



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit von Endothelinrezeptor-Antagonisten bei akuter Pankreatitis**

Autor: Daniel Ayasse  
Einrichtung: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bender

Die hämorrhagisch, nekrotisierende Pankreatitis ist ein von schweren zum Teil systemischen Komplikationen gekennzeichnetes Krankheitsbild. Es wurde beobachtet dass die Schwere der Erkrankung mit der Mikrozirkulation des geschädigten Pankreas zusammenhängt.

Endotheline sind seit mehreren Jahren als vasoaktive Substanzen, mit vielfältigen Wirkungen auf die Regulierung von Gefäßtonus, Gefäßpermeabilität und Mikroperfusion bekannt. Die Wirkung der Endotheline wird über verschiedene Endothelinrezeptoren in den Organen vermittelt, wobei es unterschiedliche Rezeptorsubtypen (ET-A, ET-B<sub>1</sub> und ET-B<sub>2</sub>) mit unterschiedlichen Wirkungsweisen gibt. Hieraus entwickelten sich Konzepte das Endothelin- System bei verschiedenen Erkrankungen mit spezifischen Endothelin-Rezeptorantagonisten therapeutisch zu beeinflussen. Endothelinrezeptoren sind auch im Pankreas nachweisbar. Es gibt experimentelle Hinweise, dass Endothelin die Pankreasperfusion reduziert und den Verlauf einer ödematösen Pankreatitis aggraviert.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Frage, ob eine Therapie mit ET-Rezeptorantagonisten den Verlauf einer experimentell induzierten hämorrhagisch, nekrotisierenden Pankreatitis bei Ratten günstig beeinflusst.

Dazu wurde an insgesamt 95 Wistar Ratten ein experimentell induziertes Pankreatitismodell mit Natrium-Taurocholat gewählt, das heute als etabliert gilt.

In einer ersten Untersuchung wurde an 57 Tieren eine experimentelle Pankreatitis mit 4 % oder 5 % Natrium-Taurocholat induziert. Danach wurden die Tiere mit dem ET-Rezeptorantagonisten Bosentan oder Placebo (NaCl 0,9 %), in einem definierten Zeitabstand von 12 h, für 3 Tage intravenös behandelt. In einer zweiten Untersuchung wurde an 38 Tieren eine experimentelle Pankreatitis mit 4 % Natrium-Taurocholat induziert, danach wurden die Tiere mit dem ET-Rezeptorantagonisten RO-61 oder Placebo (NaCl 0,9 %) in einem definierten Zeitabstand von 12 h, für 3 Tage intraperitoneal behandelt.

Der Einfluss der Therapie wurde an den Zielparametern systolischer Blutdruck, biochemische Veränderungen von Serum-Lipase und Amylase im Pankreasgewebe, histopathologische Veränderungen und Überlebensraten gemessen. Primärer Endpunkt beider Untersuchungen stellte das Überleben dar.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den Zielparametern unter einer Therapie mit ET-Rezeptorantagonisten oder Placebo ( $p > 0,05$ ). Eine Verbesserung der Überlebensraten als wichtigster klinischer Parameter konnte nicht beobachtet werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in dieser Arbeit beschrieben mehrere Autoren einen therapeutischen Nutzen bei der Behandlung einer Pankreatitis mit ET-Rezeptorantagonisten. Die verwendeten ET-Rezeptorantagonisten, der anderen Autoren wiesen unterschiedliche Affinitäten zu den einzelnen Rezeptorsubtypen (ET-A, ET-B<sub>1</sub> und ET-B<sub>2</sub>) auf. Es handelte sich um ET-A-Rezeptorantagonisten.

Bei den in dieser Arbeit verwendeten ET-Rezeptorantagonisten Bosentan und RO-61 handelt es sich um gemischte Antagonisten, die Affinitäten zu allen Rezeptorsubtypen (ET-A, ET-B<sub>1</sub> und ET-B<sub>2</sub>) zeigen. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Ergebnisse in dieser Arbeit von den Beobachtungen anderer Autoren abweichen.

Ein therapeutisches Konzept, nämlich die simultane Blockade aller ET- Rezeptorsubtypen mit den ET-Rezeptorantagonisten Bosentan oder RO-61 bei akuter Pankreatitis erscheint nach diesen Ergebnissen nicht sinnvoll.