

Jürgen Grauvogel  
Dr. med.

## **Pathogenese der Alkoholpankreatitis: Einfluss chronischer Alkoholexposition und individueller Kofaktoren im Tierexperiment**

Geboren am 01.12.1975 in Zweibrücken  
Reifeprüfung am 13.06.1995 in Homburg/Saar  
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 Chicago (USA), New York (USA), Heidelberg  
Staatsexamen am 16.06.2003 an der Universität Heidelberg

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

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis liegt bei etwa 10 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner, wobei 80 bis 90 % der akuten Pankreatitiden Alkohol- oder Gallenstein-induziert sind. Die schwere Verlaufsform der akuten Pankreatitis hat auch heute noch eine Letalität von ungefähr 20 %. Während der Pathomechanismus im Falle der biliär ausgelösten akuten Pankreatitis weitgehend geklärt ist, sind die pathophysiologischen Grundlagen der Pankreasschädigung durch akute und chronische Alkoholexposition noch unklar. Diskutiert wird eine Azinuszellschädigung durch direkte toxische Effekte des Alkohols auf intrazellulärer Ebene sowie nachfolgend eine Mikrozirkulationsstörung und eine gesteigerte Leukozyten-Endothel-Interaktion.

Nur etwa 5 % der chronischen Alkoholiker entwickeln jedoch im Laufe ihres Lebens eine Pankreatitis. Es wird daher angenommen, dass es nur bei Vorliegen einer individuellen Prädisposition, im Sinne von zusätzlich vorliegenden pankreasschädigenden Kofaktoren zur Ausbildung einer Pankreatitis kommt. Die alkoholinduzierte Pankreatitis beim Menschen wird häufig nach einmaligem Alkoholexzess in Verbindung mit einer fettreichen Reizmahlzeit (Gallesekretion), einer Hypertriglyzeridämie oder einer temporären Gallengangobstruktion durch Gallensteinabgang oder Sphinkterspasmus bei chronischem Alkoholabusus beobachtet.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss einer akuten Alkoholexposition in Kombination mit den Kofaktoren Hyperlipidämie und temporäre Gallengangobstruktion auf das Pankreas untersucht. Vorausgegangen war entweder eine chronische 6-wöchige Alkoholexposition durch Fütterung von männlichen Wistar-Ratten mit der Lieber-DeCarli Alkohol-Diät oder eine Fütterung mit der Lieber-DeCarli Kontroll-Diät ohne Alkoholzusatz. Anschließend wurde den Versuchstieren zusätzlich über zwei Stunden Alkohol sowie Lipofundin® infundiert beziehungsweise eine temporäre Ligatur des Gallenganges durchgeführt. Es wurde intravitalmikroskopisch eine Mikrozirkulationsanalyse mit Bestimmung der Pankreasperfusion sowie der Leukozyten-Endothel-Interaktion nach 1, 2, 6 und 12 Stunden durchgeführt. Das Ausmaß der Pankreasschädigung wurde histologisch und laborchemisch bestimmt.

In der vorliegenden Studie führte eine akute Alkoholadministration zu einer temporären Minderperfusion und gesteigerter Leukozyten-Endothel-Interaktion des Pankreas. Morphologisch zeigte sich ein Pankreasödem. Nach alleiniger Applikation der Kofaktoren Hyperlipidämie und temporärer Gallengangobstruktion ließen sich keine mikrozirkulatorischen oder histologischen Veränderungen nachweisen. Die Kombination dieser Kofaktoren mit akuter Alkoholexposition führte jedoch zu einer prolongiert nachweisbaren Mikrozirkulationsstörung sowie morphologisch zu einer akuten Pankreatitis. Die 6-wöchige chronische Alkoholexposition bewirkte eine bereits initial in der Baseline-Messung signifikant gesteigerte Leukozyten-Endothel-Interaktion im Vergleich zur Kontrollfütterung. Nach chronischer Alkoholexposition in Verbindung mit akuter Alkoholgabe zeigte sich histologisch eine Verstärkung des Pankreasödems gegenüber der alleinigen akuten Alkoholgabe. Die chronische Alkoholexposition in Kombination mit akuter Alkoholadministration und den Kofaktoren Hyperlipidämie und temporärer Gallengangobstruktion führte im Vergleich zur Kontrollfütterung zu einer signifikanten Verstärkung der Mikrozirkulationsstörung und der histomorphologisch nachweisbaren Pankreasschädigung.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden dass eine akute Alkoholexposition im Tierexperiment morphologisch ein Pankreasödem, aber keine akute Pankreatitis auslösen kann. Sowohl chronische als auch akute Alkoholexposition bewirkten jedoch eine Sensibilisierung des Pankreas durch Steigerung der Leukozyten-Endothel-Interaktion beziehungsweise schädigten das Pankreas direkt über einen Ischämie-Reperfusion-Mechanismus. Durch den Einfluss weiterer Kofaktoren auf das bereits durch Alkohol vorgeschädigte Pankreas kann sich konsekutiv über die Mikrozirkulationsstörung durch Leukozyteninfiltration und Aktivierung der Entzündungskaskade eine akute Pankreatitis ausbilden. Dabei korrelierte der Schweregrad der akuten Pankreatitis mit der Dauer der vorangegangenen Alkoholexposition. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können somit die steigende Inzidenz der akuten Alkoholpankreatitis mit der Dauer des Alkoholkonsums erklären. Weiterhin bestätigen diese Ergebnisse die Beobachtung, dass eine akute Pankreatitis nur selten nach einmaligem Alkoholexzess auftritt und nur ein geringer Prozentsatz an Alkoholikern eine klinisch evidente Pankreatitis entwickelt. Ursache hierfür scheint eine individuelle Prädisposition zu sein, die neben chronischem Alkoholkonsum durch den Einfluss bestimmter pankreasschädigender Kofaktoren bestimmt wird. Zusätzlich könnten in dieser Studie nicht untersuchte genetische Faktoren eine Prädisposition für die Entwicklung einer Pankreatitis erklären.