



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

Auswirkungen einer Lipopolysaccharid-induzierten Sepsis auf die frühe pulmonale Fibrosierung im akuten Lungenversagen (ARDS) unter lungenprotektiver Beatmung

Autor: Alexander Kolz
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. T. Lücke

Das akute Lungenversagen (ARDS) ist ein komplexes Krankheitsbild mit therapierefraktärer Hypoxie, welche durch pathologische Veränderungen im Lungenparenchym ausgelöst wird. Dazu zählen Inflammationsreaktionen, Ventilations- und Perfusionsstörungen unterschiedlichster Ursachen.

Im entzündlich veränderten Gewebe sind die interstitiellen Strukturen der Lungen besonders vulnerabel. Schäden an der Basalmembran entstehen infolge mechanischer Belastung, wie dies insbesondere bei Dyspnoe und künstlicher Beatmung der Fall ist. Wenn Schäden an Basalmembran, Kollagengerüst und elastischen Fasern entstanden sind, kommt in der Folge ein Reparaturprozess in Gang, der bei überschießender Reaktion oder fehlender Reorganisation der strukturellen Integrität des funktionellen pulmonalen Parenchyms in eine Lungenfibrose münden kann. Bei vielen Patienten tritt daher unter künstlicher Beatmung eine gravierende pulmonale Fibrose auf, die trotz moderner intensivmedizinischer Verfahren mit funktionellen Einschränkungen und einer hohen Mortalität einhergeht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkung einer Lipopolysaccharid-induzierten Sepsis auf die pulmonale Fibrose in der Initialphase des akuten Lungenversagens unter protektiver mechanischer Ventilation (open-lung strategy) zu erforschen.

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie an 40 Ratten, wovon 8 als native und 8 als beatmete Kontrolle dienten, wurde bei 24 Tieren eine LPS-getriggerte Peritonitis ausgelöst durch eine Initialgabe von 0,5 mg/kgKG. Nach 24 h wurden sie narkotisiert, tracheotomiert und lungenprotektiv beatmet. Ab diesem Zeitpunkt erhielten sie eine von drei verschiedenen kontinuierlich intravenös applizierten LPS-Dosen, die einen septischen Schock induzierten. In dieser Phase wurden über 6 h hämodynamische und respiratorische Parameter erhoben. Das Ausmaß der Inflammationsreaktion wurde anhand der Expression der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6, TNF- α und CINC-1 im pulmonalen Parenchym sowie deren Serumkonzentration gemessen. Die pulmonale Schädigung wurde anhand des Lung Injury Score erfasst. Die Quantifizierung der Fibrosierung erfolgte mittels Messung der mRNA Expression von Prokollagen I und III und des prozentualen Anteils an α -SMA positiven Zellen. Eine Erhöhung der LPS-Dosis führte erwartungsgemäß zu einem signifikanten Anstieg der proinflammatorischen Zytokine, sowohl im Plasma als auch in der pulmonalen mRNA-Expression. Auch der Lung Injury Score stieg mit zunehmender LPS-Gabe von 0,075 auf 0,75 mg/kg/h signifikant an. Eine Steigerung der LPS-Dosis auf 1,5 mg/kg/h führte allerdings nicht, wie erwartet, zu einer signifikant vermehrten Zytokinexpression oder Parenchymschädigung. In allen Gruppen mit Endotoxinämie wurde im pulmonalen Parenchym eine verminderte mRNA-Expression der Prokollagene PC-I und PC-III und ein verminderter Anteil an α -SMA positiven Zellen gemessen. Nach unseren Daten scheint es also in der initialen Phase eines Endotoxin-induzierten sekundären ARDS im untersuchten in vivo Modell zunächst eine Herabregulation der profibrotischen Mechanismen zu geben.