

Ralf Krych

Dr. med.

## **Die Rolle der Kupfferzellen in der Pathophysiologie und Therapie der alkoholtoxischen Pankreatitis**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Eine chronische Alkoholexposition führt im Rahmen einer experimentellen schweren nekrotisierenden Pankreatitis zu einer Steigerung der pankreatischen und hepatischen Schädigung. Die hepatischen Kupfferzellen spielen bei der lokalen und der systemischen Entzündungsantwort eine zentrale Rolle. Deshalb kann die Inhibition beziehungsweise Zerstörung der Kupfferzellen einen wertvollen Ansatz für die Modulation der Erkrankungsschwere darstellen.

Männliche Wistar-Ratten wurden initial in 2 Gruppen (n=48/Gruppe) eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt über sechs Wochen eine Alkohol- und die andere eine Kontrolldiät. Diese Gruppen wurden jeweils in 4 Untergruppen (n=12) unterteilt. Eine Kontrollgruppe ohne weitere Behandlung, eine Gruppe bei denen eine Pankreatitis induziert wurde, sowie zwei Gruppen bei denen ebenfalls eine Pankreatitis induziert und entweder mit GdCl<sub>3</sub> 24 Stunden bzw. Glycin 1 Stunde vor Induktion therapiert wurde. 6 Stunden nach Beginn des Experiments wurde an jeweils 6 Ratten pro Gruppe die hepatische Mikrozirkulation in Sinusoiden und Venolen durch Bestimmung der mittleren Erythrozytengeschwindigkeit, sowie die Leukozytenadhäsion als Entzündungsparameter mittels Intravitalmikroskopie bestimmt. An weiteren 6 Ratten pro Gruppe wurden die morphologischen Veränderungen in Leber und Pankreas beurteilt. Bei der Histologie der Leber wurde der modifizierte Kleiner-Score bezüglich hepatozellulärer Steatosis, lobulärer Entzündung, zellulärer Ballonierung und Fibrose angewendet. Zur Bestimmung der pankreatischen Schädigung wurde ein definierter Score zur Quantifizierung von Entzündung, Ödem und Nekrose eingesetzt.

Alkoholexposition über sechs Wochen verstärkte den pankreatischen und hepatischen morphologischen Schaden bei akuter Pankreatitis. Sowohl die Behandlung mit GdCl<sub>3</sub> als auch die mit Glycin verbesserten die hepatische Mikrozirkulation. GdCl<sub>3</sub>, nicht aber Glycin konnten die Pankreatitis-induzierten morphologischen Schädigungen vermindern.

GdCl<sub>3</sub> kann in experimentellen Studien mit pathophysiologischen Fragestellungen zur Rolle der Leber bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis ein nützliches Werkzeug sein. Ein nicht toxisches Medikament, welches die hepatischen Kupfferzellen suffizient inhibiert, und damit den Verlauf der schweren nekrotisierenden Pankreatitis positiv beeinflussen kann, ist bisher noch nicht bekannt. Mit Bezug auf die klinische Relevanz kann in nachfolgenden Studien ggf. geklärt werden, ob Glycin zumindest als Teil einer Kombinationstherapie in der Behandlung der schweren nekrotisierenden Pankreatitis eingesetzt werden sollte.

In unserem Experiment wurde die Behandlung mit GdCl<sub>3</sub> und Glycin 24 bzw 1 Stunde vor Induktion der Pankreatitis begonnen. Ob und in wie weit der Übergang der milden Pankreatitis in die schwere nekrotisierende Form (20%) durch die Behandlung mit GdCl<sub>3</sub> und Glycin beeinflusst werden kann, ist eine Frage, die in weiteren Studien zu eruieren ist.