



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

**Immunmodulation mit recombinantem Interferon-gamma (IFN-gamma) und Granulozyten koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) nach experimentell induzierter haemorrhagischer Pankreatitis der Ratte**

Autor: Alexander Schmidt  
Einrichtung: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. A. Richter

Ungeachtet der Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie, der Intensivmedizin und im chirurgischen Management der akuten Pankreatitis stellt diese immer noch eine Erkrankung dar, die mit einer hohen Mortalität verknüpft ist. Die Mortalitätsraten differieren von 2% bis 10%, in Fällen von schwerer akuter Pankreatitis liegen sie bei 20%.

Die Haupttodesursache ist das Multiorganversagen. Die Infektion von Pankreasnekrosen stellt heutzutage bei der schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis den wichtigsten Mortalitätsfaktor dar. Die Sterblichkeit der Patienten mit infizierten Nekrosen verdoppelt sich im Vergleich zu Patienten mit sterilen Nekrosen. Es resultiert in der Regel ein ARDS, Nierenversagen und Peritonitis, die in der Summe die relativ hohe Letalität ausmachen. Die Rate dieser Komplikationen liegt bei ungefähr 25%, wobei es sicher viele interindividuelle Unterschiede in Schwere und Verlauf der akuten Pankreatitis gibt. Es sind also die aus dem Krankheitsbild resultierenden systemischen Komplikationen, die mehr und mehr prognosebestimmend werden.

Der Zustand des Immunsystems und insbesondere des Monozyten-Makrophagen-Systems ist dabei prognosebestimmend. Die erniedrigte HLA-DR-Expression auf den Monozyten ist in Fällen von Polytrauma, Sepsis und bei der akuten Pankreatitis nachgewiesen. Hieraus ergibt sich der experimentelle Ansatz zu prüfen, wie die Monozytenfunktion verbessert werden kann. Hier bieten die Verabreichung von IFN- $\gamma$  und G-CSF einen möglichen Ansatzpunkt.

Daraus ergab sich für uns die Frage, ob die Simulation dieses Zustandes tierexperimentell möglich ist. Hinweise hierauf stammen aus eigenen früheren Untersuchungen. Weiterhin soll der Erfolg der Therapie anhand der Verbesserung des klinischen Verlaufs nachgewiesen werden.

Im tierexperimentellen Versuchsaufbau der Na-Taurocholat induzierten Pankreatitis fanden ein Immunmonitoring und eine Immunstimulation statt.

Männliche Brown-Norway-Ratten wurde eine 2%ige Na-Taurocholat-Lösung in den Ductus pancreaticus injiziert. 2, 12 und 36 p.o. wurde den Tieren 5 $\mu$ g/kg KG G-CSF intraperitoneal verabreicht. Einer weiteren Gruppe wurde 36h, 4 und 5d p.o. jeweils 100.000 Einheiten IFN- $\gamma$  intraperitoneal appliziert. Nach dem gleichen Schema wurden auch gesunde Tiere behandelt.

Wir konnten die Pankreatitis laborchemisch (Amylase, Granulozyten, ALAT) und histologisch nachweisen. Im Rahmen der Pankreatitis waren die MHC-II-Expression ( $p < 0.05$ ), die Lymphozyten einschließlich T-, B-, CD4- und CD8-Zellen erniedrigt ( $p < 0.05$ ). Weiterhin reagierten die Tiere mit einer neutrophilen Granulozytose ( $p < 0.05$ ). Eine Analyse innerhalb der unbehandelten Gruppe E ergab, daß die Tiere mit niedriger MHC-II-Expression, niedrigen Leukozyten und Lymphozyten verstarben, während sich die Überlebenden erholten. Das genutzte Modell war somit in der Lage, eine Depression des Immunsystems zu simulieren.

Die Therapie mit IFN- $\gamma$  führte zu einer Verbesserung der MHC-II-Expression im gesunden ( $p < 0.05$ ) und im kranken Tier ( $p < 0.05$ ). Die Erhöhung der Expression war im kranken Tier geringer ausgeprägt, so daß von einer geringgradigen Schädigung der Monozyten auszugehen war.

G-CSF führte im gesunden ( $p < 0.05$ ) und kranken Tier ( $p < 0.05$ ) zu einer Erhöhung der Neutrophilen. Diese Erhöhung war am ersten Tag nicht signifikant höher als die Erhöhung im Rahmen der Entzündung. Die Neutrophilen waren in den behandelten Gruppen über zwei Tage erhöht.

Wir konnten zwar die Letalität tendenziell senken, konnten hierfür aber keinen statistischen Beweis erbringen.

Wir sehen dies als Hinweis darauf, daß eine einzelne immunmodulierende Substanz nicht geeignet ist, die komplexen immunologischen Vorgänge im Rahmen der akuten Pankreatitis nachhaltig positiv zu beeinflussen. Weitere Studien sollten klären, ob eine Kombinationstherapie mehrerer Immunstimulanzen und Kombinationen mit Antibiotika erfolgreich sein können.