



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Genexpression von Tumor- Nekrose- Faktor alpha und seinen spezifischen Rezeptoren Tumor- Nekrose- Faktor- Rezeptoren- p55 und -p75 in peripheren mononukleären Blutzellen bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis**

Autor: Annette Hartmann  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. Manfred V. Singer

**Einleitung:** Die Immunmechanismen, die bei der Entstehung und Progression der (meist alkoholinduzierten) chronischen Pankreatitis eine Rolle spielen sind noch weitgehend unklar. Kürzlich publizierte Daten weisen darauf hin, daß TNF- $\alpha$  eine Rolle bei der Pathogenese der schweren alkoholinduzierten akuten Pankreatitis spielt. Dabei regulieren spezifische Rezeptoren die biologischen Effekte von TNF- $\alpha$ . Um die Rolle der Zytokine bei Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis genauer zu untersuchen, analysierten wir die Genexpression von TNF- $\alpha$  und seinen spezifischen Rezeptoren TNFR- p55 und -p75 in frisch isolierten peripheren mononukleären Blutzellen.

**Material und Methoden:** 18 Patienten (15 Männer und 3 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von  $45.6 \pm 1.9$  Jahren) mit einer nachgewiesenen aethyltoxischen chronischen Pankreatitis sowie 8 Gesundkontrollen wurden in diese Studie aufgenommen. Die Einteilung der Krankheitsaktivität erfolgte gemäß den Balthazar- Ranson Kriterien.

**Ergebnisse:** Die semiquantitative RT- PCR Analyse zeigte eine signifikant vermehrte mRNA-Expression von TNF- $\alpha$  ( $p < 0.05$ ) und seinen beiden spezifischen TNFR- p55 ( $p < 0.05$ ) und -p75 ( $p < 0.01$ ) in frisch isolierten unstimulierten peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) bei Patienten im Spätstadium einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis gegenüber Gesundkontrollen ( $n=8$ ). Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer akuten Exazerbation ihrer chronischen Pankreatitis im Vergleich zu Patienten mit einer inaktiven Form der chronischen Pankreatitis nachweisen.

Ferner wurde keine Expression von „inducible nitric oxide synthase“ im Rahmen der RT- PCR gefunden.

**Schlußfolgerung:** Die vermehrte Genexpression von TNF- $\alpha$ , TNFR- p55 und -p75 in unstimulierten PBMC belegt eine systemische Leukozytenaktivierung bei Patienten im Spätstadium einer alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis. Die Daten weisen weiter daraufhin, daß der zytotoxische TNF- $\alpha$ -Pathway eine pathogenetische Rolle im klinischen Kontext der alkoholinduzierten chronischen Pankreatitis spielt.

Damit kann vermutet werden, daß die gleichen molekularen Mediatoren sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Form der Pankreatitis eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß aktivierte Leukozyten im peripheren Blut von Patienten mit alkoholinduzierter chronischer Pankreatitis zirkulieren. Dies kann ein Hinweis darauf sein, daß diese Patienten einem erhöhtem Risiko für systemische Komplikationen ausgesetzt sind, insbesondere wenn zusätzliche Faktoren zur Entzündungsantwort beitragen. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um zu klären, ob die TNF- Antwort von PBMC spezifischer für die chronische Pankreatitis per se ist als für die Ätiologie der Pankreatitis. Die Rolle von oxidativem Stress bei der systemischen Entzündungsantwort von Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis bleibt unklar, obwohl keine mRNA- Expression von iNOS nachgewiesen werden konnte.