

WBP-6.4 Die Unterbrechung des Fractalkin/CX3CR1 Signalweges vermindert den pankreatischen Schmerz bei der experimentellen chronischen Pankreatitis

Jan G. D'Haese¹, H. Sezgin¹, T. Kehl¹, I. E. Demir¹, F. Bergmann², H. Friess¹, J. Kleeff¹, Güralp O. Ceyhan¹

¹Klinikum rechts der Isar München, ²Universitätsklinikum Heidelberg

Zielsetzung: Die chronische Pankreatitis (CP) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Pankreas, welche üblicherweise mit starken Schmerzen einhergeht. Fractalkin gehört zur Gruppe der Chemokine und steuert über den hochselektiven Rezeptor CX3CR1 u.a. die Migration von Entzündungszellen bei entzündlichen Erkrankungen. Fractalkin wird außerdem in spinalen Neuronen und sensorischen Nerven exprimiert und hat in verschiedenen experimentellen Schmerzmodellen bereits erhebliche schmerzmodulierende Eigenschaften gezeigt. Ziel dieser Studie war es den Einfluss einer Unterbrechung des Fractalkin/CX3CR1 Signalweges auf den Verlauf und die Schmerzen bei der experimentellen chronischen Pankreatitis am Mausmodell zu untersuchen.

Methodik: CP wurde durch repetitive Caerulein Injektionen sowohl in CX3CR1-knockout als auch in wild-typ Mäusen induziert. Des Weiteren wurde der therapeutische Effekt eines oral verfügbaren CX3CR1-blockers auf den Verlauf und die Schmerzen der Pankreatitis untersucht. Schmerzen wurden durch systematische Verhaltensbeobachtungen und Messung der abdominalen Sensitivität mittels Von-Frey Filamenten evaluiert. Am Versuchsende wurde Serum und Pankreasgewebe der Tiere für weitere Untersuchungen asserviert.

Ergebnis: Sowohl die CX3CR1-knockout Mäuse als auch die mit einem CX3CR1 Blocker behandelten Tiere zeigten signifikant weniger schmerzassoziiertes Verhalten ($p < 0.0001$) und weniger Gewichtsverlust ($p < 0.01$) als die Kontrolltiere. Diese reduzierten Schmerzniveaus konnten über den molekularbiologischen Nachweis von Schmerzmarkern bestätigt werden. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Anzahl der Entzündungszellinfiltrationen, dem Schweregrad der Fibrose, den Serum Amylase und Lipase Werten, sowie der Trypsin/MPO Aktivität.

Schlussfolgerung: Obwohl der Fractalkin/CX3CR1 Signalweg keinen direkten Einfluss auf die Entzündungszellinfiltration bei der CP zu haben scheint, so ist er doch an der Entstehung von chronischen pankreatischen Schmerzen beteiligt. Damit birgt die systemische CX3CR1 Blockade für die chronische Pankreatitis ein interessantes schmerztherapeutisches Potential.