

Christoph Philipsenburg
Dr.med.

Der Einfluss von Clonidin auf mikrovaskuläre Veränderungen bei experimenteller Endotoxinämie

Fach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Hofer

Die Sepsis ist nach wie vor sowohl ein medizinisch ungelöstes Problem als auch ein durch teure Intensivmaßnahmen volkswirtschaftlich bedeutendes Krankheitsbild.

Entscheidend für die Pathophysiologie der Sepsis ist eine überschießende Immunreaktion des Wirts mit Überexpression pro-inflammatorischer Zytokine sowie eine endotheliale Dysfunktion mit konsekutiver Schädigung der Endothelbarriere, Verstärkung der Leukozyten-Endothel-Interaktion und Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichts in prokoagulatorische Richtung.

Der cholinerge anti-inflammatorische Pathway ist ein über Fasern des N. vagus vermittelter, anti-inflammatorischer Reflex, dessen Aktivierung in der Lage ist, die Expression pro-inflammatorischer Zytokine zu inhibieren und das Überleben bei Sepsis im Tiermodell zu verbessern. Seine Signaltransduktion verläuft dabei über die $\alpha 7$ -Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors.

Clonidin ist ein zentralwirksamer Agonist an α_2 -Adrenozeptoren und somit in der Lage, durch Sympathikolyse den Vagotonus zu steigern. In bereits publizierten Daten war Clonidin in der Lage, das Überleben von Ratten bei polymikrobieller Sepsis zu verbessern.

In dieser Studie sollte der Effekt von Clonidin auf früheste endotheliale Veränderungen bei experimenteller Endotoxinämie untersucht werden. Das ausgewählte Versuchsmodell ermöglicht die in-vivo-Messung mikrohämodynamischer Parameter sowie die Visualisierung der Leukozyten-Endothelinteraktion und der Endothelbarriere.

Dazu wurden die Versuchstiere in 6 Gruppen randomisiert. Neben den NaCl-, LPS- und Clonidinkontrollgruppen wurde in den Treatment-Gruppen ein Clonidin-Bolus (10 μ g/kg KG) entweder 45 (Pre45) oder 10 (Pre10) Minuten vor Beginn der Endotoxinämie bzw. 30 Minuten (53) nach Beginn der Endotoxinämie appliziert.

Alle Tiere durchliefen dieselbe chirurgische Präparation, die die Anlage eines zentralen arteriellen sowie eines zentralen Venenkatheters sowie die Eröffnung des Abdomens mit Auslagerung einer Dünndarmschlinge umfasste. Vor Beginn der ersten Messung wurde eine Äquilibrationszeit von 45 Minuten eingehalten.

Zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit und des Extravasats wurden 10 Minuten vor Beginn der Messungen in allen Gruppen PKH26-gefärbte Erythrozyten und FITC-Albumin injiziert. Im Anschluss an die erste Messung erfolgte die kontinuierliche Infusion von LPS (4mg/kg KG/h). Weitere Messungen erfolgten nach 60 und 120 Minuten.

Die Etablierung des LPS-Modells als Auslöser eines SIRS war erfolgreich. Es gelang, in zwei von drei Treatment-Gruppen (Pre45 und Post) einen stabilisierenden Effekt von Clonidin auf die Endothelbarriere nachzuweisen. Für die Pre10-Gruppe ließ sich kein signifikanter Unterschied zur LPS-Kontrolle ausmachen. Clonidin konnte die mikrohämodynamischen Parameter weder günstig noch ungünstig beeinflussen. Ein uneinheitlicheres Ergebnis liegt für die Leukozyten-Endothel-Interaktion vor. Im Bezug auf die adhärenenten Leukozyten (Sticker) blieb die Post-Treatment-Gruppe über die gesamten Messungen auf dem Ausgangs- bzw. NaCl-Niveau, ohne jedoch signifikant unterschiedlich zur LPS-Gruppe zu sein. Auch die Pre45-Gruppe wies nach 120 Minuten keinen signifikanten Unterschied zur Baseline und Negativkontrolle auf, im Gegensatz zu Pre10, deren Sticker nach 120 Minuten signifikant gestiegen waren. Bei den rollenden Leukozyten zeigt Clonidin nach 120 Minuten keinen Effekt. Die Ergebnisse legen nahe, dass der protektive Effekt des Clonidins auf die Endothelbarriere abhängig vom Zeitpunkt der Gabe ist. Im Bezug auf die Leukozytenaktivierung gibt es nicht signifikante Hinweise auf einen ebenfalls zeitabhängigen, inhibitorischen Effekt. Die Tatsache, dass diese günstigen Effekte in der Pre10-Gruppe nicht beobachtet werden konnten, lässt die Hypothese zu, dass es ein vulnerables Zeitfenster um den Beginn der Endotoxinämie gibt, in dem die zeitnahe Gabe von Clonidin und LPS im Sinne eines „Doppelschlages“ mit inflammatorischem Stimulus und Hemmung der primären Immunantwort einhergehend mit Blutdruckabfall die positive Medikamentenwirkung inhibiert oder sogar negative Effekte auf Ausbildung der sepsistypischen Pathophysiologie ausübt.

Neben der zentralen Aktivierung des CAP interagiert Clonidin auch direkt mit Endothelzellen und Leukozyten, was aufgrund der gering ausgeprägten direkten Effekte die Interpretation der Ergebnisse nicht maßgeblich beeinflussen sollte.

Nachdem in einem polymikrobiellen Sepsismodell bereits die überlebensverlängernde Wirkung von Clonidin nachgewiesen werden konnte, ist es mit dieser Arbeit gelungen, einen endothelprotektiven Effekt von Clonidin bei früher Endotoxinämie zu zeigen. Gleichzeitig wird die Frage nach der komplexen Zeit-Wirkungs-Beziehung zwischen medikamentöser Therapie und dynamischer Pathophysiologie der Sepsis aufgeworfen, die entscheidend für die Entwicklung effizienter Therapiestrategien sein kann.

Sollte sich ein positiver Effekt von Clonidin auf septische Krankheitsbilder im Tiermodell weiter bestätigen, wäre es mit Sicherheit ein vielversprechender Testkandidat für die klinische Erprobung am Patienten, denn aufgrund der bereits vorhandenen Zulassung und des sehr günstigen Preises würde es die in der Einleitung beschriebene Forderung nach einer effektiven *und* wirtschaftlich tragbaren Sepsistherapie erfüllen.