

Annika Kerscher
Dr. med.

Einfluss von NGF, Artemin und GFR- α 3 auf die Entstehung von Nervenveränderungen und perineuraler Invasion im Pankreaskarzinom

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Friess

Für das duktales Adenokarzinom des Pankreas ist die perineurale Invasion von Karzinomzellen ein charakteristisches Bild. Diese betrifft intrapankreatische Nerven sowie auch Nervenplexus außerhalb des Pankreas. Die perineurale Invasion ist häufig mit starken Schmerzen assoziiert. Desweiteren konnte festgestellt werden, dass eine potenziell kurative Resektion ebenfalls durch die perineurale Invasion eingeschränkt wird.

Die Hypothese, dass das Pankreaskarzinom die Innervation des Pankreas beeinflusst und zu Nervenveränderungen beiträgt, sollte anhand dieser Arbeit durch in-vivo und in-vitro Untersuchungen überprüft werden.

Um die Nervenveränderungen in-vivo zu quantifizieren, wurde die Nervenanzahl und die Nervenfläche in Gewebeschnitten des normalen Pankreas (NP, n=45), des histologisch normalen Pankreas dicht am Karzinom (NNPC, n=61) und des Pankreaskarzinoms (PC, n=97) mittels PGP 9.5 Färbungen analysiert. Sowohl die Anzahl als auch die Fläche der Nerven steigt vom NP ausgehend im NNPC und weiter vom NNPC zum PC an. Die Nervenanzahl und die Nervenfläche wurde mit dem Auftreten von perineuraler Invasion und der Expression von GAP-43, NGF und Artemin mittels Immunohistochemie, Western Blot und QRT-PCR Analysen verglichen.

GAP-43, NGF und Artemin waren im NP kaum oder nicht nachweisbar, die Expression von GAP-43, NGF und Artemin zeigte jedoch im NNPC und PC einen stufenweisen Anstieg. GAP-43 und Artemin korrelierten signifikant mit der Zunahme der Nervendichte und der Nervenhypertrophie. Die perineurale Invasion im Pankreaskarzinom war mit der mRNA-Expression von Artemin, der Nervendichte und der Nervenhypertrophie assoziiert.

Darüber hinaus konnte in Zellkulturen mit Pankreaskarzinomzelllinien nachgewiesen werden, dass Artemin im Pankreaskarzinom vermehrt exprimiert wird. Ebenso konnte ein Anstieg der Invasivität der Pankreaskarzinomzellen durch den Einfluss von Artemin beobachtet werden.

In vitro Untersuchungen an Ganglien des Rückenmarks und des Myenterischen Plexus neugeborener Ratten, die mit Gewebeextrakten des PC oder NP inkubiert wurden, zeigte sich ein erhöhtes Neuritenwachstum und eine erhöhte Nervendichte sowohl bei den Ganglien des Rückenmarks als auch bei den Zellen der Myenterischen Plexus, die mit Gewebeextrakten aus dem PC inkubiert wurden. Diese in-vitro Daten bestätigte die bereits zuvor beschriebenen Nervenveränderungen im Pankreaskarzinom.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Pankreaskarzinom die Produktion von Nervenwachstumsfaktoren begünstigt, welche eine Zunahme der Nervendichte und Nervenhypertrophie fördern. Dies beschränkt sich nicht auf das Pankreaskarzinom selbst, sondern betrifft allem Anschein nach auch die Gebiete dicht am Karzinom, welche keinen direkten Kontakt zu Karzinomzellen haben. Im Zusammenhang mit den Nervenveränderungen wurde eine vermehrte Expression neurotrophischer Faktoren wie NGF und Artemin beobachtet. Diese neurotrophischen Faktoren scheinen die Homeostase der Nerven und die perineurale Invasion im duktales Adenokarzinom des Pankreas negativ zu beeinflussen.