

Tamara Laukert  
Dr. med.

## **Anti-nozizeptive und anti-inflammatorische Effekte von Cannabinoiden auf die akute Pankreatitis**

Geboren am 04.06.1980 in Swerdlowsk  
Staatsexamen am 11.12.2007 an der Universität Heidelberg

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

Das Krankheitsbild der akuten Pankreatitis und insbesondere die effiziente Behandlung der für den Patienten im Vordergrund stehenden, viszeralen Schmerzen stellen bis heute eine große Herausforderung an die klinische Medizin dar. Die Beteiligung des Endocannabinoidsystems an der Regulation der Schmerzwahrnehmung sowie die antinozizeptive und die anti-inflammatorische Wirkung der Cannabinoide ist bereits für eine Vielzahl von Erkrankungen nachgewiesen worden. Bis dato gibt es jedoch keine Studien, die diese Effekte bei der akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse überprüfen.

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der funktionellen Einbindung des Endocannabinoidsystems sowie der Wirkung von exogen applizierten Cannabinoidrezeptor-Agonisten und –Antagonisten auf den Schmerz und die Entzündung bei akuter Pankreatitis. Hierzu bedienen wir uns des tierexperimentellen Modells der Caerulein-Pankreatitis an der Maus, des Von Frey-Filament-Tests zur Beurteilung des viszeralen Schmerzes sowie der Analyse zahlreicher histologischer, serologischer und molekularer Parameter zur Einstufung des Schweregrades der Entzündung. Das Auftreten möglicher Cannabinoid-induzierter Nebenwirkungen wurde mit Hilfe verschiedener Verhaltenstests überprüft. Zusätzlich führten wir quantitative Messungen der Level der Endocannabinoide sowie den immunhistochemischen Nachweis der CB1- und CB2-Rezeptor-Expression in humanem Pankreasgewebe durch.

Dabei konnten eine erhöhte Expression beider Cannabinoidrezeptoren sowie höhere Anandamid-Level bei erkrankten Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Außerdem führte die kombinierte Verabreichung der CB1- und CB2-Rezeptor-Antagonisten im Tierexperiment zu einer Zunahme der Hyperalgesie. Die akute Pankreatitis scheint demnach mit einer Aktivierung des Endocannabinoidsystems einherzugehen, welches möglicherweise einen Schutzmechanismus gegen den viszeralen Schmerz darstellt. Die Verabreichung des synthetischen CB1- und CB2-Rezeptor-Agonisten HU210 im tierexperimentellen Pankreatitismodell hatte eine signifikante Reduktion der Hyperalgesie und der Allodynie sowie eine Abnahme der Entzündungsmarker zur Folge, so dass man von einem deutlichen, antinozizeptiven und einem moderaten, anti-inflammatorischen Effekt sprechen kann. Diese Wirkungen konnten durch eine zusätzliche Gabe von Cannabinoidrezeptor-Antagonisten AM251 und AM630 abgeschwächt werden. Da bei der Verabreichung von HU210 keine unerwünschten, zentralen Nebenwirkungen auftraten, könnten sich Cannabinoide als ergänzende Arzneimittel in der Behandlung der akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse anbieten.