

CF-2.5 Das neurale Remodelling in der pankreatischen Neuropathie ist durch Neurotrophin-3-vermittelte Zunahme der nozizeptiven Innervation in der chronischen Pankreatitis charakterisiert (W)

I. E. Demir¹, D. Carty¹, E. Tieftrunk¹, H. Friess¹, Güralp O. Ceyhan¹

¹Klinikum rechts der Isar der TU München

Zielsetzung: Das neurale Remodelling im Pankreaskarzinom (PCa) und in der chronischen Pankreatitis (CP) ist durch reduzierte sympatherge Pankreasinnervation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen charakterisiert. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob sympathische Nervenfasern dabei durch Schmerz-assoziierte, d.h. nozizeptive Nervenfasertypen, die Substanz P (SP) und Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) enthalten, ersetzt werden.

Methodik: Die Immunoreaktivität der Nerven im normalen humanen Pankreas (NP, n=12), in der CP (n= 26) und im PCa (n=25) für SP und CGRP wurde quantifiziert und mit dem Schmerzempfindung, der neuronalen Karzinomzellinvasion (NI) sowie der pankreatischen Neuritis (PN) korreliert. In einem *In-Vitro*-Neuroplastizitätsassay wurden Spinalganglien-Neurone (SGN) mit Proteinextrakten aus NP, CP und PCa-Geweben kultiviert, und die Dichte der SP- und CGRP-haltigen Neuriten wurde in Anwesenheit von blockierenden Antikörpern gegen Nerve-growth-factor (NGF), Neurotrophin-3 (NT-3) und Brain-derived-neurotrophic-factor (BDNF) verglichen.

Ergebnisse: Die Neuro-Immunoreaktivität für SP und CGRP in der CP war deutlich stärker als im NP und im PCa. Der Schmerzstatus der PCa- oder CP-Patienten hatte keinen Einfluss auf die Neuro-immunoreaktivität für SP oder CGRP. Jedoch waren zunehmende NI sowie vermehrte PN mit einer verminderten intraneuralen SP- und CGRP-Menge assoziiert. Gewebsextrakte aus CP führten analog zur *in vivo*-Situation zur vermehrten Bildung von CGRP- und SP-haltigen Neuriten auf den SGN. Die Blockade von NT-3 führte zur Rückbildung der CP-induzierten nozizeptiven Neuritenbildung auf den SGN.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zur herkömmlichen Annahme kommt es in der CP zu einer Schmerz-unabhängigen, NT-3 vermittelten Hochregulation der nozizeptiven Pankreasinnervation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass das neurale Remodelling in der pankreatischen Neuropathie auch auf Neurotransmitter- und Neuropeptid-Ebene *in vitro* reproduzierbar ist.