

Bahar Graefen  
Dr. med.

„Medikamentöse Vagusstimulation bei akuter experimenteller Pankreatitis“

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: PD Dr. Lutz Schneider

Bei der akuten Pankreatitis handelt es sich um eine primär, nicht bakteriell, autodigestiv induzierte Entzündung des exokrinen Pankreas. Die Inzidenz der akuten Pankreatitis beträgt 0,15-1,5% der gastroenterologischen Notfälle. In 15% der Fälle handelt es sich um die schwere, nekrotisierende Verlaufsform. Das Immun-, Nerven- und Hormonsystem reguliert die Entzündungsreaktion. Die afferenten Nervenfasern des Nervus Vagus steuern den Entzündungsprozess. Acetylcholin ist der wichtigste Neurotransmitter des sogenannten „cholinergen entzündungshemmenden Reflexes“. Durch die Stimulation des Nervus Vagus wird die Freisetzung von Zytokinen, bei Pankreatitis und experimenteller Sepsis, blockiert.

Den Einfluss einer medikamentösen Vagusstimulation mittels Physostigmin, Neostigmin und Nikotin auf den Verlauf einer schweren experimentellen Pankreatitis zu untersuchen, sowie dadurch einen neuen Therapieansatz zu erhalten, war die Intention dieser Arbeit.

Zu diesem Zweck wurde eine GDOC-Pankreatitis an 48 männlichen Wistar Ratten, mit einem Körpergewicht von 250 bis 350 Gramm, nach dem von Schmidt et al. 1992 veröffentlichten Modell induziert.

Alle Versuchstiere wurden randomisiert in 8 Gruppen zu jeweils 6 Tieren aufgeteilt:

1. Kontrolle
2. Pankreatitis 12 St.
3. Pankreatitis + Physostigmin 12 St. prophylaktisch
4. Pankreatitis + Physostigmin 12 St. therapeutisch nach 3 St. bis 12 St.
5. Pankreatitis + Neostigmin 12 St. prophylaktisch
6. Pankreatitis + Neostigmin 12 St. therapeutisch nach 3 St. bis 12 St.
7. Pankreatitis + Nikotin 12 St. prophylaktisch
8. Pankreatitis + Nikotin 12 St. therapeutisch nach 3 St. bis 12 St.

Die medikamentöse Vagusstimulation wurde mittels Physostigmin (zentrale und periphere Vagusstimulation), Neostigmin (periphere Vagusstimulation) und Nikotin erreicht. Nach 12 Stunden wurden die Ratten getötet. Zudem wurde Herzblut abgenommen und das Pankreas entnommen. Entnommenes Pankreasgewebe wurde nach Schema von Schmidt et al. ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Myeloperoxidaseaktivität im Pankreashomogenat und die HMGB-1-Konzentration im Serum bestimmt.

Das GDOC- Modell nach Schmidt et al. zeigte deutliche Vorteile gegenüber anderen Pankreatitis- Modellen. Es entwickelt sich ein Pankreasschaden mit einer ausgeprägten Nekrose der Azinuszellen, die der Pankreatitis beim Menschen ähnelt und zudem eine sehr homogene Entzündungsaktivität aufweist, wodurch Probenahmefehler vermieden werden.

Bei den Tieren in der Kontrollgruppe hat sich ein mikroskopisch unauffälliges Pankreas ohne relevantes Ödem, Entzündung oder Nekrose gezeigt. Die histologischen Veränderungen waren am stärksten in der Pankreatitis-Gruppe ohne Therapie ausgeprägt.

Eine signifikante Reduzierung der Entzündung und Nekrosen, im Vergleich zu den Tieren in der Pankreatitis-Gruppe, wurde durch die prophylaktische oder therapeutische Physostigmin und Neostigmin-Gabe erreicht ( $p < 0,05$ ). Ähnliche signifikante Verbesserungen zeigten sich auch in der prophylaktischen und therapeutischen Nikotin-Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Myeloperoxidaseaktivität im Pankreas wurde durch die therapeutische Anwendung von Nikotin, Physostigmin und Neostigmin reduziert ( $p < 0,05$ ). Bei der Pankreatitis-Gruppe wurde ein erhöhter Serum HMGB1-Spiegel festgestellt und durch die Applikation von Nikotin, Neostigmin und Physostigmin abgesenkt. Diese positiven Effekte konnten wir auch nach der therapeutischen Anwendung sehen.

Die pharmakologische Vagusstimulation mit peripherer (Neostigmin) sowie peripher- und zentraler- Vagusstimulation (Physostigmin) reduziert den lokalen Pankreasschaden und die Freisetzung des inflammatorischen HMGB1 im Blut.

Die Arbeit zeigt einen neuen, möglichen Therapieansatz bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis bei schwerkranken Patienten.