

Wenzel Immanuel Burr  
Dr. med.

## **T-Zell-Modulation mit FTY720 und Sirolimus bei der tierexperimentellen akuten nekrotisierenden Pankreatitis**

Geboren am 13.01.1979 in Filderstadt  
Staatsexamen am 07.11.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

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

Die schwere akute Pankreatitis ist mit einer Aktivierung der Immunsystem-Antwort assoziiert und fördert so die Entwicklung von lokalen und systemischen Organschäden, septischer Komplikationen und einer hohen Mortalität.

In vorausgegangenen Studien ergaben sich Hinweise, dass Zytokin-vermittelte lokale immunologische Vorgänge auf Zellebene durch Beeinflussung der Azinuszellschädigung für den Schweregrad verantwortlich sein könnten. Hierbei scheinen die T-Helfer-Zellen eine bedeutende Rolle zu spielen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher eine gezielte Hemmung dieser T-Zellen mit einer neuen Generation von Immunsuppressiva (Sirolimus, FTY720 und deren Kombination), um den Einfluß auf den Schweregrad und Verlauf der schweren akuten Pankreatitis zu untersuchen und den Effekt mit der Kortisontherapie zu vergleichen.

Eingesetzt wurde das etablierte Natrium-Taurocholat-Modell der akuten Pankreatitis bei der Ratte, mit 5 verschiedenen Behandlungs-Gruppen. Die 1. Gruppe wurde mit FTY720 behandelt, die 2. mit Sirolimus, die 3. mit der Kombination aus FTY720 und Sirolimus, die 4. mit Cortisol(10mg/kg) und eine Kontroll-Gruppe mit NaCl-Lösung. Die verschiedenen Medikamente wurde zum Zeitpunkt der Pankreatitisinduktion i.v. injiziert, 6 Stunden später wurden die Tiere getötet. Im Rahmen der Auswertung wurde neben den Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) und Pankreasenzymen (Amylase, Lipase) im Serum, die Myeloperoxidaseaktivität im Gewebe (Pankreas, Niere, Lunge, Leber, Milz) gemessen und das Pankreas histologisch untersucht und bewertet (Ödem, Inflammation und Nekrose).

Alle 4 Therapie-Gruppen reduzierten den histologisch sichtbaren Inflammationsprozeß im Pankreas signifikant. Die Bildung von intrapancreatischen Nekrosen wurde jedoch nur von FTY720-, der Kombinations- und Kortison-Gruppe signifikant vermindert. In den gleichen 3 Gruppen waren zudem die Serum-Werte von IL-6 und IL-10 signifikant erniedrigt. Die Amylase war in den Therapie-Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht, lediglich die Kortisontherapie zeigte geringere Amylase-Werte. Die TNF- $\alpha$  und Lipase-Serum-Spiegel sowie die MPO-Messwerte wurden durch die Therapie-Gruppen im Vergleich zur Kontroll-Gruppe nicht signifikant beeinflusst.

Eine frühe gezielte Hemmung der T-Helfer-Zellen durch Sirolimus und FTY720 mildert den Schweregrad der schweren akuten Pankreatitis ab, insbesondere FTY720 vermindert die Bildung

von Nekrosen im Pankreas. Die Kombination der beiden Immunsuppressiva zeigte in unserer Studie keinen Vorteil gegenüber der FTY720-Monotherapie.