

Rasmus Sperber  
Dr. med. dent.

## **Bedeutung einer Blockade des Adhäsionsmoleküls P-Selektin für den Verlauf der akuten experimentellen Pankreatitis**

Geboren am 18.11.1980 in Hannover  
Staatsexamen am 03.07.2006 an der Universität Heidelberg

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

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der Thrombozyten als korpuskuläre Elemente der Koagulation für die Mikrozirkulationsstörung im Rahmen der akuten Pankreatitis untersucht. Daneben wurde die Bedeutung des Adhäsionsmoleküls P-Selektin für die Aktivierung von Leukozyten und Thrombozyten und besonders für das Zusammenspiel beider Zelltypen mit dem Endothel im Verlauf der akuten Pankreatitis erarbeitet.

Ziel war dabei, durch genaue Darstellungen der pathophysiologischen Vorgänge v.a. die Funktion von P-Selektin zu charakterisieren und so auch eventuelle therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der akuten Pankreatitis zu untersuchen.

Dies erfolgte durch Blockade des Adhäsionsmoleküls P-Selektin mittels monoklonalen Antikörpern im Tiermodell der akuten Pankreatitis an der Ratte.

Als Methodik dienten die histologische Untersuchung des Pankreas mittels konventioneller HE-Färbung (Schweregrad der Pankreasschädigung anhand von Inflammation, Nekrose und Ödem), die Analyse der Serumparameter (Amylase, Lipase, Thromboxan A<sub>2</sub>) und als wesentlicher Schwerpunkt der Arbeit die Charakterisierung von Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten in vivo mittels Intravitalmikroskopie des Pankreas.

Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung der Thrombozyten eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der akuten Pankreatitis spielt. Die Interaktion von Thrombozyten mit dem Endothel, als auch mit Leukozyten, sowie die damit einhergehende Thromboxan-Freisetzung stellen zentrale Schritte in der Progression der milden zur hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis dar. Die Thrombozyten fungieren als Bindeglied inflammatorischer und koagulatorischer Prozesse. Eine Blockade dieser Vorgänge mittels P-Selektin-Antikörpergabe konnte die Mikrozirkulationsstörung verringern, indem die endotheliale Adhärenz von Thrombo- und Leukozyten gehemmt wurde und parallel eine Verbesserung der Flußgeschwindigkeiten der Erythrozyten resultierte. Daneben konnte histologisch eine deutliche Reduktion des Gewebeschadens erzielt werden, wobei insbesondere die Ausprägung der inflammatorischen Gewebeeinfiltration und der azinären Zellnekrosen vermindert wurde.

Damit stellt die P-Selektin-Blockade einen vielversprechenden Ansatz dar, dessen Effektivität sowohl auf einer Inhibition koagulatorischer als auch inflammatorischer Vorgänge beruht, was die zentrale Stellung dieses Adhäsionsmoleküls unterstreicht.

In weiteren Studien sollte dieser Ansatz verfolgt werden, um über die prophylaktische Anwendung hinaus auch mögliche therapeutische Effekte zu überprüfen, die hier nicht nur von pathophysiologischer, sondern vielmehr auch klinisch-therapeutischer Relevanz sein könnten.