

Christine Mi-He Barth
Dr. med.

**Endothelschaden bei Endotoxinämie – Einfluß von Stickstoffmonoxid.
Eine intravitalmikroskopische Studie.**

Geboren am 27.07.1978 in Mannheim
Reifeprüfung am 17.06.1997 in Viernheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04
Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bretten
Staatsexamen am 21.05.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Eike Martin

Das Krankheitsbild der Sepsis ruft neben vielen klinischen und systemischen pathophysiologischen Veränderungen einen mikrovaskulären Gefäßschaden hervor, welcher über Plasmaverlust, Ödembildung und Störung der Mikrozirkulation letztlich zum Organversagen führen kann.

Nach neuesten Erkenntnissen leisten leukozytenunabhängige Mechanismen einen wesentlichen, wenn nicht sogar hauptsächlichen Beitrag an den dabei auftretenden mikrovaskulären Gefäßschädigungen. Die genauen Regulationsmechanismen sind bislang jedoch noch unbekannt. Dennoch deutet bereits jetzt vieles darauf hin, daß hierbei Mediatoren wie PAF und Serotonin eine besondere Rolle spielen. So ließ sich durch die Anwendung von PAF- und Serotonin-Antagonisten die Plasmaextravasation bei Endotoxinämie unter leukozytenunabhängigen Bedingungen signifikant vermindern.

Da in jüngster Zeit vermehrt die Frage eines protektiven oder schädigenden Einflusses von Stickstoffmonoxid (NO) auf einen sepsisinduzierten Endothelschaden diskutiert wurde, war es Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen des NO-Donators SIN-1 und des NO-Inhibitors L-NAME auf den leukozytenunabhängigen Endothelschaden in der frühen Phase einer Endotoxinämie zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden mit Hilfe einer intravitalmikroskopischen Untersuchungsmethode die Auswirkungen dieser Substanzen auf die Gefäßintegrität periphere Venolen des Rattenmesenteriums untersucht. Die Studie wurde in jeweils drei Hauptgruppen unterteilt. In der ersten Hauptgruppe wurde die Wirkung des NO-Inhibitors auf das mikrovaskuläre Gefäßbett in An- und Abwesenheit einer Endotoxinämie untersucht. Die Wirkungseffektivität des NO-Donators ließ sich in der zweiten Hauptgruppe durch die Kombination mit einem NO-Inhibitor bei fehlender Endotoxinämie belegen. In der dritten Hauptgruppe letztlich konnten die Auswirkung des NO-Donators auf die schädigenden Effekte einer Endotoxinämie untersucht werden. Die Ausschaltung der Leukozyten-Endothel-Interaktionen in den Versuchsgruppen erfolgte mittels des Selektin-Inhibitors Fucoidin. Die Endotoxinämie wurde mit Hilfe von Lipopolysacchariden eines E. coli-Stammes induziert.

Unter der isolierten Gabe von L-NAME oder LPS ließ sich eine starke Endothelschädigung mit entsprechend hohen Plasmaextravasationsraten beobachten. Bemerkenswert hierbei war die Feststellung, daß sowohl eine Kombination beider Substanzen als auch ihre

Einzelapplikation eine vergleichbare Endothelschädigung zum Ende einer jeden Testreihe zur Folge hatte. Die Effektivität des NO-Donators SIN-1 konnte durch die Simultangabe mit L-NAME belegt werden, da hierbei der Kochsalz-Kontrollgruppe entsprechende Ergebnisse erzielt wurden. Darüber hinaus ließ sich die Plasmaextravasation einer LPS-induzierten Endotoxinämie durch die Anwendung des NO-Donators SIN-1 signifikant vermindern.

Hämodynamische Veränderungen, welche durch die verwendeten Substanzen hervorgerufen wurden, ließen sich in unserer Studie als Ursache ihrer Wirkweise auf den leukozytenunabhängigen Endothelschaden bei Endotoxinämie ausschließen. Leukozyten und Makrophagen konnten in vorangegangenen Untersuchungen als wesentliche Vermittler des LPS-induzierten Endothelschadens ausgeschlossen werden. In Anbetracht dessen erscheint die Beteiligung eines weiteren Systems wahrscheinlich, welches ebenfalls mit den bereits oben erwähnten Mediatoren PAF und Serotonin in Verbindung steht. Berücksichtigt man dabei die Tatsache, daß dieses System entsprechend unserer Ergebnisse NO-abhängig sein muß, sollte hierbei eine Beteiligung der Thrombozyten näher in Erwägung gezogen werden.

Anhand der vorliegenden Studie konnte eine funktionelle Beteiligung des NO am leukozytenunabhängigen Endothelschaden bei Endotoxinämie belegt werden. In der frühen Phase einer Sepsis wirkt sich NO somit protektiv auf die Gefäßintegrität des mikrovaskulären Strombettes aus.