



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

**Interleukin-1-Rezeptorantagonist und Interferon-?:
Immunmodulation im Rahmen einer experimentellen Pankreatitis an
der Ratte**

Autor: Thomas Ringle
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Richter

Trotz Verbesserungen von Diagnostik und Therapie geht die akute nekrotisierende Pankreatitis weiterhin mit einer Letalität von bis zu 20% einher. Die im Verlauf auftretenden systemischen Komplikationen bis hin zum Multiorganversagen sind prognosebestimmend und in erster Linie für Morbidität und Mortalität der akuten Pankreatitis verantwortlich.

Die akute nekrotisierende Pankreatitis läuft charakteristischerweise in verschiedenen Phasen ab. Kernpunkt der frühen Phase ist die überschüssige Produktion und Sekretion proinflammatorischer Cytokine mit nachfolgender systemischer Manifestation der zunächst auf das Pankreas beschränkten inflammatorischen Prozesse unter Einbeziehung weiterer Organsysteme.

Unter den Cytokinen nimmt IL-1 als Initiator und Hauptmediator eine Schlüsselrolle im Rahmen immunologischer und inflammatorischer Prozesse ein. Die exponierte Stellung von IL-1 am Beginn der Cytokinkaskade bietet einen Ansatz zur immunmodulatorischen Therapie durch die Anwendung eines Antagonisten, dem Interleukin-1-Rezeptorantagonist.

Die späte Phase im Verlauf der akuten Pankreatitis stellt ein Stadium der Immundeaktivierung bzw. Immunsuppression dar, dem ursächlich gegenregulatorische antiinflammatorische Mechanismen des Organismus zugrunde liegen, mit einer erhöhten Anfälligkeit für sekundäre bakterielle Infektionen.

In der zellulären Immunabwehr ist das Monozyten-Makrophagen-System von zentraler Bedeutung. Der Zusammenhang zwischen Immunstatus, Makrophagenfunktion und verminderter MHC-Klasse-II-Expression auf Monozyten ist für das schwere Trauma, chirurgische Infektionen, Sepsis und die akute Pankreatitis nachgewiesen. Ein therapeutischer Ansatz besteht in der Verbesserung der Monozyten-Makrophagen-Funktion durch die Anwendung von INF-?.

Es stellt sich die Frage, ob durch eine kombinierte Immunmodulation mit IL-1-Ra und INF-? eine Verbesserung der Immunfunktion bei der akuten Pankreatitis erreicht werden kann. Die Therapien wurden anhand eines Immunmonitorings sowie des klinischen Verlaufs und der Letalität miteinander verglichen und geprüft.

Durch retrograde Injektion von 3%iger Na-Taurocholat-Lösung in den Ductus pancreaticus männlicher Brown-Norway-Ratten wurde eine akute Pankreatitis induziert. Jeweils zwei Gruppen mit gesunden und mit erkrankten Tieren wurde 40mg/kg KG IL-1-Ra 1, 3, und 5h p.o. bzw. 100.000 Units INF-? am 3., 4. und 5.d p.o. intraperitoneal appliziert. Einer weiteren Gruppe wurden INF-? und IL-1-Ra nach gleichem Modus als Kombination verabreicht. Zwei Gruppen dienten als Kontrollgruppen.

Laborchemisch imponierte die ausgelöste Pankreatitis durch erhöhte Serumwerte von Amylase, ALAT, IL-6, sowie durch eine Lymphopenie mit Erniedrigung der T-, B-, CD4- und CD8-Zellen, eine Reduktion der MHC-Klasse-II-Expression auf Monozyten, eine Monozytopenie und eine neutrophile Granulozytose. Eine Depression des Immunsystems konnte so simuliert werden. Histologisch stellt sich das volle Bild einer nekrotisierenden Pankreatitis dar.

Im Vergleich der Immunmodulation mit INF-? und IL-1-Ra einzeln und als Kombinationstherapie zeigte der IL-1-Ra den günstigsten Effekt auf klinischen Verlauf, Histologie und Letalität. Die Therapie mit IL-1-Ra bewirkte eine (nicht signifikante) Reduktion der IL-6-Serumwerte, eine Reduktion der Letalität von 50% auf 33% sowie eine Verminderung des Anteils schwerer Formen in der Histologie. INF-? führte zu einer signifikanten Erhöhung der MHC-Klasse-II-Expression auf Monozyten, die Letalität konnte von 50% auf 42% gesenkt werden. Die Kombination von IL-1-Ra und INF-? brachte über die Beobachtung der Einzeleffekte der beiden Immunmodulatoren hinaus keine Verbesserung sowohl einzelner Parameter als auch im klinischen Verlauf. Letalität und Histologie zeigten sich unverändert im Vergleich mit der Pankreatitis-Kontrollgruppe.

In unserem Modell bieten der IL-1-Ra und IFN- γ eine gute Möglichkeit zur immunmodulatorischen Therapie im Rahmen der akuten Pankreatitis. Die Kombination von IL-1-Ra und IFN- γ zeigte in dem von uns benutzten Modell keine zusätzliche Verbesserung im Vergleich zu den Einzelanwendungen.