

Bence Zoltán FORGÁCS  
Dr. med.

## **Einfluß verschiedener Immunsuppressiva auf den Verlauf der akuten Pankreatitis - Biochemische und morphologische Untersuchungen am Modell der akuten nekrotisierenden Pankreatitis der Ratte**

Geboren am 02. 08. 1970 in Budapest, Ungarn  
Reifeprüfung am 16. 06. 1988 in Budapest  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988 bis SS 1995  
Physikum am 20. 06. 1990 an der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest  
Klinisches Studium in Budapest  
Praktisches Jahr in Budapest  
Staatsexamen am 28. 08. 1995 an der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

In der vorliegenden Arbeit wurde die Einfluß der Immunsuppressiva Cyclosporin A (in den Dosierungen 1, 5 und 20 mg/kg), Azathioprin und OKT3 auf den Verlauf der akuten Pankreatitis bei Ratten untersucht. Hintergrund der Untersuchung war die klinische Beobachtung, daß es nach Organtransplantationen eine nicht zu vernachlässigende Zahl schwerer Pankreatitiden gibt und die damit verbundene Frage, welchen Einfluß die Immunsuppressiva in dieser Situation, in der sie wegen der Gefahr einer Organabstoßung nicht ohne weiteres abgesetzt werden können, auf den Verlauf der Erkrankung nehmen. Da die Beantwortung dieser Frage aufgrund der geringen Inzidenz und des unterschiedlichen Verlaufs von Posttransplantationspankreatitiden nicht in Form einer klinischen Studie beantwortet werden kann, wurde auf ein Modell der akuten Pankreatitis zurückgegriffen, das die schwere humane Pankreatitis in den wesentlichen Aspekten simuliert und dessen Eignung für Therapiestudien bei der akuten Pankreatitis mehrfach unter Beweis gestellt worden ist.

Induziert wurde die akut nekrotisierende Pankreatitis (ANP) bei Ratten durch eine standardisierte Infusion einer niedrig konzentrierten Gallensäure in den Pankreasgang und die anschließende intravenöse Infusion des CCK-Analogons Caerulein über sechs Stunden. Danach erfolgte die Randomisierung der Tiere und die erste intravenöse Medikamentengabe. Weitere i.v. Gaben der Testsubstanzen Cyclosporin, Azathioprin und OKT3 bzw. NaCl 0.9% (Kontrollgruppe) erfolgten wie in der Klinik dreimal täglich (Cyclosporin) bzw. einmal täglich (Azathioprin, OKT3). Die Dosierungen der Immunsuppressiva (Cyclosporin 1, 5 und 20 mg/kg; Azathioprin 5 mg/kg; OKT3 0,3mg/kg) entsprachen den in der Literatur für kleine Nagetiere angegebenen Wirkspiegelbestimmungen und den in der Klinik gebräuchlichen Dosierungen. Hauptzielparameter der Untersuchung waren die Höhe der Trypsinogen-Aktivationspeptide im Plasma, welche die intrapankreatische Proteasenaktivierung widerspiegeln, sowie das Ausmaß der Pankreaszellnekrosen und die Mortalität. Die Versuchsdauer wurde auf 30 Stunden begrenzt; in dieser Zeit kann nach den Erfahrungen aus

Voruntersuchungen am selben Modell die Wirkung der eingesetzten Medikamente auf die Zielparameter am besten nachgewiesen werden.

Die histologische Analyse der am Versuchsende entnommenen Pankreata zeigte, daß das Ausmaß der Pankreaszellnekrosen bei den Tieren, die Azathioprin und Cyclosporin A in der hohen Dosierung erhalten hatten, signifikant höher war als in der Kontrollgruppe und in den anderen Therapiegruppen. Darüber hinaus ließ sich bei den mit 20 mg/kg Cyclosporin behandelten Tieren auch eine signifikante Erhöhung der Trypsinogen-Aktivationspeptide im Aszites nachweisen, was für eine direkte Schädigung des Pankreas durch diese Substanz spricht. Bei den mit Cyclosporin in niedrigeren Dosierungen (1 oder 5 mg/kg) und bei den mit OKT3 behandelten Tieren zeigten sich keine Unterschiede in den Zielparametern im Vergleich zur Kontrollgruppe (NaCl 0.9%). Die Frühmortalität der Pankreatitis wurde durch keines der eingesetzten Immunsuppressiva beeinflusst.

Im Hinblick darauf, daß die Ergebnisse anderer Therapiestudien mit dem hier eingesetzten Pankreatitismodell und Protokoll in der klinischen Praxis reproduzierbar waren, wird aus den vorgelegten Daten die Empfehlung abgeleitet, im Falle einer Posttransplantationspankreatitis Azathioprin sowie Cyclosporin in hohen Dosierungen zu vermeiden und OKT3 (und Cyclosporin allenfalls in niedrigen Dosierungen) einzusetzen.