcitonin (PCT) for predicting septic multi-organ-failure and overall prognosis in secondary peritonitis. A prospective international multicenter study. *Arch Surg*
88. Rau B, Kempainen E, Gumbs A, Büchler M, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen P, Beger H (2007) Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by Procalcitonin (PCT): A prospective international multicenter study. *Ann Surg* 245
89. Reith H, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A (2000) Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 26: 165-169
90. Riché F, Cholley B, Panis Y, Laisné M, Briard C, Graulet A, Guéris J, Valleur P (2000) Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 28: 433-437
91. Runzi M, Niebel W, Goebell H (2005) Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necrosis. *Pancreas* 30: 195-199
92. Sanai L, Haynes W, MacKenzie A, Grant I, Webb D (1996) Endothelin production in sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 22: 52-56

93. Schoonjans F, Zalata A, Depuydt C, FH C (1995) MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Comp Meth Prog Biomed* 48: 257-62
94. Schulz E, Ruschitzka F, Lueders S, Heydenbluth R, Schrader J, Muller G (1995) Effects of endothelin on hemodynamics, prostaglandins, blood coagulation and renal function. *Kidney Int.* 47: 795-801
95. Steer M (1993) Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go V, Dimagno E, Gardner J, Lebenthal E, Reber H and Scheele G (eds) *The Pancreas: biology, pathobiology, and disease*. Raven Press, New York, pp 581-591
96. Steinberg B (1944) *Infections of the peritoneum*. Paul Hoeber Inc., New York
97. Sugiura M, Inagami T, Kon V (1989) Endotoxin stimulates endothelin-release in vivo and in vitro as determined by radioimmunoassay. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161: 1220-1227
98. Tenner S, Sica G, Hughes M (1997) Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 113: 899-903
99. Thomas N, Carcillo J, Doughty L, Sasser H, Heine P (2002) Plasma concentrations of defensins and lactoferrin in children with severe sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 21: 34-38
100. Tschaikowski K, Sägner S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J (2000) Endothelin in septic patients: Effects on cardiovascular and renal function and ist relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 28: 1854-1860
101. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay C, Lankisch P, Carter R, Di Magno E, Banks P, Whitcomb D, Dervenis C, Ulrich C, Satake K, Ghaneh P, Hartwig W, Werner J, McEntee G, Neoptolemos J, Büchler M (2002) IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2: 565-573
102. UK_Working_Party_on_Acute_Pancreatitis (2005) UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 54: 1-9

103. Voerman H, Stehouwer C, van Kamp G, Strack van Schijndel R, Groeneveld A, Thijs L (1992) Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med* 20: 1097-1101
104. Vollmar B, Menger M (2003) Microcirculatory dysfunction in acute pancreatitis. A new concept of pathogenesis involving vasomotion-associated arteriolar constriction. *Pancreatology* 3: 181-90
105. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C, Group atPS (1999) Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. *Langenbecks Arch Chir* 384: 24-32
106. Wagner O, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny P, Schneider B, Waldhausl W, Binder B (1992) Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 267: 16066-16068
107. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A (2000) The endothelin system in septic and endotoxin shock. *European Journal of Pharmacology* 407: 1-15
108. Weitzberg E (1993) Circulatory responses to endothelin-1 and nitric oxide with special reference to endotoxin shock and nitric oxide inhalation. *Acta Physiol Scand Suppl.* 611: 1-72
109. Werner J, Rivera J, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A (1997) Differing roles of nitric oxide in the pathogenesis of acute edematous versus necrotizing pancreatitis. *Surgery* 121: 23
110. Werner J, Z'graggen K, Fernandez-del castillo C, Lewandrowski K, Compton C, Warshaw A (1999) Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann surgery* 229: 834-840
111. Whitcomb D, Gorry M, Preston R (1996) Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14: 141

112. Wilcox C, Dismukes W (1987) Spontaneous bacterial peritonitis: a review of Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 66: 447-56
113. Wimley W, Selsted M, White S (1994) Interactions between human defensins and lipid bilayers: evidence of formation of multimeric pores. *Protein Science* 3: 1362-73
114. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yasaki Y, Goto K, Masaki T (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415
115. Zhang B, Huang Y, Chen Y, Yang Y, Hao Z, Xie S (1998) Plasma tumor necrosis factor-alpha, its soluble receptors and interleukin-1beta levels in critically burned patients. *Burns* 24: 599-603

A) Danksagung

Frau PD Dr. med. Bettina Rau möchte ich für die langjährige und geduldige Betreuung trotz Auszeiten und anderer Hindernisse, wie Staatsexamen, Praktika im Ausland, Familiengründung, usw., danken.

OA Dr. Gerald Steinbach und der Abteilung für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Ulm danke ich für die HNP-Bestimmung

Frau Manuela Seidelmann gilt ein besonders großer Dank, da sie mir mit ihrer Erfahrung bei der Laborarbeit eine große Hilfe war.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Michael Bauer und sein Team der Anästhesie des Universitätsklinikums in Jena, wo ein Teil der BigET-Plasmaproben ausgewertet wurde.

Schließlich danke ich all diejenigen die mir in dieser Zeit zur Seite standen und mich motiviert haben:

Meine Frau und meine Tochter,

Meine Eltern, mein Bruder, meine Großmutter, meine Onkel und Tanten,

in besonderer Weise, Mein Schwiegervater, und meine Schwiegermutter auch,

Meine Schwager und Schwägerinnen und der Rest der Familie,

Meine Freunde,

Die Kollegen der Urologie und der Viszeralchirurgie im CHR de Metz-Thionville

B) Lebenslauf

Name : König
Vorname : Benjamin
Geboren: 02.08.1976 in Aurich
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Hans-Jürgen König, Diplom-Sozialpädagoge
 Susanne König, geb. Meyer, Lehrerin

Schullaufbahn:

1983 – 1987: Grundschule Upstalsboom Aurich/Haxtum
 1987 – 1996: Integrierte Gesamtschule Aurich-West
 06/1996: Abitur

Zivildienst:

08/1996 – 09/1997: Rettungsdienst des Landkreises Aurich

Studium:

04/1998: Beginn des Medizinstudiums an der Georg-August-Universität in Göttingen
 03/2000: Physikum
 03/2001: 1. Staatsexamen
 09/2001 – 08/2002: Auslandsstudium im Rahmen des Erasmus-Programmes an der Universität Victor Ségalen 2 in Bordeaux
 10/2002 Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
 03/2004: 2. Staatsexamen
 04/2004 – 08/2004: PJ-1. Terial: Chirurgische Klinik in Homburg/Saar
 08/2004 – 12/2004: PJ-2. Terial: Urologie, Universitätsklinikum von Nancy-Brabois
 12/2004 – 03/2005: PJ-3. Terial: Innere Medizin, Universitätsklinikum von Nancy- Brabois
 05/2005: 3. Staatsexamen

Promotion: „Die Rolle des Big-Endothelin-1 und HNP1-3 im Vergleich zum CRP zur Vorhersage lokaler und systemischer Komplikationen bei akuter Pankreatitis und Peritonitis“ in der Viszeralchirurgischen Abteilung in Homburg/Saar unter der Leitung von PD Dr. Rauh

Praktische Erfahrung:

08/1996 – 09/1997: Rettungssanitäterausbildung
 10/1997 - 03/1998: privater Krankentransport
 04/2004 – 08/2004: PJ-1. Terial: Chirurgische Klinik in Homburg/Saar
 08/2004 – 12/2004: PJ-2. Terial: Urologie, Universitätsklinikum von Nancy-Brabois
 12/2004 – 03/2005: PJ-3. Terial: Notfallaufnahme (Innere Medizin) und Kardiologie, Universitätsklinikum von Nancy- Brabois
 seit 09/2005: „Faisant Fonction d’Interne“ in der Urologie und Viszeralchirurgie im CHR Metz-Thionville

Nancy, den 26.06.07