



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Rolle endothelialer Progenitorzellen in der prolongierten Endotoxinämie

Autor: Alexander Hillenbrand
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. G. Beck

Sepsis wird jährlich bei etwa 150.000 Patienten diagnostiziert und ist nach der chronisch-ischämischen Herzerkrankung und dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache. Trotz Fortschritte in der Therapie, insbesondere durch die Einführung der „early-goal-direct-therapy“ von Rivers im Jahr 2001, liegt die Sterblichkeit mit 55 % immer noch sehr hoch.

In Forschungsarbeiten aus den darauffolgenden Jahren fand man bei Sepsispatienten vermehrt endotheliale Progenitorzellen (EPC) im peripheren Blut und konnte zeigen, dass deren Zahl mit dem Überleben korrelierte. Weiterhin fand man erhöhte Werte für unterschiedliche Wachstumsfaktoren wie EPO, VEGF und GM-CSF. Man weiß, dass diese Wachstumsfaktoren in der Lage sind, endotheliale Progenitorzellen aus dem Knochenmark zu mobilisieren. So wäre zu schlussfolgern, dass man durch Gabe eines Wachstumsfaktors EPC auch in der Sepsis mobilisieren könnte.

Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von GM-CSF während einer prolongierten Endotoxinämie auf die Mobilisierung von endothelialen Progenitorzellen.

Im *in vitro* Teil dieser Arbeit überprüften wir anhand von peripheren mononukleären Zellen (PBMC) aus Rattenmilzen die Wirkung von LPS bzw. GM-CSF und deren Kombination in unterschiedlichen Konzentrationen auf die Zytokinproduktion der PBMC. Wir fanden nach der Inkubation der PBMC mit GM-CSF gesteigerte Konzentrationen von IL-8. Durch Inkubation mit LPS kam es zu einer Konzentrationssteigerung von IL-6 und IL-8. Auch die Kombination von LPS+GM-CSF führte zu einer Erhöhung der Sekretion von IL-6 und IL-8, wobei sich für IL-6 eine weitere signifikante Steigerung im Vergleich zu LPS fand.

Im *in vivo* Teil der Arbeit untersuchten wir die Wirkung von LPS an Ratten bei gleichzeitiger Gabe von GM-CSF. Die kontinuierliche Endotoxinämie erzeugten wir durch permanente, gewichtsadaptierte *i.v.*-Gabe von LPS mittels osmotischer Minipumpen. Zur Mobilisierung von endothelialen Progenitorzellen nutzten wir GM-CSF und bewerteten deren Mobilisierung mittels einer FACS-Analyse.

Gleichzeitig untersuchten wir verschiedene Organsysteme wie Lunge, Niere, Leber und Muskulatur mittels Blutgasanalysen und klinisch-chemischer Parameter.

Wir konnten zeigen, dass es durch die kontinuierliche Gabe von LPS zu einem reproduzierbaren SIRS mit beginnender Nieren- und Leberschädigung kommt.

Die Gabe LPS und die Gabe GM-CSF jeweils allein führt zu einer vermehrten Zirkulation von endothelialen Progenitorzellen im peripheren Blut. Die gleichzeitige Gabe von LPS und GM-CSF führt wie erwartet nochmals zu einer gesteigerten Anzahl von endothelialen Progenitorzellen im Blut. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einem Organversagen von Leber und Niere und einem massiven Muskeluntergang.

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch LPS vermehrt endotheliale Progenitorzellen mobilisiert werden und diese Mobilisierung durch GM-CSF noch gesteigert werden kann. Dies ist jedoch mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert, deren Ursache noch ungeklärt ist.