

Matthias Michael Heck

Dr. med.

Wirkung von endogen freigesetztem CGRP durch Gabe von exogenem Capsaicin auf die akute experimentelle Pankreatitis im Rattenmodell

Geboren am 16.05.1981 in Karlsruhe
Staatsexamen am 24.06.2008 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Werner

Die vorliegende Studie charakterisiert die Wirkung von endogen freigesetztem CGRP auf das gesunde Pankreas und die Entstehung und den Verlauf der schweren akuten Pankreatitis im Rattenmodell. Wir verabreichten hierzu intravenös exogenes Capsaicin, eine aktive Substanz der Chilischote, welches durch selektive Rezeptorbindung und konsekutive Depolarisation das physiologische Neuropeptid CGRP aus Nervenfasern freisetzt. In der Literatur beschriebene Wirkungen von CGRP sind unter anderem anhaltende Verbesserung der Mikrozirkulation, anti-inflammatorische Effekte sowie eine Inhibition des exokrinen Pankreas. Somit setzt dieses an drei relevanten pathophysiologischen Schlüsselereignissen der bislang nicht kausal behandelbaren akuten Pankreatitis an.

Wir evaluierten den Einfluss von endogen freigesetztem CGRP zum einen im Überlebensversuch auf die Überlebensdauer, pankreatische Enzymsekretion und histologische Veränderungen des Pankreas sowie zum anderen mittels Intravitalmikroskopie auf die Mikrozirkulation des Pankreas jeweils mit und ohne Induktion einer schweren akuten Pankreatitis. Die Pankreatitis-Induktion erfolgte durch Hyperstimulation des Pankreas mittels Caerulein und parallele Applikation einer Gallensalzlösung (Glykocodeoxycholol) in den Pankreasgang.

Mit jeweils 6 Tieren pro Gruppe unterschieden wir bei den Überlebensversuchen 3 Pankreatitisgruppen: eine Gruppe ohne weitere Therapie als Kontrolle, eine Gruppe mit

prophylaktischer Gabe von Capsaicin als Bolus (zeitgleich mit und 3 Stunden nach AP-Induktion) sowie eine Gruppe mit therapeutischer Capsaicingabe (6 und 9 Stunden nach AP-Induktion). Dem gegenübergestellt wurden 2 Gruppen zur Evaluation des Capsaicin-Effektes beim gesunden Tier jeweils ohne AP-Induktion: eine Kontrollgruppe sowie eine Gruppe mit prophylaktischer Capsaicin-Gabe. Mittels Intravitalmikroskopie wurden 2 Pankreatitis-Gruppen sowie 2 Gruppen ohne AP-Induktion mit jeweils einer Kontrollgruppe und einer Gruppe mit prophylaktischer Capsaicingabe untersucht.

Während endogen freigesetztes CGRP am Pankreas gesunder Tiere zu keinen Veränderungen der Morphologie und der Enzymsekretion führte, ließ sich intravitalmikroskopisch die vasodilatative Wirkung von CGRP mit erhöhter Organperfusion und die antiinflammatorische Wirkung mit Reduktion der permanenten Leukozyten-Endothel-Interaktion bei Zunahme der Scherkräfte nachweisen. Bei Induktion der akuten Pankreatitis zeigte sich histologisch eine Reduktion der entzündlichen Veränderungen des Pankreas bei prophylaktischer und therapeutischer Freisetzung von endogenem CGRP. In Bezug auf die Enzymsekretion und vor allem auf das Überleben als klinisch entscheidendem Parameter erwies sich die therapeutische Gabe von Capsaicin jedoch als nicht effektiv. Die protektive Wirkung bei prophylaktischer Gabe ließ sich in der intravitalmikroskopischen Analyse durch eine Rekonstitution der Mikrozirkulation sowie eine Abnahme der Leukozyten-Endothel-Interaktion bei Zunahme der Scherkräfte erklären.

Zusammenfassend zeigte sich im experimentellen Modell eine protektive Wirkung auf den Verlauf der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Unerwünschte Nebenwirkungen des applizierten Capsaicin und des dadurch freigesetzten CGRP auf das gesunde Pankreas wurden dabei nicht beobachtet. Die protektive Wirkung von CGRP setzt sich zusammen aus einer Stabilisierung der Mikrozirkulation und Hemmung der Leukozyten-Endothel-Interaktion mit daraus resultierender Reduktion der entzündlichen Organveränderungen. Vor allem bei prophylaktischer Gabe von Capsaicin zeigte sich hier ein Benefit. Dieser könnte in der klinischen Anwendung zum Beispiel zur Verhinderung einer Post-ERCP-Pankreatitis oder Transplantatpankreatitis in Betracht kommen, wenn eine prophylaktische pharmakologische Intervention im Gegensatz zur Situation bei der genuinen akuten Pankreatitis möglich ist.