

Veronica Friebe

Dr. med.

## **Hyperlipidämie – Ursache oder Cofaktor der akuten Pankreatitis?**

### **Tierexperimentelle Untersuchungen mit akuter versus chronischer Alkoholexposition**

Geboren am 04.11.1974 in Necochea (Argentinien)

Reifeprüfung am 16.06.1994 in Lauffen am Neckar

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis WS 2001/02

Physikum am 11.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Lexington, KY (USA)

Praktisches Jahr in Houston, TX (USA), Heidelberg und Winterthur (Schweiz)

Staatsexamen am 04.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jens Werner

## **Hyperlipidämie – Ursache oder Cofaktor der akuten Pankreatitis?**

Der pathogenetische Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und akuter Pankreatitis wird noch immer kontrovers diskutiert. Während extrem hohe Lipidkonzentrationen, wie sie bei familiären Hyperlipoproteinämien zu beobachten sind, primäre und alleinige Ursache einer akuten Pankreatitis sein können, ist eine moderate Hyperlipidämie, wie sie häufig bei Alkoholikern zu beobachten ist, nicht als alleinige Ursache einer akuten Pankreatitis anzusehen. In unserer Studie bewirkte die exogen erzeugte moderate Hyperlipidämie per se in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen keine akute Pankreatitis. Die alkoholinduzierte Mikrozirkulationsstörung des Pankreas und die histopathologische Pankreasschädigung wurden allerdings durch die Kombination mit einer moderaten Hyperlipidämie signifikant verstärkt. Eine moderate Hyperlipidämie ist somit nicht als Ursache einer akuten Pankreatitis anzusehen, sondern eher als ein verstärkender Risikofaktor in der Pathogenese der akuten Alkoholpankreatitis.

## **Chronische Alkoholexposition – ein Risikofaktor?**

Tierexperimentell gelang es bisher noch nicht, durch eine Alkoholapplikation von wenigen Wochen histopathologisch eine akute Pankreatitis zu induzieren. Die experimentellen Studien zur chronischen Alkoholexposition bezogen sich meist auf den Enzymgehalt des Pankreasgewebes und des Pankreassekrets und stützten damit die Hypothese der vorzeitigen Proteasenaktivierung, welche zwar der entscheidende initiale Trigger der akuten Pankreatitis ist, die Progression der Pankreasschädigung und Inflammation jedoch nicht hinreichend erklärt. In unserer Studie erfolgte die Alkoholgabe nach dem Lieber-DeCarli Modell, welches zur derzeit größtmöglichen Aufnahme von Alkohol bei gleichzeitig ausreichender Nährstoffversorgung führt. Durch

eine sechswöchige Fütterung wurde nach zusätzlicher akuter Applikation des Alkohol-Fett-Gemisches eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verstärkte Pankreasinflammation erzeugt. In der vorliegenden Studie konnte somit durch eine chronische Alkoholexposition die Infiltration des Pankreasgewebes mit Entzündungszellen und damit die Progression zur akuten Pankreatitis induziert werden. Dies geschieht über den intermediären Schritt einer alkoholinduzierten Mikrozirkulationsstörung und einer gleichzeitigen Aktivierung der Leukozyten und des Endothels.

**Welche Rolle spielt die Mikrozirkulationsstörung?** Während verschiedene experimentelle Modelle der akuten Pankreatitis unterschiedlicher Schweregrade und verschiedene Modelle des Ischämie-Reperfusionsschadens intravitalmikroskopisch gut charakterisiert wurden, gibt es bisher kaum Daten zur Wirkung von Alkohol auf die Pankreasmikrozirkulation. In der vorliegenden Studie erzeugte eine akute intravenöse Alkoholapplikation eine Mikrozirkulationsstörung, die in Kombination mit dem untersuchten Risikofaktor Hyperlipidämie signifikant verstärkt wurde. Eine zusätzliche chronische Alkoholgabe hatte eine gegenüber der alleinigen akuten Alkoholinfusion eine signifikant verstärkte Pankreasinflammation zur Folge. Somit ist das pathogenetische Konzept der akuten Pankreatitis, bei dem Zytokine, lokale Mediatoren, Radikale und vor allem die Extravasation von Entzündungszellen eine wichtige Rolle spielen, auch die Grundlage des alkoholinduzierten Pankreasschadens. Nach Ablauf der initialen Mechanismen, inklusive der intrapancreatischen Proteasenaktivierung, kommt es durch vasoaktive Mediatoren und proinflammatorische Zytokine zur Aktivierung von Leukozyten und Endothel mit vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen. Die auf diese Weise gestörte Mikroperfusion ist der Wegbereiter der pankreasinflammatorischen Reaktion. Alkohol vermag auch direkt, ohne andere Faktoren und unabhängig von seinen ebenfalls bestehenden toxischen Effekten eine Hypoxie im Sinne eines Ischämie-Reperfusionsschadens zu induzieren. Hierdurch wird die pankreatische Mikrozirkulationsstörung initiiert und eine Pankreatitisprogression bewirkt.

Zusammenfassend zeigen unsere Versuche, dass weder die akute Alkoholintoxikation noch die alleinige chronische Alkoholexposition eine Pankreatitis induzieren können. Wir konnten in unseren Experimenten erstmals nachweisen, dass durch die Kombination einer akuten Alkoholadministration mit einer moderaten Hyperlipidämie als individuellem Risikofaktor und der Prädisposition durch chronischen Alkoholabusus die Ausbildung einer akuten Pankreatitis möglich ist. Dieses beweist zum einen die Existenz einer akuten Alkoholpankreatitis ohne morphologische Vorschädigung des Pankreas bei einigen Alkoholikern und erklärt zum anderen, warum nicht jeder Alkoholiker eine Pankreatitis entwickelt. Der entscheidende pathogenetische Mechanismus scheint die gestörte Mikrozirkulation des Pankreas zu sein. Andere ebenfalls die Ausbildung einer Alkoholpankreatitis fördernde Faktoren müssen in Zukunft identifiziert werden, um prophylaktische Therapiestrategien zur Vermeidung von akuten Episoden einer Alkoholpankreatitis entwickeln zu können.