

Florian Till Rossmannith

Dr. med.

## **Infizierte nekrotisierende Pankreatitis: Tierexperimentelle Studie zur Pathophysiologie der Superinfektion von Pankreasnekrosen**

Geboren am 02.06.1978 in Leimen

Staatsexamen am 04.12.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Werner

Die hohen Mortalitätsraten von bis zu 40% sind bei akut nekrotisierender Pankreatitis (ANP) hauptsächlich auf die bakterielle Infektion des nekrotischen Pankreasgewebes zurückzuführen. Die bakterielle Infektion der Pankreasnekrosen durch Translokation von physiologischer Darmflora in der späteren Phase der Erkrankung kann im weiteren Verlauf zur Entwicklung von septischen Komplikationen führen, die dann als lebensbedrohlich angesehen werden müssen. Allerdings ist es bislang unklar, von welchem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes die bakterielle Translokation (BT) ihren Ursprung nimmt. In erster Linie stehen hierfür Colon- und Dünndarmabschnitte zur Diskussion. Ziel dieser Studie war es, die genaue Lokalisation der BT bei ANP zu untersuchen, um dabei prophylaktische und therapeutische Ansatzpunkte liefern zu können.

Dazu wurden insgesamt 32 Versuchstiere (männliche Ratten des Wistar-Stammes; 280-340g) in fünf verschiedene Versuchsgruppen unterteilt. Dabei wurde allen Versuchstieren drei Tage vor Induktion einer ANP ein doppelläufiges Ileostoma im terminalen Ileum des rechten Unterbauches präpariert, über das mittels selektiver Darmdekontamination (SDD) je nach Versuchsgruppe verschiedene Darmabschnitte antibiotisch dekontaminiert werden konnten. Die Induktion der ANP wurde durch intraduktale GDOC-Lösung mit anschließend intravenöser Cerulein-Infusion verursacht. Versuchsgruppe 1 (n=8) erhielt nur ein Ileostoma, sie galt als Kontrollgruppe des bakteriellen Besiedelungsgrades der Darmabschnitte. Versuchsgruppe 2 (n=6) erhielt vor Induktion einer ANP eine Colon-SDD-Spülung (Colondekontamination) über das Ileostoma. Versuchsgruppe 3 (n=6) erhielt vor Induktion einer ANP eine orale SDD-Gabe (Dünndarmdekontamination). Versuchsgruppe 4 (n=6) erhielt vor Induktion einer ANP eine Colon-SDD-Spülung und eine orale SDD-Gabe. Versuchsgruppe 5 (n=6) erhielt nur eine ANP-Induktion, sie galt als Kontrollgruppe für die BT in die Pankreasnekrosen. 24 Stunden nach Induktion der ANP wurde den Versuchstieren

Pankreasgewebe für eine histologische Untersuchung entnommen, sowie weitere Gewebeproben für eine bakteriologische Untersuchung der Colon- und Dünndarmschleimhaut, der Colon- und Dünndarmmesenterien (inkl. Lymphknoten) und des Pankreas gewonnen. Zudem wurden Blutproben, Blut- und Asziteskulturen entnommen.

24 Stunden nach Induktion der ANP zeigten alle Versuchsgruppen mit ANP deutliche histologische Schäden des Pankreas mit stark ausgeprägter inflammatorischer Reaktion, Gewebsödemen und Nekrosen. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen mit ANP.

Im Vergleich zur SDD-unbehandelten Versuchsgruppe 5 konnte in Versuchsgruppe 2 mit SDD des Colonabschnittes die Infektionsrate der Pankreasnekrosen deutlich, jedoch nicht signifikant um 36,7% gesenkt werden ( $p=0,066$ ). In Versuchsgruppe 3 mit oraler SDD des Dünndarmabschnittes konnte die Infektionsrate der Pankreasnekrosen signifikant um 63,1% gesenkt werden ( $p=0,004$ ). Nach SDD des Colon- und Dünndarmabschnittes in Versuchsgruppe 4 konnte die Infektionsrate der Pankreasnekrosen um 70,4% ( $p=0,002$ ) gesenkt werden. Die Ergebnisse der mesenterialen Gewebeproben aus Colon- und Dünndarm korrelieren dabei mit der entsprechenden Infektionsrate der Pankreasnekrosen in den Versuchsgruppen.

Die Analyse der Blutkulturen zeigte bei allen Versuchstieren der Versuchsgruppen 2-5 positive Befunde trotz deutlicher Versuchsgruppenunterschiede bezüglich der Infektionsrate der Pankreasnekrosen. Das isolierte Keimspektrum aus den Pankreasnekrosen zeigte typische Darmflora, hauptsächlich gekennzeichnet durch *Escherichia coli*, *Proteus*, Enterokokken und *Pseudomonas*, wie sie in der Versuchsgruppe 1 aus der unbehandelten Colon- und Dünndarmschleimhaut isoliert wurden.

Die SDD des Colon- und Dünndarmabschnittes vor Induktion einer ANP, reduzierte die BT in die mesenterialen Lymphknoten und die sekundäre Infektionsrate der Pankreasnekrosen nach ANP am Tiermodell. Dabei stellte sich die SDD des Dünndarms im Vergleich zur Colondekontamination als effektivere Methode zur Senkung der Infektionsrate der Pankreasnekrosen heraus. Der Dünndarm ist somit hauptsächlich Ursprungsort der BT.

Als Infektionsweg in die Pankreasnekrosen ergibt sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit eine BT über mesenteriale Lymphknoten, da sich in den Versuchsgruppen 2-5 mit ANP eine gleichermaßen ausgeprägte Bakteriämie zeigte, aber deutliche Unterschiede in den Infektionsraten der Pankreasnekrosen nachzuweisen waren. Dieses spricht gegen einen hämatogenen Infektionsweg in die Pankreasnekrosen und für die BT über mesenteriale Lymphknoten.