

Katja Nicola Stenzel
Dr. med.

**Der Effekt des C1-Esterase-Inhibitors auf die endotoxin-induzierte Leukozytenadhärenz und die Plasmaextravasation in postkapillären Venolen bei Ratten.
Eine intravitalmikroskopische Studie.**

Geboren am 02.03.1974 in Mannheim
Reifeprüfung am 17.05.1993 in Hemsbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 2000
Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim
Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall und Liestal, Schweiz
Staatsexamen am 15.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Motsch

Jüngste Untersuchungen und Erfahrungsberichte zeigten, daß der Einsatz des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) nicht nur beim angioneurotisch hereditärem Ödem, sondern auch bei anderen Krankheitsbildern wie z.B. der Sepsis von therapeutischem Nutzen sein könnte.

Störungen der Mikrozirkulation wie verstärkte Leukozyten-Endothel-Interaktion und Schädigung des Endothels mit nachfolgender Ödembildung und Organfunktionsstörung spielen im Rahmen der Sepsis eine wichtige Rolle. Inwieweit der C1-INH in der Lage ist diese Sepsis-bedingten mikrozirkulatorischen Veränderungen zu beeinflussen, wurde bislang nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Einfluß von C1-INH auf die Leukozytenadhärenz, die Gefäßpermeabilität und die mikrohämodynamischen Parameter in postkapillären Venolen des Rattenmesenteriums während einer Endotoxinämie zu untersuchen. Dazu wurde C1-INH in einer klinisch niedrigen und mittleren Dosis verwendet.

Hierzu wurden die Tiere randomisiert in 4 Gruppen, zu je 8 Tieren, eingeteilt: Kontroll-Gruppe (NaCl-Infusion), Endotoxin-Gruppe (2 mg/kg/h LPS), C1-INH 7,5 + Endotoxin-Gruppe (7,5 U/kg C1-INH + 2 mg/kg/h LPS) und C1-INH 15 + Endotoxin-Gruppe (15 U/kg C1-INH + 2 mg/kg/h LPS). Mittels in-vivo-Videomikroskopie wurde in den postkapillären Venolen des Mesenteriums der Ratte die Leukozyten-Endothelinteraktion, die Erythrozytengeschwindigkeit und der Venolendurchmesser über einen Zeitraum von 120 Minuten gemessen. Die Bestimmung der Wandscherrate erfolgte rechnerisch aus der

Erythrozytengeschwindigkeit und dem Durchmesser der Venolen. Zusätzlich wurde die Gefäßpermeabilität mittels Messung der Extravasation von mit fluoreszierendem Farbstoff markiertem Albumin ermittelt.

Während der kontinuierlichen Infusion von LPS kam es zu einer Zunahme der Leukozytenadhärenz, einer Abnahme der Erythrozytengeschwindigkeit und damit auch der Wandscherrate sowie einem ausgeprägten Permeabilitätsanstieg. Unter C1-INH-Gabe konnte neben einem Rückgang bzw. einer Abschwächung aller mikrohämodynamischen Veränderungen auch eine Abnahme der Leukozyten-Endothelinteraktion und der Extravasation beobachtet werden. Dabei war trotz unterschiedlicher Dosierung kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden C1-INH-Gruppen feststellbar.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, daß der Einsatz von C1-INH in einer frühen Phase der Sepsis die endotoxin-induzierte Störungen der Mikrozirkulation in postkapillären Venolen erfolgreich verhindern bzw. abschwächen kann. Außerdem konnte gezeigt werden, daß C1-INH bereits in niedriger bis mittlerer Dosierung wirksam ist. Für einen späteren möglichen klinischen Einsatz und den damit verbundenen Kosten dürfte dies von nicht unerheblicher Bedeutung sein. Die Wirkung von C1-INH läßt sich über die Hemmung von entzündungsfördernden Mediatoren sowie des in der Sepsis überschießend aktivierten Komplement- und Kontaktsystems und die damit verminderte Freisetzung von Anaphylatoxinen erklären. Ob sich dadurch auch die Morbidität und Mortalität der behandelten Tiere senken läßt, wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht. Um den positiven Effekt des C1-INH in der Therapie der Sepsis zu belegen, werden weitere experimentelle und klinische Studien notwendig sein.