Abteilung für Allgemeinchirurgie
Universität Ulm

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

Klinische Wertigkeit und pathophysiologische Aspekte der Serumparameter Procalcitonin, Interleukin-8 und Interleukin-18 bei akuter Pankreatitis

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

vorgelegt von Katja Baumgart
geboren in Spaichingen

2001

Amtierender Dekan: Prof. Dr. R. Marre
1.Berichterstatter: Prof. Dr. H. G. Beger
2.Berichterstatter: PD Dr. F. Gebhard
Tag der Promotion: 16.05.2002

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seitenzahl
1. Einleitung	1
1.1 Pathophysiologie	1
1.2 Klinik	4
1.3 Parameter	5
1.4 Zielsetzung	7
1.5 Fragestellung	7
2. Material und Methoden	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Definitionen	10
2.2.1 Definition der akuten Pankreatitis	10
2.2.2 Definition der lokalen und systemischen Komplikationen	10
2.3 Patientengut	12
2.4 Klinische Verlaufsparameter	14
2.5 Probengewinnung und Aufbewahrung	15
2.6 Messungen	16
2.6.1 Bestimmung von Procalcitonin	16
2.6.2 Bestimmung von Interleukin-8	17
2.6.3 Bestimmung von Interleukin-18	18
2.6.4 Routinelaborparameter	19
2.7 Feinnadelpunktion	20
2.8 Statistik	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Komplikationen und Scores	21
3.2 Nekroseausmaß	25
3.3 Procalcitonin-Werte	26
3.4 Interleukin-8-Werte	36
3.5 Interleukin-18-Werte	44

4. Diskussion 49
4.1 Komplikationen und Scores 49
4.2 Nekroseausmaß 49
4.3 Procalcitonin 50
4.4 Interleukin-8 54
4.5 Interleukin-18 57
4.6 Schlussfolgerung 60

5. Zusammenfassung 62
6. Literaturverzeichnis 64

A Danksagung
B Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

µl	-	Mikroliter
Abb.	-	Abbildung
AIP	-	akut-interstitielle Pankreatitis (milde, ödematöse Pankreatitis)
ALT		Alanin-Amino-Transferase
AP	-	akute Pankreatitis
APACHE II	-	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	-	Adult Respiratory Distress Syndrome
AST	-	Aspartat-Amino-Transferase
AUC	-	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CT	-	Computertomographie
ELISA	-	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FNP	-	Feinnadelpunktion
G/l	-	Giga/Liter
HIV	-	Human Immunodeficiency Virus
ICE	-	Interleukin-1β Converting Enzym
IFNγ	-	Interferon-γ
IL-1β	-	Interleukin-1β
IL-10	-	Interleukin-10
IL-18	-	Interleukin-18
IL-1Ra	-	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
IL-6	-	Interleukin-6
IL-8	-	Interleukin-8
IN	-	infizierte Nekrose
kDa	-	Kilo Dalton
kPa	-	Kilo Pascal
l	-	Liter
LDH	-	Laktatdehydrogenase
LPS	-	Lipopolysaccharid
m	-	männlich
mg	-	Milligramm

ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
MOV	-	Multiorganversagen
mRNA	-	Messenger/Boten- Ribonukleinsäure
n.s.	-	nicht signifikant
ng	-	Nanogramm
NO	-	Stickstoffmonoxid
NP	-	nekrotisierende Pankreatitis
OQ	-	oberes Quartil
p	-	Signifikanzbereich
PAF	-	Plättchenaktivierender Faktor
PaO_2	-	Sauerstoffpartialdruck
PCT	-	Procalcitonin
pg	-	Pikogramm
ROC	-	Receiver-Operating-Characteristics
SaO_2	-	Sauerstoffsättigung
SIRS	-	systemic inflammatory response syndrome
SN	-	sterile Nekrose
Th1	-	Typ 1 der Subpopulation von T-Helferzellen
TNFα	-	Tumor-Nekrose-Faktor α
U/l	-	Units pro Liter
UQ	-	unteres Quartil
vs	-	versus
w	-	weiblich

1. Einleitung

Die akute Pankreatitis stellt eine oft lebensbedrohliche gastroenterologische Erkrankung dar. Daher hat die frühe Diagnose und zuverlässige Einschätzung des Schweregrades bei akuter Pankreatitis entscheidenden Einfluss auf die Prognose eines Patienten.

1.1 Pathophysiologie

Die genauen initialen Ereignisse, die zu einer akuten Pankreatitis führen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Die intrazelluläre Aktivierung von Verdauungsenzymen sowie die Autodigestion des Pankreas werden als die zentrale pathopysiologische Ursache für die Entstehung einer akuten Pankreatitis erachtet (51,77). Diese nichtinfektiöse Zerstörung des Pankreasparenchyms induziert daraufhin eine lokale Entzündungsreaktion. Die Besonderheit dieser Erkrankung liegt aber darin, dass bei der akuten Pankreatitis der lokale Prozess eine systemische Reaktion nach sich ziehen kann (77).

Der genaue Mechanismus, der ausgehend von einer lokalen Entzündung des Pankreas zu einer systemischen Beteiligung verschiedener Organsysteme führt, ist bislang unklar. Unabhängig von der Ätiologie der akuten Pankreatitis scheint es aber zu einer lokalen und systemischen Überproduktion inflammatorischer Mediatoren zu kommen. Diese Mediatoren scheinen eine signifikante Rolle sowohl bei der lokalen Gewebszerstörung als auch bei der Entwicklung einer systemischen Antwort zu spielen. Hierzu zählen unter anderem plättchenaktivierender Faktor (PAF), Stickstoffmonoxid (NO), Sauerstoffradikale, das Komplementsystem und insbesondere die Gruppe der Zytokine (10,26,39,54). Es besteht ein enges Zusammenspiel zwischen all diesen Parametern; alle Mediatoren werden unter dem Einfluss bestimmter inflammatorischer Zytokine produziert und/oder spielen selbst eine Rolle in der initialen Aktivierung von Zytokinen (dazu siehe auch Abbildung 1). Wahrscheinlich führt ein komplexes Zusammenspiel aller dieser Faktoren zu Organinsuffizienzen und letztendlich zu einem Multi-Organversagen.

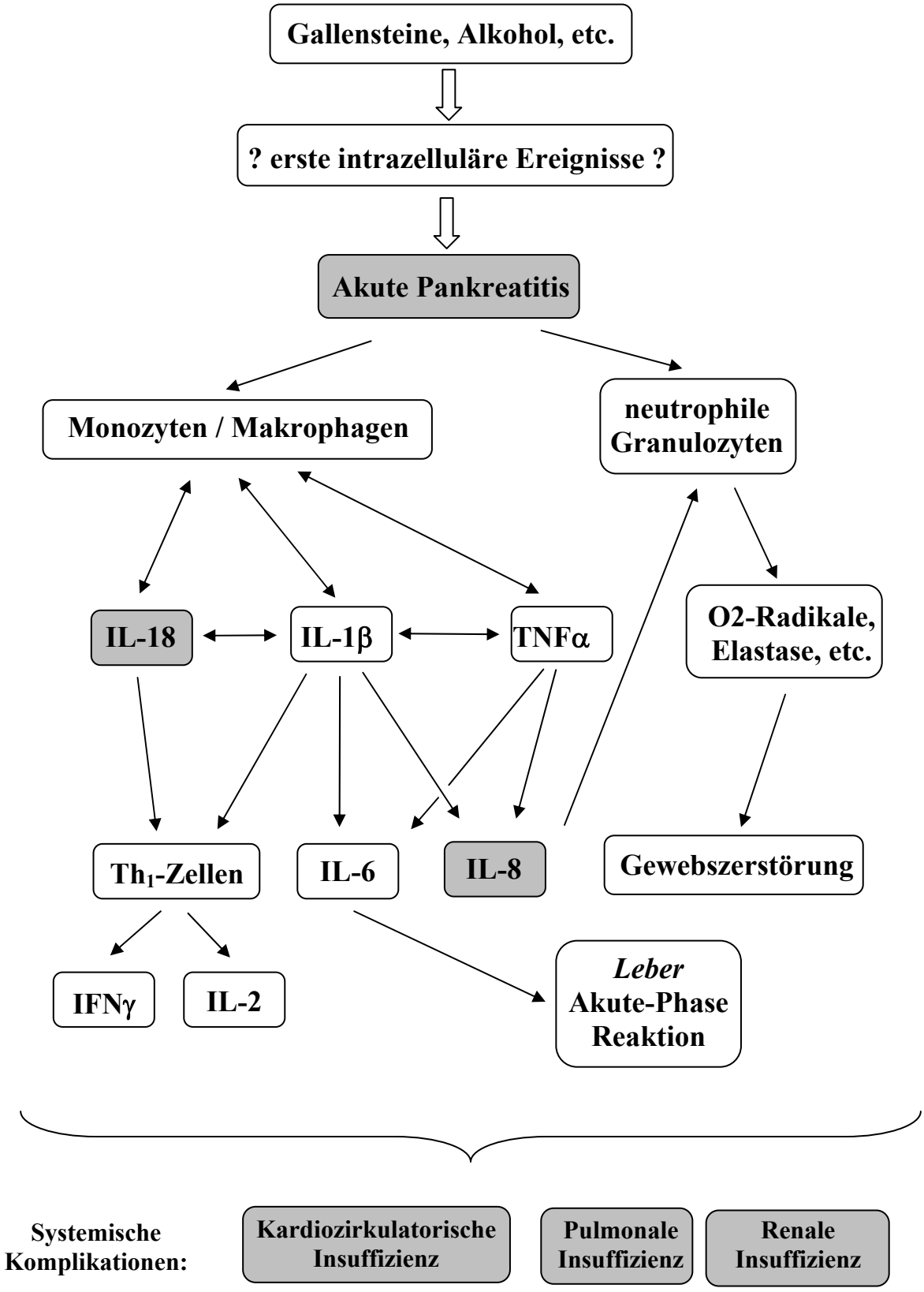


Abbildung. 1 (modifiziert nach Norman J (54)**:** Inflammatorische Mediatoren bei akuter Pankreatitis. Interleukin-1β und Tumor-Nekrose-Faktor α besitzen die Fähigkeit fast alle

anderen Mediatoren zu induzieren. (Aufgrund der Übersichtlichkeit sind nicht alle beteiligten Mediatoren eingezeichnet, so fehlen z.B. NO=Stickstoffmonoxid und PAF= plättchenaktivierender Faktor, welche ebenfalls durch IL-1β und TNFα induziert werden.)

Obwohl die initialen Ereignisse, die zur Aktivierung der Zytokinkaskade führen, nicht genau verstanden werden, stellen wohl Makrophagen die Hauptquelle sowohl für proinflammatorische (z.B. IL-1β, TNFα, IL-6) als auch für anti-inflammatorische (z.B. IL-10, IL-1Ra) Mediatoren dar. Diese Zytokine sind in eine Vielzahl von inflammatorischen und immunologischen Antworten, welche durch Infektionen oder Gewebszerstörung hervorgerufen werden, involviert (39). Sie induzieren die Expression von Zelladhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und fördern die Leukozytenadhäsion (76).

Im Anfangsstadium einer akuten Pankreatitis kommt es zu einer lokalen Freisetzung von endogenen inflammatorischen Mediatoren aus dem entzündeten Pankreas. Im Tierexperiment zeigten sich bereits innerhalb von 30 Minuten nach Gewebsschädigung erhöhte lokale Zytokinwerte (11,52). Auch im Serum von Patienten mit akuter Pankreatitis werden deutlich erhöhte Konzentrationen der verschiedenen Zytokine gefunden; welche mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren. So erreichen Patienten mit einer klinisch schwer verlaufenden Pankreatitis deutlich höhere Zytokinwerte als Patienten mit einem komplikationslosen Verlauf (31,54,59). Verglichen mit dem Ranson- und dem APACHE II-Score scheinen Zytokine in der Vorhersage einer schweren akuten Pankreatitis, einem Organversagen oder einem letalem Krankheitsverlauf eine größere Treffsicherheit aufzuweisen (54,59).
So berichten z.B. mehrere Studien, dass IL-6 eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage einer schweren akuten Pankreatitis aufweist (46,54,59). Gross et al. (30) konnte zeigen, dass auch die IL-8-Konzentrationen im Serum während einer akuten Pankreatitis erhöht sind, wobei die IL-8-Werte eng mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren scheinen. Verglichen mit anderen Markern ist jedoch wenig über dieses Zytokin im Verlauf einer akuten Pankreatitis bekannt.
Die Aktivierung von T-Lymphozyten scheint ebenfalls ein wichtiger Schritt in der Immunantwort bei akuter Pankreatitis zu sein (20,50). Es ist bekannt, dass IL-1β einen sehr

potenten Stimulus für die Synthese und Freisetzung von IL-2, welches eine zentrale Rolle innerhalb der normalen immunologischen Funktion spielt, durch T-Lymphozyten darstellt. Zwar scheint es, dass die T-Zellaktivierung an den initialen Ereignissen, die zu einer Pankreatitis führen nicht beteiligt sind, doch modulieren sie die systemische inflammatorische Antwort im späteren Verlauf der Erkrankung (43,39).

1.2 Klinik

Das klinische Bild der akuten Pankreatitis ist durch eine große Variabilität gekennzeichnet. Die meisten Patienten zeigen einen leichten, selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung, doch in ungefähr 20 % - 25 % aller Fälle treten lebensbedrohliche Komplikationen auf. Den wichtigsten prognostischen Faktor bei akuter Pankreatitis stellt die Entstehung von Pankreasnekrosen, mit dem daraus resultierenden Risiko der Nekroseinfektion (8,82) dar. Eine Infektion der Nekrosen ist verbunden mit einem deutlich erhöhten Auftreten von Organkomplikationen und mit einer deutlich erhöhten Letalität (65,34). Der klinische Verlauf, die Therapie und das Behandlungsergebnis der akuten Pankreatitis werden dementsprechend maßgeblich durch die Infektion bestehender Pankreasnekrosen bestimmt. Während Patienten mit sterilen Nekrosen erfolgreich konservativ behandelt werden können, besteht beim Nachweis infizierter Nekrosen die Indikation zur chirurgischen Intervention (65,27). Eine frühzeitige und korrekte Diagnose infizierter Nekrosen ist daher von entscheidender Bedeutung. Für mehrere Scoring-Systeme (83) und auch für verschiedene biochemische Parameter (31) wurde gezeigt, dass sie einen hohen Vorhersagewert für das Auftreten von Nekrosen oder den Schweregrad (35) einer akuten Pankreatitis aufweisen. Es zeigte sich jedoch nur ein geringer Wert in der Vorhersage von Infektionen bei Patienten mit SIRS (81,29).

Derzeit ist die ultraschall- bzw. CT-gesteuerte Feinnadelpunktion die einzige Möglichkeit für eine exakte Diagnose infizierter Nekrosen (28,66). Doch stellt eine Feinnadelpunktion immer einen invasive Maßnahme dar, verbunden mit potentiellen Risiken, wie Blutung, iatrogene Infektion und/oder Verletzung benachbarter Organe.

1.3 Parameter

Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) wurde in hohen Konzentrationen bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen oder Pilzinfektionen sowie bei Patienten mit Sepsis gefunden (2,17,29,69). Procalcitonin, das eine sehr lange Halbwertszeit in der systemischen Zirkulation aufweist, ist normalerweise bei gesunden Probanden nicht nachweisbar. Bei nicht-septischen Entzündungen, bei lokalen Infektionen oder bei malignen Erkrankungen erreichten die PCT-Konzentrationen normale oder nur leicht erhöhte Werte (2).

Über den zellulären Ursprung und den Mechanismus der PCT-Produktion bei Infektionen und Sepsis ist bislang wenig bekannt. Procalcitonin ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Prohormon des Calcitonins (32 Aminosäuren) (40). Unter normalen Stoffwechselbedingungen wird Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse aus PCT gebildet. Für das bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis im Plasma vorkommende PCT jedoch, wird eine extrathyroidale Herkunft angenommen. Es werden mehrere Zellen als möglicher Syntheseort für PCT diskutiert. Leukozyten (58) oder neuroendokrine Zellen, z.B. in der Lunge, kommen als Syntheseort in Frage. Auch gelang der Nachweis von PCT-mRNA in humanen monozytären Zellen (7). Allerdings ist nicht gesichert, dass die Freisetzung von PCT bei schweren Infektionen oder bei Sepsis anhand der Produktion von PCT aus diesen Zellen zu erklären ist. Der Zusammenhang zwischen dem Beginn einer Infektion und der PCT-Konzentration, sowie die pathophysiologische Rolle und die genaue Funktion von PCT innerhalb der Mediatorenkaskade wird noch unzureichend verstanden.

Interleukin-8

Interleukin-8 ist ein wichtiges neutrophilen-aktivierendes Zytokin, das als Reaktion auf ein inflammatorisches Ereignis freigesetzt wird (4,5).

Interleukin-8 gehört zur Gruppe der Chemokine, es handelt sich somit um ein chemotaktisches Zytokin. Chemokine sind Proteine mit einem Gewicht von 8 bis 10 kD und weisen eine 20 bis 70 prozentige Übereinstimmung in ihren Aminosäuresequenzen auf. Sie werden anhand der Position ihrer Aminosäure Cystein in Gruppen eingeteilt. IL- 8

gehört somit zu den CXC-(Cystein-X-Aminosäure-Cystein) Chemokinen. (41). IL-8 wird hauptsächlich durch aktivierte Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen gebildet, aber auch andere Zellen, wie z.B. T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Fibroblasten und viele mehr sind in der Lage, IL-8 freizusetzen. Stimulatoren für die IL-8-Produktion sind bakterielle Lipopolysaccharide, IL-1 und TNFα (32,5). Als primäre Zielzellen von IL-8 gelten neutrophile Granulozyten, die nach Stimulation durch IL-8 Enzyme, wie z.B. neutrophile Elastase, freisetzen (4,5).

Bereits in früheren Studien wurde berichtet, dass IL-8 ein früher Indikator für den Schweregrad und das Auftreten von Komplikationen bei Patienten mit akuter Pankreatitis (30,59) ist. Auch IL-8 ist bei gesunden Personen normalerweise nicht erhöht.

Interleukin-18

Interleukin-18, früher auch Interferon-γ-produzierender Faktor genannt, ist ein erst neuerlich beschriebenes Zytokin, welches eng mit der IL-1-Familie verwandt ist. So weisen IL-18 und IL-1β große Ähnlichkeit sowohl hinsichtlich ihrer primären und sekundären Proteinstruktur als auch hinsichtlich ihrer biologischen Funktion auf. Wie IL-1β wird auch IL-18 als biologisch inaktives Vorläufermolekül synthetisiert, bevor es durch Caspase-1, auch Interleukin-1β-converting-enzyme (ICE) genannt, in seine biologisch aktive Form überführt wird (22,23,38). Auch die biologische Aktivität von IL-18 ist eng mit der von IL-1β verwandt: IL-18 induziert die Genexpression und Synthese von TNFα, IL-1β und mehrerer anderer Zytokine, unter anderem IL-8, mittels eines Rezeptorkomplexes (22,61).

IL-18 ist ein proinflammatorisches, 18 kDA schweres Zytokin, dass eine wichtige Rolle in der Th1-Antwort spielt, aufgrund seiner Fähigkeit, die IFN-γ-Produktion in T-Zellen und natürlichen Killerzellen zu stimulieren (22,23). Die Produktion von IL-18 erfolgt hauptsächlich durch Monozyten/Makrophagen.

Es ist daher naheliegend, dass Stimulatoren wie LPS und andere bakterielle Produkte, welche alle durch Makrophagen freigesetzte Zytokine stimulieren, auch stimulierend auf die IL-18-Produktion wirken (22,23).

Eine große Zahl klinischer Studien sowie eine Reihe von Experimenten zeigten, dass insbesondere IL-1β (21,25,55) und TNFα (21,33) eine ganz entscheidende Rolle bei der

Vermittlung der lokalen Gewebszerstörung und der systemischen Manifestation bei akuter Pankreatitis spielen.
Neuere Experimente bewiesen, dass der Schweregrad und die Letalität bei der akuten Pankreatitis maßgeblich durch die Aktivität der Caspase-1 beeinflusst wird (54).
Aufgrund dieser Beobachtungen ist es denkbar, dass auch IL-18 eine wichtige Rolle im Pathomechanismus der akuten Pankreatitis spielen könnte. Die Funktion des IL-18 bei akuter Pankreatitis ist jedoch bislang unbekannt.

1.4 Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Studie war, den Verlauf der beschriebenen biochemischen Marker bei akuter Pankreatitis zu evaluieren, mögliche Korrelationen zu lokalen und systemischen Komplikationen zu untersuchen, um letztendlich auf die klinische Wertigkeit und pathophysiologische Relevanz (siehe auch hierzu Abb.1) dieser Parameter zu schließen. Dies sollte an einer ausgewählten großen Serie von Patienten mit akuter Pankreatitis untersucht werden.

1.5 Fragestellung

Zusammengefasst war die Fragestellung dieser Studie folgende:

1.) in Bezug auf die klinische Wertigkeit der Parameter Procalcitonin, Interleukin-8 und Interleukin-18:

- Wie verhalten sich die Parameter im Verlauf bei akuter Pankreatitis?
- Korrelieren die Marker mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis?
- Eignen sich die Parameter für die Vorhersage von lokalen (insbesondere einer Pankreasinfektion) und systemischen Komplikationen innerhalb dieser Erkrankung?
- Wie verhalten sie sich im Vergleich zum Routineparameter C-reaktives Protein?

2.) in Bezug auf die pathopysiologischen Aspekte:

- Welche potentielle Rolle spielen die einzelnen Parameter im Pathomechanismus lokaler und systemischer Komplikationen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Insgesamt fanden in diese Studie 84 Patienten mit akuter Pankreatitis Eingang, welche alle in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universität Ulm aufgenommen und behandelt wurden. Für die Aufnahme in die Studie waren folgende Kriterien zu erfüllen:

Einschlusskriterien

- typische Oberbauchsymptomatik mit einem gürtelförmig ausstrahlenden Oberbauchschmerz
- um das Dreifache der Norm erhöhte Amylase- und Lipase-Werte
- durch CT und/oder Ultraschall bestätigte morphologische Veränderungen, welche mit einer akuten Pankreatitis vereinbar sind

Ausschlusskriterien

- vorausgegangene abdominelle chirurgische Eingriffe im Rahmen einer akuten Pankreatitis
- bestehende Schwangerschaft
- bestehende HIV-, Hepatitis B oder C- Infektion
- Psychosen (ausgenommen Delirium tremens bei Alkoholabusus)

Ethik

Das Studienprotokoll wurde zuvor einer unabhängigen Ethikkommission vorgelegt und bewilligt.

Dokumentation

Während der gesamten Zeit der stationären Behandlung wurde für jeden Patienten ein Dokumentationsbogen geführt, in dem die Anamnese, alle Untersuchungen, Maßnahmen, Komplikationen, die Therapie, verschiedene Laborparameter, die Bakteriologie und die klinischen Parameter festgehalten wurden.

2.2 Definitionen

2.2.1 Definition der akuten Pankreatitis

Die Patienten wurden basierend auf morphologischen Kriterien, welche mittels kontrastmittelverstärkter Computertomographie und/oder mittels Ultraschall erhoben wurden, in zwei Verlaufsformen eingeteilt, welche wie folgt definiert wurden (14):

Interstitiell-ödematöse Pankreatitis:
Eine gesicherte akute Pankreatitis ohne das Auftreten von lokalen Komplikationen, wie Nekrose und/oder Pankreasinfektion.

Nekrotisierende Pankreatitis:
CT-graphisch oder intraoperativ gesichertes Vorliegen von intra- und/oder extrapankreatischen Nekrosen, verbunden mit lokalen oder systemischen Komplikationen.

2.2.2 Definitionen der lokalen und systemischen Komplikationen

Lokale Komplikationen

Zu den lokalen Komplikationen zählten die Nekrose und die Nekroseinfektion:

Nekrotisierende Pankreatitis:
Der Nachweis der Nekrosen erfolgte mittels eines kontrastmitteverstärkten Spiral-CTs oder intraoperativ. Das Nekroseausmaß wurde in < 30 %, 30-50 % und > 50 % des Parenchyms eingeteilt.

Infizierte Pankreasnekrose:
Der Nachweis für die Infektion wurde mittels einer Ultraschall-gesteuerten Feinnadelpunktion CT-dokumentierter Nekrosen und/oder durch intraoperativ durchgeführte Bakeriologie erbracht.

Die Einteilung der Nekrosen erfolgte daher in die Gruppe der sterilen und in die Gruppe der infizierten Pankreasnekrose. Ferner wurde in der Gruppe der infizierten Nekrosen noch zwischen einer primären und einer sekundären Infektion unterschieden:

Primäre Infektion:
Bereits vorhandene Infektion der Nekrosen vor der ersten chirurgischen Intervention.

Sekundäre Infektion:
Postoperative Infektion primär steriler Nekrosen nach operativer Therapie

Systemische Komplikationen

Pulmonale Insuffizienz:

- paO2 < 60 mmHg unter Raumluft oder
- maschinelle Beatmung

Renale Insuffizienz:

- Serum Kreatinin > 200 µmol/l oder
- Dialyse- bzw. Hämofiltration

Kardiozirkulatorische Insuffizienz:

- Schock: Systolischer Blutdruck < 80 mmHg über mindestens 15 Minuten
- Katecholaminpflichtigkeit

Multiorganversagen (MOV):
Definiert sich durch das kombinierte Auftreten aller drei der oben aufgeführten behandlungspflichtigen Organversagen über mindestens 24 Stunden.

Weitere Definitionen:

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)(1,49):
Es müssen mindestens zwei der aufgeführten Bedingungen erfüllt sein:

- Temperatur > 38° C oder < 36° C
- Herzfrequenz > 90 Schläge/min

- Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder $paCO_2$ < 32 mmHg (< 4,3 kPa)
- Leukozyten > 12 G/l oder < 4 G/l

Sepsis (1,49):

Die systemische Antwort auf eine dokumentierte Infektion, die sich durch zwei oder mehrere der hier aufgeführten Bedingungen manifestiert:

- Temperatur > 38° C oder < 36° C
- Herzfrequenz > 90 Schläge/min
- Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder $paCO_2$ < 32 mmHg (< 4,3 kPa)
- Leukozyten > 12 000 G/l oder < 4 000 G/l

2.3 Patientengut

Es wurden insgesamt 84 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 61 Patienten wurden PCT und IL-8 (Patientenkollektiv I) bestimmt, bei 68 Patienten IL-18 (Patientenkollektiv II). (45 Patienten der insgesamt 84 Patienten sind in beiden Kollektiven vertreten.) Es handelte sich also bei den Bestimmungen nicht um die exakt gleiche Patientengruppe, jedoch unterschieden sich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich biologischer Daten, Ätiologie, morphologischem Schweregrad sowie lokalen und systemischen Komplikationen nicht (siehe auch Tabellen 1-6).

Im ersten Patientenkollektiv litten 23 (38 %) Patienten an einer ödematösen Pankreatitis und 38 (62 %) an einer akut nekrotisierenden Pankreatitis, wovon 21 (55 %) Patienten infizierte Nekrosen entwickelten**.** 12 der 21 Patienten mit infizierten Nekrosen hatten bereits eine Infektion des Pankreas während der ersten chirurgischen Intervention (primäre Infektion), 9 Patienten dagegen entwickelten erst nach chirurgischer Therapie, zuvor steriler Nekrosen, eine Infektion (sekundäre Infektion).

Die biologischen Daten und die Ätiologie der Pankreatitis der beiden Patientenkollektive sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 1: Biologische Daten und Ätiologie Patientenkollektiv I

	Ödematöse Pankreatitis (AIP)	**Nekrotisierende Pankreatitis (NP)**	**Sterile Nekrosen (SN)**	**Infizierte Nekrosen (IN)**
n	23	38	17	21
Alter	57 (19-87)	53 (14-87)	46 (14-87)	55 (38-74)
Geschlecht	10 m, 13w	28m, 10w	12m, 5w	16m, 5w
Ätiologie				
alkoholisch	6 (26 %)	20 (53 %)	9 (53 %)	11 (52 %)
biliär	13 (57 %)	12 (31 %)	6 (35 %)	6 (29 %)
andere	4 (17 %)	6 (16 %)	2 (12 %)	4 (19 %)

SN versus IN, SN versus AIP, IN versus AIP : nicht signifikant

Tabelle 2: Biologische Daten und Ätiologie Patientenkollektiv II

	Ödematöse Pankreatitis (AIP)	**Nekrotisierende Pankreatitis (NP)**	**Sterile Nekrosen (SN)**	**Infizierte Nekrosen (IN)**
n	31	37	17	20
Alter	56 (19-87)	55 (10-87)	54 (10-87)	55 (35-83)
Geschlecht	15m, 16 w	29m, 8w	12m, 5w	17 m, 3w
Ätiologie				
alkoholisch	8 (26 %)	16 (43 %)	8 (47 %)	8 (40 %)
biliär	17 (55 %)	16 (43%)	6 (35 %)	10 (5 %)
andere	6 (19 %)	5 (14 %)	3 (18 %)	2 (10 %)

SN versus IN, SN versus AIP, IN versus AIP : nicht signifikant

Beim zweiten Kollektiv litten 31 (46 %) an einer ödematösen und 37 (54 %) an einer nekrotisierenden Pankreatitis. Hier entwickelten 20 (57 %) Patienten im Verlauf infizierte Nekrosen, 12 waren primär, 8 sekundär infiziert.

Die initiale Behandlung war bei allen Patienten konservativ. Sie beinhaltete maximale intensivmedizinische Therapie sowie die prophylaktische Gabe geeigneter Antibiotika bei Patienten mit dokumentierten Nekrosen. Die Indikation zur chirurgischen Intervention war gegeben bei mittels Feinnadelpunktion nachgewiesener bakterieller Infektion der Nekrosen und dem Vorliegen systemischer Zeichen einer Sepsis. Ebenso bestand die Indikation bei trotz maximaler Intensivtherapie persistierendem Organversagen oder abdominellen Symptomen, wie einem persistierendem Ileus, auch beim Fehlen positiver Feinnadelpunktionsergebnisse.
Im ersten Kollektiv wurden 26 (68 %) der 38 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis nekrosektomiert und erhielten postoperativ eine kontinuierliche Bursa- und Peritoneallavage, während 12 (32 %) Patienten konservativ behandelt wurden. Einer der konservativ behandelten Patienten mit einer biliären nekrotisierenden Pankreatitis und 12 Patienten mit einer biliären ödematösen Pankreatitis wurden einer Intervallcholezystektomie zugeführt. Ein Patient mit ödematöser Pankreatitis wurde auf Grund eines persistierenden Ileus laparatomiert.
Im zweiten Kollektiv wurden ebenfalls 12 (32 %) der 37 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis konservativ behandelt, während 25 (68 %) operativ behandelt wurden. Cholezystektomiert wurden zwei konservativ behandelte Patienten aus der Gruppe der Nekrotisierenden, und 18 Patienten mit einer biliären ödematösen Pankreatitis. Ein Patient wurde laparatomiert wegen eines persistierenden Ileus.

2.4 Klinische Verlaufsparameter

Bei allen Patienten wurden als Parameter für den klinischen Schweregrad sowohl der Ranson-Score, als spezieller Parameter für die akute Pankreatitis, als auch der APACHE II-Score berechnet.

Ranson-Score (61, modifiziert nach 8):

Es wird jeweils ein Punkt für folgende Kriterien vergeben; maximal können also 11 Punkte erreicht werden.

Kriterien:

Zeitpunkt der stationäre Aufnahme:

* Alter > 55 Jahre
* Leukozyten > 16.0 G/l
* GOT > 60 U/l
* LDH > 270 U/l
* Blutglukose > 200 mg%

Nach 48 Stunden:

* Hämatokrit-Abfall > 10 %
* Calcium < 2.0 mmol/l
* Kreatinin > 250 µmol/l
* paO_2 < 60 mmHg (ohne Behandlung)
* Base excess > - 4 mmol/l
* Flüssigkeitsbilanz > +/- 6 l

APACHE II-Score (36)

Das APACHE II–System (Acute Physiologie and Chronic Health Evaluation) ist ein prognostisches Scoring-System für den Schwierigkeitsgrad einer Krankheit. Dieser Score besteht aus drei Teilen; es werden maximal 71 Punkte vergeben:

a) 12 akut-physiologische Parameter: Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, pH-Wert, paO_2, Serum-Kalium, Serum-Natrium, Serum-Kreatinin, Leukozytenzahl, Hämatokrit, neurologischer Status anhand der Glasgow-Coma-Scala
b) Alter
c) Vorerkrankungen

2.5 Probengewinnung und Aufbewahrung

Bei den Patienten erfolgten tägliche Blutabnahmen über 14 Tage nach Studieneinschluß. Es wurden ab stationärer Aufnahme im 24 Stunden-Rhythmus venöse Blutproben gewonnen; verwendet wurden hierfür 7,5 ml Serum-Monovetten (Sarstedt, Nürmbrecht). Die Proben wurden innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme bei 4° Celsius zehn Minuten lang bei 3500 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde abpipettiert, in 2 ml Eppendorf-

Winzlinge (Eppendorf, Hamburg) aliquotiert und bis zur Analyse bei -70° C bis -80° C tiefgefroren.
Ferner wurden lokale Proben, die mittels Feinnadelpunktion oder intraoperativ gewonnen wurden, untersucht und mit den systemischen Proben, welche am gleichen Tag entnommen wurden, verglichen. Die lokal gewonnenen Proben wurden ebenfalls aliquotiert und bis zur Analyse bei -70°C bis -80° C tiefgefroren.

2.6 Messungen

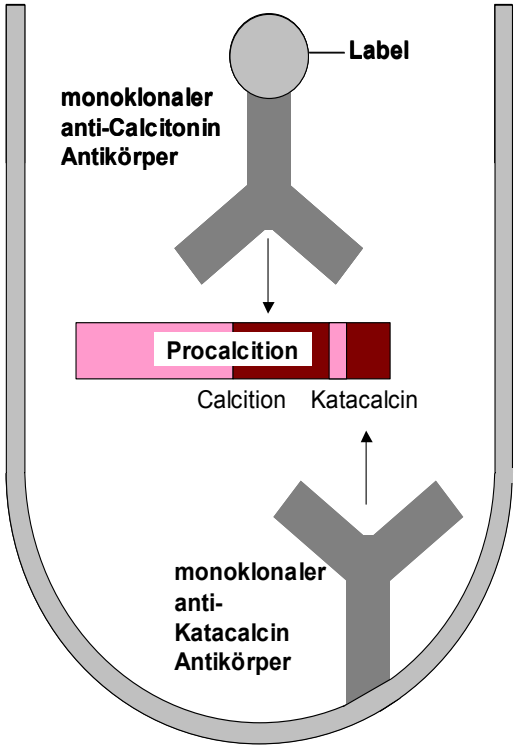
2.6.1 Messung von Procalcitonin (PCT)

Die Bestimmung von PCT erfolgte mittels des sogenannten LUMItest® PCT, einem immunoluminometrischen Assay (BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin). Die Messung wurde an einem Luminometer (Behring BeriLux® Analyzer 400, Marburg) durchgeführt und dauerte ungefähr 120 Minuten. Der obere Normbereich für PCT beträgt beim Gesunden 0,5 ng/ml.

Testprinzip:
Es werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper im Überschuss eingesetzt, welche das Procalcitonin (Antigen) an zwei verschiedenen Stellen, dem Katacalcin-Anteil und dem Calcitonin-Anteil, binden. Dabei ist der eine Antikörper auf der Innenseite der Röhrchen fixiert, der andere ist lumineszenzmarkiert und wird zugegeben (Tracer) (siehe auch Abbildung 2). Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den Procalcitonin-Molekülen der Probe zu sogenannten „Sandwich-Komplexen“, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper an die Röhrchenoberfläche gebunden wird. Der verbleibende Tracerüberschuss wird durch Waschen aus dem Röhrchen entfernt. Der an der Röhrchenwand verbleibende Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals im Luminometer ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignal-Werte der mitgeführten Standards (bekannte Antigenkonzentrationen; kalibriert an synthetischem, intaktem humanem Procalcitonin) lässt sich eine Standardkurve erstellen,

an der die unbekannten PCT-Konzentrationen der Patientenseren abgelesen werden können.

Abbildung 2: Testschema der PCT-Messung



aus: Arbeitsanleitung
LUMItest®PCT

2.6.2 Messung von Interleukin-8

IL-8, dessen oberer Normbereich beim Gesunden 70 pg/ml beträgt, wurde mittels eines Chemolumineszenz-Immunoassay (DPC Biermann, Bad Nauheim) bestimmt. Die Bestimmung erforderte ca. 60 Minuten und wurde am Immulite-Gerät (DPC Biermann, Bad Nauheim) durchgeführt.

Testprinzip:

Eine Immulite-Testeinheit ist mit einem ligand-gebundenen Antikörper gegen IL-8 beschichtet. Patientenproben und ein zweiter enzymgebundener (Phosphatase) monoklonaler Antikörper werden dazugegeben. Während der folgenden 30-minütigen Inkubation bildet sich auch hier ein „Sandwich-Komplex“ zwischen dem vorhandenen IL-8 und den beiden Antikörpern, welche an unterschiedlichen Epitopen des IL-8-Moleküls binden, aus. Ungebundene Substanzen werden im nächstem Schritt, dem Waschen, entfernt. Nun wird chemolumineszenzmarkiertes Substrat (Phosphatester) zugegeben und zehn Minuten lang erneut inkubiert. Das Substrat wird in der Anwesenheit des Enzyms hydrolisiert, wodurch Licht freigesetzt wird, welches im Luminometer gemessen wird. Der mit dem Luminometer gemessene Photonenausstoß ist proportional zum vorhandenen IL-8.

Das Immulite-System regelt automatisch die Zugabe der Reagenz, des Substrates, den Inkubations- und Waschvorgang sowie die Messung des Photonenausstoßes.

2.6.3 Messung von Interleukin-18

Die IL-18-Werte wurden mittels eines quantitativen Enzym-Immunoassays (R&D Systems, Minneapolis, USA) bestimmt, wobei die Messung an einem ELISA-Reader (DPC Biermann, Bad Nauheim) erfolgte und ca. sechs Stunden erforderte. Für IL-18 liegt der obere Normbereich beim Gesunden bei 86 pg/ml.

Testprinzip:

Die Mikrotitterplatten werden mit einem für IL-18 spezifischem monoklonalen Antikörper vorbeschichtet. Die Standards und die Proben werden in die Vertiefungen der Platte gegeben und alles vorhandene IL-18 wird durch diesen immobilisierten Antikörper gebunden. Nun werden durch Waschen alle ungebundenen Substanzen entfernt und ein zweiter, enzymgekoppelter polyklonaler Antikörper (Konjugat) wird hinzugegeben, woraufhin sich „Sandwich-Komplexe“, bestehend aus den beiden Antikörpern und dem eingeschlossenem Interleukin-Molekül, bilden. Nach einem weiteren Waschvorgang wird Substrat zugegeben und es erfolgt eine Farbänderung proportional zur Konzentration des gebundenen IL-18`s. Die Farbänderung erfolgt auf Grund der Aktivität des an den Nachweisantikörper gebundenen Enzyms (Peroxidase). Nach 30 Minuten wird die Farbänderung gestoppt und die Farbintensität gemessen.

Versuchablauf:

Proben und Reagenzien
vorbereiten

⇓

Zugabe von 100 µl Assay Diluent
(verdünnende Proteinbase) hinzufügen

⇓

Jeweils 100 µl Standard oder Probe dazugeben;
2 h bei Raumtemperatur inkubieren

⇓

Aspirieren und 4 x waschen

⇓

200 µl Konjugat zugeben
2 h bei Raumtemperatur inkubieren

⇓

Aspirieren und 4 x waschen

⇓

200 µl Substrat zufügen;
30 min. bei Raumtemperatur inkubieren

⇓

50 µl Stoplösung zugeben;
anschließend innerhalb von 30 min bei 450 nm lesen

2.6.4 Routinelaborparameter

Zum jeweiligen Zeitpunkt der Probenentnahmen wurden folgende Laborparameter im Rahmen der Bestimmungen des Routinelabors gemessen:

- Amylase/Lipase
- C-reaktives Protein
- Blutbild
- Laktat-Dehydrogenase
- Elektrolyte

- Leberenzyme (AST, ALT)
- Serum-Kreatinin/Harnstoff
- Glucose
- Blutgasanalyse

2.7 Feinnadelpunktion

Eine Feinnadelpunktion wurde bei allen Patienten mit nachgewiesenen Nekrosen durchgeführt, sofern eine Infektion der Nekrosen aufgrund eines anhaltenden SIRS über mindestens zwei bis drei Tage nach Ausschluss anderer Infektionsquellen, wie z.B. Pneumonie oder Katheterinfektion, vermutet wurde. Nach Lokalisation der Nekrosen durch ein Ultraschallgerät (Sonoline SI 450, Siemens und Sonolayer L 77B, Toshiba, Japan) wurde eine 22-G Nadel (SPINOCAN, Luer Lock, Braun, Melsungen) unter Sicht bis ins Nekroseareal gestochen. Mindestens 1 ml Punktat wurde gewonnen, von welchem eine Kultur und eine Gramfärbung angefertigt wurde. Das Punktat galt als infiziert bei positivem Ergebnis der Gramfärbung oder der Kultur.

2.8 Statistik

Alle Variablen werden als Mediane plus obere und untere Quartile dargestellt. Für den Vergleich der einzelnen Werte wurde der Wilcoxon-Test verwendet, und für den Vergleich der Häufigkeiten wurde der Fisher`s Exakt Test verwendet. Receiver operating characteristics- (ROC-) Kurven und die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC = area under the curve) wurden jeweils für die beiden maximal erreichten Werte, innerhalb des Beobachtungszeitraumes, eines jeden Parameters berechnet. Die beiden maximal erreichten Werte mußten mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes erreicht werden. Für den cut-off-Level wurde der Wert bestimmt, der am besten Sensitivität (Patienten mit lokalen oder systemischen Komplikationen), Spezifität (Patienten ohne lokale oder systemische Komplikationen) und die Wahrscheinlichkeit (Wahrscheinlichkeit richtig positiv + Wahrscheinlichkeit richtig negativ/Wahrscheinlichkeit falsch positiv + Wahrscheinlichkeit falsch negativ) optimierte. Alle Berechnungen und Kalkulationen wurden mit Hilfe des MedCalc®-Statistik-Programmes (75) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Komplikationen und Scores

Patientenkollektiv I

In der Gruppe der ödematösen Pankreatitis (AIP) hatten alle 23 Patienten einen unkomplizierten Verlauf und überlebten. 15 (65 %) Patienten entwickelten ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) und vier (17 %) Patienten waren kurzzeitig pulmonal insuffizient, jedoch bedurfte es keiner mechanischen Beatmung. Der Ranson-Score betrug im Median in dieser Gruppe 2 Punkte, wobei die Werte zwischen 0 und 7 Punkten variierten. Beim APACHE II-Score wurden sowohl nach 24 Stunden als auch nach 48 Stunden 8 Punkte im Median erreicht (Range 1-16 Punkte).
12 (71 %) der Patienten aus der Gruppe der sterilen nekrotisierenden Pankreatitis (SN) waren im Verlauf ihres stationären Aufenthaltes pulmonal insuffizient, wovon 6 (35 %) beatmet werden mussten. 2 (12 %) wurden renalinsuffizient, einer davon wurde hämofiltriert (der andere verstarb vor Beginn der Hämofiltration). Ein Multiorgan-Versagen (MOV) entwickelten zwei Patienten (12 %), ein Patient verstarb. Hier betrug der Ranson-Score im Schnitt 6 (1-10) Punkte , der APACHE II-Score nach 24 Stunden 13 (Range 3-17), nach 48 Stunden 10 (Range 1-15) und nach 72 Stunden 11 (Range 1-17) Punkte, es wurden also in beiden Scores deutlich höhere Punktzahlen erreicht als in der Gruppe der ödematösen Pankreatitis.
Alle Patienten in der Gruppe der infizierten Nekrosen (IN) wurden pulmonal insuffizient und beatmungspflichtig. 14 (67 %) waren renal insuffizient, wovon 13 (62 %) hämofiltriert wurden; 20 Patienten (95 %) waren katecholaminpflichtig. In dieser Gruppe verstarben trotz maximaler Intensivtherapie 13 Patienten (62 %). Die in den berechneten Scores erreichten Punktzahlen waren signifikant höher als in der ödematösen Gruppe. Auch gegenüber der Gruppe mit sterilen Nekrosen wurden höhere Punktzahlen berechnet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Inzidenz aller lokalen und systemischen Komplikationen, sowie den Schweregrad der Pankreatitis anhand der Ranson- und APACHE II-Scores.

Tabelle 3: Ranson- und APACHE II-Scores, sowie lokale und systemische Komplikationen im Patientenkollektiv I; AIP=ödematöse Pankreatitis, NP=nekrotisierende Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich.

	AIP (n = 23)	**NP alle (n = 38)**	**SN (n = 17)**	**IN (n = 21)**
Ranson (median, range)	2 (0- 7)	6 (1-10)	5 (1- 7)	7 (4-10)
Apache II 24h	8 (1-16)	14 (3-28)	13 (3-17)	16 (5-28)
Apache II 48h	8 (1-16)	12 (1-28)	10 (1-15)	14 (3-28)
Apache II 72h	7 (0-15)	11 (1-20)	11 (1-17)	14 (6-20)
Lokale Komplikationen :				
Infizierte Nekrose	0	21 (55 %)	0	21 (100 %)
Systemische Komplikationen :				
Pulmonale Insuffizienz	4 (17 %)	33 (87 %)	12 (71 %)+	21 (100 %)
Beatmung	0	27 (71 %)	6 (35 %)+	21 (100 %)
Renale Insuffizienz	0	16 (42 %)	2 (12 %)	14 (67 %)*
Dialyse/Hämofiltration	0	15 (39 %)	1 (6 %)	13 (62 %)*
Schock	0	22 (58 %)	7 (41 %)+	15 (75 %)
Katecholamine	0	27 (71 %)	7 (41 %)+	20 (95 %)
SIRS	15 (65 %)	38 (100 %)	17 (100 %)+	21 (100 %)
MOV	0	14 (37 %)	2 (12 %)	12 (57 %)*
Tod	0	14 (37 %)	1 (6 %)	13 (62 %)*

* = $p < 0,04$ SN versus IN
+ = $p < 0,04$ SN versus AIP
IN immer signifikant höher ($p < 0,04$) gegenüber AIP

Patientenkollektiv II

Auch hier war der Verlauf bei allen Patienten mit ödematöser Pankreatitis (AIP) komplikationslos. 7 Patienten (23 %) waren pulmonal insuffizient, 20 (65 %) entwickelten ein SIRS. Im Median wurden 2 (0-7) Punkte im Ranson-Score erreicht und 7-9 Punkte im APACHE II-Score.

In der Gruppe II (SN = sterile Nekrosen) waren 12 Patienten (71 %) pulmonal insuffizient, wovon 8 (47 %) beatmet werden mussten; 4 Patienten (24 %) waren renal insuffizient, davon wurden 3 (18 %) hämofiltriert. Katecholaminpflichtigkeit entwickelten 8 Patienten (47 %). Zwei Patienten verstarben. Im APACHE II-Score wurden im Median zwischen 11 und 13 Punkte erreicht, im Ranson-Score 5 (Range 2-10).

Noch höhere Punktzahlen in den Scores, nämlich 7 (Range 4-10) im Ranson-Score und zwischen 14 und 16 Punkten im Median im APACHE II-Score, wurden in Gruppe III (IN = infizierte Nekrosen) beobachtet. In dieser Gruppe waren alle 20 Patienten pulmonal insuffizient, 18 (86 %) wurden beatmet. 19 Patienten (95 %) waren im Verlauf katecholaminplichtig, 14 (70 %) entwickelten ein MOV. Insgesamt verstarben in dieser Gruppe 11 Patienten (55 %).

Tabelle 4: Ranson- und APACHE II-Scores, sowie lokale und systemische Komplikationen im Patientenkollektiv II; AIP=ödematöse Pankreatitis, NP=nekrotisierende Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich.

	AIP (n = 31)	**NP alle (n = 37)**	**SN (n = 17)**	**IN (n = 20)**
Ranson (Median, range)	2 (0- 7)	6 (2-10)	5 (2-10)	7 (3-10)
Apache II 24h	9 (1-20)	14 (4-25)	13 (4-25)	16 (5-25)
Apache II 48h	7 (1-17)	13 (7-29)	12 (7-29)	14 (7-28)
Apache II 72h	7 (0-17)	12 (3-19)	11 (5-17)	14 (3-19)
Lokale Komplikationen :				
Infizierte Nekrose	0	20 (54 %)	0	20 (100 %)
Systemische Komplikationen :				
Pulmonale Insuffizienz	7 (23 %)	32 (86 %)	12 (71 %)+	20 (100 %)
Beatmung	0	26 (70 %)	8 (47 %)+	18 (86 %)
Renale Insuffizienz	0	18 (49 %)	4 (24 %)+	14 (70 %)
Dialyse/Hämofiltration	0	17 (46 %)	3 (18 %)	14 (70 %)
Schock	0	19 (51 %)	8 (47 %)+	11 (55 %)
Katecholamine	0	27 (73 %)	8 (47 %)+	19 (95 %)
SIRS	20 (65 %)	37 (100 %)	17 (100 %)+	20 (100 %)
MOV	0	18 (49 %)	4 (24 %)+	14 (70 %)
Tod	0	13 (35 %)	2 (12 %)	11 (55 %)*

* = $p < 0,04$ SN versus IN
+ = $p < 0,04$ SN versus AIP
IN immer signifikant höher ($p < 0,04$) gegenüber AIP

3.2. Nekroseausmaß

In den folgenden Tabellen sind die CT-graphisch bestimmten Nekroseausmaße der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis dargestellt.

Bei einem Patienten, der in beiden Patientenkollektiven vertreten ist, fanden sich nur extrapankreatische Nekrosen.

Beide Patientenkollektive zeigen ein größeres Nekroseausmaß in der Gruppe der infizierten nekrotisierenden Pankreatitis (IN) gegenüber der Gruppe mit sterilen Nekrosen (SN), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Tabelle 5: Ergebnisse des kontrastmittelverstärkten Spiral-CT`s im Patientenkollektiv I; AIP=ödematöse Pankreatitis, NP=nekrotisierende Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich.

	SN (n = 17)	**IN (n = 21)**	**p**
CT durchgeführt	n = 17*	n = 20 +	
Intrapankreatischer Nekrosen	n = 15	n = 20	
< 30 %	n = 11 (73 %)	n = 8 (40 %)	n.s.
30 - 50 %	n = 3 (20 %)	n = 6 (30 %)	n.s.
> 50 %	n = 1 (7 %)	n = 6 (30 %)	n.s.
Nur extrapankreatische Nekrosen	n = 1	n = 0	

\+ = bei einem Patienten wurde kein CT durchgeführt
* = bei einem Patienten zeigte das präoperative durchgeführte CT nur eine ödematöse Veränderung; intraoperativ wurden allerdings Nekrosen gefunden (< 30 % des Parenchyms)

Tabelle 6: Ergebnisse des kontrastmittelverstärkten Spiral-CT`s im Patientenkollektiv II; AIP=ödematöse Pankreatitis, NP=nekrotisierende Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich.

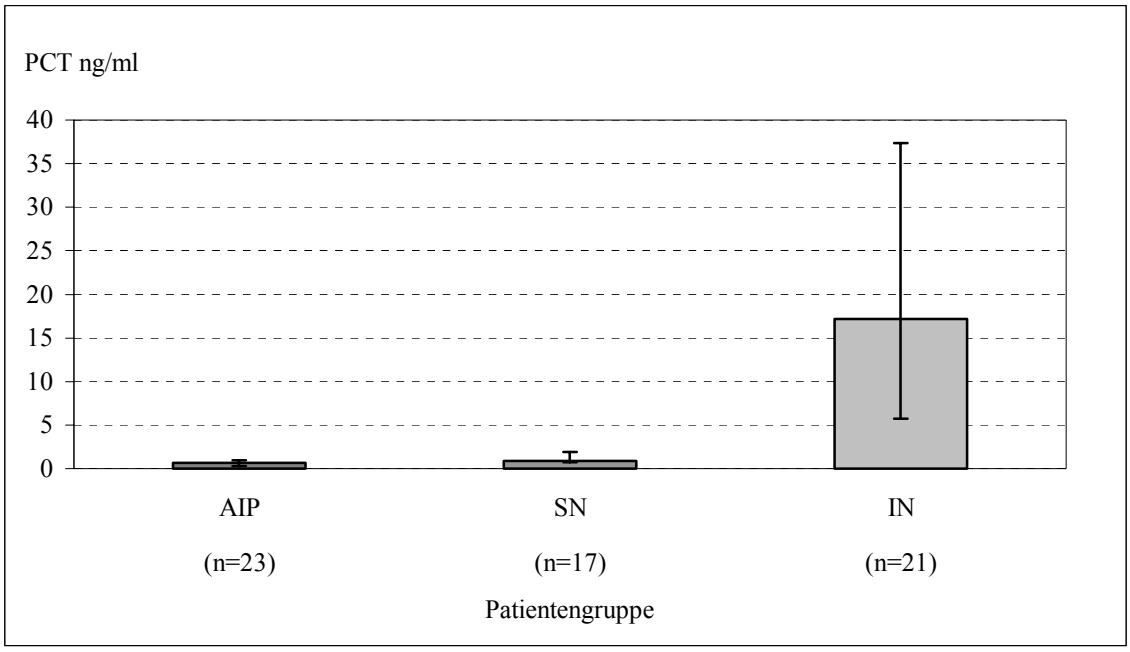
	SN (n = 17)	**IN (n = 20)**	**p**
CT durchgeführt	n = 17*	n = 20	
Intrapankreatische Nekrosen	n = 15	n = 20	
< 30 %	n = 8 (53 %)	n = 7 (35 %)	n.s.
30 - 50 %	n = 2 (13 %)	n = 6 (30 %)	n.s.
> 50 %	n = 5 (34 %)	n = 7 (35 %)	n.s.
Nur extrapankreatische Nekrosen	n = 1	n = 0	

* = das präoperativ durchgeführte CT zeigte nur eine ödematöse Veränderung; intraoperativ wurden allerdings Nekrosen gefunden (< 30 % des Parenchyms)

3.3 Procalcitonin-Werte

Die Procalcitonin-Werte waren in der Gruppe der infizierten Nekrosen deutlich erhöht und erreichten im Median signifikant ($p < 0,0001$) höhere Maximalkonzentrationen verglichen mit der Gruppe der sterilen Nekrosen und mit der Gruppe der ödematösen Pankreatitis. Die Gruppe der infizierten Nekrose erreichte im Median maximale Konzentrationen von 17,2 ng/ml (Range: 1,73-186,23), die Gruppe der sterilen Nekrosen 0,91 ng/ml (Range: 0,36-37,16) und die Gruppe der ödematösen Pankreatitis 0,63 ng/ml (Range: 0,11-13,23).
Verglichen mit dem oberen Normbereich beim Gesunden (0,5 ng/ml) wurden sowohl in der Gruppe der ödematösen Pankreatitis, als auch bei den sterilen Nekrosen nur leicht erhöhte maximale PCT-Konzentrationen gemessen, jedoch zeigte sich in der Gruppe der infizierten Nekrosen ein dramatischer PCT-Anstieg gegenüber gesunden Personen.

Die maximalen PCT-Konzentrationen der einzelnen Gruppen sind in der folgenden Abbildung (Abb. 3) dargestellt.



IN versus SN : $p < 0{,}0001$
IN versus AIP: $p < 0{,}0001$
SN versus AIP: nicht signifikant

Abbildung 3: Maximale Procalcitonin-Konzentrationen, welche an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen während des Beobachtungszeitraumes erreicht wurden, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich.

Bei der Betrachtung der maximalen PCT-Konzentrationen aller Gruppen (IN, SN, AIP) im Verlauf (Abbildung 4) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der infizierten Nekrosen und den anderen beiden Gruppen ab dem dritten Tag nach Symptombeginn. Denn ab dem dritten Tag stiegen die PCT-Konzentrationen in der infizierten Gruppe deutlich an, und blieben auch während des Verlaufes stark erhöht. Dagegen blieben die PCT-Konzentrationen der sterilen und der ödematösen Gruppe niedrig. Die PCT-Werte der sterilen Gruppe lagen (im Median) bis einschließlich Tag 7 nur leicht oberhalb des oberen Normbereiches (0,5 ng/ml), ab Tag 8 dann darunter. Die

PCT-Werte der Patienten mit ödematöser Pankreatitis lagen im gesamten Verlauf im Median unterhalb des oberen Normbereiches.

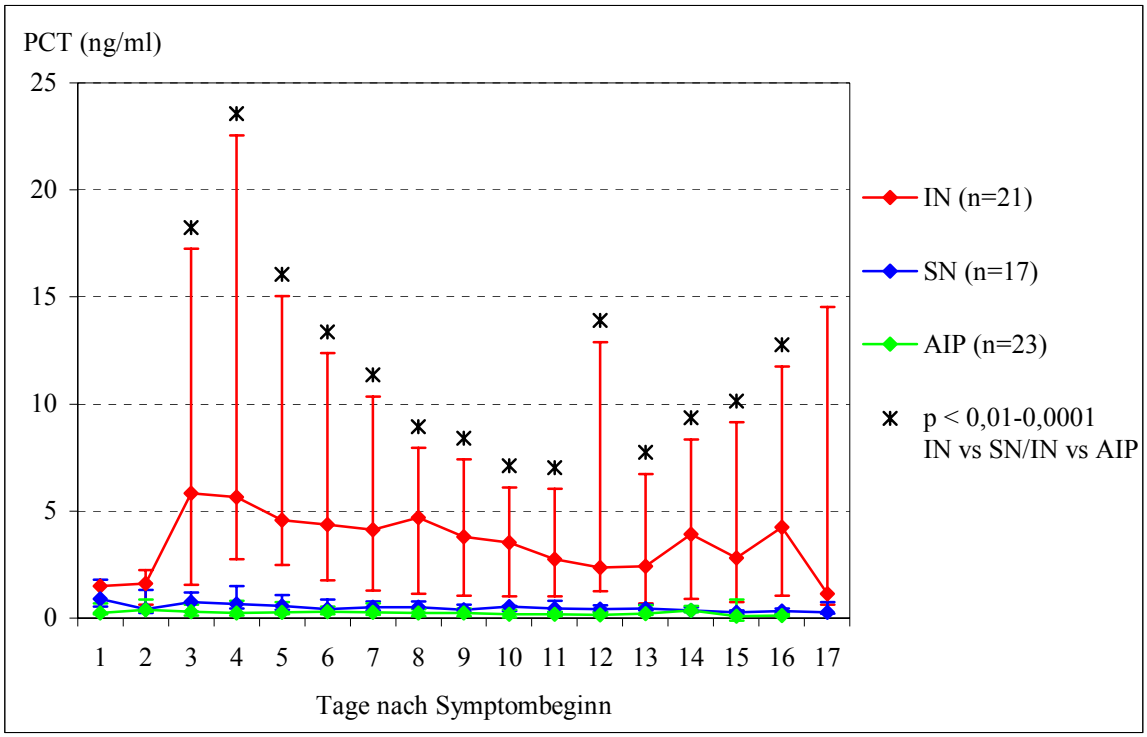


Abbildung 4: Verlauf von Procalcitonin (PCT) bei akuter Pankreatitis, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich, vs=versus.

C-reaktives Protein hingegen zeigt das für diesen Parameter typische Verlaufsbild, nämlich einen Anstieg der Werte auf ein Maximum innerhalb der ersten vier Tage der Pankreatitis, mit anschließendem Abfall der Werte in allen drei Gruppen (Abb.5). So erreichen die Gruppe der sterilen Nekrosen und die Gruppe der infizierten Nekrosen annähernd gleiche Werte in den ersten Tagen. Erst ab dem 13.Tag nach Erkrankungsbeginn ließ sich hier ein signifikanter Unterschied ($p < 0{,}001$) bezüglich sterilen und infizierten Nekrosen nachweisen.

Auch die CRP-Konzentrationen der ödematösen Gruppe stiegen in den ersten Tagen an, blieben jedoch, im Vergleich zu beiden nekrotisierenden Gruppen, immer unterhalb der Werte der nekrotisierenden Gruppen.

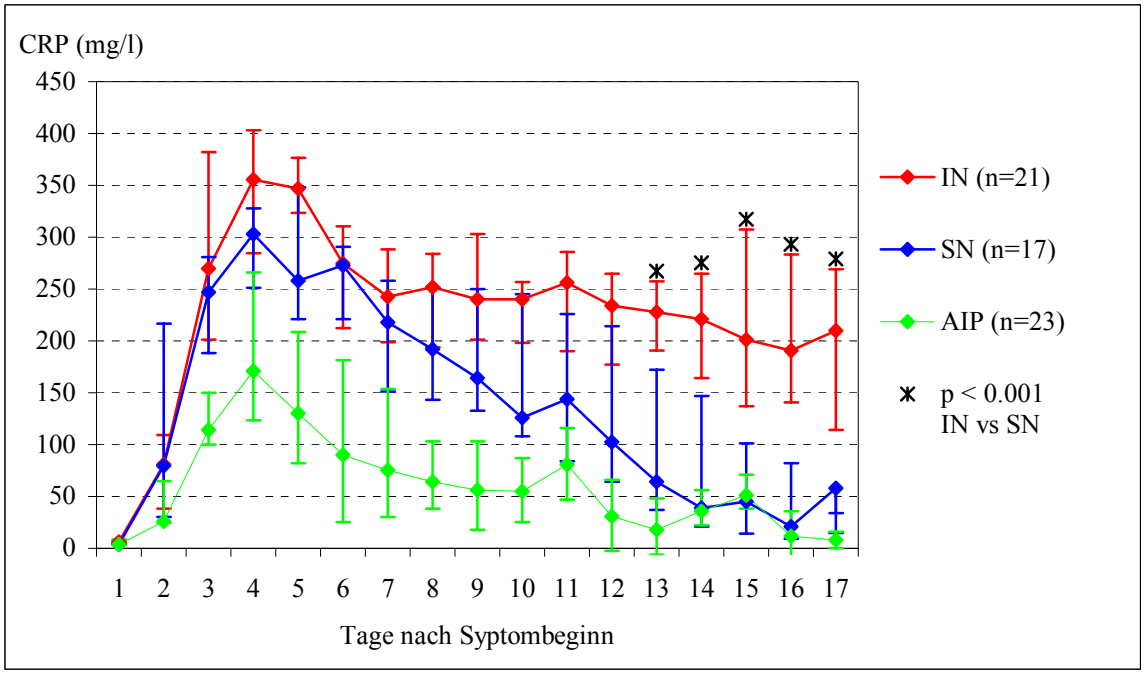


Abbildung 5: Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) bei akuter Pankreatitis, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich, vs=versus.

Patienten mit infizierten Nekrosen und mit einer persistierenden pankreatogenen Sepsis, die mit dem Tod endete (n=13), erreichten höhere präoperative maximale PCT-Konzentrationen (Median 23,11 pg/ml; Range 1,39-158,9 versus 3,21 pg/ml; Range 0,7-26,3; $p < 0,05$) verglichen mit den Patienten mit infizierten Nekrosen und einem komplikationslosem Verlauf, welche alle überlebten (n = 8).

Die gleiche Beobachtung wurde für PCT während der frühen postoperativen Periode (Tag 1 bis 3 nach Operation) gemacht. Bei allen Überlebenden fielen innerhalb der ersten drei Tage nach operativer Nekrosektomie die PCT-Konzentrationen signifikant ab, d.h. die medianen Konzentrationen (Median 1,2 ng/ml; Range 0,73-4,48; $p < 0,04$) lagen

signifikant niedriger als die präoperativen Werte. Im Gegensatz dazu persistierten die PCT-Konzentrationen postoperativ bei den Patienten mit einer persistierenden pankreatogenen Sepsis (Median 14,3; Range 2,2-156,2; n.s.) (siehe hierzu Abb.6)

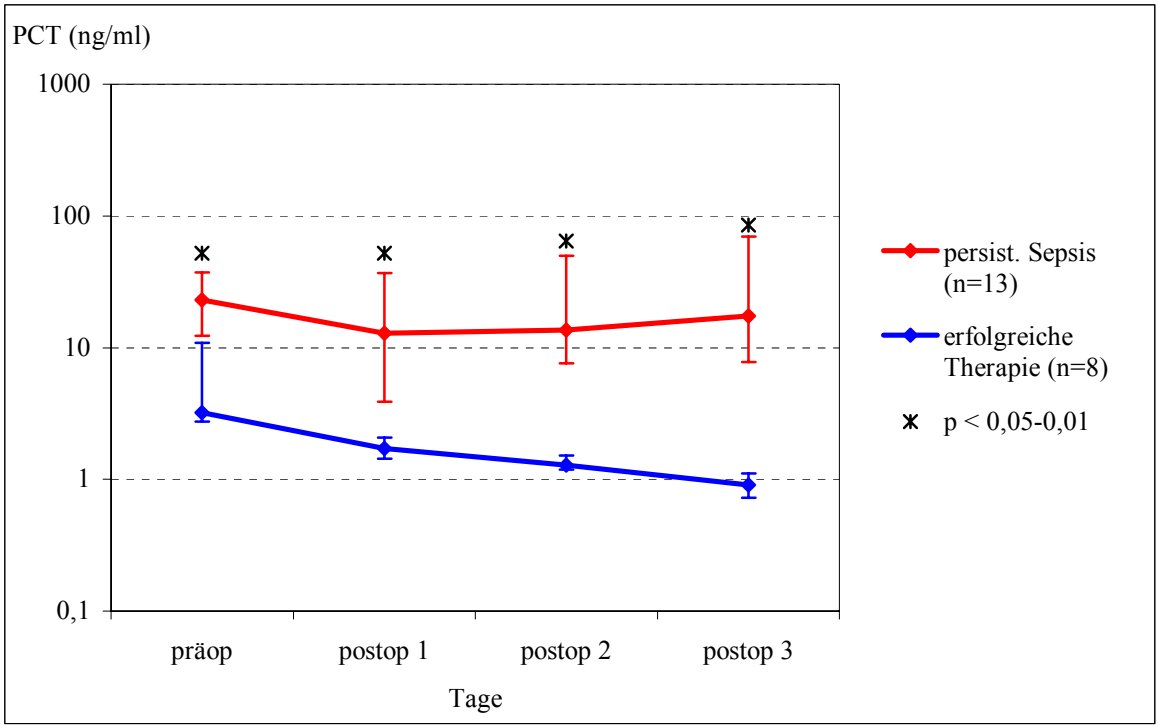


Abbildung 6: Prä-und postoperativer Verlauf von Procalcitonin (PCT) bei Patienten mit infizierten Nekrosen. Vergleich persistierende Sepsis mit erfolgreicher Therapie, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile, p=Signifikanzbereich.

CRP dagegen zeigte weder einen Unterschied zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Verlauf noch zwischen den Patienten mit infizierten Nekrosen und einer persistierenden pankreatogenen Sepsis und den Patienten mit infizierten Nekrosen ohne postoperative Komplikationen (siehe Abb.7).

Das alleinige chirurgisches Vorgehen, z.B. Nekrosektomie oder Cholezystektomie, bei Patienten mit sterilen Nekrosen oder bei Patienten mit einer völlig unkomplizierten biliären Pankreatitis, die niedrige präoperative PCT-Werte hatten, bewirkte keinen postoperativen

PCT-Anstieg. Im Gegensatz hierzu stieg CRP auch hier innerhalb der ersten Tage nach Operation deutlich an.

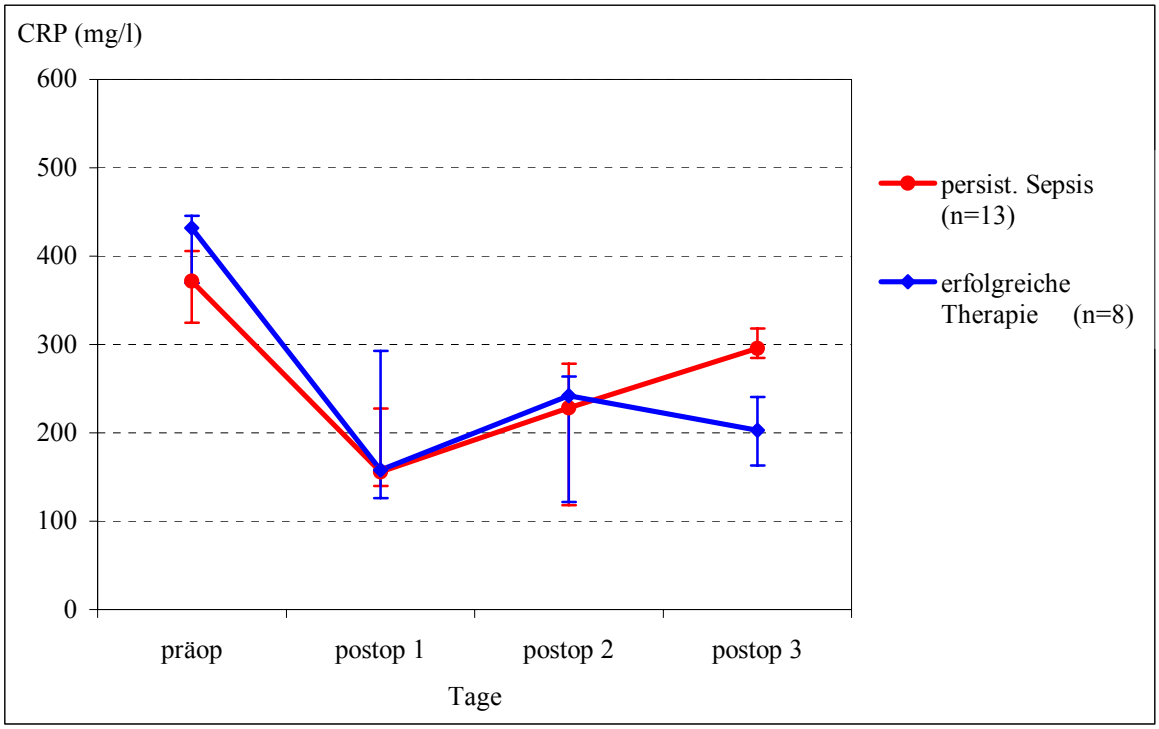


Abbildung 7: Prä- und postoperativer Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Patienten mit infizierten Nekrosen. Vergleich persistierende Sepsis mit erfolgreicher Therapie, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile.

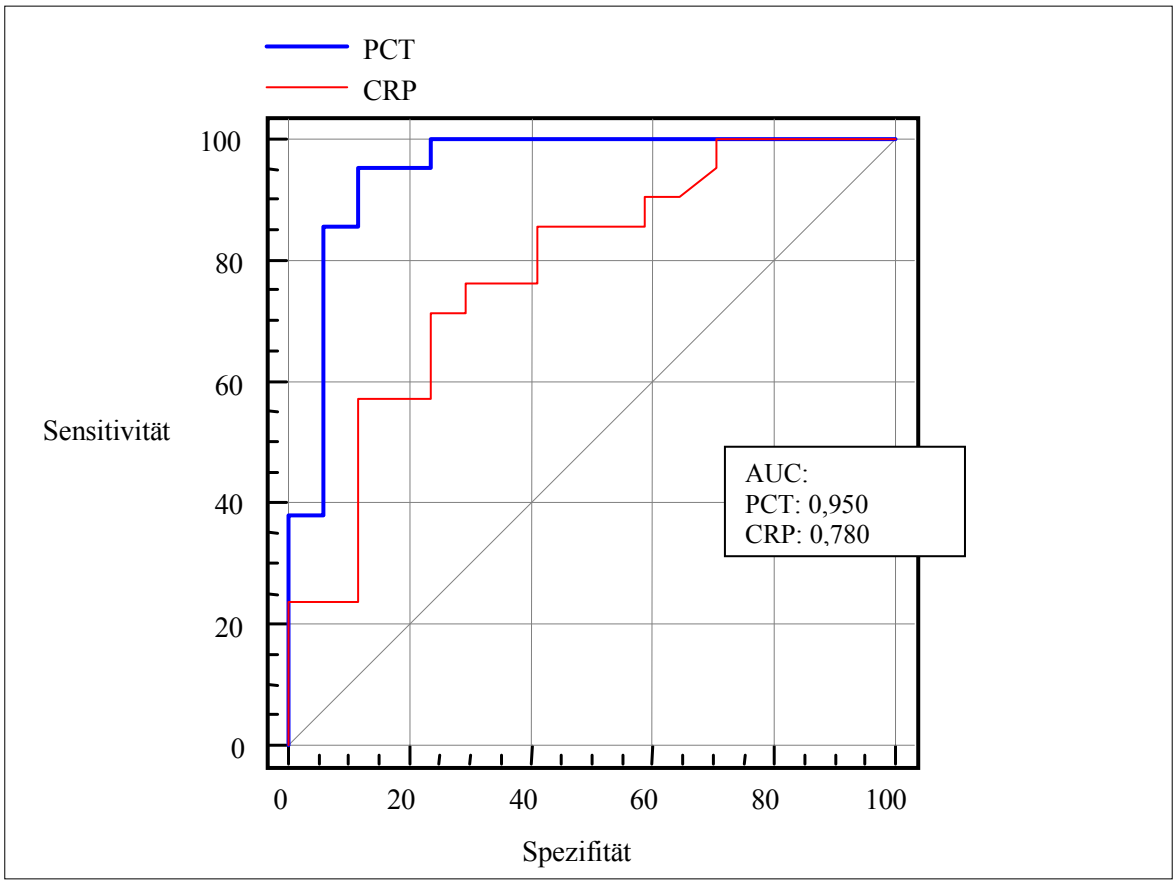
Die Receiver-Operating-Characteristics- (ROC) Analysen für PCT wurden für die Vorhersage von Nekrosen, infizierter Nekrosen, Multiorganversagen und dem Tod kalkuliert. Diese Ergebnisse wurden jeweils mit den ROC-Ergebnissen des CRP verglichen. Betrachtet man die jeweilige Fläche unter der Kurve zeigt sich, dass PCT enger mit dem Auftreten infizierter Nekrosen korreliert als CRP (AUC für PCT: 0,950; AUC für CRP: 0,780; $p < 0,02$). Es zeigte sich ebenfalls eine höhere Korrelation für PCT gegenüber CRP in der Vorhersage eines Multiorganversagens, sowie für den Tod eines Patienten. Dagegen ist CRP dem PCT in der Vorhersage von Nekrosen leicht überlegen.

In der Tabelle sind die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC), der optimale cut-off-Level sowie die jeweilige Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage von Nekrosen, infizierten Nekrosen, Multiorganversagen und dem Tod aufgeführt.

Tabelle 7: ROC-Analyse: Optimale cut-off-Level, die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität und Spezifität für Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP) in der Vorhersage von Pankreasnekrosen, infizierten Pankreasnekrosen, Multiorganversagen (MOV) und einem letalen Verlauf.

	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität
Lokale Komplikationen				
Nekrose				
PCT	> 1,0 ng/ml	0,833	74 %	83 %
CRP	> 262,0 mg/l	0,894	79 %	87 %
Pankreasinfektion				
PCT	> 1,8 ng/ml	0,950	95 %	88 %
CRP	> 327,0 mg/l	0,780	71 %	76 %
Systemische Komplikationen				
MOV				
PCT	> 1,6 ng/ml	0,909	93 %	74 %
CRP	> 266,0 mg/l	0,799	93 %	60 %
Tod				
PCT	> 2,1 ng/ml	0,942	100 %	83 %
CRP	> 306,0 mg/l	0,818	89 %	68 %

Exemplarisch für alle ROC-Kurven sind nachfolgend die ROC-Kurven für die Vorhersage infizierter Nekrosen dargestellt.



AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve)

Abbildung 8: ROC-Kurve für Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP) für die Vorhersage infizierter Nekrosen. Spezifität und Sensitivität jeweils in %.

Es fand sich keinerlei Korrelation zwischen dem intrapankreatischem Nekroseausmaß, welches mittels kontrastmittelverstärktem Spiral-CT beschrieben wurde, und der PCT-Konzentration (Abb.9).

Ebenfalls wurde keine Korrelation zwischen dem Parameter PCT und der Ätiologie der akuten Pankreatitis gefunden.

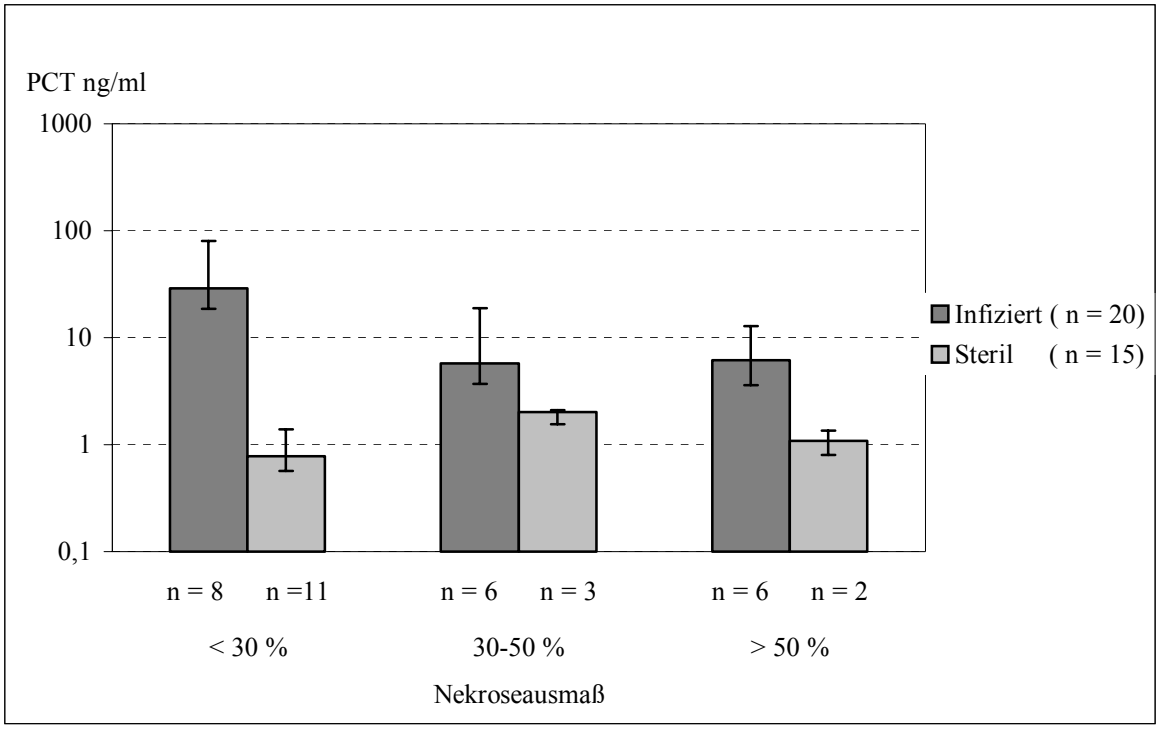


Abbildung 9: Maximale Procalcitonin- (PCT) Konzentrationen in Bezug auf das Nekroseausmaß (links: < 30 %, Mitte: 30-50 % und rechts: > 50 % des Parenchyms), PCT-Konzentration dargestellt in Medianen, obere und untere Quartile.

Eine ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion (FNP) wurde bei insgesamt 27 Patienten mit CT-graphisch dokumentierten Nekrosen durchgeführt. Bei 11 der 12 Patienten mit einer primären Infektion der Pankreasnekrosen wurde mittels Feinnadelpunktion eine Nekroseinfektion korrekt vorhergesagt, was einer Sensitivität von 91 % entspricht. 15 Patienten mit sterilen Nekrosen wurden ebenfalls punktiert, hier war das Ergebnis einmal falsch positiv. Bei zwei Patienten wurden Gram negative Keime isoliert, beide Patienten erholten sich jedoch auch ohne Operation, so dass eine Pankreasinfektion per Definitionem in Frage gestellt werden muß. Möglicherweise ist das positive Resultat dieser beiden Punktate auf eine Kontamination zurückzuführen, was aber spekulativ bleibt. Die Spezifität beträgt also 79 %. Für die diagnostische Genauigkeit wurden 84 % berechnet.

Nachfolgend sind die Sensitivität, die Spezifität und die diagnostische Genauigkeit bei der Vorhersage infizierter Nekrosen für PCT und CRP bei den gleichen Patienten aufgezeigt.

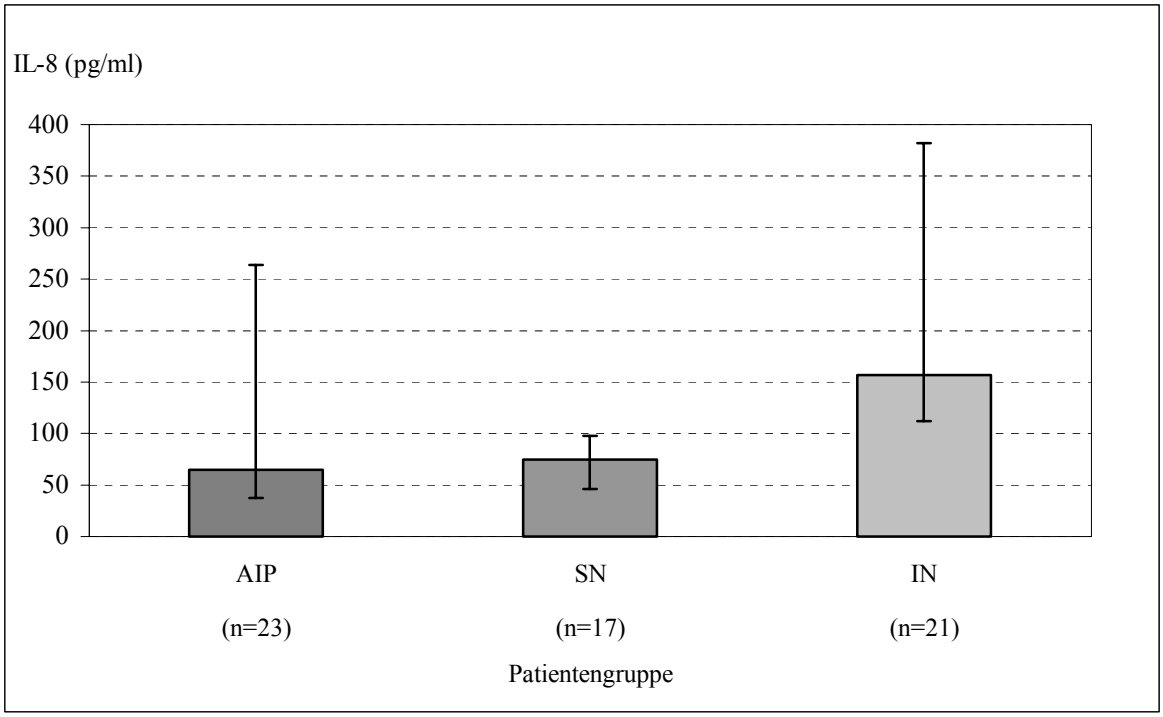
Tabelle 8: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit in der Vorhersage infizierter Nekrosen; Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP) und Feinnadelpunktion (FNP) im Vergleich.

	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
gesteuerte FNP	91 %	79 %	84 %
PCT > 1,8 ng/ml	95 %	88 %	90 %
CRP > 327 mg/l	71 %	76 %	76 %

PCT erreicht eine höhere Spezifität, Sensitivität, sowie eine höhere diagnostische Treffsicherheit verglichen mit der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion. CRP hingegen unterlag im Vergleich deutlich in Bezug auf diese Berechnungen.

3.4 Interleukin-8–Werte

Ähnlich den Werten von PCT, lagen auch die maximalen IL-8-Konzentrationen im Median in der Gruppe der infizierten Nekrosen (IN) signifikant höher ($p < 0,001$) gegenüber den beiden anderen Gruppen. Die gemessenen maximalen Werte betrugen im Median in der Gruppe der infizierten Nekrosen 157,0 pg/ml, in der Gruppe der sterilen Nekrosen (SN) 74,7 pg/ml und in der Gruppe der ödematösen Pankreatitis (AIP) 64,4 pg/ml.



IN versus SN: $p < 0,00001$
IN versus AIP: $p < 0,0011$
SN versus AIP: nicht signifikant

Abbildung 10: Maximale Interleukin-8- (IL-8) Konzentrationen, welche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während des Beobachtungszeitraumes erreicht wurden, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich

Betrachtet man den Verlauf der IL-8-Konzentrationen innerhalb der ersten vierzehn Tage nach Symptombeginn, so zeigen sich seit Beginn der Pankreatitis höhere Werte in der

Gruppe der infizierten Gruppe gegenüber den anderen Gruppen (Abb.11) Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$-$0,002$) ließ sich ab Tag 3 nachweisen. Die IL-8-Werte der infizierten Gruppe blieben auch während der gesamten Beobachtungszeit über denjenigen der anderen Gruppen. In der Gruppe der ödematösen Pankreatitis lagen die Werte im Median bei 70 pg/ml, d.h. immer unterhalb des oberen Normbereiches (70 pg/ml) beim Gesunden. Die medianen Werte der sterilen Gruppe bewegten sich im Median um 86 pg/ml.

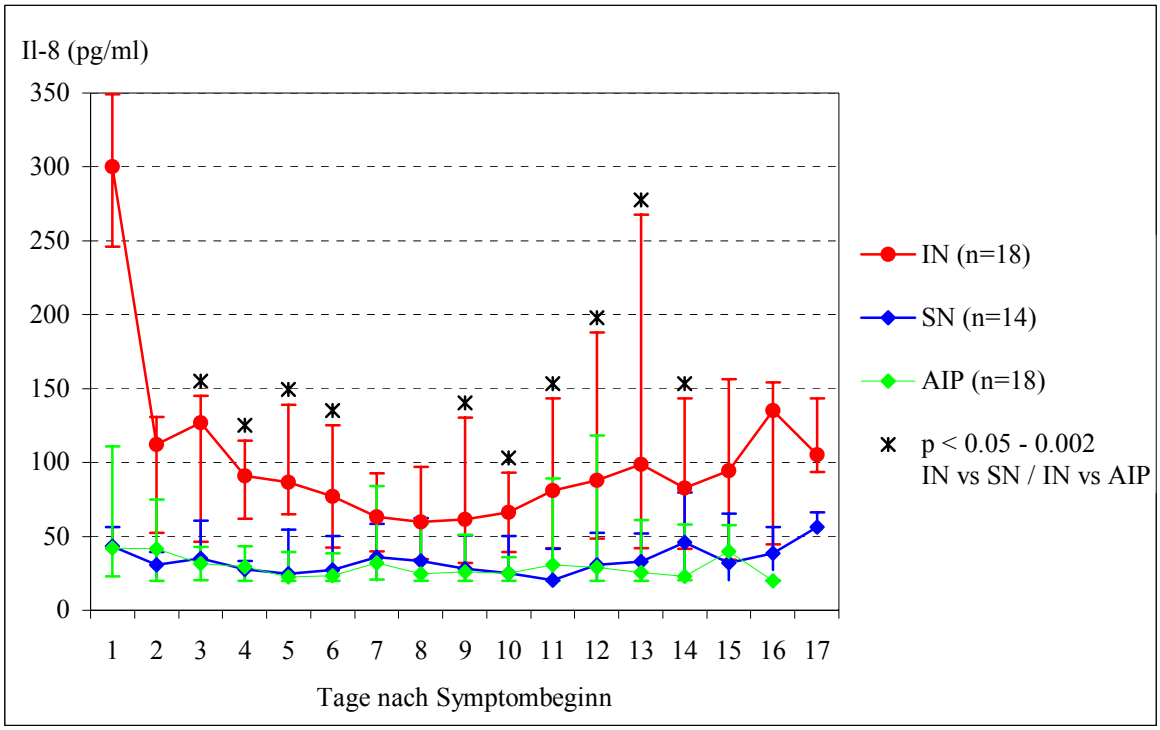


Abbildung 11: Verlauf von Interleukin-8 (IL-8) bei akuter Pankreatitis, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, SN=sterile Nekrosen, IN=infizierte Nekrosen, p=Signifikanzbereich, vs=versus.

Vergleicht man den Verlauf von IL-8 mit dem Verlauf des C-reaktiven Proteins (siehe Abb.11 und Abb.5) sieht man, dass die Kurvenverläufe für IL-8 der sterilen und ödematösen Gruppe eben nicht, wie bei CRP, zu Beginn der Erkrankung ansteigen, sondern sich bereits am Anfang deutlich von der Kurve der Gruppe der Infizierten unterscheiden.

Auch für den Vergleich der präoperativen und postoperativen Werte gelten für IL-8 ähnliche Ergebnisse wie für PCT. Die IL-8-Konzentrationen waren präoperativ bei den Patienten aus der Gruppe der Infizierten und letalem Ausgang signifikant höher (Median 196 pg/ml; Range 77,2-780; $p < 0,02$) als die präoperativen Werte der Patienten, die überlebten (Median 74,3; Range 34,2-157). Bei den Überlebenden wurden postoperativ wieder niedrigere IL-8-Konzentrationen (34,2 pg/ml; Range 20-73; $p < 0,01$) verglichen mit den präoperativen Werten gemessen. Dagegen waren die IL-8-Konzentrationen bei den Patienten mit einer persistierenden Sepsis, und letalem Ausgang, im Vergleich zum präoperativen Wert nicht erniedrigt (171 pg/ml; Range 62,3-169; n.s.).

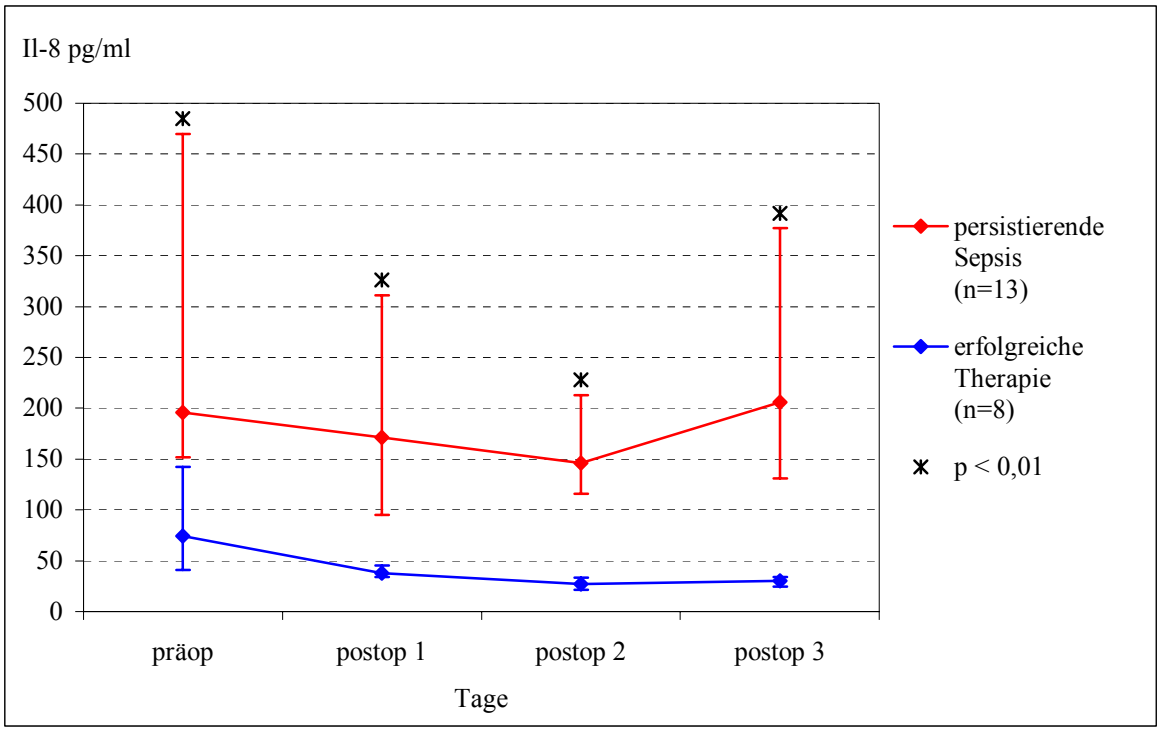


Abbildung 12: Prä- und postoperativer Verlauf von Interleukin-8 (IL-8) bei Patienten mit infizierten Nekrosen. Vergleich persistierende Sepsis mit erfolgreicher Therapie, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile.

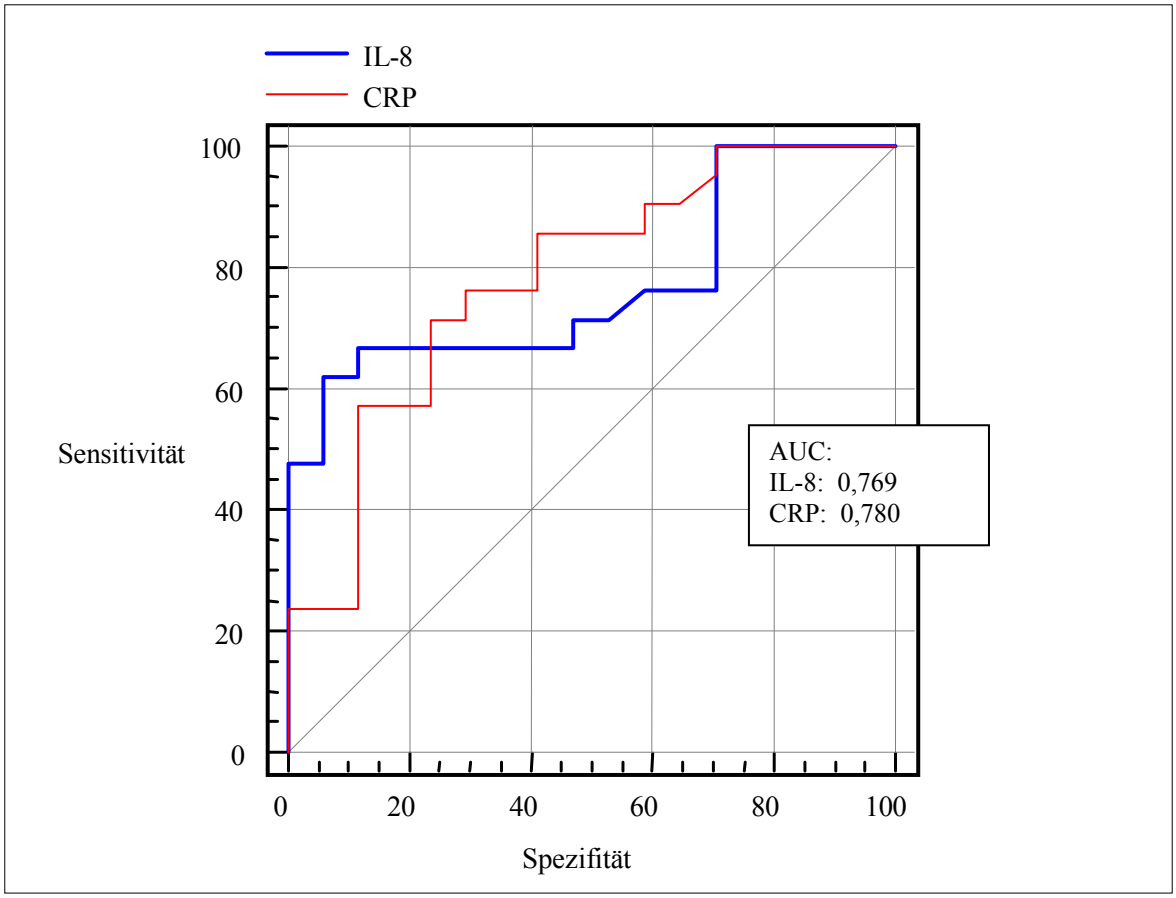
IL-8 erwies sich in der Vorhersage eines nekrotisierenden Verlaufes dem CRP unterlegen Die Ergebnisse der ROC-Analyse zeigen keine Überlegenheit des IL-8 verglichen mit dem

CRP in der Vorhersage infizierter Nekrosen. Und auch in der Vorhersage eines Multiorganversagens, sowie in der Vorhersage eines letalen Ausganges war IL-8 CRP unterlegen.
Die Ergebnisse der ROC-Analyse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 9: ROC-Analyse: Optimale cut-off-Level, die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität und Spezifität für Interleukin-8 (IL-8) und C-reaktives Protein (CRP) in der Vorhersage von Pankreasnekrosen, infizierten Pankreasnekrosen, Multiorganversagen (MOV) und einem letalen Verlauf.

	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität
Lokale Komplikationen				
Nekrose				
IL-8	> 52 pg/ml	0,590	68 %	61 %
CRP	> 262 mg/l	0,894	79 %	87 %
Pankreasinfektion				
IL-8	> 120 pg/ml	0,769	62 %	94 %
CRP	> 327 mg/l	0,780	71 %	76 %
Systemische Komplikationen				
MOV				
IL-8	> 126 pg/ml	0,677	62 %	76 %
CRP	> 266 mg/l	0,799	93 %	60 %
Tod				
IL-8	> 120 pg/ml	0,781	86 %	81 %
CRP	> 306 mg/l	0,818	86 %	68 %

In nachfolgender Abbildung (Abb.13) ist die ROC-Kurve für die Vorhersage infizierter Nekrosen für IL-8 und CRP im Vergleich, dargestellt.



AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve)

Abbildung 13: ROC-Kurve für Interleukin-8 (IL-8) bei infizierter Nekrose im Vergleich zu C-reaktives Protein (CRP), Spezifität und Sensitivität jeweils in %.

Wird das Nekroseausmaß der sterilen und der infizierten Gruppe mit den jeweiligen IL-8 Konzentrationen verglichen, wird deutlich, dass auch hier kein Zusammenhang besteht.

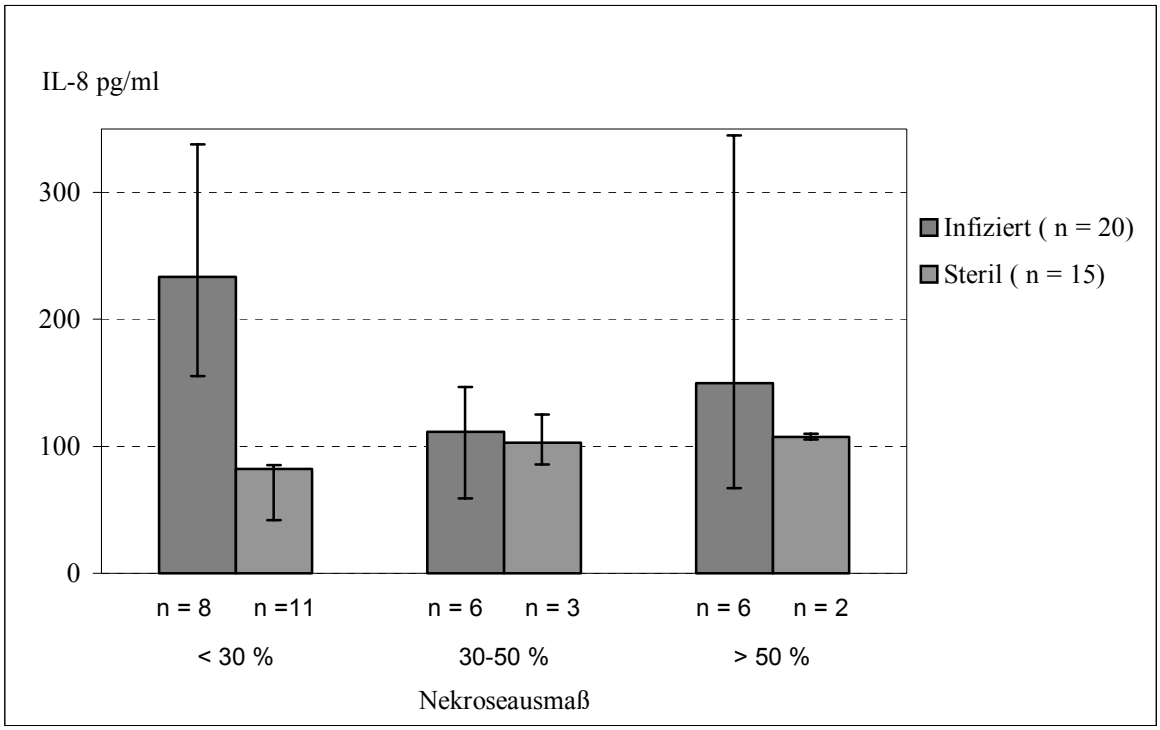


Abbildung 14: Interleukin-8- (IL-8) Konzentrationen korrelieren nicht mit dem Nekroseausmaß (links: < 30 %, Mitte: 30-50 % und rechts: > 50 % des Parenchyms), IL-8-Konzentration dargestellt in Medianen, obere und untere Quartile.

Es bestand ebenfalls keine Korrelation zwischen der Ätiologie der akuten Pankreatitis und den IL-8-Konzentrationen.

Verglichen mit den Ergebnissen der ultraschall-gesteuerten Feinnadelpunktion (Tab.10), durchgeführt bei 27 Patienten mit Nekrosen, erreichten die IL-8-Werte eine Sensitivität von 62 %, eine Spezifität von 94 % und eine Treffsicherheit in der Vorhersage infizierter Nekrosen von 71 %:

Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit in der Vorhersage infizierter Nekrosen; Interleukin-8 (IL-8), C-reaktives Protein (CRP) und Feinnadelpunktion (FNP) im Vergleich

	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
gesteuerte FNP	91 %	79 %	84 %
IL-8 ≥ 120 pg/ml	62 %	94 %	71 %
CRP ≥ 330 mg/l	71 %	76 %	76 %

Ferner wurden die Ergebnisse zwischen lokalen und systemischen IL-8-Konzentrationen verglichen (Abb.15). Zu den lokal gewonnenen Proben zählten Ascites oder peripankreatisches Exsudat, welches entweder mittels ultraschall-gesteuerter FNP oder im Rahmen einer Nekrosektomie gewonnen wurde.

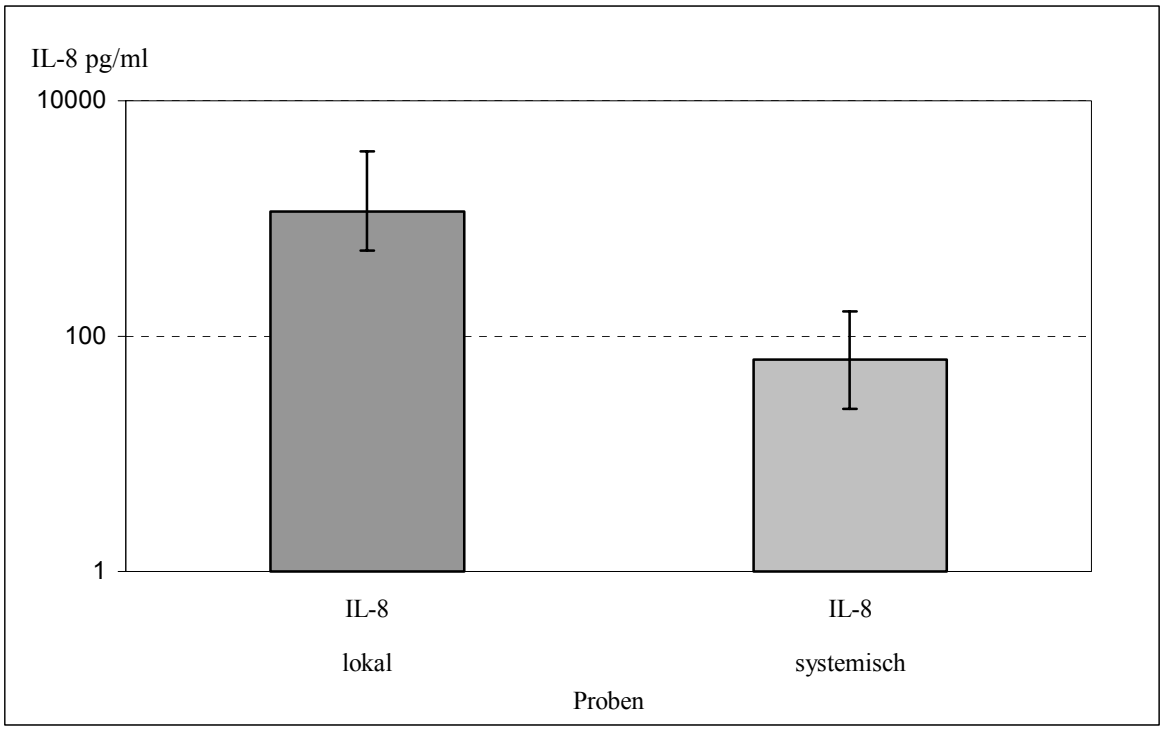


Abbildung 15: Vergleich lokaler (n=13) und systemischer (n=13) Interleukin-8- (IL-8) Konzentrationen, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile.

Die IL-8-Konzentrationen der lokal gewonnenen Proben (n=13) wurden mit den systemischen Proben (n=13) verglichen. Die lokalen IL-8-Konzentrationen lagen signifikant ($p < 0{,}001$) höher verglichen mit den systemischen.

3.5 Interleukin-18-Werte

Während der ersten Tage nach Symptombeginn lagen die medianen IL-18-Konzentrationen bei allen Patienten mit akuter Pankreatitis oberhalb des oberen Normbereiches (86 pg/ml) des Gesunden. Danach sanken bei Patienten mit einer unkomplizierten ödematösen Pankreatitis die IL-18-Konzentrationen wieder auf Normalwerte; bei Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis wurde auch weiterhin eine persistierende IL-18-Erhöhung beobachtet.

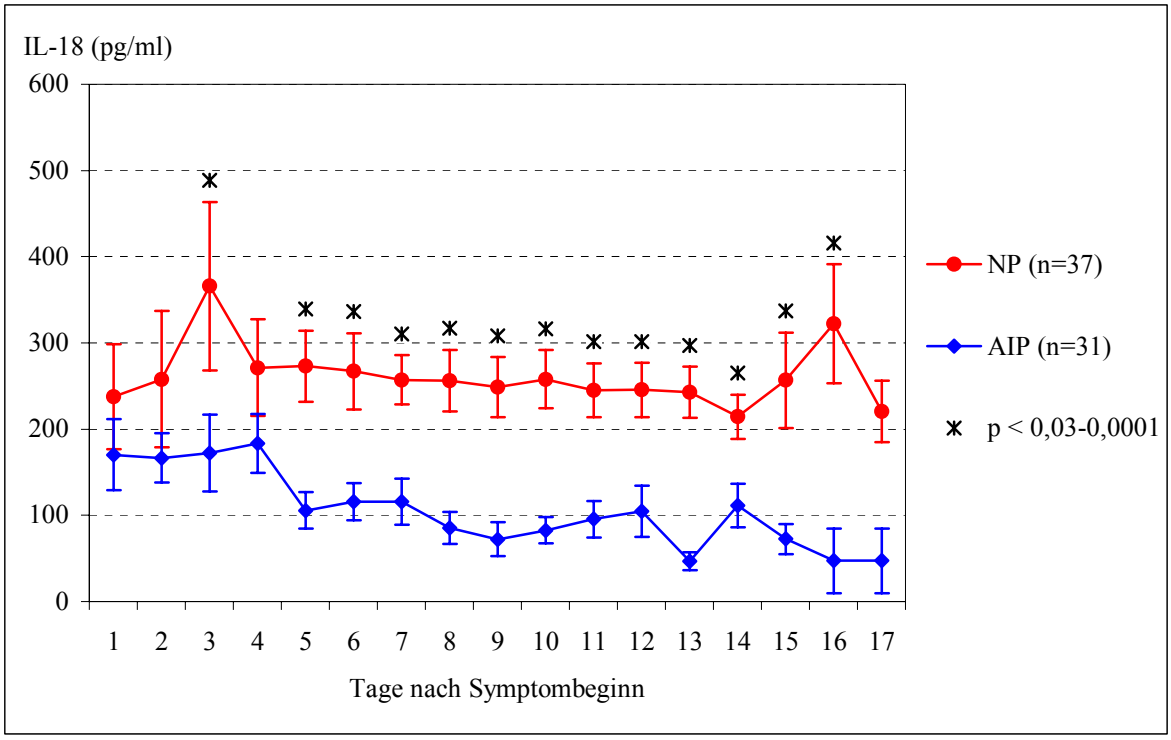


Abbildung 16: Verlauf von Interleukin-18 (IL-18) bei akuter Pankreatitis, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile; AIP=ödematöse Pankreatitis, NP=nekrotisierende Pankreatitis, p=Signifikanzbereich.

Die Werte für IL-18 lagen ab dem dritten Tag nach Symptombeginn signifikant ($p < 0,03$-$0,0001$) höher bei den Patienten, bei denen Nekrosen auftraten (NP, n=37) gegenüber den Patienten ohne lokale Komplikationen (AIP, n=31).

Zwischen Patienten mit infizierten Nekrosen (IN; n=20) und Patienten mit sterilen Nekrosen (SN; n=17) wurde kein Unterschied in den IL-18-Konzentrationen beobachtet. Beim Vergleich der prä- und postoperativen Werte, sowie beim Vergleich zwischen einem komplikationslosem und einem komplikationsreichen Verlauf nach Operation konnten, ähnlich dem CRP, keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

Das Auftreten eines Ein- oder Mehrfachorganversagens hatte einen wesentlichen Einfluss auf die IL-18-Konzentrationen. So wurden ab Tag 5 nach Symptombeginn signifikant ($p < 0,05$-$0,0001$) höhere IL-18-Werte bei Patienten mit einer beatmungspflichtigen Pulmonalinsuffizienz (n=26) gemessen, verglichen mit pulmonal insuffizienten Patienten, die nicht beatmungspflichtig waren (n=14), und verglichen mit Patienten ohne diese Komplikation (n=28). (siehe Abb. 17)

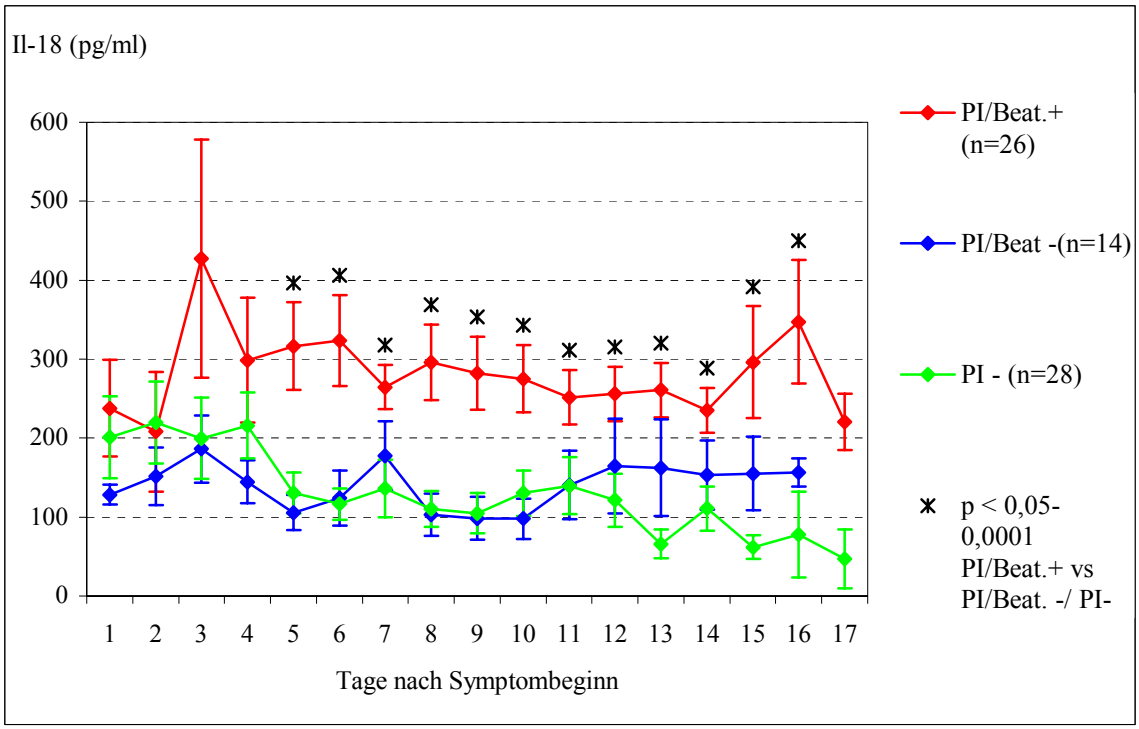


Abbildung 17: Verlauf von Interleukin-18 (IL-18) bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz und Beatmungsplichtigkeit (PI/Beat.+), bei Patienten mit pulmonaler Insuffizienz ohne Beatmungspflichtigkeit (PI/Beat.-) und bei Patienten ohne pulmonale Insuffizienz (PI-), dargestellt als Mediane obere und untere Quartile, p=Signifikanzbereich.

Ähnliche Beobachtungen wurden für das Auftreten hämofiltrationspflichtiger renaler Insuffizienz und das Auftreten kardiozirkulatorischer Insuffizienz gemacht. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$-$0,0001$) ab Tag 4 bei renaler Insuffizienz und ab Tag 5 ($p < 0,04$-$0,0001$) nach Symptombeginn bei kardiozirkulatorischer Insuffizienz.

Die nächste Abbildung zeigt den Verlauf von IL-18 bei Patienten mit einem Multiorganversagen (MOV+), verglichen mit Patienten ohne Multiorganversagen (MOV-). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$-$0,0001$) bestand ab Tag 4 nach Symptombeginn

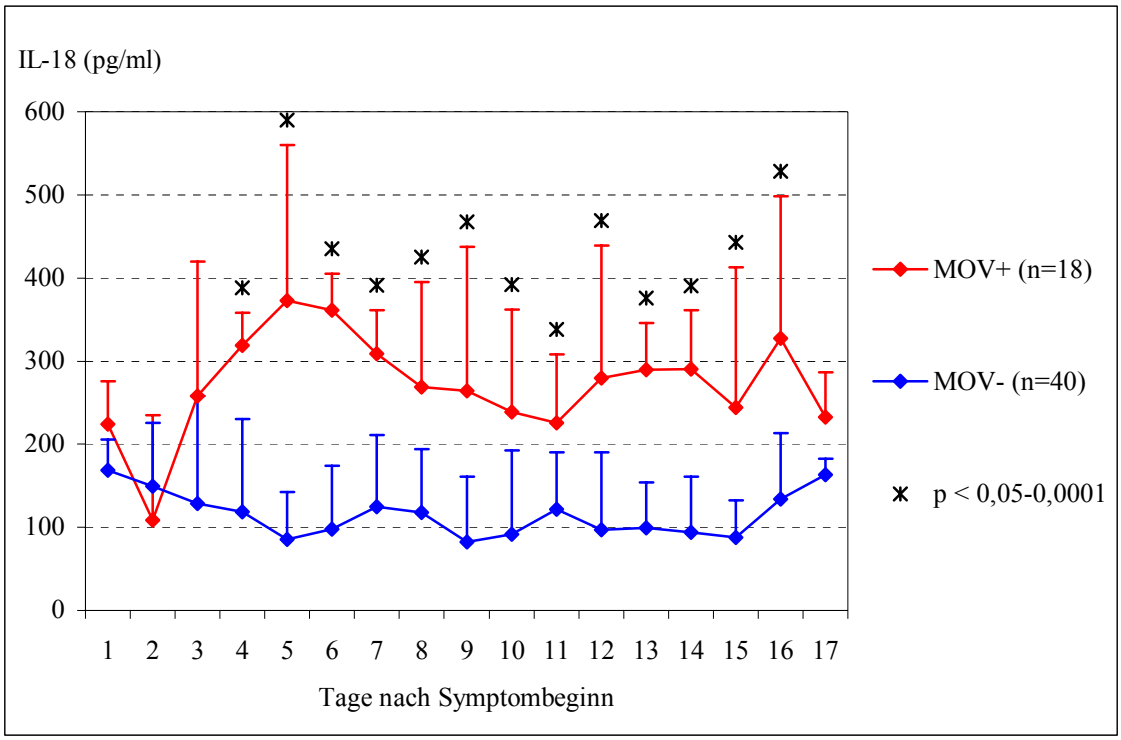


Abbildung 18: Verlauf von Interleukin-18 (IL-18) bei Patienten mit Multiorganversagen (MOV+) und ohne Multiorganversagen (MOV-), dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile, p=Signifikanzbereich.

Tabelle 11: ROC-Analyse: die optimalen cut-off Level, die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC), Sensitivität und Spezifität für Interleukin-18 (IL-18) und C-reaktives Protein (CRP) in der Vorhersage von Pankreasnekrosen, infizierten Pankreasnekrosen, pulmonaler- und kardiozirkulatorischer Insuffizienz, Hämofiltration, Multiorganversagen und einem letalen Verlauf.

	Cut-off	AUC	Sensitivität	Spezifität
Lokale Komplikationen				
Nekrose				
IL-18	> 335 pg/ml	0,813	78 %	74 %
CRP	> 256 mg/l	0,867	83 %	77 %
Pankreasinfektion				
IL-18	> 610 pg/ml	0,557	75 %	44 %
CRP	> 330 mg/l	0,804	70 %	81 %
Systemische Komplikationen				
Pulmonalinsuffizienz				
IL-18	> 310 pg/ml	0,670	73 %	63 %
CRP	> 246 mg/l	0,826	81 %	72 %
Beatmung				
IL-18	> 375 pg/ml	0,787	71 %	79 %
CRP	> 290 mg/l	0,816	82 %	71 %
Hämofiltration				
IL-18	> 358 pg/ml	0,806	86 %	65 %
CRP	> 303 mg/l	0,881	83 %	78 %
Katecholamine				
IL-18	> 400 pg/ml	0,776	72 %	76 %
CRP	> 290 mg/l	0,854	81 %	75 %
MOV				
IL-18	> 358 pg/ml	0,806	86 %	65 %
CRP	> 303 mg/l	0,881	83 %	78 %
Tod				
IL-18	> 335 pg/ml	0,736	89 %	55 %
CRP	> 295 mg/l	0,836	88 %	69 %

AUC (Area under the curve): Fläche unter der Kurve

Die Ergebnisse der ROC-Analyse bestätigen eine enge Korrelation zwischen erhöhten IL-18-Werten und dem Auftreten von Pankreasnekrosen, sowie dem Auftreten eines Ein- oder Mehrfachorganversagens. So betrug zum Beispiel bei einem cut-off Level von > 335 pg/ml die Sensitivität 78 % und die Spezifität 74 % für IL-18 in Bezug auf die Vorhersage von Nekrosen.

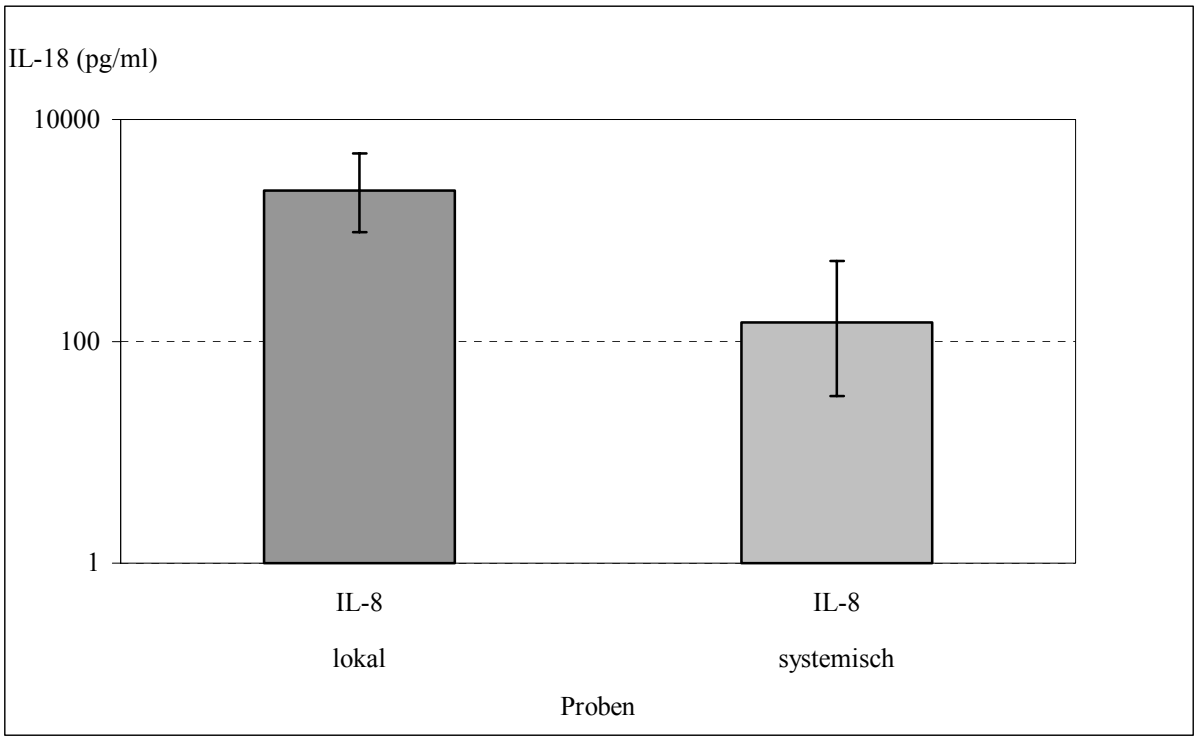


Abbildung 19: Lokale (n=14) und systemische (n=14) Interleukin-18- (IL-18) Konzentrationen, dargestellt als Mediane, obere und untere Quartile.

Auch für IL-18 wurden signifikant ($p < 0,0001$) höhere lokale Konzentrationen gegenüber den systemischen Konzentrationen gemessen. So wurden lokal IL-18-Konzentrationen (n=14) gemessen, die um das 20-fache höher lagen als die systemischen Werte (n=14). Die mediane IL-18-Konzentration lokal betrug 2295,5 pg/ml, die systemische dagegen 147,9 pg/ml.

4. Diskussion

4.1 Komplikationen und Scores

Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, unabhängig vom jeweiligen Patientenkollektiv. Somit kann bestätigt werden, dass mit dem Auftreten lokaler Komplikationen ein erhöhtes Risiko besteht, systemische Organinsuffizienzen zu entwickeln (6). Daher besteht ein signifikant häufigeres Auftreten von Organinsuffizienzen in der Gruppe der nekrotisierenden Pankreatitis gegenüber der ödematösen Verlaufsform. Das gleiche gilt für die errechneten Punktzahlen in den Scoring-Systemen (Ranson und APACHE II), als Maß für den generellen Schweregrad der Erkrankung (35,83). Betrachtet man dann noch einmal genauer die Gruppe der infizierten Nekrosen und die Gruppe der sterilen Nekrosen, so findet man insbesondere einen höheren Schweregrad der Organinsuffizienzen in der Gruppe der infizierten Nekrosen. Dies eben zeigt, dass gerade die Infektion der Nekrosen einen wichtigen Prognosefaktor darstellt (82).

4.2 Nekroseausmaß

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Ausmaß der Nekrosen zwischen der Gruppe der infizierten Nekrosen und der Gruppe der sterilen Nekrosen. Man könnte daher annehmen, dass nicht das Ausmaß der Nekrosen für das Auftreten einer Infektion des Gewebes entscheidend ist, sondern andere Faktoren. Andere Studien belegen jedoch, dass das Auftreten einer Infektion des Pankreasgewebes abhängig vom Nekroseausmaß ist (8,73). Es ist also wahrscheinlich, dass ein größeres Nekroseausmaß eine Infektion begünstigt. Eine Tendenz zu ausgedehnteren Nekrosen zeichnete sich in der Gruppe der infizierten Nekrosen gegenüber der Gruppe der sterilen Nekrosen auch in unseren Ergebnissen ab. Die unterschiedlichen Ergebnisse unserer Arbeit verglichen mit anderen Arbeiten (78) lassen sich am ehesten auf die unterschiedlichen Patientenzahlen zurückführen.

4.3 Procalcitonin

Infizierte Pankreasnekrosen und eine damit assozierte systemische Sepsis bestimmen weitgehend den Verlauf einer akuten Pankreatitis (8,82). Auch wenn das Vorhandensein von Nekrosen für die Entwicklung infizierter Nekrosen obligat ist, bleiben Verläufe mit letalem Ausgang selten, solange die Nekrosen steril bleiben. Da die Infektion der Pankreasnekrosen eine Indikation zur chirurgischen Intervention darstellt (68,13), ist eine frühzeitige Diagnose für eine optimale Therapie entscheidend. Für die Vorhersage von Nekrosen oder den klinischen Schweregrad einer akuten Pankreatitis sind eine Vielzahl von Scoring-Systemen, wie zum Beispiel der APACHE II-Score (37) oder der Ranson-Score (62), wie auch eine Reihe biochemischer Parametern (46) bekannt. Dennoch wurden bislang nur wenige Parameter auf ihre Fähigkeit hin untersucht, Patienten mit infizierten gegenüber nicht infizierten Nekrosen zu unterscheiden (45,81). Die CT- oder ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion stellt nach wie vor den sogenannten „Goldstandard“ für die frühzeitige und genaue Diagnose infizierter Nekrosen dar (28,66). Für diese Technik ist jedoch ein hoher technischer Standard, verbunden mit einem hohen Zeit- sowie Kostenaufwand, nötig. Darüber hinaus besteht das potentielle Risiko von Komplikationen, wie Blutungen und/oder iatrogenen Infektionen. Unsere Ergebnisse zeigen für die ultraschall-gesteuerte Feinnadelpuktion eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 79 %. Obwohl größere Komplikationen, wie z. B. Blutungen nicht beobachtet wurden, gab es falsch positive Ergebnisse, bei denen eine iatrogene Infektion nicht ausgeschlossen werden konnte, was für den Patienten einen weiteren Risikofaktor darstellt. Ein nichtinvasiver biochemischer Parameter zur Identifizierung von Patienten mit infizierten Nekrosen wäre daher im Sinne einer schnelleren und nichtinvasiven Diagnosesicherung von klinischem Nutzen.

Über Procalcitonin, als einen potentiellen neuen Marker für schwere bakterielle sowie Pilzinfektionen und Sepsis, wurde in jüngster Zeit geschrieben (2,29). Erstmals wurde über das prognostische und diagnostische Potential von PCT bei schweren Entzündungen und bakterieller Sepsis im Jahre 1992 berichtet. Hier handelte es sich um Patienten mit Verbrennungen (56). Nachfolgende Studien zeigten, das ein signifikanter PCT-Anstieg mit dem Auftreten von bakteriellen Infektionen oder Sepsis assoziiert war. Ebenfalls zeigte

sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des PCT-Anstieges und dem klinischen Schweregrad der Infektion (2,47,69).

Als Stimulus für die Bildung von PCT fungieren bakterielle Endotoxine, Exotoxine und eventuell einige Zytokine. Dagegen werden kaum oder nur wenig erhöhte PCT-Konzentrationen bei viralen Infektionen, chronischen Entzündungen, Allergien oder neoplastischen Erkrankungen gemessen. Studien zeigen, dass schon durch geringe Mengen bakteriellen Endotoxins eine systemische Freisetzung von PCT zu beobachten ist (19). Der PCT-Anstieg erfolgte ca. drei bis sechs Stunden nach Endotoxingabe. Ihm voraus gingen maximale TNFα- und IL-6-Konzentrationen (ca. 90 bis 180 Minuten nach Endotoxingabe); erhöhte CRP-Werte hingegen wurden erst deutlich später beobachtet (48). Auch bei klinischen Untersuchungen wurden Hinweise gefunden, dass PCT durch die Zytokine TNFα oder IL-2 (9) freigesetzt werden kann, ähnliches gilt für IL-6 und IL-1β (58). Eine sekundäre Stimulation von PCT durch proinflammatorische Zytokine ist also denkbar. Den hauptsächlichen Stimulus für die Freisetzung von PCT stellt jedoch bakterielles Endotoxin dar.

Verglichen mit den relativ kurzen Halbwertszeiten der Zytokine, wie z.B. TNFα oder IL-6, ist PCT mit einer Halbwertszeit von ca. 20 bis 25 Stunden sehr stabil (58), und daher sehr gut für die Bestimmung im Rahmen des Routinelabors einsetzbar. Der Anstieg von PCT nach Induktion ist gegenüber Zytokinen nur leicht verzögert (48), und ist daher ebenso für die Akutdiagnostik geeignet. Verglichen mit CRP, einem Akute-Phase-Protein, dass in der Leber erst nach Stimulation durch IL-6 synthetisiert wird, reagiert PCT deutlich schneller; CRP hat also eine langsamere Kinetik als PCT. CRP wird auch besonders durch bakterielle Infektionen stimuliert, doch reicht zur Stimulation von CRP eine wesentlich geringere Inflammationsreaktion aus. Es reagiert also bei schweren Infektionen, Sepsis sowie Multi-Organversagen unspezifischer und empfindlicher als PCT, was dazu führt, dass CRP schnell Maximalwerte erreicht und z.B. zwischen den verschiedenen Schweregraden einer Sepsis nicht mehr differenziert werden kann (47). Auch können unspezifische Stimuli, wie eine Operation, zu deutlich erhöhten CRP-Spiegeln führen.

Das derzeit zur Verfügung stehende Bestimmungsverfahren für PCT ist gut unter Routinebedingungen in der Labordiagnostik einsetzbar. Es erfolgt halbautomatisch und dauert ca. 120 Minuten. Das Bestimmungsverfahren für CRP erfolgt hingegen

vollautomatisch und mit deutlich kürzerer Analysedauer. Weiterhin ist die PCT-Analyse momentan noch mit hohen Kosten verbunden.

Die Ergebnisse wiesen eine sehr enge Korrelation zwischen PCT und dem Auftreten von infizierten Nekrosen sowie zwischen PCT und dem Schweregrad damit verbundener systemischer Komplikationen auf (66,67). PCT zeigte hierbei eine deutlich engere Korrelation bezogen auf das Auftreten als auch auf den Schweregrad der Infektion verglichen mit CRP. Von insgesamt 21 Patienten mit infizierten Nekrosen wurden 20 mittels PCT richtig identifiziert, bevor oder zumindest parallel zum Zeitpunkt der intraoperativen Bestätigung der Infektion.

Die PCT-Werte ergaben bei Patienten mit primärer Infektion eine höhere Treffsicherheit hinsichtlich der Entdeckung infizierter Nekrosen verglichen mit den Ergebnissen der Feinnadelpunktion (90 % für PCT vs 84 % für die Feinnadelpunktion). Auch bei der Betrachtung des postoperativen Verlaufes scheint PCT ein sensitiver Indikator dafür zu sein, ob infizierte Nekrosen erfolgreich behandelt wurden, oder ob weiterhin unverändert klinische Zeichen einer persistierenden Sepsis bei den Patienten bestanden. Die alleinige chirurgische Intervention, z.B. bei Patienten mit sterilen Nekrosen, zog keinen PCT-Anstieg nach sich. Da PCT eine Kombination aus beiden, nämlich einem schnellen Abfall der Werte bei erfolgreicher chirurgischer Therapie und einem fehlenden Anstieg bei alleinigem chirurgischen Vorgehen, zeigt, eignet sich PCT ebenso für das postoperative Monitoring von Patienten nach Nekrosektomie (66). Im Gegensatz zum PCT war CRP nicht in der Lage, zwischen den verschiedenen Verläufen nach Nekrosektomie zu differenzieren.

Auch in der Vorhersage eines letalen Ausganges der Pankreatitis erreicht PCT eine hohe Sensitivität (100 %) und Spezifität (83 %). Wobei hier zu berücksichtigen ist, dass in diesem Patientengut fast alle Todesfälle aus der Gruppe der infizierten Nekrosen stammen, und in dieser Gruppe die PCT-Werte, wie bereits beschrieben, deutlich höher liegen. Das gleiche gilt für die Vorhersagefähigkeit und das Auftreten eines schweren Multi-Organversagens.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei PCT um einen nicht-spezifischen Marker bakterieller Infektionen, Pilzinfektionen sowie für Sepsis handelt. Die PCT-Erhöhung gibt keinen Hinweis über die Lokalisation der

Infektionsquelle. So hatten vier der untersuchten Patienten PCT-Level über 1,8 ng/ml (entspricht dem cut-off Level für das Auftreten infizierter Nekrosen), obwohl bei ihnen keine infizierten Nekrosen nachgewiesen werden konnten. Von den vier Patienten hatte ein Patient sterile Nekrosen, wurde pulmonal insuffizient aufgrund einer Pneumonie (Pseudomonas) und entwickelte eine schwere Sepsis (maximaler PCT Wert: 37,2 ng/ml); die PCT Werte persistierten sechs Tage lang über 1,8 ng/ml. Ein Patient hatte ebenfalls sterile Nekrosen, hier wurde nur an einem einzigen Tag ein PCT-Wert >1,8 ng/ml gemessen. Es handelte sich um den zweiten Tag nach Symptombeginn (PCT: 2,16 ng/ml). Die beiden anderen Patienten hatten beide eine ödematöse Pankreatitis biliären Ursprungs, die bei einem der Patienten durch eine Cholezystitis kompliziert wurde (maximaler Wert 13,2 ng/ml), bei dem anderen Patienten konnte jedoch keine Ursache für die PCT-Erhöhung (maximaler Wert 3,5 ng/ml) ermittelt werden. Bei letzteren beiden Patienten blieben die PCT-Werte fünf beziehungsweise zwei Tage über 1,8 ng/ml.

Pulmonale Insuffizienz und ein daraus resultierendes ARDS ist eine häufige Komplikation der schweren akuten Pankreatitis (siehe auch Tabelle 3). Im Falle einer bakteriellen Superinfektion sind erhöhte PCT-Konzentrationen jedoch nicht in der Lage zwischen einer pulmonalen oder einer pankreatischen Ursache der Infektion zu differenzieren. Eine ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion ist bei dieser Konstellation also nach wie vor nötig, um eine Pankreasinfektion zu bestätigen oder auszuschließen. Andererseits sind frühe Organkomplikationen bei akuter Pankreatitis primär nicht abhängig von einer Infektion, sondern auftretende Organinsuffizienzen werden als Konsequenz aktivierter Mediatoren und Enzyme, wie Phospholipase A2, Leukotriene, Sauerstoffradikale sowie verschiedener Zytokine diskutiert (54). So entwickelten 12 Patienten mit sterilen Nekrosen im frühen Verlauf der Pankreatitis eine schwere pulmonale Insuffizienz und mussten beatmet werden.

Weiterhin bleibt unklar, weshalb um bei den meisten Patienten, welche infizierte Nekrosen entwickelten schon Tage vor Bestätigung der Nekroseinfektion die PCT-Werte stark erhöht waren.

Hinsichtlich einer möglichen pathophysiologischen Bedeutung ergaben sich erste Hinweise in einer tierexperimentellen Studie von Nylen et al. (57). Hier wurde beim Hamster mittels intraperitoneal implantierten Pellets, welche Escherichia coli enthielten, ein septischer Schock induziert. Durch die Neutralisation von PCT mittels eines spezifischen Antikörpers

wurde die Letalität hochsignifikant gesenkt. Demgegenüber konnte nach Gabe von rekombinantem PCT im gleichen Modell eine deutliche Zunahme der Letalität beobachtet werden (57).

Anders als bei Brunkhorst et al (16) konnten in unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen erhöhten PCT-Werten und einer biliären Genese der akuten Pankreatitis gefunden werden.. Die Unterschiede in den Ergebnissen sind wahrscheinlich auf die in der Arbeit von Brunkhorst et al. fehlende speziellere Einteilung in infizierte und nicht-infizierte Patienten zurückzuführen.
Ebenfalls zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Nekroseausmaß und den PCT-Konzentrationen. Dies legt den Schluss nahe, dass allein die Tatsache der Nekroseinfektion, unabhängig vom Ausmaß, entscheidend für einen PCT-Anstieg ist. Es wäre jedoch auch denkbar, dass die Patientenzahl zu gering war, um eventuelle Korrelationen zwischen den PCT-Konzentrationen und dem Nekroseausmaß zu entdecken, da andererseits das Nekroseausmaß wiederum die Inzidenz einer Pankreasinfektion bestimmt (8).

4.4 Interleukin 8

Es ist weitgehend unklar, welcher Mechanismus verantwortlich ist, dass es bei der akuten Pankreatitis ausgehend von einem lokalen inflammatorischen Prozess zu einem systemischen Prozess, mit Versagen von mehreren Organsystemen, kommen kann. Es wird diskutiert, dass vornehmlich durch aktivierte neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen im Pankreas proinflammatorische Zytokine, wie IL-1 und TNFα, als Antwort auf die lokale Gewebszerstörung freigesetzt werden (10,18,39,74). Diese proinflammatorischen Zytokine stellen wiederum den Hauptstimulus, zusammen mit bakteriellen Produkten, wie Lipopolysacchariden, für die Freisetzung vieler Chemokine dar (3). Chemokine besitzen die Fähigkeit, die Chemotaxis der Leukozyten zu kontrollieren. Die Extravasation von Leukozyten aus dem Blut sowie die Akkumulation und Aktivierung von Leukozyten im Gewebe ist essentiell für die Entstehung einer Entzündung (41). Die Art des entzündlichen Infiltrates, welches eine spezifische Erkrankung charakterisiert, wird zum Teil durch die Subgruppen der Chemokine

beeinflusst, die im jeweiligen Gewebe vorkommen. Zum Beispiel zeigt sich bei vielen akuten Prozessen, wie z.B. einem ARDS oder einer Pneumonie, eine massive Infiltration insbesondere neutrophiler Granulozyten ins Gewebe. Hier werden hohe Konzentrationen von neutrophilen chemotaktischen Proteinen, wie IL-8, in bronchoalveolären Flüssigkeiten gemessen (24).
Bei Patienten mit akuter Pankreatitis ist weder die genaue Quelle noch der stimulierende Faktor für IL-8 bekannt. Vermutet werden auch hier bakterielle Lipopolysaccharide, IL-1 und TNFα als Stimulatoren, sowie aktivierte Monozyten/Makrophagen als Produktionsquelle.
Die signifikant höheren IL-8-Konzentrationen im Pankreaspunktat, im Gegensatz zu den systemischen IL-8-Konzentrationen, deuten auf eine massive lokale Freisetzung von IL-8 im Pankreasgewebe hin, was durch lokal aktivierte Monozyten/Makrophagen und/oder Endothelzellen verursacht sein könnte.

Die Ergebnisse zeigen, dass IL-8 in der Vorhersage infizierter Nekrosen gegenüber CRP keine bessere Werte erzielte. Die diesbezügliche Sensitivität beträgt 62 %, jedoch ist zu berücksichtigen, dass nur 36 % der Patienten mit primärer Pankreasinfektion korrekt identifiziert wurden. Demgegenüber zeigte sich eine enge Korrelation zwischen der IL-8-Konzentration und dem Auftreten von Organkomplikationen. Patienten mit einem letal endenden Verlauf wiesen, gegenüber überlebenden Patienten, deutlich höhere IL-8-Konzentrationen auf. Bei Patienten, die im Verlauf ein septisches Multiorganversagen entwickelten, wurden stets IL-8-Werte größer 126 pg/ml, gewöhnlich während der zweiten Woche der Erkrankung, gemessen. Verglichen mit CRP war IL-8 hier jedoch ebenfalls unterlegen. Hierbei ist zu bemerken, dass die errechneten cut-off Level ab ungefähr dem vierten Tag nach Symptombeginn für CRP erreicht wurden, für IL-8 wurden die cut-off Level während der zweiten Woche, d.h. parallel zum Auftreten des MOV, erreicht. IL-8 liefert also wichtige Informationen während eines späteren, häufig durch septische Komplikationen charakterisierten, Stadiums der akuten Pankreatitis. Bei fast allen Patienten mit sterilen Nekrosen wurden IL-8-Werte unterhalb von 120 pg/ml gemessen, das alleinige Auftreten von Nekrosen spiegelte sich nicht in einem stark erhöhten Anstieg der IL-8-Konzentrationen wieder. Ebenfalls bewegten sich die IL-8-Konzentrationen

unterhalb von 126 pg/ml bei Patienten mit infizierten Nekrosen ohne Multiorganversagen und es zeigte sich auch keine Erhöhung als Konsequenz auf ein chirurgisches Trauma.
Diese Ergebnisse stimmen nicht mit den Beobachtungen anderer Studien überein, dass IL-8 ein früher Indikator für den Schweregrad der Erkrankung ist (59,30). Gründe hierfür mögen zum einen darin begründet sein, dass in diesen Studien die Werte nur die ersten sieben Tage nach Symptombeginn betrachtet wurden, ein Zeitraum in dem ein septisches Multi-Organversagen gewöhnlich noch nicht auftritt. Ferner war der generelle Schweregrad der Patienten dieser Studien niedriger als bei dem hier betrachteten Patientengut. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten jedoch auch darauf beruhen, dass in unserer Studie sehr frühe Stadien, vor allem bei schweren Verläufen, der akuten Pankreatitis nicht eingeschlossen werden konnten. Nur 6 Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis und 12 Patienten mit einer ödematösen Pankreatitis konnten bereits an Tag eins der Erkrankung beobachtet werden. So ist es denkbar, dass ein IL-8-Anstieg zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung „übersehen“ worden sein könnte. Hierfür spricht die Tatsache, dass die IL-8-Werte an Tag eins der Erkrankung bei Patienten, die ein septisches Multi-Organversagen entwickelten, deutlich höher waren als bei den Patienten die keines entwickelten. Jedoch liegen an Tag eins nur die Werte von zwei Patienten, die ein septisches Multi-Organversagen entwickelten, vor.
In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten sich die höchsten IL-8-Konzentrationen bei Patienten mit Sepsis. Ähnlich dem PCT scheint IL-8 zwischen einer erfolgreichen chirurgischen Intervention und einer persistierenden Sepsis zu unterscheiden. Wichtig zu erwähnen ist auch noch, dass die alleinige Gabe von Antibiotika keinen Einfluss auf die IL-8-Werte hatte; dies gilt auch für PCT.

Da IL-8 ein Zytokin ist, dass neutrophile Granulozyten aktiviert, unterstützen auch diese Ergebnisse die Theorie, dass neutrophile Granulozyten eine zentrale Rolle in der Entstehung einer schweren akuten Pankreatitis spielen (71). Der genaue Aktivierungsweg sowie die genaue Funktion von IL-8 innerhalb der Entzündungskaskade bei der akuter Pankreatitis bleibt bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch unklar.

Das derzeitige Bestimmungsverfahren für IL-8 läuft vollautomatisch, die Analyse dauert nur ca. 60 Minuten und es sind jederzeit Einzelbestimmungen möglich. Die IL-8

Bestimmung ist daher gut für Analysen im Rahmen des Routinelabores geeignet. Der einzige Nachteil ist, dass , wie auch für PCT, die Kosten für die Bestimmung teuer sind.

4.5 Interleukin-18

Wie bereits erwähnt, spielen Zytokine eine wichtige Rolle in der Entstehung von Komplikationen bei akuter Pankreatitis (10,18,36,39,54,74). Über die Funktion des IL-18 bei akuter Pankreatitis ist jedoch bislang nichts bekannt.

IL-18 ist hinsichtlich seiner Struktur und biologischen Funktion eng mit der IL-1 Familie verwandt. Die inaktiven Vorstufe von IL-18 wird mittels der intrazellulären Cystein-Protease Caspase-1, früher auch IL-1ß converting enzyme (ICE) genannt, in seine biologisch aktive Form überführt (22,23). Caspase-1 spaltet ebenfalls die inaktive Vorstufe von IL-1ß, und ist somit an der Prozessierung und Aktivierung des IL-1ß beteiligt (23). Experimentelle Studien zeigen, dass insbesondere IL-1ß, neben TNFα, eine wichtige Rolle im lokalen Prozess der Gewebszerstörung sowie für das Entstehen von Organinsuffizienzen zukommt. Im Einklang zu diesen Beobachtungen zeigen sich erhöhte Werte für IL-1ß und für IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1RA) bei komplizierten Verläufen der akuten Pankreatitis (15,18,44). Diese Ergebnisse sprechen daher dafür, dass IL-1ß ein Zytokin der „ersten Ordnung“ im pathophysiologischen Prozess dieser Erkrankung darstellt.

Experimentell wurde in verschiedenen Ansätzen versucht, die Effekte von IL-1ß herauszufinden: zum einen wurden Ratten, denen eine akute Pankreatitis induziert wurde, mit einem Caspase-1 spezifischen Inhibitor vorbehandelt, und zum anderen wurden Caspase-1-knock-out Mäuse verwendet. Beides führte zu einer deutlichen Reduktion des Schweregrades der Erkrankung sowie zu einer deutlich niedrigeren Mortalität der Tiere (53). Dies läßt vermuten, dass die Caspase-1-Aktivierung einen sehr wichtigen Schritt bei der Ausbildung von lokalen und systemischen Komplikationen bei der akuter Pankreatitis darstellt.

Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen IL-18 und IL-1ß liegt der Verdacht nahe, dass eventuell auch IL-18 eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus bei akuter Pankreatitis spielt.

Die Ergebnisse zeigen auch hier einen lokal signifikant höheren IL-18-Anstieg verglichen mit dem systemischen, was auf eine vermehrte Produktion der gewebsständigen Makrophagen hindeuten könnte. IL-18 besitzt die Fähigkeit, die Produktion von IFNγ zu induzieren (22). Hierdurch erlangt IL-18 eine wichtige Rolle in der Th-1-Aktivierung. IFNγ hat eine zentrale Stellung innerhalb der Regulierung der Immunantwort, insbesondere durch seine Fähigkeit, Monozyten und natürliche Killerzellen zu aktivieren (12).

Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Anstieg von IL-18 bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis, die im Verlauf der Erkrankung lokale und/oder systemische Komplikationen entwickelten. Die IL-18-Konzentrationen stiegen parallel zum Beginn der beobachteten Komplikationen wie Pankreasnekrose, und/oder Organinsuffizienzen, wie pulmonale, renale oder kardiozirkulatorische Insuffizienz, an. Wie aus tierexperimentellen Studien (53,64) hervorgeht, besitzt die Caspase-1-Aktivierung einen wichtigen Stellenwert im pathophysiologischen Prozess der schweren AP. Da IL-18 Caspase-1 abhängig aktiviert wird , sprechen unsere Ergebnisse demzufolge ebenfalls für eine mögliche wichtige Rolle des IL-18 im Rahmen dieser Erkrankung. Die IL-18-Konzentration korreliert hierbei jedoch nicht mit dem Auftreten einer Pankreasinfektion.
Vergleicht man IL-1ß und IL-18 hinsichtlich ihrem Verlauf bei der milden und bei der schweren akuten Pankreatitis zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der beiden Parameter, trotz ihrer ähnlichen Struktur und Funktion. Betrachtet man die IL-1ß-Konzentrationen bei der milden und bei der schweren Pankreatitis, so ergaben sich hier nur innerhalb der frühen Phase der Erkrankung signifikante Unterschiede in Bezug auf die beiden Gruppen (15,18,44). IL-18 dagegen differenzierte zwischen beiden Gruppen weit über die erste Woche nach Erkrankungsbeginn hinaus. Das Fehlen einer dauerhaften Erhöhung dieser sogenannten Zytokine „erster Ordnung“, wie IL-1ß und TNFα, wurde in der Literatur oft beschrieben und steht in starkem Kontrast zu ihren, in experimentellen Studien gefundenen, dominanten Rollen. Dies könnte unter anderem liegen, dass beide letztgenannten Zytokine eine sehr kurze Halbwertszeit haben, was Ihre Bestimmung generell erschwert. Eine andere Begründung wäre die Möglichkeit, dass diese Zytokine bereits in Konzentrationen biologisch wirksam sind, in dem sie, mittels derzeit verfügbarer Messmethoden, nicht erfassbar sind. Diese Beobachtungen könnten jedoch ebenso die Spekulation zulassen, dass die pathophysiologische Bedeutung von IL-1ß und TNFα

„zweitrangig“ sein könnte, und möglicherweise IL-18 abhängt reguliert wird (61). Jedoch werden weitere Studien die mögliche übergeordnete Rolle von IL-18 gegenüber Il-1ß und eventuell gegenüber TNFα bestätigen müssen.

Eine der wichtigsten Eigenschaften von IL-18 besteht in der Fähigkeit, die IFNγ-Produktion in T-Zellen und natürlichen Killerzellen zu induzieren. Aus diesem Grund wurde IL-18 früher auch “ IFNγ -induzierender Faktor” genannt (22). Daher müssten die stark erhöhten IL-18-Werte bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf eine deutliche Erhöhung der IFNγ-Konzentrationen erwartet lassen. Dies war jedoch nicht der Fall, im Gegenteil: Patienten mit einem milderen Verlauf wiesen tendentiell höhere IFNγ-Konzentrationen auf, als Patienten mit einem komplikationsreichen Verlauf (63). Dieses überraschende Ergebnis könnte an einer fehlenden Erhöhung von IL-12 liegen. IL-12 galt vor der Entdeckung von IL-18 als der Hauptstimulator von IFNγ (80), und nach heutigen Erkenntnissen geht man davon aus, dass IL-12 als Kostimulans, zusammen mit IL-18 (22,72), fungiert. Überraschender Weise konnte eine klinische Studie bei AP einen signifikanten Rückgang des biologisch aktiven Heterodimers IL-12p70 nach vorangegangenem Anstieg im Verlauf bei akuter Pankreatitis belegen (60). Dies könnte hierfür als Erklärung dienen.

Es wird bei der akuten Pankreatitis diskutiert, dass eine gesteigerte T-Zell-Aktivierung einen wichtigen Schritt in der Entwicklung von Organinsuffizienzen in einem späteren Stadium der Erkrankung darstellt. Diese Vermutung stützt sich auf die signifikante Erhöhung des freien IL-2-Rezeptors, als Maß für die T-Zell-Aktivierung im späteren Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit einem klinisch schweren Verlauf (44). Ebenso konnte Tierexperimentell belegt werden, dass beim Fehlen von intakten T-Zellen ein deutlicher Rückgang der pulmonalen Gewebsschädigung sowie der Letalität zu verzeichnen sind (42,43). IL-18 besitzt ein hohes Th-1 induzierendes Potential, wobei jegliche Rolle von IL-18 in der Th-1-Antwort ein Ergebnis der IFNγ-Produktion zu sein scheint (22,72). Bei Fehlen einer signifikanten IFNγ Erhöhung sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass IL-18 nicht zur Th-1- Induktion beiträgt, was jedoch wiederum eine generelle Th-1-Antwort, vermittelt durch andere Zytokine wie z. B. IL-2 und IL-5, nicht ausschließt (22). Das immunstimulierende Potential von endogenem IFNγ scheint aufgrund verschiedenartiger Mechanismen eine wichtige Rolle in der Abwehr von Infektionen zu spielen. Dies wird bereits als therapeutischer Ansatz unter unterschiedlichen Bedingungen

erprobt (12). Der Trend, dass bei Patienten mit einem milden Verlauf der Erkrankung erhöhte IFNγ Konzentrationen nachgewiesen wurden (63), könnte auf eine für die Krankheitsbewältigung notwendige Aktivierung der Immun-Antwort hinweisen.

Trotz aller Hypothesen, dass das Immunsystems in der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis eine Rolle spielt, muß auch hier das komplexe Zusammenspiel sowie die Effekte, die durch die Aktivierung verschiedener immunkompetenter Zellen entstehen, noch genau definiert werden.

4.6 Schlussfolgerung

PCT wurde in hohen Konzentrationen bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen und damit verbundenen systemischen Komplikationen gefunden. PCT ist somit ein potentieller Parameter zur nichtinvasiven und zuverlässigen Vorhersage einer Infektion bei Patienten mit nekrotisierenden Pankreatitis. Ebenfalls ist PCT ein potentieller Parameter zur frühzeitigen Anzeige persistierender septischer Komplikationen im postoperativen Verlauf bei nekrotisierender Pankreatitis. Das Monitoring von PCT könnte zu einer früheren Diagnose, einer besseren Einteilung der Patienten, bei denen eine weiterführende Diagnose, wie eine Feinnadelpunktion, notwendig wird, und letztendlich zu einer früheren spezifischen Behandlung führen. Der für die Bestimmung von PCT notwendige Zeitaufwand, sowie die dafür benötigte Ausrüstung, machen es möglich, PCT unter Routinebedingungen zu messen. Die klinische Wertigkeit von PCT bei akuter Pankreatitis muss jedoch prospektiv bestätigt werden.

Genau wie bei PCT zeigten sich auch für IL-8 deutlich erhöhte Werte bei Patienten mit infizierten Nekrosen und den damit verbundenen Komplikationen. Das Monitoring von IL-8 könnte wichtige Informationen über den Schweregrad von septischen Komplikationen bei kritisch kranken Patienten liefern. Dies gilt insbesondere für den späteren Verlauf der Erkrankung. Auch die Bestimmung von IL-8 ist unter normalen Routinebedingungen im Labor durchführbar. Doch hier gilt ebenfalls, dass die klinische Wertigkeit dieses Parameters innerhalb einer prospektiven Studie zu bestätigen ist.

Die IL-18-Konzentrationen zeigen eine signifikante Erhöhung bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis, die einem schweren Verlauf der Erkrankung aufweisen. Die systemischen IL-18-Werte korrelieren eng mit dem Auftreten von Pankreasnekrosen sowie mit dem Auftreten von Organkomplikationen. Da IL-18 durch die Caspase-1 aktiviert wird, unterstützen die Ergebnisse die derzeitigen experimentellen Beobachtungen, dass der Caspase-1 eine zentrale Rolle in der Entstehung einer schweren akuten Pankreatitis zukommt. In diesem Zusammenhang könnte IL-18 einen neuen Ansatzpunkt für therapeutische Maßnahmen darstellen. Auch lässt sich, aufgrund der Th1-induzierenden Eigenschaften dieses Zytokins, die Hypothese der zentralen Rolle der T-Zell-Aktivierung in der Pathogenese dieser Erkrankung erhärten.

5. Zusammenfassung

Der klinische Verlauf bei akuter Pankreatitis wird wesentlich durch das Auftreten von lokalen und systemischen Komplikationen, welche lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können, beeinflusst. Insbesondere das Auftreten von infizierten Nekrosen und hierdurch bedingte Organkomplikationen haben einen großen Einfluss auf die Therapie, den Verlauf und die Letalität dieser Erkrankung.

Daher war es das Ziel dieser Studie verschiedene Serumparameter auf ihre Fähigkeit hin zu untersuchen, frühzeitig wichtige Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung zu liefern. Ferner wurde versucht eine mögliche pathopysiologische Rolle dieser Parameter innerhalb der Erkrankung zu beleuchten.

Ausgewählt wurde zum einen Procalcitonin (PCT), ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Propeptid von Calcitonin, sowie Interleukin-8 (IL-8), ein neutrophilen-aktivierendes Zytokin, beides Marker für schwere Entzündungen und Sepsis. Desweiteren wurde Interleukin-18 (IL-18), ein erst in jüngster Zeit beschriebenes proinflammatorisches Zytokin, welches ein großes Potential bei der Aktivierung von Th1-Lymphozyten hat, betrachtet. Diese Parameter wurden mit der Schwere des Krankheitsverlaufes korreliert und mit dem Routineparameter C-reaktives Protein verglichen.

Es wurden insgesamt 84 Patienten mit akuter Pankreatitis in die vorliegende Studie aufgenommen. Die Patienten wurden anhand morphologischer und bakterieller Kriterien in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einer milden, ödematösen Pankreatitis (Gruppe I), Patienten mit sterilen Nekrosen (Gruppe II) und Patienten mit infizierten Nekrosen (Gruppe III). Die Parameter wurden hinsichtlich ihrer Korrelation zu lokalen und systemischen Komplikationen analysiert.

Serumproben wurden über 14 Tage nach Studieneinschluss gesammelt und bei -70° C bis zu den Messungen der einzelnen Marker aufbewahrt. Außerdem wurden die Parameter im Ascites und im peripankreatischen Exsudat bestimmt. Die Messungen erfolgten alle mittels kommerziell erhältlicher Assays.

Die Ergebnisse zeigten, dass Procalcitonin sowohl für die nicht invasive Vorhersage einer Pankreasinfektion, als auch für den Gesamtverlauf dieser Erkrankung einen potentiellen neuen Marker darstellt. Das PCT-Monitoring bietet die Möglichkeit zur nichtinvasiven Vorhersage einer Nekroseinfektion sowie persistierender septischer Komplikationen nach

operativer Therapie. Als laborchemischer Routineparameter könnte Procalcitonin dazu beitragen, diese Komplikationen früher zu erkennen, invasive Diagnostik, wie die Feinnadelpunktion, gezielter einzusetzen und nicht zuletzt therapeutische Maßnahmen früher einzuleiten. Das zur Verfügung stehende Bestimmungverfahren ermöglicht eine routinemäßige Procalcitonin-Messung. Auf der Basis des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes kann über eine mögliche pathophysiologische Funktion des Procalcitonins nur spekuliert werden.

Die Korrelation der Zytokine Interleukin-8 und Interleukin-18 mit dem Auftreten von lokalen und systemischen Komplikationen bestätigt die Vermutung, dass den Zytokinen eine wichtige Rolle in der Entstehung von lokalen und systemischen Komplikationen zukommt.

Interleukin-8 wurde in hohen Konzentrationen bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen und assoziierten systemischen Komplikationen gefunden. Interleukin-8 besitzt daher hohes Potential in der Vorhersage sowie in der Einteilung des Schweregrades bei generalisierter systemischer Sepsis. Das derzeitige Messverfahren macht den Einsatz dieses Parameters in der klinisch chemischen Routinediagnostik, auch unter Notfallbedingungen, möglich.

Die Serumkonzentrationen von Interleukin-18 waren bei Patienten mit akuter Pankreatitis, deren Verlauf durch das Auftreten von Nekrosen und Organinsuffizienzen kompliziert wurde, signifikant erhöht. Diese Ergebnisse erhärten die Vermutung, dass die Aktivierung Caspase-1 abhängiger Zytokine eine wichtige Rolle im Pathomechanismus dieser Erkrankung spielt.

6. Literatur:

1 Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent J-L, Cohen J, Opal SM, Glauser M, Parson P, Fisher CJ, Repine JE: Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. Crit Care Med; 28: 232-235 (2000)

2 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet; 341: 515-8 (1993)

3 Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines. Adv Immunol; 55: 179-197 (1994)

4 Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL: Neutrophil-activating peptide/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. J Clin Invest; 84: 1045-1049 (1989)

5 Bagglioni M, Loetscher P, Moser B: Interleukin-8 and the chemokine family. Int J Immunopharmac; 17: 103-108 (1995)

6 Banerjee AK, Kaul A, Bache E, Doran J, Nicholson ML: Multicentre audit of death from acute pancreatitis. Br J Surg; 81: 1541 (1994)

7 Becker KL, O`Neill WJ, Snider R, Nylen E, Moore CF, Jeng J: Hyperprocalcitonemia in inhalation burn lung injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? Anat Rec; 236: 136-138 (1993)

8 Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M : Bacterial contamination of pancreatic necrosis. Gastroenterol; 49: 433-438 (1986)

9 Bensousan TA, Vincent F, Assicot M, Morin JF, Leclerq B, Escudier B: Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during a model of SIRS. Shock; 8, suppl.47-48 (1997)

10 Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J Pathol; 190: 117-125 (2000)

11 Blinman TA, Gukovsky IY, Gukovskaya S: Pancreatic acinar cells express a variety of cytokines that are regulated in experimental pancreatitis. Gastroenterol; 112: A429 (1997)

12 Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC: Cellular responses to interferon-gamma. Ann Rev Immunol; 15: 749-795 (1997)

13 Bradley EL, Allen K: A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. Am J Surg; 161: 19-25 (1991)

14 Bradley EL: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, September 11 Through 13, 1992: A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch Surg; 128: 586-590 (1993)

15 Brivet FG, Emilie D, Galanaud P: Pro-and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Crit Care Med; 27: 749-755 (1999)

16 Brunkhorst FM, Forcycki ZF, Wagner J: Frühe Identifizierung der biliären Pancreatitis durch Procalcitonin Immunreaktivität- vorläufige Ergebnisse. Chir Gastroenterol; 11 Suppl. 2: 42-46 (1995)

17 Brunkhorst FM, Forycki ZF, Beier W, Wagner J: Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress sysndrom (ARDS) with Procalcitonin immunoreactivity. Vorgestellt auf der 2. internationalen Konferenz für Sepsis ICU; 6: 3 (1995)

18 Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD: Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol; 94: 213-218 (1999)

19 Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrine Metab; 79: 1605-1608 (1994)

20 Demols A, Le Moine, Desalle F, Quertinmont E, Van Laethem JL, Deviere J: DC4(+) t cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice . Gastroenterol; 118: 582-590 (2000)

21 Denham W, Yang J, Fink G, Denham D, Carter G, Ward K, Norman J: Gene targeting demonstraes additive detrimental effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor during pancreatitis. Gastroenterol; 113: 1741-1746 (1997)

22 Dinarello CA: IL-18: a Th-1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. J Allergy Clin Immunol; 103:11-24 (1999)

23 Dinarello CA: Interleukin-1ß, Interleukin-18, and the Interleukin-1ß converting Enzyme. Ann N Y Acad Sci; 856: 1-11 (1998)

24 Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, Grant IS, Pollok AJ, Haslett C: Interleukin–8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. Lancet; 341: 643-647 (1993)

25 Fink GW, Norman JG: Intrapancreatic interleukin-1β gene expression by specific leukocyte populations during acute pancreatitis. J Surg Res; 63: 369-373 (1996)

26 Formela LJ, Galloway SW, Kingsnorth AN: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. Br J Surg; 82: 6-13 (1995)

27 Friess H, Berberat P, Kleeff J, Uhl W, Büchler MW: Surgical treatment of infected necrosis. in: Johnson CD, Imrie CW (Eds.): Pancreatic Disease Towards the year 2000 2. Edition (Springer-Verlag): 101-107 (1999)

28 Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, Snider JM, Langevin RE, Jay ME: Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. Gastroenterol; 93: 1315-1320 (1987)

29 Gramm H-J, Dollinger P, Beier W: Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. Chir. Gastroenterol; 11 Suppl. 2: 47-50 (1995)

30 Gross V, Andreesen R, Leser H-G, Ceska M, Liehl E, Lausen M, Farthmann EH, Schölmerich J: Interleukin 8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. Eur J Clin Invest; 22: 200-203 (1992)

31 Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schoelmerich J: Inflammatory mediators and cytokines- new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis ? Hepatogastroenterology; 40: 522-30 (1993)

32 Hebert CA, Baker JB: Interleukin-8: A Review. Cancer Investigation; 11: 743-750 (1993)

33 Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotb M, Mohey el Din A, Mann L, Gaber AO: Anti-TNF therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. Am J Surg; 171: 274-280 (1996)

34 Isenmann R, Rau B, Beger HG: Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg; 86: 1020-1024 (1999)

35 Johnson CD, Toh S: Prediction of severity in acute pancreatitis. in: Johnson CD, Imrie CW (Eds.): Pancreatic Disease Towards the year 2000 2. Edition (Springer-Verlag): 31-39 (1999)

36 Kingsnorth A: Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. GUT; 40: 1-4 (1997)

37 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP; Zimmermann JE: APACHE II: a severity of disease classification. Crit Care Med; 13: 818-829 (1985)

38 Kostura MJ, Tocci MJ, Limjuco G, Chin J, Cameron P, Hillman AG, Chartrain N; Schmidt JA: Identification of a monocyte specific pre-interleukin 1β convertase activity. Proc Natl Acad Sci USA; 86: 5227-5231 (1989)

39 Kusske AM, Rongione AJ, Reber HA: Cytokines and acute pancreatitis. Gastroenterol; 110: 639-642 (1996)

40 Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G: The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS; 167: 93-97 (1984)

41 Luster AD: Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med; 338: 436-445 (1998)

42 Mayer J, Laine VJO, Kolodziej S, Nevalainen TJ, Stork M, Beger HG: Prevention of early pancreatitis-associated complications by immunomodulatory drugs used in organ transplantation. Pancreas; 19: 431 (1999)

43 Mayer J, Laine VJO, Rau B, Hotz HG, Foitzik T, Nevalainen TJ, Beger HG: Systemic lymphocyte activation modulates the severity of diet-induced acute pancreatitis in mice. Pancreas; 19: 62-68 (1999)

44 Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger H.G.: Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut; 47: 546-552 (2000)

45 Mayer JM, Rau B, Grewe M, Schoenberg MH, Nevalinen TJ, Beger HG: Secretory phospholipase A2 in patients with infected pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Pancreas; 17: 272-277 (1998)

46 Mc Kay C: Monocytes and mediators in acute pancreatitis. in: Johnson CD, Imrie CW (Eds.): Pancreatic Disease Towards the year 2000 2. Edition (Springer-Verlag): 15-23 (1999)

47 Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Critical Care; 3: 45-55 (1999)

48 Meisner M: Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. J Lab Med; 23: 263-272 (1999)

49 Members of the American College of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference committee: American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20: 864-874 (1992)

50 Mora A, Perez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sanchez-Paya J, Liras G: Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. GUT; 40: 794-797 (1997)

51 Niederau C, Lüthen R: Events inside the pancreatic acinar cell in acute pancreatitis: Role of secretory blockade, calcium release, and Dehydration in the initiation of trypsinogen activation and autodigestion. in: Lankisch PG, DiMagno EP (Eds.): Pancreatic disease. State of the art and future aspects of research. (Springer-Verlag): 14-23 (1999)

52 Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG: Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A propable mechanism for distant organ dysfunction. Dig Dis Sci; 42: 1783-1788 (1997)

53 Norman JG, Yang J, Fink G, Carter G, Ku G, Denham W, Livingston D: Severity and mortality of experimental pancreatitis are dependent on interleukin-1 converting enzyme (ICE). J Interferon Cytokine Res; 17: 113-118 (1997)

54 Norman JG: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg; 175: 76-83 (1998)

55 Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC: Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. Ann Surg; 221: 625-634 (1995)

56 Nylen ES, O´Neill WO, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL: Serum Procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. Horm Metab Res; 24: 439-442 (1992)

57 Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL: Mortality is increased by Procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to Procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med; 26: 1001-1006 (1998)

58 Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhardt K: Procalcitonin expression in human peipheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. J Lab Clin Med; 14: 29-33 (1999)

59 Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappellettti O, Morselli-Labate AM, Barakat B, Sprovieri G, Miglioli M: Serum interleukin-6, interleukin-8, and β_2-Mikroglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein. Dig Dis Sci; 40: 2341-2348 (1995)

60 Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B: Behavior of serum interleukin-12 in human acute pancreatitis. Pancreas; 18: 247-251 (1999)

61 Puren AJ, Fantuzzi G, Gu Y, Su MS-S, Dinarello CA : Interleukin-18 (IFG-γ inducing factor) induces IL-1β and IL-8 via TNF-α production in from non-CD14+ human blood mononuclear cells. J Clin Invest; 101: 711-724 (1998)

62 Ranson JHC, Rifkind RM, Roses DF: Prognostic signs and the role of operative management in acute panreatitis. Surg Gynecol Obstet; 139: 69-80 (1975)

63 Rau B, Baumgart K, Paszkowski AS, Mayer J, 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; 29: 1556-62 (2001)

64 Rau B, Paskowski A, Lillich S, Baumgart K, Möller P, Beger HG: Differential effects of caspase-1/interleukin-1beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe acute experimental pancreatitis. Lab Invest; 81: 1001-1013 (2001)

65 Rau B, Pralle U, Mayer JM, Beger HG: The role of ultrasonographcally guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. Br J Surg; 85: 179-184 (1998)

66 Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG: The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Int Care Med; 26: 159-164 (2000)

67 Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG: The potential Role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. GUT; 41: 832-840 (1997)

68 Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG: Surgical treatment of infected necrosis. World J Surg; 21: 155-161 (1997)

69 Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Hoegy B und die Studiengruppe Peritonitis: Procalcitonin- ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. Chir Gastroenterol; 11 Suppl. 2: 47-50 (1995)

70 Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A: Procalcitonin in early detection of postoperative complications. Dig Surg; 15: 260-265 (1998)

71 Rinderknecht H: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? Int J Pancreatol; 3: 105-112 (1988)

72 Robinson D, Shibuya K, Mui A, Zonin F, Murphy E, Sana T, Hartley SB, Menon S, Kastelein R, Bazan F, O´Garra A: IGIF does not drive Th1 development but synergizes with IL-12 for interferon-γ production and activates IRAK and NFκB. Immunity; 7: 571-581 (1997)

73 Schmid SW, Uhl W, Büchler MW: Acute Pancreatitis: Bacterial translocation and pancreatic infections. in: Lankisch PG, DiMagno EP (Eds.): Pancreatic disease. State of the art and future aspects of research. (Springer-Verlag): 39-54 (1999)

74 Schölmerich J: Interleukins in acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol; 219: 37-42 (1996)

75 Schoonjans F, Zalata a, Depuydt CE, Comhaire FH: MedCalc: a new computer program for medical statistics. Comp Meth Prog Biomed; 48: 257-262 (1995)

76 Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. Nature; 346: 425-434 (1990)

77 Steinberg W, Tenner S: Acute pancreatitis. NEJM; 330: 1198-1220 (1994)

78 Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek, Feng S, Zinner M, Banks PA: Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterol, 113: 899-903 (1997)

79 Tran DD, Cuesta MA, Schneider AJ, Wesdorp RI: Prevalence and prediction of multiple organ system failure and mortality in acute pancreatitis. J Crit Care; 8: 145-153 (1993)

80 Trinchieri G: Interleukin-12: a proinflammatory cytokin with immuno-regulatory function that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. Ann Rev Immunol; 13: 251-274 (1995)

81 Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedelli A, Pederzoli P: Prospective comparison of C-reactive protein level, Ranson score and contrast-enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis. Br J Surg; 80: 755-757 (1993)

82 Widdison AL, Karanija ND: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. Br J Surg; 80: 148-154 (1993)

83 Wilson C, Heath DI, Imrie CW: Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. Br J Surg; 77: 1260-1264 (1990)

A. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H. G. Beger danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung promovieren zu dürfen .
Ebenfalls möchte ich dem gesamten Team des Pankreaslabores der Abteilung Chirurgie I für alle Unterstützung und Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit danken.
Ein großes Dankeschön geht auch an Herrn Dr. med. Gerald Steinbach und an alle seine Mitarbeiter.
Der größte Dank allerdings gilt Frau Dr. med. Bettina Rau für die hervorragende Betreuung und Hilfestellung während dieser Arbeit. Sie unterstützte mich zu jedem Zeitpunkt und stand mir in allen Belangen stets zur Seite. Danke!