

Marc Weihrauch

Dr. med.

**Intravitalmikroskopische in-vivo Untersuchung zur Leukozyten-unabhängigen Endothelschädigung und Mastzellaktivierung bei Endotoxinämie**

Geboren am 26.12.1972 in Schlieren / CH

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Bad Säckingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000

Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 25.10.2000 in Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. E. Martin

Die Induktion einer Endotoxinämie führt über Leukozyten-Endothel-Interaktionen zu einer Schädigung der Kapillarintegrität mit nachfolgender Plasmaextravasation. Ein früher Endothelschaden wird jedoch möglicherweise Leukozyten-unabhängig vermittelt.

Auch nach Aktivierung mesenterialer Mastzellen durch Compound 48/80 lässt sich eine erhöhte Kapillarpermeabilität nachweisen. Die Rolle der Mastzellen bei der Endothelschädigung durch Endotoxinämie ist nicht vollständig geklärt.

Ziel dieser Studie war es in vivo die Leukozyten-Endothel-Interaktionen, die Aktivierung mesenterialer Mastzellen sowie die Leukozyten-abhängige, wie auch eine mögliche, Leukozyten-unabhängige Plasmaextravasation bei Endotoxinämie in der zeitlichen Kinetik gegenüberzustellen.

Dazu wurde bei Wistar-Ratten an postkapillären Mesenterialvenolen die Leukozyten-Endothel-Interaktion, Plasmaextravasation und Mastzellaktivität mittels Intravitalmikroskopie zum Zeitpunkt  $t = 0$  min sowie 60 min und 120 min nach Beginn einer kontinuierlichen Endotoxininfusion untersucht (LPS-Gruppe). Eine Tiergruppe wurde zusätzlich zu LPS mit

Fucoidin (LPS/Fucoidin-Gruppe), einem Selektin-bindenden Polysaccharid vorbehandelt, um Leukozyten-unabhängige Veränderungen untersuchen zu können. Die Tiere der Kontrollgruppe bekamen isotonische Kochsalzlösung in gleichen Volumina infundiert.

Da in der LPS/Fucoidin-Gruppe, trotz effektiver Verringerung der Leukozyten-Endothel-Interaktion, die Plasmaextravasation gegenüber der LPS-Gruppe nicht niedriger war, kann der frühe Endothelschaden nicht auf die Interaktion der Leukozyten mit dem Endothel zurückgeführt werden. Da es sich in der vorliegenden Arbeit um ein normotensives Endotoxinmodell handelt, in dem keine signifikanten mikro- oder makrohämodynamischen Veränderungen in oder zwischen den Gruppen festzustellen waren, können diese potentiellen Einflussfaktoren hier ausgeschlossen werden. Auch narkose- oder präparationsbedingte Veränderungen lassen sich durch identische Vorbereitung der Tiergruppen ausschließen.

Damit zeigt die vorliegende Arbeit eine frühe Leukozyten-unabhängige Plasmaextravasation nach Induktion einer Endotoxinämie.

Eine Leukozyten-unabhängige Plasmaextravasation ist bei Ischämie/Reperfusion als auch nach Mastzellaktivierung mit Compound 48/80 beschrieben. Es kann eine Leukozyten-unabhängige Plasmaextravasation mit annähernd gleicher zeitlicher Kinetik, wie in der vorliegenden Arbeit bestimmt, festgestellt werden. Da Endotoxin ebenfalls ein potenter Mastzellaktivator ist, wurde in der vorgelegten Arbeit mittels einer Färbemethode mit Ruthenium Red der Aktivierungsgrad der Mastzellen bestimmt. Dabei zeigte sich sowohl in der LPS-Gruppe, als auch in der LPS/Fucoidin-Gruppe eine kontinuierlich zunehmende Mastzellaktivierung, die parallel zur zunehmenden Extravasation von fluoreszenz-markiertem Albumin anstieg.

Den Mastzellen kommt somit möglicherweise durch Freisetzung aktivierender Mediatoren, die neben Endothelzellen und neutrophilen Granulozyten auch weitere Mastzellen aktivieren können, eine Verstärkerfunktion im multifaktoriellen Geschehen des Endotoxin-induzierten Endothelschadens zu.

Weitere Untersuchungen zur Bestimmung des Stellenwertes und der genauen Mechanismen der Mastzellaktivierung im Rahmen der Leukozyten-unabhängigen Plasmaextravasation bei Endotoxinämie erscheinen für die Erforschung der Pathophysiologie von Sepsis und Multiorganversagen wichtig, um neue Therapieformen für die Sepsis bzw. des MODS entwickeln zu können.