

Heiko Andreas Kaiser

Dr.med.

Multimodale Therapieansätze im Vergleich zu Monotherapien und Standardvolumentherapie bei der Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. Eine Evaluation des lokalen Pankreasschadens, systemischer Komplikationen und Letalität am Modell der Ratte.

Geboren am 23.06.1973 in Ulm

Reifeprüfung am 18.05.1993 in Riedlingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2002

Physikum am 21.03.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg, Bern (Schweiz), New York (USA)

Staatsexamen am 13.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Werner

Ziel: Die Absicht der Studie war die Evaluation multimodaler Therapieansätze im Vergleich zu verschiedenen Monotherapien und einer Volumentherapie mit Ringer als Kontrollgruppe, repräsentativ für die heute klinisch eingesetzte Standardtherapie, bei der Behandlung der akuten Pankreatitis. Die Therapien erfolgten nach Induktion einer schweren nekrotisierenden Pankreatitis im Tiermodell und nach klinisch relevantem therapiefreiem Intervall. Hierbei kam eine Kombination verschiedener Monotherapien gegen einzelne Hauptfaktoren (Trypsinogenaktivierung, Sauerstoffradikale, Zytokine, Adhäsionsmoleküle, Ischämie) der Pathogenese der akuten Pankreatitis zum Einsatz. Herauszufinden galt es, ob diese "Therapiecocktails" effizienter sind als die Standardvolumentherapie bzw. spezifische Monotherapien, indem sie das Ausmaß des lokalen Pankreasschadens, die Ausprägung des klinischen Schweregrades mit seinen systemischen Komplikationen und damit die 24h-Letalität positiv beeinflussen. Gleichzeitig sollte der Einfluss auf die Mikrozirkulation des Pankreas mit Perfusion und Leukozyten-Endothel-Interaktion eingeschätzt, sowie das Langzeitüberleben registriert werden.

Hintergrund: Die Aktivierung von Trypsinogen, die Sauerstoffradikalbildung, die Zytokinsekretion, Leukozyteninfiltration, und Pankreasischämie sind wichtige Schritte in der Pathogenese einer nekrotisierenden Pankreatitis und der damit assoziierten systemischen Komplikationen. Verschiedene Medikamente welche diese Schritte der Pathogenese hemmen verminderten zwar als Monotherapie verabreicht die biochemischen und z.T. histologischen Ergebnisse, das Überleben aber blieb dabei unangetastet gering.

Methodik: In Ratten wurde mit Hilfe eines intravenös gegebenen CCK-Analogons und in den Ductus pancreaticus gespritzte Gallensalzlösung eine nekrotisierende Pankreatitis induziert. Nach einem klinisch relevanten therapiefreien Intervall von 6 Stunden wurden 9 unterschiedliche Therapieregime angewandt: Der "Therapiecocktail 1", welcher den Proteasen-Inhibitor Gabexate mesilate, Sauerstoffradikalfänger, NO-Donator L-Arginin, einen Plättchen-Aktivierenden-Faktor Antagonist, und Antikörper gegen ICAM-1 in Dextran gelöst enthielt. Diese Art der Therapie wurde dem "Therapiecocktail 2" (Dextran, Acetylcystein, L-Arginin und anti-ICAM-1), einer Auswahl Monotherapien, als auch der Standardvolumentherapie mit Ringerlösung gegenübergestellt.

Ergebnisse: Beide multimodalen Therapieansätze waren im Gegensatz zu den Monotherapien in der Lage neben der Verringerung der mikrozirkulatorischen Störungen sowohl den lokalen Pankreas als auch systemischen Schaden signifikant zu reduzieren. Die Behandlung nach "Regime 1" konnte die 24-Stunden Letalität auf 0 % senken und verbesserte das Langzeitüberleben auf 85 % (Standardtherapie entsprechend 70 % Letalität bzw. 15 % Langzeitüberleben). Der "Therapiecocktail 2" war bei niedrigeren Kosten mit einer 24-Stunden Letalität von 10 % fast in gleichem Maße effektiv wie das "Regime 1".

Schlussfolgerung: Die Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis im Tierversuch ist mit Hilfe einer Kombination, die spezifische pathophysiologische Schritte hemmt, aussichtsreicher als mit einer Standardvolumentherapie oder Monotherapie. Dies zeigte sich in einer signifikanten Verminderung des lokalen Pankreasschadens und der schweren systemischen Entzündungsreaktion. Diese positiven Einflüsse führten zu einer signifikanten Abnahme der Letalität in den ersten 24 Stunden. Hauptgrund dafür dürfte v.a. das Ausbleiben schwerer systemischer Komplikationen mit Organversagen sein, welches durch gleichzeitige Hemmung der Entzündungskaskade und des im späteren Verlauf einer schweren akuten Pankreatitis vermehrt exprimierten ICAM-1 erreicht wurde. Zwar zeigten auch die Therapien

mit ICAM-1 Antikörpern und Dextran signifikante Verbesserungen der Mikrozirkulation gegenüber der Standardtherapie, jedoch war auch hier der multimodale Therapieansatz wirkungsvoller. Durch die Ausnutzung dieser positiven Effekte - Verminderung des lokalen Pankreasschadens und der schweren systemischen Reaktion, signifikanten Abnahme der 24h-Letalität sowie Verbesserungen der Mikrozirkulation war es möglich, dass der komplexe "Therapiecocktail 1" ein Langzeitüberleben von 85 % auch bei weitem therapeutischem Fenster von 12 Stunden erreichte. Trotz Unterschiede zwischen klinischer Realität und zeitlicher Raffung der pathophysiologischen Abläufe im Tiermodell kann von einer klinischen Relevanz gesprochen werden. Die Überlegenheit dieses Therapieansatzes sollte deshalb anhand einer klinischen Studie bestätigt bzw. überprüft werden.