

Aus dem Zentrum für klinisch-theoretische Medizin
des Instituts für Immunologie
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer

EINE UNTERSUCHUNG VON 11 SERUMMARKERN BEI DER AKUTEN
PANKREATITIS, DER CHRONISCHEN PANKREATITIS UND DEM
PANKREASKARZINOM

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Michael Groening

aus Flensburg

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
Der Universität Hamburg am:

10.02.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Professor Dr. H. Kalthoff

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Professor Dr. W. Schmiegel

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Professor Dr. A. de Weerth

(Professor. Dr. F. U. Beil, stellvertr. Mitglied f. die mündl. Prüfung)

Datum der Prüfung:

24.08 2005

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>SEITE</u>
1.	<u>Einleitung</u> 1
1.1.	Fragestellung der Arbeit..... 9
1.2.	Studienaufbau..... 10
1.3.	Patienten..... 11
1.4.	Referenzgruppe..... 13
1.5.	Dokumentation..... 13
2.	<u>Material und Methoden</u> 14
2.1.	Behandlung der Blutproben..... 14
2.2.	Bestimmung von IL-1 β , IL-1 RA, TNF- α , TNF- β , sTNF-R p55, sTNF-R p75, IL-6, IL-8, sIL-2R, sICAM-1, sCD14..... 14
2.2.1.	IL-1 β 14
2.2.2.	IL-1 RA..... 15
2.2.3.	TNF- α 16
2.2.4.	TNF- β 16
2.2.5.	sTNF-R p55..... 16
2.2.6.	sTNF-R p75..... 17
2.2.7.	IL-6..... 17
2.2.8.	IL-8..... 17
2.2.9.	sIL-2R..... 17
2.2.10.	sICAM-1..... 18
2.2.11.	sCD14..... 18
3.	<u>Ergebnisse</u> 19
3.1.	Die Zytokine im Verlauf der akuten Pankreatitis..... 20
3.1.1.	Die Unterteilung nach klinischem Schweregrad..... 20
3.1.1.1.	IL-1 β 20
3.1.1.2.	IL-1 RA..... 22
3.1.1.3.	Der Vergleich IL-1 β /IL-1RA..... 24
3.1.1.4.	TNF- α 24
3.1.1.5.	TNF- β 26
3.1.1.6.	sTNF-R p55..... 28
3.1.1.7.	sTNF-R p75..... 30

3.1.1.8.	IL-6.....	32
3.1.1.9.	IL-8.....	34
3.1.1.10.	sIL-2 R.....	35
3.1.1.11.	sICAM-1.....	36
3.1.1.12.	sCD14.....	38
3.1.2.	Die Unterteilung der akuten Pankreatitiden nach ihrer Ursache ...	40
3.1.2.1.	IL-1 β	40
3.1.2.2.	IL-1 RA.....	43
3.1.2.3.	TNF- α	45
3.1.2.4.	TNF- β	47
3.1.2.5.	sTNF-R p55.....	49
3.1.2.6.	sTNF-R p75.....	51
3.1.2.7.	IL-6.....	53
3.1.2.8.	IL-8.....	54
3.1.2.9.	sIL-2 R.....	55
3.1.2.10.	sICAM-1.....	57
3.1.2.11.	sCD14.....	59
3.2.	Die Zytokine bei akuter Pankreatitis, chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom.....	61
3.2.1.	IL-1 β	61
3.2.2.	IL-1 RA.....	63
3.2.3.	TNF- α	64
3.2.4.	TNF- β	66
3.2.5.	sTNF-R p55.....	67
3.2.6.	sTNF-R p75.....	68
3.2.7.	IL-6.....	70
3.2.8.	IL-8.....	71
3.2.9.	sIL-2 R.....	72
3.2.10.	sICAM-1.....	73
3.2.11.	sCD14.....	75
4.	<u>Diskussion</u>	77
5.	<u>Zusammenfassung</u>	106
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	107
7.	<u>Abkürzungen</u>	122

1. EINLEITUNG

In Deutschland tritt die akute Pankreatitis mit einer Inzidenz von ca. 20 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner auf (1). Sie ist zu ca. 40-50% biliärer und zu 30-40% alkoholtoxischer Genese. In 10-20% liegen andere Ursachen vor, z.B. virale Infektionen (Mumps, Coxsackie-Viren), Stoffwechselstörungen oder post ERCP. In einem Teil der Fälle bleibt die Ursache unbekannt (2,3). Die Erkrankung zeichnet sich dadurch aus, dass sich ihr Verlauf nur schwer prognostizieren lässt. Die Erkrankung verläuft überwiegend mild als selbstlimitierende, ödematöse Entzündung mit guter Prognose. Doch schon bei diesen milden Verläufen zeigen sich bei einem Teil der Patienten leichte systemische Auswirkungen der Erkrankung, z.B. eine klinisch kaum merkliche Abnahme der Sauerstoffsättigung als Ausdruck einer pulmonalen Mitbeteiligung (4-6). Die Ausweitung von einer lokalen zu einer schweren systemischen Erkrankung ist eine Besonderheit der Pankreatitis: 10-20% der Erkrankungen zeigen einen schweren Verlauf mit systemischen Komplikationen und hoher Letalität (7-10). Dieser Verlauf gleicht der Sepsis oder dem schweren Verbrennungstrauma (11,12). Warum ein Teil der Erkrankungen diesen Verlauf nimmt, ist nicht bekannt. Bei der schweren Pankreatitis findet sich meistens, aber nicht immer, eine Parenchymnekrose (2,13). Die Gesamtletalität beider Formen liegt zwischen 2-9% wobei diese bei der schweren Pankreatitis bis zu 30% betragen kann. Diese Letalität teilt sich in Früh- (innerhalb der ersten Woche) und Spätletalität (nach der ersten Woche). Erstere in der Regel als Folge eines ARDS mit Multiorganversagens (MOF), letztere durch septische Komplikationen, z.B. infizierte Nekrosen, Abszesse oder infizierter Aszites (7), die zum MOF führen. Mit ca. 60% überwiegt die Frühletalität (2, 4,8,9,14). Die Vorgänge beim nicht septischen Organversagen wurden als Hyperinflammation beschrieben und als systemische inflammatorische

Antwort (SIRS = systemic inflammatory response syndrome) bezeichnet (10, 11,15). Beim SIRS finden sich aktivierte Leukozyten in der Zirkulation und in entfernten Organen, die für die Schäden, z.B. in der Lunge verantwortlich gemacht werden (16,17). Das ARDS beim SIRS unterscheidet sich nicht vom ARDS bei Sepsis oder Verbrennung, nur dass es bei der Pankreatitis typischerweise erst mit einigen Tagen Latenz auftritt. Diese Latenzphase ist ein mögliches therapeutisches Fenster (10), weswegen eine frühe Identifikation möglicher Risikopatienten sehr wichtig ist. Der klinische Untersuchungsbefund bei Aufnahme des Patienten und die üblichen laborchemischen Parameter, v.a. die Serumamylase und -lipase, eignen sich zwar gut zur Diagnose der Pankreatitis, lassen aber keine sichere Differenzierung zwischen leichter und schwerer Form zu. Auch die Höhe des C-reaktiven Proteins lässt keinen sicheren Rückschluss auf Schwere und Verlauf der Erkrankung zu (7). Außerdem erreicht es erst mit bis zu 48-stündiger Latenz sein Maximum im Serum (9). Die Aussagekraft eines erhöhten Blutzuckerspiegels ist umstritten (18). So ist man weiterhin auf bildgebende Verfahren angewiesen, in der Regel die Sonographie und die Kontrastmittelverstärkte Computertomographie, um das Ausmaß der Entzündung und eventuelle Nekrosen festzustellen. Die Ergebnisse der Sonographie sind jedoch selten zufrieden stellend, da bei einem häufigen begleitenden Ileus bzw. Subileus das Abdomen luftüberlagert ist, und damit eine genaue Beurteilung des Pankreas nicht möglich ist (7,9). Ein CT ist teuer und in manchen Kliniken auch heute noch nicht vorhanden. Außerdem liefert das CT erst am dritten Tag der Erkrankung die sichersten Ergebnisse (13). Die alkoholtoxische Pankreatitis verläuft tendenziell schwerer als Pankreatitiden anderer Ursache (19), und auch ein hoher Body-Mass-Index gilt als wahrscheinlicher Risikofaktor (7).

In den letzten 20 Jahren hat es daher zahlreiche Bemühungen gegeben, anhand laborchemischer, bildgebender und klinischer Daten Punkteschemata

zu entwickeln, mit deren Hilfe sich bereits frühzeitig der Schweregrad einer Pankreatitis sicher diagnostizieren lässt. Dies sollte dazu beitragen, eine Indikation zu intensivmedizinischer Behandlung oder operativer Intervention so früh wie möglich stellen zu können, denn bis heute gibt es keine gezielte Therapie der Pankreatitis, und die in den letzten Jahren abnehmende Letalität der Erkrankung ist im wesentlichen auf Fortschritte in der Intensivmedizin zurückzuführen (8). In der Tat gibt es mehrere Punktesysteme: die geläufigsten sind der Balthazar-CT-Score (20), der APACHE-II-Score (21), der modifizierte Ranson-Score (22), die Glasgowkriterien (23) und die Atlantakriterien (24). Für klinische Studien wird in der Mehrzahl der Publikationen der APACHE-II-Score verwendet. Im klinischen Alltag haben sich diese Scores jedoch nicht durchgesetzt, denn sie erfordern einen erheblichen Aufwand und eine große Anzahl technischer und laborchemischer Untersuchungen und sind trotz allem nur hinreichend genau. Die Glasgowkriterien und der Ranson-Score haben außerdem den Nachteil, erst nach 48 Stunden eine Aussage zuzulassen. So werden die Scoresysteme zwar weiterhin empfohlen, jedoch nur unter Vorbehalt (2, 3,7,8,13,25). C.W. Imrie, der Verfasser der Glasgowkriterien, geht selbst soweit zu sagen, dass ein erfahrener Arzt den Schweregrad einer Pankreatitis anhand klinischer Parameter genauso gut beurteilen kann wie alle Scoresysteme (26).

Die Bestimmung von CRP und das Kontrastmittelgesteuerte CT gelten deshalb weiterhin, trotz o.g. Nachteile, als diagnostischer Goldstandard zur Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis (7,13,25). Die Suche nach genaueren frühen Parametern geht aber weiter.

In den letzten 15 Jahren rückten mit zunehmenden Erkenntnissen in der Immunologie die Zytokine immer mehr in den Blickpunkt der klinischen Forschung. Diese erstmals 1976 beschriebenen zellulären Signalstoffe wurden zunächst in T-Zellkulturen nachgewiesen. Der Begriff Zytokine leitet

sich aus dem Griechischen ab und bedeutet „sich zwischen den Zellen bewegend“. Rasch kam es zur Isolierung immer weiterer dieser hormonähnlichen Faktoren, die im Organismus im Pico- bzw. Nanogrammereich wirksam sind und sich durch ausgeprägten Pleiotropismus (27) auszeichnen. Diese hochaktiven Mediatoren werden funktionell als Interleukine (inzwischen über 30 identifiziert), Interferone, Tumornekrosefaktoren, Chemokine, Wachstumsfaktoren und Koloniestimulierende Faktoren klassifiziert. Eine rein funktionelle Klassifikation der verschiedenen Zytokine wie diese ist jedoch schwierig, da jedes Zytokin, im Gegensatz zu einem Hormon, mehrere Wirkungen entfalten kann. Es gibt daher auch eine strukturelle Klassifikation (27). Die Zytokine entstammen vielfältigen Ursprungszellen. Es sind in erster Linie Makrophagen, Monozyten, Neutrophile und Lymphozyten, aber auch Fibroblasten, Endo- und Epithelzellen, und glatte Muskelzellen. Genauso mannigfaltig sind die Zielzellen: Es ist davon auszugehen, dass jede Körperzelle auf die Stimulation mit einem Zytokin reagiert. Zytokine haben wesentlichen Einfluss bei der Ontogenese, der Gewebereparatur, der Immunabwehr, der Entzündung, der Kontraktilität in Herz und Gefäßen und des Zellsterbens. Dabei erfolgt die Reaktion der Zielzelle über die Bindung an spezifische, membrangebundene Rezeptoren. Manche dieser Rezeptoren sind als lösliche Bindungsproteine im Plasma nachzuweisen. Die zytokinvermittelten Signale unterliegen einer Kaskadenreaktion mit aktivierenden und hemmenden gegenseitigen Einflüssen (27). Die unterschiedlichen Wirkweisen bei den verschiedenen Erkrankungen und Zielzellen sind nur unvollständig bekannt. Klassisch ist die Aktivierung der Zytokinkaskade nach Exposition von mononukleären Zellen mit Endotoxin, welches zu einer schnellen nachfolgenden Freisetzung von IL-1 β , TNF- α und IL-6 führt. Am Ende dieser Reaktion stehen die hepatozelluläre Freisetzung von C-reaktivem Protein und die zentrale Hochregulierung der

Körpertemperatur. Entsprechend ihrer hohen biologischen Aktivität ist die Halbwertszeit der Zytokine extrem kurz.

Diese Erkenntnisse führten 1991 zu ersten Untersuchungen über die Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-8 bei akuten Pankreatitiden (28,29). Die damaligen Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass der Schweregrad einer Pankreatitis mit der Höhe des Serumspiegels dieser Zytokine korreliert. Diese Ergebnisse gaben den Anlass, im Serum von Patienten mit akuter Pankreatitis ein erweitertes Spektrum an Zytokinen und löslichen Zytokinrezeptoren zu untersuchen, und zwar Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), den Tumor-Nekrose-Faktor- β (TNF- β , Synonym: Lymphotoxin (LT α)), den löslichen TNF-Rezeptor p55 (sTNF-R p55), den löslichen TNF-Rezeptor p75 (sTNF-R p75), Interleukin-1 β (IL-1 β), den löslichen Interleukin-1 Rezeptorantagonisten (IL-1 RA), den löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), sowie das lösliche Intercellular-adhesion-molecule-1 (sICAM-1) und das lösliche Monozyten-Glycoprotein-Antigen sCD14. Letztere sind keine Zytokine, doch spielen auch sie eine Rolle bei der zytokinvermittelten inflammatorischen Reaktion.

Interleukin-1 β wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen der unterschiedlichsten Lokalisation (Alveolar-, Kupfer'sche Sternzellen, adhärente Peritonealzellen), Monozyten und polymorphkernigen Neutrophilen gebildet. Andere Quellen sind u. a. Endothelzellen und Fibroblasten. Es besitzt ein weites Spektrum biologischer Aktivität. Seine Produktion wird durch andere Zytokine, Endotoxine und andere Antigene induziert. Es stimuliert T-Helfer-Zellen zur Produktion von Interleukin-2, fördert die Proliferation von B-Zellen und regt die Produktion von Immunglobulinen an. Es wirkt antiproliferativ auf verschiedene Tumorarten und unterstützt die durch Monozyten vermittelte Tumortoxizität. IL-1 β ist

ein proinflammatorisches Zytokin und induziert mit TNF die Freisetzung von Interleukin-6 und weiteren Zytokinen und dadurch die hepatische Bildung von Akute-Phase-Proteinen und die zentrale Hochregulation der Körpertemperatur (30). Es ist mit TNF- α das erste Zytokin und damit ein Trigger der Zytokinkaskade. Seine Wirkung wird durch membrangebundene Rezeptoren vermittelt (31).

Der Interleukin-1-Rezeptorantagonist wird von denselben Zellen sezerniert, die auch IL-1 produzieren. Es bindet mit der gleichen Affinität kompetitiv an den IL-1-Rezeptor, ohne selbst Agonist zu sein (30). In tierexperimenteller Endotoxinämie kommt es zu einem dem IL-1-Anstieg proportionalen Anstieg von IL-1 RA innerhalb der ersten Stunden (32). Der lösliche Rezeptor dient als Regulator der im Organismus wirksamen Aktivität von IL-1: Im Rattenmodell ist es gelungen, die Letalität der nekrotisierenden Pankreatitis durch frühzeitige Gabe von IL-1 RA zu senken (33,34).

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha wird von Makrophagen, T-Zellen und Natural-Killer-Zellen nach Stimulation mit Endotoxin und IL-1 β gebildet. Aber auch andere Zellen, Fibroblasten und glatte Muskelzellen sind in der Lage, TNF- α zu produzieren. Die Produktion wird u. a. von IL-6 inhibiert (30). TNF- α bindet an verschiedene spezifische Rezeptoren (35-37). Sein Wirkspektrum ist breit. In vitro führt es zur Zytolyse zahlreicher Tumorzelllinien. Als präinflammatorisches Zytokin führt es, mit IL-1 β , zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Endothels, zu Gerinnungsveränderungen bis zur disseminierten intravasalen Gerinnung beim septischen Schock. Es wirkt stark chemotaktisch auf Neutrophile und ist für die normale Immunantwort notwendig. Eine Überexpression führt jedoch zu pathogenen Effekten (30). Im Mausmodell führt die akute Pankreatitis zur TNF-Genexpression (38) und Produktion (39).

Tumor-Nekrose-Faktor- β (TNF β) wird nur von aktivierten Lymphozyten produziert. Auch TNF- β hat zytolytische Aktivität auf Tumorzellen. Es wirkt chemotaktisch und ist ein proinflammatorisches Zytokin (30,40). Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung lymphatischer Organe (41) und chronischen Entzündungen (42).

Der TNF-Rezeptor p55 ist auf der Zelle der wesentliche Ligand für TNF (43). Durch Proteolyse entsteht der lösliche TNF-Rezeptor p55, an dem sowohl TNF- α als auch TNF- β binden. Doch ist seine Affinität zu TNF- α um ein Vielfaches höher als zu TNF- β (44). Die Infusion von TNF- α führt prompt zu einem proportionalen Anstieg des Rezeptors, wobei dieser noch nach Elimination von TNF messbar bleibt (45). Die Infusion von LPS führt zu demselben Ergebnis (46). In hohen Konzentrationen dient sTNF-R p55 der Neutralisation von TNF, indem es kompetitiv an den zellgebundenen Rezeptor bindet, in niedrigen Konzentrationen führt er zu einer Stabilisierung der TNF-Wirkung durch Verlängerung seiner Halbwertszeit (47). Dieser Rezeptor verfügt über eine „Death domain“, TNF- α kann über diesen eine Apoptose induzieren. (40)

Auch der lösliche TNF-Rezeptor p75 wird durch Proteolyse von der Membran abgespalten. Sein Ursprung ist mit dem des sTNF-R p55 vergleichbar. Seine Signalwege sind aber verschieden und er verfügt über keine Death Domain (40,48). Bei chronischer Exposition zu TNF- α nimmt seine Konzentration ab (49).

Interleukin-6 wird nach Stimulation durch IL-1 β , TNF und Endotoxin von Monozyten, T- und B-Lymphozyten, Mastzellen, Fibroblasten, Endothelien u. a. gebildet. Auch hier ist das Wirkspektrum weit gefächert. Es war lange das klassische proinflammatorische Zytokin, es beeinflusst die antigenspezifische Immunantwort und inflammatorische Reaktion. Es ist der physiologische Hauptmediator der Akute-Phase-Reaktion. Es induziert die

Reifung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen und bewirkt die Reifung von Plasmazellen zu Immunglobulin-sezernierenden B-Zellen (30). Bei der Prognose des septischen Schock spielt das IL-6 eine wichtige Rolle (50,51). Obwohl es schon früh Hinweise auf eine antiinflammatorische Wirkung von IL-6 gab, wurden diese viele Jahre wenig beachtet. Erst in den letzten Jahren wurde der antiinflammatorischen Wirkung mehr Bedeutung beigemessen: im Gegensatz zu IL-1 β und TNF- α induziert die Infusion von hohen Dosen IL-6 zwar auch Fieber, aber keine Schocksymptomatik. Es reguliert die Produktion von IL-1 β und TNF- α herunter und induziert die Synthese adrenocorticotroper Hormone und Glucokorticoide (52). Es ist damit sowohl ein pro- als auch antiinflammatorisches Zytokin (53,54).

Das Interleukin-8 unterscheidet sich von anderen Zytokinen dadurch, dass es spezifisch neutrophile Granulozyten stimuliert. Außerdem besitzt es chemotaktische Aktivität für alle migratorischen Immunzellen. Produziert wird es nach Stimulation durch IL-1 β und TNF- α von Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Melanozyten und Hepatozyten. Auch Tumorzellen produzieren IL-8 (30), hier spielt es eine wesentliche Rolle in der Neoangiogenese des Tumors (55,56).

Der lösliche IL-2-Rezeptor wird von der Membran aktivierter T-Lymphozyten abgespalten und gilt als Marker ihres Aktivierungsgrades (30). Erhöhte Serumspiegel des Rezeptors finden sich u.a. bei Infektionen (57) und Tumorerkrankungen (58).

Das lösliche Intercellular Adhesion Molecule-1 ist die gelöste Form des Adhäsionsmoleküls ICAM-1, das nach Stimulation durch Zytokine, z. B. IL-1 β und TNF- α auf verschiedensten Zelltypen exprimiert wird (59). sICAM-1 ist die proteolytisch abgespaltene Form und stammt von mononukleären Zellen (60). Es dient der Kommunikation der Zellen und steuert die Extravasation von Granulozyten, die lymphozytäre Zytotoxizität und die spezifischen, zellvermittelten Immunantworten. Es ist mitverantwortlich für

die Adhäsion von Leukozyten am Endothel und deren Proliferation. Außerdem ist ICAM-1 ein obligater Rezeptor für eine große Gruppe von Rhinoviren (61). Es unterstützt die zytokinvermittelte Zellreaktion, z. B. interagiert es mit dem IL-2-Rezeptor (30) und CD14. Bei zahlreichen entzündlichen und neoplastischen Prozessen finden sich erhöhte Serumspiegel von sICAM-1 (62,63).

sCD14 ist die proteolytisch abgespaltene Form des CD14, eines Monozyten-Glycoprotein-Antigens (64). Das zellgebundene CD14 dient als Rezeptor für Endotoxin, nach dessen Bindung an den Monozyten rasch der oxidative Burst einsetzt und u. a. TNF- α produziert wird (65). Lösliches CD14 übernimmt diese Aufgabe an Zellen, die keinen membranständiges CD14 besitzen, z. B. Endothelien (66) und kann auch direkt an gram-negative Bakterien binden (67). Lösliches CD14 kann die Monozytenaktivierung in vitro hemmen (65). Es mag ihm daher ein die Immunreaktion modulierender Effekt zukommen, denn es ist auch bei Gesunden im Serum zu finden. Man hat zwei Formen des sCD14 isoliert (68,69).

Die Untersuchungen wurden an 30 Patienten mit akuter Pankreatitis, an 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis, 40 Patienten mit Pankreaskarzinom sowie 40 gesunden Blutspendern durchgeführt.

1.1. Die Untersuchung wurde mit folgender Fragestellung durchgeführt:

- erlauben die Serumspiegel der o.g. Zytokine eine Unterscheidung zwischen milder Pankreatitis und schwerer Pankreatitis im Vergleich zum etablierten APACHE-II-Score? Eignen sie sich somit als prognostische Parameter?
- finden sich unterschiedliche Serumzytokinspiegel bei Pankreatitiden unterschiedlicher Genese?
- finden sich erhöhte Serumspiegel auch bei der chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom?

1.2. Studienaufbau

Die Studie besteht aus zwei Teilen:

Teil 1

Im ersten Teil der Studie werden die Serumkonzentrationen der eingangs genannten Zytokine bei Patienten mit akuter Pankreatitis über einen Zeitraum von sechs Tagen ermittelt. Zielgruppe der Studie waren jedwede akute Pankreatitiden jeder Genese.

Zu den Einschlusskriterien gehörte:

1. erste Symptome der Erkrankung nicht länger als 72 Stunden vor stationärer Aufnahme
2. eine deutliche klinische Symptomatik (z. B. Schmerzen, Erbrechen)
3. Serumamylase und –lipase deutlich erhöht (zweifach)
4. Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien:

1. chronische Niereninsuffizienz
2. andere akute oder aktive chronische Erkrankungen
3. verweigertes Einverständnis des Patienten

Diese Gruppe wurde in Zusammenarbeit mit dem Notfalllabor der Universitätsklinik Eppendorf anhand erhöhter Serumamylasen identifiziert und anhand o.g. Kriterien eingeschlossen bzw. ausgeschlossen. Die Patienten wurden am Tag der stationären Aufnahme aufgesucht und um ihr Einverständnis zur Teilnahme gebeten. War dies erfolgt, wurden über einen Zeitraum von sechs Tagen täglich Blutproben gewonnen.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in die zwei Gruppen „leichte Pankreatitis“ und „schwere Pankreatitis“ des APACHE-II-Score. Entsprechend den Atlanta Kriterien (24) wurden Patienten mit bis zu 7 Punkten als leicht, mit 8 oder mehr Punkten als schwer klassifiziert. Die beiden Gruppen wurden verglichen. Außerdem wurden die Patienten nach der Ursache der Pankreatitis in drei Gruppen eingeteilt (biliär, alkoholtoxisch und unbekannte Ursache) und diese untereinander verglichen.

Teil 2

Im zweiten Teil der Studie wurden Serumproben von Patienten mit chronischer Pankreatitis und mit Pankreaskarzinom untersucht. Diese Ergebnisse wurden dann untereinander und mit denen aus dem ersten Teil der Studie verglichen. Für beide Studienabschnitte dienten die physiologischen Konzentrationen im Serum gesunder Blutspender als Referenz.

1.3. Patienten

Akute Pankreatitis

Dieses Kollektiv setzt sich aus 30 Patienten zusammen, die in der medizinischen und der chirurgischen Abteilung des UKE mit akuter Pankreatitis behandelt wurden. Es handelt sich um 11 Frauen (38 %) und 19 Männer (62 %), Durchschnittsalter 50,4 Jahre (Min.: 22, Max.: 85 Jahre), von denen nach Einverständniserklärung über sechs Tage täglich am Vormittag Blutproben gewonnen wurden.

Als Ursache der Erkrankung konnte folgendes eruiert werden:

Biliäre Pankreatitis n=11, alkoholtoxisch n=10, unbekante Ursache n=11 (n=32: bei zwei Patienten lag eine hyperlipidämieinduzierte Pankreatitis vor. Deren Serum konnte nicht photometrisch untersucht werden, so dass die Patienten aus der Studie genommen werden mussten.)

Altersverteilung nach Ursache:

biliäre Pankreatitis:	58,8 Jahre (+/- 21,3)
alkoholtoxische Pankreatitis:	43,5 Jahre (+/- 14,2)
unbekante Genese:	49,4 Jahre (+/- 8,9)

Geschlechtsverteilung nach Ursache:

biliäre Pankreatitis:	Frauen 64 % (n=7), Männer 36 % (n=4)
alkoholtoxische Pankreatitis:	Männer 100 % (n=10)
unbekante Genese:	Frauen 44 % (n=4), Männer 55 % (n=5)

Die Einteilung in Schweregrade nach APACHE-II erbrachte folgende Verteilung:

leichte Pankreatitis:	n=18 (60 %)
schwere Pankreatitis:	n=12 (40 %)

Der durchschnittliche APACHE-II-Score betrug bei den leichten Pankreatitiden 2,8 Punkte (0-7 Punkte), bei den schweren Pankreatitiden 12,3 Punkte (8-23 Punkte).

Insgesamt sind drei Patienten aus dem Kollektiv verstorben, was einer Letalität von 10 % entspricht.

Chronische Pankreatitis

Diese Gruppe setzte sich aus 40 Patienten zusammen, von denen Serumproben in einer Serumbank der Forschungsgruppe zur Verfügung standen. Ein akuter Schub der chronischen Erkrankung lag nicht vor, die Aufnahme in diese Gruppe erfolgte ohne Berücksichtigung der Erkrankungsdauer.

Pankreaskarzinom

Wie o. g. Gruppe bestand diese aus 40 Patienten und rekrutierte sich aus der bestehenden Serumbank. Die Proben wurden unabhängig vom Staging der Erkrankung aufgenommen.

Bei beiden letztgenannten Gruppen wurde auf weitere demographische Daten verzichtet.

1.4. Referenzgruppe

Zur Ermittlung physiologischer Serumkonzentrationen der untersuchten Parameter stellte uns die Abteilung für Transfusionsmedizin des UKE 40 Serumproben gesunder, anonymer Blutspender zur Verfügung.

1.5. Dokumentation

In Dokumentationsbögen wurden für jeden Patienten folgende Parameter dokumentiert: APACHE-II-Score bei Aufnahme, Serumamylase, -lipase und CRP von Tag 1-6.

Außerdem Ursache der Erkrankung, Anamnese, Verlauf und Begleiterkrankungen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Behandlung der Blutproben

Von den Patienten mit akuter Pankreatitis und den Blutspendern wurden je 20 Milliliter Nativblut für 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert, das Serum in Portionen von 1-2 ml aliquotiert und bis zur Auswertung bei -80° gelagert. Die Serumproben der Gruppen mit chronischer Pankreatitis und mit Pankreaskarzinom lagen bereits auf diese Art behandelt vor.

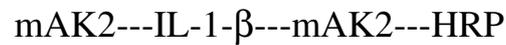
2.2. Bestimmung von IL-1 β , IL-1RA, TNF- α , TNF- β , sTNF-R p55, sTNF-R p75, IL-6, IL-8, sIL-2R, sICAM-1, sCD14

2.2.1. IL- β -Bestimmung

Die Bestimmung der Plasmakonzentration von IL-1- β im Patientenserum wurde mit einem IL-1- β -EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immuno Assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien, durchgeführt.

Das Prinzip dieses Tests basiert auf einer Separation mit beschichteten Röhrchen und einem oligoklonalen System, bei welchem verschiedene monoklonale Antikörper (mAK) eingesetzt werden, die gegen unterschiedliche Epitope auf dem IL-1- β -Molekül gerichtet sind. Der Test wird auf einer Mikrotiterplatte mit Wells durchgeführt. Auf der Innenseite dieser Wells sind Anti-IL-1- β -Antikörper aufgebracht. Diese koppeln nach Zugabe von Standards und Proben an vorhandenes IL-1- β und halten es in der Beschichtung fest. Nach einer definierten Inkubationszeit wird ein möglicher Antigenüberschuss mittels Waschlösung entfernt. Es werden

wieder Anti-IL-1- β -Antikörper hinzugegeben, die mit Meerrettich-Peroxidase (HRP) als Markerenzym versehen sind. Während der zweiten Inkubationszeit bildet sich ein so genanntes Sandwich, bestehend aus:



Anschließend wird die Substratlösung hinzugefügt und inkubiert. Diese Substratlösung reagiert mit dem Markerenzym zu einem blauen Farbstoff. Die Farbreaktion wird nach 30 Minuten mit Schwefelsäure unterbrochen und in dem Wellenlängenbereichen von 450 nm und 490 nm photometrisch gemessen. Dabei verhält sich die optische Dichte des Substrats direkt proportional zur IL-1- β -Konzentration der Probe. Die zu messenden Proben wurden in Doppelbestimmung bzw. mit Standards von 0, 33, 100, 335, 670 und 1400 pg/ml gemessen. Die Gesamtinkubationszeit des IL-1- β -EASIA betrug 2,5 Stunden. Anhand der Standardmittelwerte wurde eine Standardkurve erstellt.

2.2.2. IL-1-RA-Bestimmung

Die Bestimmung der IL-1-RA-Plasmakonzentration wurde mit einem Human-IL-1-RA-Immunoassay „Quantikine“ der Firma RESEARCH AND DIAGNOSTICS SYSTEMS, 614 McKinley Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA, durchgeführt. Den Immunoessays „Quantikine“ liegt dasselbe Testprinzip der quantitativen „Sandwich“-Enzym-Immunoessay-Technik zugrunde, wie es für die bereits beschriebenen Zytokinbestimmungen unter 2.2.1. beschrieben wurde.

Auch dieser Test wurde in Doppelbestimmung durchgeführt, die Standards betragen: 0; 31,3; 62,5; 125; 250; 500; 1000 und 2000 pg/ml. Die Gesamtinkubationszeit betrug 4,5 Stunden.

2.2.3. TNF- α -Bestimmung

Die TNF- α -Bestimmung erfolgte mittels eines TNF- α -EASIA der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien.

Wiederum handelt es sich um das unter 2.2.1. beschriebene Testprinzip. Auch diese Proben wurden in Doppelbestimmung gemessen, die Standards mit 0 pg/ml, 15 pg/ml, 50 pg/ml, 150 pg/ml, 500 pg/ml und 1500 pg/ml. Die Gesamtinkubationszeit betrug 5 Stunden.

2.2.4. TNF- β -Bestimmung

Die TNF- β -Bestimmung im Patientenserum wurde mit einem TNF- β -ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien, durchgeführt. Das Testprinzip ist das unter 2.2.1. beschriebene. Es wurde in Doppelbestimmung gemessen, die Standards betragen 8 pg/ml, 16 pg/ml, 31 pg/ml, 63 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml und 1000 pg/ml. Die Gesamtinkubationszeit betrug 4,25 Stunden.

2.2.5. s-TNF-R p55-Bestimmung

Die s-TNF-R p55-Bestimmung wurde mit einem s-TNF-R-ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien, gemessen. Testprinzip siehe 2.2.1. Standards von 0,08 ng/ml, 0,31 ng/ml, 0,63 ng/ml, 1,25 ng/ml, 2,5 ng/ml und 5 ng/ml.

2.2.6. sTNF-R p75-Bestimmung

Die sTNF-R p75-Bestimmung wurde mit einem sTNF-R-ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien, gemessen. Testprinzip siehe 2.2.1.

2.2.7. IL-6-Bestimmung

Die IL-6-Bestimmung wurde mit einem IL-6-Immunoessay „Quantikine“ der Firma RESEARCH AND DIAGNOSTICS SYSTEMS, 614 McKinley, Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA, durchgeführt. Testprinzip siehe unter 2.2.1. Standards betragen 0 pg/ml, 3 pg/ml, 6,25 pg/ml, 12,5 pg/ml, 25 pg/ml, 50 pg/ml, 100 pg/ml und 300 pg/ml. Die Gesamtinkubationszeit betrug bei Benutzung eines Shakers 2,5 Stunden.

2.2.8. IL-8-Bestimmung

Die IL-8-Bestimmung im Patientenserum erfolgte mit einem IL-8/NAP-1-ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien. Auch hier handelt es sich um das unter 2.2.1. beschriebene Testprinzip. Doppelbestimmung, Standards von 16 pg/ml, 32 pg/ml, 65 pg/ml, 125 pg/ml, 250 pg/ml, 500 pg/ml und 1000 pg/ml. Die Gesamtinkubationszeit dieses Essays betrug 2,5 Stunden.

2.2.9. sIL-2R-Bestimmung

Zur sIL-2-Rezeptor-Bestimmung wurde ein Immunoenzymometric Assay Kit der Firma Immunotech S.A., Luminy, 13288 Marseille, Frankreich,

angewendet. Testprinzip wie in 2.2.1., Standards 0; 12,5; 25; 50; 100; 200 und 400 pM. Gesamtinkubationszeit 2,5 Stunden.

2.2.10. sICAM-1-Bestimmung

Die sICAM-1-Bestimmung im Patientenserum erfolgte mit einem sICAM-1-ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) der Firma MEDGENIX DIAGNOSTICS, B-6220 Fleurus, Belgien. Es ist das unter 2.2.1. beschriebene Testprinzip. Doppelbestimmung, Standards von 0,625; 1,25; 2,5; 5,0 und 10 ng/ml. Die Gesamtinkubationszeit dieses Essays betrug 2,5 Stunden.

2.2.11. sCD14-Bestimmung

Die Bestimmung wurde mit einem Enzymimmunoassay der Firma IBL, Immuno Biological Laboratories, Osterstraße 86, Hamburg, durchgeführt. Das Testprinzip unterscheidet sich nicht von 2.2.1., die Standards betragen 0, 3, 6, 12, 24, 48 und 96 ng/ml. Die Gesamtinkubationszeit betrug 2 Stunden.

3. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse beider Studienabschnitte werden nacheinander dargestellt. Im ersten Abschnitt werden die Daten von 30 Patienten mit akuter Pankreatitis vorgestellt, die zum einen nach Schweregrad, zum anderen nach Ursache ihrer Erkrankung unterteilt wurden. Im zweiten Abschnitt folgt die Darstellung der pathologischen Gruppen „akute Entzündung“, „chronische Entzündung“ und „Karzinom“. In beiden Abschnitten werden physiologische Serumkonzentrationen zum Vergleich herangezogen.

Es wurden folgende Serumkonzentrationen untersucht:

Interleukin-1-beta	(IL-1 β)
Interleukin-1-Rezeptorantagonist	(IL-1 RA)
Tumor-Nekrose-Faktor-alpha	(TNF- α)
Tumor-Nekrose-Faktor-beta	(TNF- β)
Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor p55	(sTNF-R p55)
Löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor p75	(sTNF-R p75)
Interleukin-6	(IL-6)
Interleukin-8	(IL-8)
Löslicher Interleukin-2-Rezeptor	(sIL-2R)
Intercellular Adhesion Molecule-1	(sICAM-1)
Lösliches Monozyten-Glycoprotein-Antigen CD 14	(sCD14)

Es wurden in allen Gruppen und zu jedem Zeitpunkt der Mittelwert mit Standardabweichung, sowie die minimale und maximale Konzentration errechnet. Zur graphischen Darstellung wurden die Mittelwerte

herangezogen. Die den Graphiken zugrunde liegenden Daten, inklusive Standardabweichungen, finden sich in den nachgestellten Tabellen.

Die Signifikanz wurde mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney errechnet, einem Test für nicht normalverteilte Daten, wie sie in dieser Studie vorliegen. Seine Effizienz liegt bei 95 %, er ist damit dem t-Test für normalverteilte Daten gleichwertig. Für Korrelationen wurde der Spearman´s Rang-Korrelationskoeffizient errechnet (57,58).

3.1. Die Zytokine im Verlauf der akuten Pankreatitis

3.1.1. Unterteilung nach klinischem Schweregrad

3.1.1.1. Bestimmung von Interleukin-1 β

Augenscheinlich ist eine Erniedrigung des IL- β -Serumspiegel gegenüber der Referenzgruppe, allerdings ist diese nur am Aufnahmetag für beide Schweregrade signifikant (je $p < 0,01$, milde und schwere Form unterscheiden sich nicht signifikant). In den Folgetagen finden sich z.T. noch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, allerdings ohne Konstanz. Auffällig ist, dass sich zu keinem Beobachtungszeitpunkt eine signifikante Erhöhung von IL-1 β im Serum findet. Im Gegenteil liegen die Serumspiegel bei 25 % der pathologischen Proben unterhalb der Nachweisgrenze des Tests von 2,0 pg/ml liegen, was bei der Referenzgruppe nie der Fall ist.

Graphik 1:

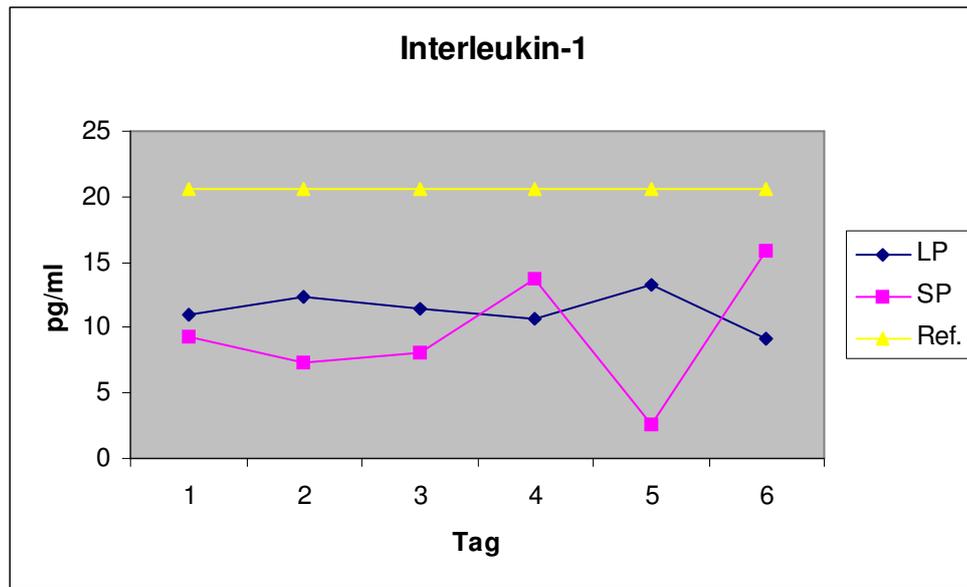


Tabelle 1:

Gruppe 1:

Leichte P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	10,94	12,267	<2,0	43,78
Tag 2	12,376	10,539	<2,0	32,93
Tag 3	11,392	12,19	<2,0	43,05
Tag 4	10,726	8,018	<2,0	32,12
Tag 5	13,206	11,853	<2,0	36,49
Tag 6	9,088	8,731	<2,0	34,19

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	9,279	10,922	<2,0	38,97
Tag 2	7,27	8,55	<2,0	26,28
Tag 3	8,05	10,83	<2,0	27,63
Tag 4	13,653	18,704	2,82	45,63
Tag 5	2,54	1,249	<2,0	5,09
Tag 6	15,915	17,424	<2,0	41,92

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	20,61	8,267	4,45	37,5

3.1.1.2. Bestimmung von Interleukin-1 Rezeptorantagonist

In beiden Gruppen fand sich eine signifikante Erhöhung des Serumspiegels von IL-1 RA. Während diese Erhöhung bei der schweren Pankreatitis über den gesamten Beobachtungszeitraum hochsignifikant ist ($p < 0,002$), erreicht die milde Form dieses Signifikanzniveau nur an den ersten beiden Tagen. Obwohl Graphik 2 den Anschein hat, sind die Unterschiede zwischen milder und schwerer Form jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Graphik 2:

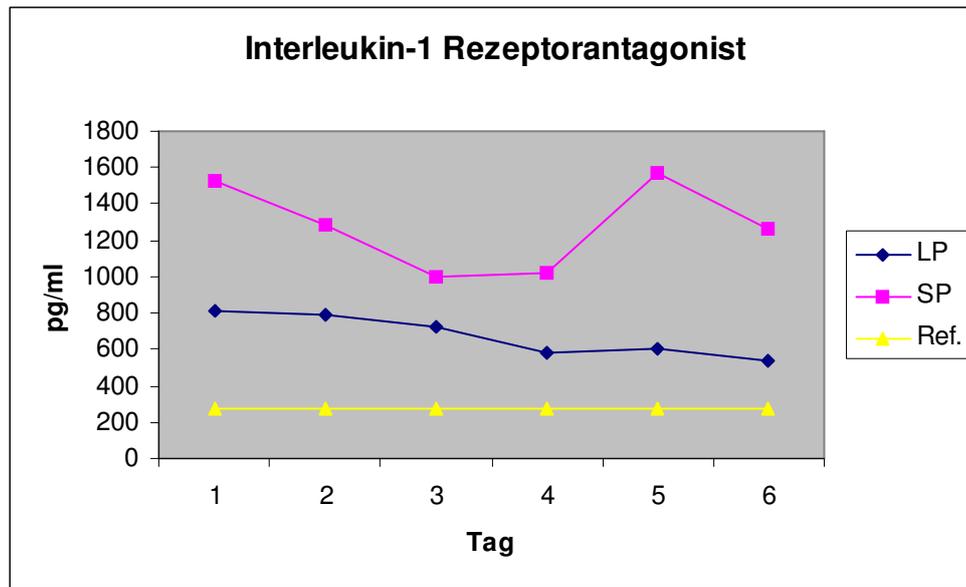


Tabelle 2:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	809,66	683,54	< 17	2855
Tag 2	788,64	675,3	< 17	2602
Tag 3	721,52	764,0	<17	>3000
Tag 4	579,26	420,3	<17	1780
Tag 5	602,46	544,05	<17	2063
Tag 6	541,91	409,22	21	1513

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	1527,63	1198,24	252	>3000
Tag 2	1286,62	935,86	324	>3000
Tag 3	999,14	904,41	283	2910
Tag 4	1020,71	647,88	390	2268
Tag 5	1569,00	1104,50	488	>3000
Tag 6	1260,83	1104,32	327	>3000

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	275,29	199,73	28,96	1029

3.1.1.3. Der Vergleich zwischen IL-1 β und IL-1 RA

Die signifikant niedrigeren Spiegel von IL-1 β und die signifikant erhöhten von IL-1 RA wurden verglichen. Dabei konnte keine negative Korrelation zwischen den Kinetiken nachgewiesen werden ($r = -0,46$; $p > 0,01$).

3.1.1.4. Bestimmung von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

Im Vergleich dieser Gruppen ergibt sich keinerlei signifikanter Unterschied. Die beiden Gruppen sind nicht von normalen Serumkonzentrationen verschieden. Der scheinbar erhöhte TNF- α -Spiegel der schweren Pankreatitiden bei Aufnahme ist nicht signifikant ($p > 0,1$). Zwar werden z. T. Konzentrationen erreicht, die um das Zehnfache des Referenzwertes erhöht

sind, doch lässt die erhebliche Streuung der Werte in allen Gruppen keine signifikante Aussage zu.

Graphik 3:

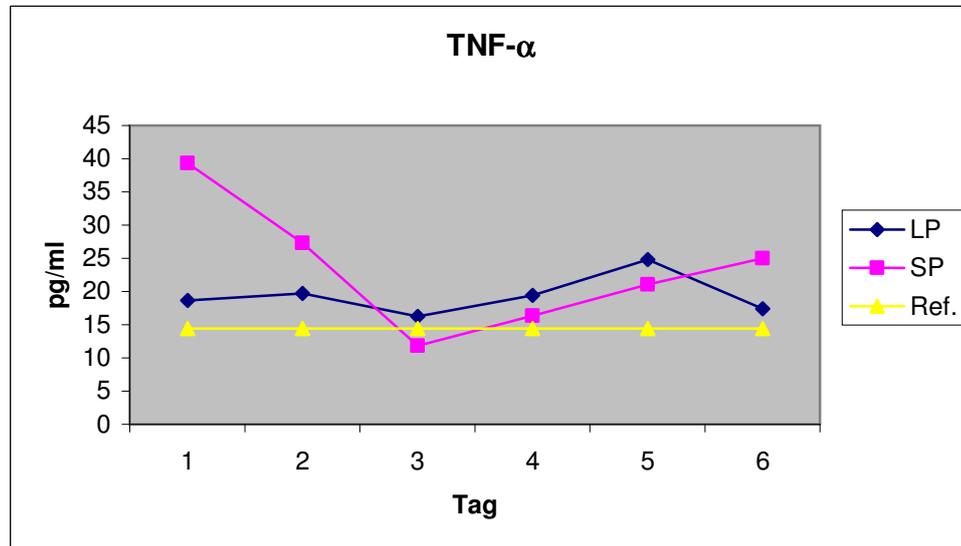


Tabelle 3:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	18,62	25,84	< 3	100,93
Tag 2	19,69	46,33	< 3	199,2
Tag 3	16,24	19,81	< 3	78,92
Tag 4	19,46	36,17	< 3	145,8
Tag 5	24,83	44,02	< 3	166,74
Tag 6	17,41	27,35	< 3	112,73

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	39,36	66,84	< 3	198,85
Tag 2	27,26	47,00	< 3	157,94
Tag 3	11,78	14,08	< 3	47,26
Tag 4	16,3	9,72	6,25	31,55
Tag 5	21,03	13,36	11,20	44,05
Tag 6	24,96	13,39	7,39	40,39

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	14,43	13,18	< 3	56,3

3.1.1.5. Bestimmung von Tumor-Nekrose-Faktor-beta

Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant, die pathologischen Gruppen verteilen sich um den physiologischen Mittelwert. Auffällig ist, dass bei TNF- β auch in der Gruppe der Gesunden eine sehr große Streubreite der Werte mit erheblichen Standardabweichungen vorliegt, wie es bei den anderen untersuchten Parametern in der Referenzgruppe nicht der Fall ist. Auch die höchste gemessene Einzelkonzentration aller Proben lag in der Gruppe der Gesunden (292,42 pg/ml).

Graphik 4:

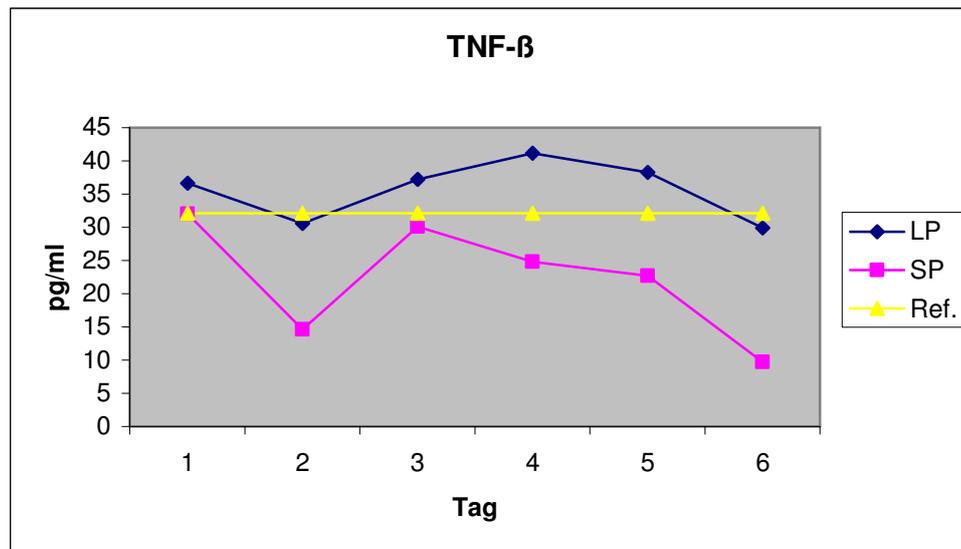


Tabelle 4:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	36,63	45,00	< 2	154,18
Tag 2	30,62	40,17	< 2	171,15
Tag 3	37,22	41,78	< 2	144,33
Tag 4	41,13	53,89	< 2	177,41
Tag 5	38,30	55,01	< 2	184,60
Tag 6	29,88	46,65	< 2	212,97

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	32,03	36,73	< 2	107,59
Tag 2	14,64	20,02	< 2	60,21
Tag 3	30,13	47,71	< 2	128,50
Tag 4	24,80	35,31	< 2	94,0
Tag 5	22,71	20,67	< 2	55,5
Tag 6	9,75	11,32	< 2	21,1

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	32,11	38,08	< 2	292,42

3.1.1.6. Bestimmung von sTNF-R p55

Hier besteht eine signifikante Erhöhung der pathologischen Gruppen gegenüber der Referenzgruppe, die bei der schweren Pankreatitis über den gesamten Zeitraum hohe Signifikanz erreicht ($p < 0,002$). Die milde Form der Pankreatitis zeigt eine signifikante Erhöhung nur bis zum 5. Tag der Beobachtung, wobei das Signifikanzniveau von $p < 0,01$ am ersten auf $p < 0,05$ am fünften Tag absinkt. Am sechsten Tag unterscheidet sich die milde Form nicht mehr signifikant von den Gesunden. Trotz der unterschiedlich signifikanten Erhöhung gegenüber dem Normbereich unterscheiden sich milder und schwerer Verlauf der Pankreatitis an den ersten fünf Tagen der Beobachtung nicht signifikant voneinander. Lediglich an Tag sechs ist die schwere Form noch signifikant gegenüber milder Form und Normbereich erhöht ($p < 0,05$).

Graphik 5:

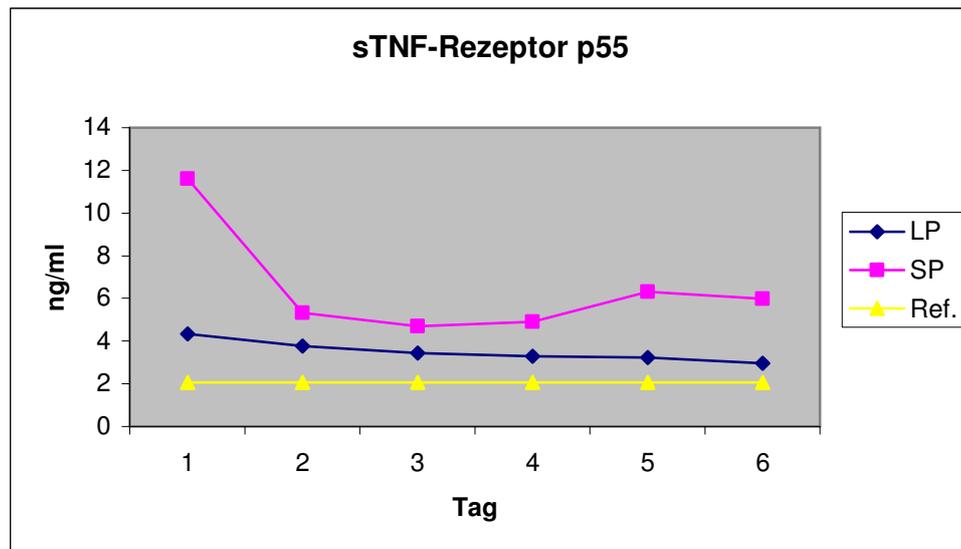


Tabelle 5:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	4,34	3,50	1,1	13,52
Tag 2	3,78	2,82	0,9	11,54
Tag 3	3,43	2,27	1,3	9,89
Tag 4	3,28	2,28	0,9	9,75
Tag 5	3,22	1,88	0,8	6,9
Tag 6	2,97	2,03	0,8	7,8

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	11,62	15,15	2,76	50,0
Tag 2	5,331	2,76	2,79	10,05
Tag 3	4,69	1,71	2,23	7,14
Tag 4	4,92	2,73	2,87	10,9
Tag 5	6,3	4,96	3,21	15,12
Tag 6	5,99	5,09	2,83	16,23

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	2,065	0,75	1,08	4,8

3.1.1.7. Bestimmung von sTNF-R p75

Hier unterscheiden sich beide pathologische Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum hochsignifikant von der Referenzgruppe ($p < 0,002$ beide Gruppen, Tag 1-6). Des Weiteren sind die schweren Pankreatitiden gegenüber den milden Verläufen über den gesamten Zeitraum signifikant erhöht ($p < 0,01$ bis $p < 0,02$ im Verlauf). In beiden Gruppen bleiben die Mittelwerte deutlich über dem mittleren Normalwert.

Graphik 6:

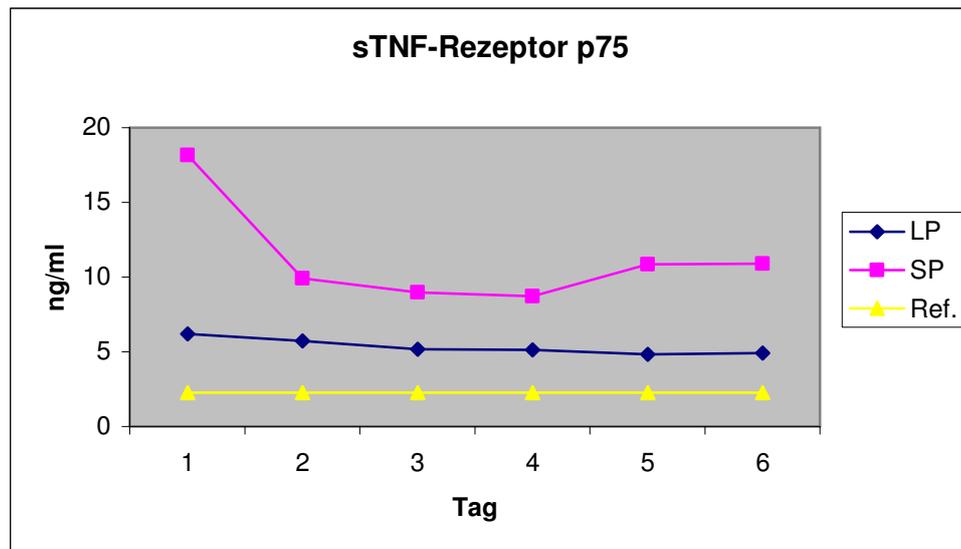


Tabelle 6:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	6,19	5,58	1,0	26,0
Tag 2	5,74	5,23	1,5	24,5
Tag 3	5,15	4,10	0,8	19,0
Tag 4	5,13	3,59	1,1	16,2
Tag 5	4,84	3,16	1,4	14,0
Tag 6	4,91	3,71	1,1	16,0

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	18,17	20,75	2,9	63,3
Tag 2	9,9	4,75	3,2	16,2
Tag 3	8,97	4,30	4,6	16,7
Tag 4	8,17	3,85	4,4	13,6
Tag 5	10,86	7,09	5,5	22,0
Tag 6	10,88	7,65	4,6	24,0

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	2,27	0,65	1,2	3,7

3.1.1.8. Bestimmung von IL-6

Die IL-6-Konzentrationen sind in beiden Gruppen bei Aufnahme hochsignifikant erhöht ($p < 0,002$), wobei die schweren Pankreatitiden dieses Signifikanzniveau über die gesamten sechs Tage halten. Bei den milden Verläufen fällt es bereits am 2. Tag deutlich ($p < 0,05$). Der 3. Tag ist bei der milden Erkrankung nicht mehr signifikant von den Normwerten verschieden, die folgenden sind dann wiederum erhöht ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,02$). Die schwere Pankreatitis weist bei Aufnahme deutlich höhere IL-6 Spiegel auf als die milde Form ($p < 0,01$). Am Folgetag besteht kein signifikanter Unterschied mehr, jedoch werden im Verlauf noch zwei Mal niedrigsignifikante Erhöhungen bei der schweren Form gemessen (Tage 3 und 5, jeweils $p < 0,05$). Beim schweren Verlauf liegen während der gesamten Beobachtung immer messbare Konzentrationen von IL-6 vor, während in der

Gruppe der milden Verläufe stets einige Proben unterhalb der Nachweisgrenze des Tests liegen (0,3 pg/ml). Dies ist auch in 57,5 % der untersuchten Normalwerte der Fall.

Graphik 7:

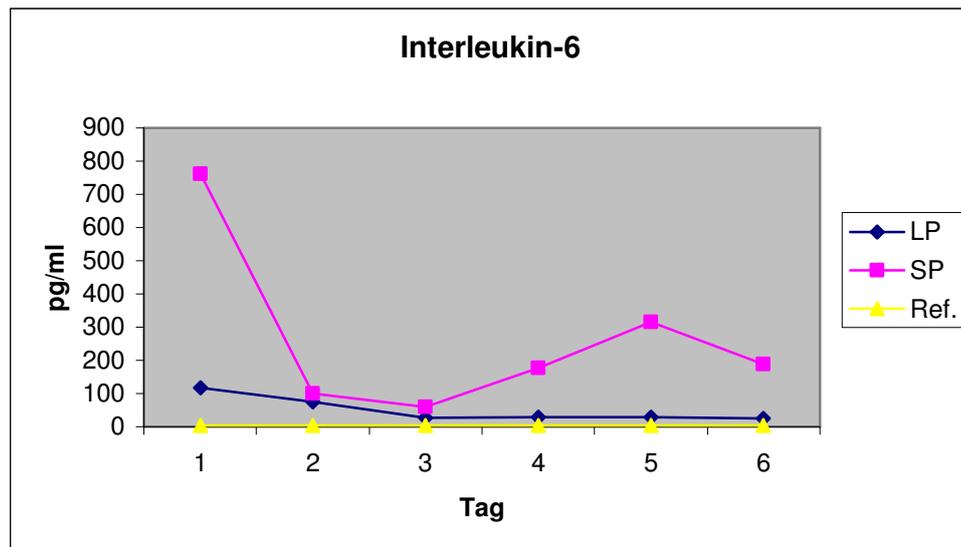


Tabelle 7:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	117,1	286,63	<0,3	1192,70
Tag 2	74,63	110,33	<0,3	385,01
Tag 3	27,75	42,40	<0,3	154,79
Tag 4	29,39	33,70	<0,3	122,99
Tag 5	29,30	47,79	<0,3	184,56
Tag 6	25,65	43,34	<0,3	172,05

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	761,99	1323,16	1,27	3773,00
Tag 2	100,72	110,64	2,89	372,92
Tag 3	60,37	50,63	6,10	169,48
Tag 4	176,70	329,51	3,72	919,30
Tag 5	315,63	631,10	10,07	1601,00
Tag 6	188,01	316,36	2,65	750,00

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	3,89	13,81	<0,3	85,30

3.1.1.9. Bestimmung von IL-8

Es lagen 65,6 % der Gesamtheit der Proben mit akuter Pankreatitis unter der Nachweisgrenze des Tests (5,0 pg/ml). Bei den Blutspendern betrug dieser Anteil 67,5 %. Die wenigen positiven Proben lagen bis auf zwei Proben innerhalb des Standardbereiches, so dass keinerlei signifikante Erhöhung festzustellen ist. Zwei deutlich erhöhte Konzentrationen von >1000 pg/ml stammen von zwei präfinalen Patienten, doch sind auch sie in der Gruppe der schweren Pankreatitiden eine Ausnahme. Auf eine Darstellung der Daten wird daher verzichtet.

3.1.1.10. Bestimmung von sIL-2 Rezeptor

Es findet sich ein deutlicher Unterschied zwischen allen 3 Gruppen: am auffälligsten sind verminderte sIL-2R-Spiegel bei der milden Pankreatitis, und zwar über die gesamten sechs Tage ($p < 0,002$ bei Aufnahme, $p < 0,01$ von Tag 2-6). Die schweren Verläufe sind dagegen bei Aufnahme signifikant erhöht ($p < 0,05$), unterscheiden sich dann im Verlauf allerdings nicht mehr signifikant von den Normwerten (Ausnahme Tag 4: SP > Referenz, $p < 0,05$). Die durchgehend verminderten Spiegel der milden Verläufe lassen eine signifikante Unterscheidung zu den schweren Verläufen zu (Tag 1,2 und 5: $p < 0,002$; Tag 4 und 6: $p < 0,01$; Tag 3: $p < 0,02$).

Graphik 8:

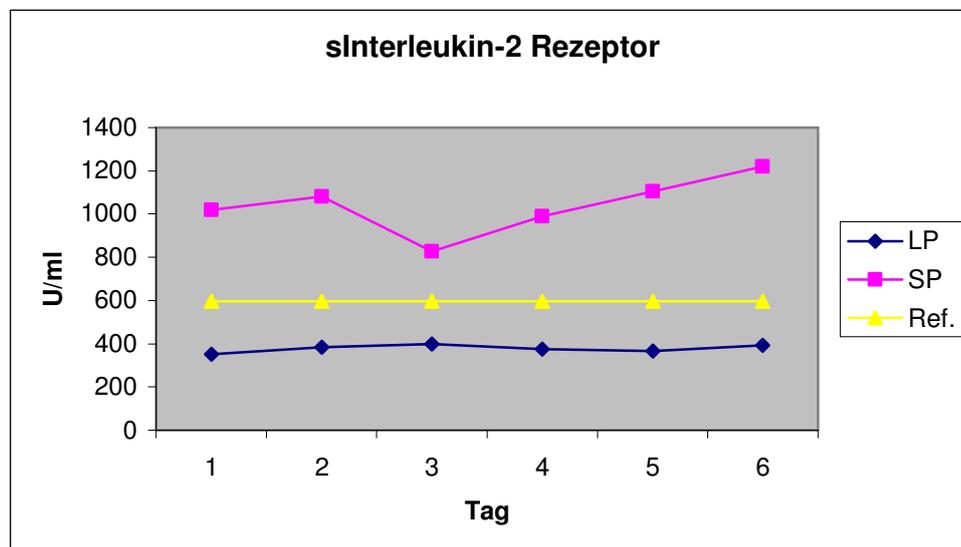


Tabelle 8:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	350,52	244,51	24,0	967
Tag 2	383,27	296,75	34,1	1250
Tag 3	398,11	299,65	34,1	1162
Tag 4	374,35	260,38	29,5	937
Tag 5	365,46	245,01	29,1	696
Tag 6	392,88	247,32	30,1	772

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	1018,94	728,86	136,3	2495
Tag 2	1082,48	809,04	156,81	2495
Tag 3	825,64	534,55	159,82	2045
Tag 4	989,28	682,69	443,0	2499
Tag 5	1105,33	969,13	555,1	3070
Tag 6	1221,00	1122,09	527,0	3200

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	596,65	235,36	247	1325

3.1.1.11. Bestimmung von sICAM-1

Hier findet sich eine signifikante Erhöhung des Serumspiegels bei der schweren Pankreatitis gegenüber der Norm, v.a. an den ersten drei Tagen

($p < 0,002$). Im Verlauf bleiben die Spiegel erhöht (Tag 4: $p < 0,05$; Tag 5: $p < 0,01$; Tag 6: $p < 0,02$). Der milde Verlauf unterscheidet sich nur niedrig signifikant an der Hälfte der Tage von der Norm (Tag 2, 4 und 5, jeweils $p > 0,05$). Am ersten und zweiten Tag der Beobachtung ist sICAM-1 bei den schweren Pankreatitiden gegenüber dem milden Verlauf signifikant erhöht ($p < 0,002$ bzw. $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf lässt sich nur noch an Tag 5 eine signifikante Erhöhung feststellen ($p < 0,05$).

Graphik 9:

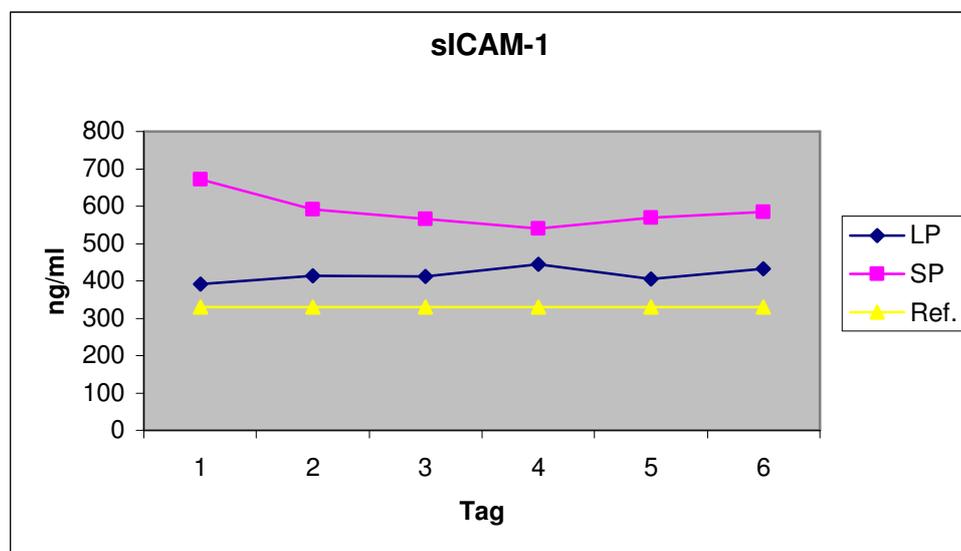


Tabelle 9:

Gruppe 1:

Milde P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	390,76	147,21	209	848
Tag 2	414,10	132,92	226	738
Tag 3	411,76	159,50	211	854
Tag 4	444,78	191,68	190	870
Tag 5	405,56	128,10	198	580
Tag 6	432,22	185,87	182	864

Gruppe 3:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	671,72	251,76	210	>1000
Tag 2	591,22	268,29	204	>1000
Tag 3	565,00	231,54	233	>1000
Tag 4	539,62	241,88	238	935
Tag 5	569,00	211,87	236	792
Tag 6	584,50	264,50	260	>1000

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	330	77,12	180	493

3.1.1.12. Bestimmung von sCD14

Bei beiden Gruppen finden sich erhöhte Konzentrationen von sCD14 bis zum vierten Tag der Beobachtung. An den ersten beiden Tagen sind sowohl milde als auch schwere Verläufe hochsignifikant erhöht (jeweils $p < 0,002$). Diese Signifikanz bleibt bei den schweren Erkrankungen auch an Tag drei und vier gleich, bei den milden etwas geringer (Tag 3: $p < 0,01$, Tag 4: $p < 0,02$). An Tag 5 unterscheiden sich die Gruppen nicht mehr von der Norm. Es findet sich eine nochmalige Erhöhung nur der schweren Pankreatitis an Tag 6, sowohl von der Norm ($p < 0,002$), als auch von den milden Erkrankungen ($p < 0,02$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verläufen ist sonst nur an Tag 4 festzustellen ($p < 0,02$).

Graphik 10:

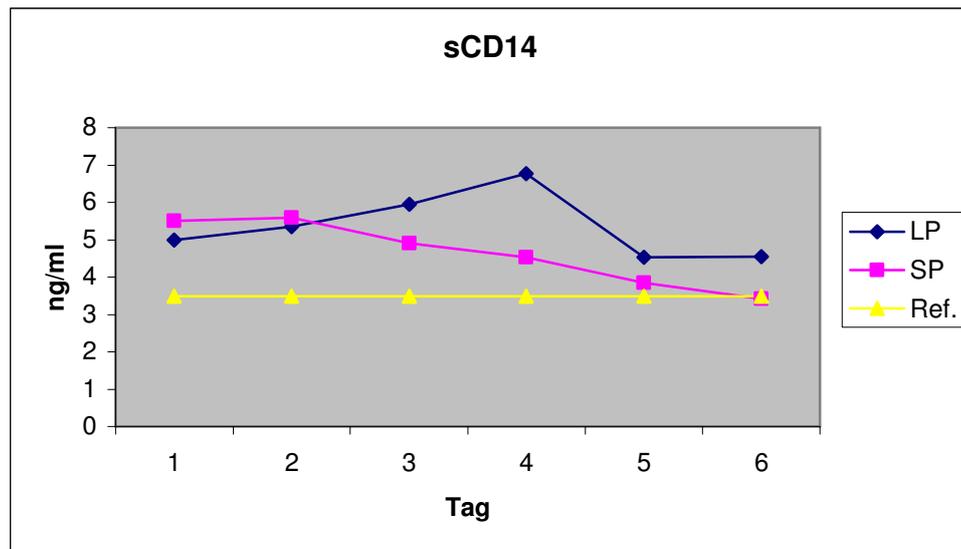


Tabelle 10:

Gruppe 1:

Leichte PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	5,503	1,817	2,31	8,96
Tag 2	5,598	2,041	2,84	9,60
Tag 3	4,909	1,926	2,47	8,33
Tag 4	4,533	1,743	2,38	8,64
Tag 5	3,840	1,431	1,85	7,16
Tag 6	3,413	0,932	1,92	5,35

Gruppe 2:

Schwere P.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	4,990	0,683	3,89	6,07
Tag 2	5,352	2,023	3,34	9,60
Tag 3	5,951	2,020	3,67	9,60
Tag 4	6,776	1,848	4,10	9,60
Tag 5	4,534	1,782	3,36	7,63
Tag 6	4,542	0,481	3,95	5,27

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	3,48	0,95	1,82	5,83

3.1.2. Die Unterteilung der akuten Pankreatitiden nach ihrer Ursache*3.1.2.1. Bestimmung von IL-1 β*

Die Ursache der Erkrankung hat keinen signifikanten Einfluss auf die ermittelten Serumkonzentrationen von IL-1 β . Es findet sich die in 3.1.1.1. beschriebene Konzentrationsminderung in allen drei Gruppen.

Graphik 11:

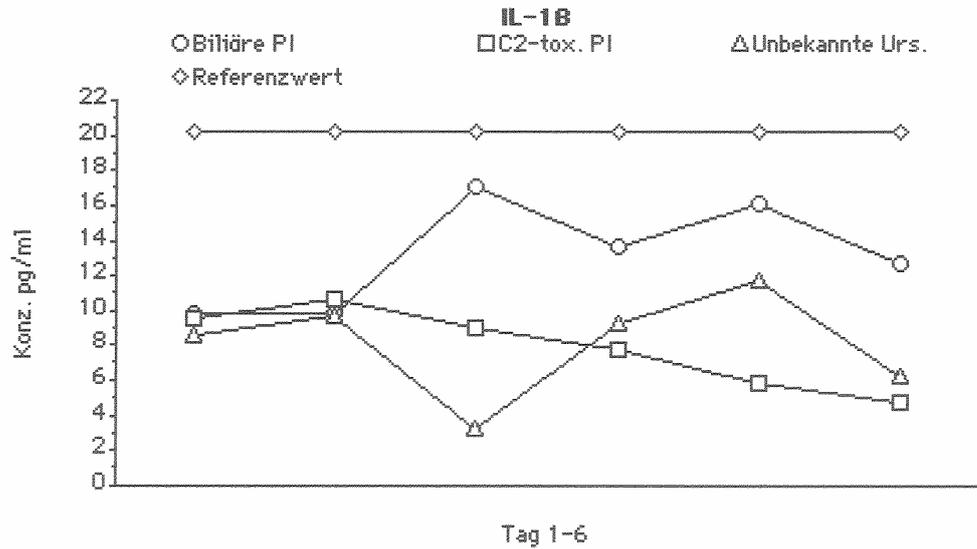


Tabelle 11:

Gruppe 1:

Biliäre	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	9,89	11,88	<2	38,97
Tag 2	9,79	10,82	<2	28,86
Tag 3	17,06	14,58	<2	43,05
Tag 4	13,67	13,22	<2	35,75
Tag 5	16,10	14,60	<2	36,49
Tag 6	12,76	10,35	4,55	34,19

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	9,615	12,61	<2	43,78
Tag 2	10,71	10,03	<2	27,91
Tag 3	9,05	9,62	<2	26,89
Tag 4	7,73	7,40	<2	21,12
Tag 5	5,94	4,85	<2	14,78
Tag 6	4,725	3,67	<2	11,30

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	8,59	11,35	<2	33,82
Tag 2	9,77	11,74	<2	32,93
Tag 3	3,24	2,77	<2	8,20
Tag 4	9,35	5,43	3,57	15,07
Tag 5	11,80	7,8	3,13	22,00
Tag 6	6,33	5,43	<2	13,10

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	20,61	8,267	4,45	37,5

3.1.2.2. Die Bestimmung von IL-1-Rezeptorantagonist

Es findet sich eine auf niedrigem Signifikanzniveau erhöhte Konzentration für IL-1 RA an den ersten drei Tagen bei der Gruppe 3 (unbekannte Ursache, $p < 0,05$) gegenüber den biliären und alkoholtoxischen Pankreatitiden.

Graphik 12:

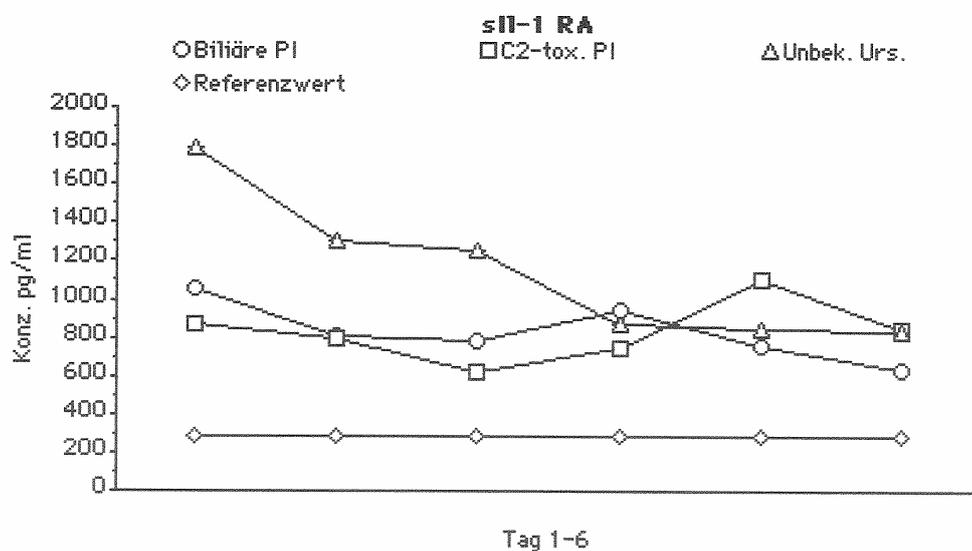


Tabelle 12:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	1058	845	252	>3000
Tag 2	811	583	108	2025
Tag 3	779	794	125	2602
Tag 4	947	832	217	>3000
Tag 5	756	336	410	1247
Tag 6	634	301	327	1001

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	867	872	167	>3000
Tag 2	791	554	209	1730
Tag 3	620	475	215	1761
Tag 4	742	512	298	1780
Tag 5	1107	1025	239	>3000
Tag 6	875	969	160	>3000

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	1795	1103	633	>3000
Tag 2	1701	985	507	>3000
Tag 3	1253	1026	193	2910
Tag 4	874	811	262	2268
Tag 5	846	1109	26	2438
Tag 6	833	838	21	2253

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	290	197	33	1029

3.1.2.3. Die Bestimmung von TNF-alpha

Bezüglich der Ursachen der Erkrankung finden sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede für TNF- α .

Graphik 13:

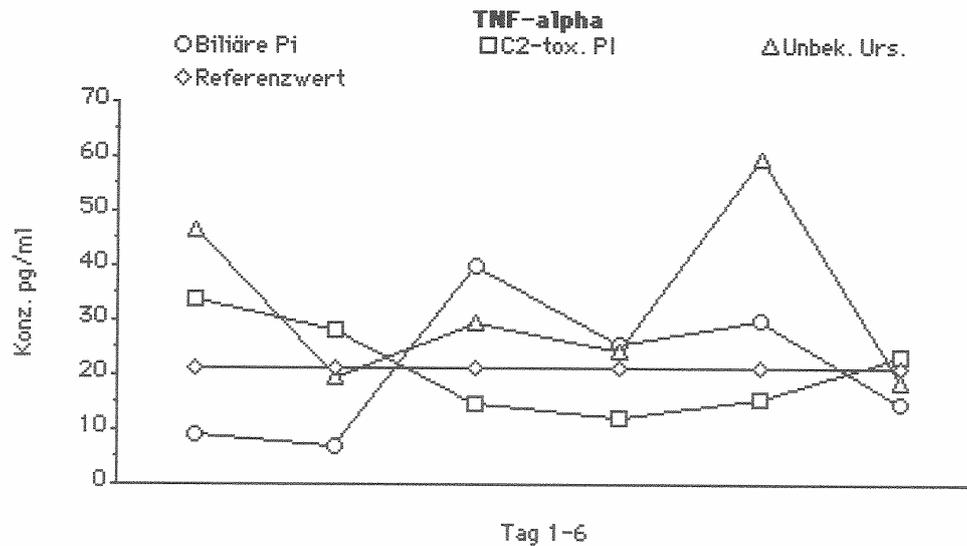


Tabelle 13:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	9,09	7,75	<3	26,11
Tag 2	6,96	4,80	<3	15,88
Tag 3	40,2	104,4	<3	337,0
Tag 4	25,75	42,75	<3	145,8
Tag 5	29,94	55,6	<3	166,7
Tag 6	14,84	13,52	<3	37,13

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	34,02	57,19	<3	198,8
Tag 2	28,32	60,25	<3	199,2
Tag 3	14,72	9,12	<3	28,69
Tag 4	12,26	11,94	<3	33,91
Tag 5	15,73	17,0	<3	54,94
Tag 6	23,33	32,48	<3	122,7

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	46,59	61,80	<3	163,4
Tag 2	19,50	20,12	<3	50,37
Tag 3	29,59	32,97	<3	78,92
Tag 4	24,34	26,35	<3	74,13
Tag 5	59,45	62,90	<3	157,9
Tag 6	18,63	18,73	<3	43,69

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	21,44	12,22	<3	56,3

3.1.2.4. Die Bestimmung von TNF-beta

Die Gruppe der biliären Pankreatitiden ist hier signifikant erhöht ($p < 0,001$) und bleibt es auch im Verlauf, wobei die Konzentration das Doppelte des Referenzwertes beträgt. Auffällig ist, dass die Einteilung nach Schweregraden in 3.1.1.4. keinen signifikanten Unterschied der Konzentrationen ergab.

Graphik 14:

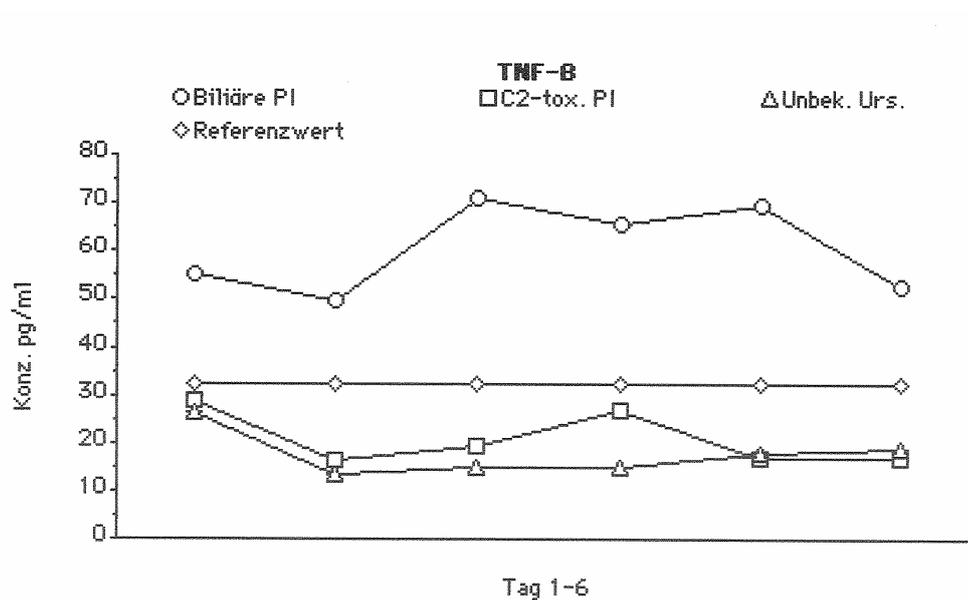


Tabelle 14:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	55,26	42,47	11,06	142,6
Tag 2	49,78	51,67	<2	171,1
Tag 3	71,27	50,93	<2	144,3
Tag 4	65,65	64,16	<2	177,4
Tag 5	69,40	69,08	10,77	184,6
Tag 6	52,78	79,20	<2	212,97

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	28,81	43,22	<2	154,1
Tag 2	16,59	10,74	<2	37,7
Tag 3	19,19	17,26	<2	68,7
Tag 4	27,06	32,84	<2	103,6
Tag 5	16,73	13,34	<2	46,8
Tag 6	17,11	17,14	<2	63,0

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	26,09	33,50	<2	107,6
Tag 2	13,49	9,12	<2	30,2
Tag 3	14,90	6,36	<2	21,8
Tag 4	15,66	7,37	<2	25,0
Tag 5	17,84	3,79	14,0	23,0
Tag 6	19,06	7,34	8,29	29,1

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	32,11	58,08	8,29	292,42

3.1.2.5. Die Bestimmung von sTNF-Rezeptor p55

In allen drei Gruppen findet sich eine gleichartige Kinetik. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht.

Graphik 15:

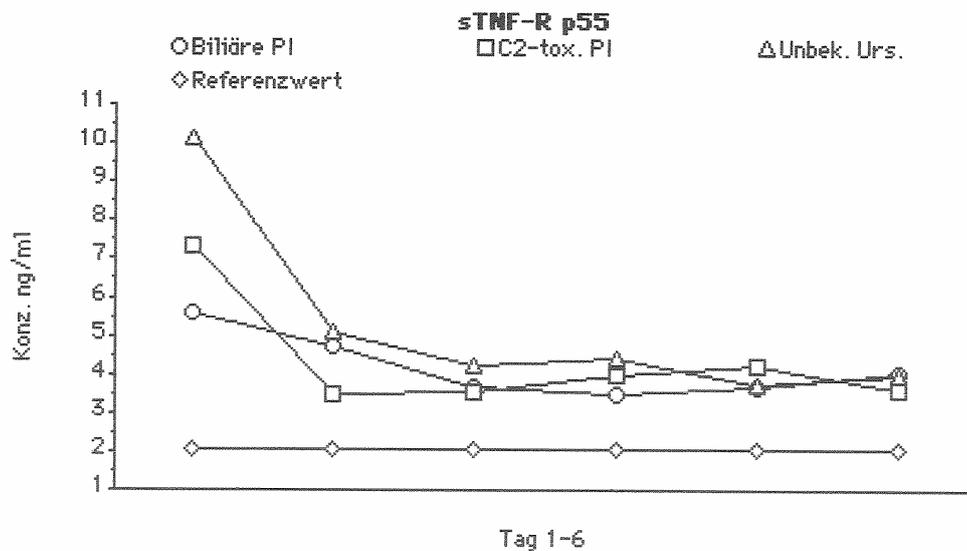


Tabelle 15:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	5,57	2,74	2,76	9,8
Tag 2	4,75	3,03	2,25	11,54
Tag 3	3,68	2,49	1,5	9,89
Tag 4	3,49	2,49	0,9	9,75
Tag 5	3,69	1,77	0,8	6,9
Tag 6	4,04	1,79	2,5	7,8

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	7,31	14,25	1,1	>50
Tag 2	3,47	2,67	0,9	10,05
Tag 3	3,52	1,8	1,3	7,14
Tag 4	3,99	2,77	1,35	10,90
Tag 5	4,23	4,27	1,3	15,12
Tag 6	3,63	4,55	0,8	16,23

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	10,13	12,19	2,04	36,34
Tag 2	5,08	2,90	1,82	9,60
Tag 3	4,25	2,89	1,96	7,24
Tag 4	4,40	2,69	1,46	8,41
Tag 5	3,75	2,25	1,84	6,48
Tag 6	3,96	2,51	1,58	6,90

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	2,06	0,75	1,08	4,8

3.1.2.6. Bestimmung von sTNF-Rezeptor p75

Es zeigen sich vom Verlauf her ähnliche Kinetiken. Allerdings ist die Gruppe 3 (unbekannte Ursache) gegenüber den anderen beiden signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Graphik 16:

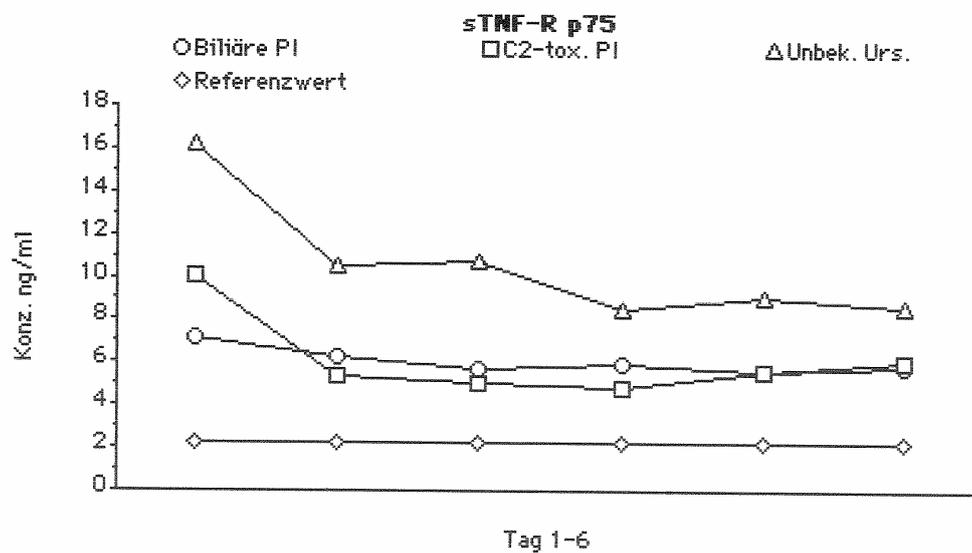


Tabelle 16:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	7,10	3,17	2,9	14,0
Tag 2	6,27	3,89	2,0	15,5
Tag 3	5,66	2,18	2,4	10,0
Tag 4	5,90	2,18	2,1	10,0
Tag 5	5,63	2,28	2,3	10,0
Tag 6	5,77	2,17	2,6	8,7

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	10,09	17,96	1,0	63,3
Tag 2	5,33	4,39	1,5	16,2
Tag 3	5,08	3,60	0,8	13,5
Tag 4	4,80	3,54	1,1	13,5
Tag 5	5,56	6,39	1,4	22,0
Tag 6	6,02	6,67	1,1	24,0

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	16,17	17,41	3,2	55,4
Tag 2	10,51	8,00	3,1	24,5
Tag 3	10,7	6,34	3,2	19,0
Tag 4	8,54	6,16	2,4	16,2
Tag 5	9,02	5,73	3,2	14,0
Tag 6	8,56	6,95	2,1	16,1

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	2,27	0,65	1,2	3,7

3.1.2.7. Bestimmung von IL-6

Hinsichtlich der Ursache der Erkrankung gibt es keinen signifikanten Unterschied der IL-6-Kinetiken. Die scheinbare Erhöhung von Gruppe 3 gegenüber Gruppe 1 und 2 ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,1$).

Graphik 17:

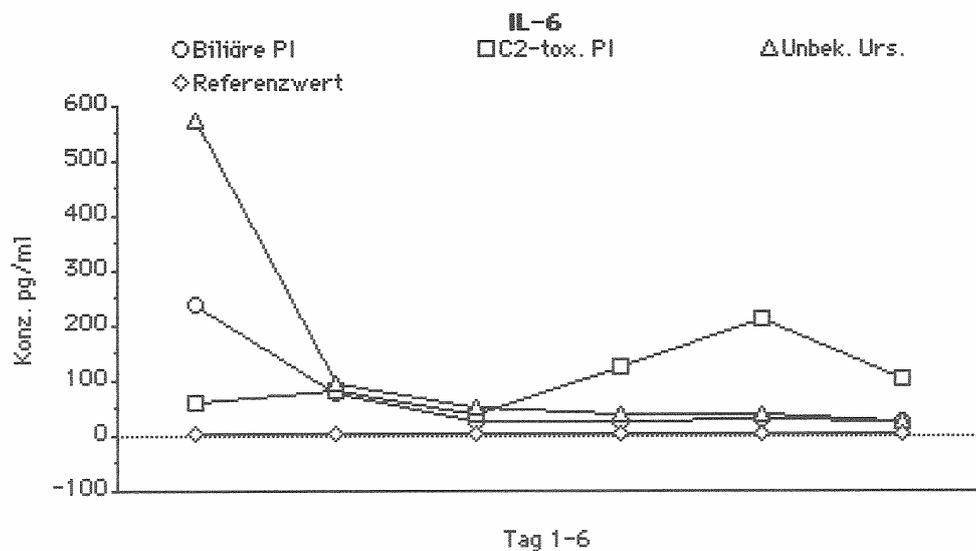


Tabelle 17:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	237,21	373	<0,3	1192,7
Tag 2	78,42	113,23	<0,3	385,0
Tag 3	27,77	28,29	<0,3	68,4
Tag 4	25,79	32,13	<0,3	83,6
Tag 5	29,10	41,66	<0,3	88,8
Tag 6	25,79	32,18	<0,3	83,6

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	61,05	94,62	<0,3	297,9
Tag 2	83,23	102,97	<0,3	312,3
Tag 3	39,07	49,01	<0,3	154,7
Tag 4	128,49	280,57	<0,3	919,3
Tag 5	213,5	523,71	<0,3	1601,0
Tag 6	103,79	232,76	<0,3	750,0

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	576,03	1219,84	17,23	3573,0
Tag 2	94,43	127,17	<0,3	372,9
Tag 3	53,67	68,59	<0,3	169,4
Tag 4	39,29	37,35	<0,3	98,9
Tag 5	38,07	25,93	6,38	72,7
Tag 6	28,74	34,97	10,01	79,6

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	3,84	13,81	<0,3	85,3

3.1.2.8. Die Bestimmung von IL-8

In 3.1.1.8. wurde dargestellt, dass es keine signifikante IL-8-Erhöhung bei akuter Pankreatitis gibt. Die wenigen im Messbereich des Tests liegenden

Proben verteilen sich gleichmäßig auf die drei Ursachengruppen, so dass auch hier keine Unterschiede festzustellen sind.

3.1.2.9. Die Bestimmung von sIL-2 Rezeptor

Nach Ursachen unterteilt unterscheiden sich die drei Gruppen nicht signifikant voneinander.

Graphik 18:

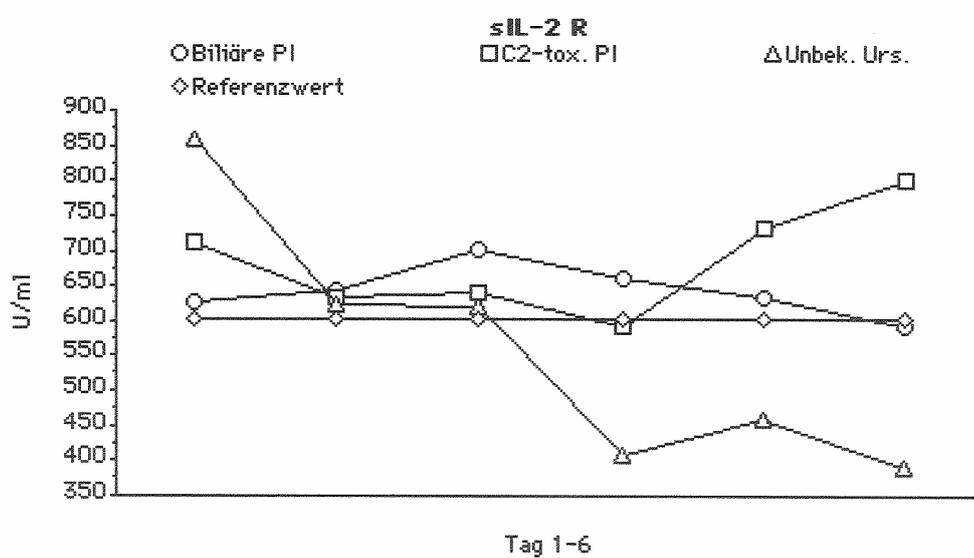


Tabelle 18:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	626,57	292,9	342	1249
Tag 2	643,71	209,9	390	1056
Tag 3	703,14	233,1	358	1025
Tag 4	661,85	223,9	338	944
Tag 5	634,16	190,3	344	893
Tag 6	594,60	248,9	352	1011

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	713,18	661,6	147	2288
Tag 2	635,65	629,6	133	2261
Tag 3	641,67	554,3	119	2045
Tag 4	592,20	440,3	118	1668
Tag 5	771,81	734,1	157	2499
Tag 6	802,58	875,0	170	3070

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	860,28	776,0	258	2495
Tag 2	624,33	406,1	22	1250
Tag 3	620,20	398,9	170	1162
Tag 4	408,61	328,5	136	937
Tag 5	459,41	294,1	153	777
Tag 6	391,83	237,9	148	674

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	603,47	239,6	247	1325

3.1.2.10. Die Bestimmung von sICAM-1

Die Verläufe unterscheiden sich untereinander nicht signifikant. Deutlich wird bei allen drei Gruppen die beschriebene lang anhaltende Erhöhung.

Graphik 19:

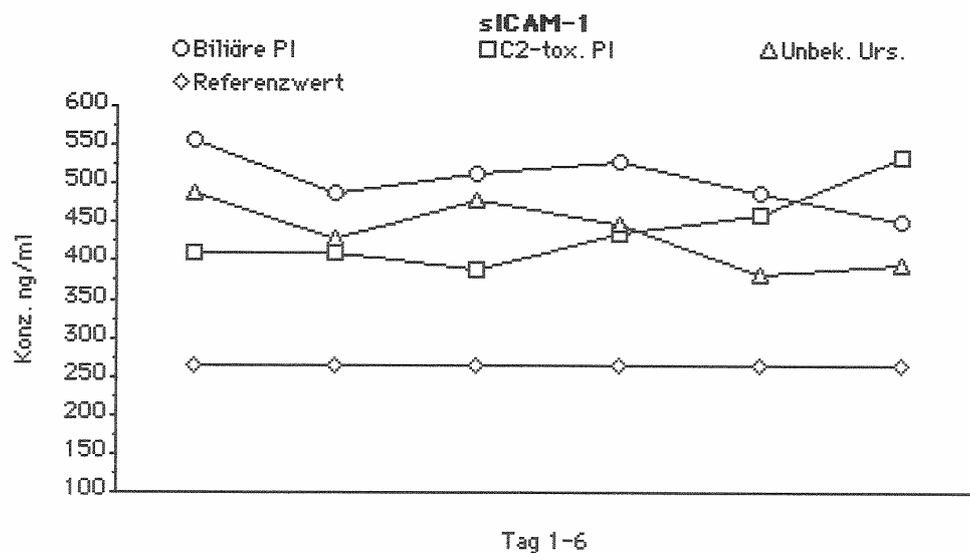


Tabelle 19:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	556,68	236,67	209	>1000
Tag 2	489,23	207,44	203	>1000
Tag 3	514,38	209,44	232	>1000
Tag 4	530,23	213,12	337	935
Tag 5	487,98	181,88	236	792
Tag 6	452,40	166,82	252	739

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	411,52	138,79	233	678
Tag 2	412,93	109,53	256	641
Tag 3	389,23	93,97	260	534
Tag 4	436,91	177,07	246	870
Tag 5	461,62	160,19	237	767
Tag 6	535,91	251,26	247	>1000

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	487,05	263,05	208	903
Tag 2	429,96	201,89	226	738
Tag 3	478,60	270,01	211	854
Tag 4	448,07	280,85	190	855
Tag 5	382,65	206,26	197	583
Tag 6	394,20	234,34	181	688

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	266,46	47,64	180	340

3.1.2.11. Die Bestimmung von sCD14

Die Kinetiken verlaufen ursachenunabhängig.

Graphik 20:

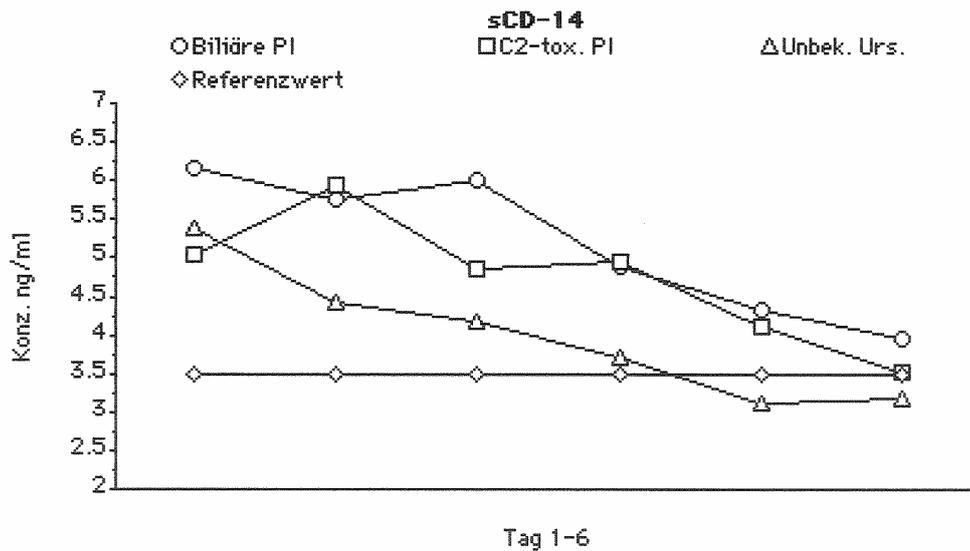


Tabelle 20:

Gruppe 1:

Biliäre PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	6,15	1,88	3,89	>9,6
Tag 2	5,75	2,19	3,34	>9,6
Tag 3	6,02	2,17	2,64	>9,6
Tag 4	4,89	1,18	3,55	6,61
Tag 5	4,32	1,64	1,85	7,63
Tag 6	3,96	0,85	1,92	5,35

Gruppe 2:

C2-tox. PI	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	5,03	1,95	2,31	8,96
Tag 2	5,94	2,28	2,84	9,34
Tag 3	4,85	2,06	2,47	7,82
Tag 4	4,94	2,18	2,38	8,64
Tag 5	4,11	1,62	2,64	7,16
Tag 6	3,53	0,85	2,48	4,74

Gruppe 3:

Unbek. Urs.	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Tag 1	5,37	1,35	3,23	8,06
Tag 2	4,41	0,69	3,35	5,13
Tag 3	4,18	0,84	3,10	4,93
Tag 4	3,72	0,76	3,11	4,74
Tag 5	3,13	0,61	2,37	3,79
Tag 6	3,19	0,34	2,82	3,57

Referenz	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
	3,48	0,95	1,82	5,83

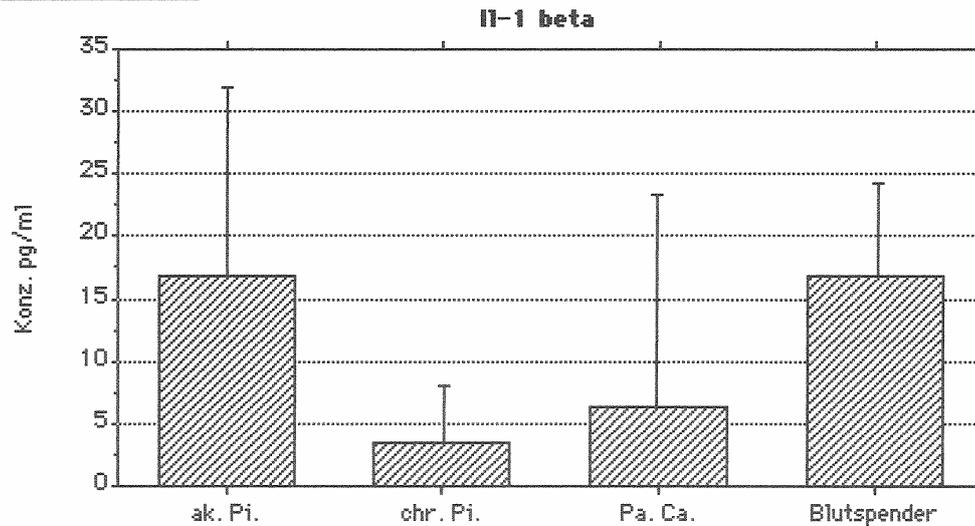
3.2. Die Zytokine bei akuter Pankreatitis, chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom

In diesem Abschnitt werden die Pankreaserkrankungen „akute Entzündung“, „chronische Entzündung“ und „Karzinom“ miteinander verglichen. Die je 40 Serumproben der chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinoms stammen aus einer Serumbank, die 30 Proben der akuten Pankreatitis aus dem Patientenkollektiv der Studie, wobei der Schweregrad oder die Ursache hier nicht berücksichtigt wurden. Es wurden jeweils Maximalkonzentrationen gewählt. Als Referenzgruppe dienten die 40 gesunden Blutspender.

3.2.1. Die Bestimmung von Interleukin-1 β

Die Gruppe der akuten Pankreatitiden ist in diesem Fall scheinbar nicht, wie in 3.1. dargestellt, erniedrigt. Dies liegt an der Wahl der Maximalkonzentrationen. In diesem Fall wären akute Pankreatitis und Normalwert gleich. Nimmt man aber alle IL-1 β -Konzentrationen bei Aufnahme der Patienten und nicht die Maximalwerte im Verlauf, so sind diese gegenüber der Referenzgruppe signifikant erniedrigt ($p < 0,001$), was den Beobachtungen in 3.1. entspricht.

Auch in den anderen Gruppen finden sich signifikant erniedrigte Serumspiegel, und zwar auch gegenüber der akuten Pankreatitis, sowohl ihrer Maximalwerte als auch ihrer Aufnahmekonzentrationen ($p < 0,001$). So betragen die Konzentrationen bei chronischer Pankreatitis nur ein Fünftel, bei Pankreaskarzinom ein Drittel des Referenzwertes.

Graphik 21:

Chr. Pi. < Gesunde (p<0,001)

Pank. Ca. < Gesunde (p<0,001)

Akute Pi. > Pank. Ca. (p<0,001)

Akute Pi. > Chr. Pi. (p<0,001)

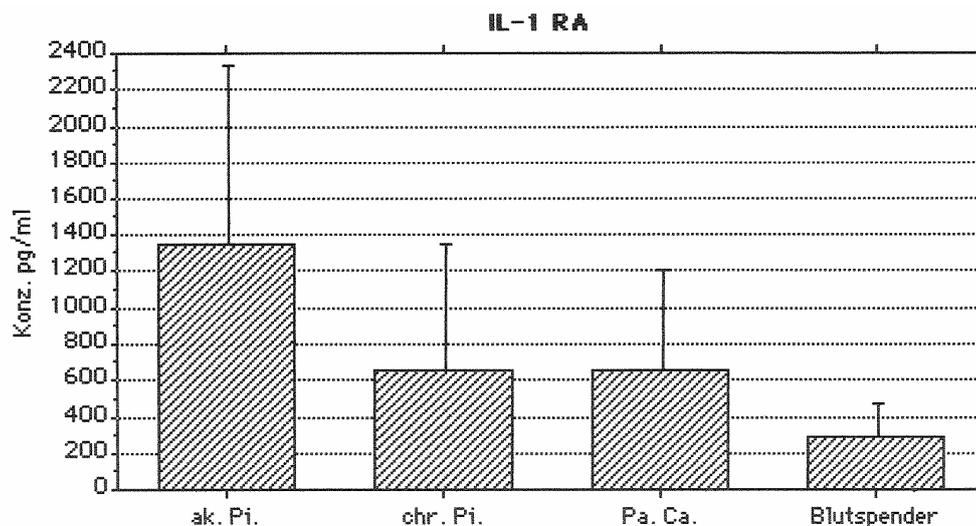
Tabelle 21: Daten zu Graphik 21

IL-1 β	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	16,81	14,67	<2,0	45,63
Chr. PI	3,36	3,86	<2,0	21,14
Pank. Ca.	6,25	16,77	<2,0	79,27
Referenz	16,83	7,51	3,9	37,50

3.2.2. Die Bestimmung von IL-1 Rezeptorantagonist

Es finden sich in allen drei pathologischen Gruppen signifikant erhöhte Serumspiegel von IL-1 RA, wobei die höchsten Konzentrationen bei der akuten Entzündung erreicht werden. Sie betragen hier das 5fache des Referenzwertes ($p < 0,001$). Bei der chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom werden gleichartig erhöhte Serumspiegel gemessen, die durchschnittlich das Doppelte vom Normalwert betragen ($p < 0,001$ und $p < 0,03$). Die akute Entzündung ist auch gegenüber den anderen Gruppen signifikant erhöht.

Graphik 22:



Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,03$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Pank. Ca. ($p < 0,003$)

Chr. Pi. vs. Pank. Ca.: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,093$)

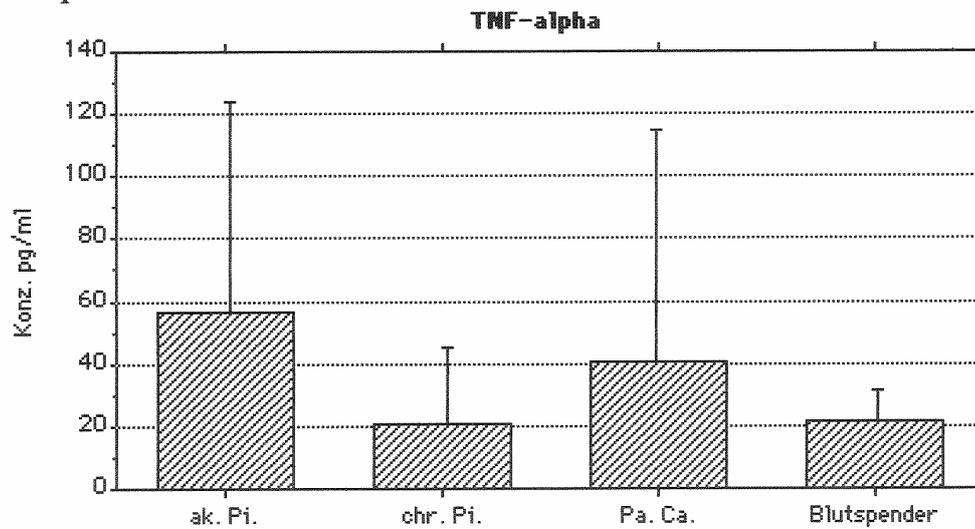
Tabelle 22: Daten zu Graphik 22

IL-1 RA	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	1353	1027	140	>3000
Chr. PI	657	703	23	>3000
Pank. Ca.	660	492	53	2326
Referenz	290	197	33	1029

3.2.3. Die Bestimmung von TNF-alpha

Als einzige Gruppe ist hier die der Pankreaskarzinompatienten signifikant erhöht ($p < 0,008$). Die anderen Gruppen sind nicht von der Referenzgruppe verschieden. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Gruppe der akuten Pankreatitiden statistisch gleich der Karzinomgruppe ist, sich von der Referenzgruppe jedoch nicht signifikant unterscheidet. Dies stellt die erstgenannte Aussage in Frage. Widersprüchlich ist auch die statistische Erhöhung der chronischen Pankreatitis gegenüber dem Pankreaskarzinom ($p < 0,001$), obwohl die chronische Entzündung gegenüber der Referenzgruppe nicht erhöht ist. Hinsichtlich der großen Standardabweichungen müssen deshalb die statistisch errechneten Erhöhungen von TNF- α unter Vorbehalt betrachtet werden.

Graphik 23:



Akut. Pi. = Gesunde ($p = 0,46$)

Chr. Pi. = Gesunde ($p = 0,08$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,008$)

Akut. Pi. = Chr. Pi. ($p = 0,38$)

Akut. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,015$)

Chr. Pi. > Pank. Ca. ($p < 0,001$)

Tabelle 23: Daten zu Graphik 23

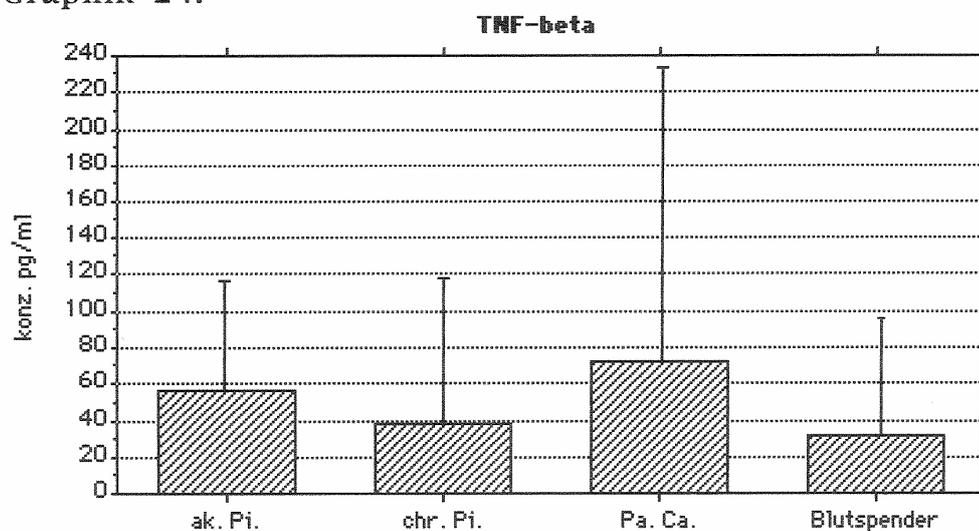
TNF- α	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	56,80	65,63	<3,0	199,20
Chr. PI	20,91	21,96	<3	118,31
Pank. Ca.	40,88	73,89	<3	482,95
Referenz	21,73	10,36	<3	56,30

3.2.4. Die Bestimmung von TNF-beta

Es finden sich signifikante Erhöhungen bei akuter Pankreatitis und bei dem Pankreaskarzinom. Nach den Ergebnissen aus 3.1.1.4. und 3.1.2.4. ist die signifikante Erhöhung auf die Gruppe der biliären Pankreatitiden zurückzuführen. Allerdings ist der Mittelwert der akuten Erkrankung nur um das 1,5fache erhöht.

Die Spiegel bei dem Karzinom sind durchschnittlich um das Doppelte erhöht. In dieser Gruppe werden auch die beiden höchsten einzelnen Serumspiegel ermittelt (<1000 pg/ml). Es muss aber auf die erheblichen Standardabweichungen hingewiesen werden, wie aus Graphik 24 deutlich wird.

Graphik 24:



Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,002$)

Chr. Pi. = Gesunde ($p = 0,27$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,01$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,003$)

Akut. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,2$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,02$)

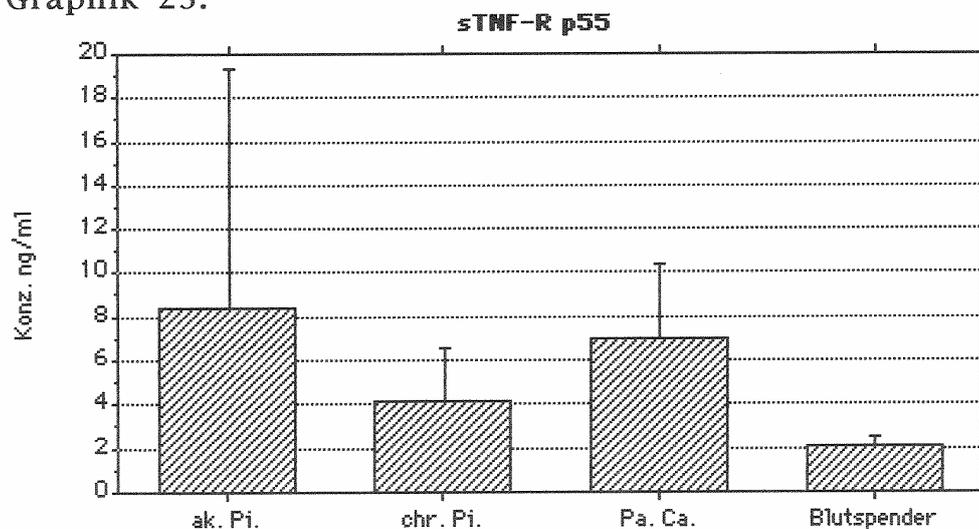
Tabelle 24: Daten zu Graphik 24

	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	56,04	57,54	<2,0	212,97
Chr. PI	37,90	77,62	<2,0	427,90
Pank. Ca.	72,11	159,91	<2,0	>1000
Referenz	32,11	58,8	<2,0	292,42

3.2.5. Die Bestimmung von sTNF-R p55

Alle drei Gruppen sind gegenüber der Referenzgruppe signifikant erhöht. Die höchsten Spiegel finden sich bei der akuten Pankreatitis ($p < 0,001$), wo im Mittel 4fache Erhöhungen gemessen werden. Eine ähnliche Erhöhung (3,4fach) findet sich beim Karzinom; diese Gruppe ist von der akuten Pankreatitis nicht signifikant verschieden. Auch die chronische Entzündung ist deutlich erhöht ($p < 0,001$). Mit einer mittleren Erhöhung um das Doppelte sind hier die Konzentrationen jedoch signifikant niedriger als bei der akuten Entzündung ($p < 0,02$) und dem Karzinom ($p < 0,001$).

Graphik 25:



Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,02$)

Akut. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,12$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,001$)

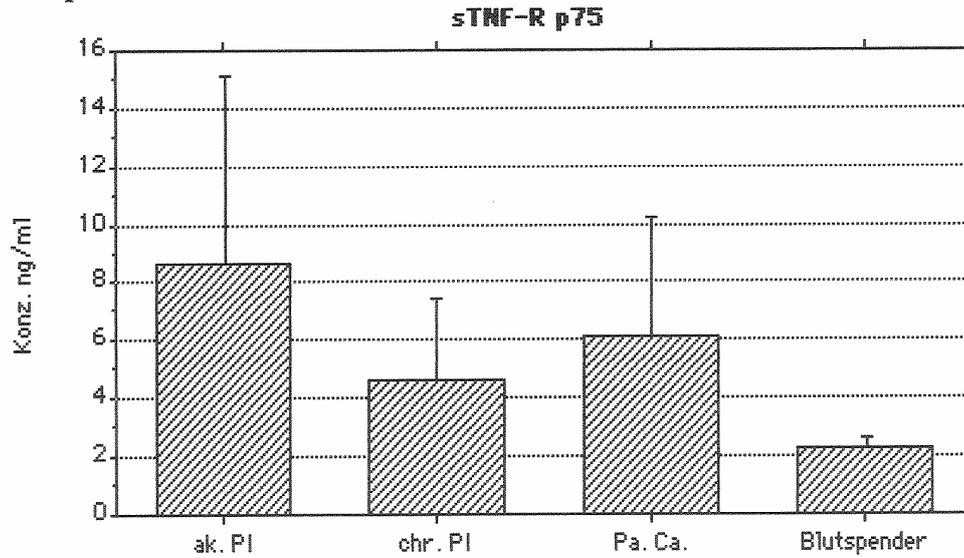
Tabelle 25: Daten zu Graphik 25

STNF-R p55	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	8,47	10,41	1,69	>50
Chr. PI	4,14	2,17	0,60	9,70
Pank. Ca.	3,34	3,34	1,20	13,99
Referenz	2,06	0,75	1,08	4,80

3.2.6. Die Bestimmung von sTNF-R p75

Es findet sich ein ähnliches Ergebnis wie bei sTNF-R p55. Die drei Gruppen sind hochsignifikant erhöht. Erneut findet sich die deutlichste Erhöhung bei der akuten Pankreatitis ($p < 0,001$), mit einer durchschnittlichen Erhöhung um das 3,8fache. Es folgt das Pankreaskarzinom ($p < 0,001$), dass mit 2,7fach erhöhten Spiegeln etwas geringere Werte als die akute Entzündung erreicht ($p < 0,05$). Auch die Serumkonzentrationen bei chronischer Pankreatitis sind signifikant erhöht ($p < 0,001$), sie liegen mit einer 2fachen Erhöhung zwischen akute Entzündung, Karzinom und der Referenzgruppe.

Graphik 26:



Akut. Pi. < Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi > Gesunde ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Pank. Ca. ($p < 0,05$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,025$)

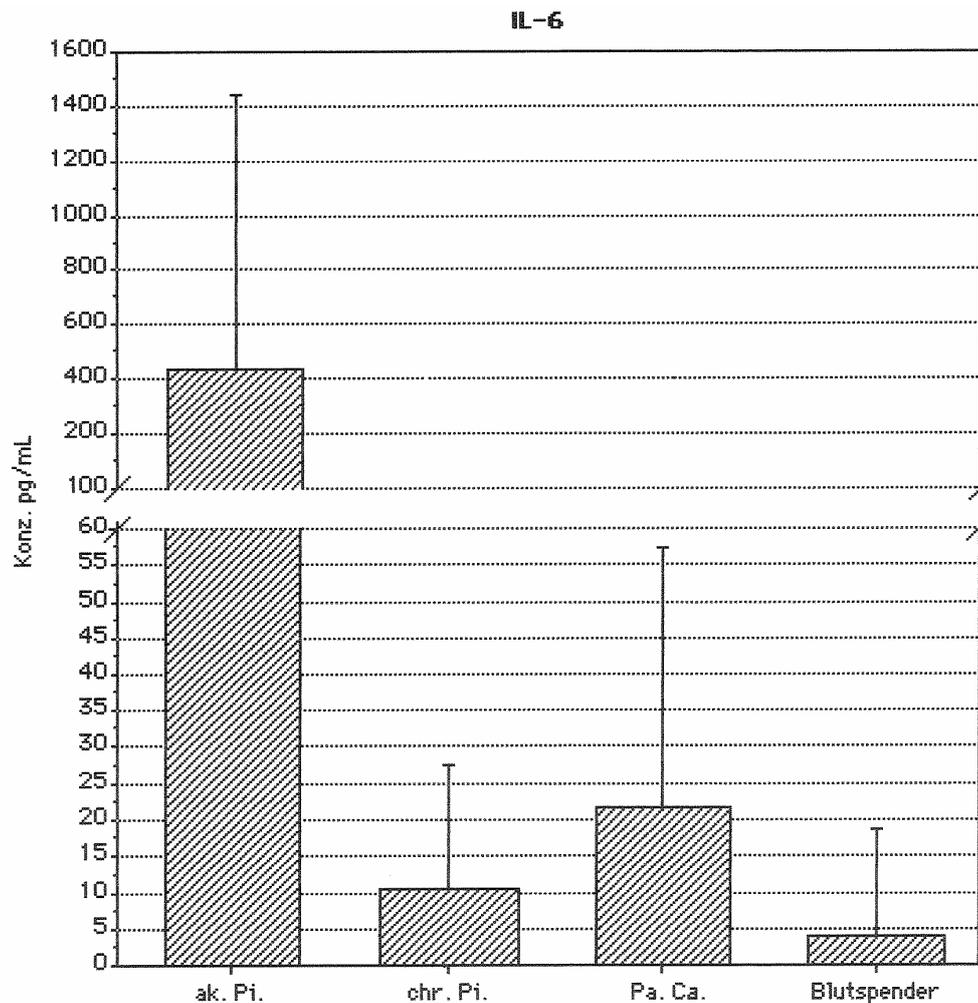
Tabelle 26: Daten zu Graphik 26

STNF-R p75	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	8,68	6,41	1,4	26,0
Chr. PI	4,65	2,76	1,8	15,0
Pank. Ca.	6,13	4,21	1,5	22,0
Referenz	2,27	0,65	1,2	3,7

3.2.7. Die Bestimmung von Interleukin-6

Es finden sich signifikante Erhöhungen von IL-6 in allen drei Gruppen. Höchste Werte werden bei der akuten Entzündung erreicht ($p < 0,001$), deren Mittelwert um das 110fache höher liegt als der Referenzwert. Auch die anderen beiden Gruppen erreichen signifikant erhöhte Spiegel, bei der chronischen Pankreatitis das 3fache ($0,001$), beim Karzinom das 5,5fache ($p < 0,001$). Bei dem Pankreaskarzinom wird die doppelte Konzentration der chronischen Pankreatitis gemessen und damit ein signifikant höherer Spiegel ($p < 0,008$)

Graphik 27:



Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Pank. Ca. ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Chr. Pi. ($p < 0,008$)

Tabelle 27: Daten zu Graphik 27

	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	427,38	990,52	<0,3	3573,0
Chr. PI	10,49	15,81	<0,3	80,78
Pank. Ca.	21,74	35,11	<0,3	202,0
Referenz	3,84	13,81	<0,3	85,78

3.2.8. Die Bestimmung von Interleukin-8

In 3.1.1.8. war ermittelt worden, dass IL-8 bei akuter Pankreatitis in nur 65,6 % der Proben im Messbereich des Tests lag. Bei der Referenzgruppe waren dies 67,5 %. In diesem Abschnitt der Studie wurde festgestellt, dass IL-8 bei 62 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis und bei 42 % der Patienten mit Pankreaskarzinom nicht nachweisbar war. Die vermehrt bei Karzinom nachweisbaren positiven Proben waren im Mittelwert aber nicht vom Referenzwert unterschiedlich (Karzinom: 10,79 pg/ml, Referenz: 8,61 pg/ml) und der bei dem Karzinom ermittelte Höchstwert (35,4 pg/ml) lag im Standardbereich der Referenz (39,0 pg/ml). Deshalb wurde auf weitere Darstellung verzichtet. Die folgenden Gruppenvergleiche sind unter diesem Aspekt zu sehen.

Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,008$)

Chr. Pi. = Gesunde ($p = 0,46$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p = 0,014$)

Akut. Pi. > Chr. P. ($p = 0,019$)

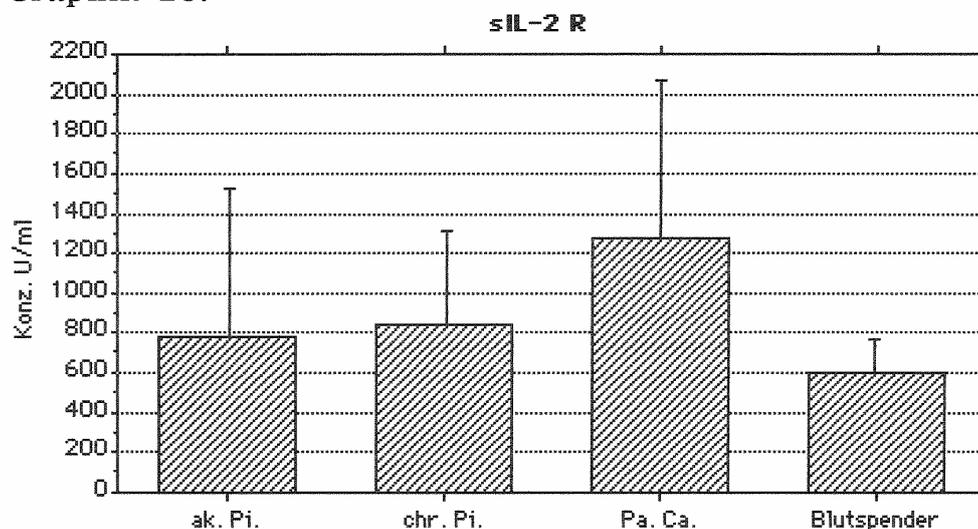
Akut. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,38$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p = 0,027$)

3.2.9. Die Bestimmung von sIL-2 Rezeptor

Bei diesem Zytokinrezeptor finden sich signifikant erhöhte Werte bei dem Pankreaskarzinom ($p < 0,001$), sowohl gegenüber den Gesunden als auch den beiden anderen pathologischen Gruppen. In 3.1.1.9. wurde dargestellt, dass sIL-2 R nur bei schwerer Pankreatitis erhöht ist. Hier wird deutlich, dass die Gesamtheit der Proben vom Referenzwert nicht verschieden ist. Es wurde eine signifikante Erhöhung bei der chronischen Pankreatitis gemessen. Die Gegenprobe zur akuten Pankreatitis erbrachte zwar einen Unterschied, doch wurde kein überzeugendes Signifikanzniveau erreicht. Daher muss die ermittelte Erhöhung von sIL-2 R bei chronischer Pankreatitis unter Vorbehalt angenommen werden.

Graphik 28:



Akut. Pi. = Gesunde ($p = 0,37$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,003$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p > 0,001$)

Akut. Pi. = Chr. Pi. ($p = 0,08$)

Akut. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,002$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,008$)

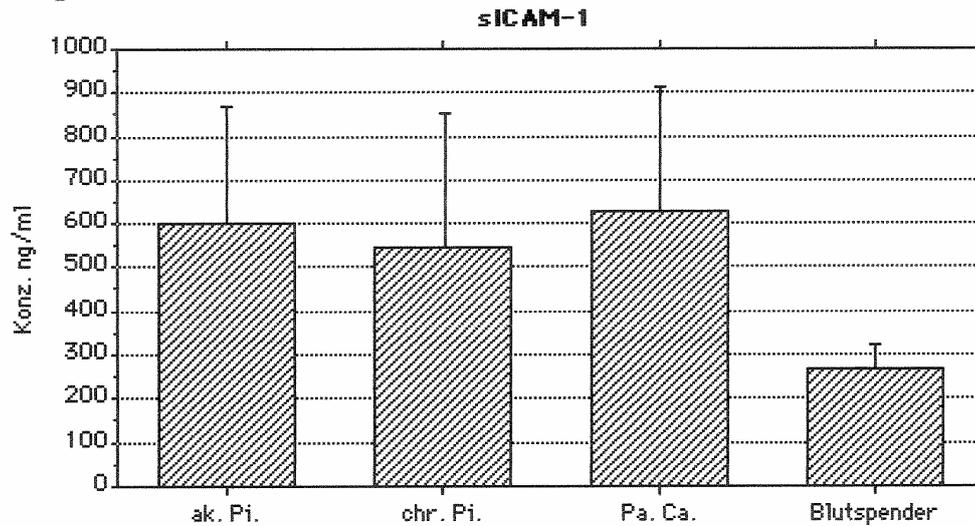
Tabelle 28: Daten zu Graphik 28

sIL-2 R	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	778,63	728,50	40	> 3200
Chr. PI	847,45	437,24	343	1984
Pank. Ca.	1247,02	832,97	85	> 3200
Referenz	596,65	235,36	247	1325

3.2.10. Die Bestimmung von ICAM-1

Es finden sich in allen drei Gruppen hochsignifikante Konzentrationserhöhungen von ICAM-1 ($p < 0,001$). Es wurden sowohl bei akuter und chronischer Entzündung als auch bei dem Karzinom im Mittel mehr als verdoppelte Spiegel gemessen. Die drei pathologischen Gruppen unterschieden sich nicht voneinander.

Graphik 29:



Akut. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. = Chr. Pi. ($p = 0,15$)

Akut. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,47$)

Chr. Pi. = Pank. Ca. ($p = 0,0515$)

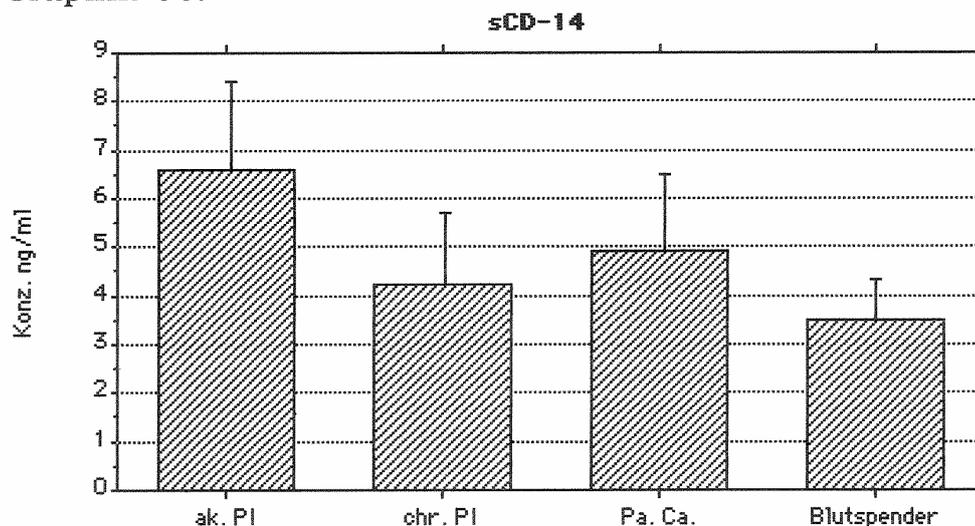
Tabelle 29: Daten zu Graphik 29

sICAM-1	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	599,03	243,81	226	1000
Chr. PI	543,89	277,88	161	1202
Pank. Ca.	630,26	284,77	238	1412
Referenz	266,46	47,64	180	340

3.2.11. Die Bestimmung von CD14

Alle drei Gruppen sind gegenüber dem Referenzwert signifikant erhöht ($p < 0,001$). Auch untereinander sind akute und chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom signifikant unterschiedlich. Die höchsten Spiegel finden sich bei der akuten Pankreatitis, gefolgt vom Karzinom und der chronischen Entzündung. Bei der akuten Entzündung finden sich durchschnittlich doppelt so hohe Werte wie bei den Gesunden. Bei chronischer Pankreatitis und Karzinom wird nur das 1,5fache des Referenzwertes erreicht, doch machen kleine Standardabweichungen diese signifikanten Aussagen möglich.

Graphik 30:



Akut. Pi > Gesunde ($p < 0,001$)

Chr. Pi. > Gesunde ($p < 0,001$)

Pank. Ca. > Gesunde ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Chr. Pi. ($p < 0,001$)

Akut. Pi. > Pank. Ca. ($p < 0,001$)

Chr. Pi. < Pank. Ca. ($p < 0,007$)

Tabelle 30: Daten zu Graphik 30

sCD-14	Mittelwert	Std. Abw.	Min.-Konz.	Max.-Konz.
Akute PI	6,57	1,76	3,5	> 9,6
Chr. PI	4,20	1,50	2,38	> 9,6
Pank. Ca.	4,93	1,52	2,90	> 9,6
Referenz	3,48	0,95	1,82	5,83

4.DISKUSSION

Die vorliegende Studie hat untersucht, ob die bestimmten Zytokine, lösliche Zytokinrezeptoren und Adhäsionsmoleküle unterschiedliche Verläufe in ihren Serumkonzentrationen bei verschiedenen Pankreatitiden aufweisen. Außerdem wurde untersucht, ob diese Parameter auch bei anderen Pankreaserkrankungen, nämlich der chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom, gegenüber Normalwerten verändert sind.

Im ersten Studienabschnitt wurden die Serumkonzentrationen bei 30 Patienten mit akuter Pankreatitis täglich über einen Zeitraum von sechs Tagen bestimmt. Die Patienten wurden nach dem APACHE-II-Score in „leichte“ und „schwere Pankreatitis“ unterteilt. Dann wurde dasselbe Patientenkollektiv hinsichtlich der Ursache der Erkrankung in biliäre und alkoholtoxische Pankreatitis, sowie Pankreatitis unbekannter Ursache eingeteilt und bei beiden Vergleichen Kinetiken über sechs Tage erstellt.

Im zweiten Studienabschnitt wurden die Serumkonzentrationen bei den 30 Patienten mit akuter Pankreatitis mit denen von 40 Patienten mit chronischer Pankreatitis und mit denen von 40 Patienten mit Pankreaskarzinom verglichen.

Per ELISA wurden die Konzentrationen folgender Parameter gemessen: Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1 RA), Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Tumor-Nekrose-Faktor beta (TNF- β), löslicher TNF-Rezeptor p55 (sTNF-R p55), löslicher TNF-Rezeptor p75 (sTNF-R p75), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), löslicher Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2 R), lösliches Intercellular-Adhesion-Molecule-

1 (sICAM-1) und lösliches CD14 (sCD14). Als physiologische Referenzgruppe dienten 40 gesunde Blutspender.

Zunächst sollen die Ergebnisse des ersten Studienabschnitts, die Verläufe bei akuter Pankreatitis, diskutiert werden.

Bei folgenden Parametern konnten gegenüber dem Referenzwert signifikante Unterschiede festgestellt werden: IL-1 β , IL-1 RA, sTNF-R p55, sTNF-R p75, IL-6, sIL-2R, sICAM-1 und sCD14. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bei TNF- α , TNF- β und IL-8.

Beim IL-1 β findet sich nur am ersten Tag der Beobachtung eine signifikante Abweichung vom Normwert, die sich bei beiden Formen aber nicht unterscheidet, nämlich eine Erniedrigung des Serumspiegels. Die generelle Funktion des Zytokins ist gut bekannt, nämlich einer der ersten proinflammatorischen Mediatoren in der entzündlichen Reaktion zu sein (71-72). Die experimentelle Endotoxämie führt innerhalb von zwei Stunden zum Anstieg von IL-1 β im Serum, das aber, in Anwesenheit von IL-1 RA, nach 24 Stunden wieder Ausgangswerte erreicht (32). IL-1 β spielt bei der Pathogenese der Pankreatitis eine entscheidende Rolle. Im Tiermodell kommt es bereits 30 Minuten nach Induktion einer Pankreatitis zu einer deutlichen Produktion von IL-1 β im Pankreas, und zwar überwiegend durch Leukozyten (73). Wahrscheinlich aber auch durch Zellen des Pankreas selber (74). Die Freisetzung von IL-1 β induziert die Produktion weiterer Zytokine im Pankreas. Später kommt es zur Produktion von IL-1 β in Leber, Milz und Lunge (75). Dabei liegen die Gewebespiegel um ein vielfaches höher als die Serumspiegel, die im Tiermodell regelmäßig nachgewiesen werden können (73-76). Wird die Aktivität oder die Produktion von IL-1 β bei der tierexperimentellen Pankreatitis frühzeitig gehemmt, verläuft die Erkrankung milder. Diese milderen Verläufe beobachtet man bei kompetitiver Hemmung durch Gabe von IL-1 RA, sowohl prophylaktisch vor Induktion, als auch

therapeutisch nach Induktion der Erkrankung (33,34,77), durch Hemmung des Interleukin-1-Converting Enzyms (ICE/Caspase-1), dass IL-1 β durch Proteolyse in seine aktive Form überführt (78,79), bei reduzierter Produktion durch Transskriptionshemmung im Makrophagen (80) und bei transgenen Mäusen, denen der IL-1 Rezeptor fehlt (73). Außerdem nach Gabe von Interleukin-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, das die Produktion von IL-1 β hemmt (81). Diese Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle von IL-1 β als einem der ersten Faktoren der inflammatorischen Antwort bei der akuten Pankreatitis. Im Tiermodell korreliert das Ausmaß der Gewebe- und Serumspiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung bei den Versuchstieren (5,6), was aber nicht einer direkten Wirkung von IL-1 β zuzuschreiben ist, denn trotz der hohen Gewebespiegel ist IL-1 β für die Acinuszelle nicht direkt toxisch. (82,83). In der Mehrzahl von klinischen Studien bei der menschlichen Pankreatitis gelingt der Nachweis von veränderten Serumspiegeln von IL-1 β wie bei den Patienten dieser Studie nur unregelmäßig (84-87), was die Autoren auf die kurze Halbwertszeit des Zytokins zurückführen. Drei Autoren finden signifikant erhöhte Spiegel bei der schweren Pankreatitis im Vergleich zu leichten Verläufen: Mayer et al. (88) nur am ersten Tag, Chen et al. (89) an den ersten drei Tagen der Erkrankung. Letztere Gruppe findet in ihrer Arbeit sogar eine dem APACHE-II-Score überlegene und eine mit dem IL-6 vergleichbare Aussagekraft. Dies wurde bisher noch nicht anderweitig bestätigt. Hirota et al. (85) finden signifikante Unterschiede über den ganzen Verlauf, doch entspricht ihre Patienteneinteilung keinen üblichen Kriterien. Signifikant erniedrigte Spiegel, wie die hier vorliegende Untersuchung sie bei beiden Gruppen am ersten Tag ergeben hat, sind bei der Pankreatitis bisher nicht beschrieben worden. In einer älteren Studie beschreiben McCall et al. (90) jedoch eine ähnliche Beobachtung bei der Sepsis, in der sie zeigen konnten, dass bei septischen Patienten mit letalem Ausgang die polymorphkernigen

Neutrophilen die Produktion von mRNA für IL-1 β reduzierten. Ähnliche Vorgänge könnten für die Pankreatitis angenommen werden. Allerdings müssten sich dann beide Gruppen signifikant unterscheiden, das tun sie jedoch nicht. Trotz der gesicherten Bedeutung des Zytokins bei der Pathogenese der Pankreatitis und der Entwicklung systemischer Komplikationen scheint die Bestimmung von IL-1 β Serumspiegeln zur Einschätzung der Prognose nicht sinnvoll.

Beim IL-1 Rezeptorantagonisten finden sich in dieser Untersuchung über den gesamten Zeitraum signifikant erhöhte Werte, sowohl bei der schweren als auch bei der leichten Pankreatitis. Im Gegensatz zur schweren Pankreatitis fallen die Werte bei der leichten Pankreatitis ab dem dritten Tag tendenziell ab. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht jedoch nicht. Als kompetitiver Hemmstoff für IL-1 β , dessen Bedeutung im vorherigen Absatz dargestellt wurde, spielt IL-1 RA eine bedeutende regulierende Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung (5,6,11). Mayer et al. (88) schreiben einem Missverhältnis zwischen IL-1 β und IL-1 RA eine besondere Bedeutung zur Entwicklung systemischer Komplikationen zu. In ihrer Arbeit ist die Höhe des IL-1RA ein guter früher Indikator für einen schweren Verlauf. Auch fanden sie keinen Unterschied zwischen lokalen und systemischen Konzentrationen, im Gegensatz zum IL-1 β . Hirota et al. (85) beschreiben erhöhte IL-1RA Konzentrationen bei allen Pankreatitiden und signifikante Unterschiede bei Verläufen mit Multiorganversagen, doch stellen sich die Unterschiede erst im Verlauf ein und sind bei Aufnahme der Patienten nicht signifikant verschieden. Brivet et al. (12) finden erhöhte IL-1 RA Konzentrationen bei allen ihren Patienten, doch keinen Unterschied zwischen ihren beiden Gruppen. Allerdings untersuchten sie nur Intensivpatienten mit einem hohen APACHE-II-Score von durchschnittlich 15 Punkten und unterteilten nur nach Frühsepsis ja/nein und

Survivors/Nonsurvivors. In diesem Jahr konnten Mentula et al. (91) einen signifikanten Unterschied zwischen leichter und schwerer Pankreatitis bereits bei Aufnahme feststellen. Außerdem fand sich eine deutliche Erhöhung bei Patienten mit letalem Verlauf. Zusammen mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen scheint der IL-1RA jedoch vor allem zur Verlaufsbeobachtung der Pankreatitis ein sinnvolles Mittel zu sein, obwohl es insgesamt noch zu wenige klinische Untersuchungen zu dem Thema gibt.

Ein signifikanter Nachweis von TNF- α ist in dieser Arbeit nicht gelungen. Zwar wurden sporadisch sehr hohe TNF- α -Konzentrationen erreicht, doch war dies ohne generelle Kontinuität. Im engmaschig gemessenen Tiermodell dagegen führt die gezielt induzierte Pankreatitis bereits nach 30 Minuten zu TNF- α -Expression im Pankreas mit nachweisbaren Spiegeln sowohl im Serum als auch im Organ selbst, wobei die Gewebespiegel das Dreifache der Serumkonzentration erreichen (92-95). Dabei wird die maximale Konzentration bereits nach sechs Stunden erreicht und fällt dann rasch ab (11). Wie bei IL-1 β korreliert in der experimentellen Pankreatitis die Höhe der Serumkonzentrationen von TNF- α mit der Schwere der Erkrankung (96). Die zeitliche Abfolge der Freisetzung und die Wirkmechanismen von TNF- α sind mit IL-1 β vergleichbar. Beide zusammen sind die ersten Mediatoren der entzündlichen Reaktion und tragen wesentlich zur Freisetzung aller weiteren Zytokine und Mediatoren bei (73,77). Die Hauptquelle des TNF- α sind im wesentlichen Makrophagen und Monozyten (77), doch auch die Pankreasazinuszellen selbst produzieren TNF- α , wenn auch im geringeren Maße (97,98). Im Verlauf der Pankreatitis wird TNF- α mit Verzögerung auch in Leber, Lunge und Milz gebildet (6,77). Selbst in hohen Konzentrationen ist TNF- α für die Azinuszelle zunächst nicht toxisch, ist also, wie IL-1 β , nicht direkt für die Gewebsschädigung verantwortlich (11).

Erst eine mehr als 24-stündige Exposition führt zu direktem Azinusschaden durch TNF- α (82). In niedrigen Dosierungen wird eine Schutzfunktion von TNF- α für die Azinuszelle diskutiert, deren Mechanismen aber nicht sicher geklärt ist (73). Ein möglicher Schutz wäre, dass TNF- α bei der akuten Pankreatitis eine Apoptose der Azinuszelle induziert (98), denn im Gegensatz zur Nekrose werden bei der Apoptose kaum Pankreasenzyme freigesetzt, die durch Autodigestion einen weiteren Gewebeschaden bewirken würden (99). Bei der Pankreatitis finden sowohl Nekrose als auch Apoptose statt. Bindung von TNF- α an den TNF-Rezeptor p55 kann eine Apoptose induzieren (100). TNF- α (und IL-1 β) entfaltet seine Wirkung nach Bindung an zellständigen Rezeptoren in der Zelle u.a. durch Aktivierung des pleiotropen Transskriptionsfaktors Nuclear Factor (NF)- κ B (101). Wird NF κ B nach Bindung von TNF- α an TNF-Rp55 aktiviert, löst das jedoch keine Apoptose aus, sondern aktiviert einen sog. „survival pathway“, der ein Überleben der Zelle während der Entzündung sichert (102). Eine Schutzfunktion lokaler Konzentrationen scheint damit sicher, nur ob der Schutz in Induktion oder Schutz vor Apoptose liegt, ist unklar. Das ein Übermaß an TNF- α für die schweren Verläufe mit verantwortlich ist, zeigen die zahlreichen Studien bezüglich seiner Blockade bei der akuten Pankreatitis. Schon früh gelang es Grewal et al. durch therapeutischen Einsatz von Anti-TNF- α -Antikörpern die Krankheitsverläufe bei Ratten deutlich zu mildern (103). Die gleichzeitige Hemmung von IL-1 β durch IL-1 RA erbrachte einen weiteren synergistischen Effekt (73). Inzwischen haben zahlreiche Studien bei der experimentellen Pankreatitis den positiven Effekt einer Blockierung der TNF- α -Wirkung zeigen können. Die Blockierung bzw. Milderung erfolgte dabei durch direkte Antikörper (98,103), durch Gabe von löslichem TNF-Rezeptor p55 (11), Translationshemmung (80), durch Applikation der antiinflammatorischen Zytokine IL-10 (81) und IL-11

(104), durch Transkriptionshemmung bei KO-Mäusen, denen NF κ B fehlt (105). Die Bedeutung von TNF- α als früher Mediator der Erkrankung ist demnach unbestritten.

Wie bei dieser Untersuchung gelingt der Nachweis von TNF- α auch bei anderen klinischen Studien nur sporadisch und wenn besteht kein signifikanter Unterschied bei schwerer und leichter Pankreatitis (106-110). Dies ist auf die strenge Regulation der Sekretion von TNF- α , seiner raschen hepatischen Elimination (11,93) und seiner frühzeitigen Bindung an die löslichen TNF-Rezeptoren sTNF-R p55 und sTNF-R p75 zurückzuführen. Diese Bindung verhindert einen regelmäßigen Nachweis von freiem TNF- α (111). Es ist damit als prognostischer Parameter nicht geeignet. Nur wenige Autoren konnten TNF- α bei der akuten Pankreatitis des Menschen unter klinischen Bedingungen regelmäßig nachweisen und die Serumspiegel mit der Schwere der Erkrankung in Verbindung bringen (85, 89, 112). Diese Arbeiten stehen im Widerspruch zu der Vielzahl der o.g. Studien.

Zunächst wurde vermutet, dass im Pankreas produziertes IL-1 β und TNF- α kurzfristig in hoher Konzentration in die Zirkulation gelangt und für die Entwicklung eines ARDS verantwortlich sei, indem sie dort in Endothelien und Makrophagen die weitere Produktion von IL-1 β und TNF- α induzieren. Norman et al. konnten aber zeigen, dass Aszites von Ratten mit schwerer Pankreatitis, der frei von Pankreasenzymen, Endotoxin, IL-1 β , IL-6, IL-8 und TNF- α ist, zur massiven Induktion von IL-1 β - und TNF- α -mRNA in Macrophagen der Lunge und zur Ausprägung eines ARDS bei gesunden Tieren führt (5). KO-Tiere ohne TNF- und IL-1-Rezeptoren zeigten kein ARDS. Sie schlossen daraus, dass es mindestens einen weiteren Mediator gibt, der über TNF und IL-1 β für die Entwicklung eines ARDS verantwortlich ist (6). Folch-Puy et al. vermuten, dass das Pankreatitis-assoziierte Protein (PAP) einer dieser Mediatoren sein könnte. PAP ist ein

Molekül, das während der Pankreatitis in großen Mengen vom Pankreas synthetisiert wird. In ihrem Rattenmodell induziert PAP in Hepatozyten die Produktion von TNF- α , welches dann in der Lunge zur Rekrutierung von Leukozyten führt. Der folgende oxidative Stress führt zum ARDS. Das für die systemischen Komplikationen verantwortliche TNF- α kommt also z.T. aus der Leber (113).

Ebenfalls keinerlei signifikante Unterschiede fanden sich bei TNF- β (Lymphotoxin- α). Bezüglich der akuten Pankreatitis liegen keine weiteren experimentellen oder klinischen Untersuchungen vor. Schon früh wurde erkannt, dass TNF- β bei der Pathogenese der Sepsis, im Gegensatz zu TNF- α , keine wesentliche Rolle spielt (114). Es nutzt zwar auch die TNF-Rezeptoren p55 (überwiegend) und p75 (40), seine proinflammatorische Wirkung wird allerdings bereits durch niedrige Konzentrationen dieser Rezeptoren gehemmt (114). Die Hauptwirkung des TNF- β , die über eigene Rezeptoren vermittelt (LT β R) wird, liegt in der Entwicklung und Organisation lymphatischer Organe (Lymphknoten, Payr'sche Plaques, etc.) und bei chronischen Entzündungen (40, 41, 115). Bei der akuten Pankreatitis haben diese Prozesse keine primäre Bedeutung. TNF- β ist damit nicht zur Beurteilung des Schweregrades einer Pankreatitis geeignet.

Im Gegensatz zu TNF- α und TNF- β fanden sich signifikant erhöhte Serumspiegel bei den beiden löslichen TNF-Rezeptoren p55 und p75. Der Unterschied zwischen den Pankreatitiden und der Referenzgruppe weist beim sTNF-R p55 bei der schweren Pankreatitis höhere Signifikanzniveaus auf als bei der milden, doch sind beide Gruppen bis zum vorletzten Tag der Beobachtung nicht signifikant voneinander verschieden. Dann fallen die Serumkonzentrationen bei der milden Pankreatitis in den Normbereich ab,

während sie bei der schweren Pankreatitis erhöht bleiben. Dagegen sind bei sTNF-R p75 beide Gruppen gegenüber dem Referenzwert signifikant erhöht und bleiben es über den gesamten Zeitraum. Beim sTNF-R p75 findet sich zudem durchgehend ein signifikanter Unterschied zwischen leichter und schwerer Pankreatitis. Prognostische Bedeutung der löslichen Rezeptoren beschreiben auch andere Studien (85,116-119). Von den hier vorgestellten Parametern ist sTNF-R p75 der erste, der sich zur frühzeitigen Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Pankreatitis eignet. sTNF-R p55 eignet sich tendenziell, doch sind die Unterschiede in dieser Arbeit nicht ausreichend signifikant. Zu weiteren prognostischen Aussagen innerhalb der Gruppe der schweren Pankreatitiden scheinen die löslichen TNF-Rezeptoren nicht geeignet: Dianliang et al. (110) konnten innerhalb einer großen Gruppe von Patienten mit schwerer Pankreatitis (APACHE II > 8) anhand der Serumkonzentrationen diejenigen mit späterem MOF nicht von denen ohne MOF unterscheiden.

Auch IL-6 ist am Aufnahmetag bei beiden Formen deutlich erhöht. Die Serumkonzentrationen bei der schweren Pankreatitis sind gegenüber der leichten Pankreatitis vor allem am Aufnahmetag signifikant erhöht. IL-6 eignet sich also zur frühen Unterscheidung der beiden Formen. Dieses Ergebnis findet sich auch in zahlreichen anderen Studien (10, 12, 75, 89, 91, 112, 116, 119-121). Im Gegensatz zum sTNF-R p75, der keine weitere Diskriminierung innerhalb der Gruppe der schweren Pankreatitiden mehr zulässt, scheint IL-6 bei den Patienten, die eine septische Komplikation erleiden, besonders hoch zu sein (122). Es ist in dieser Hinsicht dem löslichen TNF-Rezeptor p75 überlegen. In dieser und in allen genannten Studien fällt die Konzentration von IL-6 rasch ab und ist im weiteren Verlauf dem CRP, dessen Bildung es induziert, nicht überlegen (89). Die Bildung von IL-6 wird von LPS, TNF- α und IL-1 β induziert (10) und lange wurde es

als ein rein proinflammatorisches Zytokin angesehen. Cuzzocrea et al. konnten aber zeigen, dass IL-6 bei der experimentellen Pankreatitis eine protektive, antiinflammatorische Wirkung hat. IL-6-KO Mäuse zeigten einen deutlich schwereren Verlauf der Erkrankung und deutlich höhere Serumkonzentrationen von IL-1 β und TNF- α als Wildtypen (123). IL-6 scheint also bei der Reduktion von freiem TNF- α und IL-1 β beteiligt. Wohl deshalb ist der Einsatz von Anti-IL-6-Antikörpern im Mausmodell der akuten Pankreatitis nicht erfolgreich gewesen (124). Auch bei anderen Erkrankungen ist die antiinflammatorische Wirkung von IL-6 beschrieben (54). Leemans et al. vermuten, dass es vom Erkrankungsauslöser abhängt, welche Wirkung IL-6 entfaltet (53). Bei der Meningokokkensepsis wirkt IL-6 proinflammatorisch und ist direkt an der Entstehung der begleitenden negativen Inotropie beteiligt (125). In Epithelzellen der Lunge aktiviert IL-6 beim ARDS Teile der Transkriptionsfaktorfamilie STAT (signal transducer and activator of transcription), die wiederum weitere Zytokine induziert. Ob dieser Vorgang pro- oder antiinflammatorisch ist, ist nicht geklärt. LPS, das die Bildung von IL-6 induziert, aktiviert STAT nicht (126).

Sehr kritisch müssen die Ergebnisse der IL-8 Bestimmung betrachtet werden. Es fanden sich nur in der Minderheit aller Patienten nachweisbare Spiegel dieses Chemokins und zwar unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Die Gesamtheit der positiven Proben war zwar gegenüber den Gesunden erhöht, doch ist diese Feststellung von geringer Aussagekraft. Die Beobachtung, dass IL-8 Serumkonzentrationen mit dem Schweregrad der Pankreatitis korrelieren, hat sich in dieser Studie also nicht bestätigt. Andere Autoren haben IL-8 bei akuter Pankreatitis regelmäßig nachgewiesen und auch eine Bedeutung als prognostischer Parameter beschrieben (89,119-121), allerdings eine dem IL-6 untergeordnete (89, 120, 127). Eine fehlerhafte Bestimmung unsererseits haben wir in Betracht gezogen und

deshalb mehrere Chargennummern des verwendeten ELISAs zur vergleichenden Messung benutzt und beim Hersteller um eine Prüfung der Chargen gebeten. Standardbestimmungen und Eichungen waren jedoch stets regelrecht. Unter den o. g. Gesichtspunkten kann unsere Aussage, dass IL-8 ohne Bedeutung bei der Prognose der akuten Pankreatitis ist, nur kritisch vertreten werden, vor allem, wenn man die wichtige Rolle des IL-8 bei der Aktivierung von Neutrophilen und seine zahlreichen Ursprungszellen bedenkt. Osman et al. konnten bei der experimentellen Pankreatitis beim Kaninchen IL-8 im Serum nachweisen und den Verlauf mit Anti-IL-8-Antikörpern abmildern (128). Allerdings: bei der tierexperimentellen Pankreatitis im Mausmodell wird IL-8 sehr früh von Azinus- und Pankreasgangzellen gebildet, lässt sich aber nur bei schwerer Pankreatitis im Serum der Tiere nachweisen (127,129). Bank et al. konnten in einer klinischen Studie IL-8 auch nur bei schwerer Pankreatitis nachweisen (112). Und Rau et al. fanden keinen Unterschied zwischen leichter und schwerer Pankreatitis, lediglich bei Patienten, die verstarben, fand sich eine signifikante Erhöhung von IL-8 (88). Das war bei den drei verstorbenen Patienten aus der hier vorgelegten Untersuchung ebenfalls der Fall. Sie zeigten massiv erhöhte Werte für IL-8. Dies spricht für die Richtigkeit der IL-8 Daten. Allerdings ist anderweitig nicht beschrieben, dass IL-8 überwiegend nicht nachweisbar war. Es liegen zu IL-8 bei der Pankreatitis weit weniger Studien vor als zu IL-6. Viele Studien zitieren die oben erwähnten Quellen, die Gesamtzahl ist aber eher gering. Obwohl ein allgemeiner Konsens zu bestehen scheint, dass IL-8 ein guter Parameter zur Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Pankreatitis sei, ist es letztendlich nicht gesichert.

In dieser Untersuchung fanden sich am Aufnahmetag signifikant erhöhte Werte des löslichen IL-2 Rezeptors bei der schweren Pankreatitis. Im

Verlauf bleiben die Serumspiegel tendenziell erhöht, doch sind die Unterschiede zu den Gesunden nicht mehr signifikant. Interessanterweise sind die Serumspiegel bei der milden Pankreatitis über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant niedriger als bei den Gesunden und der schweren Pankreatitis. Nach diesen Ergebnissen lässt ein hoher sIL-2R-Spiegel bei Aufnahme den Rückschluss auf eine schwere Pankreatitis zu, ein erniedrigter Spiegel schließt eine schwere Pankreatitis aus. Der Spiegel des sIL-2R gilt als Marker für die T-Zell Aktivierung (87). Sweeney et al. konnten in einer klinischen Studie zeigen, dass die systemische T-Zell Aktivierung auch bei der milden Pankreatitis sehr früh einsetzt und die T-Zellen verstärkt IL-2R exprimieren (130). In den Untersuchungen von Rau et al. unterscheiden sich schwere und leichte Pankreatitis signifikant voneinander und auch hier finden sich die höchsten Werte am ersten Tag bei der schweren Pankreatitis (87,88). Auch Uehara et al. (131) und Kylanpaabeck et al. (132) beobachten erhöhte Serumspiegel von sIL-2R nur in der Frühphase der Erkrankung, wobei letztere signifikant höhere Werte bei der schweren Pankreatitis nachweisen konnten. Bei der Pankreatitis nach ERP fanden Messmann et al. dagegen die höchsten Spiegel von sIL-2R nicht am ersten, sondern am sechsten Tag (133), was am ehesten durch die frühzeitige Beobachtung direkt nach ERP zu erklären ist. In ihrer Untersuchung können Rau et al. ebenfalls zeigen, dass Patienten, die einen septischen Verlauf erleiden, signifikant höhere Werte haben. Die Aussagekraft ähnelte der des IL-6 (88). Auch andere Autoren haben die Schwere der Pankreatitis mit der Höhe des sIL-2R in Verbindung gebracht (134,135). Erniedrigte Serumspiegel bei der milden Pankreatitis sind bisher nicht beschrieben. Bei der milden Pankreatitis im Rattenmodell fanden Hense et al. per Immunostaining keinerlei Produktion von IL-2R (74). Ein Ergebnis, dass die, in dieser Arbeit, nachgewiesenen niedrigen Spiegel bei der milden Pankreatitis stützt.

Bei den Patienten mit schwerer Pankreatitis fand sich an den ersten beiden Tagen eine signifikante Erhöhung des sICAM-1 gegenüber den milden Verläufen und der Referenzgruppe. Es ist nach diesen Ergebnissen als früher Marker für eine schwere Pankreatitis geeignet. Es bleibt im Verlauf gegenüber den milden Verläufen deutlich erhöht, welche sich nur gering von der gesunden Referenzgruppe unterscheiden. Gleiche Ergebnisse fanden auch Kaufmann et al. in mehreren Untersuchungen (136-138). In ihren Untersuchungen korrelieren hohe Spiegel von sICAM-1 mit dem Auftreten von Nekrosen und systemischen Komplikationen. Mandi et al. finden ebenfalls hohe Werte von sICAM-1 bei der nekrotisierenden Pankreatitis, doch können sie zeigen, dass die Serumspiegel keine Differenzierung zwischen steriler und infizierter Nekrose zulassen (139). Die Bedeutung von ICAM-1 bei den systemischen Komplikationen der Pankreatitis wird durch die Untersuchungen von Lundberg et al. deutlich. Im Mausmodell führt die Induktion einer Pankreatitis zur kurzzeitigen systemischen Produktion von TNF- α , welches in den Endothelien der Lunge die Expression von ICAM-1 induziert. Die nachfolgende Invasion von Neutrophilen ist für den entstehenden Schaden an der Lunge verantwortlich (95). Wird ICAM-1 durch monoklonale Antikörper gehemmt, kommt es auch bei schwerer experimenteller Pankreatitis nur zu geringer Invasion von Neutrophilen, zu kaum gesteigerter Gefäßpermeabilität und damit zu einer deutlich abgeschwächten pulmonalen Schädigung (140,141). Auch ICAM-1 KO-Mäuse zeigen einen milderen Verlauf mit abgeschwächter Lungenbeteiligung (11). Die prognostische Bedeutung von sICAM-1 beim ARDS unterschiedlichster Genese ist auch von anderen Autoren beschrieben (142,143). Die Expression von ICAM-1 durch TNF- α wird über NF- κ B vermittelt, wie Tomita et al. am experimentellen Model der Nephritis zeigen konnten (144).

Als weiteren erhöht im Serum nachweisbaren Parameter fand sich das lösliche CD14, doch war es bei beiden Schweregraden in gleichem Maße erhöht und zeigte auch bei beiden Gruppen eine ähnliche Normalisierungstendenz über den Beobachtungszeitraum. Damit scheint es sich als prognostischer Parameter nicht zu eignen, wie es zwar bei Sepsis (145) und beim Multi-Organ-Versagen (146) beschrieben ist, beim ARDS aber wiederum nicht nachgewiesen werden konnte (147). Die Beobachtung ist trotzdem interessant, denn vom sCD14 ist nur seine Bedeutung als Endotoxinrezeptor bekannt, und die Rolle des Endotoxins bei der Pankreatitis ist umstritten. Bei der Ratte (148) führt die Applikation von Endotoxin zu dessen Verbindung mit LPS-BP (Endotoxin-Binding-Protein) zu einem Komplex, der über ICAM-1 (149) an Monozyten-CD14 bindet und die Freisetzung von TNF- α , IL-6 und IL-8 induziert (150). An Zellen, die kein CD14 an der Oberfläche tragen, übernimmt das lösliche CD14 die Bindung an die Membran (151-153). LPS potenziert ein ARDS bei der experimentellen Pankreatitis (154), ist aber nicht hauptverantwortlich, denn CD14-KO-Mäuse zeigen bei der akuten Pankreatitis einen fast gleichen Verlauf und gleiche Produktion von TNF- α und IL-1 β wie Wildtypen (155). Bei bakteriellen Infektionen kommt dem CD14 unbestritten eine zentrale Bedeutung bei der Induktion inflammatorischer Mediatoren zu. Die Erhöhung von sCD14 im Serum könnte aber, wie bei den löslichen Zytokinrezeptoren, auch einen Schutz des Organismus darstellen, denn die künstliche Gabe von sCD14 verhindert die Produktion von TNF- α (156). Zur Rolle von sCD14 bei der akuten Pankreatitis liegen keine weiteren Untersuchungen vor. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Expression von membranständigem CD14 auf Monozyten bei allen Patienten mit akuter Pankreatitis in Abhängigkeit vom Schweregrad abnimmt (157-160). Dieser Umstand wird als Immundepression bezeichnet.

Patienten, dessen Expression von CD14 sich nicht wieder erholte, verstarben. Ob das im Serum erhöhte sCD14 der fehlende Anteil auf den Monozyten ist, wäre zu untersuchen. Warum sCD14 auch bei der milden Pankreatitis zunächst signifikant erhöht ist, bleibt zu klären, denn hier liegen keine oder keine wesentlichen bakteriellen Komplikationen vor. Eine mögliche Erklärung wäre auch hier, dass es der Anteil CD14 ist, den auch die Monozyten von Patienten mit milden Verläufen vermindert exprimieren.

Obwohl sich bei der Mehrzahl der untersuchten Zytokine von der Norm abweichende Serumspiegel fanden, sind nur IL-6, sTNF-R p75 und sICAM-1 im Sinne der Fragestellung dieser Arbeit zur frühzeitigen Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Pankreatitis geeignet. Einige andere, nämlich IL-1RA, sIL-2R und sTNF-R p55 wären tendenziell, z.B. im Rahmen eines Punktesystems potentiell verwertbar. Bei der Auswertung der zu diesem Thema verfügbaren Literatur wurde ein Problem offensichtlich: die Einteilung der Patienten in „leichte“ und „schwere Pankreatitis“ ist uneinheitlich und hat sich in den letzten 15 Jahren verändert. In früheren Studien wurden Kriterien wie Dauer der Hospitalisierung, unspezifische klinische Kriterien, lokale Komplikationen etc. zur Unterscheidung zwischen „leichter“ und „schwerer Pankreatitis“ benutzt. Heute verwenden die meisten Studien den APACHE-II-Score, wie in den Atlantakriterien festgelegt, aber auch hier gibt es Unterschiede. Obwohl die Atlantakriterien eine Pankreatitis mit 8 oder mehr Punkten als schwere Pankreatitis definieren, pendelt die individuell gesetzte Grenze je nach Autor zwischen 6 und 10 Punkten. Da man im APACHE-II für ein Alter > 75 Jahre automatisch 6 Punkte zuteilt, verzerrt eine Verschiebung der Punktegrenze erheblich die Ergebnisse. Manche Autoren schließen in ihre Studien nur intensivpflichtige Patienten ein, die generell einen hohen APACHE-Score haben, und definieren „schwer“ und „leicht“ nach anderen Gesichtspunkten, z.B. Sepsis, MOF,

ARDS. Diese Studien zitieren sich trotz ihrer unterschiedlichen Einteilungskriterien gegenseitig. Es ist deshalb wenig verwunderlich, dass die individuellen Ergebnisse der klinischen Studien zum Teil erhebliche Unterschiede aufweisen, im Gegensatz zu den tierexperimentellen Untersuchungen, deren Ergebnisse überwiegend deckungsgleich sind. Außerdem variiert die Anzahl der Patienten mit schwerer Pankreatitis je nach Größe des Zentrums. Studien aus kleinen Kliniken haben einen überwiegenden Anteil von Patienten mit leichter Pankreatitis und wenig schwere Verläufe, deren APACHE-Score im Schnitt auch niedriger ist, als bei denen an einer Schwerpunktlinik (9). Außerdem ist die Fallzahl in den meisten Untersuchungen, wie auch in dieser, eher gering. So ungünstig Veränderungen der Punktgrenze für vergleichende Untersuchungen sind, in allen zitierten Studien haben Patienten, die einen schweren Verlauf erleiden oder versterben einen APACHE-Score von durchschnittlich 15. Die in Atlanta definierten 8 Punkte scheinen also zu niedrig bemessen zu sein. Zu viele Patienten mit klinisch leichtem Verlauf werden zu Patienten mit schwerem Verlauf gemacht. Allerdings wurde auch wiederholt gezeigt, dass auch Patienten mit wenig Punkten schwere Verläufe entwickeln können und umgekehrt (9). Die drei verstorbenen Patienten aus dieser Arbeit hatten je zwei Mal 16 Punkte und einmal 23 Punkte. Kein anderer Patient erreichte diese Punktzahlen. Die Nachteile der etablierten Punktesysteme wurden einleitend dargestellt. Die Suche nach einfacheren Laborparametern zur frühzeitigen Identifikation schwerer Pankreatitiden hat einige viel versprechende Parameter identifiziert. Darunter sind das Pankreasassoziierte Protein (PAP), Procarboxypeptidase-B (PCPB), Carboxypeptidase-B Aktivierendes Peptid (CAPAP), Trypsinogen-2/Trypsin-2/Alpha-1 Antitrypsin (T2-A1AT) Komplex, Trypsinogen Aktivierendes Peptid (TAP), Phospholipase A-2 (PLA-2), Polymorphkernige Elastase (PME-e) und Procalcitonin (8). Vor allem die drei letztgenannten scheinen aussagekräftige

Parameter zu sein, wie Retally et al. in einer umfangreichen Übersicht auf Grundlage der bisherigen Untersuchungen zu diesen Parametern zeigen konnten (106). In diese Übersicht sind auch die bisherigen Daten zu Zytokinen als Marker eingeflossen und es wurde ein neues Punkteschema vorgeschlagen, das aber als sicheren Parameter nur das IL-6 enthält. Die Kombination von Zytokinspiegeln mit anderen Parametern scheint ein mögliches Mittel zur frühen Identifikation von Patienten mit schweren Verläufen.

Was die Aussagekraft von Zytokinen neben ihrer kurzen Halbwertszeit im Serum schwierig macht, ist die Erkenntnis, dass Zytokinspiegel altersabhängig sind. Ältere Menschen haben höhere Spiegel von TNF- α , löslichen TNF-Rezeptoren und IL-6 (161). Monozyten älterer Menschen produzieren nach Stimulation mit LPS größere Mengen IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α als die jüngerer Menschen (162). Die Entwicklung eines MOF oder septischer Komplikationen nach Trauma ist unter anderem geschlechtsabhängig. Androgene scheinen einen immundepressiven Effekt zu haben, während Östrogene einen immunprotektiven Effekt haben (163). Oberholzer et al. fanden höhere Spiegel von IL-6 bei schwer verletzten Männern im Vergleich zu Frauen mit gleichen Verletzungen. Die Männer entwickelten signifikant mehr systemische Komplikationen als die Frauen (164). Ähnliche Mechanismen müssen für die akute Pankreatitis angenommen werden. Wie in der Einleitung erwähnt, verlaufen alkoholtoxische Pankreatitiden potentiell schwerer als andere (19). Ob dies in erster Linie daran liegt, dass diese Patienten überwiegend Männer sind, und sie wegen ihres Geschlechts einen schweren Verlauf zeigen und nicht wegen der Noxe oder des Allgemeinzustand, wäre ein interessanter Punkt.

Warum manche Patienten eine schwere Pankreatitis entwickeln und manche nicht, ist weiterhin nicht geklärt. Rinderknecht et al. wiesen erstmals auf genetische Determinanten bei der Entwicklung einer nekrotisierenden

Pankreatitis hin (165). Die Gene für TNF- α und TNF- β zeigen in der Tat mehrere Polymorphismen (Position-308: TNF1/TNF2, Position+252: TNFB1/TNFB2). Für das seltener vorkommende TNF2-Allel ist ein Zusammenhang mit einer erhöhten Sepsisrate und Mortalität bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben (15, 110, 166). Das TNFB2-Allel wird für eine höhere Inzidenz für septische Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen verantwortlich gemacht (167). Der Schweregrad der akuten Pankreatitis konnte jedoch nicht mit dem genetischen Polymorphismus in Zusammenhang gebracht werden, obwohl auch hier eine hohe Prävalenz der Allele TNF2 und TNFB2 zu septischen Komplikationen prädisponiert. Die Höhe der gemessenen Serumspiegel von TNF- α ist vom Genotyp unabhängig (110, 161, 162).

Das Patientenkollektiv wurde außer nach dem Schweregrad auch nach der Ursache der Pankreatitis unterteilt, entsprechende Kinetiken erstellt und untersucht. Dabei fand sich ein interessantes Ergebnis: TNF- β (LT α) war bei Patienten mit biliärer Pankreatitis signifikant erhöht, während es bei alkoholtoxischen Pankreatitiden und bei nicht bekannter Ursache nicht vom Referenzwert verschieden war. Es fand sich eine über den Verlauf kontinuierliche Erhöhung ohne erkennbare Tendenz. Eine Ursache hierfür war nicht zu erkennen, und auch in der Literatur finden sich keine ähnlichen Ergebnisse. Da TNF- β /LT α (zusammen mit Lymphotoxin- β) über den LT β -Rezeptor eine wesentliche Rolle bei chronisch entzündlichen Prozessen spielt (170,171), könnten vergleichende Untersuchungen an Patienten mit blander Cholezystolithiasis, akuter Cholezystitis, Cholangitis oder anderen chronischen Gallenwegserkrankungen durchgeführt werden, um zu prüfen, ob die erhöhten Spiegel von TNF- β /LT α überhaupt durch die Pankreatitis oder primär biliär bedingt sind. Letzteres ist wahrscheinlicher, da sich bei der

Unterteilung der Patienten nach Schweregrad keinerlei signifikanten Unterschiede bezüglich TNF- β /LT α fanden.

Bei den anderen Parametern fanden sich hinsichtlich der Genese der Pankreatitis keinerlei Unterschiede. Somit ist sie für die Mehrzahl der Parameter, was deren Serumkonzentrationen angeht, ohne Bedeutung.

Die möglichen Einflüsse eines genetischen Polymorphismus, einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit müssen auch bei den nachfolgenden Betrachtungen der chronischen Pankreatitis und des Pankreaskarzinom Beachtung finden.

Im zweiten Abschnitt der Studie wurden dieselben Parameter bei chronischer Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom untersucht und mit der maximalen Konzentrationen bei akuter Pankreatitis und bei Gesunden verglichen. Dabei fanden sich in allen Gruppen, außer bei dem IL-8, pathologische Ergebnisse. Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass sich die Serumspiegel bei chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom oft ähnlich verhalten und die akute Entzündung meist die höchsten Serumkonzentrationen erreicht. Im Trend zu Erhöhung oder Erniedrigung zeigen aber alle Parameter bei jeder Erkrankung dieselbe Tendenz.

Die chronische Pankreatitis zeichnet sich durch irreversible morphologische und funktionelle Schäden des Organs aus. Die Patienten klagen über rezidivierende oder chronische Schmerzzustände im Oberbauch und es findet sich eine Fibrose mit exokriner und endokriner Insuffizienz der Drüse. Die Hauptursache der Erkrankung ist Alkoholmissbrauch (172). Seltener sind Stoffwechselstörungen, angeborene Gangobstruktionen oder die hereditäre Pankreatitis, deren zugrunde liegender Gendefekt inzwischen bekannt ist (16,173). Über Zytokine bei der chronischen Pankreatitis liegen weit weniger Untersuchungen vor als bei der akuten Pankreatitis, zum Zeitpunkt dieser

Untersuchung noch gar keine. Es fanden sich, wie bei der akuten Pankreatitis, signifikant erniedrigte Spiegel von IL-1 β und signifikant erhöhte Spiegel für IL-1RA, sTNF-R p55, sTNF-R p75, IL-6, sIL-2R, sICAM-1 und sCD14. Keine signifikanten Veränderungen zur Referenzgruppe fanden sich bei TNF- α und TNF- β . Im Vergleich zur akuten Pankreatitis fanden sich vergleichbare Erhöhungen bei sICAM-1 und sIL-2R und weniger ausgeprägte bei IL-1RA, IL-6, sCD14 und den löslichen TNF-Rezeptoren. Es liegen nur wenige Untersuchungen zu Serumzytokinspiegeln bei der chronischen Pankreatitis vor. Bamba et al. fanden erhöhte Spiegel von IL-1 β und normale Spiegel von IL-6 (174) und Pezilli et al. fanden erhöhte Spiegel von sIL-2R (175). Wie in dieser Studie fanden Hanck et al. nur sporadische Erhöhungen von TNF- α im Serum von Patienten mit chronischer Pankreatitis, dafür fanden sie signifikante Erhöhungen von sTNF-R p55 und sTNF-R p75 (176). Die Erhöhung von IL-1RA, die bisher nicht beschrieben ist, den löslichen TNF-Rezeptoren und IL-6 spricht für kontinuierliche Entzündungsvorgänge im Pankreas und gegen das gelegentliche Auftreten von entzündlichen Schüben zwischen Ruhephasen, wie sich die Krankheit aber oft klinisch präsentiert. Ob die Erhöhung von sCD14 bei der chronischen Pankreatitis wie bei der akuten Pankreatitis möglicher Ausdruck einer Immundepression ist, ist unklar. Bei der akuten Pankreatitis normalisieren sich die Werte im Verlauf. Bhatnagar et al. beschreiben unterschiedliche Veränderungen des Immunsystems bei chronischer und akuter Pankreatitis (177): Die HLA-DR Expression auf Monozyten nimmt bei beiden Erkrankungen ab. Bei der chronischen Pankreatitis dominieren T-Lymphozyten vom Typ1, während sich bei der akuten Pankreatitis eine Mischpopulation findet. Es findet sich eine starke Expression von IL-6 und IL-2R, was die erhöhten Werte unserer Studie erklären könnte. Außerdem finden sie hohe Spiegel von IL-12, von dem Potvin et al. zeigen konnten, dass es im Mausmodell die Entwicklung einer

chronischen Pankreatitis nach akuter Pankreatitis hemmt (178). Hanck et al. fanden bei der chronischen Pankreatitis aktivierte Leukozyten, die eine verstärkte Genexpression für TNF- α und die TNF-Rezeptoren p55 und p75 aufweisen, die der bei milder akuter Pankreatitis entspricht (179). Die Entstehung der chronischen Pankreatitis gilt als Folge rezidivierender akuter Entzündungen nach der Nekrose-Fibrose-Sequenz (16, 52, 180). Dass die untersuchten Zytokine für die akute Pankreatitis bedeutend sind, wurde im vorherigen Abschnitt dargestellt. Im Tiermodell bleiben IL-1 β , TNF- α und IL-6 auf zellulärer Ebene nach akuter Pankreatitis über Wochen nachweisbar (181,182). TNF- α stimuliert die Kollagensynthese durch Stellatumzellen im Pankreas (52). In derselben Arbeit konnten Mews et al. zeigen, dass IL-6 die Kollagensynthese hemmt, also ein Fortschreiten der entzündlichen Veränderungen verhindert. Auch in periazinären Myofibroblasten stimuliert TNF- α , zusammen mit IL-1 β , die Kollagensynthese (183). Für die Kollagensynthese im späteren Verlauf der chronischen Pankreatitis sind in erster Linie der Transforming Growth Faktor- β (TGF- β) und Interferon- γ (IFN- γ) verantwortlich (173, 180, 181, 184-186). Außerdem fördert IFN- γ die Apoptose von Pankreaszellen (187). Die Rolle des Interferon- γ unterstützt die Beobachtung, dass Lymphozyten eine wesentliche Rolle bei der chronischen Pankreatitis spielen, denn nur sie produzieren IFN- γ . Als Ausdruck der Aktivierung der Lymphozyten finden, neben Bhatnagar et al., auch Sparmann et al. (182) hohe Spiegel von IL-2R, was die Erhöhung von sIL-2R in dieser Arbeit erklären mag. Im Gegensatz dazu fanden Gansauge et al. bei der chronischen Pankreatitis keine wesentliche Erhöhung von sIL-2R im Serum (188).

TNF- β (LT α) fand sich im Serum von Patienten mit chronischer Pankreatitis nicht regelmäßig. Eine wichtige Rolle von TNF- β bei der experimentellen chronischen Pankreatitis, z.B. die Induktion von ICAM-1, ist beschrieben

(40,41). Im Serum der hier untersuchten Patienten fanden sich signifikant erhöhte Spiegel von sICAM-1, die sich in den drei pathologischen Gruppen aber nicht unterscheiden. Markocha-Maczka et al. fanden jedoch einen Unterschied zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom, letztere Patienten hatten höhere Spiegel (189). Kuehn et al fanden hohe Gewebespiegel von ICAM-1 bei der chronischen Pankreatitis, selbst in Bereichen des Organs, die sonst keine entzündlichen Veränderungen zeigt. Sie vermuten, dass eine wesentliche Rolle des ICAM-1 bei der chronischen Entzündung u.a. darin besteht, inflammatorische Zellen zu rekrutieren, die dann angiogenetische Mediatoren produzieren (190). Ein wesentlicher Angiogenesefaktor ist IL-8. Im Serum von den Patienten dieser Studie konnte es nicht signifikant verändert nachgewiesen werden. Sauer et al. (191) und Di Sebastiano et al. (192) konnten es jedoch in diversen Zellen des chronisch entzündeten Pankreas massiv erhöht nachweisen. Es scheint dem IL-8 auch eine besondere Bedeutung bei der Schmerzentstehung bzw. -vermittlung zuzukommen, denn es findet sich überwiegend um entzündlich verdickte Nerven und die Ausprägung seiner Expression korreliert mit den geklagten Schmerzen (173,192). Ein Zusammenhang der Krankheitsinzidenz und klinischen Ausprägung mit einem genetischen Polymorphismus der involvierten Zytokine, wie er auch bei der akuten Pankreatitis, diskutiert wurde, findet sich auch bei der chronischen Pankreatitis nicht (193,194).

Die letzte untersuchte Gruppe dieser Studie sind die Patienten mit einem Pankreaskarzinom. Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Ursache krebserkrankter Todesfälle in den Industrieländern. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist es meist schon inoperabel und selbst nach Resektion ist das mittlere Überleben kurz (9-17 Monate) und die 5-Jahres Überlebensrate liegt nach einer aktuellen Studie von Kuhlmann et al. bei maximal 8% (195). Ein effektives Behandlungsregime gibt es nicht (196,197). Ein Zusammenhang zwischen chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom gilt als sicher,

obwohl nur die Minderheit aller Pankreaskarzinomerkrankungen auf eine chronische Entzündung zurückzuführen ist. Patienten mit der seltenen hereditären Pankreatitis haben ein über 50-fach erhöhtes Risiko an einem Karzinom zu erkranken, Patienten mit sporadischer chronischer Pankreatitis ein 17-fach erhöhtes Risiko (198). Der Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und einem erhöhten Risiko an einem Karzinom zu erkranken, ist für zahlreiche andere Organe belegt (z.B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Virushepatitiden, HPV-Infektion) (198). In dieser Studie fiel auf, dass auch die Serumzytokinspiegel beim Pankreaskarzinom denen der chronischen Pankreatitis tendenziell ähnelten. IL-1 β und IL-1RA finden sich in gleicher Art vermindert. Höhere Werte als bei der chronischen, aber niedrigere als bei der akuten Pankreatitis finden sich bei den TNF-Rezeptoren, dem IL-6, und den sCD14. Höhere Werte als bei der chronischen Pankreatitis aber gleich hohe wie bei der akuten Entzündung finden sich bei TNF α und TNF- β . Beim sICAM-1 sind alle drei Krankheitsgruppen gleichartig erhöht. IL-8 findet sich wie bei den anderen Erkrankungen nur selten und nicht signifikant verändert. Höhere Werte als bei akuter und chronischer Pankreatitis finden sich einzig beim sIL-2R. Dieser Parameter gilt inzwischen auch als prognostischer Parameter für die Prognose des Pankreaskarzinom und anderer Malignome (15). Gansauge et al. konnten zeigen, dass die Aktivierung der T-Zellen, wie sie Serumspiegel von sIL-2R anzeigen, eindeutig auf den Tumor zurückzuführen ist, jedoch nicht mit dessen Größe oder einer Lymphknotenbeteiligung zusammenhängt. Sie beobachteten aber, dass sIL-2R-Spiegel mit zunehmender Metastasierung abnehmen und werteten dies als Ausdruck einer zunehmenden Immunsuppression durch den Tumor (199). Diese Immunsuppression finden auch von Bernstorff et al. (200). Ob diese Immunsuppression auch mit den gefundenen erhöhten Spiegeln von sCD14 zusammenhängt, wie es im Abschnitt über die akute Pankreatitis diskutiert wurde, wäre zu überlegen.

Weitere Untersuchungen zu sCD14 beim Pankreaskarzinom liegen nicht vor. Beim Ovarialkarzinom wurden erhöhte Serumspiegel gefunden, ein Zusammenhang zum Staging bestand jedoch nicht (201). Beim Pankreaskarzinom liegen zahlreiche Mutationen von Onkogenen (am häufigsten K-ras) und Tumorsuppressorgenen vor (198, 202, 203). Zum Verständnis der Pathogenese des Pankreaskarzinoms hat wesentlich die Erkenntnis beigetragen, dass Pankreaskarzinomzellen apoptoseresistent sind (204). Dabei spielen u.a. Rezeptoren, die eine Apoptose induzierende Death Domain besitzen und der TNF-Rezeptorfamilie zugehören (TNF-Rp55, Fas, TRAIL) und NFκB eine wesentliche Rolle. Wie im Abschnitt über die akute Pankreatitis dargestellt, ist die Aktivierung von NFκB durch TNF-α und IL-1β ein zentraler Vorgang bei der akuten Entzündung zur Freisetzung weiterer Mediatoren wie IL-6 und IL-8. Die Aktivierung von NFκB schützt die Zelle aber auch vor Apoptose, die TNF-α über TNF-Rp55 induzieren kann, indem es vor Apoptose schützende Proteine induziert (205). Eine akute Pankreatitis heilt meist folgenlos ab, d.h. ausgedehnte Apoptose findet nicht statt, da sie nicht stattfinden soll. Chronifiziert die Entzündung und führen inflammatorische Mediatoren zu dauerhafter Aktivierung von NFκB, bleibt die Fähigkeit zur Apoptose reduziert. Aktivierte Neutrophile und Makrophagen produzieren im chronisch entzündeten Organ reaktive Sauerstoffmoleküle und Stickoxide, die die DNA schädigen (198). Unter normalen Umständen würde das eine Apoptose der geschädigten Zelle auslösen, unter o.g. Umständen nicht, so dass eine Malignomentwicklung erleichtert wird (102). 70% aller Pankreaskarzinome zeigen eine Aktivierung von NFκB (198,206). TNF-α, dass NFκB über seine Rezeptoren aktiviert, wurde in dieser Studie signifikant erhöht im Serum gefunden, genau wie seine Rezeptoren. Eine signifikante Erhöhung fand sich auch beim TNF-β, dass bei entzündlichen und neoplastischen Prozessen ebenfalls an diese

Rezeptoren bindet. Sivinski et al. zeigten eine wesentliche Bedeutung von TNF- β und Fas bei der Elimination ihrer Pankreastumorzelllinie, während hier TNF-R p55 keine Bedeutung hat (207). Monti et al. konnten zeigen, dass neben TNF- α auch IL-1 β in vitro eine Apoptose von Pankreastumorzellen induziert. Es stammt aus Monozyten des Microstromas des Tumors (208). Auch Thomas et al. zeigten in vitro, dass neben TNF- α auch IL-1 β die Proliferation von Pankreastumorzellen hemmt (196). An Bronchialkarzinomzelllinien zeigte IL-1 β diesen Effekt nicht (209). In dieser Studie war IL-1 β signifikant erniedrigt und IL-1RA signifikant erhöht. Sawai et al. konnten zeigen, dass eine hohe Expression vom IL-1 Rezeptor auf der Tumorzelle potentiell eine schlechtere Prognose bedeutet (210). Pankreaskarzinome zeichnen sich neben ihrer Apoptoseresistenz durch eine Unabhängigkeit von regulierenden Wachstumsfaktoren aus (204). Außerdem sind sie in der Lage, auf autokrine Weise Wachstumsfaktoren zu produzieren und aus dem umgebenden Stroma stammende Zytokine als Wachstumsfaktoren zu missbrauchen (197). Ausführlich untersucht ist die Bedeutung von TGF- β . TGF- β induziert Apoptose indem es u.a. die Aktivität von NF κ B reduziert (204). Pankreaskarzinomzellen reagieren nicht oder schwächer auf TGF- β . Je resistenter die Tumorzelle auf TGF- β ist, desto aggressiver ist der Tumor (211). Eine zentrale Bedeutung kommt der Angiogenese zu. Einer der wichtigsten Faktoren zur Angiogenese ist IL-8 (197,212). IL-8 wird von vielen humanen Tumorzellen in grosser Menge exprimiert (55). Auslösende Faktoren sind Hypoxie und Azidose, wie sie im Inneren des Tumors herrschen (56). Aber auch IL-1 β und TNF- α induzieren über NF κ B die Expression von IL-8 (183), denn als Chemokin soll es Neutrophile rekrutieren. Die Tumorzelle kann also IL-8, das zu ihrer Abwehr produziert wurde, als angiogenetischen Faktor missbrauchen. IL-8 ist neben Angiogenesefaktor selbst autokriner Wachstumsfaktor für die

Tumorzelle und das Ausmaß seiner Expression korreliert mit der Aggressivität und der Fähigkeit zu metastasieren (55, 197, 208). Die Blockade von NF κ B führt zu einer signifikant niedrigeren Expression von IL-8 (und Vascular endothelial growth factor/VEGF, dem zweiten wesentlichen angiogenetischen Wachstumsfaktor beim Pankreaskarzinom), und damit zu geringerem Tumorwachstum und Metastasierung (212). TNF- α ist ein Gegenspieler der Angiogenese, indem es eine Apoptose der Endothelien und die Produktion von Angiostatin induziert (213). Trotz seiner zentralen Bedeutung waren Serumspiegel von IL-8 nur selten nachzuweisen, wie bei der akuten und chronischen Pankreatitis auch. Die einzige maligne Erkrankung, bei der sich IL-8-Plasmaspiegel als Marker eignen, ist das Melanom (15). Deutlich erhöhte Spiegel, auch höher als bei der chronischen Pankreatitis, fanden sich beim IL-6. Okada et al. konnten beim Pankreaskarzinom einen Zusammenhang zwischen IL-6 Serumspiegeln und dem Ausmaß der Erkrankung feststellen (214), was Fogar et al. jedoch nicht zeigen konnten, obwohl auch sie hohe Serumkonzentrationen von IL-6 fanden (215). Masui et al. fanden auf Pankreaskarzinomzellen den IL-6-Rezeptor und zeigten, dass aus dem Stroma des Tumors stammendes IL-6 die Produktion von VEGF durch die Tumorzelle induziert. Die Tumorzelle benutzt es wie IL-8 als angiogenetischen Faktor (216). Auch sICAM-1 findet sich im Serum der Patienten mit Pankreaskarzinom signifikant erhöht. Die Erhöhung ist gleich der bei der akuten und chronischen Pankreatitis. Neben der Rekrutierung von Immunzellen spielt es eine wahrscheinliche Rolle bei der lokalen und systemischen Ausbreitung des Tumors und wird auch von den Karzinomzellen selbst produziert (197). Kuehn et al. vermuten, dass ICAM-1 exprimiert wird, um Immunzellen anzulocken, deren weitere Mediatoren (wie IL-6, IL-8) der Tumor dann als Wachstums- bzw. Angiogenesefaktoren missbraucht (190). Markocka-Maczka et al. fanden höhere Werte beim Pankreaskarzinom im Vergleich zur chronischen

Pankreatitis und konnten die Höhe des Serumspiegels tatsächlich mit der Metastasierung korrelieren (189).

Dass die Pathogenese des Pankreaskarzinom wesentlich mit den hier untersuchten Zytokinen und anderen Mediatoren zusammenhängt, ist sicher. Die in dieser Arbeit diskutierten Studien haben aber auch gezeigt, dass es einen einheitlichen immunologischen Mechanismus beim Pankreaskarzinom nicht gibt. Entsprechend der genetischen Vielfalt der individuellen Tumoren ist auch die Wirkung eines jeden Zytokins bei verschiedenen Tumoren verschieden. Deshalb konnte beim Pankreaskarzinom außer für sIL-2R noch keine prognostische oder diagnostische Wertigkeit von Serumzytokinspiegeln etabliert werden. Bei zahlreichen anderen Malignomen, vor allem hämatologischen, ist so eine Aussagekraft gegeben (15). Dabei ist stets zu beachten, dass die Bewertung von Zytokinspiegeln bei Tumorerkrankungen nur im infektionsfreien Intervall sinnvoll ist.

Die rasch zunehmenden Erkenntnisse über die Zytokine bei akut und chronisch entzündlichen sowie malignen Erkrankungen haben schon früh Hoffnungen auf einen therapeutischen Einsatz dieser Mediatoren gemacht. Wie oben zitiert, waren bei der akuten Pankreatitis und beim Pankreaskarzinom zahlreiche in vitro Studien und Untersuchungen, die in die Zytokinkaskade eingriffen am Tiermodell und in kleineren klinischen Studien Erfolg versprechend. Grosse klinische Studien verliefen jedoch überwiegend enttäuschend (217-23). Bei der Behandlung der akuten Pankreatitis erschweren die kurzen Halbwertszeiten der Mediatoren, ihr genereller Pleiotropismus und die noch immer nicht genau geklärten Pathomechanismen einen gezielten Einsatz therapeutischer Regime. Erfolgreiche therapeutische Optionen gibt es jedoch bei chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankungen. Bei der Behandlung des Morbus Crohn und der rheumatoiden Polyarthritiden haben TNF- α blockierende Medikamente hervorragende Ergebnisse gezeigt und sind unter bestimmten

Umständen zur Behandlung zugelassen worden. Dabei handelt es sich um Infliximab, einen Antikörper gegen TNF- α , und Eterncept, ein Fusionsprotein, das TNF-R p75 enthält (224-26). Auch Ergebnisse bei anderen Autoimmunerkrankungen sind viel versprechend (227). Da Zytokine zur normalen Infektabwehr notwendig sind, birgt die Dauerbehandlung mit Antizytokin-Medikation wahrscheinlich ein höheres Infektionsrisiko, z.B. für Mykobakterien, weshalb ihr Einsatz limitiert ist (228). Dieses Argument kann bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie der schweren akuten Pankreatitis oder dem Pankreaskarzinom zweitrangig werden, obwohl Infektionen natürlich auch bei diesen Erkrankungen vermieden werden müssen. Oruc et al. zeigten im Rattenmodell positive Effekte durch Infliximab bei der akuten Pankreatitis und propagieren eine weitere Evaluation (229). Aufgrund der vielfältigen Interaktionen der verschiedenen Mediatoren erscheint eine alleinige Blockade von TNF- α aber nicht sinnvoll. Ein wesentlich Erfolg versprechenderes Gebiet für den Einsatz zytokinmodulierender Medikation ist das Pankreaskarzinom. Frühe Versuche mit z.B. TNF- α oder IL-2 waren aufgrund der ausgeprägten systemischen Toxizität nicht erfolgreich (219). Die Kombination verschiedener Zytokine untereinander oder mit Anti-Zytokin Antikörpern sowie in Kombination mit Chemotherapeutika und Bestrahlung verliefen dagegen sehr hoffnungsvoll (230-35). Die therapeutische Modulation der immunologischen Mechanismen eröffnet damit einen potentiellen Weg zur Behandlung des Pankreaskarzinom (200, 204, 236). Obwohl die Ursache der chronischen Pankreatitis nicht autoimmune Vorgänge sind, wären auch hier positive Effekte einer Modulation der Zytokinkaskade vorstellbar, um eine fortschreitende Fibrose und Funktionsbeeinträchtigung des Organs zu verhindern. Problematisch bleibt das noch zu ungenaue Wissen, welche Mediatoren in welcher Konzentration nützlich und welche schädlich sind. Schwierig in der Bewertung von Serumzytokinspiegeln bezüglich der

Prognose der Erkrankungen akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom ist die extreme Streuung der ermittelten Konzentrationen. Das betrifft vor allem die akute Pankreatitis. Diese ausgeprägte Streuung findet sich in allen Studien zu Zytokinspiegeln im Serum, weshalb Cut-offs für bestimmte Zytokinspiegel nicht bekannt sind und bei vielen Studien eine Aussage erst durch aufwendigste Statistik möglich ist.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Meinung vieler der hier zitierten Autoren, dass eine Imbalance des Immunsystems bei allen drei Erkrankungen besteht und der eigentlich strenge Regulationsmechanismus der Zytokin Homöostase gestört ist.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde untersucht, ob Serumkonzentrationen ausgewählter Zytokine, Zytokinrezeptoren, sICAM-1 und sCD14 bei der akuten Pankreatitis erhöht sind und einen frühzeitigen Rückschluss auf den Schweregrad der Erkrankung zulassen. Die Ermittlung des Schweregrads erfolgte mithilfe des APACHE-II-Score. Das konnte für IL-6, sTNF-Rp75, sIL-2R und sICAM-1 gezeigt werden. Abweichungen vom Normwert finden sich bei den meisten Parametern, doch sind die Unterschiede bei den anderen zwischen schwerer und leichter Pankreatitis nicht signifikant im Sinne der Fragestellung. sTNF-R p75, sICAM-1 und sTNF-R p55 eignen sich außerdem zur Verlaufsbeobachtung.

Aufgrund sehr breiter Streuung der Zytokinspiegel im Serum sind die genannten Parameter nicht als alleinige Marker geeignet. In Kombination mit anderen sind sie potentiell nützlich, zumal es einen anderen sicheren frühzeitigen Marker für den Schweregrad einer Pankreatitis bis heute nicht gibt. Obwohl ihre essentielle Bedeutung für die Pathogenese der akuten Pankreatitis bekannt ist, bieten sie sich als therapeutisches Ziel in unmittelbarer Zukunft nicht an. Die Ursache der Pankreatitis spielt für die Höhe der Zytokinspiegel mit einer Ausnahme keine Rolle: TNF- β (LT α) ist bei biliären Pankreatitiden signifikant erhöht.

Signifikante Veränderungen der meisten Zytokinspiegel finden sich auch bei der chronischen Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom. Gerade bei dem Karzinom scheinen therapeutische Regime, die auf die immunologischen Mechanismen bezüglich Apoptose, Wachstum etc. zielen, Erfolg versprechend zu sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Lankisch P, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels A. Die Epidemiologie von Pankreaserkrankungen in Deutschland. *Z Gastroenterol.* 2002;39:653
2. Beger HG, Rau B, Isenmann R. Natural History of Necrotising Pancreatitis. *Pancreatology* 2003;(3):93-101
3. Lankisch P, Warnecke B, Bruns D, Werner HM, Grossmann F, Struckmann K, Brinkmann G, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002;24(3):217-22
4. McKay CJ, Buter A. Natural History of Organ Failure in Aute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003; (3):111-114
5. Denham W, Yang Y, Fink G, Zervos EE, Carter G, Norman J. Pancreatic ascites as a powerful inducer of inflammatory cytokines. The role of known vs unknown factors. *Arch Surg.* 1997; 132(11):1231-6
6. Denham W, Yang Y, Norman J. Evidence for an unknown component of pancreatic ascites that induces adult respiratory distress syndrome through an interleukin-1 and tumor necrosis factor-dependent mechanism. *Surgery* 1997;122:295-302
7. Wagner S, Lübbers H, Mahlke R, Müller CH, Lankisch P. Akute Pankreatitis. *Internist* 2003;44(5):557-69
8. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful Markers for Predicting Severity and Monitoring Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2003; (3):115-127
9. Lankisch P, Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Severe Acute Pancreatitis: When to Be Concerned? *Pancreatology* 2003;(3):102-110
10. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998; 175(1):76-82
11. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavi J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol.* 2000;190:117-125
12. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian study group on acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 1999; 27(4):749-55
13. Layer P, Rünzi M, Goebell H, Büchler MW, Ell C, Fölsch U, Lankisch P, Schmidt WE, Schmiegel WH, Schölmerich J. Therapie der akuten Pankreatitis. *Dtsch. Ärzteblatt* 2001; 98(47):2661-2663
14. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch P. Fatal Outcome in Acute Pancreatitis: Its Occurrence and early Prediction. *Pancreatology* 2001;(1):237-41
15. Fraunberger P, Walli A, Seidel D. Zytokinanalytik. *Internist* 2001; 42:35-46.
16. Bruno MJ. Current insights into the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2001;234:103-8
17. Werner J, Dragotakes SC, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Ou J, Rattner DW, Fischman AJ, Warshaw AL. Technetium-99m-Labeled white blood cells: a new method to define the local and systemic role of leukocytes in acute experimental pancreatitis. *Ann Surg.* 1998;227(1):86-94
18. Lankisch P, Blum T, Bruns A, Dröge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels A. Has blood glucose level measured on

- admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 2001; 1:224-9
19. Lankisch P, Assmus C, Pflichthofer D, Struckmann K, Lehnick D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 1999;26(2):55-7
 20. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174(2):331-6
 21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13(10):818-829
 22. Ranson JH. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg.* 1979;189:654-662
 23. Imrie CW, Benjamin IS, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single center double blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978;65:337-41
 24. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586-90
 25. Lankisch P, Struckmann K, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Do we need a computed tomography examination in all patients with acute pancreatitis within 72h after admission to hospital for the detection of pancreatic necrosis? *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(4):432-6
 26. Imrie CW. Classification of acute pancreatitis and the role of prognostic factors in assessing severity of disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:798-804
 27. Loppnow H. Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Internist* 2001;42(1):13-27
 28. Gross V, Andreesen R, Leser HG, Ceska M, Liehl E, Lausen M, Farthmann EH. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest.* 1992; 22:200-203
 29. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Rückauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Schölmerich JH. Elevation of Serum Interleukin-6 concentration precedes Acute-Phase Response and Reflects Severity in Acute Pancreatitis. *Gastroenterol* 1991;101:782-85
 30. Ibelgauts H; *Lexikon Zytokine*, Medikon Verlag München, 1992.
 31. O'Neill LA, Bird TA, Saklatvala J. Interleukin-1 signal transduction *Immun. Today*, 1990, 11(11): 392-94.
 32. Granowitz EV, Santos AA, Poutsika DD, Cannon JG, Wilmore DW, Wolff SM, Dinarello CA. Production of interleukin-1-receptorantagonist during experimental endotoxaemia. *The Lancet* 1991; 338: 1423-24
 33. Norman J, Franz M, Messina J, Riker A, Fabri PJ, Rosemurgy AS, Gower WR. Interleukin-1-receptorantagonist decreases severity of experimental akute pancreatitis. *Surgery* 1995; 117: 648-55.
 34. Tanaka N, Murata A, Uda K, Toda H, Kato T, Hayashida H, Matsuura N, Mori T. Interleukin-1-receptor antagonist modifies changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model. *Crit Care Med.* 1995; 23: 901-8.
 35. Creasey AA, Yamamoto R, Vitt CR. A high molecular weight component of the human TNF-receptor is associated with cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci.* 1987; 84: 3293-97.
 36. Hohmann HP, Remy R, Brockhaus M, van Loon AP. Two different cell types have different major receptors for human tumor-necrosis-factor. *J Biol Chem.* 1989; 264: 14927-34.

37. Munker, DiPersio J, Koeffler HP. Tumor-necrosis-factor: receptors on haematopoietic cells. *Blood* 1987; 70: 1730-34.
38. Norman J, Fink GW, Franz MG. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor-necrosis-factor gene expression. *Arch Surg.* 1995; 130: 966-70.
39. Hughes CB, Gaber LW, Kotb M, el Din AB, Pabst M, Gaber AO. Induction of acute pancreatitis in germ-free rats: evidence of a primary role for tumor-necrosis-factor- α . *Surgery* 1995; 117: 201-5.
40. Hehlhans T, Mannel DN. The TNF-TNF receptor system. *Biol Chem.* 2002 Oct;383(10):1581-5.
41. Hjelmström P, Fjell J, Nakagawa T, Sacca R, Cuff CA, Ruddle NH. Lymphoid tissue homing chemokines are expressed in chronic inflammation. *Am J Pathol.* 2000; 156(4):1133-36
42. Kratz A, Campos-Neto A, Hanson MS, Ruddle NH. Chronic inflammation caused by lymphotoxin is lymphoid neogenesis. *J Exp Med.* April 1996; 183:1461-72
43. Terlizze M, Simoni P, Antonetti F. In vitro comparison of inhibiting ability of sTNF-r p75 (TBP II) vs. sTNF-R p55 (TBP I) against TNF- α and TNF- β . *J Interferon Cytok Res.* 1996; 16(12): 1047-53.
44. Higuchi M, Agarwall BB. Inhibition of ligand binding and antiproliferative effects of tumor-necrosis-factor and lymphotoxin by soluble forms of recombinant p60 and p80 receptors. *Biochem Biophys Res Comm* 1992; 182: 638-43.
45. Lantz M, Malik S, Slevin ML, Olsson I. Infusion of tumor-necrosis-factor- α causes an increase in circulating TNF-binding-protein in humans. *Cytokine* 1990; 2: 402-6.
46. Spinaz GA, Keller U, Brockhaus M. Release of soluble receptors for tumor-necrosis-factor in relation to circulating TNF during experimental endotoxaemia. *J Clin Invest.* 1992; 90: 533-6.
47. Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor-necrosis-factor by its soluble receptors. *J Exp Med.* 1992; 175: 323-29.
48. Kalthoff H, Roeder C, Brockhaus M, Thiele HG, Schmiegel W. TNF upregulates the expression of p75 but not p55-receptors, and both receptors mediate, independently of each other, upregulation of TGF- α and EGF-R mRNA. *J Biol Chem.* 1993; 268(4): 2762-66.
49. Cope AP, Aderka D, Wallach D, Kahan M, Chu NR, Brennan FM, Feldmann M. Soluble TNF-receptor production by activated T-lymphocytes: differential effects of acute and chronic exposure to tumor-necrosis-factor. *Immunology* 1995; 84: 21-30.
50. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, deGroote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum levels during severe sepsis in humans: interleukin-6 as a marker of severity. *Ann Surg.* 1992; 215: 356-62
51. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value and interplay with other cytokines. *Ann J Med.* 1991; 91: 23-29.
52. Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50(4):535-41

53. Leemans J, Vervoordeldonk M, Florquin S, van Kessel K, van der Poll T. Differential role of IL-6 in lung inflammation induced by lipoteichoic acid and peptidoglycan from staphylococcus aureus. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002; 165(10): 1445-50
54. Balto K, Sasaki H, Stashenko P. Interleukin-6 deficiency increases inflammatory bone destruction. *Infect Immun.* 2001; 69(2):744-50
55. Shi Q, Abbruzzese JL, Huang S, Fidler IJ, Xiong Q, Xie K. Constitutive and inducible interleukin 8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3711-21
56. Duffy JP, Eibl G, Reber HA, Hines OJ. Influence of hypoxia and neoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;2(1):12
57. Carpenter AB, Proujansky R. Measurement of soluble interleukin-2-receptor in the clinical laboratory. *Labmedical* 1990, June/July: 29-32.
58. Delforge A, Bernier M, Bosmans E, Massy M, Bron D, Heyligen H, Raus J, Mendes DaCosta P, Strykmans P. Measurement of interleukin-2-receptor in sera of adult patients with haematological and solid malignancies. *Leucaemia & Lymphoma* 1991; 3: 385-93.
59. Rothlein R, Czajkowski M, O'Neill M, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ. Induction of intercellular-adhesion-molecule-1 on primary and continuous cell lines by proinflammatory cytokines. *J Immunol.* 1988; 141: 1665-1669.
60. Mally M. *Bender Med. Systems (Werksschrift). Die Kommunikation der Zellen, Teil 3, S. 12.*
61. Rothlein R, Mainolfi E, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol.* 1991; 147: 3788-93.
62. Diverse Autoren. *Basic Research on Adhesion Molecules. Wiener Med. Wochenschrift, 1992, 4: (Sonderdruck zum International Workshop Adhesion Molecules, Wien, 30. September 1991).*
63. Schwaebeler, Kerlin M, Meyer zum Buschfelde KH, Dippold W. De novo expression of intercellular-adhesion-molecule-1. *Int J Cancer* 1993; 52(2): 328-33.
64. Bazil V, Baudys M, Hilgert I, Stefanova I, Low MG, Zbrozek J, Vorejsi V. Structural relationship between the soluble and membrane-bound forms of human monocyte surface glycoprotein CD14. *Mol. Immunol* 1989; 26: 657-62.
65. Schütt C, Schilling T, Krüger C. Soluble CD14 prevents endotoxin inducible oxidative burst response of human monocytes. *Veröffentlichungsvorlage aus der Abt. f. Immunologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 1992.*
66. Pugin J, Ulevitch RJ, Tobias PS. A critical role for monocytes and CD-14 in endotoxin-induced endothelial cell activation. *J Exp Med.* 1993; 178(6): 2193-200.
67. Jack S, Grunwald U, Stelter F, Workalemahu G, Schütt C. Both membrane bound soluble forms of CD14 bind to gram-negative bacteria. *Eur J Immunol.* 1995; 25(5): 1436-41.
68. Durieux JJ, Vita N, Popescu O, Guette F, Calzada-Wack J, Munker R, Schmidt RE, Lupker J, Ferrara P, Ziegler-Heitbrock HW. The two soluble forms of the LPs-receptor CD14: characterization and release by normal human monocytes. *Eur J Immunol.* 1994; 24(9): 2006-12
69. Haziot A, Tsuberi BZ, Goyert SM. Neutrophil CD14: biochemical properties and role in the secretion of TNF- α in response to LPS. *J Immunol.* 1993; 150(12): 5556-65.

70. Mizel SB. Cyclic AMP and interleukin-1 signal transduction. *Immun Today* 1990; 11(11): 390-91.
71. Butler LD, Layman NK, Cain RL, Riedl PE, Mohler KM, Bobbitt JL, Belagajie R, Sharp J, Bendele AM. Interleukin-1-induced histopathological changes and immunopharmacologic intervention. *Clin Immun Immunopath.* 1989; 53: 400-21.
72. O'Neill L, Bird T, Saklatvala J. Interleukin-1 signal transduction. *Immun Today*, 1990; 11(11): 392-94
73. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1998; 175(1):76-82
74. Hense S, Sparmann G, Weber H, Liebe S, Emmrich J. Immunologic characterization of acute pancreatitis in rats induced by dibutyltin dichloride (DBTC). *Pancreas* 2003; 27(1):E6-E12.
75. Norman J. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators. *Digestion* 1999,60(Suppl 1):57-60
76. Fink G, Norman J. Specific changes in the pancreatic expression of the interleukin 1 family of genes during experimental pancreatitis. *Cytokine* 1997;9(12):1023-7
77. Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin N Am.* 1999; 79(4):767-77
78. Norman J, Yang J, Fink G. Severity and mortality of experimental pancreatitis are dependent on Interleukin-1 converting enzyme (ICE). *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:113-18
79. Gansauge S, Gansauge F, Yang Y, Seufferlein T, Ramadani M, Beger HG. Interleukin 1 beta-converting enzyme (caspase-1) is overexpressed in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Res.* 1998;(58):2703-6
80. Denham W, Fink J, Yang J, Ulrich P, Tracey K, Norman J. Small molecule inhibition of tumor necrosis factor gene processing during acute pancreatitis prevents cytokine cascade progression and attenuates pancreatitis severity. *Am Surg* 1997; 63(12):1045-9
81. Van Laetham JL, Eskinazi R, Louis H, Rickaert F, Robberecht P, Deviere J. Multisystemic production of interleukin-10 limits the severity of acute pancreatitis in mice. *Gut* 1998; 43 (3): 408-13
82. Denham W, Fink J, Yang J, Denham D, Carter G, Bowers V, Norman J. TNF but not IL-1 decreases pancreatic acinar cell survival without affecting exocrine function: a study in the perfused human pancreas. *J Surg Res.* 1998; 74(1):3-7
83. Fink G, Yang J, Carter G, Norman J. Acute pancreatitis induced enzyme release and necrosis are attenuated by IL-1 RA in an indirect mechanism. *J Surg Res.* 1997; 67(1): 94-97.
84. Montraver P, Chollet-Martin S, Marmuse JP, Gougerot-Pocidal MA, Desmont JM. Lymphatic release of cytokines during acute lung injury complicating severe pancreatitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1527-33.
85. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Beppu T et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000; 21(2):141-6
86. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: "second attack" by septic complications leads to organ failure. *Pancreas* 1998;16(3):312-15
87. Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer JM, Beger HG. Clinical relevance of caspase-1 activated cytokines in acute pancreatitis: high correlation of serum

- interleukin-18 with pancreatic necrosis and systemic complications. *Crit Care Med.* 2001; 29(8):1556-62
88. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47(4):546-52
 89. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(1):213-18
 90. McCall CE, Grosso-Wilmoth LM, LaRue K, Guzman RN, Cousart SL. Tolerance to endotoxin-induced expression of IL-1 β gene in blood neutrophils of humans with the sepsis syndrome. *J Clin Invest.* 1993; 91(3): 853-61.
 91. Mentula P, Kylänpää M, Kemppainen E, Jansson S, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Plasma Anti-inflammatory cytokines and human leucocyte antigenDR expression in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(2):178-187
 92. Norman J, Fink G, Franz M. Acute pancreatitis induces intrapancreatic tumor-necrosis-factor gene expression. *Arch Surg.* 1995; 130: 966-70.
 93. Grewal HP, Kotb M, el Din AM, Ohman M, Salem A, Gaber L, Gaber AO. Induction of TNF in Severe Acute Pancreatitis and its subsequent Reduction after Hepatic Passage. *Surg.* 1994; 115(2): 213-21.
 94. Takacs T, Farkas G, Czako L, Jarmay K, Mandi Y, Lanovics J. Time course changes in serum cytokine levels in two experimental acute pancreatitis models in rats. *Res Exp Med Berl* 1996; 196(3): 153-161.
 95. Lundberg AH, Granger N, Russel J, Callicutt S, Gaber LW, Kotb M, Sabek O, Gaber AO. Temporal correlation of tumor necrosis factor-alpha release, upregulation of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1, neutrophil sequestration and lung injury in diet-induced pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2000;4(3):248-57
 96. Osman M, Gesser B, Mortensen J, Matsushima K, Jensen S, Larsen C. Profiles of pro-inflammatory cytokines in the serum of rabbits after experimentally induced pancreatitis. *Cytokine* 2002, 17(1): 53-9.
 97. Vaccaro M, Ropolo A, Grasso D, Calvo EL, Ferreira M, Iovanna J, Lanosa G. Pancreatic acinar cells submitted to stress activate TNF-alpha gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000,268(2):485-90
 98. Gukovskaya AS, Gukovsky I, zaninovic v, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ. Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997;100(7):1853-62
 99. Yasuda H, Kataoka K, Ichimura H, Mitsuyoshi M, Iida T, Kita M, Imanishi J. Cytokine expression and induction of acinar cell apoptosis after pancreatic duct ligation in mice. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19(6):637-44
 100. Ishizuka N, Yagui K, Tokuyama Y, Yamada K, Suzuki Y, Miyazaki J, Hashimoto N, Makino H, Saito Y, Kanatsuka A. Tumor necrosis factor alpha signaling pathway and apoptosis in pancreatic beta cells. *Metabolism* 1999;48(12):1485-92
 101. Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Galeano M et al. Attenuated cerulein-induced pancreatitis in nuclear factor-kappaB-deficient mice. *Lab Invest.* 2003;83(12):1723-32.
 102. Van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastrointestinal tract. *Apoptosis* 2004;9(2): 123-30

103. Grewal HP, el Din AM, Gaber L, Kotb M, Gaber AO. Amelioration of physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using an anti-TNF- α -polyclonal antibody. *Am J Surg.* 1994; 167: 214-19.
104. Shimizu T, Shiratori K, Sawada T, Kobayashi M, Hayashi N, Keith JC. Recombinant human interleukin-11 decreases severity of acute necrotizing pancreatitis in mice. *Pancreas* 2000; 21(2): 134-40
105. Altavilla D, Famulari C, Passaniti M, Galeano M et al. Attenuated cerulein-induced pancreatitis in nuclear factor-kappaB-deficient mice. *Lab Invest.* 2003;83(12):1723-32.
106. Retally CA, Skarda S, Garza MA, Schenker S. The Usefulness of Laboratory Tests in the early Assessment of Severity of Acute Pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40(2):117-149
107. PaaJanen H, Laato M, Jaakkola M, Pulkki K, Niinikoski J, Nordback I. Serum TNF compared with CRP in the early assessment of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1995; 82: 27-73.
108. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A, Rabitti PG. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroent.* 1996; 31(10): 1032-36.
109. Riche FC, Colley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Panis Y, Lajeune E, Boudiaf M, Valleur P. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133(3):257-62
110. Dianlang Z, Jieshou L, Zhiwei J, Baoyun Y. Association of plasma levels of TNF- α and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it. *Pancreas* 2003; 26(4):339-43
111. Folch E, Serrano A, Sabater L, Gelpi E. Soluble Receptors released during acute pancreatitis interfere with the detection of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med.* 2001; 29(5):1023-6
112. Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37(3):263-6
113. Folch-Puy E, Garcia-Movtero A, Iovanna JL, Dagorn JC, Prats N, Vaccaro MI, Closa D. The pancreatitis-associated protein induces lung inflammation in the rat through activation of TNFalpha expression in hepatocytes. *J Pathol.* 2003; 199(3):398-408
114. Sriskandan S, Moyes D, Lemm G, Cohen J. Lymphotoxin alpha during sepsis. *Cytokine* 1996, 8(12): 933-37.
115. Chin R, Wang J, Fu YX. Lymphoid microenvironment in the gut for immunoglobulin A and inflammation. *Immunol Rev.* 2003 Oct; 195: 190-201
116. Schölmerich J. Interleukins in acute Pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31,Suppl:37-42
117. De Beaux AC, Fearon KC. Circulating endotoxin, tumour necrosis factor-alpha, and their natural antagonists in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;219:43-6
118. Kaufmann P, Tilz GP, Lueger A, Demel U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflect severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 1997;23(8):841-8
119. Naskalski JW, Kusnierz-Cabala B, Panek J, Kedra B. Poly-C specific ribonuclease activity correlates with increased concentrations of IL-6, IL-8 and

- sTNFR55/sTNFR75 in plasma of patients with acute pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 (3):439-48
120. Pezilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappalletti O, Morselli-Labate AM, Barakat B, Sprovieri G, Miglioli M. Serum IL-6, IL-8 and β 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Digest Dis Sci.* 1995; 40(11): 2341-48.
 121. Inagaki T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohara H, Yamada T, Yamada H, Lida M, Nakazawa T, Ogasawara T, Uchida A, Hasegawa C, Miyaji M, Takeuchi T. IL-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14(1): 1-8.
 122. Riche F, Cholley B, Laisne M, Vicaut E. Inflammatory cytokines, C reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133(3):257-62
 123. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Centorrino T, Ciccolo A, McDonald MC, de Sarro A, Caputi AP, Thiemeermann C. Absence of endogenous interleukin-6 enhances the inflammatory response during acute pancreatitis induced by cerulein in mice. *Cytokine* 2002;18(5):274-85
 124. Suzuki S, Miyasaka K, Jimi A, Funakoshi A. Induction of acute pancreatitis by cerulein in human IL-6 transgenic mice. *Pancreas* 2000;21(1):86-92
 125. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, McCabe C, Welch SB, Whitney A, O`Gara P, Nadel S, Relman DA, Harding SE, Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363(9404):203-9
 126. Severgnini M, Takahashi S, Rozo LM, Homer RJ, Simon AR et al. Activation of the STAT pathway in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004; Jan 16
 127. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, Il-6 and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatology* 2000; 28(1):41-9
 128. Osman MO, Gesser B, Mortensen JT, Matsushima K, Jensen SL, Larsen CG. Profiles of pro-inflammatory cytokines in the serum of rabbits after experimentally induced acute pancreatitis. *Cytokine* 2002;17(1):53-9
 129. Osman MO, Lausten SB, Jakobsen NO, Kristensen JU, Deleuran B, Larsen CG, Jensen SL. Graded experimental acute pancreatitis: monitoring of a renewed rabbit model focusing on the production of interleukin-8 (IL-8) and CD11/CD18. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(2):137-49
 130. Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds JV. Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003;90(3):313-9
 131. Uehara S, Gothoh K, Handa H, Tomita H, Tomita Y. Immune function in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(4):363-70
 132. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Haapiainen R, Repo H et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001,29(1):63-9
 133. Messmann H, Vogt W, Falk W, Vogl D, Zirngibl H, Leser HG, Schölmerich J. Interleukins and their antagonists but not TNF and its receptors are released in post-ERP pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10(7): 611-7
 134. Pezilli R, Billi P, Gullo L, Beltrandi E, Maldini M, Mancini R, Incorvaia L, Miglioli M. Behaviour of sIL-2R, sCD-8 and sCD-4 in the early phases of acute pancreatitis. *Digestion* 1994; 55(4): 268-73.

135. Salomone T, Boni P, Serra C, Morselli-Labate AM, DiGioia AL, Ramboli M, Guariento M. The sIL-2 R, peripheral blood and reticulocyte fractions in acute pancreatitis. *Int J Pancreat.* 1996; 20(3): 197-203.
136. Kaufmann P, Tiz GP, Smolle KH, Demel U, Krejs GJ. Increased plasma concentrations of circulating intercellular adhesion molecule-1 (cICAM-1) in patients with necrotizing pancreatitis. *Immunobiology* 1996;195(2):209-19
137. Kaufmann P, Smolle KH, Brunner GA, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Relation of serial measurements of plasma-soluble intercellular adhesion molecule-1 to severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2412-6
138. Kaufmann P, Demel U, Tilz GP, Krejs GJ. Time course of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is related to severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2565-71
139. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, Il-6 and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatology* 2000; 28(1):41-9
140. Lundberg AH, Fukatsu K, Callicutt S, Gaber LW, Kotb M, Willcox H, Kudsk K, Gaber AO. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg* 2001;233(2):213-20
141. Inoue S, Nakao A, Kishimoto W, Murakami H, Harada A, Nonami T, Takagi H. LFA-1 (CD1 1a/CD18) and ICAM-1 (CD 54) Antibodies attenuate Superoxide Anion release in Polymorphonuclear Leucocytes in Rats with Experimental acute Pancreatitis. *Pancreas* 1996, 12(12): 183-8.
142. Agouridakis P, Kyriakou D, Alexandrakis MG, Prekates A, Perisinakis K, Karkavitsas N, Bouros D. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome. *Respir Res.* 2002;3(1):25-30
143. Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004; 202(2):145-56
144. Tomita N, Morishita R, Tomita S, Gibbons GH, Zhang L, Dzau VJ. Transcription factor decoy for NFkappaB inhibits TNF-alpha-induced cytokine and adhesion molecule expression in vivo. *Gene ther.* 2000; 7(15):1326-32
145. Burgmann H, Winkler S, Locker GJ, Presterl E, Laczika K, Staudinger T, Knapp S, Thalhammer F, Wenisch C, Zedwitz-Liebenstein K, Frass M, Graninger W. Increased serum concentrations of sCD-14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin Immun Immunopath.* 1996; 80: 307-10.
146. Endo S, Inada K, Kasai T, Takakuwa T, Nakae H, Kikuchi M, Yamayshita H, Yoshida M. Soluble CD14 Levels in Patients with multi-organ-failure (MOF). *Res Comm Chem Pathol Pharmacol.* 1994; 84(1): 17-25.
147. Martin TR, Rubenfeld GD, Ruzinski JT, Goodman RB, Steinberg KP, Leturcq DJ, Moriarty AM, Raghu G, Baughman RP, Hudson LD. Relationship between sCD-14, LPS-binding protein and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Repir Crit Care Med.* 1997; 155(3): 937-44.
148. Vaccarom MA, Dagrosa A, Mora MI, Tiscornia OM, Sordelli DO. The effect of chronic intraperitoneal infusion of bacterial endotoxin on exocrine pancreas function in rats. *Int J Pancreat.* 1996; 19(1):49-54.
149. Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi E. Cross-linking of ICAM-1 induces co-signaling of an oxidative burst from mononuclear leucocytes. *J Immunol.* 1994; 152(5): 2488-95.

150. Dentener MA, Bazil V, von Asmuth EJ, Ceska M, Buurman WA. Involvement of CD14 in LPS-induced TNF- α , IL6 and IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages. *J Immunol.* 1993, 1. 50(7): 2885-91.
151. Beekhuizen H, Blokland I, van Furth R. Cross-linking of CD-14 molecules on monocytes results in a CD11/CD18- and ICAM-1- dependent adherence to cytokine-stimulated human endothelial cells. *J Immunol.* 1993, 150(3): 950-9.
152. Hayashi J, Masaka T, Saito I, Ishikawa I. Soluble CD14 mediates LPS-induced ICAM-1 expression in cultured human gingival fibroblasts. *Infect Immun.* 1996, 64(12): 4946-51.
153. Pugin J, Ulevitch RJ, Tobias PS. A critical role for monocytes and CD-14 in endotoxin-induced endothelial cell activation. *J Exp Med* 1993, 178(6): 2193-200.
154. Gray KD, Simovic MO, Chapman WC, Blackwell TS, Christman JW, May AK, Parman KS, Stain SC. Endotoxin potentiates lung injury in cerulein-induced pancreatitis. *Am J Surg.* 2003;186(5):526-30
155. Eubanks JW 3rd, Sabek O, Kotb M, Gaber L, Henry J, Hijjiya N, Britt L, Gaber O, Goyert SM. Acute pancreatitis induces cytokine production in endotoxin-resistant mice. *Ann Surg.* 1998; 227(6):904-11
156. Haziot A, Rong GW, Bazil V, Silver J, Goyert SM. Recombinant sCD14 inhibits LPS-induced TNF- α production by cells in whole blood. *J Immunol* 1994; 152(12): 5868-76.
157. Richter A, Nebe T, Wendl K, Schuster K, Klaebisch G, Quintel M, Lorenz D, Post S, Trede M. HLA-DR expression in acute pancreatitis. *Eur J Surg* 1999;165:947-51
158. Gotzinger P, Sautner T, Spittler A, Barlan M, Wamser P, Roth E, Jakesz R, Fugger R. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD14 expression on peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg.* 2000; 166(8):628-32
159. Kylanpaa-Back M, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Kautiainen H, Jansson S, Haapiainen, R, Repo H. Cellular markers of systemic inflammation and immune suppression in patients with organ failure due to severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36(10):1100-7
160. Regoly-Merei J, Kovacs G, Orgovan G, Irto I et al. Role of the monocyte-lymphocyte system and endogenous mediators in the severity of acute pancreatitis and in development of its septic complications. *Magy Seb.* 2001; 54(5):273-81
161. Pedersen BK, Brunsgaard H, Ostrowski K. Cytokines in aging and exercise. *Int J Sports Med,* 2000 (21), Suppl; 4-9
162. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev.* 1998; 102(2-3): 199-209
163. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry ICH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 2000; 14(2):81-90
164. Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W. incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma* 2000; 48(5):932-7
165. Rinderknecht H. Genetic determinants of mortality in acute necrotizing pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1994;16(1): 11-15.
166. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, Pereira BJ. Cytokine gene promoter polymorphism and mortality in acute renal failure. *Cytokine* 2004; 25(5):212-9

167. Kahlke V, Schafmeyer C, Schniewind B, Seeger D, Schreiber S, Schroder J. Are postoperative complications genetically determined by TNF-beta NcoI gene polymorphism? *Surgery* 2004; 135(4):365-73.
168. Zhang DL, Li JS, Jiang ZW, Yu BJ, Tang XM, Zheng HM. Association of two polymorphisms of tumor necrosis factor gene with acute biliary pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(4):824-8
169. Zhang DL, Li J, Jiang Z, Yu B, Tang X, Li W. The relationship between tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism and acute severe pancreatitis. *Chin Med J.* 2003; 116(11):1779-81
170. Chin R, Wang J, Fu YX. Lymphoid microenvironment in the gut for immunoglobulin A and inflammation. *Immunol Rev.* 2003 Oct; 195: 190-201
171. Agyekum S, Church A, sohil M, Krausz T, Van Noorden S, Polak J, Cohen J. Expression of lymphotoxin-beta (LT-beta) in chronic inflammatory conditions. *J Pathol.* 2003; 199(1):115-21
172. Kleeff J, Friess H, Korc M, Buchler MW. Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects. *Ann Ital Chir* 2000;71(1):3-10
173. Esposito I, Friess H, Büchler MW. Molecular mechanisms in chronic pancreatitis. *Zentralbl Chir* 2001;126(11):867-72
174. Bamba T, Yoshioka U, Inoue H, Iwasaki Y, Hosoda S. Serum levels of IL-1 β and IL-6 in patients with chronic pancreatitis. *Gastroent.* 1994; 29: 314-19.
175. Pezilli R, Billi P, Beltrandi E, Mancini R, Casadei-Maldini M, Casadei R, Greco RV, Campione O, Miglioli M. Serum sIL-2 R in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ital J Gastroent.* 1994; 26(3): 137-140.
176. Hanck C, Rossol S, Singer MV. Immunological changes of mild acute pancreatitis in late-stage alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44(9):1768-73
177. Bhatnagar A, Wig JD, Majumdar S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis. *ANZ J Surg* 2003;73(1-2):59-64
178. Potvin DM, Metzger DW, Lee WT, Collins DN, Ramsingh AI. Exogenous interleukin-12 protects against lethal infection with coxsackievirus B4. *J Virol* 2003;77(15):8272-9
179. Hanck C, Rossol S, Hartmann A, Singer MV. Cytokine Gene expression in peripheral blood mononuclear cells reflects a systemic immune response in alcoholic chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;26(3):137-45
180. Van Laethem JL, Robberecht P, Resibois A, Deviere J. Transforming growth factor-beta promotes development of fibrosis after repeated courses of acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 1996;110(2):576-82
181. Xie MJ, Motoo Y, Su SB, Sawabu N. E of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interferon-gamma in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat. *Pancreas* 2001;22(4):400-8
182. Sparmann G, Behrend S, merkord J, Kleine HD, Graser E, Ritter T, Liebe S, Emmrich J. Cytokine mRNA levels and lymphocyte infiltration in pancreatic tissue during experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride. *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1647-56
183. Tasaki K, Shintani Y, Saotome T, Andoh A, Fujiyama Y, Hozawa S, Bamba T. Pro-inflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Pancreatol* 2003;3(5):414-21

184. Alvarez C, Bass BL. Role of transforming growth factor-beta in growth and injury response of the pancreatic duct epithelium in vitro. *J Gastrointest Surg* 1999;3(2):178-84
185. Menke A, Adler G. TGFbeta-induced fibrogenesis of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;31(1-3):41-6
186. Demols A, Van Laethem JL, Quertinment E, Degraef C, Delhaye M, Geerts A, Deviere J. Endogenous interleukin-10 modulates fibrosis and regeneration in experimental chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282(6):G1105-12
187. Hasel C, Dürr S, Rau B, Sträter J, Schmid RM, Walczak H, Bachem MG, Möller P. In Chronic Pancreatitis, Widespread Emergence of TRAIL Receptors in Epithelia Coincides with Neoexpression of TRAIL by Pancreatic Stellate Cells of Early Fibrotic Areas. *Lab Invest* 2003; 83(6):825-36
188. Gansauge F, Steinbach G, Gansauge S, König HH, Müller J, Grünert A, Beger HG. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor- α in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Letters* 1998;134:193-9
189. Markocka-Maczka K. Concentration of serum soluble forms of ICAM-1 and VCAM-1 in patients with chronic pancreatitis and in patients with pancreatic carcinoma. *Wiad Lek* 2003;56(3-4):147-51
190. Kuehn R, Lelkes PI, Bloechle C, Niendorf A, Izbicki JR. Angiogenesis, angiogenic growth factors and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: Angiogenesis in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas* 1999;18(1):96-103
191. Saurer L, Reber P, Schaffner T, Buchler MW, Buri C, Kappeler A, Walz A, Friess H, Mueller C. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;118(2):356-67
192. Di Sebastiano P, di Mola FF, Di Febbo C, Baccante G, Porreca E, Innocenti P, Friess H, Büchler MW. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut* 2000;47(3):423-8
193. Schneider A, Barmada MM, Slivka A, Martin JA, Whitcomb DC. Analysis of tumor necrosis factor-alpha transforming growth factor-beta, interleukin-10 and interferon-gamma polymorphism in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Alcohol* 2004;32(1):19-24
194. Schneider A, Pogue-Geile K, Barmada MM, Myers-Fong E, Thompson BS, Whitcomb DC. Hereditary, familial and idiopathic chronic pancreatitis are not associated with polymorphisms in the TNF-alpha promoter region or the TNF receptor 1 (TNFR1) gene. *Genet Med* 2003;5(2):120-5
195. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40(4):549-58
196. Thomas W, Thomas DL, Knezetic JA, Adrian TE. The Role of Oxygen-Derived Free Radicals and Nitric Oxide in Cytokine induced Antiproliferation of Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas* 2002;24(2):161-8
197. Keleg S, Büchler P, Ludwig R, Büchler MW, Friess H. Invasion and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;2(1):14
198. Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2002;10:153-69

199. Gansauge F, Steinbach G, Gansauge S, König HH, Müller J, Grünert A, Beger HG. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor- α in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Letters* 1998;134:193-9
200. Von Bernstorff W, Voss M, Freichel S, Schmid A, Vogel I, Johnk C, Hennebruns D, Kremer B, Kalthoff H. Systemic and local immunosuppression in pancreatic cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;(Suppl 3):925s-932s
201. Gadducci A, Ferdeghini M, Castellani C, Annicchiarico C, Gagetti O, Prontera C, Bianchi R, Facchini V. Serum Levels of TNF, sTNF-R p55 and p75 and sCD14 in epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 1995; 58(2): 184-88
202. Tepel J, Kruse ML, March C, Fiedler A, Kapischke M, Ketterer T, Sipos B, Kremer B, Kalthoff H. Terminally modified oligodeoxynucleotides directed against p53 in an orthotopic xenograft model: a novel adjuvant treatment strategy for pancreatic ductal carcinoma. *Pancreas* 2004;28(1):1-12
203. Juhasz M, Nitsche B, Malfertheiner P, Ebert MPA. Implications of growth factor alterations in the treatment of pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;2(1):5
204. Westphal S, Kalthoff H. Apoptosis: Targets in Pancreatic Cancer. *Mol Cancer* 2003;2(1):6
205. Trauzold A, Schmiedel S, Röder C, Tams C, Christgen M, Oestern S, Arlt A, Westphal S, Kapischke M, Ungefroren H, Kalthoff H. Multiple and synergistic deregulations of apoptosis-controlling genes in pancreatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 2003, (89): 1714-21
206. Fujioka S, Sclabas GM, Schmidt C, Niu J, Frederick WA, Dong QG, Abbruzzese JL, Evans DB, Baker C, Chiao PJ. Inhibition of constitutive NF- κ B activity by I κ B α M suppresses tumorigenesis. *Oncogene* 2003;22:1365-70
207. Sivinski CL, Kohlgraf KG, Van Lith ML, Morikane K, Tempero RM, Hollingsworth MA. Molecular requirement for CD-8-mediated rejection of a MUC1-expressing pancreatic carcinoma: implications for tumor vaccines. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51(6):327-40
208. Monti P, Leone BE, Marchesi F, Balzano G, Zerbi A, Scaltrini F, Pasquali C, Calori G, Pessi F, Sperti C, Di Carlo V, Allavena P, Piemonti L. The CC chemokine MCP-1/CCL2 in pancreatic cancer progression: regulation of expression and potential mechanisms of antimalignant activity. *Cancer Res* 2003;63(21):7451-61
209. Kuninaka S, Yano T, yokoyama H, Fukuyama Y, terazaki Y, Uehara T, Kanematsu T, Asoh H, Ichinose Y. Direct influences of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6) on the proliferation and cell-surface antigen expression of cancer cells. *Cytokine* 2000;12(1):8-11
210. Sawai H, Funahashi H, Matsuo Y, Yamamoto M, Okada Y, Hayakawa T, Manabe T. Expression and prognostic roles of integrins and interleukin-1 receptor type I in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Dig Dis Sci* 2003;48(7):1241-50
211. Coppola D, Lu L, Fruehauf JP, Kyshtoobayeva A, Karl RC, Nicosia SV, Yeatman TJ. Analysis of p53, p21WAF1, and TGF- β 1 in human ductal adenocarcinoma of the pancreas: TGF- β 1 protein expression predicts longer survival. *Am J Clin Pathol* 1998;110(1):16-23
212. Xiong HQ, Abbruzzese JL, Lin E, Wang L, Zheng L, Xie K. NF- κ B activity blockade impairs the angiogenic potential of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2004;108(2):181-8
213. Mauceri HJ, Seetharam S, Beckett MA, Lee JY, Gupta VK, Gately S, Stack MS, Brown CK, Swedberg K, Kufe DW, Weichselbaum RR. Tumor production of

- angiostatin is enhanced after exposure to TNF-alpha. *Int J Cancer* 2002;97(4):410-5
214. Okada S, Okusaka T, Ishii H, Kyokogu A, Yoshimori M, Kajimura N, Yamaguchi K, Kakizoe T. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 28(1):12-5
 215. Fogar P, Basso D, Pasquali C, Piva MG, Brigato L, De Paoli M, Galeotti F, Corsini A, Plebani M. Portal but not peripheral serum levels of interleukin-6 could interfere with glucose metabolism in patients with pancreatic cancer. *Clin Chim Acta* 1998;227(2):181-9
 216. Masui T, Hosotani R, Doi R, Miyamoto Y, Tsuji S, Nakajima S, Kobayashi H, Koizumi M, Toyoda E, Tulachan SS, Imamura M. Expression of IL-6 receptor in pancreatic cancer: involvement in VEGF induction. *Anticancer Res* 2002;22:4093-100
 217. Pande H, Thuluvath P. Pharmacological prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Drugs* 2003;63(17):1799-812
 218. Atkins MB. Interleukin-2: Clinical Applications. *Semin Oncol* 2002;29(Suppl 7):12-7
 219. Abdel-Wahab M, El-Shennawy F, Agha S, Ragab E, Fathi O, Sultan A, Elghawalby N, Ezzat F. Evaluation of cell mediated immunity in advanced pancreatic carcinoma before and after treatment with interleukin-2 (IL-2). *Hepatogastroenterology* 1999;46 Suppl 1:1293-6
 220. Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Arai K, Shimamura H, Takeda K, Matsuno S. Cytokine Modulation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8(3):195-203
 221. Wang ZF, Pan CE, Lu Y, Liu SG, Zhang GJ, Zhang XB. The role of inflammatory mediators in severe acute pancreatitis and regulation of glucocorticoids. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2(3):458-62
 222. Hirano T. Cytokine suppressive agent improves survival rate in rats with acute pancreatitis of closed duodenal loop. *J Surg Res* 1999;81(2):224-9
 223. Gomez-Cambronero LG, Sabater L, Pereda J, Cassinello N, Camps B, Vina J, Sastre J. Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutical implications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1(4):393-403
 224. Taylor PC. Anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med* 2003;42(1):15-20
 225. Wittig BM, Duchmann R, Stallmach A, Zeitz M. Modulation von Zytokinen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Internist* 2001;(42):47-54.
 226. Lorenz H, Kalden JR. Zytokin- und Antizytokintherapie bei der rheumatoiden Arthritis. *Internist* 2001;(42):55-63.
 227. Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: new drugs, more applications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1(4):377-92
 228. Dinarello CA. Anti-cytokine therapeutics and infections. *Vaccine* 2003;21(Suppl 2):24-34
 229. Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V, Nart D, Celik HA, Yuce G, Batur Y. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004;28(1):e1-8
 230. Schmiegel W, Schmielau J, Henne-Bruns D, Juhl H, Roeder C, Buggisch P, Onur A, Kremer B, Kalthoff H, Jensen EV. Cytokine-mediated enhancement of epidermal growth factor receptor expression provides an immunological

- approach to the therapy of pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12622-6
231. Azria D, Larbouret C, Garambois V, Kramar A, Martineau P, Robert B, Ailleres N, Ychou M, Dubois JB, Pelegrin A. Potentiation of ionising radiation by targeting tumour necrosis factor alpha using a bispecific antibody in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89(10):1987-94
 232. Solorzano CC, Hwang R, Baker CH, Bucana CD, Pisters PW, Evans DB, Killion JJ, Fidler IJ. Administration of optimal biological dose and schedule of interferon alpha combined with gemcitabine induces apoptosis in tumor-associated endothelial cells and reduces growth of human pancreatic carcinoma implanted orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 2003;9(5):1858-67
 233. Broukaert P, Takahashi N, Van Tiel ST, Hostens J, Eggermont AM, Seynhave AL, Fiers W, Ten Hagen TL. Tumor necrosis factor-alpha augmented tumor response in B16BL6 melanoma bearing mice treated with stealth liposomal doxorubicin (Doxil (R)) correlates with altered Doxil(R) pharmacokinetics. *Int J Cancer* 2004;109(3):442-8
 234. Azria D, Larbouret C, Garambois V, Gourgou S, Martineau P, Robert B, Dubois JB, Pelegrin A. A bispecific antibody to enhance radiotherapy by tumor necrosis factor-alpha in human CEA-expressing digestive tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):580-8
 235. Couriel DR, Hicks K, Giralt S, Champlin RE. Role of tumor necrosis factor-alpha inhibition with infliximab in cancer therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2000;12(6):582-7
 236. Zagury D, Burny A, Gallo RC. Toward a new generation of vaccines: the anti-cytokine therapeutic vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(14):8024-29

7. ABKÜRZUNGEN

<u>Ak. Pi.</u>	<u>akute Pankreatitis</u>
ARDS	acute respiratory distress syndrome
bil. Pi.	biliäre Pankreatitis
B-Zellen	Bone marrow-Zellen
Ca.	Carcinom
ca.	circa
chr. Pi.	chronische Pankreatitis
CRP	C-reaktives Protein
C2-tox.	alkoholtoxisch
°C	Grad Celsius
et al.	et alii
HLA-DR	Human Leucocyte Antigen, Type-D-Related
KO-	knock out
Konz.	Konzentration
Max. Konz.	Maximalkonzentration
Min. Konz.	Minimalkonzentration
MOF	multi organ failure
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
o.g.	oben genannte

Pa. Ca.	Pankreaskarzinom
Pank. Ca.	Pankreaskarzinom
Pi.	Pankreatitis
PI.	Pankreatitis
pg/ml	Picogramm pro Milliliter
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
T-Zellen	Thymus-geprägte Zellen
u. a.	unter anderem
U/min.	Umdrehungen pro Minute
UKE	Universitätskrankenhaus Eppendorf
unbek. Urs.	unbekannte Ursache
vs.	verca
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

