

Thomas Christian Müller  
Dr.med.

## **Der Einfluß des Radikal-Scavengers U74006F auf Mikrozirkulation, Leukozytenadhärenz und Plasmaextravasation im Mesenterium der Ratte -Eine intravitalmikroskopische Studie-**

Geboren am 04.11.1969 in Wolgograd (UdSSR)  
Reifeprüfung am 02.07.1988 in Karl-Marx-Stadt  
Studiengang der Fachrichtung Medizin SS 1991 bis SS 1998  
Physikum am 26.03.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Luzern (Akadem. Lehrkrankenhaus der Univ. Zürich/Schweiz)  
Staatsexamen am 21.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr.med. H. Schmidt

Die interstitielle Akkumulation von Leukozyten ist einer der Hauptursachen für die Entwicklung eines Multiorganversagens (MODS) nach Sepsis. Man geht davon aus, daß aktivierte Leukozyten u.a. Sauerstoffradikale freisetzen, welche entscheidend zur Zerstörung der endothelialen Integrität beitragen. Freie Sauerstoffradikale können durch körpereigene Mechanismen aber auch durch Pharmaka, sogenannten „Scavengern“, effizient in ihrer deletären Wirkung eingeschränkt werden. Die Substanz Tirilazadmesylate (U74006F) ist ein solcher Scavenger und positive Effekte konnten mehrfach z.B. auf Ischämie-Reperfusion-Mechanismen nachgewiesen werden. Die vorliegende Studie sollte die Effekte der Substanz auf die Mikrohämodynamik, die Plasmaextravasation sowie Leukozyten-Endothel-Interaktionen im Mesenterium der Ratte unter Endotoxinämiebedingungen untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden jeweils zehn männliche Wistar-Ratten einer Gruppe zugeordnet und erhielten entweder Gruppe A: 2 mg/kg KG Tirilazad (U74006F), Gruppe B: das Lösungsmittel von Tirilazad („Vehikel“) oder Gruppe C: 0,9 % NaCl-Lösung, bevor sie einer 120 Minuten dauernden Endotoxininfusion (2 mg/kg KG) ausgesetzt wurden. Weiterhin wurde noch eine Kontrollgruppe D gebildet, die kein Endotoxin appliziert bekam. Jeweils zu Versuchsbeginn und dann kontinuierlich alle 30 Minuten wurden mittlerer arterieller Druck, Herz- und Atemfrequenz registriert sowie die Plasmaextravasation, die Leukozytenemigration und am Endothel adhärenzte Leukozyten durch intravitale Videomikroskopie bestimmt.

Während der Endotoxinapplikation über 120 Minuten konnte die endotoxinbedingte Zunahme der Plasmaextravasation sowie die Abnahme von Erythrozytengeschwindigkeit, Wandscherrate und Blutfluß in den Mesenterialvenolen durch Tirilazad nicht verhindert werden.

Im Gegensatz dazu kam es zu einer signifikanten Zunahme am Endothel haftender sowie ins Interstitium emigrierter PMN in den Endotoxingruppen B (Vehikel) und C (NaCl), während diese Zahl bei der Tirilazad- und Kontrollgruppe konstant blieb.

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Abschwächung endotoxininduzierter Neutrophilenakkumulation in Mesenterialvenolen der Ratte durch Tirilazad und somit einen potentiellen therapeutischen Effekt im Rahmen des sepsisinduzierten MODS. Die dennoch stattfindende erhöhte Extravasation von Plasma unterstützt die Hypothese von der Existenz eines leukozytenunabhängigen Mechanismus für diesen Vorgang.