



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluß von Pentoxifyllin auf die Bakterien-Elimination unter
Hämorrhagie und Endotoxinämie**

Autor: Susanne Heller
Einrichtung: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. T. Koch

Nosokomiale Infektionen stellen bei kritisch Kranken eine häufige Komplikation dar, die trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet der Sepsis auch heute noch mit einer sehr hohen Mortalität behaftet ist. Seit in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, daß Pentoxifyllin (PTX) in der Lage ist, Gewebeschäden, die im Verlauf einer Hämorrhagie bzw. einer Endotoxinämie auftreten, zu vermindern wird der Einsatz von Xanthinderivaten wie PTX als Therapiemöglichkeit bei septischen Prozessen diskutiert. Ziel dieser Experimentalserie war es, mögliche Einflüsse von PTX im hämorrhagischen Schock und unter Endotoxinämie auf die Elimination von in die Blutbahn gelangenden Bakterien und die Granulozytenfunktion am Kaninchen zu untersuchen.

Um quantitative mikrobiologische Analysen zu ermöglichen, wurde stellvertretend für die Einschwemmung von Bakterien aus verschiedenen Kompartimenten wie Gastrointestinaltrakt oder infizierte Wundflächen die intravenöse Injektion einer standardisierten Menge von 10^7 koloniebildenden Einheiten (CFU) *Escherichia (E.) coli* gewählt. Um den Einfluß von Hämorrhagie und Endotoxinämie auf die Bakterien-Elimination zu untersuchen, wurde jeweils 60 min nach Induktion einer Hämorrhagie bzw. Endotoxinämie die Bakterieninjektion vorgenommen. Die Hämorrhagie wurde dabei durch standardisiertes Entbluten ($n=9$), die Endotoxinämie durch kontinuierliche Endotoxininfusion ($40 \mu\text{g/kg/h}$, $n=9$) induziert. Als Kontrolle dienten neun nicht vorbehandelte Tiere. Zur Abklärung, ob PTX unter Hämorrhagie und Endotoxinämie einen Einfluß auf die Bakterien-Clearance und auf die Organverteilung der Bakterien hat, wurde jeweils neun Tieren PTX bei Versuchsbeginn zunächst als Bolusinjektion (30 mg/kg KG) und anschließend als kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 50 mg/kg/h bis 180 min nach *E.coli* Gabe appliziert. Nach Bakterieninjektion wurden in kurzen Zeitintervallen Blutproben und nach drei Stunden Gewebeproben von Leber, Milz, Lunge und Niere für Bakterienkulturen entnommen. Ermittelt wurde die Eliminationskinetik der Bakterien aus dem Blut sowie das Verteilungsmuster der in die Organe abgesiedelten Bakterienkolonien. Zur Analyse der respiratorischen Burstaktivität der PMN wurden flow-zytometrische Analysen durchgeführt. Die Endotoxin-Clearance aus dem Blut wurde durch Bestimmung der Plasma Endotoxinkonzentrationen im Versuchsverlauf ermittelt. Statistische Vergleiche wurden mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt. Als Anschlußtest diente der Student-Newman-Keuls Test. Sowohl Hämorrhagie als auch Endotoxinämie resultierten in einer gegenüber den Kontrollen signifikant verzögerten Elimination der injizierten *E.coli* aus dem Blut. Diese protrahierte Bakterien-Clearance ging mit einer signifikant ($p<0,01$) höheren Besiedlung aller Organe einher. Die Vorbehandlung mit PTX führte zu einer verminderten bakteriellen Besiedlung der untersuchten Organe mit *E.coli*, während sich bei der Analyse der Blut-Clearance nur geringe Unterschiede zeigten. Unter PTX-Applikation waren unter Endotoxinämie signifikant niedrigere Bakterienkonzentrationen in Leber, Lunge und Niere ($p<0,01$) nachweisbar. Unter Hämorrhagie resultierte aus der Gabe von Pentoxifyllin eine signifikant geringere bakterielle Besiedlung von Lunge und Niere ($p<0,05$).

Die Klärfähigkeit für Bakterien war unter Hämorrhagie und Endotoxinämie systemisch und organspezifisch deutlich beeinträchtigt. Dies weist auf eine verminderte Resistenz gegenüber bakterieller Besiedlung und damit auf eine erhöhte Sepsisgefährdung hin. Die dargestellten Befunde zeigen, daß die Applikation von Pentoxifyllin die bakterielle Besiedlung der Organe, vor allem der Lunge und der Niere, reduziert. Ein Wirkmechanismus von Pentoxifyllin scheint dabei die Modulation der potentiell zytotoxischen Funktionen der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten zu sein. Die benefiziellen Effekte von Pentoxifyllin auf Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung der Leber unter Hämorrhagie könnten neben der Modulation des Zytokinmusters eine wesentliche Rolle für die in dieser Studie gezeigte Reduktion der bakteriellen Organbesiedlung unter Pentoxifyllin spielen. Ob

dabei die nach PTX-Gabe beschleunigte Endotoxin-Clearance unter Hämorrhagie ein Korrelat einer verbesserten Leberperfusion ist, kann anhand dieser Untersuchungen nur vermutet werden. Hämorrhagie und Endotoxinämie führen zu einer verminderten Clearance-Funktion für Bakterien. Die dadurch erhöhte Infektionsgefährdung kann möglicherweise durch die Gabe von Pentoxifyllin verringert werden.