

Oliver I. Schmidt
Dr. med.

Auswirkungen von Alkohol und Kofaktoren in der Pathogenese der Akuten Alkoholpankreatitis im Tierexperiment

Geboren am 21.07.1973 in Erlangen
Reifeprüfung am 11.05.1993 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS1994 bis SS 2001
Physikum am 09.09.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr an der Universität Bern, Unfallklinik Ludwigshafen, Thoraxklinik
Heidelberg
Staatsexamen am 31.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Klar

Die akute Pankreatitis ist ein Krankheitsbild von variabler klinischer Symptomatik. Sie wird unterteilt in eine milde und schwere Form. Die wesentlich seltenere schwere akute Pankreatitis führt auch heute noch trotz intensivmedizinischer Intervention in ungefähr 20 - 30 % aller Fälle zum Tod. Die vorherrschenden Auslöser der Erkrankung sind Gallensteinleiden und Alkoholabusus. Während die pathophysiologischen Grundlagen der biliären Genese aufgeklärt sind, ist der genaue Mechanismus der Schädigung des Pankreas durch Alkohol und die Entstehung der akuten Alkohol-induzierten Pankreatitis noch weitgehend unklar. Unseren Untersuchungen zur Folge sind die zu Grunde liegenden Veränderungen der Alkohol-induzierten Pankreatitis im Bereich der Mikrozirkulation (Perfusionsstörungen, Ischämie) sowie auf Ebene der Azinuszelle (toxische Effekte) zu suchen.

Es wurden männliche Wistar-Ratten auf 4 x 4 Gruppen zu je 6 Tieren verteilt. Nach Narkoseeinleitung erfolgte die Implantation eines arteriellen und eines venösen Katheters. Die Auslagerung des Pankreas für die Intravitalmikroskopie wurde durch eine mediane Laparotomie und Mobilisation des Duodenums mit mesenterial gelegenen Pankreas ermöglicht. Das Gesamtinfusionsvolumen betrug in allen Gruppen 4ml/kg/h und die Infusionsdauer 90 Minuten. Zur Darstellung der Mikrozirkulation bedienten wir uns der Intravitalmikroskopie mit FITC-markierten Erythrozyten und Rhodamine-6G-markierten Leukozyten. Die histologische Beurteilung wurde nach Hämalaun-Eosin-Färbung durchgeführt. Die immunhistochemische Aufarbeitung diente der Darstellung der Adhäsionsmoleküle E-Selectin und ICAM-1.

In den Versuchen der A4-Stunden-Gruppen (Infusionsvolumen 4ml/kg/h) wurde mit Hilfe einer intravenösen Alkoholadministration (1g/kg/h, 90 min) über einen Zeitraum von 24 Stunden der Einfluss von Alkohol auf die Mikrozirkulation zu den Zeitpunkten 3, 6, 12 und 24 Stunden intravitalmikroskopisch bestimmt. Wir konnten in unseren Experimenten einen durch Alkohol ausgelösten Perfusionsrückgang in den Kapillarfeldern und postkapillären Venolen verzeichnen, welcher 6 Stunden andauerte. Analog zum Abfall der Perfusionsvolumina kam es zur Zunahme der temporär und dauerhaft adhärenenten Leukozyten (Roller bzw. Sticker) in den postkapillären Venolen, welche sich nach 12 Stunden normalisierte und histologisch lediglich eine Vakuolenbildung zeigte.

Die Alkohol-induzierte akute Pankreatitis tritt unter anderem als Folge eines Alkoholexzesses bei vorangegangener Reizmahlzeit mit Gallensteinabgang auf. In unseren Experimenten haben wir vergleichbare Bedingungen beim Versuchstier durch die Kombination von intravenöser Alkoholadministration (1g/kg/h) mit intravenöser Gabe von Triglyceriden (2g/kg/h) und Gallengangobstruktion geschaffen. In den Versuchen der IVM-4ml-Gruppen wurde während laufender Infusion der Einfluss von Alkohol (Gruppe A4) und Alkohol in Kombination mit Hypertriglyceridämie und Gallengangobstruktion (Gruppe AFO4) auf die Mikrozirkulation untersucht. In den Kontrollgruppen (R4, FO4) wurde Ringer-Lösung anstelle von Alkohol eingesetzt. Dabei wurden eine Baseline-Messung und zwei Messungen nach Start der Infusion zu den Zeitpunkten 45 Minuten und 90 Minuten durchgeführt. Der durch Alkohol ausgelöste Perfusionsabfall konnte durch die Kombination mit Hypertriglyceridämie und Gallengangobstruktion (Gruppe AFO4) verstärkt werden. In den Versuchen der 12-Stunden-Histologie-Gruppen, welche der Erfassung des histologischen Status 12 Stunden nach Administration des gleichen Infusionsschemas dienen, zeigte sich in der Kombinationsgruppe Histo-AFO4 die Entstehung einer milden ödematösen akuten Pankreatitis mit Inflammation und Nekrose.

Zur Untersuchung des Einflusses der Scherrate versus der Adhäsionskräfte auf die Leukozytenaktivierung wiederholten wir die Versuche nach Hämodilution (Gesamtinfusionsvolumen 8ml/kg/h). Mit Hilfe der Hämodilution konnten wir durch Absenkung des Hämatokrits auf 30% eine relative Stabilisierung der Perfusion in den postkapillären Venolen erreichen und beobachteten trotz gleichbleibender Scherrate eine Zunahme der Leukozyten-Endothel-Interaktion. Aus diesen Beobachtungen schließen wir, dass Alkohol vor allem über allgemeine inflammatorische Kaskaden, die aus Experimenten der akuten Pankreatitis biliärer Genese bekannt sind (Zytotoxizität, Sauerstoffradikale, Zytokine etc.) eine Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen auslöst. Mit Hilfe der Immunhistochemie konnten wir zeigen, dass für die Entstehung der Pankreatitis die vermehrte Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 verantwortlich ist, das die Leukozytenadhäsion und Infiltration mediiert.

Zusammenfassend konnten wir den schädigenden Effekt einer akuten Intoxikation mit Alkohol auf die Mikrozirkulation und das Parenchym des Pankreas im Versuchstiermodell nachweisen. Die alleinige Alkoholgabe führte nicht zur Induktion einer akuten Alkohol-induzierten Pankreatitis. Die Kombination von Alkohol mit Hypertriglyceridämie und Gallengangobstruktion erzeugte hingegen einen inflammatorischen Schaden entsprechend einer akuten Pankreatitis. Das individuelle Risikoprofil des Alkoholikers erklärt somit, warum lediglich 10-20% aller Alkoholiker eine Pankreatitis ausbilden. Der Mikrozirkulationsstörung kommt hierbei eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese der akuten Alkohol-induzierten Pankreatitis zu.