

Marcus Alexander Czabanka

Dr.med.

Der Einfluß der thrombozytären und ausgewählter Faktoren der plasmatischen Gerinnung auf den mikrozirkulatorischen Endothelschaden bei experimenteller Endotoxinämie

Geboren am 12. März 1978 in Ravensburg

Staatsexamen am 09. November 2005 an der Universität Heidelberg, Fakultät für klinische Medizin Mannheim

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: PD Dr. med. Andreas Walther

Die Schädigung der Endothelzellen spielt bei der Pathophysiologie der Sepsis eine zentrale Rolle. Ein wesentliches Merkmal ist die Erhöhung der Endothelpermeabilität, die über Plasmaverluste, Ödembildung und mikrozirkulatorische Störungen zu einem Multiorganversagen führen kann.

Verschiedene klinische Befunde und experimentelle Studien weisen auf ein komplexes Zusammenspiel zwischen dem koagulatorischen und dem inflammatorischen System bei einer Sepsis hin. Außerdem gibt es diverse Hinweise auf leukozytenunabhängige Mechanismen, die eine wesentliche Funktion bei der Entstehung der endothelialen Permeabilität einnehmen. In diesem Zusammenhang konnte insbesondere auf die schädigende Wirkung von PAF und Serotonin hingewiesen werden. Neueste Erkenntnisse zeigen, dass die endotheliale Integrität bei einer leukozytenunabhängigen Endotoxinämie von NO abhängig ist. Sowohl endogen produziertes, als auch exogen zugeführtes NO wirken dem leukozytenunabhängigen Endothelschaden bei Endotoxinämie entgegen. Untersuchungen mit einem Mastzellinhibitor haben andererseits ergeben, daß Mastzellen von untergeordneter Bedeutung bei der Entstehung des leukozytenunabhängigen Endothelschadens sind.

Diese Erkenntnisse werfen den Verdacht auf, dass dem koagulatorischen System und insbesondere den Thrombozyten eine zentrale modulierende Funktion zukommt. Aus diesem

Grund war es Ziel dieser Arbeit, die Beteiligung der Thrombozyten bei der Pathogenese des septischen Endothelschadens zu untersuchen. Außerdem sollten in diesem Versuchsmodell die Rollen des antikoagulatorischen ATIII und des prokoagulatorischen Faktor XIII untersucht werden, da beide ebenfalls die Thrombozytenfunktion beeinflussen können.

Dafür wurde die hier vorgestellte Arbeit in drei Studien eingeteilt: die Abciximab-, die ATIII- und die FXIII-Studie.

In der Abciximab-Reihe wurde die Beteiligung der Thrombozyten mittels GP IIb/IIIa-Blockade untersucht. Dazu musste die Studie in einen leukozytenunabhängigen und einen leukozytenabhängigen Teil geteilt werden. Der leukozytenabhängige Teil besaß die Besonderheit eines zusätzlichen Posttreatment-Modells.

In der zweiten Studie konnte die Beeinflussung der endothelialen Barriere durch das antikoagulatorisch wirkende ATIII bei leukozytenunabhängigen Verhältnissen untersucht werden.

Im Gegensatz dazu wurde in der dritten Studie der prokoagulatorische FXIII verwendet und dessen Effekt auf die leukozytenunabhängige Endothelpermeabilität betrachtet.

Die Verwendung des Selektininhibitors Fucoidin gewährleistete bei allen drei Studien leukozytenunabhängige Verhältnisse. Zur Induktion der Endotoxinämie wurden kontinuierlich Lipopolysaccharide eines E.coli Stammes infundiert.

In allen drei Studien konnten die Ergebnisse nicht auf mikrohämodynamische Veränderungen zurückgeführt werden. Desweiteren konnte in den leukozytenunabhängigen Versuchen die Beteiligung von Leukozyten und Makrophagen an der Pathogenese des Endothelschadens ausgeschlossen werden.

Unter diesen Bedingungen war es uns möglich in der leukozytenunabhängigen Abciximab-Studie einen stark protektiven Effekt der GP IIb/IIIa-Blockade festzustellen. Dieser Effekt wurde bei einer leukozytenabhängigen Endotoxinämie bestätigt, wodurch die Beteiligung der Thrombozyten an der Pathogenese des septischen Endothelschadens aufgezeigt wurde. Das Posttreatment-Modell legte zusätzlich einen möglichen therapeutischen Nutzen von Abciximab nahe.

In der ATIII-Studie zeigte sich ebenfalls ein stark protektiver Effekt auf den Endothelschaden, der wohl auf eine Prostazyklin-vermittelte Thrombozyteninhibition zurückgeführt werden kann.

Die FXIII-Studie zeigte ebenfalls eine Endothelprotektion, die jedoch nach 120 Minuten nicht mehr so ausgeprägt wie nach 60 Minuten imponierte. Die Verminderung der Endothelprotektion wurde auf die prokoagulatorische Komponente des Faktor XIII zurückgeführt, da er in der Lage ist, Thrombozyteninteraktionen zu vermitteln und die Thrombozytenstruktur bzw. Thrombozytenfunktion zu modulieren.

Anhand der hier vorgestellten Arbeit kann eine zentrale Beteiligung der Thrombozyten bei der Pathogenese des Endothelschadens demonstriert werden. So führte eine ausgeprägte Thrombozyteninhibition zu einer signifikanten Reduktion der mikrovaskulären Permeabilität. In diesem Sinne konnten außerdem die protektiven Wirkungen des Antithrombin III und des Faktor XIII auf den leukozytenunabhängigen Endothelschaden beschrieben werden.