

Michael Trojansky
Dr. med.

Effekte von NO und Radikalfängern auf die Mikrozirkulationsstörungen nach extrakorporaler Zirkulation
Untersuchungen am in vivo-Modell der Hamsterrückenhautkammer

Geboren am 06.05.1973 in Freiburg
Reifeprüfung am 27.05.1992 in Sasbach (Baden)
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis SS 2001
Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall
Staatsexamen am 15.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. M.M. Gebhard

Einleitung: Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation, z.B. in Form von Hämodialyse oder der Herz-Lungen-Maschine, gehört heute zum klinischen Alltag. Trotz aller Fortschritte sind aber mit praktisch jeder Anwendung der extrakorporalen Zirkulation pathophysiologische Abläufe verbunden, die von leichten Allgemeinreaktionen bis hin zu schwerwiegenden Komplikationen reichen können. Viele Prozesse lassen sich dabei unter dem Begriff des SIRS subsumieren. Verantwortlich hierfür ist u.a. der Blut-Fremdoberflächenkontakt, durch den zahlreiche körpereigene, humorale und zelluläre Systeme im Sinne einer Entzündungsreaktion aktiviert werden. Dabei werden neben verschiedenen Entzündungsmediatoren auch freie Radikale freigesetzt, die zum einen direkt zytotoxisch wirken, zum anderen aber auch den weiteren Verlauf der Entzündungsreaktion modulieren.

Auch NO wird eine wesentliche Rolle im Verlauf des SIRS zugerechnet. Es wird bei Entzündungen von der induzierbaren NO-Synthase in größeren Mengen synthetisiert und hat neben den Eigenschaften als Radikalfänger u.a. auch eine modulierende Wirkung auf die Expression zahlreicher am Entzündungsgeschehen beteiligter Gene.

Ausdruck des SIRS und Zielparame-ter in dieser Studie war die Leukozyten-Endothel-Interaktion, die einen frühen Schritt in der zellulären Aktivierung darstellt.

Ziel der Studie: Ziel dieser Studie war es, die Wirkung des NO-Donors Molsidomin, des NOS-Inhibitors L-NAME, sowie der Radikalfänger N-Acetylcystein und Vitamin C auf die EKZ-induzierte Leukozyten-Endothel-Interaktion in vivo zu untersuchen.

Material und Methodik: In dieser Studie wurde das von Kamler et al. beschriebene Modell der extrakorporalen Zirkulation am mit einer Rückenhautkammer instrumentierten, wachen Goldhamster verwendet. Dieses Modell erlaubt die intravitalmikroskopische Untersuchung der Leukozyten-Endothel-Interaktion über einen Zeitraum von 24 h nach Durchführung einer 30-minütigen extrakorporalen Zirkulation über einen arterio-venösen Shunt. Mittels Fluoreszenzmikroskopie konnten so die Leukozyten-Endothel-Interaktion sowie weitere hämodynamische Parameter nach 30 min, 4 h und 24 h direkt visualisiert, aufgezeichnet und später mit Softwareunterstützung ausgewertet werden.

Ergebnisse: Bei den venösen Rollern zeigte die Kontrollgruppe wie erwartet nach 4 h einen signifikanten Anstieg, der beim 24 h-Wert wieder deutlich rückläufig war. Die Molsidomin-Gruppe blieb als einzige während der gesamten Beobachtungszeit im Bereich der

Ausgangswerte, wobei sich nach 4 h und 24 h auch ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ergab. Die anderen Behandlungsgruppen zeigten beim 4 h-Wert unterschiedlich starke Anstiege, blieben aber alle unter der Kontrollgruppe, wobei NAC die stärkste Hemmung des Rollings aufwies. Allerdings zeigten alle drei Gruppen genau wie die Molsidomin-Gruppe nach 24 h signifikant niedrigere Werte als die Kontrollgruppe.

Bei den venösen Stickern kam es in der Kontrollgruppe zunächst zu einem mäßigen, beim 24 h-Wert dann aber deutlichen Anstieg. Auch hier zeigte die Molsidomin-Gruppe einen signifikant geringeren Anstieg, wobei dies aber auch in der L-NAME-Gruppe der Fall war. NAC wies ebenfalls nur eine kleine Erhöhung auf. Die Vitamin C-Gruppe hingegen verlief fast parallel zur Kontroll-Gruppe. Die Verläufe bei den arteriellen Stickern entsprachen im wesentlichen denen bei den venösen.

Die sonstigen hämodynamischen Parameter und Blutwerte zeigten im wesentlichen keine signifikanten Änderungen.

Diskussion: Durch die Applikation des NO Donors Molsidomin wurde die Leukozyten-Endothel-Interaktion nach einer EKZ zu allen Untersuchungszeitpunkten fast vollständig unterdrückt. Auch der Radikalfänger NAC reduzierte das Rolling und Sticking, wenngleich weniger ausgeprägt. Dies legt nahe, daß den freien Radikalen eine wichtige Rolle beim Unterhalt der Entzündungsreaktion zukommt, und auch die Effekte von NO zumindest teilweise auf dem Abfangen von freien Radikalen beruhen. Die Tatsache, daß die Leukozytenaktivierung unter dieser Therapie auch 24 h nach der EKZ vermindert war, spricht dafür, daß die initiale Freisetzung von chemotaktischen und adhäsionsfördernden Mediatoren sowie von freien Radikalen eine sich selbst unterhaltende Serie von Ereignissen anstößt, die schließlich den durch die EKZ ausgelösten Gewebeschaden noch aggravieren können.

Warum Vitamin C allerdings kaum eine protektive Wirkung aufwies, ist unklar. Die Gründe könnten u.a. darin liegen, daß Radikalfänger unterschiedliche Kapazitäten gegenüber den verschiedenen freien Radikalen haben, auch in Abhängigkeit von Konzentration und Ort des Auftretens. Außerdem hat ein Eingriff in den Redox-Status nicht nur Auswirkungen auf die direkte Toxizität freier Radikale, sondern beeinflußt auch Redox-sensitive Stoffwechselwege. Unterschiedliche Wirkungen der einzelnen Substanzen auf das Rolling und Sticking können auch durch die verschiedenen Regulationsmechanismen der einzelnen Adhäsionsmoleküle bedingt sein. Darüberhinaus beeinflußt NO nicht nur die direkte Leukozyten-Endothel-Interaktion, sondern nimmt u.a. über seine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung auch Einfluß auf weitere Faktoren, die an der Entstehung und dem Unterhalt der systemischen Entzündungsreaktion beteiligt sind. Die Ergebnisse der L-NAME-Gruppe sind in Gegenüberstellung zur Molsidomin-Gruppe zum Teil widersprüchlich, vermutlich aufgrund der zusätzlichen proinflammatorischen Wirkungen von NO und seinen Abkömmlingen.

Die unterschiedliche Effektivität von NAC und Vitamin C machten deutlich, daß der Ansatz des "Radikalenabfangens" alleine nicht die Lösung bei der Therapie des SIRS sein kann. Genausowenig wie die freien Radikale die alleinigen Mediatoren des SIRS sind, dürften sich die pathophysiologischen Auswirkungen allein mit Radikalfängern behandeln lassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen jedoch eindrucksvoll, daß den freien Radikalen eine wichtige Rolle zukommt und Radikalfänger ein wichtiger Bestandteil zukünftiger klinischer Therapien sein könnten.