

Philipp Joachim Kunze
Dr. med.

Mechanismen der Kachexieentstehung beim Pankreaskarzinom

Geboren am 15. 01. 1976 in Heidelberg
Staatsexamen am 10. 05. 2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Helmut Friess

Eine genau Definition für Kachexie existiert zur Zeit noch nicht, da das Bild einer Kachexie viele unterschiedliche Ausprägungen zeigen kann. Häufig wird auch eine Anorexie, Anämie, Fieber und ein erhöhter Grundumsatz zum Anorexie-Kachexie Syndrom gezählt.

Kachexie ist ein bei vielen Erkrankungen auftretender Stoffwechsellzustand, der mit einem Verlust an Skelettmuskulatur und Fettgewebe einhergeht. Sie tritt z.B. bei AIDS, COPD und M. Crohn auf. Besonders bei Tumorerkrankungen, und bei denen des oberen GI-Traktes im speziellen, spielt Kachexie eine wichtige Rolle, da sie bei bis zu 20% der Patienten die Todesursache ist.

Die genauen Ursachen der Kachexie sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Durch unterschiedliche Versuchsmodelle konnten drei Theorien etabliert werden. Zum einen scheinen die hypothalamischen Regelkreise der Nahrungsaufnahme gestört zu sein, zum anderen sind im Urin und Serum von Kachexiepatienten Faktoren gefunden worden, für deren Synthese der Tumor verantwortlich zu sein scheint. Als klinisches Zeichen wurde bei Kachexiepatienten unter anderem eine erhöhte Akut-Phasen-Protein Synthese festgestellt, die durch proinflammatorische Zytokine, wie IL-1 β , IL-6 und TNF α ausgelöst werden könnte.

Ein suffizientes Therapieschema gegen die Kachexie konnte bisher, trotz intensiver Bemühungen und vielen neuen Ergebnissen nicht entwickelt werden. Weitere Forschungsergebnisse zur multifaktoriellen Genese der Kachexie sind von Nöten, um diesen lebensverkürzenden Zustand verhindern zu können.

In dieser Arbeit sollten zuerst weitere Faktoren, die zu einer Kachexie beitragen, gefunden werden. Besonders das Zusammenspiel zwischen Tumor und mononukleären Zellen, die ein Teil des Immunsystems der Patienten darstellen,

wurde untersucht. Dazu wurde ein Modell entwickelt, welches so nah wie möglich an die Gegebenheiten *in vivo* heranreicht.

Wir konnten zeigen, dass im Mikroklima um den Tumor bei Pankreaskarzinompatienten die mononukleären Zellen der Kachexiepatienten nur durch bestimmte Pankreaskarzinomzelllinien aktiviert werden. Das bedeutet sie müssen auf einen bestimmten Reiz sensibilisiert sein, der auch nur von bestimmten Karzinomzellen ausgelöst werden kann. Die mononukleären Zellen (PBMC) der Kachexiepatienten sezernieren signifikant erhöht vor allem IL-6, ein proinflammatorisches Zytokin, welches vielfältige Funktionen besitzt. So aktiviert es z.B. Leberzellen zur APP Synthese, die durch einen Proteinabbau aus der Muskulatur aufrecht erhalten wird. IL-6 ist auch im Tumor nachzuweisen und ist im Serum bei Kachexiepatienten signifikant erhöht. Neben IL-6 produzieren die PBMC auch IL-1 β und IL-8. IL-1 β spielt sowohl zentral bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme, als auch peripher als proinflammatorische Zytokin eine Rolle bei der Entstehung der Kachexie.

Jedoch hat IL-6, welches sowohl durch den Tumor, was wir in immunhistochemischen Färbungen nachweisen konnten, als auch den mononukleären Zellen des Patienten produziert wird, eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Kachexie. Neueste Studien versuchen das Interleukin mit Antikörpern zu blocken, um damit die Entwicklung einer Kachexie zu verhindern oder zumindest aufzuhalten.