

Axel Häcker  
Dr. med.

## **Einfluß von Dopexamin auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion in postkapillären Mesenterialvenolen bei Endotoxinämie. Eine intravitalmikroskopische Studie.**

Geboren am 27.12.1971 in Karlsruhe  
Reifeprüfung am 18.06.1991 in Rheinstetten  
Studiengang der Fachrichtung Medizin seit SS 1993  
Physikum am 15.03.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
1. Staatsexamen am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg

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

In der Pathogenese des Multiorganversagens bei Sepsis und Endotoxinämie spielt der Darm eine Schlüsselrolle. Hierbei kann für die Persistenz einer "darmassoziierten" Sepsis die Störung der intestinalen Mukosabarriere mit konsekutiver Permeabilitätssteigerung und bakterieller Translokation verantwortlich sein. Von pathophysiologischer Bedeutung ist die Störung der endothelialen Integrität in der intestinalen Mikrozirkulation aufgrund einer Akkumulation von Leukozyten am Endothel postkapillärer Venolen.

Ziel dieser Arbeit war es daher, mittels in-vivo Videomikroskopie die Veränderungen der Mikrohämodynamik, der Leukozyten-Endothel-Interaktion und der vaskulären Permeabilität in postkapillären Venolen des Mesenteriums von Ratten während Endotoxinämie zu untersuchen. Als therapeutische Option zur Verbesserung der intestinalen Perfusion bei Endotoxinämie wurde darüberhinaus der Einfluß von Dopexamin auf pathophysiologische Zustände bei Endotoxinämie getestet. Weiterhin wurde die Rolle der hieran beteiligten  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren evaluiert.

Hierzu wurden 5 Gruppen zu jeweils 8 Tieren gebildet: Kontrollgruppe (NaCl-Infusion), Dopexamin-Gruppe (2,5  $\mu\text{g/kg KG/Min.}$  Dopexamin), Endotoxin-Gruppe (2 mg/kg KG/h Endotoxin), Dopexamin + Endotoxin-Gruppe, Dopexamin +  $\beta_2$ -Antagonist ICI 118,551 (200 $\mu\text{g/kg KG}$  initial im Bolus, 200  $\mu\text{g/kg KG/h}$ ) + Endotoxin -Gruppe. Während der kontinuierlichen Infusion von Endotoxin kam es zu einer signifikanten Zunahme der Anzahl fest adhärenter Leukozyten, einer Reduktion der Erythrozytengeschwindigkeit und damit der Wandscherrate sowie einem Anstieg der Gefäßpermeabilität. Die gleichzeitige kontinuierliche Infusion von Dopexamin verhinderte sowohl den Anstieg der endotoxininduzierten Leukozytenadhärenz als auch den Abfall der Erythrozytengeschwindigkeit und der Wandscherrate. Eine Zunahme der Gefäßpermeabilität bei Endotoxinämie konnte ebenfalls verhindert werden. Das Verhalten der Gefäßpermeabilität änderte sich in den Versuchsgruppen jeweils parallel zu den Naßgewicht/Trockengewichtquotienten im Intestinum. Durch den selektiven  $\beta_2$ -Antagonisten ICI 118,551 konnte der Effekt von Dopexamin auf die Gefäßpermeabilität blockiert werden. Dies weist auf eine therapeutische Beeinflussbarkeit der endotoxininduzierten Plasmaextravasation durch  $\beta_2$ -Agonisten hin. Der Effekt von Dopexamin

auf die Leukozytenadhärenz und die Erythrozytengeschwindigkeit war im Gegensatz dazu unabhängig von seiner  $\beta_2$ -mimetischen Wirkung.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit deutliche Veränderungen der intestinalen Mikrozirkulation bei Endotoxinämie. Hierdurch ist die Wichtigkeit einer prophylaktischen Verbesserung der intestinalen Perfusion bei Endotoxinämie in einem Tiermodell nachgewiesen worden. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß durch eine Verbesserung der intestinalen Perfusion die Entwicklung pathologischer Veränderungen im Intestinum während Endotoxinämie verhindert werden können. Ferner konnte eine antiinflammatorische und antiödematöse Wirkung von Dopexamin, basierend auf seiner  $\beta_2$ -mimetischen Potenz, demonstriert und verifiziert werden. Auf der Grundlage der hier gewonnenen tierexperimentellen Ergebnisse sollten klinische Studien am septischen Patienten nachweisen, ob durch die frühzeitige Gabe von Dopexamin die Perfusion des Intestinums verbessert, die intestinale Hyperpermeabilität vermindert, die Inzidenz des septischen Multiorganversagens reduziert und die Prognose kritisch kranker Patienten verbessert werden kann.