

Natalia Vassilets  
Dr. med.

## **Direkte Quantifizierung der intrapulmonalen und intrahepatischen Leukozytensequestrierung bei der akuten experimentellen Pankreatitis**

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

**Einleitung:** Das Lungen- und Leberversagen sind zwei ernsthafte lebensbedrohliche Komplikationen bei der akuten Pankreatitis. In der Entwicklung dieser Komplikationen spielt die Leukozytenaktivierung eine wichtige Rolle, die bislang noch nicht komplett untersucht wurde. Es ist bekannt, dass akute entzündliche Erkrankungen mit einer Sequestrierung der Leukozyten in den Mikrogefäßen der Lungen und der Leber begleitet werden. Diese Leukozytensequestrierung verschließt den Lumen des Kapillars komplett, was eine persistierende Störung der Mikroperfusion im jeweiligen Organ verursacht und zur Organdysfunktion oder zum Versagen führen kann. Die Überexpression von LFA-1 auf dem Leukozyt könnte einen möglichen molekularen Mechanismus darstellen, der die intrapulmonale und intrahepatische Leukozytensequestrierung steuert.

**Ziel:** Das Ziel der Arbeit war es, die intrapulmonale und die intrahepatische Leukozytensequestrierung in der Frühphase der akuten nekrotisierenden Pankreatitis direkt zu quantifizieren. Diese Leukozytensequestrierung sollte mit Mikroperfusion im jeweiligen Organ (Lunge, Leber) korreliert werden. Außerdem sollte die Rolle von LFA-1 im Prozess der Leukozytensequestrierung analysiert werden. Für dieses Ziel wurde ein LSCM-basiertes Modell verwendet, das eine simultane Darstellung der Leukozyten und Mikrogefäße erlaubt.

**Material und Methodik:** Akute nekrotisierende Pankreatitis wurde in lys-EGFP transgenen Mäusen durch eine intraduktale Infusion von 3% Natriumtaurocholat-Lösung induziert. Das Endothelium wurde durch die intravenöse Injektion von PE-konjugierten anti-CD146 mAb markiert. Die Leukozytensequestrierung und die Gefäßdichte wurden mit Hilfe von Laser-Scanning Konfokalmikroskopie dokumentiert und quantifiziert. Das Pankreasgewebe wurde entnommen, histologisch aufgearbeitet und analysiert. Die Schwere der Gewebsschädigung wurde durch die Messung des Ödems (Feucht/ Trockengewichtbestimmung) und durch die Bestimmung der Pankreas- und Leberenzyme gemessen.

**Ergebnisse:** Es wurde gezeigt, dass die Frühphase der akuten Pankreatitis mit einer massiven Leukozytensequestrierung in der Lunge, nicht aber in der Leber begleitet wird. Intrapulmonale Leukozytensequestrierung erreichte im Mittelwert die Höhe von  $>1100$  Leukozyten pro  $\text{mm}^2$  und verstopfte ca. 23% aller Lungenkapillaren. Die Okklusion pulmonaler Kapillaren war nicht mit erhöhter Mortalität verbunden. Interessanterweise war die Erhöhung des Hämatokrits  $>68$  mit einer 100% Mortalität assoziiert, wobei alle Tiere mit dem Hämatokrit  $<65$  gelebt haben. Der Adhäsionskoeffizient war in LFA-1<sup>-/-</sup> Mäusen signifikant reduziert im Vergleich zur LFA-1<sup>wt</sup> Gruppe. Im Gegensatz zur Lunge war die Leukozytensequestrierung in den Lebersinusoiden sehr niedrig und konnte keinen signifikanten Einfluss auf die Mikroperfusion haben.

**Schlussfolgerung:** Akute Pankreatitis induziert eine starke LFA-1-abhängige Leukozytensequestrierung in der Lunge, die zu einem signifikanten Ausfall der Lungenperfusion führt. Die Hämokonzentration, nicht aber die Leukozytensequestrierung hat den signifikanten negativen Einfluss auf die Sterblichkeit in der Frühphase der akuten Pankreatitis. Die intrahepatische Leukozytensequestrierung hat in Abwesenheit von septischen Komplikationen keine signifikante Bedeutung.