

Andrea Elisabeth Baczako
Dr. med.

Optimierung eines nicht-invasiven Mausmodells der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Werner Hartwig

Hintergrund der Arbeit war das 2007 von Hartwig et al. entwickelte Rattenmodell einer hämorrhagisch-nekrotisierenden akuten Pankreatitis bei simultaner intravenöser Applikation von Cerulein und Enterokinase und dessen erfolgreicher Übertragung auf die Maus. Der pathophysiologische Hintergrund ist dabei die Enterokinase-vermittelte interstitielle Trypsinogen-Aktivierung, durch welche die leichte lokal-beschränkte Entzündung zur schweren systemischen Erkrankung wird.

Trotz guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zeigten sich Limitationen der Modelle im Sinne katheterassoziierter Probleme und Risiken. Die Ziele dieser Arbeit waren zunächst die Untersuchung applikationsabhängiger Unterschiede im Sinne einer Weiterentwicklung und Verbesserung des Versuchsprotokolls zur Optimierung der Handhabung, der maximalen Ausprägung der lokalen und systemischen Inflammation sowie einer Reduktion der Invasivität. Weiterhin sollten stammabhängige Unterschiede bei BALB/c – und C57BL/6-Mäusen und schließlich der Effekt einer möglichen Endotoxinkontamination bezüglich des Schweregrades der Organ- und der systemischen Manifestation der experimentellen akuten Pankreatitis untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde männlichen Balb/C und C57/BL6 Mäusen über einen Jugulariskatheter für sechs Stunden Cerulein (100 µg/kg/h) appliziert. Zwei Stunden nach Versuchsbeginn erfolgte die zusätzliche intravenöse Enterokinase-Infusion (1600 U/kg/h). Bei einer anderen Testgruppe wurden in der oben beschriebenen Dosierung jeweils stündlich sechs intraperitoneale Cerulein- und vier intraperitoneale Enterokinase-Bolusapplikationen durchgeführt. Nach Ende des Infusionsprotokolls erfolgten intrakardiale Blutentnahme für die Analyse der Serumparameter, Tötung der Tiere und Entnahme von Pankreas und Lunge zur histologischen und biochemischen Untersuchung.

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei allen getesteten Versuchskonstellationen (intravenös, intraperitoneal, BALB/c, C57BL/6) durch simultane Cerulein/ Enterokinase - Applikation eine akute hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis induzieren ließ. Signifikante applikationsabhängige Unterschiede konnten nicht beobachtet werden, so dass eine deutliche Vereinfachung der Methode durch intraperitoneale Substanzapplikation erzielt werden konnte. Auch stammabhängige Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung ließen sich nicht in signifikantem Maße feststellen. Jedoch zeigte sich, dass für Untersuchungen der systemischen Inflammation BALB/c-Mäuse geeigneter zu sein scheinen, während lokale Entzündungsprozesse durch Einsatz von C57BL/6-Tieren besser beurteilt werden können.

Schließlich wurde in dieser Arbeit erneut gezeigt, dass eine Kontamination von Lösungen und Arbeitsmaterial mit Endotoxin aufgrund seines inflammatorischen Potentials für eine mögliche Verfälschung der Untersuchungsergebnisse verantwortlich sein kann. Dies gilt insbesondere für die systemische Entzündungsreaktion und das konsekutive Multiorganversagen. Daher muss die Endotoxinkontamination bei der Ausprägung der Entzündung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass wie im vorausgegangenen Ratten- und Mausmodell der Simultaninfusion von Cerulein und Enterokinase auch hier eine schwere hämorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitis mit deutlichen organomorphologischen Gewebsveränderungen des Pankreas und systemischer Beteiligung ausgelöst wurde. Die intraperitoneale Gabe der Substanzen trägt zu einer immensen Vereinfachung der Methode bei und stellt daher eine wichtige Optimierung unseres Mausmodells der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis dar. Durch diese Weiterentwicklung erfolgte ein wichtiger Schritt zur Annäherung an das wissenschaftlich geforderte ideale experimentelle Modell für die akute Pankreatitis.

Die entscheidenden auslösenden Faktoren für die Entstehung der akuten Pankreatitis sind nach wie vor ungeklärt. Die Erforschung entsprechender Reaktionskaskaden auf molekularer Ebene ist Gegenstand künftiger Studien, insbesondere im Hinblick auf gezielte therapeutische Interventionen. Mit Kenntnis aller pathophysiologischen Grundlagen und der Etablierung auf den menschlichen Organismus übertragbarer Tiermodelle wäre die Erlangung neuer und wirksamer therapeutischer Ansätze möglich.