J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2020 · 18:102–109
https://doi.org/10.1007/s41971-020-00079-1
Online publiziert: 29. Juli 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Matthias Sendler · Markus M. Lerch
Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

Zelluläre Pathomechanismen der akuten Pankreatitis

Einleitung

Die akute Pankreatitis ist eine primär sterile Entzündungsreaktion des Pankreas, die durch eine verfrühte Aktivierung pankreatischer Verdauungsenzyme noch im Pankreas selbst ausgelöst wird. Sie ist eine der häufigsten nichtmalignen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die mit einem Krankenhausaufenthalt einhergeht. Die Inzidenz der akuten Pankreatitis variiert stark und liegt für die europäischen Länder zwischen 5 und 100 je 100.000 Einwohner [1]. Die Tatsache, dass die Inzidenz der Erkrankung in den westlichen Ländern stetig ansteigt und meist zu einer Hospitalisierung der betroffenen Patienten führt, bedingt die verhältnismäßig hohen Kosten für die Gesundheitssysteme [2]. Die Ätiologie zeigt deutlich, dass 2 Haupursachen für die akute Pankreatitis existieren, einerseits stellt der Verschluss des Pankreasgangs durch Gallensteine [3] eine häufige Ursache dar, andererseits ist vermehrter Alkoholmissbrauch ebenfalls ein vielfacher Auslöser einer akuten Pankreatitis [4]. Die Zahl der idiopathischen akuten Pankreatitiden fällt dagegen deutlich geringer aus. Genetische Ursachen, wie sie für die hereditäre chronische Form der Pankreatitis beschrieben sind, sind für die akute Form der Pankreatitis nur von geringer Bedeutung [5]. In etwa 80 % der Fälle weist die Erkrankung einen sich selbst limitierenden milden Verlauf auf, jedoch 20 % der Patienten entwickeln einen schweren Krankheitsverlauf mit systemischen Komplikationen [6] wie z. B. Organversagen oder infizierte Pankreasnekrosen. Sowohl die Morbidität als auch die Mortalität sind deutlich erhöht im Zuge dieser schweren akuten Pankreatitis [6]. Zurzeit werden 2 klinische Klassifikationen zur Einteilung der Patienten in leichte und schwere Verläufe genutzt, die revidierte Atlanta-Klassifikation [7] und die „determinant-based classification“ [8]. Beide Klassifikationen überlappen weitgehend, wobei die letztere neben den Kategorien leicht, mittelschwer und schwer noch eine 4. Kategorie (kritisch) einfügt, bei der zwischen sterilen und infizierten Nekrosen unterschieden wird. Beide Einteilungen tragen aber der Tatsache Rechnung, dass nicht nur die lokalen Veränderungen im Pankreas für den Verlauf entscheidend sind, sondern vor allen die systemische Immunantwort für den Schweregrad und die extrapankreatischen Organkomplikationen. Der Großteil der Patienten erholt sich von der Krankheit, jedoch entwickelt eine nicht unbedeutende Anzahl von Patienten eine chronische Form der Pankreatitis [9]. Klinische als auch experimentelle Studien machen es sich zum Ziel, die Pathomechanismen der akuten Pankreatitis aufzuklären, um so eine dringend benötigte kausale Therapie zu entwickeln [10].

Die zellulären Mechanismen der akuten Pankreatitis

Die vorzeitige Aktivierung von Verdauungsproteasen

Das exokrine Pankreas sekretiert eine Vielzahl verschiedener Verdauungsenzyme, wie z. B. Lipasen, Glykosidasen oder Proteasen, die für den Nahrungsaufschluss im Darm verantwortlich sind. Diese enorme Menge an Enzymen stellen jedoch, wenn sie vorzeitig aktiv werden, auch eine große Gefahr für das Pankreas dar. Dies erkannte auch der österreichische Pathologe Hans Chiari und definierte bereits 1896 die Pankreatitis als den Verdau des Pankreas durch seine eigenen Enzyme [11]. Um einem Selbstverdau vorzubeugen, werden die meisten Enzyme, vor allem Proteasen, als inaktive Vorstufen sekretiert, die erst im Duodenum aktiviert werden. Zu Beginn der Pankreatitis werden diese Proteasen jedoch verfrüht noch im Pankreas bzw. noch in der Azinuszelle selbst aktiviert. Dies resultiert letztendlich im Selbstverdau der Azinuszellen und deren Zelltod. Eine Schlüsselrolle in diesem Prozess wird der pankreatischen Protease Trypsin zugeschrieben. Trypsin gehört zur Klasse der Serinproteasen und wird in Form des inaktiven Trypsinogens sekretiert. Erst im Duodenum wird Trypsinogen durch das Bürstensaumenzym Enterokinase zu aktivem Trypsin prozessiert. Azinuszellen exprimieren jedoch keine Enterokinase, um sich so vor einer verfrühten Aktivierung der Verdauungsenzyme zu schützen. Dieser Schutzmechanismus wird im Fall der akuten Pankreatitis jedoch umgangen. Die lysosomale Protease Cathepsin B ist ebenfalls in der Lage, Trypsinogen zu aktiven, Trypsin zu prozessieren und fungiert in den pankreatischen Azinuszellen als aktivierendes Enzym [12]. Die Cathepsin-B-vermittelte Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin wird als das initiales Ereignis der Pankreatitis angesehen [12–15]. Aktives Trypsin ist wiederum in der Lage, weitere Vorstufen pankreatischer Proteasen, wie z. B. die Proelastase oder auch Chymotrypsinogen, zu aktivieren, und induziert somit in der Azinuszelle die gesamte restliche Kaskade an Verdauungsenzymen [13], was letztendlich in dem von Hans Chiari beschriebenen Selbstverdau des Pankreas resultiert (**Abb. 1**).

Schutzmechanismen gegen vorzeitige Proteaseaktivierung

Es existieren jedoch verschiedene Schutzmechanismen in den Azinuszellen, die überwunden werden müssen, damit es zu einer verfrühten Aktivierung von Trypsinogen kommt. Damit es nicht zu einer unkontrollierten Cathepsin-B-vermittelten Aktivierung von Trypsinogen kommt, werden die beiden Proteasen in unterschiedliche subzelluläre Kompartimente sortiert [16], zusätzlich werden auch Proteaseinhibitoren, wie z. B. der Trypsininhibitor Spink1 [17], exprimiert, die aktivierte Proteasen inhibieren, um so eine weitere Aktivierung der Proteasekaskade zu unterbinden [14]. Neben der Inhibition von aktivem Trypsin gibt es auch Proteasen, die Trypsin degradieren und dessen Aktivität auf diesem Weg reduzieren. Hierbei spielt die lysosomale Protease Cathepsin L eine wichtige Rolle [18], aber auch das Chymotrypsin C [19], das in der Lage ist, Trypsin zu inaktivieren [20, 21]. Trypsinogen wird in das sekretorische Kompartiment der Azinuszellen sortiert, während Cathepsin B hauptsächlich in Lysosomen lokalisiert ist. Damit beide Enzyme interagieren können, müssen sie im selben subzellulären Kompartiment vorliegen. Es gibt verschiedene Theorien, die erklären, wie es zu dieser Kolokalisation in den Azinuszellen kommt. 1) Man geht von einer Fusion beider Kompartimente aus und es kommt zu einer Fusion von Lysosomen und Zymogengranula [22]. 2) Die zweite Hypothese geht von einer Fehlsortierung der lysosomalen Enzyme in das sekretorische Kompartiment aus [23]. 3) Die dritte Hypothese besagt, dass Cathepsin B bereits im sekretorischen Kompartiment vorhanden ist und dort nur aktiviert bzw. aktiver wird [13]. Für jede dieser Theorien gibt es Argumente, jedoch ist bis heute nicht abschließend geklärt, in welchem subzellulären Kompartiment die Kolokalisation stattfindet und sich die initiale Proteaseaktivierung ereignet [24]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein überschießendes intrazelluläres Ca^{2+}-Signal der Kolokalisation vorausgeht und auch notwendig ist, um eine intrazelluläre Proteaseaktivierung zu induzieren [25].

Pathologische Kalziumfreisetzung

Unter physiologischen Bedingungen wird die Sekretion der Verdauungsenzyme über ein oszillierendes Kalziumsignal gesteuert. Vermittelt durch Cholecystokinin (CCK; [26]) oder Acetylcholin (Ach) kommt es zu einer fluktuierenden Freisetzung von Ca^{2+} aus den intrazellulären Speichern, was letztendlich zur Sekretion der Zymogene am apikalen Pol der Azinuszelle führt [27, 28]. Ist dieses intrazelluläre Kalziumsignal jedoch langanhaltend und überfordert es die intrazellulären Ca^{2+}Speicher (das endoplasmatischen Retikulum), sodass als Konsequenz auch die Ca^{2+}-Kanäle der Zellmembran geöffnet werden und Ca^{2+}

Hier steht eine Anzeige.

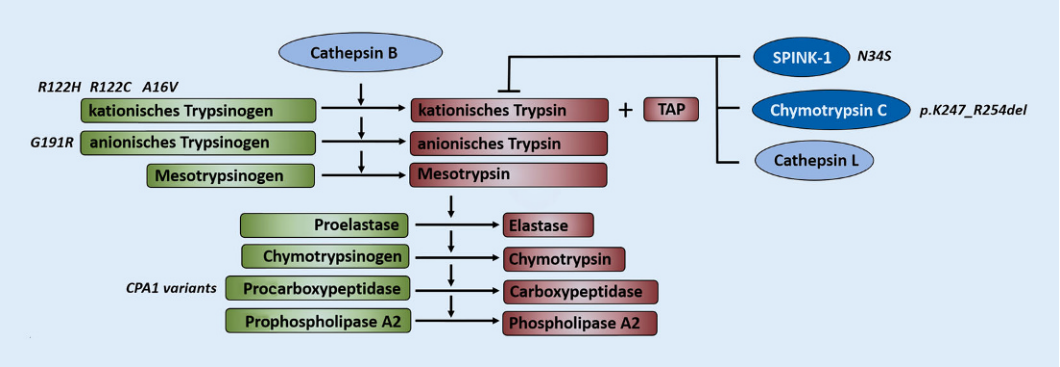

Abb. 1 ▲ Die Aktivierung der Proteasekaskade noch in den Azinuszellen wird durch die lysosomale Hydrolase Cathepsin B vermittelt. Cathepsin B ist in der Lage, Trypsinogen zu Trypsin und dem Trypsinaktivierungspeptid (*TAP*) zu spalten. Diese initiale Aktivierung führt zur Aktivierung aller weiteren Enzyme. Cathepsin L und Chymotrypsin C sind in der Lage, aktives Trypsin zu degradieren, und stellen somit einen protektiven Mechanismus dar, während Spink1 ein Inhibitor für Trypsin ist und ebenfalls einen Schutzmechanismus darstellt. Einige der häufigsten Mutationen, die mit einem gesteigerten Risiko an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken einhergehen, sind kursiv dargestellt

aus dem extrazellulären Raum in die Zelle strömt, kommt es nicht zu einer geregelten Sekretion der Zymogene, sondern zu einer Sekretionsblockade [25, 28]. Im Zuge der Sekretionsblockade kommt es zur Kolokalisation von Trypsinogen und Cathepsin B und der damit verbundenen intrazellulären Aktivierung der Proteasekaskade [25]. Verschiedene Ca^{2+}-Kanäle und -Transporter spielen hierbei eine Rolle. Der Ca^{2+}-Sensor STIM1 (Stromal interaction molecule 1) erkennt einen Abfall der Ca^{2+}-Konzentration im ER und aktiviert daraufhin den Ca^{2+}-Kanal ORAI (Calcium release-activated calcium channel protein 1) in der Zellmembran, der große Mengen an Ca^{2+} aus dem Extrazellularraum in das Zytoplasma leitet [29, 30] und so ein langanhaltendes zytosolisches Ca^{2+}-Signal induziert. Andere Signalwege können ebenfalls zu einem pathophysiologischen Kalziumsignal führen. So konnte in einer neueren Arbeit gezeigt werden, dass der Druckrezeptor Piezo1 direkt den Ca^{2+}-Kanal TRPV4 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4) öffnen kann [31]. Piezo1 registriert einen erhöhten Druck im Pankreasgang, wie er z. B. bei der gallensteininduzierten Pankreatitis vorherrscht, und induziert daraufhin über TRPV4 ein pathophysiologisches Kalziumsignal [31]. Durch diese Arbeit konnte bewiesen werden, dass mechanischer Stress oder Druckerhöhung direkt intrazelluläre Signalwege beeinflussen und zu einer intrazellulären Proteaseaktivierung führen können.

Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotenzials

Neben der Proteaseaktivierung führt eine Überladung der Zellen mit Ca^{2+} auch zu einer Schädigung der Mitochondrien [32], zur Induktion von ER-Stress [33, 34] sowie einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [35, 36], der die Expression verschiedener proinflammatorischer Zytokine, wie IL-6 oder auch TNF-α, steuert und damit die Immunantwort induziert. Mitochondrien sind in der Lage, einen Teil des zytosolischen Ca^{2+} aufzunehmen und so das Signal abzupuffern. Kommt es jedoch zu einer Überladung der Mitochondrien mit Ca^{2+}, bricht das mitochondriale Membranpotenzial zusammen [32, 37] und in Folge dessen kollabiert die Energieversorgung der Zelle, da kein ATP mehr produziert werden kann [32, 37]. Alle zellulären Prozesse, die ATP als treibende Kraft benötigen, sind jetzt eingeschränkt, dazu zählen auch protektive Mechanismen, wie z. B. die Autophagie, die für eine geregelte Degradation der aktivierten Proteasen sorgt [38], oder auch die Wiederherstellung des normalen zytosolischen Ca^{2+}-Spiegels über die Ca^{2+}-ATPase. Alle diese pathophysiologisch relevanten Mechanismen (mitochondrialer Schaden, gestörte autophagosomale Degradation und NFκB-Aktivierung) laufen parallel zueinander ab und resultieren in einer weiter gesteigerten intrazellulären Aktivierung von Proteasen sowie einer Energiedepletion, die in Summe zum nekrotischen Zelltod der Azinuszellen führen und zur Aktivierung des Immunsystems.

Zelluläre Mechanismen bei erbgenetischen Veränderungen

Die enorme Bedeutung der Proteaseaktivierung als initiales Ereignis für die Entstehung der Pankreatitis wird auch deutlich, wenn man die genetischen Ursachen der hereditären Pankreatitis betrachtet. Die bedeutendsten Mutationen, die mit einem erhöhten Risiko, an einer chronischen Pankreatitis zu erkranken, einhergehen, liegen in Genen, die direkt oder indirekt mit der Proteasekaskade im Zusammenhang stehen. So finden sich vermehrt Mutationen im kationischen Trypsinogen (PRSS1; [39]) sowie in Spink1 („serine peptidase inhibitor, Kazal type 1"; [40]), einem Inhibitor für Trypsin. Weiterhin konnten aber auch Mutationen im Chymotrypsin C [19], der Carboxypeptidase A1 (CPA1; [41]) und der pankreatischen Elastase [42] gefunden werden. Jedoch konnte bis heute nicht der vollständige pathophysiologische Mechanismus hinter den einzelnen Mutationen aufgedeckt werden. Neben einer erhöhten Proteaseaktivität, insbesondere des kationischen Trypsino-

gens, wird auch vermutet, dass Proteinfehlfaltungen in den stark exprimierten Verdauungsenzymen zu ER-Stress führen und auf diese Weise die Azinuszellen schädigen [33, 43]. Azinuszellen weisen eine der höchsten Proteinsyntheseraten im menschlichen Körper auf. Fast die Hälfte dieser Syntheseleistung entfällt auf nur 20 Proteine, die allesamt in das sekretorische Kompartiment sortiert werden und die zu sekretierenden Verdauungsenzyme umfassen. Aus diesem Grund stellen Fehlfaltungsmutationen in diesen Proteinen einen enormen Stressfaktor im ER dar, weil die Rückfaltungs- bzw. Degradationsmechanismen mit der enormen Menge an fehlgefalteten Proteinen überfordert sind [14, 43]. So sind z. B. Mutationen im Gen der Carboxylesterlipase (*CEL*) oder auch im Gen *CPA1* mit erhöhtem ER-Stress und einem erhöhten Risiko, an chronischer Pankreatitis zu erkranken, assoziiert [44–46]. Neben der Aktivierung pankreatischer Proteasen stellt ER-Stress wahrscheinlich einen bedeutenden zellulären Pathomechanismus dar, der in einer Azinuszellschädigung resultiert und somit zu einer Pankreatitis führt. Auch epigenetisch wirksame Risikofaktoren, wie z. B. Rauchen oder Alkoholkonsum, führen zu erhöhtem ER-Stress in den Azinuszellen [47–49] und können somit ursächlich sein für die Pankreatitis. Andererseits verringert eine gesunde und ausgewogene Ernährung das Risiko, an einer Pankreatitis zu erkranken.

Die Immunantwort und die Manifestation der Erkrankung

Immunzellen und Zytokine

Der weitere Verlauf der Pankreatitis bzw. der Schweregrad der Erkrankung wird nicht zwangsläufig durch die initialen Ereignisse in den Azinuszellen bestimmt, sondern ist vielmehr Folge der daraus resultierenden überschießenden systemischen Immunantwort. Diese kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie Organversagen oder der Infektion der Pankreasnekrose führen [6, 50]. Wie bereits erwähnt wird durch die pathophysiologische Kalziumüberladung der Azinuszellen auch der Transkrip-

Zusammenfassung · Abstract

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2020 · 18:102–109 https://doi.org/10.1007/s41971-020-00079-1
© Der/die Autor(en) 2020

M. Sendler · M. M. Lerch

Zelluläre Pathomechanismen der akuten Pankreatitis

Zusammenfassung

Das exokrine Pankreas produziert und sezerniert alle für die Verdauung wichtigen Enzyme. Die akute Pankreatitis ist eine Entzündungsreaktion der Bauchspeicheldrüse, die durch die vorzeitige Aktivierung dieser pankreatischen Verdauungsenzyme noch in den exokrinen Zellen selbst verursacht wird. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann dieser lokale pankreatische Schaden systemisch werden und zu schwerwiegenden Komplikationen führen wie z. B. Organversagen, systemischer Schock oder auch die Infektion der Pankreasnekrose bis hin zur Sepsis. Experimentelle als auch klinische Studien haben versucht, die komplexen Mechanismen, die hinter der Entstehung der Erkrankung stehen, aufzuklären. Neuste wissenschaftliche Arbeiten zeichnen ein immer komplexer werdendes Bild der Krankheitsentstehung. Neben der Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin, die als das Schlüsselereignis der Pankreatitis angesehen wird, rücken auch andere pathophysiologische Ursachen immer mehr in den Fokus wie z. B. endoplasmatischer Retikulum Stress (ER-Stress), eine fehlerhafte Autophagie und der gesteigerte mitochondriale Schaden. Neben diesen subzellulären Ereignissen spielt auch die Immunreaktion eine wichtige Rolle für den Verlauf und den Schweregrad der Erkrankung. Infiltrierende Leukozyten verstärken den lokalen Schaden noch einmal und induzieren eine systemische Immunantwort, die hauptverantwortlich für die systemischen Komplikationen ist. Parallel zu einer starken proinflammatorischen Reaktion, ausgehend vom entzündeten Pankreas, kommt es zu einer antiinflammatorischen Gegenregulation, die ebenfalls mit schwerwiegenden Komplikationen, wie z. B. der Infektion der Pankreasnekrose, einhergeht. Dieses komplexe Zusammenspiel verschiedener Zellen und Mechanismen stellt letztendlich das Gesamtbild der Erkrankung dar und macht bis heute eine kausale Therapie schier unmöglich.

Schlüsselwörter

Pankreas · Trypsin · Kalziumsignal · Immunantwort · Makrophagen

Cellular Pathomechanisms of Acute Pancreatitis

Abstract

The exocrine pancreas produces and secretes virtually all enzymes involved in digestion. Acute pancreatitis is an inflammatory reaction of the pancreas caused by premature activation of these digestive enzymes within the exocrine cells. In the further course of the disease, local pancreatic damage turns into systemic injury and leads to serious complications, such as organ failure, systemic shock or infected pancreatic necrosis including sepsis. Experimental and clinical studies have tried to elucidate the complex mechanisms behind the development of the disease. Recent scientific studies paint an increasingly complex picture of the disease. In addition to the activation of trypsinogen to trypsin, which is the key event in pancreatitis, other pathophysiological events are coming into focus, such as endoplasmic reticulum stress, defective autophagy, and mitochondrial damage. Besides these subcellular events, the immune response plays an important role for the course and severity of the disease. Infiltrating leukocytes further increase the local damage and induce a systemic immune response which is mainly responsible for the systemic complications. In parallel with a strong pro-inflammatory response, arising from the inflamed pancreas, there is an anti-inflammatory counter-regulation, which is also associated with severe complications such as infected pancreatic necrosis. This complex interaction of different immune cells and mechanisms ultimately accounts for the overall presentation of the disease and makes a causal therapy presently almost impossible.

Keywords

Pancreas · Trypsin · Calcium signaling · Immune response · Macrophages

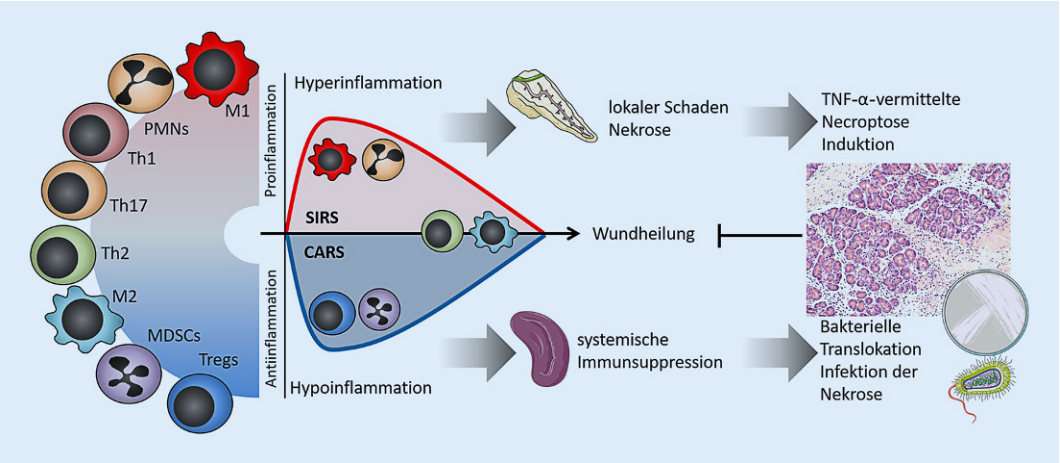

Abb. 2 ▲ Die Immunantwort im Verlauf der akuten Pankreatitis ist komplex und wird von verschiedenen Zellen des Immunsystems beeinflusst. Während lokal im Pankreas eher eine proinflammatorische Antwort von M1-Makrophagen und Neutrophilen dominiert („Neutrophile polymorphonuclear cells" [PMNs]), wird systemisch eine Gegenregulation induziert, die von regulatorische T-Zellen (*Tregs*) und „myeloid derived suppressor cells" (*MDSCs*) bestimmt wird. Das Zusammenspiel dieser Hyper- und Hypoinflammation definiert letztendlich den Schweregrad und den weiteren Verlauf der Erkrankung und kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie zum multiplen Organversagen oder der bakteriellen Besiedelung der Nekrose führen. Bis heute gibt es keine vielversprechenden Therapiekonzepte, die diese beiden Immunreaktionen gleichzeitig abmildern können

tionsfaktor NFκB aktiviert, der eine entscheidende Rolle für die Regulation der Immunantwort spielt. Die Aktivierung von NFκB ereignet sich dabei sehr schnell und verläuft parallel zur Proteaseaktivierung innerhalb der ersten Minuten [35]. Der Transkriptionsfaktor NFκB reguliert die Expression verschiedener Zytokine und Chemokine [51, 52], die die Immunantwort sowie die Rekrutierung von Leukozyten in das geschädigte Organ steuern. Die infiltrierenden Leukozyten wiederum potenzieren den lokalen Schaden noch einmal, indem sie die Proteaseaktivierung und damit die Azinuszellnekrose verstärken [53]. Eine zentrale Rolle übernimmt hierbei das Zytokin TNF-α. Es wird von Makrophagen sezerniert und kann direkt über den TNF-α-Rezeptor auf Azinuszellen wirken und dabei sowohl die intrazelluläre Proteaseaktivierung induzieren als auch die Zellnekrose beeinflussen [51, 53, 54]. Vor allem Zellen des angeborenen Immunsystems migrieren in das Pankreas. Entscheidend hierbei sind neutrophile Granulozyten [53, 55] sowie Monozyten/Makrophagen [56–58]. Beide Zelltypen transmigrieren schon kurze Zeit nach Beginn der Pankreatitis in das Organ und tragen dazu bei, den lokalen Schaden in eine systemische Immunantwort umzuwandeln [59, 60]. Neutrophile sezernieren hierbei verschiedene reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die den lokalen Schaden deutlich steigern und auch die Proteaseaktivierung in den Azinuszellen induzieren können [55]. Makrophagen/Monozyten migrieren ebenfalls sehr früh in das geschädigte Organ und fangen an, die pankreatischen Nekrosen zu phagozytieren [57]. Sie werden dabei aktiviert und setzen eine Vielzahl proinflammatorischer Zytokine frei. Eines der bedeutendsten ist dabei TNF-α. Über den TNF-α-Signalweg wird auch der nekroptotische Zelltod reguliert. Dieser ist eine rezeptorvermittelte, regulierte Form der Nekrose, die die vorherrschende Form des Zelltods in der akuten Pankreatitis darstellt [61, 62]. Im Verlauf der Nekroptose kommt es zu einer Porenbildung in der Zellmembran und damit zum Einstrom extrazellulären Ca^{2+} in die Azinuszelle [63]. Ein zytosolischer Anstieg des Ca^{2+}-Spiegels kann wiederum zur Trypsinogenaktivierung führen. Dieser Mechanismus zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen der lokalen Immunantwort und den grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen der akuten Pankreatitis auf.

Aktivierung von NFκB

Dies lässt vermuten, dass eine Deletion von NFκB den Verlauf der Pankreatitis positiv beeinflussen sollte. Jedoch zeigen pankreasspezifische RelA-defiziente Mäuse (RelA ist die p65-Untereinheit von NFκB) einen deutlich schwereren Verlauf der Erkrankung [64], während andererseits die Deletion des Inhibitors von NFκB IκBα den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst [65]. Neben der Expression von Zytokinen und Chemokinen reguliert NFκB auch die Expression verschiedener Proteine, die eine entscheidende Rolle für die Zellstressantworten spielen. Aus diesem Grund nimmt NFκB eine 2-fache Rolle in der Pankreatitis ein. Auf der einen Seite induziert es eine Immunantwort, die den lokalen Schaden zu steigern vermag, andererseits wird eine Stressantwort in Azinuszellen aktiviert, die dem Zellschaden entgegen wirkt, z. B. über die Expression des Proteaseinhibitors Spi2A, der in der Lage ist, die Trypsinaktivität zu inhibieren [65]. Die Infiltration von Leukozyten in das Pankreas und deren Aktivierung ist jedoch nicht nur von der NFκB-Aktivierung in Azinuszellen abhängig. Auch NFκB-defiziente Tiere (pankreasspezifische RelA−/−) zeigen ein deutliches immu-

nologisches Infiltrat im Organ [64] sowie eine Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Dies zeigt auf, dass nicht nur die NFκB-Aktivierung in Azinuszellen von Bedeutung ist, sondern auch die Aktivierung in Leukozyten, die ebenfalls Zytokine freisetzen. Neben Zytokinen und Chemokinen werden auch „damage associated molecular patterns" (DAMP) durch die Azinuszellnekrosen freigesetzt. Hierbei handelt es sich um freie DNA, freie Histone oder auch freies ATP, das aus dem Zytosol durch den nekrotischen Zelltod unkontrolliert in den extrazellulären Raum gelangt. Diese DAMP sind in der Lage, über Toll-like-Rezeptoren oder auch den P2X7-Rezeptor Immunzellen zu aktivieren [56, 57, 66] und über diesen Weg den NFκB-Signalweg zu induzieren [14]. Ebenso wie in den Azinuszellen wird jetzt auch die Zytokinantwort der infiltrierenden Leukozyten eingeleitet. Diese verstärkt die Proinflammation deutlich und führt letztendlich dazu, dass weitere Immunzellen zum Entzündungsherd gelotst werden.

Überschießende oder defekte Immunantwort

Diese überschießende systemische Immunantwort kann lebensbedrohlich werden und ist mit schweren Komplikationen assoziiert. Man unterteilt die Immunantwort dabei in 2 grundsätzliche Phasen: in das „systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) und in die der Proinflammation entgegenwirkenden Phase, das „compansatory anti-inflammatory response syndrome" (CARS; [67, 68]; **Abb. 2**). Hier finden sich Analogien zu anderen schweren Entzündungsreaktionen wie der polymikrobiellen Sepsis oder schweren Wundverletzungen wie z. B. Verbrennungen [69]. Im Gegensatz zur Sepsis ist die Pankreatitis eine primär sterile Entzündungsreaktion, die nicht durch Pathogene ausgelöst wird. Jedoch ist der grundlegende immunologische Mechanismus ähnlich. Auch im Verlauf der Sepsis wird eine massive proinflammatorische Reaktion von den Zellen des angeborenen Immunsystems ausgelöst [58, 67, 68]. Das SIRS ist somit geprägt von einer proinflammatorischen Immunantwort und Zytokinsekretion ausgehend von den Zellen des angeborenen Immunsystems, die in das geschädigte Pankreas migrieren [52, 53, 57, 58]. Das adaptive Immunsystem reagiert darauf jedoch nicht zwangsläufig mit einer ebenso starken proinflammatorischen Antwort, sondern versucht, dieser massiven Hyperinflammation entgegen zu wirken. Es kommt zu einer suppressiven Immunantwort, die durch die Induktion von regulatorischen T-Zellen gekennzeichnet ist [58, 70]. Neben den regulatorischen T-Zellen ist auch eine Induktion der Typ-2-Immunantwort zu beobachten. Diese ist gekennzeichnet durch eine TH2-T-Zell-Differenzierung als auch eine vermehrte M2-Makrophagen-Polarisierung [58]. Die Immunsuppression und auch die Typ-2-Immunantwort verlaufen parallel zum SIRS ausgehend von den in das Pankreas migrierenden Immunzellen. Das bedeutet: Proinflammation als auch Antiinflammation verlaufen nicht nacheinander, sondern nebeneinander. Dies lässt sich auch deutlich anhand der Zytokine im Serum von Patienten beobachten. Neben proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6, TNF-α oder IL-1β lassen sich auch verstärkt Zytokine wie IL-10 oder IL-4 erhöht messen [58, 70]. Diese systemische Antiinflammation verkompliziert die klinische Behandlung. Denn ähnlich wie bei der Sepsis ist es nicht erfolgsversprechend, nur einen Arm des Immunsystems zu behandeln. Dies zeigt sich deutlich bei der Hemmung des SIRS durch die Blockade proinflammatorischer Zytokine wie TNF-α [71, 72] oder IL-1β [73, 74] in klinischen Studien an Sepsispatienten. Der Antiinflammatorische bzw. suppressive Arm des Immunsystems ist ebenfalls gefährlich und kann letztendlich, wenn er durch die Inhibition der Proinflammation verstärkt wird, bis hin zu einer Immunparalyse führen. Eine derart starke Immunsuppression kann zur Translokation kommensaler Bakterien aus dem Darm in die Pankreasnekrose führen und damit die Mortalität der schweren akuten Pankreatitis deutlich erhöhen. Bis heute gibt es noch keinen prädiktiven Biomarker, der den Verlauf der Erkrankung vorhersagt. Ebenso gibt es keine

Hier steht eine Anzeige.
Springer

wirkungsvolle Therapie der schweren akuten Pankreatitis, um den schweren Komplikationen im Krankheitsverlauf entgegenzuwirken. Ein Grund dafür könnte sein, dass eben alle jene Prozesse nicht aufeinander folgen, sondern parallel zueinander ablaufen und damit auch parallel zum lokalen pankreatischen Schaden.

Fazit für die Praxis

Die akute Pankreatitis ist eine ernstzunehmende Erkrankung, deren Verlauf schwer vorauszusagen ist. Ein schwerer Krankheitsverlauf ist mit einer hohen Morbidität und Letalität verbunden. Bis heute gibt es, abgesehen von den Serumpankreasenzymen, weder valide Biomarker für die Diagnosestellung noch für die Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Die Krankheit geht von der exokrinen Azinuszelle des Pankreas aus und zu den zellulären Pathogenesemechanismen gehören eine Kalziumüberladung, die vorzeitige Aktivierung von Verdauungsproteasen, ER-Stress und ein Zusammenbrechen der mitochondrialen Energieversorgung. Für den Schweregrad und das Multiorganversagen sind die lokale und die systemische Immunantworten entscheidend. Da diese aber sowohl eine überschießende Immunreaktion als auch ein gleichzeitiges Immundefizit einschließen, sind bis heute alle Versuche gescheitert, den natürlichen Verlauf der Erkrankung durch eine kausale Intervention zu beeinflussen. Therapeutische Ansätze, die die beide immunologischen Fehlregulationen gleichzeitig abmildern könnten, sind kurz vor der klinischen Entwicklung und für die Senkung der Letalität der Pankreatitis vielversprechend.

Korrespondenzadresse

Matthias Sendler, PhD
Klinik für Innere Medizin A, Universitätsmedizin Greifswald
Fleischmannstr. 41, 17475 Greifswald, Deutschland
matthias.sendler@uni-greifswald.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Sendler und M.M. Lerch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Literatur

1. Roberts SE et al (2017) The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. Pancreatology 17:155–165
2. Peery AF et al (2019) Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. Gastroenterology 156:254–272.e11
3. Hernández CA, Lerch MM (1993) Sphincter stenosis and gallstone migration through the biliary tract. Lancet 341:1371–1373
4. Maléth J et al (2015) Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. Gastroenterology 148(6):427–439.e1
5. Weiss FU et al (2018) Common variants in the CLDN2-MORC4 and PRSS1-PRSS2 loci confer susceptibility to acute pancreatitis. Pancreatology. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.486
6. van Dijk SM et al (2017) Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. Gut 66:2024–2032
7. Banks PA et al (2013) Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 62:102–111
8. Dellinger EP et al (2012) Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. Ann Surg 256:875–880
9. Lerch MM, Stier A, Wahnschaffe U, Mayerle J (2009) Pancreatic pseudocysts. Dtsch Artzebl. https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0614
10. Gress T et al (1994) Enhancement of transforming growth factor beta 1 expression in the rat pancreas during regeneration from caerulein-induced pancreatitis. Eur J Clin Invest 24:679–685
11. Chiari H (1896) Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. Z Heilkd 17:69–96
12. Halangk W et al (2000) Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. J Clin Invest 106:773–781
13. Sendler M et al (2016) Cathepsin B activity initiates apoptosis via digestive protease activation in pancreatic acinar cells and experimental pancreatitis. J Biol Chem 291:14717–14731
14. Mayerle J et al (2019) Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. Gastroenterology 156:1951–1968.e1
15. Geisz A, Sahin-Tóth M (2018) A preclinical model of chronic pancreatitis driven by trypsinogen autoactivation. Nat Commun 9:5033
16. Saluja A et al (1987) Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. Am J Physiol 253:G508–G516
17. Weiss FU et al (2003) SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated with trypsinogen mutations. J Med Genet 40:e40
18. Wartmann T et al (2010) Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice. Gastroenterology 138:726–737
19. Rosendahl J et al (2008) Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 40:78–82
20. Jancsó Z, Hegyi E, Sahin-Tóth M (2018) Chymotrypsin reduces the severity of secretagogue-induced pancreatitis in mice. Gastroenterology 155:1017–1021
21. Toldi V, Szabó A, Sahin-Tóth M (2020) Inactivation of mesotrypsin by chymotrypsin C prevents trypsin inhibitor degradation. J Biol Chem 295:3447–3455
22. Koike H, Steer ML, Meldolesi J (1982) Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis. Am J Physiol 242:G297–G307
23. Watanabe O, Baccino FM, Steer ML, Meldolesi J (1984) Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis. Am J Physiol 246:G457–467
24. Malla SR et al (2019) Early trypsin activation develops independently of autophagy in caerulein-induced pancreatitis in mice. Cell Mol Life Sci. https://doi.org/10.1007/s00018-019-03254-7
25. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM (2000) The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. Am J Pathol 157:43–50
26. Saluja AK, Dawra RK, Lerch MM, Steer ML (1992) CCK-JMV-180, an analog of cholecystokinin, releases intracellular calcium from an inositol trisphosphate-independent pool in rat pancreatic acini. J Biol Chem 267:11202–11207
27. Petersen OH (2005) Ca2+ signalling and Ca2+-activated ion channels in exocrine acinar cells. Cell Calcium 38:171–200
28. Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH (2014) The role of Ca2+ in the pathophysiology of pancreatitis. J Physiol 592:269–280
29. Wen L et al (2015) Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models. Gastroenterology 149:481–492.e7
30. Kim M-H, Seo JB, Burnett LA, Hille B, Koh D-S (2013) Characterization of store-operated Ca2+

channels in pancreatic duct epithelia. Cell Calcium 54:266–275
31. Romac JM-J, Shahid RA, Swain SM, Vigna SR, Liddle RA (2018) Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. Nat Commun 9:1715
32. Mukherjee R et al (2016) Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. Gut 65:1333–1346
33. Lukas J et al (2019) Role of endoplasmic reticulum stress and protein misfolding in disorders of the liver and pancreas. Adv Med Sci 64:315–323
34. Kubisch CH, Logsdon CD (2008) Endoplasmic reticulum stress and the pancreatic acinar cell. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2:249–260
35. Gukovsky I, Gukovskaya AS, Blinman TA, Zaninovic V, Pandol SJ (1998) Early NF-kappaB activation is associated with hormone-induced pancreatitis. Am J Physiol 275:G1402–1414
36. Chen X et al (2002) NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. Gastroenterology 122:448–457
37. Biczo G et al (2018) Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models. Gastroenterology 154:689–703
38. Diakopoulos KN et al (2015) Impaired autophagy induces chronic atrophic pancreatitis in mice via sex- and nutrition-dependent processes. Gastroenterology 148:626–638.e17
39. Whitcomb DC et al (1996) Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 14:141–145
40. Witt H et al (2000) Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 25:213–216
41. Witt H et al (2013) Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. Nat Genet 45:1216–1220
42. Moore PC et al (2019) Elastase 3B mutation links to familial pancreatitis with diabetes and pancreatic adenocarcinoma. J Clin Invest 130:4676–4681
43. Sahin-Tóth M (2017) Genetic risk in chronic pancreatitis: the misfolding-dependent pathway. Curr Opin Gastroenterol 33:390–395
44. Fjeld K et al (2015) A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. Nat Genet 47:518–522
45. Hegyi E, Sahin-Tóth M (2018) Human CPA1 mutation causes digestive enzyme misfolding and chronic pancreatitis in mice. Gut. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315994
46. Németh BC et al (2020) Novel p.K374E variant of CPA1 causes misfolding-induced hereditary pancreatitis with autosomal dominant inheritance. Gut 69:790–792
47. Lugea A et al (2017) The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells. Gastroenterology 153:1674–1686
48. Lugea A et al (2011) Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. Gastroenterology 140:987–997
49. Hegyi P et al (2020) International consensus guidelines for risk factors in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. Pancreatology 20:579–585
50. Garg PK, Singh VP (2019) Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. Gastroenterology 156:2008–2023
51. Gukovskaya AS et al (1997) Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor-alpha. Role in regulating cell death and pancreatitis. J Clin Invest 100:1853–1862
52. Zhang H et al (2013) IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. J Clin Invest 123:1019–1031
53. Sendler M et al (2013) Tumour necrosis factor α secretion induces protease activation and acinar cell necrosis in acute experimental pancreatitis in mice. Gut 62:430–439
54. Perides G et al (2011) TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C(hi) monocytes in mice. J Biol Chem 286:13327–13335
55. Gukovskaya AS et al (2002) Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. Gastroenterology 122:974–984
56. Zhao Q, Wei Y, Pandol SJ, Li L, Habtezion A (2018) STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis. Gastroenterology 154:1822–1835.e2
57. Sendler M et al (2018) Cathepsin B-mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice. Gastroenterology 154:704–718.e10
58. Sendler M et al (2020) NLRP3 inflammasome regulates development of systemic inflammatory response and compensatory anti-inflammatory response syndromes in mice with acute pancreatitis. Gastroenterology 158(4):253–269.e1
59. Mayerle J et al (2005) Extracellular cleavage of E-cadherin by leukocyte elastase during acute experimental pancreatitis in rats. Gastroenterology 129:1251–1267
60. Leppkes M et al (2016) Externalized decondensed neutrophil chromatin occludes pancreatic ducts and drives pancreatitis. Nat Commun 7:10973
61. He S et al (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell 137:1100–1111
62. Louhimo JM, Steer ML, Perides G (2016) Necroptosis is an important severity determinant and potential therapeutic target in experimental severe pancreatitis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2:519–535
63. Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G (2014) MLKL regulates necrotic plasma membrane permeabilization. Cell Res 24:139–140
64. Algül H et al (2007) Pancreas-specific RelA/p65 truncation increases susceptibility of acini to inflammation-associated cell death following cerulein pancreatitis. J Clin Invest 117:1490–1501
65. Neuhöfer P et al (2013) Deletion of IκBα activates RelA to reduce acute pancreatitis in mice through up-regulation of Spi2A. Gastroenterology 144:192–201
66. Hoque R et al (2011) TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. Gastroenterology 141:358–369
67. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol 13:862–874
68. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. Lancet Infect Dis 13:260–268
69. Xiao W et al (2011) A genomic storm in critically injured humans. J Exp Med 208:2581–2590
70. Zhang R et al (2019) Expanded CD14hiCD16- immunosuppressive monocytes predict disease severity in patients with acute pancreatitis. J Immunol 202:2578–2584
71. Abraham E et al (1995) Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. JAMA 273:934–941
72. Fisher CJ et al (1996) Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. N Engl J Med 334:1697–1702
73. Opal SM et al (1997) Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. Crit Care Med 25:1115–1124
74. Fisher CJ et al (1994) Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. JAMA 271:1836–1843

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.