

Franziska Anastasia Bent
Dr. med.

Septische Enzephalopathie: Modulation durch Levosimendan im Tierexperiment

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. K. Plaschke

Das septische Krankheitsbild kann mit unterschiedlichen Komplikationen einhergehen, wozu Organdysfunktionen, Veränderungen der Gerinnung wie auch die septische Enzephalopathie gehören. Dieses kann sich bei Patienten sowohl in kurz als auch in lang anhaltenden Beeinträchtigungen von kognitiven Funktionen und Prozessen wie zum Beispiel Veränderungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Konzentration und der Orientierung äußern.

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der septischen Enzephalopathie (SE) sind bisher unbekannt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, zu der sowohl Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke, lokale und systemische Entzündungsprozesse als auch Dysfunktionen der Zellen beitragen sollen. Aufgrund der unklaren Pathogenese sind therapeutische Ansätze bisher unzureichend untersucht. Eine mögliche therapeutische Option stellt Levosimendan dar.

Das Medikament Levosimendan wird vorrangig als Calciumsensitizer eingesetzt, weist aber auch antiinflammatorische und antiapoptotische Eigenschaften auf. In unterschiedlichen Geweben konnte Levosimendan die Apoptose *in vitro* wie auch *in vivo* verhindern beziehungsweise reduzieren, auch im Gehirnparenchym. Dabei wirkt es unter anderem über mitochondriale K_{ATP} -Kanäle

Die Effekte von Levosimendan auf die septische Enzephalopathie sind bislang nicht untersucht. Deshalb liegen der Dissertationsarbeit folgende zwei Hauptfragestellungen zugrunde: zum einen sollten die Auswirkungen nach Lipopolysaccharid (LPS)-Applikation, insbesondere auf die kognitiven Funktionen der Versuchstiere, untersucht werden. Zudem soll der zentrale Effekt von Levosimendan bei septischer Enzephalopathie im Vergleich zu dessen peripheren Wirkungen im Tierexperiment untersucht werden.

Es wurden 40 männliche, adulte Wistar-Ratten in vier Gruppen randomisiert. Während der Injektions- und Infusionsperiode erhielten die Tiere die folgenden Substanzen: Gruppe I erhielt Placeboinjektionen (NaCl), Gruppe II intravenös (i.v.) Levosimendan (283 µg/kg Körpergewicht) und intraperitoneal (i.p.) Lipopolysaccharide (LPS; 8 mg/kg Körpergewicht), Gruppe III i.v. Levosimendan (283 µg/kg KG) und Gruppe IV i.p. LPS (8 mg/kg KG). Psychometrische Testungen wurden vor der Injektionsphase sowie nach der Levosimendan- bzw. LPS-Applikation zur Evaluation der räumlich-kognitiven Fähigkeiten der Tiere durchgeführt. Im Gehirn- und Milzgewebe wurden die Konzentrationen von IL-1 β , IL-6 und TNF- α bestimmt und Apoptose durch TUNEL-Färbung sichtbar gemacht. Im Gehirngewebe wurde zudem die Konzentration von Corticosteron bestimmt. Die Konzentration der Zytokine wurde im Blut zu zwei Zeitpunkten (1. Tag und 6. Tage nach LPS) gemessen. Die Thrombozytenfunktion wurde sowohl *in vitro* als auch *in vivo* untersucht.

Aus der Studie ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Ratten, die LPS erhalten hatten, zeigten in der psychometrischen Testung vermehrte ängstliche und desorientierte Verhaltensweisen. Die Gabe von LPS resultierte zudem in zahlreichen, weiteren sepsisassoziierten Veränderungen. Die Letalität war signifikant erhöht. Die Zytokinkonzentrationen im Blutplasma waren

nach 24 Stunden signifikant erhöht. Das Gewicht, die Thrombozytenanzahl und die Gerinnung des Blutes nahmen nach LPS-Applikation signifikant ab. Die Gewebeprobe zeigten 6 Tage nach der LPS-Gabe eine erhöhte Apoptose und IL-1 β Werte in der Milz sowie erhöhte Corticosteronkonzentrationen und IL-1 β Werte im Gehirngewebe. Die durchgeführte Korrelationsanalyse ergab einen linearen positiven Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen der Corticosteronkonzentration und dem Angstverhalten der Tiere im Morris Water Maze.

2. Die alleinige Applikation von Levosimendan erzielte in vivo keine signifikanten Veränderungen bei den Versuchstieren.

Die in vitro Versuche zur Thrombozytenfunktion zeigten, dass Levosimendan eine signifikante Reduktion der Thrombozytenfunktion bewirkte.

3. Levosimendan verbesserte nicht die im Sinne einer septischen Enzephalopathie durch LPS-induzierten Veränderungen der kognitiven Funktionen.

Im peripheren Gewebe allerdings führte die Levosimendanapplikation zu einer Abnahme der Zytokinspiegel und einer signifikanten Reduktion der Apoptose. Verminderte IL-1 β -Spiegel im Milzgewebe wurden ebenfalls gemessen.

Das Medikament Levosimendan konnte die Ausprägungen der septischen Enzephalopathie in diesem Tiermodell nicht beeinflussen. Die antiinflammatorischen und antiapoptotischen Effekte von Levosimendan konnte im peripheren Gewebe nachgewiesen werden.

Weitere Studien, bei denen sich u.a. auch strukturell nachweisbare zerebrale Schädigungen manifestieren, sollten angeschlossen werden, um pathophysiologische Vorgänge und das neuroprotektive Potentials von Levosimendan bei der SE weiter zu eruieren.