

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
KOMMISSARISCHER LEITER: PROF. DR. MED. B. SALZBERGER
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Resistin und Leptin - Prädiktiver Wert für die Nekrose und prognostischer Wert für
den klinischen Schweregrad der akuten Pankreatitis

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Andrea Götz

2011

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Schäffler
2. Berichterstatter:	PD Dr. Andreas Schreyer
Tag der mündlichen Prüfung:	20.06.2011

1	EINLEITUNG	1
2	MATERIAL UND METHODEN	5
2.1	Studienkollektiv	5
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	5
2.1.2	Studienplanung.....	5
2.1.3	Charakterisierung des Studienkollektivs	6
2.1.4	Votum der Ethikkommission.....	6
2.2	Klinisch-laborchemische Datenerhebung.....	6
2.2.1	Genese der Pankreatitis	6
2.2.2	Klinische Parameter.....	6
2.2.3	Laborchemische Parameter.....	7
2.3	Radiologische Diagnostik.....	7
2.4	Scoring-Systeme.....	7
2.4.1	Ranson Score.....	7
2.4.2	Schröder Score	8
2.5	Bestimmung der Adipozytokine	9
2.5.1	Material	9
2.5.1.1	Geräte und Verbrauchsmaterialien.....	9
2.5.1.2	Kit-System.....	10
2.5.1.3	Puffer und Lösungen.....	10
2.5.1.4	Patientenserum	11
2.5.2	Durchführung des human Resistin-ELISAs	11
2.5.3	Durchführung des human Leptin-ELISAs	13
2.6	Statistische Auswertung	15
3	ERGEBNISSE.....	16
3.1	Patientencharakteristika.....	16
3.2	Einteilung des klinischen Schweregrads mittels Ranson Score	18
3.3	Zusammenhang zwischen Adipozytokinwerten und Schröder Score	19
3.4	Berechnung der Cut-off-Werte für Resistin in der Vorhersage von pankreatischen und peripankreatischen Nekrosen	20
3.5	Zusammenhang zwischen Resistinwerten und klinischen Endpunkten.....	21
4	ALLGEMEINE DISKUSSION	23
4.1	Ätiologie der akuten Pankreatitis	23
4.2	Pathophysiologie der akuten Pankreatitis und der peripankreatischen Nekrose ...	25

4.3	Klinik der akuten Pankreatitis	27
4.4	Laborchemische Parameter	28
4.5	Entwicklung des Ranson Scores als klinisch prädiktives Scoring-System	33
4.6	Entwicklung des Schröder Scores als CT-basiertes prädiktives Scoring-System....	35
4.7	Rolle der Nekrose	37
4.8	Das Fettgewebe als endokrine Drüse	38
4.9	Das Adipozytokin Resistin.....	41
4.9.1	Biologische Grundlagen.....	41
4.9.2	Wirkung	42
4.9.3	Resistin und Pankreatitis.....	43
4.10	Das Adipozytokin Leptin	44
4.10.1	Biologische Grundlagen.....	44
4.10.2	Wirkung	44
4.10.3	Leptin und Pankreatitis	47
5	SPEZIELLE DISKUSSION	48
5.1	Resistin als prognostischer Parameter für monozyten-infiltrierte peripankreatische Fettgewebnekrosen und klinischen Schweregrad der akuten Pankreatitis.....	48
5.2	Bedeutung von Leptin bei peripankreatischen Nekrosen	49
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	50
6	ZUSAMMENFASSUNG	51
7	LITERATURVERZEICHNIS	53
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	73
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	74
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	75
11	DANKSAGUNG	77

1 Einleitung

Mit einer jährlichen Inzidenz von fünf bis zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern stellt die akute Pankreatitis ein häufiges Krankheitsbild dar. Bereits im Jahr 1889 wurde die Erkrankung erstmals von Reginald Fitz beschrieben [1]. Er unterteilte die Entzündung der Bauchspeicheldrüse in eine hämorrhagische, eine suppurative und eine gangränöse Form. Seitdem wurde die Pankreatitis in zahlreichen Studien erforscht. Dennoch ist der Krankheitsverlauf unberechenbar, nach wie vor schwer einschätzbar und die Erkrankung stellt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine Herausforderung dar.

Das klinische Spektrum reicht von einer milden ödematösen Pankreatitis, die meist komplikationslos in einer Restitutio ad integrum ausheilt, bis zu einer schweren nekrotisierenden Form, die mit Organkomplikationen und einer hohen Letalität assoziiert ist. Die Hauptgründe für die hohe Mortalität und Morbidität der Erkrankung stellen Sepsis und Multiorganversagen im Rahmen eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) dar [2]. Als ursächlich für diese systemischen Komplikationen sind – zumindest in gewissen Maße – lokale Reaktionen anzusehen, wie beispielsweise pankreatische und vor allem peripankreatische Nekrosen, lokale Nekrosensuperinfektion, Entstehung von Pseudozysten und Abszessen sowie intraabdominelle Blutungen. Entscheidend ist es daher, schwere Krankheitsverläufe sowie die Entstehung und Ausdehnung der Nekrose frühzeitig zu detektieren [3,4].

Zur Einteilung der akuten Pankreatitis haben sich sowohl klinische als auch CT-basierte Klassifikationssysteme etabliert, wie z.B. der Ranson Score [5] und der Schröder Score [6].

Darüber hinaus wurde eine große Bandbreite an laborchemischen Prognoseparametern eruiert, darunter Marker für die Trypsinogenaktivierung [7], proinflammatorische Zytokine [8] sowie biochemische Routineparameter wie Glucose [9], Calcium [9], CRP [10] und Hämatokrit [11]. Mittels dieser Parameter ist es jedoch nicht möglich, die klinische Schwere der Pankreatitis und zugleich die Ausdehnung der Nekrose sehr frühzeitig zu beurteilen. Grund dafür ist, dass diese

Marker die peripankreatische Nekrose, die als Hauptursache für Mortalität und Morbidität anzusehen ist, nicht spezifisch detektieren.

Angesichts dieser Tatsache könnte ein Parameter, der spezifisch die peripankreatische Entzündungsreaktion bzw. Nekrose anzeigt, das Potential besitzen, schon zu einem frühen Zeitpunkt die Krankheitsschwere einzuschätzen.

Im Rahmen der Autodigestion bei der akuten Pankreatitis kommt es zur Verletzung pankreatischen Gewebes [12,13]. Die dadurch bedingte massive Lipasefreisetzung führt zur Fettzellnekrose mit anschließender Monozyteninfiltration. Fettgewebe sezerniert spezifische Proteine, die Adipozytokine [14]. Solche Adipozytokine wie Resistin [15] und Leptin [16] haben sowohl immunmodulatorisches Potential [14,17], als auch metabolische Aktivität und könnten daher möglicherweise die metabolischen und proinflammatorischen Veränderungen bei der akuten Pankreatitis mitverursachen und auf diese Weise das Krankheitsgeschehen beeinflussen. Dieses hypothetische Konzept [12,13] bildet die Grundlage der vorliegenden Studie und ist in Abb. 1 schematisch dargestellt. Eine zentrale Rolle kommt dabei vor allem dem Adipozytokin Resistin zu, da es als dualer Marker fungiert: Resistin wird in humanen Adipozyten und auch in humanen Monozyten exprimiert und könnte daher sowohl als Indikator für die Fettzellnekrose als auch für die lokale Monozyteninfiltration und Monozytenaktivierung gewertet werden. Dieser Sachverhalt impliziert, dass Resistin als Parameter für die Detektion der Entzündungsreaktion und zugleich der monozyten-infiltrierten peripankreatischen Nekrose dienen könnte.

Vorläufige Ergebnisse dieser Hypothese wurden bereits in der Pilotstudie von Schäffler et al. [18] vorgestellt. In Nature Practice-Gastroenterology&Hepatology wurden die Studienergebnisse als „clinical research highlight“ bezeichnet. Kritikpunkt dieser Studie war die limitierte Fallzahl von 23 Patienten.

Ziel der vorliegenden nicht-interventionellen, diagnostischen, prospektiven und monozentrischen Kohortenstudie ist es, mit einer größeren Studienpopulation von aktuell 50 Patienten

- das Potential der Adipozytokine Resistin und Leptin als frühe Marker in zur Einschätzung der klinischen Schwere (Ranson Score) und zur Vorhersage von klinischen Endpunkten (Tod der Patienten) zu eruieren.
- das Potential der Adipozytokine als frühe und spezifische Marker zur Einschätzung der Ausdehnung peripankreatischer Nekrosen (Schröder Score) zu untersuchen.
- mittels ROC (Receiver-Operator Characteristics) zu testen, ob Adipozytokine als positive Prädiktoren im klinischen Routinelabor einsatzfähig sind, indem die Cut-off-Werte, Area Under The Curve, positiv prädiktiven Werte, Sensitivität und Spezifität der Fettgewebshormone bestimmt wurden.

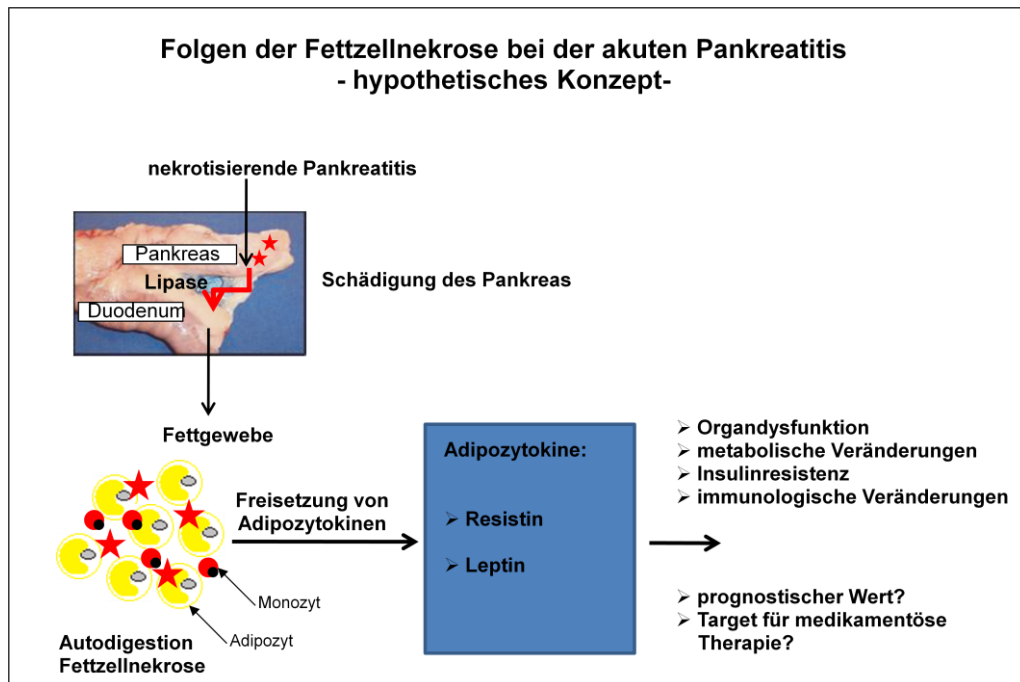


Abb. 1: Folgen der Fettzellnekrose bei akuter Pankreatitis – hypothetisches Konzept

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Studienkollektiv (n=50) bildeten Patienten mit akuter Pankreatitis im Zeitraum von Oktober 2002 bis Juli 2004 sowie von Mai 2007 bis August 2008. Eingeschlossen wurden Patienten der Abteilung für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg sowie Patienten, die mit einer Laufzeit von weniger als 3 Tagen aus externen Krankenhäusern zuverlegt wurden. Klinik und erhöhte Lipase- bzw. Amylase-Werte wurden zur Diagnosestellung herangezogen. Patienten mit akutem Schub einer chronischen Pankreatitis wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten < 18 oder > 85 Jahre. Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine Laufzeit der akuten Pankreatitis von mehr als drei Tagen.

2.1.2 Studienplanung

Um die Hypothese zu prüfen, ob Adipozytokine als Marker für den klinischen Schweregrad einer akuten Pankreatitis verwendet werden können, wurde eine nicht-interventionelle, diagnostische, prospektive und monozentrische Studie durchgeführt („diagnostic feasibility study“).

Die Zustimmung der Studienteilnehmer bzw. deren gesetzlicher Betreuer erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf der Studie, Risiken, Datenschutz und Freiwilligkeit. Dies wurde schriftlich festgehalten.

Von den unter 2.1.1 aufgeführten Patienten wurde an den Tagen 1-10 ab dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme je ein Serumröhrchen Blut abgenommen, zentrifugiert, aliquotiert und bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren. Klinisch relevante Daten wurden erhoben und festgehalten. Mittels ELISAs wurden die Konzentrationen der Adipozytokine Resistin und Leptin im Serum gemessen. Abschließend erfolgte die statistische Auswertung der gewonnenen Daten.

2.1.3 Charakterisierung des Studienkollektivs

Untersucht wurden 50 Patienten mit klinischen und laborchemischen Zeichen einer akuten Pankreatitis, die im Zeitraum von Oktober 2002 bis Juli 2004 sowie von Mai 2007 bis August 2008 in der Abteilung für Innere Medizin I der Universitätsklinik Regensburg stationär aufgenommen wurden. Eine genaue Charakterisierung des Studienkollektivs wird im Kapitel 3 vorgenommen.

2.1.4 Votum der Ethikkommission

Das Einverständnis der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg zur Serumabnahme und Durchführung der Studie wurde am 01.08.2002 eingeholt.

2.2 Klinisch-laborchemische Datenerhebung

2.2.1 Genese der Pankreatitis

Bezüglich der Krankheitsgenese wurde in Alkohol-induzierte, biliäre, metabolische, medikamentös-toxische sowie ERCP-bedingte akute Pankreatitis unterteilt.

2.2.2 Klinische Parameter

Zur Beurteilung des Körpergewichts der einzelnen Studienteilnehmer wurde jeweils der BMI ermittelt. Die Formel zur Berechnung lautet:

$$\frac{\text{Größe}[m]}{\text{Gewicht}[kg]^2}$$

Zudem wurden bei allen Patienten täglich die Werte für Glucose im Blut, Temperatur, Herzfrequenz und arteriellen Mitteldruck bestimmt.

Bei beatmungspflichtigen Patienten wurden zusätzlich die arteriellen Blutgase, Base Excess, Positive Endexpiratory Pressure (PEEP) sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion (F_iO_2) festgehalten.

Der Glasgow Coma Scale (GCS) diente der Einschätzung des Bewusstseinszustandes der Studienteilnehmer.

Chronische Erkrankungen wurden erfasst.

2.2.3 Laborchemische Parameter

Im Rahmen der routinemäßigen Blutabnahme auf Station erfolgte die Bestimmung der Leukozyten, der Thrombozyten, des Hämatokrits, des Hämoglobins sowie der Leberwerte (GOT, GPT, Albumin, Bilirubin). Des Weiteren wurden CRP, Calcium, LDH, Kreatinin und Harnstoff erfasst.

2.3 Radiologische Diagnostik

Der radiologische Schweregrad der Pankreatitis wurde zusammen mit Frau Prof. Dr. Hamer, Mitarbeiterin des Instituts für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg, anhand von dynamischen KM-verstärkten CTs beurteilt, die bei 41 Patienten im Verlauf erstellt wurden. Diese wurden auf das Vorhandensein und die Ausdehnung von Nekrosen, Exsudationen sowie krankheitsbedingten Pankreasveränderungen geprüft.

Bei neun Studienteilnehmern, die einen sehr milden Krankheitsverlauf aufwiesen, wurden Ultraschalluntersuchungen anstelle einer CT durchgeführt.

2.4 Scoring-Systeme

Die Beurteilung des Schweregrads wurde mittels folgender Scores erhoben:

2.4.1 Ranson Score

Der Ranson Score [19] – benannt nach seinem Erstbeschreiber John Ranson – ist ein Parameter zur Einschätzung der Prognose bei Patienten mit akuter Pankreatitis. Berücksichtigt werden dabei fünf Parameter bei Aufnahme sowie sechs weitere nach 48 Stunden, die jeweils mit einem Punkt bewertet werden. Je höher der Gesamtpunktwert, desto höher liegt die Morbidität und Mortalität des Patienten. Drei oder weniger positive Kriterien zeigen einen milden und komplikationslosen Krankheitsverlauf an, während mehr als drei Punkte für eine schwere nekrotisierende Form der Pankreatitis sprechen. Die genaue Berechnung des Ranson Scores ist Tabelle 1 zu entnehmen:

Parameter \ Ätiologie	Alkohol-induziert, andere oder unbekannte Ursache	Biliär induziert
Bei Aufnahme bzw. Diagnosestellung		
Alter	> 55 Jahre	> 70 Jahre
Leukozyten	> 16.000/mm ³	> 18.000/mm ³
Serum-GOT	> 250 U/l	> 250 U/l
Serum-LDH	> 350 U/l	> 400 U/l
Glucose im Serum	> 200 mg/dl	> 220 mg/dl
Nach 48 Stunden		
Flüssigkeitssequestration	> 6l	> 4l
Anstieg von BUN	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
Basendefizit	> 4 mEq/l	> 5 mEq/l
Arterieller PO ₂	< 60 mmHg	-
Serum-Calcium	< 8 mg/dl	< 8 mg/dl
Abnahme des Hkt	> 10 %	> 10 %

Tabelle 1: Ranson-Kriterien

2.4.2 Schröder Score

Die Computertomographie ist die Methode der Wahl zur Darstellung der Ausbreitung von Pankreasparenchymveränderungen, Nekrosen und anderen Komplikationen im Rahmen der akuten Pankreatitis [20]. Basierend darauf wurde der Schröder Score [6] entwickelt und zur Einschätzung des Schweregrads der akuten Pankreatitis bei den Studienteilnehmern herangezogen.

Grundlage für die Klassifikation sind hier extrapankreatische Veränderungen infolge der akuten Pankreatitis. Diese werden mittels KM-unterstützter Computertomographie detektiert. Jede Veränderung wird mit einem Punkt bewertet, der Maximalscore beträgt sieben Punkte. Hohe Scorewerte sind mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Extrapankreatische Veränderung	Punktwert
Ödem um einen Teil des Pankreas	1
Ödem um das gesamte Pankreas	1
Ödem des mesenterialen Fettgewebes	1
Ödem des perirenaln Fettgewebes	1
Aszites	1
Weitgestellte Darmschlingen mit Flüssigkeitslevel	1
Pleuraerguss	1
Maximalscore	7

Tabelle 2: Schröder Score

2.5 Bestimmung der Adipozytokine

2.5.1 Material

2.5.1.1 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Die Geräte und Verbrauchsmaterialien, die während der Versuchreihe eingesetzt wurden, sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt.

Gerät	Hersteller
Accu-jet®	BRAND
ELISA-Reader	BioTEK
Magnetrührer MR 3000 D	Heidolph
Magnetrührer/Heizplatte MR 3001 K	Heidolph
Pipettensatz (Reference, Multipipette®, 8-Kanal-Pipette)	Eppendorf
Schüttler Thermomixer comfort	Eppendorf
Tischzentrifuge MS2 Minishaker	IKA®
Zentrifuge Megafuge 1.OR	Heraeus Instruments

Tabelle 3: Verwendete Geräte mit Hersteller

Material	Hersteller
Auslaufpipetten (5 ml, 10 ml, 20 ml)	Sterilin
Combi Tips (1 ml, 5 ml, 10 ml)	Eppendorf
Cups (1,5 ml)	Sarstedt
ELISA 96 Lochplatte Costar®	Corning Incorporated
Konische Röhrchen (50 ml)	Falcon SARSTEDT
Pipettenspitzen (10 µl, 200 µl, 1000 µl)	Eppendorf

Tabelle 4: Verwendete Materialien mit Hersteller

2.5.1.2 Kit-System

Als Kit-System wurde der DuoSet® ELISA Development System human Resistin bzw. human Leptin (der Firma R&D Systems Inc, Minneapolis, USA) verwendet.

Diese enthielten folgende Materialien:

- Capture Antibody
- Detection Antibody
- Standard
- Streptavidin-HRP
- PBS
- Wash Buffer
- Reagent Diluent
- Substrate Solution
- Stop Solution
- Selbstklebende Plastikfolie

2.5.1.3 Puffer und Lösungen

Die in den Versuchen verwendeten Puffer und Lösungen wurden wie folgt hergestellt:

Reagent Diluent	1 g BSA 100 ml PBS → Filtration durch Syringe-Filter in Falcon Tube
Waschpuffer	20 ml Tween® 1 l PBS
Substratlösung	1:1 Verdünnung Reagent A + Reagent B (der Firma R&D Systems)

Tabelle 5: Zusammensetzung verwendeter Puffer und Lösungen

2.5.1.4 Patientenserum

Bei den Studienteilnehmern wurde an den Tagen 1-10 ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Aufnahme auf die internistische Station der Universitätsklinik Regensburg je ein Serumröhrchen Blut abgenommen. Bei 19 Patienten wurden aufgrund von Tod oder Entlassung weniger als zehn Serumproben gewonnen. Nach mindestens 30 Minuten Gerinnungszeit wurden die Proben bei 3000 RPM für acht Minuten bei Raumtemperatur in der Megafuge 1.OR (der Firma Kendro Laboratory Products) zentrifugiert. Das Serum wurde bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C gelagert.

2.5.2 Durchführung des human Resistin-ELISAs

Die Konzentration des Adipozytokins Resistin wurde mit dem DuoSet® ELISA Development System human Resistin (der Firma R&D Systems Inc, Minneapolis, USA) ermittelt.

Zunächst wurde die Mikrotiterplatte gecoatet: Dazu wurde der human Resistin Capture Antibody in PBS auf eine Konzentration $c=4,0 \mu\text{g/ml}$ verdünnt. Je $100 \mu\text{l}$ dieser Lösung wurden in die Wells pipettiert, mit Folie abgedeckt und über Nacht bei Raumtemperatur (RT) inkubiert. Am nächsten Tag wurde die beschichtete Platte abgesaugt, $200 \mu\text{l}$ Reagent Diluent (RD) als Inkubationspuffer in jedes Well pipettiert und wiederum eine Stunde bei RT inkubiert. Die Aktivitäten in den Wells wurden dadurch blockiert. Nach Entfernen der Lösung erfolgte das Waschen der Kavitäten (je 3x mit je $300 \mu\text{l}$ Waschpuffer).

Die Vorbereitung des Standards für human Resistin wurde folgendermaßen durchgeführt:

Bezeichnung	Lösung	Konzentration [pg/ml]
Standard 1	33,4 µl Standard 466,6 µl RD	2000
Standard 2	160 µl Standard 1 240µl RD	800
Standard 3	160 µl Standard 2 240 µl RD	320
Standard 4	160 µl Standard 3 240 µl RD	128
Standard 5	160 µl Standard 4 240 µl RD	51,2
Standard 6	160 µl Standard 5 240 µl RD	20,5
Standard 7	160 µl Standard 6 240 µl RD	8,2
BLANK	200 µl RD	0

Tabelle 6: Standard-Konzentrationen von Resistin

Für die Doppelbestimmung wurden je 100 µl des gleichen Standards in zwei Wells der Mikrotiter-Platte pipettiert. Somit enthielten 16 der 96 Wells die Standardlösungen.

Die Serumproben der Patienten wurden langsam auf RT aufgewärmt, 1:20 verdünnt und nach Vortexen zu je 100 µl in die Kavitäten gegeben, wobei jede Probe doppelt bestimmt wurde.

Die Platten wurden mit Folie abgedeckt und für zwei Stunden bei RT unter Agitation auf dem Schüttler inkubiert. Nach anschließendem Ausklopfen und dreimaligem Waschen der Platten wurden 100 µl des verdünnten Detection Antibody ($c=0,25 \mu\text{g/ml}$) in jede Kavität gegeben.

Nach zweistündiger Inkubation auf dem Schüttler und erneutem dreimaligen Waschen erfolgte die Konjugation. Hierzu wurden je 100 µl des 1:200 verdünnten Streptavidins in die Wells pipettiert. Die Platten wurden 20 Minuten im Dunkeln inkubiert und wiederum gewaschen.

Anschließend Zugabe von 100 µl Substrate Solution pro Well. Dieses Substrat wurde von Streptavidin zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt, wodurch ein blauer Farbkomplex in den entsprechenden Kavitäten sichtbar wurde.

Anschließend wurden die Platten 20 Minuten unter Lichtausschluss inkubiert.

Der Stopp der Reaktion erfolgte durch Pipettieren von 50 µl Stop Solution. Infolgedessen entstand ein gelber Farbkomplex in den Wells mit gebundenen Antigen-Antikörper-Komplexen.

Die Absorption der einzelnen Proben wurde mit dem ELISA-Reader bei 450 nm vermessen. Dabei ist die photometrisch bestimmte Intensität der Menge des gebundenen Antikörpers bzw. des Antigens proportional. Mit Hilfe von KC junior der Firma MWG Biotech wurden die Daten ausgewertet. Dieses Programm berechnet den Mittelwert der Konzentrationen von Resistin in den jeweiligen Proben aus der Doppelbestimmung +/- der Standardabweichung.

2.5.3 Durchführung des human Leptin-ELISAs

Um das Adipozytokin Leptin nachzuweisen, wurde das DuoSet® ELISA Development System human Leptin (der Firma R&D Systems Inc, Minneapolis, USA) verwendet.

Das Verfahren erfolgte analog zum Resistin-Nachweis:

Zunächst wurde die Mikrotiterplatte mit human Leptin Capture Antibody gecoatet (c=4,0 µg/ml). Je 100 µl wurden in die Wells pipettiert und inkubiert.

Am nächsten Tag wurden 200 µl RD als Inkubationspuffer in jedes Well gegeben und 1 h inkubiert. Nach Entfernen der Lösung und Waschen der Kavitäten wurde human Leptin Standard mit folgenden Konzentrationen pipettiert:

Bezeichnung	Lösung	Konzentration [pg/ml]
Standard 1	16,7 µl Standard 483,3 µl RD	2000
Standard 2	160 µl Standard 1 240µl RD	800
Standard 3	160 µl Standard 2 240 µl RD	320
Standard 4	160 µl Standard 3 240 µl RD	128
Standard 5	160 µl Standard 4 240 µl RD	51,2
Standard 6	160 µl Standard 5 240 µl RD	20,5
Standard 7	160 µl Standard 6 240 µl RD	8,2
BLANK	200 µl RD	0

Tabelle 7: Standard-Konzentrationen von Leptin

Die 1:20 verdünnten Serumproben der Patienten wurden nach Vortexen zu je 100 µl in die Kavitäten gegeben. Proben und Standards wurden jeweils doppelt bestimmt.

Es folgte die Inkubation der Platten für zwei Stunden bei RT unter Agitation auf dem Schüttler. Anschließend wurden 100 µl des verdünnten Detection Antibody ($c=12,5$ ng/ml) in jede Kavität gefüllt.

Nach erneuter zweistündiger Inkubation auf dem Schüttler erfolgte die Konjugation mit 1:200 verdünntem Streptavidin. Die Platten wurden 20 min im Dunkeln inkubiert. Je 100 µl Substrate Solution wurden zugegeben.

Nach 20-minütiger Inkubation der Platten unter Lichtausschluss wurde die Reaktion mit jeweils 50 µl Stop Solution gestoppt.

Die Absorption der einzelnen Proben wurde mit dem ELISA-Reader bei 450 nm ermittelt.

2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS 15.0 / PC+ verwendet. Die Mittelwerte wurden in Bezug auf Unterschiede in anthropometrischen und biochemischen Daten mittels t-Test verglichen. Zur Korrelationsanalyse wurde der Spearman-Test angewandt. Mit dem Pearsons χ^2 Test wurde die Beziehung zwischen den zu klassifizierenden Variablen hergestellt. Daten wurden als Mittelwert und Durchschnittsfehler der Standardabweichung (SEM) angegeben. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur Berechnung von Cut-off-Werten wurden der positiv prädiktive Wert, Area Under The Curve (AUC), Sensitivität und Spezifität bestimmt und die ROC (Receiver-Operator Characteristics)-Analyse durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die Charakteristika der gesamten Studienpopulation ist in Tabelle 8 und 9 zusammengefasst.

n (%)	50 (100)
Frauen n (%)	20 (40)
Männer n (%)	30 (60)
Alter, Jahre (mean \pm SEM, <i>range</i>)	57,9 \pm 2,3; 23 - 83
BMI, kg/m ² (mean \pm SEM, <i>range</i>)	29,9 \pm 1,1; 17,4 - 58,8
Resistin, ng/ml (mean \pm SEM, <i>range</i>)	41,1 \pm 3,1; 1,2 - 413,6
Leptin, ng/ml (mean \pm SEM, <i>range</i>)	20,9 \pm 1,7; 0,3 - 253,2
Pathogenese (n=50)	
- Gallensteine n (%)	20 (40)
- Alkohol n (%)	13 (26)
- Metabolisch n (%)	6 (12)
- ERCP n (%)	7 (14)
- Medikamentös-toxisch n (%)	4 (8)
CT Scoring (n=41)	
- Schröder Score (median; <i>range</i>)	4,5 (1-7)
Klinisches Scoring (n=50)	
- Letalität n (%)	6 (12)
- Ranson Score (median; <i>range</i>)	3; 0-8
Zeit bis Entlassung/Tod: Tage (mean \pm SEM; <i>range</i>)	25,7 \pm 4,2; 2 - 176

Tabelle 8: Charakteristika der Studienpopulation

Nr.	Patient	Alter	Geschlecht	BMI	CT	Schröder	Ranson	Pathogenese	Tod
1	KW	69	männlich	24,8	ja	1	3	ERCP	
2	SW	23	männlich	20,8	ja	4	1	med.-toxisch	
3	SM	34	männlich	32,7	ja	6	7	Alkohol	+
4	SK	77	weiblich	25,6	ja	6	4	med.-toxisch	
5	HJ	70	weiblich	30,9	ja	5	3	Gallensteine	
6	RI	41	weiblich	33,1	ja	6	5	ERCP	
7	NM	69	weiblich	27,5	ja	5	4	Gallensteine	
8	MV	68	weiblich	25,7	ja	7	3	Gallensteine	
9	FH	77	männlich	29,4	ja	3	5	Gallensteine	
10	ScK	74	männlich	25,6	ja	4	2	metabolisch	
11	SK	43	weiblich	25,0	ja	5	2	Alkohol	
12	AJ	29	männlich	24,5	ja	2	0	Alkohol	
13	MS	28	weiblich	34,2	ja	6	4	metabolisch	
14	LF	64	männlich	33,3	ja	4	3	Alkohol	
15	OM	56	weiblich	58,8	ja	5	6	Gallensteine	+
16	LR	72	weiblich	42,5	ja	2	3	Gallensteine	
17	GA	62	weiblich	28,3	ja	6	4	Gallensteine	
18	YI	31	männlich	40,2	ja	3	4	metabolisch	
19	PF	79	männlich	37,4	ja	4	3	Gallensteine	
20	FS	64	weiblich	35,4	ja	6	5	ERCP	
21	PJ	82	männlich	25,9	nein	-	4	Gallensteine	
22	SH	53	männlich	25,4	nein	-	1	Gallensteine	
23	ME	63	männlich	25,6	nein	-	1	Gallensteine	
24	KJ	52	männlich	23,6	ja	2	0	Gallensteine	
25	SJ	37	männlich	26,2	ja	6	3	Alkohol	
26	MG	50	männlich	51,7	ja	6	8	metabolisch	+
27	BR	39	männlich	29,4	ja	0	0	Alkohol	
28	GB	83	weiblich	32,1	ja	0	2	Gallensteine	
29	WJ	50	männlich	30,9	nein	-	1	Alkohol	
30	RJ	67	männlich	27,1	nein	-	2	Gallensteine	
31	SL	65	männlich	19,4	ja	7	2	med.-toxisch	+
32	HG	78	männlich	27,8	ja	6	4	metabolisch	
33	KB	69	männlich	25,9	nein	-	4	Gallensteine	
34	GG	67	weiblich	17,4	ja	0	1	ERCP	
35	ET	30	weiblich	31,9	nein	-	0	med.-toxisch	
36	HM	38	männlich	22,1	ja	5	2	metabolisch	
37	NC	63	weiblich	28,3	ja	4	3	Gallensteine	
38	DB	48	weiblich	24,4	ja	6	2	Gallensteine	
39	ZJ	74	weiblich	41,6	ja	6	7	Gallensteine	+
40	KE	56	männlich	26,4	ja	6	4	Alkohol	
41	GS	45	männlich	28,1	ja	0	0	Gallensteine	
42	SK	75	männlich	27,7	ja	6	1	ERCP	
43	ZRG	51	weiblich	22,5	ja	7	4	Alkohol	
44	PA	66	männlich	46,0	nein	-	1	Gallensteine	
45	KM	53	männlich	29,7	nein	0	1	ERCP	
46	KW	75	männlich	27,7	ja	7	4	ERCP	
47	DI	60	weiblich	25,8	nein	-	1	Alkohol	
48	MH	67	männlich	34,7	ja	5	1	Alkohol	
49	BG	68	männlich	27,8	ja	1	1	Alkohol	
50	HA	42	männlich	27,7	ja	7	8	Alkohol	+

Tabelle 9: Klinische und radiologische Charakteristik der Studienpopulation

20 Frauen und 30 Männer wurden in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug $57,9 \pm 2,3$ Jahre (range: 23-83 Jahre). Der durchschnittliche BMI lag bei $29,9 \pm 1,1$ kg/m². Die Mittelwerte der Adipozytokinkonzentrationen zeigten eine breite Streuung mit signifikanten interindividuellen Variationen und lagen bei $41,1 \pm 3,1$ ng/ml für Resistin (von 1,2 – 413,6 ng/ml) sowie bei $20,9 \pm 1,7$ ng/ml für Leptin (0,3 – 153,2 ng/ml). Als Ätiologie für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis zeigte sich Folgendes: Bei 13 Patienten war Alkoholabusus ursächlich für die Erkrankung. In 20 Fällen waren Gallensteine zugrunde liegend. Sieben Patienten entwickelten eine akute Pankreatitis nach ERCP. Metabolische Ursachen fanden sich bei sechs Patienten (fünf Patienten wiesen eine Hypertriglyceridämie auf, eine Patientin litt an einer akuten Schwangerschaftsfettleber). Bei vier Patienten war die Entzündung des Pankreas auf toxische Ursachen, nämlich Medikamentenabusus, zurückzuführen. Die Studienteilnehmer, die eine Computertomographie erhielten (n=41), zeigten im Schröder Score einen Punktwert von durchschnittlich 4,5 (range: 1-7). Bei neun Patienten mit mildem Krankheitsverlauf wurde keine CT durchgeführt. Der Mittelwert des Ranson Scores betrug 3 (range: 0-8).

Sechs Patienten verstarben im Laufe der Studie infolge der Komplikationen, die im Rahmen der Pankreatitis auftraten. Die Gesamletalität betrug somit 12 %. Die Zeitspanne vom Tag der Aufnahme bis zur Entlassung bzw. bis zum Exitus letalis betrug durchschnittlich $25,7 \pm 4,2$ Tage (range: 2-176 Tage).

3.2 Einteilung des klinischen Schweregrads mittels Ranson Score

Der Ranson Score spiegelt den klinischen Schweregrad wider (Tabelle 8). Der durchschnittliche Scorewert betrug drei Punkte. Sechs Patienten verstarben, was einer Letalität von 12 % der Studienpopulation entspricht. Die Zeit bis zur Entlassung bzw. bis zum Tod betrug im Mittel $25,7 \pm 4,2$ Tage (range: 2 – 176 Tage). Die Korrelation der Adipozytokinwerte bei Aufnahme mit klinischen Scoring-Systemen wurde mittels linearer Regressionsanalyse getestet:

Dabei zeigte sich eine positive ($r=0,4$) und signifikante ($p=0,013$) Korrelation zwischen den Resistinwerten bei Aufnahme und dem Ranson Score (Abb. 2),

während die Leptinwerte zum Aufnahmezeitpunkt nicht mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung korrelierten.

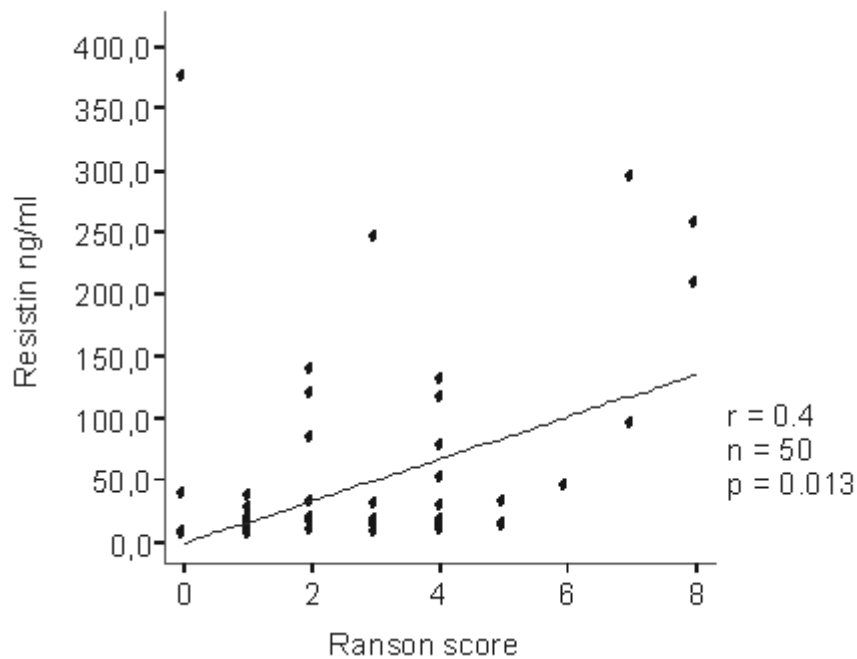


Abb. 2: Korrelation der Resistinwerte bei Aufnahme mit dem Ranson Score

3.3 Zusammenhang zwischen Adipozytokinwerten und Schröder Score

41 Patienten erhielten eine Computertomographie. Um einen Zusammenhang zwischen mittleren Adipozytokinwerten und dem CT-basierten Schröder Score zu überprüfen, wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt: Schröder Score ≤ 3 oder > 3 (Tabelle 10); neun Patienten mit einer milden Verlaufsform der Pankreatitis, die keine CT erhielten, wurden als eine separate Gruppe evaluiert.

41 Patienten, die eine CT (n=41) erhielten, hatten im Mittelwert einen Schröder Score von 4,5 Punkten (Tabelle 8). Tabelle 10 zeigt den Zusammenhang zwischen den Adipozytokinwerten bei Aufnahme und dem Schröder Score.

	Schröder Score ≤ 3	Schröder Score > 3	Signifikanz p	milde Pankreatitis	Signifikanz p
Resistin ng/ml (mean \pm SEM)	42,3 \pm 33,0 *	62,5 \pm 14,8 *	p=0,004 *	35,9 \pm 18,2 °	p=0,042 °
Leptin ng/ml (mean \pm SEM)	18,9 \pm 10,1	19,4 \pm 5,1	n.s.	17,5 \pm 4,7	n.s.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Adipozytokinkonzentrationen und Schröder Score-Untergruppen¹

Die mittleren Werte von Resistin zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren signifikant ($p=0,004$) höher bei Patienten mit einem Schröder-Score > 3 ($62,5 \pm 14,8$ ng/ml) im Vergleich zu Patienten mit einem Schröder-Score von ≤ 3 ($42,3 \pm 33,0$ ng/ml). Ebenso hatten Patienten mit milder Pankreatitis signifikant ($p=0,042$) niedrigere Resistin-Werte ($35,9 \pm 18,2$ ng/ml) als Patienten mit einem hohen Punktwert.

Im Gegensatz dazu zeigten die mittleren Leptinwerte zum Aufnahmezeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen.

3.4 Berechnung der Cut-off-Werte für Resistin in der Vorhersage von pankreatischen und peripankreatischen Nekrosen

Um die Hypothese zu prüfen, dass der Resistinwert bei stationärer Aufnahme das Potential hat, als positiv prädiktiver Marker für die Ausdehnung der pankreatischen und peripankreatischen Nekrosen zu fungieren, wurden die Werte am Aufnahmetag mit Hilfe der ROC-Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 und Tabelle 11 dargestellt. Wie graphisch in Abb. 3 gezeigt und in Tabelle 11 nochmals zusammengefasst wurde, ist Resistin in der Lage, Patienten mit einem Schröder Score > 3 im Vergleich zu Patienten mit einem Schröder Score ≤ 3 zu identifizieren. Trägt man die Sensitivität gegen die Spezifität der Resistinkonzentrationen am Aufnahmetag auf, berechnet sich eine AUC von 0,8 (Abb. 3), was als hochsignifikant bewertet wurde ($p=0,002$). Darüber hinaus zeigte die statistische Analyse der Resistinkonzentrationen bei Aufnahme, dass ein Cut-off-Wert von $> 11,9$ ng/ml einen positiv prädiktiven Wert

¹ * Schroeder score > 3 vs. Schroeder score ≤ 3 ; ° mild pancreatitis (no CT examination) vs. Schroeder score > 3

(PPW) von 89 % für die Vorhersage eines Schröder Scores von > 3. Dabei liegen die Spezifität bei 80 % und die Sensitivität bei 70 %.

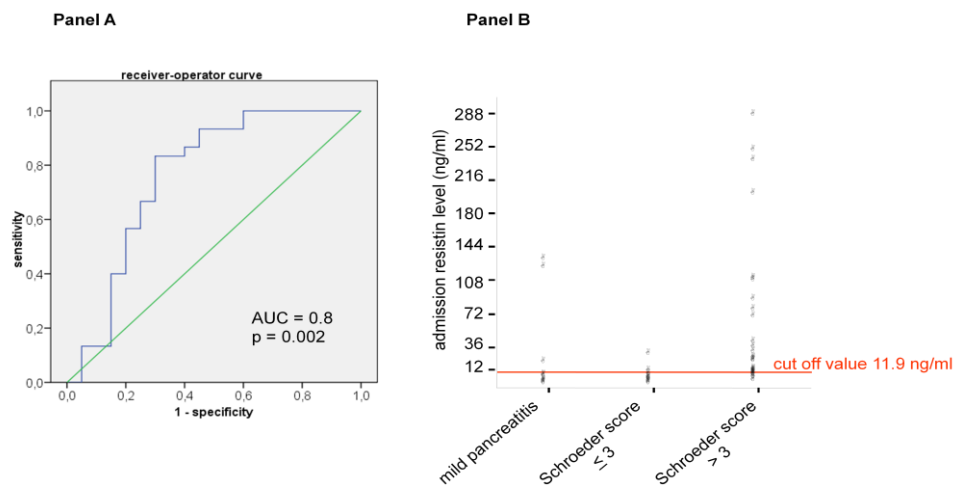


Abb. 3: ROC und AUC für Resistinkonzentrationen im Serum am Tag der Aufnahme zur Vorhersage eines Schröder-Scores > 3

Cut-off-Wert und PPV von Resistin sind in Tabelle 11 dargestellt. Im Gegensatz zu Resistin zeigt Leptin kein Potential zur Unterscheidung zwischen hohen und niedrigen Schröder Score-Werten (AUC < 0,5).

Resistin (am Aufnahmetag)	Sensitivität	Spezifität	AUC	Asymptotische Signifikanz	PPV	Cut off
Schröder Score > 3	80 %	70 %	0,8	p=0,002	89 %	11,9 ng/ml

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität, AUC, PPV, Cut-off-Werte und asymptotische Signifikanz von Resistinkonzentrationen am Tag der Aufnahme in der Vorhersage eines Schröder Scores > 3

3.5 Zusammenhang zwischen Resistinwerten und klinischen Endpunkten

Tabelle 12 fasst den Zusammenhang zwischen Resistinwerten bei Aufnahme sowie der Mittelwerte über 10 Tage und der 3-Monats-Überlebensrate bzw. dem Tod der Patienten zusammen. Patienten mit tödlichem Krankheitsverlauf innerhalb von drei Monaten nach Aufnahme hatten vielfach höhere (p=0,012) Resistinwerte am Tag 1 (Aufnahme) im Vergleich zu Patienten, die überlebten (148 ± 49,3 ng/ml vs. 45,1 ±

11,5 ng/ml). Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls für die Resistinkonzentration am Tag 10 ($126,3 \pm 57,4$ ng/ml vs. $29,4 \pm 4,9$ ng/ml).

Resistinwerte (MW± SEM)	Tod	3-Monats-Überlebensrate	Signifikanz p
Aufnahmewert Resistin (ng/ml)	$148,0 \pm 49,3$ *	$45,1 \pm 11,5$ *	p=0,012
10-Tage MW Resistin (ng/ml)	$126,3 \pm 57,4$ °	$29,4 \pm 4,9$ °	p<0,001

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Mittelwerten von Resistin bei Aufnahme sowie der Mittelwerte über 10 Tage und Tod bzw. 3-Monats-Überlebensrate bei 50 Patienten mit akuter Pankreatitis²

² Mean Values ± SEM sind dargestellt. Aufnahmewerte von Resistin wurden an Tag 1 (Aufnahme in die Klinik) und wiederholt über die ersten 10 Tage nach Aufnahme bestimmt (10-Tage mean Resistin).

4 Allgemeine Diskussion

4.1 Ätiologie der akuten Pankreatitis

In 50-70 % der Fälle liegt die akute Pankreatitis als biliäre Form vor [21]. Als ursächlich für die Entstehung der Entzündung sind dabei in erster Linie nicht makroskopisch sichtbare Gallensteine zu werten, sondern insbesondere Mikrolithiasis und biliärer Sludge. Ros et al. [22] konnten zeigen, dass sich bei 67-73 % der Patienten mit unbekannter Krankheitsursache mikroskopisch detektierbare Gallensteine nachweisen lassen. Diese Tatsache suggeriert, dass die kausale Rolle der Mikrolithiasis bei der Ätiologie der Pankreatitis unterschätzt wird. Lee et al. [23] bestätigten diese Annahmen in einer weiteren Studie: Sie konnten bei 74 % der Patienten mit als idiopathisch klassifizierter akuter Pankreatitis den Nachweis von biliärem Sludge erbringen.

Bei 30-40 % der Patienten mit akuter Pankreatitis findet sich als Ursache der Erkrankung ein Alkoholabusus in der Anamnese [24]. Der genaue Pathomechanismus ist bisher allerdings nicht hinreichend geklärt.

Weiter sind metabolische Ursachen bekannt: Eine Hypercalciämie, besonders im Rahmen eines Hyperparathyreoidismus (bei ca. 4 % der Patienten), kann ebenso eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse auslösen [25]. Dabei scheinen auch die Mutationen des SPINK- und des CFTR-Gens eine Rolle zu spielen. Die genauen Zusammenhänge bleiben bislang ungeklärt. Hyperlipidämien, vor allem sekundäre Formen, werden häufig bei Patienten mit akuter Pankreatitis gefunden. Als primär kausal ist nach aktuellem Wissensstand Typ I und IV zu werten. Bei diesem seltenen, autosomal-rezessiv vererbten Defekt des posthepatischen Lipoproteinase-Systems kommt es zu einem stark verzögerten Abbau der Chylomikronen. Diese beeinflussen die Rheologie auf negative Weise und führen zur Ischämie und Entzündung des Pankreasgewebes [26]. Serumtriglyzeridspiegel von mehr als 800 mg/dl gelten dabei als Risikofaktoren.

Infolge medizinisch indizierter therapeutischer oder diagnostischer Interventionen können akute Pankreatitiden auftreten, so beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen oder ERCPs (ca. 3 %). Dabei spielen verschiedene Risikofaktoren eine

Rolle: Hierzu zählen unter anderem Alter, weibliches Geschlecht und vorangegangene Post-ERCP-Pankreatitis [27].

Weiter kann eine akute Pankreatitis traumatisch bedingt sein, so z.B. infolge eines stumpfen Abdominaltraumas [28].

Auch sind bestimmte Medikamente wie Virostatika, Furosemid, Östrogene, Azathioprin und Tetrazykline als ätiologische Ursache in Betracht zu ziehen [29].

Als seltene Ursache werden kongenitale Fehlbildungen diskutiert. Im Zusammenhang mit Pankreas anulare wurde das Auftreten einer Pankreatitis beschrieben. Diese fehlende Fusion zwischen dorsalem und ventralem Pankreas findet sich bei ca. 6-10 % der Bevölkerung [30]. Auch eine Dysfunktion des Sphincter Oddi wird als ätiologische Ursache angegeben, wobei der genaue Pathomechanismus ungeklärt ist [31].

Bei der hereditären Form der akuten Pankreatitis zeigt sich eine klinische Manifestation bereits im vierten bis fünften Lebensjahr. Auch der Übergang in eine chronische Pankreatitis erfolgt früh. Ursache ist eine Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen PRSS1 [32] oder im SPINK1-Gen. Bisher sind drei Punktmutationen im PRSS1-Gen bekannt: R117H, N211, A16V. Diese verhindern die Inaktivierung von vorzeitig aktiviertem Trypsinogen und spielen daher bei der Entstehung der Autodigestion eine wesentliche Rolle [33]. SPINK-1 ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der die intrapankreatische Trypsinaktivität hemmt. Ist bei einer Mutation im entsprechenden Gen diese Funktion aufgehoben, steigt ebenfalls das Risiko für die Entstehung einer Pankreatitis [34]. Weiter sind Mutationen im CFTR-Gen bekannt. Sie verursachen eine Imbalance zwischen Proteasen und deren Inhibitoren. Folge ist eine vorzeitige Aktivierung von Verdauungsenzymen im Pankreas [35].

Als sehr seltene Ursache der Entzündung wird eine Infestation mit Parasiten wie *Ascaris lumbricoides* beschrieben [36]. Diese führen zum mechanischen Verschluss der Gallengänge. Auch diverse Viren können eine Pankreatitis auslösen, wie beispielsweise Hepatitisviren [37], Mumpsviren, Coxsackieviren und der HIV-Virus. Ebenso stellen Bakterien (Salmonellen, Legionellen, Mykoplasmen) und Pilze (*Aspergillus*) einen möglichen Krankheitsgrund dar [38].

In 10-30 % der Fälle kann keine Ursache detektiert werden [39].

4.2 Pathophysiologie der akuten Pankreatitis und der peripankreatischen Nekrose

Während vor einigen Dekaden die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis noch größtenteils ungeklärt war, wurden die ursächlichen Mechanismen der Krankheitsentstehung in den letzten Jahren weitgehend erforscht.

Physiologischerweise werden mehr als 20 Verdauungsenzyme in der pankreatischen Azinuszelle synthetisiert, die mit Ausnahme von Lipase und Amylase zunächst als inaktive Proenzyme vorliegen. Die Aktivierung erfolgt durch die Enterokinase im Dünndarmlumen. Als entscheidender initialer Schritt bei der akuten Pankreatitis kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung von Trypsinogen in der Drüse selbst. Aktives Trypsin wiederum wandelt kaskadenartig die meisten anderen Zymogene wie Proelastase, Phospholipase A₂, Carboxypeptidase und Chymotrypsinogen in ihre aktiven Formen um. Ursächlich für diese intrazelluläre Trypsinogenaktivierung ist Cathepsin B [40] oder eine pathologisch gesteigerte Autoaktivierung. Ist die azinäre Sekretion blockiert, kommt es zu einer Akkumulation von digestiven Zymogenen in der Azinuszelle. Die so entstehende Kolokalisation von Zymogenen und lysosomalen Hydrolasen wie Cathepsin B in intrazellulären Vakuolen führt zur vorzeitigen Aktivierung von Trypsinogen. Die zweite Theorie ist folgendermaßen begründet: Bereits unter physiologischen Bedingungen ist eine geringe Autoaktivierung vorhanden. Zum Schutz gegen diese finden sich im Pankreas sogenannte Proteaseinhibitoren wie SPINK-1, die aktives Trypsin inhibieren. Diese hemmende Kapazität ist jedoch bei gesteigerter Autoaktivierung überlastet. Folge ist eine Autodigestion des Pankreas durch Trypsin mit lokalen Parenchymnekrosen und zahlreichen systemischen Auswirkungen [41]. Trypsin und Chymotrypsin führen dabei zur Ödem- und Nekrosebildung. Elastase arrodiert Blutgefäße und verursacht so Blutungen. Lipase wandelt Triglyzeride in freie Fettsäuren um und ist für die Entstehung von Fettgewebnekrosen verantwortlich. Durch ihre Eigenschaft als Detergenzien

bewirken die TAGs zusammen mit Lysolecithin, das durch die Phospholipase A₂ aus Lecithin freigesetzt wird, eine Lyse der Zellmembran [42].

Trypsin stört außerdem das Zusammenspiel von Blutgerinnung und Fibrinolyse und führt so zur Verbrauchskoagulation, was wiederum Blutungen zur Folge hat. Weiter aktiviert Trypsin das Enzym Kallikrein, das seinerseits zur Kininfreisetzung und Vasodilatation mit Schock und möglichem Nierenversagen führt.

Die beschriebene Autodigestion ist die gemeinsame Endstrecke verschiedener ursächlicher Mechanismen, abhängig von der Ätiologie der Erkrankung. Auslöser der Entzündung sind meist Gallensteine oder Alkohol. In der Papilla Vateri eingeklemmte Gallensteine können eine Druckerhöhung im Pankreas verursachen mit nachfolgender Schädigung der Azinuszellmembran bzw. der duktaalen Epithelien. Folge ist eine intrapankreatische Enzymaktivierung [41,43]. Diesen Mechanismus beschrieb bereits Opie in der «Obstruktionstheorie» von 1901. Als zweite mögliche Ursache postulierte Opie den Reflux von Gallensäure in den Pankreasgang. Daraus resultiert eine Enzymaktivierung mit Andauung des Pankreasgewebes. Dies zeigte sich häufiger bei Patienten mit gemeinsamen Ausführungsgang von Pankreas und Gallenweg, was Opie als Common Channel Theorie veröffentlichte [44]. Alkohol als zweithäufigste Krankheitsursache wirkt zum Einen direkt zytotoxisch und fördert zum Anderen die Bildung eines proteinhaltigen Pankreassekrets, welches die Freisetzung der Verdauungsenzyme blockiert und dadurch die intrazelluläre Enzymaktivierung begünstigt. Darüber hinaus stört Alkohol das Gleichgewicht zwischen proteolytischen Enzymen und deren Inhibitoren, was wiederum zur Autodigestion der Drüse beiträgt [43].

Durch die Entzündungsreaktion im Pankreasgewebe infolge der Autodigestion kommt es zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB in den Azinuszellen, wodurch Chemokine freigesetzt werden [45]. Infolgedessen sezernieren weitere Immunzellen pro- und antiinflammatorische Zytokine – wie z.B. IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ und TNFα. Auch Prostaglandine, Leukotriene, PAF, freie Radikale und NO werden freigesetzt [41,46]. Diese Entzündungsmediatoren scheinen zur Entwicklung von Organkomplikationen im Zuge der Pankreatitis beizutragen

[45]. Die Sauerstoffradikale senken die Membranstabilität und führen zur weiteren Gewebeschädigung. Dadurch spielen sie bei der Progression von einer milden zu einer schweren Verlaufsform der Pankreatitis mit Multiorganversagen eine wichtige Rolle [41].

Als weiterer Pathomechanismus, insbesondere bei der Progression der Erkrankung, wird die Mikrozirkulationsstörung diskutiert. Für die Organschädigung verantwortlich sind dabei eine Verringerung des Blutflusses, Vasospasmen, Ödeme und Endothelläsionen sowie Thrombosen infolge Hyperkoagulation [41,47].

Auch Calcium scheint in der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis entscheidend Einfluss zu nehmen: Zum Einen aktiviert es Trypsin, zum Anderen führt eine hohe Konzentration zur Hyperstimulation der Azinuszelle und dadurch zu einer erhöhten Enzymproduktion [41]. Tierexperimentell führte eine intravenöse Zufuhr von Calcium zu dosisabhängigen morphologischen Pankreasschädigungen, zu einer Amylasenerhöhung und zur intrapankreatischen Trypsinogenaktivierung [48].

Durch die massive Flüssigkeitsexsudation in den Retroperitonealraum sowie durch Erbrechen, Blutung, Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität besteht die Gefahr der Entwicklung eines Volumenmangelschocks.

Entscheidend für die Prognose ist nicht nur die Ausdehnung der Nekrosen, sondern deren Superinfektion. Infizierte Areale stellen nämlich einen wichtigen Sepsisherde dar und erhöhen die Letalität. Die Bakterien gelangen vor allem aus dem Darm in das Pankreas. Auch eine Einwanderung über die Blutbahn ist möglich [49].

4.3 Klinik der akuten Pankreatitis

Das Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist ein akut einsetzender, dumpfer, kontinuierlicher gürtelförmiger Oberbauchschmerz, der typischerweise innerhalb von 15 bis 60 Minuten ein Maximum erreicht und über Tage anhält. Die Fortleitung des Schmerzes kann in alle Richtungen erfolgen, meist strahlt er in den Rücken aus. Schmerzfreiheit wird selten beobachtet, in der Regel in

Zusammenhang mit einer Schockreaktion oder einer ausgeprägten autonomen Neuropathie bei lange bestehendem Diabetes mellitus. Als Begleiterscheinungen finden sich häufig Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Tachypnoe [50]. Fieber in der Initialphase der Erkrankung ist Ausdruck der Zytokin-Sekretion. Geht die Entzündung über das Pankreas hinaus, resultiert in einigen Fällen eine Schocksymptomatik durch Flüssigkeitsverlust. Die Bauchdecke ist oftmals gespannt, was als Gummibauch bezeichnet wird. Die Darmgeräusche sind vermindert. Selten findet sich bei Patienten mit akuter Pankreatitis eine Gesichtsrötung, hervorgerufen durch vasoaktive Substanzen. Bei Affektion der Gallenwege weisen Patienten einen Ikterus auf. Als prognostisch ungünstig sind bläuliche, periumbilicale Verfärbungen – das sogenannte Cullen Zeichen – oder im Flankenbereich – Grey-Turner Zeichen – zu werten [51]. Bei schweren Krankheitsverläufen sind Aszites, Pleuraergüsse, Darm paresen und Meteorismus zu beobachten. Dabei kann es bis zum extrapancreatischen Organversagen kommen: Akutes Nierenversagen, ARDS, Sepsis und DIC sind beispielsweise möglich [24].

4.4 Laborchemische Parameter

Die akute Pankreatitis ist eine häufige und potentiell tödliche Entzündungsreaktion mit individuell unterschiedlichem klinischen Verlauf und Schweregrad. Umso wichtiger sind die frühe und sichere Diagnosestellung und eine zuverlässige Verlaufsbeurteilung. Nur so können schwere Verlaufsformen detektiert und adäquat behandelt werden. Im Folgenden diskutiere ich daher die wichtigsten laborchemischen Diagnostik- und Verlaufparameter im Rahmen einer akuten Pankreatitis.

Als Standardparameter zur Diagnostik der akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse hat sich die Lipase etabliert. Sie besitzt hohe Sensitivität und Spezifität sowie eine lange Nachweisbarkeit im Serum [52]. Jedoch sind falsch hohe Werte möglich, z.B. nach Heparin-gabe. Darüber hinaus liefert die Lipase keine Information bezüglich Prognose der Erkrankung, da es beispielsweise bei einer Totalnekrose des Pankreas zu einem Abfall des Enzyms kommen kann [53].

Alternativ zur Lipase wird die Amylase bestimmt. Der Nachweis ist technisch einfach, überall verfügbar und hat eine hohe Sensitivität [54]. Ein entscheidender Nachteil der Amylase ist ihre relativ niedrige Spezifität. So findet man eine Erhöhung des Enzyms nicht nur im Rahmen einer Pankreatitis, sondern auch bei Erkrankungen der Speicheldrüsen, bei Niereninsuffizienz, Ulcusperforationen, Mesenterialinfarkten, diabetischer Azidose und Verbrennungen sowie postoperativ [55]. Die Bestimmung der Isoamylasen von Pankreas, Speicheldrüsen und anderen Geweben wäre zwar spezifischer, hat allerdings bisher keinen Eingang ins klinische Routinelabor gefunden [56]. Falsch hohe Werte findet man bei Makroamylasämie, falsch niedrige bei Hyperlipidämie, da regelmäßig Interferenzen bei den Standardessays auftreten [2]. Abgebaut wird das Enzym nach ca. zwei Tagen über die Niere und das Retikuloendotheliale System. Daher ist die Amylase zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr als Verlaufsparemeter zu gebrauchen. Das Enzym zeigt keine Korrelation mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung [57].

Die gleichzeitige Bestimmung beider Enzyme bringt keinen diagnostischen Zugewinn [58].

Der wertvollste Einzelparameter zur Beurteilung der Schwere einer akuten Pankreatitis und vielfach als "Goldstandard" bezeichnet, ist nach wie vor das CRP (C-reaktive Protein) [10]. Seit es im Jahre 1930 erstmals von Tillet und Francis [59] im Serum von Pneumoniepatienten entdeckt wurde, hat das Akute Phase Protein immer mehr an Bedeutung gewonnen. CRP wird von der Leber nach Induktion durch Interleukine sezerniert und dient der Infektabwehr. Mit einer Latenzzeit von zwei bis drei Tagen findet sich ein deutlicher Anstieg im Serum, der eine Unterscheidung zwischen milder und schwerer Pankreatitis erlaubt [10]. Liegen Werte über 12-21 mg/dl vor, so deutet dies auf das Vorliegen einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis hin [7,10,60]. Der Nachweis des Entzündungsparemters ist schnell, preiswert und überall verfügbar. Allerdings ist eine Einschätzung der Schwere der Pankreatitis, wie bereits angedeutet, erst nach 48 Stunden möglich [10].

Einen weiteren Diagnoseparameter im Rahmen einer akuten Pankreatitis stellt Trypsinogen 2 i.S. und i.U. dar [61,62]. Es dient zur Einschätzung des Schweregrads besonders bei post-ERCP-Pankreatitis [63]. Eine Aussage über den Langzeitverlauf der Erkrankung sowie über Komplikationen ist jedoch nicht möglich. Das anionische Trypsinogen 2 im Serum steigt bei Pankreatitis stärker an als das kationische Trypsinogen 1 [64]. Ein schneller Test zum Nachweis des Enzyms im Urin ist verfügbar, hat sich im klinischen Alltag jedoch bisher nicht etabliert [65].

Das Trypsinogen activation peptide (TAP) ist ein aus acht Aminosäuren bestehender Anteil des Trypsinogens mit einem Molekulargewicht von 900 Da. Es wird bei der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin freigesetzt und zeigt einen schnellen Anstieg im Serum mit einem Maximum nach 24-48 Stunden. Es eignet sich daher zur frühen Prognoseeinschätzung. TAP ist das am meisten erforschte Aktivierungspeptid im Rahmen der Pankreatitis: Es ist krankheitsspezifisch, unabhängig von der Ätiologie und sowohl im Blut als auch im Urin nachweisbar. TAP ist nicht an Proteaseinhibitoren gebunden und wird mit dem Urin ausgeschieden [7].

Das CAPAP (Carboxypeptidase B activation peptide) i. U. und i.S. ist ein 10.000 Dalton schweres, stabiles Peptid, das aus pankreatischen Proenzymen freigesetzt wird [66,67]. Es stellt einen guten Marker für den Schweregrad der Pankreatitis dar, ist allerdings wegen seines raschen Abfalls nicht als Verlaufsparemeter geeignet [67].

Das PLAP (Phospholipase activation peptide), das sowohl von Pankreas als auch von Neutrophilen freigesetzt wird [68], erlaubt – wie Studien zeigen – eine Unterscheidung zwischen milder und schwerer Pankreatitis [69]. TAP allerdings lässt eine genauere Differenzierung zu als PLAP.

Trypsin 2- α_2 -Protein-Inhibitor-Komplexe zeigen ebenfalls eine gute Korrelation mit der Krankheitsschwere [70]. Jedoch findet sich auch bei Perforation und gastrointestinalen Barrierestörungen anderer Genese eine Erhöhung der Komplexe [71].

Des Weiteren spielen auch Zytokine als Prognose- und Verlaufsparemeter der Pankreatitis eine wichtige Rolle. Zytokine sind Proteine mit geringem Molekulargewicht, welche die Produktion von Akute Phase Proteinen in der Leber stimulieren. Sie haben ein breites Wirkungsspektrum, das sie bereits in kleinen Konzentrationen vollständig entfalten. IL-1 [72], TNF α [73] und PAF [74] stellen Marker für die Krankheitsprogression dar, während IL-2, IL-6 [75], IL-8 [76] und IL-10 [9] eine Einschätzung der Schwere der Entzündung des Pankreas erlauben. Zytokine zeigen einen maximalen Anstieg bereits nach 12-24 Stunden und sind somit zu einem frühen Krankheitszeitpunkt dem CRP überlegen.

Auch die PLA₂ (Phospholipase A₂) stellt einen bedeutenden Parameter bei der Pankreatitidiagnostik dar, da es sowohl bei intra- und extrapancreatischen Nekrosen als auch bei systemischen Komplikationen der Pankreatitis wie SIRS eine wichtige Rolle spielt. Es werden zwei Typen unterschieden: Die PLA₂ Typ I ist ein pankreatisches Verdauungsenzym, die PLA₂ Typ II wird von aktivierten Neutrophilen außerhalb der Bauchspeicheldrüse sezerniert [77]. Während Typ I keinen prognostischen Wert aufweist, ist mittels PLA₂ II eine Differenzierung zwischen mildem und schwerem Krankheitsverlauf möglich [75]. Die Konzentration der PLA₂ Typ II korreliert außerdem mit der Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis eine Superinfektion entwickeln [78]. Sensitivere Ergebnisse kann man erzielen, wenn anstelle der Konzentration im Serum die katalytische Aktivität des Enzyms bestimmt wird [77].

Studien über die PMN Elastase (polymorphonuclear cell elastase) zeigen ebenfalls vielversprechende Ergebnisse. Das Enzym wird im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion aus polymorphkernigen Granulozyten freigesetzt und hydrolysiert Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren. Eine Erhöhung des Enzyms zeigt mit einem PPW > 90 % eine schwere Verlaufsform der Pankreatitis an [79].

Die Ribonuklease ist ein intrazelluläres Enzym. Nur wenn Gewebnekrosen entstehen, gelangt es in den systemischen Kreislauf. Damit stellt es einen spezifischen Parameter für die Beurteilung pankreatischer Nekrosen dar. Allerdings hat die Ribonuklease bisher im klinischen Alltag noch keine Anwendung gefunden [80].

Der Hämatokrit weist im Rahmen der Pankreatitisiagnostik einen hohen PPW auf: Bei Werten $> 43\%$ bei Männern und $> 39,2\%$ bei Frauen ist das Vorliegen einer akuten Pankreatitis sehr wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu schließen normale Hämatokritwerte eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse nahezu aus [81].

Lankisch et al. [82] schlugen Methämalbumin als weiteren Prognoseparameter vor. In ihrer Studie zeigten sich gute Korrelationswerte allerdings nur für leichte Verlaufsformen.

Ein weiterer Marker für die Schwere der Erkrankung ist Calcium. Im Rahmen der Entzündungsreaktion steigt die Gefäßpermeabilität an, was eine Verschiebung von zirkulierendem Calcium in den EZR zur Folge hat. Daher fällt der Calciumspiegel im Serum ab. Die erhöhte vaskuläre Permeabilität ist ein pathophysiologisches Ereignis, das oftmals einem Organversagen vorausgeht. Dieser Zusammenhang erklärt, warum Calcium als Prognosefaktor eine tragende Rolle zukommt [9]. Konzentrationen $< 7,5$ mg/dl im Serum sprechen für eine komplizierte Verlaufsform der Pankreatitis [83,84]. Allerdings ist das Auftreten einer Hypocalcämie nicht pankreasspezifisch, sondern kann beispielsweise auch durch ein perforiertes gastroduodenales Ulcus verursacht werden [85].

Auch Blutglucosewerte haben zur Beurteilung des Schweregrades an Bedeutung gewonnen. Eine Hyperglycämie > 125 mg/dl zeigt mit hoher Sensitivität (83 %) und hohem PPW (92 %) eine nekrotisierende Pankreatitis an [86].

Bei Patienten mit akuter Pankreatitis findet sich eine Erhöhung der Serumkonzentration von SGOT und LDH häufiger als bei Patienten mit anderen intraabdominellen Prozessen [56].

Procalcitonin ist das 116 Aminosäuren lange Propeptid von Calcitonin. Es ist ein Marker für bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen sowie für einen septischen Krankheitsverlauf [87]. Besonders zu einem frühen Zeitpunkt der Pankreatitis erlaubt Procalcitonin die zuverlässige Differenzierung zwischen einer milden und einer schweren Verlaufsform und korreliert darüber hinaus mit der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Nekrosensuperinfektion [88].

Das SAA (Serum Amyloid A) aus der Familie der Apolipoproteine wird als Marker zur Schweregradeinschätzung diskutiert. Es wird in erster Linie von der Leber synthetisiert und durch Zytokine im Rahmen einer Akute Phase Reaktion freigesetzt. Da aber die definitive Rolle des Proteins bisher ungeklärt ist, sind weitere Studien nötig, um den Stellenwert von SAA diskutieren zu können [89].

Unklar ist auch die Rolle der Adhäsionsmolekülen ICAM-1 und E-Selectin. Die Konzentrationen sind bei schwerer nekrotisierender Pankreatitis erhöht. Allerdings müssten noch weitere Studien durchgeführt werden, um ICAM-1 und E-Selectin als Prognosemarker der akuten Pankreatitis zu etablieren [90].

Zeigen Patienten Hinweise auf ein Multiorganversagen, so kann mit einem schweren und potentiell tödlichen Krankheitsverlauf gerechnet werden [91].

Tabelle 13 fasst diese Zeichen zusammen:

Zeichen von Organversagen	Parameter
Schock	$RR_{svs} < 90$ mmHg
Pulmonale Insuffizienz	$P_aO_2 < 60$ mmHg
Niereninsuffizienz	Krea > 177 μ mol/l
GI-Blutung	Volumen > 500 ml/24h

Tabelle 13: Zeichen von Multiorganversagen bei akuter Pankreatitis und entsprechende Parameter³

4.5 Entwicklung des Ranson Scores als klinisch prädiktives Scoring-System

Die Pankreatitis ist eine potentiell tödliche Erkrankung, die sich klinisch zum Teil sehr unterschiedlich präsentieren kann. Um eine einheitliche Einteilung der akuten Pankreatitis zu begründen, wurden international anerkannte Bewertungskriterien erarbeitet. Die derzeit aktuelle Atlanta Klassifikation von 1992 (Tabelle 14) berücksichtigt dabei Früh- und Spätkomplikationen der Erkrankung.

³ In Anlehnung an [56]

		Häufigkeit	Letalität
Leichte akute Pankreatitis	- minimale Organdysfunktionen - komplikationsloser selbstlimitierender Verlauf	80 %	1 %
Schwere akute Pankreatitis	- Multiorganversagen - lokale Komplikationen wie Nekrosen, Abszesse oder Pseudozysten	20 %	15-20 %

Tabelle 14: Atlanta Klassifikation

Zur Abschätzung von Schwere und Prognose der akuten Pankreatitis kommt Scoring-Systemen eine große Bedeutung zu. Sie ermöglichen eine initiale Einschätzung der Krankheitsschwere, eine adäquate Behandlung und einen Vergleich von Krankheitsverläufen im Rahmen von Studien.

Ranson et al. [19] stellten 1974 erstmals ein Scoring-System zur Klassifizierung des Schweregrades der akuten Pankreatitis vor. Dieses ist im klinischen Alltag weit verbreitet. Einbezogen werden bei diesem Score elf prognostisch ungünstige Parameter, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Für jedes positive Kriterium wird ein Punkt vergeben. Am Tag der Diagnosestellung werden Leukozytenzahl, Blutzucker, LDH, GOT und Alter bewertet. Sechs weitere Parameter, nämlich Hämatokrit, BUN, Serumcalcium, arterieller pO₂, Basendefizit und Volumendefizit, werden 48 Stunden nach stationärer Aufnahme erfasst. Ein Score von > 3 spricht für eine schwere Verlaufsform der Pankreatitis.

Der prognostische Nutzen dieses Scores wurde vielfach diskutiert: Da der Score erst nach 48 Stunden aussagekräftig ist, dient er nicht zur frühen Schweregradeinschätzung der akuten Pankreatitis. Als weiteren Kritikpunkt führten Agarwal et al. [84] die Unterteilung in biliäre und Alkohol-induzierte Verlaufsform an, da die Differenzierung nicht immer problemlos möglich sei. Banks [91,92] hält dieses Klassifikationssystem für aussagekräftig im Bereich von Scorewerten < 3 sowie > 5, nicht jedoch für Werte dazwischen. Viele Studien und Reviews stellen übereinstimmend fest, dass der Ranson Score einen zuverlässigen Vorhersagewert für Outcome und mögliche Komplikationen darstellt [3,4,5,93]. Nach diesem ersten Klassifikationssystem wurde eine Vielzahl weiterer Scores

entwickelt, die laut Fan et al. [94] keinen erheblichen Zugewinn in Bezug auf den prognostischen Vorhersagewert erbringen.

4.6 Entwicklung des Schröder Scores als CT-basiertes prädiktives Scoring-System

Die Computertomographie hat im Rahmen der Diagnostik und Klassifikation der akuten nekrotisierenden Pankreatitis immer mehr an Bedeutung gewonnen. Sie ermöglicht die morphologische Darstellung intra- und peripankreatischer Veränderungen im Rahmen der Entzündung sowie möglicher Komplikationen, wie beispielsweise Abszesse, Pseudozysten und pathologische Flüssigkeitsansammlungen. Basierend darauf wurden verschiedene prädiktive Scoring-Systeme entwickelt. Ich möchte im Folgenden den Schröder Score darstellen.

Die extrapancreatische Ausdehnung der Entzündung wird durch die anatomische Lokalisation im Schröder-Score [6] beurteilt. Für jedes positive Kriterium wird ein Punkt vergeben und anschließend die Summe gebildet. Der Maximalscore beträgt sieben (Tabelle 2).

Schröder et al. [6] konnten zeigen, dass Patienten ohne peripankreatische Krankheitsausdehnung keine Komplikationen in Folge der Pankreatitis entwickelten, während hohe Scorewerte für das Vorliegen einer nekrotisierenden Pankreatitis sprachen. Diese ist mit einer hohen Komplikationsrate und einer Letalität von bis zu 10 % verbunden.

Computertomographisch-basierte Diagnostik und Staging werden in der Regel frühestens 48 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik durchgeführt, da sich die Nekrose innerhalb der ersten 12 bis 48 Stunden entwickelt und folglich zu einem früheren Zeitpunkt nicht mit adäquater Genauigkeit detektiert werden kann [95,96].

Dass CT-Befunde die morphologischen Korrelate treffend beschreiben, beweisen Block et al. [97], indem sie chirurgisch die Bestätigung erbrachten. Die Computertomographie zeigte das Vorliegen von Nekrosen mit einer Genauigkeit von 87 % - einer Sensitivität von 100 % bei einer ausgedehnten Nekrose und ca.

50 % bei kleinen nekrotischen Arealen - sowie einer Spezifität von 100 % an. Dadurch konnte der hohe Stellenwert des CTs im Rahmen der Klassifikation einer akuten Pankreatitis untermauert werden. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erbrachten Bradley et al. [98].

Der prognostische Wert CT-basierter Scores wurde in vielen Studien belegt [6,99-105]. In Bezug auf besseres Outcome waren die CT-Scores den bewährten Klassifikationssystemen sogar überlegen. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Chatzicostas et al. [93], die der Computertomographie in der Prognoseabschätzung einen hohen Stellenwert zuwiesen, da CT-basierte Klassifikationssysteme in einigen Fällen sogar bessere Vorhersagen ermöglichten als fundierte klinische Scores wie Ranson und APACHE-II. Ranson hob als weiteren Vorteil hervor, dass die gute Darstellung der Anatomie zusätzliche morphologische Informationen lieferte [54]. Eine damit ermöglichte frühe Erkennung von Komplikationen trägt zudem zur Senkung der Mortalitätsrate bei akuter Pankreatitis bei [106].

Eine Aussage über das Vorliegen einer Superinfektion kann allerdings nicht mittels CT getroffen werden.

Zu den Nachteilen dieser Scoring-Systeme zählen die Strahlenbelastung durch die radiologische Diagnostik sowie mögliche Nebenwirkungen der KM-Applikation, wie beispielsweise allergische Reaktion und akutes Nierenversagen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Computertomographie die Methode der Wahl zur Darstellung der Ausdehnung von Organveränderungen und Komplikationen im Rahmen der akuten nekrotisierenden Pankreatitis ist.

In Hinsicht auf Prognoseeinschätzung und Schweregradeinteilung ist der Schröder Score ein zuverlässiger Parameter [56].

4.7 Rolle der Nekrose

Die Mehrheit der Patienten mit akuter Pankreatitis weist eine milde, ödematöse Verlaufsform auf. Die Mortalität liegt dabei unter 1 %. Ein kleiner Teil von 3-5 % der Erkrankten entwickelt allerdings eine nekrotisierende Pankreatitis, die mit einer Sterblichkeit von 10-50 % [4,83,84,91,92,95,107] assoziiert ist. Dies impliziert, dass die Entstehung einer Nekrose des Pankreasparenchyms, vor allem aber die des peripankreatischen Gewebes entscheidenden Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Erkrankung hat. Die Nekrose entsteht innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der klinischen Symptomatik und kann von der Drüse auf das peripankreatische Fettgewebe sowie auf den Peritoneal- und Retroperitonealraum übergreifen. Auch eine Affektion viszeraler Strukturen ist möglich. Die „Atlanta Klassifikation“ [4] unterscheidet dabei sterile Nekrose, infizierte Nekrose und Abszess. Während in den ersten zwei Wochen der nekrotisierenden Pankreatitis SIRS das klinische Bild bestimmt, kommt es im weiteren Verlauf zur Reabsorption des nekrotischen Gewebes oder aber zur Superinfektion mit Gefahr eines septischen Schocks und Multiorganversagens [108]. Dabei zeigt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Multiorganversagens sowohl Korrelationen mit der Nekroseausbreitung als auch mit dem Vorliegen einer Superinfektion der betroffenen Areale. Eine solche Infektion des nekrotischen Gewebes findet sich in 40-70 % der Fälle, abhängig von der Dauer der Erkrankung und der Nekroseausdehnung. Sie geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher [109]: So fanden Beger et al. [95] bei einer infizierten Nekrose, die mehr als 50 % des Drüsenparenchyms betrifft, eine Mortalitätsrate von 67 %. Eine Abhängigkeit von der Zeit wurde ebenfalls nachgewiesen: Die Infektionsrate beträgt eine Woche nach Symptombeginn 24 %, nach zwei Wochen liegt sie bei 36 % und nach drei Wochen bei 71 % [110]. Bezüglich des Infektionswegs werden folgende Möglichkeiten unterschieden: In erster Linie erfolgt die Übertritt der Bakterien auf das Pankreas aus dem Darm. Weiter werden hämatogene, kanalikuläre und deszendierende Translokationen beschrieben. Retrospektive Studien zeigen, dass etwa 80 % der Todesfälle im Rahmen einer Pankreatitis auf septische

Komplikationen infolge einer Superinfektion der Pankreasnekrose zurückzuführen sind [95,111]. Das Erregerspektrum reicht dabei von gram-negativen Keimen aus dem Darm wie E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus und Klebsiellen spp., bis hin zu gram-positiven Bakterien wie Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis und Enterokokken [112]. Durch gezielte und schnelle Diagnosestellung, neue Therapien und verbessertes Verständnis für die Pathophysiologie der Nekroseentwicklung konnte im Laufe der letzten zehn Jahre das Outcome der Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis deutlich verbessert werden [4,83,84,91,92,95,107].

4.8 Das Fettgewebe als endokrine Drüse

Im Zuge neuer Forschungsergebnisse ist dem Fettgewebe eine immer größere Bedeutung beigemessen worden. Während noch vor einigen Jahren seine Funktion fast ausschließlich in der Speicherung von Energiereserven in Form von Triglyceriden gesehen wurde, ist heute bekannt, dass dem Fettgewebe auch im Rahmen von endokrinologischen Prozessen eine tragende Rolle zukommt.

Das Fettgewebe besteht aus Adipozyten, die in ein lockeres Fasergerüst eingebaut sind.

Fettzellen werden in braune und weiße Adipozyten unterteilt, die sich in Aufbau und Funktion unterscheiden. Während weiße Adipozyten eine große, mit Lipiden gefüllte Vakuole aufweisen (univakuolär), enthalten braune Fettzellen mehrere kleine Fetttropfen (plurivakuolär).

Reich vaskularisiertes braunes Fettgewebe findet sich vor allem bei Neugeborenen und bildet sich im Alter bis auf lokale Depots und disseminierte Zellansammlungen im weißen Fettgewebe zurück [113]. Die wesentliche Funktion der braunen Adipozyten besteht in der Thermogenese nach der Geburt. Diese wiederum dient der Thermoregulation im Sinne einer zitterfreien Wärmebildung und der Regulation der Energiehomöostase. Die Aktivierung der Lipolyse erfolgt durch das sympathische Nervensystem. Die dabei entstehende Energie in Form eines H^+ -Gradienten wird jedoch nur zum Teil zur ATP-Bildung verwendet. Deshalb sind in hoher Zahl Mitochondrien vorhanden, in deren innerer Membran

Thermogenin bzw. UCP1 eingebaut ist. Diese H⁺-Kanäle wirken als Entkopplungsproteine, damit statt ATP Wärme produziert wird. Die frei werdende Wärme wird an das Blut abgegeben und so im Organismus verteilt. Auch im braunen Fettgewebe findet in geringem Maße Zytokinproduktion statt, wie z.B. die Bildung von Resistin und Angiotensinogen [114].

Den Großteil des menschlichen Fettgewebes stellt das weiße Fettgewebe dar. Es kommt ubiquitär im lockeren Bindegewebe vor und hat vielfältige Funktionen. Durch seine Eigenschaft als Lipidspeicher dient es der thermischen Isolation des Körpers. Als Baufett ist weißes Fettgewebe unter anderem an Handteller, Fußsohle, Orbita und im Wangenbereich eingelagert. Darüber hinaus finden sich weiße Adipozyten auch subkutan als Speicherfett. Von dort werden Triglyceride bei mangelnder Kalorienzufuhr freigesetzt. Neben diesen klassischen Funktionen hat das weiße Fettgewebe auch als endokrines Organ große Bedeutung. 1994 wurde mit der Entdeckung des Adipozytokins Leptin, die Rolle des Fettgewebes als endokrine Drüse erstmals neu definiert [115]. Heute sind über 50 weitere Hormone bekannt, die im Fettgewebe produziert werden, darunter Adiponectin [116], Visfatin [117], Resistin [118], Omentin [119] und Cartonectin [120]. Darüber hinaus werden auch Zytokine wie IL-6 [121] und TNF [122] sowie Akute-Phase-Proteine (PAI-1, Haptoglobin, Serum Amyloid A) [123] von weißen Adipozyten gebildet. Über diese Botenstoffe und auch über TLRs auf der Adipozytenoberfläche tritt das Fettgewebe in Interaktion mit dem Immunsystem [17]. Das Fettgewebe hat durch die oben genannten Adipozytokine Auswirkungen auf zahlreiche hormonelle Prozesse: Energiehomöostase, Angiogenese, Blutdruck, Reproduktion, Nahrungsaufnahme, Insulinsensitivität, Hämostase und weitere endokrine und immunologische Abläufe werden durch die Fettgewebshormone entscheidend beeinflusst [14].

Die Mehrheit dieser Substanzen trägt darüber hinaus zur Entstehung von Adipositas-assoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen bei. Ist das viszerale Fett im Rahmen einer Adipositas vermehrt, steigt die Produktion von inflammatorischen Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen. In diesem Zusammenhang gehen Forscher davon aus, dass bei Übergewicht eine geringe

chronische Entzündungsreaktion stattfindet [124,125]. Diese könnte zur Entstehung von Insulin-Resistenz und metabolischem Syndrom beitragen [125,126]. Allerdings ist noch nicht ins Detail erforscht, ob es sich dabei um eine generalisierte oder lokale Entzündungsreaktion handelt und ob die Zellen ausschließlich aus dem Fettgewebe freigesetzt werden. Weiter wurde gezeigt, dass die erhöhte endokrine und parakrine Aktivität im Rahmen einer Adipositas wesentlichen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse, Erkrankungen von Leber und Gallenblase sowie auf die Entstehung respiratorischer Dysfunktionen nimmt [127].

Im Rahmen der akuten Pankreatitis ist Adipositas mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung assoziiert. Autopsie-Studien zeigen, dass ein großer Teil von Patienten mit Pankreatitis übergewichtig war [128]. Bei adipösen Patienten fanden sich ausgedehntere peripankreatische Nekrosen als bei Untersuchten mit normwertigem BMI [129]. Lankisch et al. [130] zeigten darüber hinaus, dass die Inzidenz von extrapancreatischen Komplikationen bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten signifikant erhöht ist. Aufgrund verschiedener Studien, die einen solchen Zusammenhang belegen, schlagen Johnson et al. vor, den APACHE-II-Score durch den BMI zum APACHE-O-Score zu ergänzen [131]. So könnte das Outcome der Patienten mit größerer Genauigkeit eingeschätzt werden.

Bei der akuten Pankreatitis spielt vor allem das viszerale Fettgewebe eine wichtige Rolle [12]. Im Rahmen der peripankreatischen Fettgewebsnekrose kommt es zur Freisetzung einer großen Menge an Adipozytokinen [18]. Diese haben ihrerseits Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme und könnten auf die Entwicklung eines schweren Krankheitsverlaufs Einfluss nehmen.

Würden Adipozytokine wie Resistin und Leptin in das klinische Routinelabor Eingang finden, könnten diese als Prognoseparameter und Marker für die Ausdehnung peripankreatischer Fettgewebsnekrosen etabliert werden.

4.9 Das Adipozytokin Resistin

4.9.1 Biologische Grundlagen

Resistin, auch als FIZZ3 bezeichnet, ist ein 12,5 kDa schweres, zysteinreiches Peptidhormon [132]. Zusammen mit drei weiteren Proteinen, RELM α , β und γ , bildet Resistin eine Familie, die am C-terminalen Ende elf Zysteinreste aufweist [133]. Das Adipozytokin bildet Oligodimere und zirkuliert in verschiedenen Isoformen im Serum. Dabei beeinflussen Struktur und Art der Bindung die biologische Aktivität des Hormons [134].

Im Tiermodell konnte das Hormon im weißen Fettgewebe [135], in der Hypophyse [136] und in Langerhans Zellen [137] nachgewiesen werden. Beim Menschen wurde Resistin darüber hinaus in der Plazenta und in pankreatischen Inselzellen gefunden [138,139]. Das Peptidhormon wird von Fettzellen – sowohl von Prä- als auch von reifen Adipozyten – sezerniert, und zwar in Abhängigkeit von der Fettleibigkeit [132]. Die physiologische Konzentration des Adipozytokins ist im abdominalen Fettgewebe höher als im subkutanen [140]. Resistin wird außerdem von Monozyten, Makrophagen und Knochenmarkszellen produziert [141].

Die Konzentration im Serum liegt zwischen 7 und 22 ng/ml. Erhöhte Konzentrationen findet man bei Adipositas, Entzündungsreaktionen sowie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ II [142].

Die Resistinexpression wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: Hyperglykämie, Dexamethason und LPS erhöhen die Freisetzung aus weißem Fettgewebe [143]. Hingegen wird sie inhibiert durch Insulin [143], TNF α [144], TZDs (Thiazolidindionen) [145], Adrenalin [146], Somatotropin und Endothelin-1 [147].

4.9.2 Wirkung

Resistin wurde im Jahre 2001 erstmals durch Steppan et al. [132] beschrieben und bedeutet resistance to insulin. Seither wird seine klinische und physiologische Rolle in zahlreichen Studien diskutiert und untersucht.

Resistin spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen biologischen Prozessen.

Im Rahmen des Fettstoffwechsels kommt dem Hormon große Bedeutung zu. Es ist vor allem durch seine Insulin-antagonisierende Wirkung bekannt: Resistin steigert die Glucosefreisetzung aus der Leber und hemmt hingegen die Freisetzung aus Muskulatur und Fettgewebe. Des Weiteren wird die Aufnahme von Glucose in Muskel und Fettgewebe gesenkt. Daraus resultiert eine Insulin-Resistenz in der Skelettmuskulatur [15]. Deswegen wird ein Zusammenhang zwischen der Adipozytokinkonzentration im Serum und Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II diskutiert. Die Studienlage dazu ist allerdings nicht eindeutig [15].

Darüber hinaus nimmt Resistin Einfluss auf Entzündungsprozesse und das Immunsystem, besonders im Bereich des Magen-Darm-Trakts: Nukleotidpolymorphismen [148] und unterschiedliche Bindungsstrukturen [149] beeinflussen dabei entscheidend die Auswirkungen des Adipozytokins auf inflammatorische Prozesse. Weiter wurde gezeigt, dass intestinale Epithelzellen bei Entzündungen Resistin mRNA freisetzen, was die Wirkung des Hormons auf Entzündungsvorgänge weiter bestätigt.

Auch im Rahmen der KHK scheint Resistin als inflammatorischer Marker eine wichtige Rolle zuzukommen. Resistin erhöht zum Einen die Freisetzung von Endothelin-1 und steigert zum Anderen die Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen. Somit zeigt das Adipozytokin am Endothel proinflammatorische Effekte [150]. Einen weiteren Hinweis auf den Einfluss von Resistin auf kardiovaskuläre Funktionen liefern Lubos et al. [151]: Sie wiesen erhöhte Resistinkonzentrationen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt nach. Die Patienten dieser Studie zeigten darüber hinaus eine moderate Korrelation von Resistinkonzentration im Serum mit der Letalität infolge der kardiovaskulären Erkrankung. Allerdings sollte die

genaue physiologische und pathophysiologische Rolle des Hormons in weiteren Studien geklärt werden.

In vitro zeigte Resistin eine Adipogenese-hemmende Wirkung [152]. Bisher wurden jedoch keine Studien veröffentlicht, die diesen Zusammenhang in vivo untersuchen.

4.9.3 Resistin und Pankreatitis

Bei der akuten Pankreatitis kommt dem Adipozytokin Resistin vor allem im Rahmen der Fettgewebsnekrose eine tragende Rolle zu. Das Peptidhormon wird sowohl in Adipozyten als auch in Monozyten, die infolge der Entzündungsreaktion in Fettgewebsnekrosen einwandern, exprimiert. Das Hormon ist folglich Indikator sowohl für die Fettzellnekrose als auch für die Monozytenaktivität. Daher könnte Resistin das Potenzial haben, als dualer Marker zu fungieren und könnte mit dieser Eigenschaft einen geeigneten Parameter für die Detektion einer monozyten-infiltrierten Fettgewebsnekrose und damit der peripankreatischen Nekrose darstellen. Dass Resistin eine Rolle bei akuter Pankreatitis spielt, postulierten auch Lesniowski et al. im Jahr 2007 [153]: Sie beschrieben Resistin als zusätzlichen diagnostischen Marker im Rahmen der Entzündungsreaktion. Die Bedeutung des Adipozytokins als Marker für die Nekrose wurde in der Studie jedoch nicht diskutiert. Eine Korrelation zwischen Resistin und peripankreatischen Fettzellnekrosen beschrieben erstmals Schäffler et al. [18] in einer Pilotstudie. Um das Potential von Resistin als prognostischen Fettzellmarker bei akuter Pankreatitis zu untermauern, wurde in der aktuellen Studie mit nun größerer Studienpopulation erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung bzw. der Ausdehnung der peripankreatischen Nekrosen und der Höhe der Resistinkonzentration im Serum untersucht.

4.10 Das Adipozytokin Leptin

4.10.1 Biologische Grundlagen

Das Peptidhormon Leptin wurde erstmals im Jahr 1994 beschrieben. Der Name stammt aus dem Griechischen und bedeutet schlank (griech. leptos), was in seiner zuerst gefundenen Funktion als Sättigungsfaktor begründet liegt [154].

Gebildet wird das 16 kDa schwere, nicht-glykosylierte Peptidhormon vor allem von weißen Adipozyten [115,155]. Durch seine langkettige vierfache Helix weist Leptin große Strukturhomologie zu Zytokinen der Typ I Superfamilie auf, wie z.B. IL-3, Prolaktin und Wachstumshormon.

Das Protein wird codiert durch das ob-Gen (obese-Gen) [156], das erstmals bei Mäusen auf Chromosom 6 entdeckt wurde. Die Expression wird dabei über verschiedene Faktoren reguliert: Nahrungsaufnahme und die damit verbundene Insulinfreisetzung bewirken eine Erhöhung des Leptinspiegels, analog dazu führt ein verminderter Seruminsulinspiegel zur Hemmung der Hormonfreisetzung [157-159]. Gehemmt wird die Transkription des Gens außerdem durch Glukokortikoide [160,161] und Testosteron [162]. Hingegen führen Östrogen [163] und inflammatorische Prozesse zu einer Steigerung der Leptinkonzentration im Serum, so z.B. Infektionen, Sepsis und Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF α [164-168].

4.10.2 Wirkung

Leptin war ursprünglich vor allem durch seine Bedeutung in der Regulation der Nahrungsaufnahme bekannt [154,163]. Es regt den Energieumsatz an [169] und wirkt im Hypothalamus appetitzügelnd [170]. Der negative Rückkopplungskreis ist bei Adipositas gestört. Dieser Zusammenhang wurde in Tierversuchen nachgewiesen: Besteht ein Mangel oder Wirkungsverlust von Leptin, beispielsweise in Folge von Mutationen am Leptin-Rezeptor oder im ob-Gen selbst, so entwickeln Nagetiere starkes Übergewicht. Meist ist die Adipositas aber nicht auf einen Gendefekt zurückzuführen, sondern auf eine Leptin-Resistenz. Leptin ist dann zwar in höheren Konzentrationen als bei normalgewichtigen Personen im Serum vorhanden, kann aber seine Wirkung nicht entfalten [171].

Die Hormonkonzentration korreliert dabei eng mit der Masse an Fettgewebe bzw. dem BMI-Wert [172].

Im Zuge weiterer Forschungsarbeiten wurden noch zahlreiche weitere Wirkungen des Adipozytokins gefunden.

So reguliert Leptin die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse auch in Bezug auf die Hormonfreisetzung. TSH-Sekretion wird durch Leptin gehemmt [173]. Ebenso inhibiert das Hormon die Freisetzung von Glukokortikoiden [174]. Gezeigt wurde, dass Leptin die Sekretion von LHRH im Hypothalamus, sowie der Hormone LH und FSH in der Hypophyse stimuliert und so zur Einleitung der Pubertät beitragen könnte [175-177].

Leptin scheint die Reproduktion auch dadurch zu beeinflussen, dass es Signale über ausreichende Fett- und Energiereserven an das Gehirn weiterleitet und dadurch das Einsetzen der Pubertät beschleunigt [178].

Auch in der Diabetesforschung nimmt das Hormon eine zentrale Stellung ein, seit Forscher herausfanden, dass Leptin die Insulinfreisetzung hemmt [179,180]. Infolge der Leptinresistenz kann es zu einer vermehrten Insulinproduktion kommen, was zu einer Insulinresistenz bei Übergewichtigen und somit zum Adipositas-assoziierten Typ II Diabetes mellitus führen kann [179].

Weiter sei die stimulierende Wirkung von Leptin auf Hämatopoese [181,182] und Angiogenese [181-185] festzuhalten. Ein möglicher Einfluss auf die fetale Entwicklung wird ebenfalls diskutiert [186,187].

Auch im Rahmen von Entzündungen und infektiösen Prozessen steigt der Leptinspiegel an, was eine Wechselwirkung zwischen dem Adipozytokin und dem Immunsystem nahe legt. Ein Zusammenhang konnte durch verschiedene Studien belegt werden [188,189]. Leptinmangel führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit [188,190]. Lord et al. [191] zeigten, dass Leptin die T-Zell-Antwort durch Stimulation von T_H1 und Inhibition von T_H2 moduliert. Weiter wird die Aktivität von NK-Zellen gesteigert, Neutrophile, Makrophagen werden vermehrt gebildet, Zytokine induziert und die CD_4^+ -T-Zellantwort unterstützt [16]. Zudem scheint das Hormon ebenso eine bedeutende Rolle bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen zu spielen, wie beispielsweise bei Rheumatoider

Arthritis [192], chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [193] und autoimmuner Enzephalomyelitis [194]. Siegmund et al. [188] fanden einen prognostischen Wert des Hormons im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Die pleiotropen Wirkungen des Hormons sind in Abb. 4 zusammengefasst.

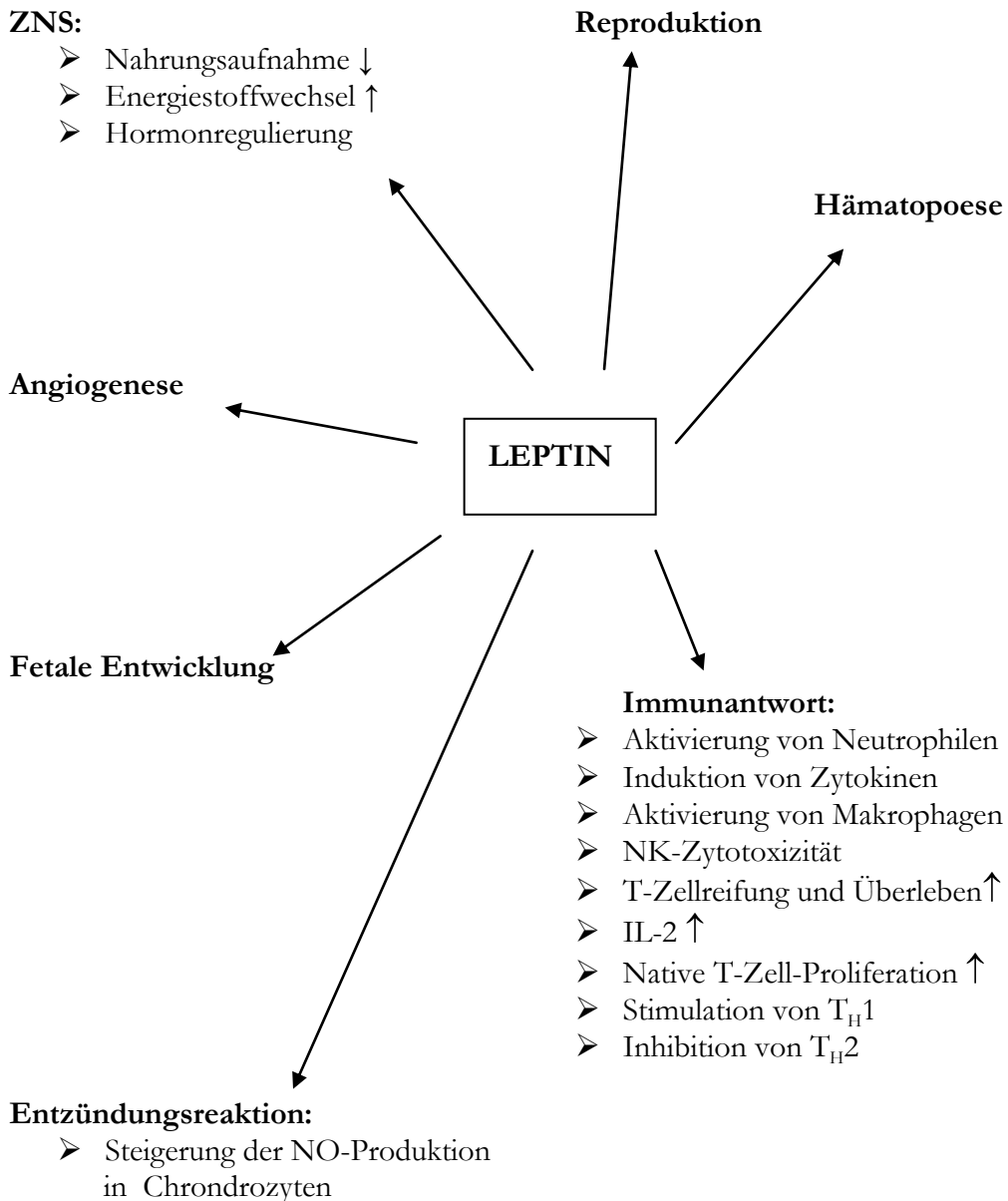


Abb. 4: Pleiotrope Wirkungen von Leptin⁴

⁴ in Anlehnung an Otero et al. [16]

4.10.3 Leptin und Pankreatitis

Leptin war zunächst durch seine zentralnervöse Wirkung bekannt. Wie später in verschiedenen Arbeiten gezeigt wurde, finden sich spezifische Leptin-Rezeptoren aber auch in zahlreichen anderen Organen, wie beispielsweise im Magen [192] und im Pankreas [154,196]. Während die inhibitorische Wirkung des Adipozytokins auf die Insulinproduktion der β -Zellen des endokrinen Pankreas schon länger bekannt war [179,180], fanden Harris et al. [197] mit der Entdeckung von Leptin-Rezeptoren in der pankreatischen AR42J-Zelllinie einen ersten Hinweis darauf, dass Leptin auch die exokrine Drüsenfunktion beeinflusst. Die AR42J-Zellen werden nämlich in den pankreatischen Azinuszellen exprimiert.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die exokrine Modulation der Pankreasfunktion fanden Jaworek et al. [179]: In ihren Versuchen senkte rekombinantes Leptin nämlich die postprandiale Enzymsekretion.

Konturek et al. [198] konnten nachweisen, dass sowohl bei Ratten als auch beim Menschen der Plasma-Leptin-Spiegel während der akuten Pankreatitis signifikant erhöht ist. Sie zeigten zugleich, dass exogen zugeführtes Leptin eine protektive Wirkung auf die Drüse ausübt. Der Leptinanstieg erfolgt dabei innerhalb der ersten 48 Stunden nach Entstehung der Entzündung [199].

Yavuz et al. [200] bestätigten die Rolle des Hormons bei der pankreatischen Entzündungsreaktion und führten das Pankreas als mögliche Sekretionsquelle an. Dass Leptin zudem die Gewebezerstörung während pankreatischer Entzündungen mindert und zugleich Regenerationsvorgänge fördert, zeigten Warzecha et al. [201]. Dabei sahen die Forscher eine Abhängigkeit der Wirkung des Adipozytokins von Blutfluss, Zellwachstum sowie von der IL- β -Freisetzung im Gewebe. Letztere weist eine limitierende Wirkung auf.

Bereits in der Pilotstudie von Schäffler et al. [18] wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumleptinkonzentration und dem klinischen Schweregrad postuliert. Das Studienkollektiv war zu jedoch zu klein, um Leptin als prognostischen Fettzellmarker zu etablieren. In der aktuellen Studie soll anhand einer größeren Fallzahl dieser Sachverhalt erneut untersucht werden.

5 Spezielle Diskussion

5.1 Resistin als prognostischer Parameter für monozyteninfiltrierte peripankreatische Fettgewebsnekrosen und klinischen Schweregrad der akuten Pankreatitis

Resistin gehört zu einer neuen Genfamilie, die aus kleinen Cystein-reichen Proteinen besteht. Diese sind RELM α , RELM β , RELM γ und Resistin. Sie spielen eine Rolle während Entzündungsvorgängen und metabolischen Prozessen wie der Insulinresistenz [15,202]. Resistin wird im Fettgewebe sowohl in Präadipozyten als auch in reifen Adipozyten exprimiert. Darüber hinaus wurde das Hormon auch in Monozyten nachgewiesen. Somit vereint Resistin die charakteristischen Merkmale von einem Adipozytokin mit denen eines von Monozyten ausgehenden proinflammatorischen Mediators, der im Blutkreislauf zirkuliert [203]. LPS kann die Expression des Resistings in vivo und in vitro erhöhen [204]. Dabei ist die Expression der humanen Resistin mRNA im abdominalen Fettgewebe höher als im sukutanen Fettgewebe [140]. Diese charakteristischen Eigenschaften von Resistin legen nahe, dass dieses Adipozytokin ein einzigartiges Potential besitzt, um eine Kombination von Nekrosen, Entzündungen und Monozyteninfiltration im Fettgewebe zu detektieren – eine Trias, die typisch ist für Lipase-induzierte peripankreatische Nekrose im Rahmen einer Pankreatitis.

Die vorliegende Studie zeigt,

- (i) dass Resistinwerte stark erhöht sind bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf der Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit gemäßigter oder milder Form.
- (ii) dass Resistinwerte mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung (festgelegt mittels Ranson Score) und mit klinischen Endpunkten wie dem Tod positiv korrelieren.
- (iii) dass eine einzelne Messung von Resistin im Serum am Tag der Aufnahme einen hochsignifikanten und positiv prädiktiven Marker darstellt, der erlaubt, peripankreatische und – in geringerem Ausmaß – pankreatische Nekrosen vorherzusagen. Ein Cut-off-

Wert von Resistin-Aufnahmewerten von $> 11,9$ ng/ml sagt einen hohen Schröder Score über die gesamte Dauer des stationären Aufenthalts voraus. Dieses prädiktive Potential wurde auch bei Patienten nachgewiesen, deren maximale Nekrosenausdehnung sich erst relativ spät im Krankheitsverlauf entwickelte.

Die Ergebnisse erweitern unsere vorangegangenen Beobachtungen [18] und sind nun in einer größeren, monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie evaluiert worden. Diese argumentiert für einen routinemäßigen klinischen Einsatz von Resistin. Obwohl Resistin über die ersten zehn Tage nach stationärer Aufnahme gemessen wurde, ist die Signifikanz von Resistinwerten am Tag 1 als ausreichend belegt und gewährleistet somit die praktische Umsetzbarkeit, die für einen routinemäßigen klinischen Einsatz notwendig ist.

5.2 Bedeutung von Leptin bei peripankreatischen Nekrosen

Das Adipozytokin Leptin wurde ursprünglich als Sättigungsfaktor beschrieben, der die Nahrungsaufnahme hemmt. Inzwischen wurde seine Funktion als pleiotropes Hormon erkannt, das viele Auswirkungen auf endokrine Funktionen, Metabolismus, Reproduktion, Inflammation und auf das Immunsystem ausweist. Genaue Daten über Leptinwerte bei akuter nekrotisierender Pankreatitis beim Menschen existieren nicht. Bei Ratten wurde über einen Anstieg der Serumkonzentration sowohl bei akuter Alkohol-induzierter und Caerulein-induzierter Pankreatitis berichtet [198,200]. Ebenso fanden sich erhöhte Werte bei chronischer Pankreatitis im Vergleich zu sham-operierten Tieren. Dabei wurden in dieser Studie keine Unterschiede zwischen akuter und chronischer Pankreatitis gefunden [200]. Eine einzige Studie fand erhöhte Leptin-Werte bei Patienten mit ödematöser Pankreatitis im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe [198]. Die vorliegende Studie postuliert keine tragende Rolle des Adipozytokins Leptin bei der akuten Pankreatitis, zumindest in Bezug auf den menschlichen Organismus.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Das intraabdominelle, viszerale Fettgewebe und seine Mediatoren spielen eine wichtige pathophysiologische Rolle bei Pankreatitis-assoziiierter Morbidität und Mortalität. Die einmalige Messung von Serum-Resistinwerten am Tag der stationären Aufnahme gewährleistet einen positiv prädiktiven Marker für die Vorhersage der peripankreatischen und pankreatischen Nekroseausdehnung. Darüber hinaus korrelieren hohe Aufnahmewerte von Resistin positiv mit dem klinischen Schweregrad und mit klinischen Endpunkten bzw. Tod der Patienten. Diese Datenlage liefert die ersten Grundlagen für eine Anwendung von Resistin in der klinischen Routinediagnostik bei akuter Pankreatitis. Weitere Multizenterstudien mit größeren Patientenzahlen sollten angestrebt werden, um die dargestellten Zusammenhänge zu bestätigen.

6 Zusammenfassung

Der klinische Verlauf einer akuten Pankreatitis gestaltet sich individuell sehr unterschiedlich. Daher haben Scoring-Systeme zur Einschätzung von Prognose und Schweregrad der Erkrankung einen hohen Stellenwert. Als klinischer Score hat sich die Einteilung nach Ranson bewährt. Radiologisch wird beispielsweise mit dem Schröder Score eine zuverlässige Prädiktion des Outcomes der Patienten gewährleistet.

Die Entwicklung der Nekrose ist für die Prognose entscheidend. Diese betrifft neben dem Pankreasparenchym auch das umliegende Fettgewebe. Mit der Entdeckung der Adipozytokine nahm das Fettgewebe eine neue, bedeutende Stellung im Rahmen der akuten Pankreatitis ein. Bei der peripankreatischen Fettgewebsnekrose kommt es nämlich zur Freisetzung von großen Mengen an Hormonen und Adipokinen. Darunter sind auch Leptin und Resistin, die ihrerseits auf verschiedene Organe und damit auch auf den Krankheitsverlauf Einfluss nehmen.

Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung dieser Adipozytokine als Marker für die Fettzellnekrose zu untersuchen.

Resistin wird sowohl von Adipozyten als auch von Monozyten sezerniert, die im Rahmen der Entzündungsreaktion in Fettgewebsnekrosen einwandern. Mit dieser dualen Rolle scheint das Hormon ein einzigartiges Potential zu besitzen, monozyten-infiltrierte Fettgewebsnekrosen und damit peripankreatische Nekrosen zu detektieren. Die vorliegende Studie zeigt,

- (i) dass Resistinwerte stark erhöht sind bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf der Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit ödematöser oder milder Form.
- (ii) dass Resistinwerte mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung (festgelegt mittels Ranson Score) und mit klinischen Endpunkten wie dem Tod positiv korrelieren.
- (iii) dass eine einzelne Messung von Resistin im Serum am Tag der Aufnahme einen hochsignifikanten und positiv prädiktiven Marker

darstellt, der erlaubt, peripankreatische und – in geringerem Ausmaß – pankreatische Nekrosen vorherzusagen. Ein Cut-off-Wert von Resistin-Aufnahmewerten von $> 11,9$ ng/ml sagt einen hohen Schröder Score über die gesamte Dauer des stationären Aufenthalts voraus. Dieses prädiktive Potential wurde auch bei Patienten nachgewiesen, deren maximale Nekrosenausdehnung sich erst relativ spät im Krankheitsverlauf entwickelte.

Auch das prognostische Potential des Adipozytokins Leptin wurde in unserer Studie untersucht. Ursprünglich in seiner Funktion als Sättigungsfaktor entdeckt, wurden im Zuge weiterer Forschungsarbeiten auch Einflüsse auf endokrine Prozesse, Metabolismus, Reproduktion und Entzündungsreaktionen gefunden. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen allerdings keine tragende Rolle von Leptin für die Früh-Detektion von Nekrose und für die Prädiktion klinischer Endpunkte bei der akuten Pankreatitis.

Weitere Multizenterstudien sind anzustreben. Dadurch könnten die aufgezeigten Sachverhalte anhand größerer Fallzahlen erhärtet werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis and its centenary: the contribution of Reginald Fitz. *Am Surg* 1990; 212:109-113
- [2] Gumaste V, Dave P, Sereny G. Serum lipase : a better test to diagnose acute alcoholic pancreatitis. *Am J Med* 1992 ; 92 :239-42
- [3] Sandberg A, Borgström A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *J Pankreas (Online)* 2002; 3:116-125
- [4] Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128:586-590
- [5] Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 1974; 139:69-81
- [6] Schröder T, Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld-Norderstam CG, Kivilaakso E, Lempinin M. Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis. *Eur J Radiol* 1985; 5:273-275
- [7] Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beer HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355:1955-60
- [8] Schölmerich J. Interleukins in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996 ; 219 :37-42
- [9] Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005; 92:68-75
- [10] Wilson C, Heads A, Shenin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:177-181

- [11] Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2004;49:1946-1952
- [12] Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Adipocytokines and visceral adipose tissue. Emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat Clin Pract* 2005; 2:103-111
- [13] Schäffler A, Schölmerich J, Büchler C. Mechanisms of disease adipocytokines and visceral tissue - emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:103-111
- [14] Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrine Reviews* 2006; 27:449-467
- [15] Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255: 439-47
- [16] Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS* 2005; 579:295-301
- [17] Schäffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Immunol* 2007; 28:393-399
- [18] Schäffler A, Landfried K, Völk M; Fürst A, Büchler C, Rogler G, Schölmerich J, Herfarth H. The potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:326-334
- [19] Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974; 61:443-451
- [20] Freeny PC. Angio-CT: diagnosis and detection of complications of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterol* 1991; 38:109-115
- [21] Rünzi M, Layer P. Etiology, pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127:849-853

- [22] Ros E, Navarro S, Bru C, Garcia-Pugés A, Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterol* 1991; 101:1701-1709
- [23] Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326:589-593
- [24] Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379-2400
- [25] Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, Holland-Letz T, Schmitz F, Bartsch D, Schmidt WE. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:368-374
- [26] Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:54-62
- [27] Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, Overby CS, Aas J, Ryan ME, Bochna GS, Shaw MJ, Snady HW, Erickson RV, Moore JP, Roel JP. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:425-434
- [28] Wozasek GE, Wenzl E, Funovics J. Blunt pancreatic trauma. *Unfallchirurgie* 1990; 16:111-115
- [29] Rünzi M, Layer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996; 13:100-109
- [30] Bernhard JP, Sahel J, Giovannini M, Sarles H. Pancreas divisum is a probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases. *Pancreas* 1990; 5:248-254
- [31] McLoughlin MT, Mitchell RM. Sphincter Oddi dysfunction and pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13:6333-6343
- [32] Gorry MC, Ghabbaizedeh D, Furey W, Gates LK Jr, Preston RA, Aston CE, Zhang Y, Ulrich C, Ehrlich GD, Whitcomb DC. Mutations in the

- cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 1997; 113:1063-1068
- [33] Gress TM, Micha AF, Lacher U, Adler G. Hereditary pancreatitis – mutations in the cationic trypsinogen gene. A model for the pathogenesis of non-hereditary acute and chronic pancreatitis? *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122:1461-1465
- [34] Frossard JL, Pastor C. Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Front Biosci* 2002; 7:275–287.
- [35] Freedman S, Blanco P, Shea J, Alaverz J. Mechanisms to explain pancreatic dysfunction in cystic fibrosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 84:657–664
- [36] Madsen RB, Djurhuus H. Acute pancreatitis caused by *Ascaris lubricoides*. *Ugeskr Laeger* 2000; 162:3730-3731
- [37] Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis.: a case series and review of literature. *Pancreas* 2008; 36:424-427
- [38] Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13:356-371
- [39] Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:571-589
- [40] Saluja AK, Donovan EA, Yamanaka K, Yamaguchi Y, Hofbauer B, Steer ML. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterol* 1997; 113:304-310
- [41] Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:343-56
- [42] Lüthen R, Niederau C. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1990; 28:211-21
- [43] Glasbrenner B, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1993; 40:517-521

- [44] Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:182
- [45] Vasold A, Klebl F, Schölmerich J, Langgartner J. Akute Pankreatitis. *Intensivmed* 2004; 41:81-89
- [46] Klar E, Werner J. New pathophysiologic knowledge about acute pancreatitis. *Chirurg* 2000; 71:253-264
- [47] Schmidt J, Klar E. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. *Ther Umsch* 1996; 53:322-332
- [48] Mithofer K, Fernandez-del Castilla C, Frick TW, Lewendrowski W, Rather DW, Warshaw AL. Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterol* 1995; 109:239-246
- [49] Sakai Y, Masamune A, Satoh A, Nishihira J, Yamagiwa T, Shimosegawa T. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124:725
- [50] Schmiegel WH, Schölmerich J, Fölsch U, LAYER P, Goebell H, Rünzi M, Büchler MW, Ell C, Lankisch P, Schmidt WE. Therapie der akuten Pankreatitis. *Dt Ärztebl* 2001; 98:3139-3141
- [51] Schölmerich J, Heinisch A, Leser HG. Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assessment of etiology and prognosis. *Hepatogastroenterol* 1993; 40:532-537
- [52] Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361:1447-1455
- [53] Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44:542-4
- [54] Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97:1309-1318
- [55] Salt WB, Schenker S. Amylase – its clinical significance; a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:269-289

- [56] Ranson JHC. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:136-142
- [57] Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiol* 2002; 223:603-613
- [58] Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Moessner JA. Comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16:45-49
- [59] Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-71
- [60] Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2:201-5
- [61] Lempinen M, Kylanpaa-Bäck ML, Stenman UH, Puolakkainen P, Haapiainen R, Finne P, Korvuo A, Kempainen E. Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem* 2001; 47:2103-7
- [62] Hedström J, Kempainen E, Andersen J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha-1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:424-30
- [63] Kempainen E, Hedström J, Puolakkainen P, Halttunen J, Sainio V, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin-2-alpha-1-antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41:690-5
- [64] Petersson U, Appelros S, Borgström A. Different patterns in immunoreactive anionic and cationic trypsinogen in urine and serum in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25:165-170
- [65] Hedström J, Korvuo A, Kenkimäki P, Tikanoja S, Haapiainen R, Kivilaakso E, Stenman UH. Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis. *Lancet* 1996; 347:729-730

- [66] Müller CA, Appelros S, Uhl W, Büchler MW, Borgström A. Serum levels of procarboxypeptidase B and its activation peptide in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic diseases. *Gut* 2002; 51:229-235
- [67] Appelros S, Petersson U, Toh S, Johnson C, Borgström A. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88:216-221
- [68] Rae D, Sumar N, Beechey-Newman N, Gudgeon M, Hermon-Taylor J. Type 1-phospholipase A2 propeptide immunoreactivity is released from granulocytes. *Clin Biochem* 1995; 28:71-78
- [69] Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Puolakkainen P, Beger HG, Neoptolemos JP. Severe acute pancreatitis is related to increased early urinary levels of the activation peptide of pancreatic phospholipase A2. *Pancreatology* 2002; 2:535-42
- [70] Hedström J, Sainio V, Kempainen E, Haapiainen R, Kivilaakso E, Schröder T, Leinonen J, Stenman UH. Serum complex of trypsin 2 and alpha 1 antitrypsin as diagnostic and prognostic marker of acute pancreatitis: clinical study in consecutive patients. *Br Med J* 1996; 313:333-7
- [71] Borgström A, Lasson A, Ohlsson K. Patterns of immunoreactive trypsin in serum from patients with acute abdominal disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49:757-62
- [72] De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KCH. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:349-53
- [73] Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 2007; 28:130-140
- [74] Johnson CD. Platelet-activating factor and platelet-activating factor antagonists in acute pancreatitis. *Pancreas* 1999; 18:247-251

- [75] Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47:546-52
- [76] Gross V, Andreesen R, Leser HG, Ceska M, Liehl E, Lausen M, Farthmann EH, Schölmerich J. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J clin Incest* 1992; 22:200-3
- [77] Nevalainen T, Gronroos JM, Korteso PT. Pancreatic and synovial type phospholipases A2 in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34:1133-6
- [78] Mayer J, Rau B, Grewe M, Schoenberg MH, Nevalainen T, Beger HG. Secretory lipase A2 in patients with infected pancreatic necroses in acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 7:272-7
- [79] Dominguez-Munoz JE, Caraballo F, Garcia MJ. Clinical usefulness of polymorphnuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991; 78:1230-4
- [80] Kemmer TP, Malfertheimer P, Buchler M, Kemmer ML, Ditschuneit H. Serum ribonuclease activity in the diagnosis of pancreatic disease. *Int J Pancreatol* 1991; 8:23-33
- [81] Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2081-5
- [82] Lankisch PG, Schirren CA, Otto J. Methemalbumin in acute pancreatitis: an evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1391-5
- [83] Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195-210
- [84] Agarwal N, Pitchumoni CS. Assesment of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1385-91

- [85] Snape WJ, Naden RS. Serum calcium levels in unrecognized perforated peptic ulcer. *Am J Dig* 1956; 1:507
- [86] Lankisch PG, Blum T, Bruns A, Dröge M, Brinkmann G, Struckmann K, Nauck M, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Has glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatology* 2001; 1:224-9
- [87] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217
- [88] 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* 1997; 41:832-840
- [89] Malle E, de Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: A prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 24:427-435
- [90] Wereszczynska-Siemiakowska U, Dabrowski A, Siemiakowski A, Mroczko B, Laszewicz W, Gabryelewicz A. Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003 ; 26:144-152
- [91] Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:S78-S85
- [92] Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:377-386
- [93] Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romasos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:195-7
- [94] Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1993; 166:262-8

- [95] Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-135
- [96] Freeny PC. Incremental dynamic bolus computed tomography of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 13:147-158
- [97] Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures of pancreas necrosis versus clinical staging. *Gut* 1986; 27:1035
- [98] Bradley EL III, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancreatography. *Ann Surg* 1989; 210:495-504
- [99] Balthazar EJ, Ranson JHC, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156:767-772
- [100] Ranson JHC, Balthazar E, Caccavale R, Cooper M. Computed tomography and the prediction of pancreatic abscess in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1985, 201:656-63
- [101] Hjelmqvist B, Wattsgard C, Borgström A, Lasson A, Nyman U, Aspelin P, Ohlsson K. Early diagnosis and classification in acute pancreatitis. A comparison of clinical outcome with findings at computed tomography and Ranson's prognostic sings. *Digestion* 1989; 44:177-183
- [102] Puolakkainen PA. Early assessment of acute pancreatitis. A comparative study of computed tomography and laboratory test. *Acta Chir Scand* 1989; 155:25-30
- [103] Kivisaari L, Schröder T, Sainio V, Somer K, Standertskjöld-Norderstam CG. CT evaluation of acute pancreatitis : 8 years clinical experience and experimental evidence. *Acta Radiol* 1991: 377(suppl):20-24
- [104] Roumen RMH, Schers TJ, de Boer HHM, Goris RJ. Scoring systems for prediction outcome in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur J Surg* 1992; 158:167-171
- [105] Rotman N, Chevret S, Pezet D, Mathieu D, Trovero C, Cherqui D, Chastang C, Fagniez PL. Prognostic value of early computed tomography scans in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1994; 179:538-544

- [106] Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* 2002; 40:1211-27
- [107] Berk JE. The management of acute pancreatitis; a critical assessment as Dr. Bockus would have wished. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:S78-S85
- [108] Tsiotos GG, Luque-de-Leon E, Söreide JA, Bannon MP, Zietlow SP, Baerga-Varela Y, Sarr MG. Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am J Surg* 1998; 175:91-98
- [109] Renner IG, Savage WT, Pantoia JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985; 30:105-1018
- [110] Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986; 91: 433-438
- [111] Isenmann R, Buchler MW. Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81:1707-1708
- [112] Dionigi R, Rovera F, Dionigi F, Diurni M, Cuffari S. Infected pancreatic necrosis. *Surg Infect* 2006; 7:49-52
- [113] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84:277-359
- [114] Farmer SR. Molecular determinants of brown adipocyte formation and function. *Genes & Development* 2008; 22:1269-1275
- [115] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432
- [116] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257:167-175
- [117] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758

- [118] Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3:29-34
- [119] Schäffler A, Weigert J, Neumeier M, Schölmerich J, Büchler C. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26kDa protein gene product “cartonectin”. *Obesity* 2007; 15:303-313
- [120] Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732:96-102
- [121] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppel SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-4200
- [122] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha – direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91
- [123] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses
- [124] Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001, 17:953-966
- [125] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppel SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-978
- [126] Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obesity* 2003; 27:53-55
- [127] Van Itallie TB. Obesity: adverse effects on health and longevity. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:2723-2733
- [128] Enquist IF, Gliedman ML. Gross autopsy findings in cases of fatal acute pancreatitis. *Arch Surg* 1958; 77:985-991
- [129] Nordback I, Pessi T, Auvinen O, Autio V. Determination of necrosis in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1985; 72:225-227

- [130] Lankisch PG, Schirren CA. Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1990; 5:626-629
- [131] Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-I) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4:1-6
- [132] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312
- [133] Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Ender GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. Family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:502-506
- [134] Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bär J, Schuster E, Thiery J, Kiess W, Kratsch J. Serum resistin level of obese and lean children and adolescents: Biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 472-476
- [135] Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldine AR, Alkan S, Gong DW. Comparative studies of resistin expression. *Biophys Res Comm* 2003; 310:927-935
- [136] Banerjee RR, Larar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules. *J Bio Chem*; 201:970-3
- [137] Raghu P, Ghosh S, Soundarya K, Haseeb A, Aruna B, Ehtesham NZ. Dimerization of human recombinant resistin involves covalent and noncovalent interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313:642-6
- [138] Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1394-7
- [139] Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vonson C, Harlan DM, Shalev A. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310:641-5

- [140] Mc Ternan PG, Mc Ternan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, Crocker J, Barnett AH, Kumar S. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2407
- [141] Patel L, Buckels A, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:472-476
- [142] Gomez-Ambrose J, Frühbeck G. Evidence for the involvement of resistin in inflammation and cardiovascular disease. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1:227-34
- [143] Haugen F, Jorgensen A, Drevon C, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 507:105-108
- [144] Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujushiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002; 51:1737-1744
- [145] Viengchareun S, Zennaro M, Pascual-Le Tallec L, Lombres M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532:345-350
- [146] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Isoprotenerol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 500:60-63
- [147] Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6:163-170
- [148] Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY, Park HJ, Shin HD, Park KS. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47:559-565

- [149] Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Tibolla G, Grigore L, Raselli S, Vettoretti S, Baragetti I, Noto D, Cefalu AB, Buccianti G, Averna M, Catapano AL. Effect of the 420C/G variant of the resistin gene promoter on the metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. *J Intern Med* 2007; 262:104-112
- [150] Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108:736-740
- [151] Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HU, Espinola-Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis* 2007; 193:121-128
- [152] Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276:11252-6
- [153] Lesniowski B, Kumor A, Jasinska A, Daniel P, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. Resistin – a new laboratory marker useful in diagnosis of acute pancreatitis? *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22:385-7
- [154] Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Jaworek J, Hahn EG. Role of leptin in the stomach and the pancreas. *J Physiol Paris* 2001; 95:345-354
- [155] Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:413-437
- [156] MacDougald O, Hwang C, Fan H, Lane M. Regulated expression of the obese gene product (leptin) in white adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9034–9037
- [157] Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, Mudaliar SR, Olefsky J, Caro JF. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45:699-701
- [158] Zeigerer A, Rodeheffer MS, McGraw TE, Friedman JM. Insulin regulates leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism. *Exp Cell Res.* 2008; 314:2249-56

- [159] Lee MJ, Fried SK. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. *J Lipid Res* 2006; 47:1984-93
- [160] Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46:717-719
- [161] De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Bio Chem* 1995; 270:15958-15961
- [162] Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2904-2910
- [163] Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70:472-477
- [164] Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *J Am J Ohysiol* 1998; 274:R204-R208
- [165] Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, Ma G, Jaskowiak NT, Rivet DJ 3rd, Flier JS, Lowell BB, Fraker DL, Alexander HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185:171-175
- [166] Gualillo O, Eiras S, Lago F, Dieguez C, Casanueva FF. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67:2433-2441
- [167] Finck BN, Johnson RW. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha induces leptin production through the p55 TNF receptor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278(2):R537

- [168] Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated modulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor-alpha- and interleukin-1beta-treated human preadipocytes are potent leptin producers. *Cytokine* 2005; 32:94-103
- [169] Campfield L, Smith F, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-549
- [170] Havel P, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48: 334-341
- [171] De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Albert KG. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14: 200-208
- [172] Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, Rosato EL, Colberg J, Caro JF. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95:2986-2988
- [173] Ortiga-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, Pazos-Moura CC. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies. *J Endocrinol.* 2002; 174:121-5
- [174] Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, Gaillard RC. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinol* 1998; 139:4264-8
- [175] McCann SM, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Rettori V, Yu WH. Hypothalamic control of gonadotropin secretion by LHRH, FSHRF, NO, cytokines, and leptin. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15:333-44
- [176] Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:1023-8

- [177] Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinol* 1996; 137:3144-7
- [178] Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99:391-5
- [179] Jaworek J, Bonier J, Konturek SJ, Bilski J, Szlachcic A, Pawlik WW. Role of leptin in the control of postprandial pancreatic enzyme secretion. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54:591-602
- [180] Perez C, Fernandez-Galaz C, Fernandez-Agullo T, Arribas C, Andres A, Ros M, Carrascosa JM. Leptin impairs insulin signaling in rat adipocytes. *Diabetes* 2004 ; 53 :347-353
- [181] Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68:437-46
- [182] Umemoto Y, Tsuji K, Yang FC, Ebihara Y, Kaneko A, Furukawa S, Nakahata T. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1997; 90:3438-43
- [183] Anagnostoulis S, Karayiannakis AJ, Lambropoulou M, Efthimiadou A, Polychronidis A, Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis in vivo. *Cytokine* 2008; 42:353-7
- [184] Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, Jang Y, Cho SY, Kim HS. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33:95-102
- [185] Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, García-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, Madge LA, Schechner JS, Schwabb MB, Polverini PJ, Flores-Riveros JR. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281:1683-6
- [186] Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol* 1997; 82:3328-30

- [187] Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3281-4
- [188] Siegmund B, Sennello JA, Jones-Carson J, Gamboni-Robertson F, Lehr HA, Batra A, Fedke I, Zeitz M, Fantuzzi G. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 2004 ; 53:965-972
- [189] Zarkesh-Esfahani H, Pockley AG, Wu Z, Hellewell PG, Weetman AP, Ross RJ. Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J Immunol* 2004; 172:1809-1814
- [190] Goren I, Kampfner H, Podda M, Pfeilschifter J, Frank S. Leptin and wound inflammation in diabetic ob/ob mice: differential regulation of neutrophil and macrophage influx and a potential role for the scab as a sink for inflammatory cells and mediators. *Diabetes* 2003; 52:2821-2832
- [191] Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 2001; 394:897-901
- [192] Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-956
- [193] Barbier M, Cherbut C, Aube AC, Blotiere HM, Galmiche JP. Elevated plasma leptin concentrations in early stages of experimental intestinal inflammation in rats. *Gut* 1998; 43:783-790
- [194] Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003; 111:241-250
- [195] Bado A, Levasseur S, Attoub, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790-793

- [196] Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA ; Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46:313-316
- [197] Harris DM, Flanigan CL, Go FL, Wu SV. Regulation of cholecystokinin-mediated amylase secretion by leptin in rat pancreatic acinar tumor cell line AR42J. *Pancreas* 1999; 19:224-230
- [198] Konturek PC, Jaworek J, Maniatoglou A, Bonior J, Meixner H, Konturek SJ, Hahn EG. Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion* 2002; 65:149-160
- [199] Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52:950-955
- [200] Yavuz N, Unal E, Memisoglu K, Krand O, Kiziler AR, Aydemir B, Kusalhan R, Dogan M, Gunes P, Titz I . Plasma leptin levels in rats with pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204:243-248
- [201] Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Jaworek J, Konturek PC, Dembinski M, Bilski J, Konturek SJ. Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53:775-790
- [202] Wölfling B, Neumeier M, Buechler C, Aslanidis C, Schölmerich J, Schäffler A. Interfering effects of insulin, growth hormone and glucose on adipokine secretion. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 47-52
- [203] Schäffler A, Buechler C, Mueller-Ladner U, Herfarth H, Ehling A, Paul G, Schölmerich J, Zietz B. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2004; 36:702-7
- [204] Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett* 2002; 530:158-62

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ranson-Kriterien.....	8
Tabelle 2:	Schröder Score.....	9
Tabelle 3:	Verwendete Geräte mit Hersteller.....	9
Tabelle 4:	Verwendete Materialien mit Hersteller.....	9
Tabelle 5:	Zusammensetzung verwendeter Puffer und Lösungen.....	10
Tabelle 6:	Standard-Konzentrationen von Resistin.....	12
Tabelle 7:	Standard-Konzentrationen von Leptin.....	14
Tabelle 8:	Charakteristika der Studienpopulation.....	16
Tabelle 9:	Klinische und radiologische Charakteristik der Studienpopulation....	17
Tabelle 10:	Zusammenhang zwischen Adipozytokinkonzentrationen und Schröder Score Untergruppen.....	20
Tabelle 11:	Sensitivität, Spezifität, AUC, PPV, Cut-off-Werte und asymptotische Signifikanz von Resistinkonzentrationen am Tag der Aufnahme in der Vorhersage eines Schröder Scores > 3	21
Tabelle 12:	Zusammenhang zwischen Mittelwerten von Resistin bei Aufnahme sowie der Mittelwerte über 10 Tage und Tod bzw. 3-Monats- Überlebensrate bei 50 Patienten mit akuter Pankreatitis.....	22
Tabelle 13:	Zeichen von Multiorganversagen bei akuter Pankreatitis und ent- sprechende Parameter.....	33
Tabelle 14:	Atlanta Klassifikation.....	34

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Folgen der Fettzellnekrose bei akuter Pankreatitis – hypothetisches Konzept.....	4
Abb. 2: Korrelation der Resistinwerte bei Aufnahme mit dem Ranson Score.....	19
Abb. 3: ROC und AUC für Resistinkonzentrationen im Serum am Tag der Aufnahme zur Vorhersage eines Schröder-Scores > 3	21
Abb. 4: Pleiotrope Wirkungen von Leptin.....	46

10 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under The Curve
BE	Base Excess
BMI	Body Mass Index
BUN	Blood Urea Nitrogen
CAPAP	Carboxypeptidase B Activation Peptide
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Essay
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie
EZR	Extrazellulärraum
F _I O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT, SGOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule-1
IL	Interleukin
INF α	Interferon α
i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid

mRNA	messenger Ribodesoxynukleinsäure
MW	Mittelwert
NK	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid
NPW	Negativ Prädiktiver Wert
PAF	Platelet Activating Factor
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PLAP	Phospholipase Activation Peptide
PMN-Elastase	Polymorphonuclear Cell Elastase
RELM	Resistin-Like Molecules
ROC	Receiver-Operator Characteristics
RPM	Revolutions/Rotations Per Minute
RR	Blutdruck
RT	Raumtemperatur
SAA	Serum Amyloid A
SAP	Simplified Acute Physiology
SEM	Standard Error Of The Mean
SIRS	Systemic Inflammatory Response System
SPINK-1	Serin Protease Inhibitor Kazal Typ 1
spp.	Species Pluralis
TAG	Triacyglyceride
TAP	Trypsinogen Activation Peptide
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
TZD	Thiazolidindionen
UCP 1	Uncoupling Protein 1

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Schäffler für die freundliche Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und andauernde fachliche und menschliche Unterstützung. Der stetige Diskurs über Materialgewinnung und Einordnung der Ergebnisse haben großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Herzlich danken möchte ich außerdem Frau Kerstin Winkler für die freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung der ELISAs.

Weiter gilt mein Dank den Ärzten und Schwestern der Stationen 10, 14, 15 und 92 der Uniklinik Regensburg, die mir während der Gewinnung der Serumproben stets mit Rat und Tat zur Seite standen. Dabei möchte ich besonders dem Blutentnahme-Team danken, das zum problemlosen Ablauf einen großen Teil beigetragen hat.

Schließlich aber wäre der erfolgreiche Abschluss der Arbeit ohne die ständige geduldige Hilfe und Ermutigung durch meine Familie nicht möglich gewesen. Dafür bedanke ich mich insbesondere bei meiner Mutter. Ihr sei diese Arbeit gewidmet.