

Mareike Kolvenbach
Dr. med.

**Etablierung eines neuen nicht-invasiven Modells der hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis in der Ratte:
Histomorphologische und pathogenetische Charakterisierung**

Geboren am 06.02.1981 in Köln
Staatsexamen am 04.05.2007 an der Universität Heidelberg

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

Ziel der Arbeit war es, ein neues nicht-invasives Rattenmodell zur hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis zu entwickeln. Dies erschien notwendig, da ein solches Modell von hohem Nutzen für die therapieorientierte Forschung ist. Die bislang existierenden Modelle beinhalten alle ein invasives Vorgehen mit Laparotomie und ihre Ergebnisse sind nicht ohne weiteres verwertbar, da sich durch die Invasivität einige Störfaktoren und Fehlerquellen ergeben.

Durch eine kombinierte intravenöse Infusion von Cerulein und Enterokinase gelang es, bei Ratten eine schwere nekrotisierende Pankreatitis zu induzieren. Dafür wurde männlichen Wistar-Ratten über einen in der Vena jugularis eingelegten Katheter über 6 h Cerulein infundiert, was eine leichte ödematöse Pankreatitis auslöste. 2 h nach Versuchsbeginn waren signifikante Mengen von Trypsinogen im interstitiellen Raum vorhanden und es wurde zusätzlich Enterokinase in unterschiedlichen Dosierungen über 4 h intravenös appliziert. Nach Ende des Infusionsprotokolls wurden die Tiere getötet und Pankreas und Lunge zur histologischen und biochemischen Analyse entnommen. Eine erste Gruppe von Tieren diente der Dosisfindung der Enterokinase, eine zweite der Untersuchung der Mortalität. Dafür wurden die Tiere nicht nach 6 h, sondern erst nach 24 h getötet, falls sie nicht vorher bereits spontan verstorben waren. Allen Tieren wurde in regelmäßigen Abständen Blut abgenommen, um den Verlauf der bekannten Serumparameter der akuten schweren Pankreatitis zu bestimmen.

Der pathophysiologische Hintergrund ist die extrazelluläre Trypsinogen-Aktivierung, die durch Enterokinase vermittelt wird und aus der auf das Pankreas beschränkten leichten Entzündung eine systemische Erkrankung macht.

Alle Tiere wiesen nach kombinierter Cerulein- und Enterokinasegabe die Zeichen einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis auf, als ideal erwiesen sich Enterokinasekonzentrationen von 80 bis 160 U/kg KG/h. Die Pankreas-Histologie zeigte bei allen Tieren Hämorrhagien, Leukozyteninfiltration und Nekrosezonen. Die Leukozyten-MPO-Werte und die Trypsinaktivitätsspiegel im Pankreas- und Lungengewebe waren signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe mit milder Cerulein-Pankreatitis, ebenso wie die Serumspiegel von Interleukin 6 und der LDH. Bei Tieren, die Teil des Langzeitversuches waren, zeigte sich in jeder Beziehung eine ausgeprägtere Reaktion als bei solchen, die nach 6 h getötet wurden. Bei beiden Überlebensgruppen (Cer + 80 bzw. 160U EK) lagen signifikant erhöhte 24-h-Mortalitätsraten im Vergleich zur Cerulein-Gruppe vor.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass durch das Cerulein-Enterokinase-Protokoll auf nicht-invasive Weise eine schwere nekrotisierende Pankreatitis ausgelöst wird, die sich durch einen in Abhängigkeit von der Enterokinase-Dosis modulierbaren Schweregrad und eine steuerbare 24-h-Mortalität kennzeichnet. Die Schwere der Pankreas- und Lungenschäden wurde durch die Histologie und die Gewebsanalysen belegt. Anhand der etablierten

Serumparameter IL-6 und LDH kann nicht-invasiv der Verlauf der Pankreatitis dargestellt und überwacht werden. In Verbindung mit der pulmonalen Leukozyteninfiltration belegen sie ein schweres SIRS in der Frühphase dieses Modells.

Dieses neue Modell ist daher ideal einsetzbar für therapieorientierte Studien zur hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis. Auch für die Erforschung von SIRS und Sepsis ergeben sich bei diesem Modell viele Möglichkeiten und Ansatzpunkte.