

Harald Winkler
Dr. med.

Einfluß des Adenosin-Desaminase-Inhibitors EHNA der ATP-Abbauprodukte und die Darmpermeabilität bei Sepsis

Geboren am: 14.09.1974 in Mainz
Staats-Examen am: 13.05.2002 an der Universität Tübingen

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. M. A. Weigand

Die Therapie septischer Krankheitszustände bei kritisch kranken Patienten, stellt immer noch einer der großen Herausforderungen der Medizin dar. Zyklische Nukleotide, Adenosine und Ihre Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Regulation der Entzündungsantwort und in der Limitierung der entzündlichen Gewebszerstörung. Wir wollen die Hypothese überprüfen, ob die Adenosin Desaminase (ADA1) und die über cGMP stimulierte Phosphodiesterase 2 (PDE2) Inhibition durch EHNA in der experimentellen Sepsis vorteilhaft sein könnte.

Studiendesign

Prospektiv, randomisierte Laboruntersuchung unter Verwendung zweier etablierter Tier-Sepsis Modelle

Setting

Forschungslabor im Universitätsklinikum

Untersuchung Objekte

24 männliche Wistar Ratten und 84 weibliche C57BL/6 Mäusen

Versuchsaufbau

Die Ratten, welche zuvor i.v. Endotoxin (Escherichia coli lipopolysaccharide 1,5 mg/kg/h) erhalten hatten, wurden mit einer EHNA Infusion (5 mg/kg/h, n=8) oder alternativ 0,9% NaCl Lösung (n=8) behandelt über eine Beobachtungszeit von 120 Minuten. Die Kontrollgruppe der Tiere (n=8) erhielt eine volumenäquivalente Infusion mit 0,9% NaCl Lösung. Im Mausmodell wurde die Sepsis durch Ligation des Zoekalpols und nachfolgender Punktion induziert. Die Tiere wurden mit repetitiven EHNA Injektionen nach 0,12 und 24 h (10mg/kg, n=3x7) oder im Sinne eines verzögerten Behandlungsbeginns 4,12 und 24 h (10 mg/kg, n=3x7). Die Kontrollgruppe erhielt volumenäquivalent 0,9% NaCl Injektionen (n= 2x3x7).

Messungen und Hauptergebnisse

In den endotoxämischen Ratten stieg die intestinale Produktion von Hypoxanthin von initial $9,8 \pm 90,2 \mu\text{mol/l}$ auf $411,4 \pm 124,6 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,02$) an und die Harnsäurebildung stieg von $1,5 \pm 2,3 \text{ mmol/l}$ auf $13,1 \pm 2,7 \text{ mmol/l}$ nach 120 min. an ($p<0,01$). In den endotoxämischen Tieren welche mit EHNA behandelt wurden, fanden wir keine erhöhten Spiegel von Metaboliten des Adenosins. Das Laktulose/L-Rhamnose Verhältnis (14,3 vs. 4,2 in der Kontrollgruppe, $p=2,5 \times 10^{-7}$) steht für eine gesteigerte Permeabilität des Dünndarms. Durch die Gabe von EHNA konnte die normale Permeabilität wieder hergestellt werden. Im Mausmodell zeigten die Tiere

ein erniedrigtes L-rhamnose/3-O-methyl-D-glucose Ausscheidungsverhältnis im Urin. EHNA Gaben reduzierten diesen Effekt. Der mucosal damage score für die Gruppe der septischen Tiere war höher verglichen mit dem der Kontroll- und Therapiegruppe. ($p < 0.05$). Die Induktion des septischen Schocks durch Zoekalpolligation und Punktion führte zu einer 160h Überlebensrate von rund 25%. Im Vergleich dazu, führte die direkte Inhibition der Adenosin Desaminase 1 zu einer Rate von rund 75% ($p=0.0018$). Ein protektiver Effekt konnte immer noch nachgewiesen werden, wenn der Therapiebeginn mit EHNA vier Stunden verzögert wurde (55%, $p=0.029$).

Zusammenfassung

Wir konnten nachweisen, dass durch die Verabreichung des ADA1/PDE2 Inhibitors EHNA in zwei Sepsis Tiermodellen vorteilhafte Effekte erzielt werden konnten. Dies lässt eine mögliche therapeutische Option in der Therapie septischer Krankheitszustände vermuten.