



**Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg**

**Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Einfluss von Supplementierung und Inhibition der intestinalen Stickstoffmonoxid-Synthese auf die bakterielle Translokation

Autor: Sybille Marion Lanig
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. Stephan Samel

In der vorliegenden Arbeit wurden GFP-transfizierte *E. coli* (GFP-uv *E. coli*) als Marker für die bakterielle Translokation aerober Darmbakterien in einem neuartigen Tiermodell eingeführt und evaluiert. Dieses Tiermodell ermöglicht erstmals eine mikroskopische Beobachtung der bakteriellen Translokation in vivo. Durch proximale und distale Ligatur eines 2 cm langen terminalen Ileumsegmentes wurde ein Reservoir für die *E. coli* Suspension ($4 \times 10^8 / 0,5$ ml) geschaffen.

Stickstoffmonoxid (NO) werden sowohl eine epitheltoxische als auch eine antimikrobielle und mukosaprotektive Wirkung zugeschrieben. NO entsteht bei der Konversion von Arginin zu Citrullin, die durch die NO-Synthase (NOS) katalysiert wird. Die NOS besteht aus einer Cytochrom-Reduktase und einem weiteren Cytochrom, das NADPH, Sauerstoff und andere Kofaktoren benötigt. Drei Isoformen der NOS kommen im Darm vor, die neuronale NOS-1, die endotheliale NOS-3 und die induzierbare NOS-2 (iNOS). Während die Isoenzyme 1 und 3 in nur geringen Konzentrationen im Plexus myentericus bzw. Gefäßendothel vorkommen, kann die Expression der NOS-2 in Enterozyten durch verschiedene Stimuli, wie z.B. eine intestinale Obstruktion und Ischämie hochreguliert werden und große Mengen von NO produzieren. Die orale Supplementierung der NO-Produktion durch Arginin wirkt in einigen Untersuchungen protektiv der bakteriellen Translokation entgegen. In zahlreichen anderen experimentellen Untersuchungen aber zeigt NO, wenn es bei hoch regulierter iNOS in großen Mengen produziert wird, keine protektive, sondern eher eine mukosatoxische Wirkung. Die Inhibition der iNOS-induzierten NO-Synthese wirkt mukosaprotektiv und reduziert die bakterielle Translokation. Die tatsächliche Bedeutung des NO-Stoffwechsels für die bakterielle Translokation ist weiterhin wenig eindeutig. Die vorliegende Untersuchung wurde unternommen, um zu überprüfen, ob Inhibition oder Supplementierung der NO-Synthese auch einen messbaren Einfluss auf den neu definierten funktionellen Parameter der Mukosabarrierefunktion, die bakterielle Transitzeit, ausüben. Nach intraluminaler Applikation von 0,5 ml der GFP-uv *E. coli*-Suspension in das obstruierte Ileumsegment wurden den Versuchstieren kontinuierlich intravenös entweder ein selektiver Inhibitor der iNOS, Aminoguanidin (300 mg/kg KG), ein nicht-selektiver Inhibitor, L^G-Nitroarginin-Methylester (L-NAME 25 mg/kg KG) oder Arginin (10 mg/kg KG) als Supplement für die NO-Synthese infundiert.

Die minimale Transitzeit translozierender *E. coli* wurde durch die Supplementierung der NO-Synthese deutlich beschleunigt und durch eine Hemmung der iNOS signifikant verlangsamt. Grundlage der Wirkung von Arginin und den NO-Inhibitoren L-NAME und Aminoguanidin ist eine deutliche Überexpression von NOS-2 in den Enterozyten des obstruierten Dünndarmsegmentes, die durch die Distension des obstruierten Darmsegmentes verursacht wird.

Diese Ergebnisse unterstützen die These von der Mukosatoxizität von NO und korrelieren mit den Beobachtungen anderer Autoren experimenteller und klinischer Arbeiten, die einen protektiven Effekt der iNOS-Inhibition bei bakterieller Translokation beschrieben haben. Die Supplementierung mit Arginin ging in diesen Versuchen mit einem rascheren Verlust der Mukosabarrierefunktion, im Sinne einer Zunahme der NO-Toxizität einher.