

Christoph Langer
Dr. med.

Mikrozirkulationsuntersuchungen zur Effektivität hyperonkotischer und hyperosmolarer Dextrane in der Infusionstherapie bei akuter nekrotisierender Pankreatitis der Ratte

Geboren am 28.02.1969
Reifeprüfung am 23.06.1989 in Neumünster
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis SS 1998
Physikum am 06.09.1993 an der Ruprecht-Karls Universität zu Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Berlin
Praktisches Jahr in Berlin
Staatsexamen am 05.05.1998 an der Humboldt Universität zu Berlin

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Ernst Klar

Die akute Pankreatitis in ihrer schweren nekrotisierenden Form gilt angesichts ihrer hohen Mortalität und einer steigenden Inzidenz weiterhin als wichtige therapeutische Herausforderung. Dabei stellen pathophysiologische Aspekte wie die reduzierte Mikrozirkulation und die extraintestinale Trypsinogenaktivierung mit Bildung irreversibler Nekrosen die zwingende Bedingung, in der Initialphase des Krankheitsprozesses zu intervenieren. Das Therapiekonzept der spezifischen rheologischen Therapie hat dabei präventiven Charakter. Mit welcher Effizienz die Behandlung erfolgreich wirkt, ist abhängig von der gewählten Infusionslösung. Die in der Vergangenheit populären kristalloiden Infusate sind vermutlich ihrer Diffusionsfähigkeit wegen nur wenig wirksam. Kolloidale Lösungen aus der Substanzgruppe der Dextrane erwiesen sich hinsichtlich der Mikrozirkulationsverbesserung und Nekrosereduktion als überlegen.

Mit der vorliegenden Arbeit stellten wir an einem etablierten Versuchsmodell der akuten biliären Pankreatitis ein Spektrum von Infusionslösungen vor. Wir verglichen hyperosmolare-hyperonkotische Dextranlösungen (HHL) mit hyper- (10%) und isoonkotischen (6%) Dextranlösungen unterschiedlichen Molekulargewichtes (70000 d, 500000 d) und stellten diese einer 0,9 % NaCl-behandelten Pankreatitisgruppe (4-faches Infusionsvolumen) sowie einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber. Die Datenerhebung der lokalen Mikrozirkulation im entzündlich veränderten Pankreas gewährleistete die Methode der Intravitalmikroskopie mit Fluoreszenz-markierten Erythrozyten. Die Gruppen wurden anhand von

mikrozirkulatorischen, morphologischen und biochemischen Parametern verglichen. Die Therapie erfolgte 6 Std postinduktionem.

In allen Dextrangruppen wurde ein deutlicher Anstieg des beeinträchtigten kapillären Blutflusses im Pankreas festgestellt. In der 10 % Dex 70-Gruppe ergaben die Messungen den hochsignifikanten Wert von durchschnittlich 1.03 nl / min / cap. Die HHL/Dex 70-Tiere zeigten im Vergleich mit den übrigen Kolloidinfusaten den niedrigsten Wert (0,57 nl / min / cap). Dieser lag jedoch höher als in der 0,9 % NaCl-Gruppe, wo ein nur geringgradiger kapillärer Blutflußanstieg von 0,11 nl / min / cap vorhanden war.

Die kapilläre Staseentwicklung lag in allen Dextrangruppen signifikant unter 2 %. Trotz Infusion des 4-fachen Volumens 0,9 % NaCl wurden in dieser Gruppe in 11,63 % aller registrierten Kapillaren zu Versuchsende statische Verhältnisse beobachtet.

Die Ausprägung azinärer Nekrose fiel in den Dextran-Gruppen exklusive der HHL/Dex 500-Gruppe signifikant gering aus. Während die 10 % Dex 500-Lösung mit 5,3 % zu der geringsten Nekroseausbildung führte, zeigten die Pancreatae der mit 0,9 % NaCl infundierten Tiere 16,3 % azinäre Nekrose.

Die Messung der Trypsinogen-Aktivationspeptide (TAP) im Plasma ergab in allen hyperonkotischem Dextran-Gruppen eine posttherapeutische Senkung dieses Parameters. Den drastischsten Konzentrationsabfall von 0,6 nmol bot das 10 % Dextran 70.

Angesichts aller erfaßten Werte ließen sich für die Tiere unter Infusionstherapie mit hyperonkotischem Dextran 70 die durchschnittlich besten Ergebnisse erzielen. Die in der vorliegenden Arbeit erprobten hyperosmolaren-hyperonkotischen Lösungen erzielten zwar bessere Durchschnittswerte als die mit 0,9 % NaCl-Lösung behandelte Gruppe, waren jedoch den übrigen Dextran-Gruppen unterlegen. Bei ihnen kommt es bei einem 6 Std. therapiefreien Intervall offensichtlich zu einer Wirkungsdissoziation. Das hyperosmolare-hyperonkotische Therapieprinzip bietet keinen Vorteil gegenüber den einfach iso- und hyperonkotischen Dextranen. Die Therapie mit 0,9 % NaCl zeigte trotz Applikation des 4-fachen Volumens die deutlich schlechtesten Ergebnisse.

Die Wirkung der onkotisch aktiven Dextrane lassen sich auf spezifische und unspezifische Effekte zurückführen. Als gesichert spezifisch gelten die Regulierung des perivaskulären Ödems, der antithrombotische Effekt, der erythrozytäre Disaggregationseffekt sowie die Hemmung der Leukozyten-Endothel-Interaktion und des Von Willebrandfaktors. Unspezifisch ist die Volumenexpansion mit Absenkung des Hämatokrits. Die Gesamtwirkung resultiert in einer deutlichen Verbesserung der Pankreas-Mikrozirkulation. Diese macht sich

besonders in perinekrotischen Gewebebezirken (borderline areas) bemerkbar, wo die verbesserte nutritive Kapillardurchblutung noch reversible Schädigungen umkehrt.