

Tanja Daniela Dämmrich  
Dr. med.

## **Vaskuläre und molekulare Mechanismen der Pankreasschädigung nach chronischem Alkoholkonsum- eine tierexperimentelle Studie**

Geboren am 22.07.1975 in Pforzheim  
Reifeprüfung am 23.06.1995 in Pforzheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/2003  
Physikum am 23.03.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg, Bern (Schweiz), New York (USA)  
Staatsexamen am 23.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Alkohol ist in 35 % der Fälle ursächlich für die Entstehung einer akuten Pankreatitis. Interessanterweise konnte im Tierexperiment jedoch bislang auch nach mehrwöchiger Alkoholapplikation keine akute Pankreatitis mit entsprechenden histomorphologischen Veränderungen induziert werden. Die intrazelluläre Aktivierung von Trypsin und weiterer digestiver Enzyme gilt heute als Trigger in der Pathogenese der Pankreatitis unabhängig von deren ätiologischer Genese. In den meisten Fällen heilt eine akute Pankreatitis folgenlos aus. Unklar bleibt jedoch, warum es bei ca. 20% der Erkrankten zum Fortschreiten der Pankreatitis kommt und welche Rolle Alkoholkonsum bezüglich der Progression der Pankreatitis spielt. Neuesten Erkenntnissen zufolge verursachen die Minderperfusion des Pankreas sowie die verstärkte Infiltration von Entzündungszellen im Wesentlichen den Übergang von der milden zur schweren Verlaufsform. Jedoch existieren bisher wenige Daten über die Wirkung von chronischer Alkoholexposition auf die Pankreasmikrozirkulation.

Um tierexperimentell den Einfluss von chronischem Alkoholkonsum auf das Pankreas zu untersuchen ist die Fütterung mit der Lieber-DeCarli-Diät ein geeignetes Modell. Das Flüssigfutter ermöglicht eine größtmögliche Alkoholaufnahme bei gleichzeitig ausgewogener Nährstoffversorgung.

In der vorliegenden Studie wurden männliche Wistar-Ratten je nach Gruppenzugehörigkeit über 2, 4 oder 6 Wochen mit der Lieber-DeCarli-Kontroll- bzw. -Alkoholdiät gefüttert. Untersucht wurde der histopathologisch nachweisbare Pankreasschaden nach chronischer Alkoholexposition sowie der Einfluss von chronischem Alkoholkonsum und zusätzlicher akuter Alkoholexposition auf die Pankreasmikrozirkulation mittels Intravitalmikroskopie. Auch in dieser Studie reichte die maximale Fütterungsperiode von 6 Wochen mit der Alkoholdiät nicht aus, um histomorphologische Veränderungen im Sinne einer akuten Pankreatitis auszulösen. Jedoch ließen sich nach 6-wöchiger Fütterung mit der Lieber-DeCarli-Alkoholdiät und zusätzlicher akuter Alkoholexposition histologische Veränderungen im Sinne eines Pankreasödems sowie einer verstärkten Vakuolenbildung nachweisen, welche nach 2 und 4-wöchiger Alkoholexposition noch nicht erkennbar waren. Ferner konnte in dieser Versuchsgruppe ein Anstieg der Zytokine im Blut nachgewiesen werden. In den intravitalmikroskopischen Untersuchungen führte eine mehrwöchige Alkoholexposition im Vergleich zur akuten Alkoholgabe zu keiner weiteren Verstärkung der

Mikrozirkulationsstörung. Jedoch führte die Alkoholexposition über 2, 4 und 6 Wochen mit anschließender akuter Alkoholgabe zu einer signifikant höheren Anzahl temporär adhärenter Leukozyten in den postkapillären Pankreasvenolen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das pathogenetische Konzept der akuten Pankreatitis auch für den alkoholinduzierten Pankreasschaden gilt. Getriggert durch den initialen Schritt der intrapancreatischen Trypsinaktivierung kommt es im Verlauf durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen und proinflammatorischen Zytokinen zur Entzündungsreaktion. Die durch vasoaktive Mediatoren und Zytokine verstärkte Leukozyten-Endothel-Interaktion führt dann zur Störung der Pankreasmikrozirkulation, welche wiederum die Entzündungsreaktion verstärkt und zur Progression der Erkrankung mit morphologisch nachweisbaren Pankreasschäden führt.

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge kann chronische Alkoholexposition als Risikofaktor für die Pathogenese einer akuten Alkoholpankreatitis angesehen werden. Alkoholkonsum scheint die Entzündungsbereitschaft des Pankreas zu erhöhen und möglicherweise unabhängig von den direkt toxischen Effekten eine Hypoxie im Pankreasgewebe im Sinne eines Ischämie-Reperfusionsschadens zu induzieren. Es resultiert eine Mikrozirkulationsstörung, welche zur Progression der Pankreatitis führen kann. Da nur jeder fünfte Alkoholiker an einer akuten Pankreatitis erkrankt, müssen bisher nicht identifizierte hereditäre und/oder individuelle Kofaktoren (z.B. Nikotinabusus, Hyperlipidämie) hinzukommen, die die Entwicklung einer Alkoholpankreatitis begünstigen.