



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

**Einflüsse von Endothelin-1 auf die Bakterienelimination und auf die Phagozytose- und oxidative Burstaktivität der Granulozyten**

Autor: Thang-Lu-Hoa Phan  
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktormutter: Prof. Dr. T. Koch

Das erstmals 1988 entdeckte Endothelin-1 (ET-1) stellt sich als eine bisher stärkste vasokonstriktiv wirksame Substanz dar. Erhöhte ET-1-Spiegel wurden in Rahmen von Sepsis, Myokardinfarkt, ARDS oder nach Endotoxinapplikation nachgewiesen. Während vaskuläre Eigenschaften von ET-1 intensiv untersucht wurden, sind dessen Wirkungen auf zelluläre Immunfunktion noch nicht ausreichend geklärt. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses von ET-1 auf die Bakterienelimination aus dem Blut und die Organbesiedlung sowie auf die Phagozytose- und oxidative Burstaktivität der Granulozyten.

Um die quantitative Analyse des Eliminationsprozesses von Bakterien zu ermöglichen, wurde eine definierte Menge von  $10^8$  CFU (Colony-forming units) E. coli-Bakterien bei 18 narkotisierten Kaninchen nach 60 Minuten kontinuierlicher Infusion mit ET-1 25ng/ kg KG/ min (ET-1-Gruppe, n=9) oder NaCl (Kontrollgruppe, n=9) intravenös appliziert. Mit Hilfe von Blutkulturen und Organkulturen wurde die Bakterienelimination analysiert. Der mittlere arterielle Druck unter ET-1-Wirkung wurde anhand einer invasiven Blutdruckmessung in der Arteria carotis kontinuierlich gemessen. Intermittierend wurden Blutproben für Kulturen und für die Analysen der Phagozytose-, der oxidativen Burstaktivität, der Blutkulturen der Blutgasanalyse sowie für die Bestimmung der Nitrit-Nitrat- und Laktatkonzentration entnommen. Nach 240 Minuten wurden nach Tötung der Tiere Gewebeproben aus Lunge, Leber, Niere und Milz für die Organkulturen und histologische Untersuchung asserviert.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden eine signifikante verzögerte Bakterienelimination aus dem Blut ( $p < 0,05$ ) und eine verstärkte Bakterienbesiedlung in den Organen ( $p < 0,01$  in der Lunge und  $p < 0,05$  in der Milz) nachgewiesen. Korreliert hierzu waren die Suppression der oxidativen Burstaktivität der Granulozyten ( $p < 0,05$ ) und die Leukozytopenie ( $p < 0,05$ ), während die Phagozytoseaktivität unverändert blieb. Außerdem wurde eine signifikante Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks unter ET-1-Wirkung beobachtet ( $p < 0,01$ ). Erhöhte Laktatkonzentrationen im Plasma und pH-Abfall in signifikantem Maße wurden ebenso nachgewiesen ( $p < 0,05$ ), dagegen blieben die Nitrit- und Nitratkonzentrationen im Zeitverlauf unverändert.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen eine verzögerte Bakterienelimination aus dem Blut und aus den untersuchten Organen bei supprimierter respiratorischer Burstaktivität der Granulozyten und weisen auf eine Beeinträchtigung der Immunabwehr des Organismus gegenüber eingedringenden Mikroorganismus unter ET-1-Wirkung, mit konsekutiver erhöhter Sepsisgefährdung, hin. Verantwortlich hierfür erscheinen sowohl die Suppression des oxidativen Neutrophilenbursts als auch die vasokonstriktorische Wirkung von ET-1 mit der Folge einer Minderperfusion, Gewebshypoxie und Gewebsschädigung.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß ET-1 nicht nur als Regulator des Gefäßtonus sondern auch als Mediator mit Einfluss auf die Immunfunktion betrachtet werden muss.