

Ralf Dieckmann
Dr.med.

Einfluss von Ethanol auf die Mikrozirkulation des Pankreas in Abhängigkeit von der Applikationsform

Geboren am 20.6.1976 in Bochum
Staatsexamen am 12.5.2004 an der Universität Heidelberg

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

Alkoholabusus ist in Deutschland die häufigste Ursache für eine akute und chronische Pankreatitis, jedoch nur 5% der Alkoholiker entwickeln eine akute Pankreatitis. Eindeutig ist, dass die Wahrscheinlichkeit an einer akuten Pankreatitis zu erkranken mit der Dauer des chronischen Alkoholkonsums steigt.

Während die pathophysiologischen Mechanismen der biliären Genese der akuten Pankreatitis weitgehend aufgeklärt sind, ist der genaue Mechanismus der Schädigung des Pankreas durch Alkohol und die Initiation der akuten ethyltoxischen Pankreatitis noch unklar. Die zu Grunde liegenden Veränderungen der Alkoholpankreatitis sind im Bereich der Mikrozirkulation (Perfusionsstörung, Ischämie) sowie auf Ebene der Azinuszelle (toxische Effekte) zu suchen. Im Gegensatz zur chronischen Ethanoladministration gibt es bis heute kein standardisiertes Modell zur akuten Ethanolexposition. Sowohl die verwendeten Infusionszeiträume (10 Minuten bis 6 Stunden), als auch die verabreichten Ethanoldosen (0,1 bis 2 g/kgKG/h) variieren sehr stark. Die meisten Studien infundierten Ethanol intravenös, nur wenige verabreichten Ethanol oral bzw. gastral; bisher verglich keine Studie den Einfluss der Applikationsform auf die Mikrozirkulation und Leukozyten-Endothel-Interaktion.

In unserer Studie beobachteten wir den Einfluss einer Ethanol-Dauerinfusion auf die Mikrozirkulation über einen Zeitraum von 24 Stunden. Des Weiteren untersuchten wir den Effekt von Ethanol auf die Mikrozirkulation in Abhängigkeit von der Applikationsform (intravenös versus intragastral).

Wir verabreichten Wistar-Ratten in 4 Gruppen Ethanol über 3,6,12 und 24 Stunden einerseits über einen intravenös, andererseits in 4 Gruppen Ethanol über einen intragastral liegenden Katheter. Durch Vorversuche konnten wir ein Infusionsschemata ausarbeiten mit dem wir bis zu 24 Stunden eine jederzeit vergleichbare Blutalkoholkonzentration zwischen 1,5-2,5 Promille erreichten. Die Kontrollgruppe erhielt physiologische Kochsalzlösung. Am Ende des jeweiligen Applikationszeitraumes erfolgte eine intravitalmikroskopische Untersuchung der Perfusion und der Leukozyten-Endothel-Interaktion im Kapillargebiet und postkapillaren Venolen im Pankreas. Zusätzlich wurde der Quotient des Trocken-Feucht-Gewichtes bestimmt, ICAM-1 Immunoblots durchgeführt, die IL1- und IL6-Serumkonzentration, sowie die Amylase-Aktivität untersucht.

Wir beobachteten sowohl bei intravenöser, als auch bei intragastraler Ethanoladministration eine signifikante Perfusionsminderung in den Kapillaren und postkapillaren Venolen ab der 3. Stunde nach Ethanolexpositionsbeginn. Die Perfusionsminderung hielt unter der permanenten Ethanolinfusion in den Kapillaren über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden in Korrelation zum Blutalkoholspiegel an. Interessanterweise normalisierte sich dagegen der Blutfluss in den postkapillaren Venolen nach 12 Stunden.

Die Leukozyten-Endothel-Interaktion zeigte nach 3 Stunden einen Anstieg der temporär adhärennten Leukozyten (Roller), die im weiteren zeitlichen Verlauf konstant auf gleichem Niveau blieben. Bei den permanent adhärennten Leukozyten (Stickern) beobachteten wir eine Zunahme ab 3 Stunden nach Expositionsbeginn mit einem Maximum nach 12 Stunden. Zum Messzeitpunkt von 24 Stunden war bei anhaltender Ethanoladministration eine nur noch leicht erhöhte Sticker-Anzahl messbar.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den intravenösen und intragastralen Gruppen zum zeitlich korrespondierenden Zeitpunkt war nicht nachweisbar.

Die vorliegende Arbeit zeigt somit, dass die Applikationsform bei der Ethanoladministration keinen Einfluss auf die initiiierenden Mechanismen der ethyltoxischen Pankreatitis hat. Diese Gleichwertigkeit bestärkt die Erkenntnisse aus Studien mit intravenöser Ethanoladministration und zeigt dass auch durch Experimente mit intravenöser Ethanolinfusion eine klinisch relevante Situation bei gleichzeitig guter Standardisierung geschaffen wird.

Unsere Studie belegt, dass eine Adaptation an Ethanol auf mikrozirkulatorischer Ebene im Pankreas stattfindet. Durch Abnahme der Leukozyten-Endothel-Interaktion werden die pathophysiologischen Abläufe, die zur vollständigen Ausbildung einer akuten Inflammation notwendig sind, unterbrochen. Die Amylase-Erhöhung nach 24 Stunden bei morphologisch unauffälligem Pankreasgewebe lässt darauf schließen, dass Ethanol alleine keine strukturelle Schädigung, jedoch einen funktionellen Schaden verursacht. Aus unseren Ergebnissen schlussfolgern wir, dass die Störung der Mikrozirkulation durch Ethanol die Initiation der Alkoholpankreatitis begünstigt. Andererseits kann die alleinige Alkoholexposition keine klinisch relevante Pankreatitis auslösen. Hierzu sind zusätzliche Faktoren, wie die genetische Prädisposition, Fettstoffwechselstörungen, Pankreasgangstenosen, Nikotinabusus, notwendig.