

1 Einleitung – Zielsetzung der Untersuchung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definition

Die durch gram-negative Bakterien oder deren Bestandteile ausgelöste Sepsis stellt bis heute ein dringliches medizinisches Problem dar, welches mit einer hohen Letalität von bis zu 50% verbunden ist¹⁸. Trotz intensivmedizinischer Maßnahmen ist sie die wichtigste und zahlenmäßig bedeutendste Todesursache auf nicht-kardialen Intensivstationen^{85,91}. Die Begriffe „Sepsis“ und „Infektion“ werden heute strenger voneinander getrennt als es noch vor ein paar Jahren der Fall war. Nach neuestem Verständnis stellt die Sepsis eine systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion dar^{10,11}.

Bei der Begriffsdefinition der Sepsis kam man zu folgendem Ergebnis: Man spricht von einer Sepsis nur noch dann, wenn die systemische Antwort des Körpers (Tachykardie, Tachypnoe, Veränderungen der Temperatur und Leukopenie oder –zytose) auf eine Infektion als Ursache zurückzuführen ist. Die Sepsis manifestiert sich in mindestens zwei der in Tabelle 1 genannten Veränderungen.⁶

Tabelle 1: Symptome der Sepsis⁶

• Temperatur:	> 38°C oder < 36°C
• Herzfrequenz:	> 90 /min
• Atemfrequenz:	> 20 /min oder PaCO ₂ < 4,3 kPa
• Leukocyten:	> 12000 /mm ³ , < 4000 /mm ³ oder > 10% unreife Vorstufen
• Zusätzlich eine nachweisbare Infektion	

Aber auch ohne Nachweis einer bakteriellen Ursache kann ein sepsisähnlicher Zustand erreicht werden, der einen fast identischen Krankheitsverlauf hat^{68,112}. Denn bei mehr als 50% der Patienten mit dem klinischen Bild einer Sepsis können keine Bakterien im Blut nachgewiesen werden³². Dieser Zustand wird entsprechend der Consensus-Konferenz des

American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference als „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS) bezeichnet⁶.

Tabelle 2: Symptome des Systemic inflammatory Response Syndrom (SIRS)⁶

• Temperatur:	> 38°C oder < 36°C
• Herzfrequenz:	> 90 /min
• Atemfrequenz:	> 20 /min oder PaCO ₂ < 4,3 kPa
• Leukocyten:	> 12000 /mm ³ , < 4000 /mm ³ oder > 10% unreife Vorstufen

Der „septische Schock“ ist definitionsgemäß eine Sepsis mit Hypotension trotz adäquater Volumensubstitution bei gleichzeitig bestehender Perfusionsstörung, die mit Lactatacidose, Oligurie oder einer akuten Veränderung des mentalen Status des Patienten einhergeht.⁶

Nach heutigen Vorstellungen ist für die Sepsis die außer Kontrolle geratene, sich selbst verstärkende Reaktion der körpereigenen Abwehrmechanismen verantwortlich, in deren zeitlichem Verlauf einzelne Organe und Organsysteme insuffizient werden, ganz versagen, und deren Ausfall letztlich zum Tod führen kann. Für diese Entwicklung ist eine Dysbalance zwischen endogen freigesetzten Entzündungsmediatoren und dem endogenen Inhibitorpotential verantwortlich.^{Zitat nach 81}

An der Reaktion des Körpers sind offensichtlich viele Katalysatoren beteiligt, unter anderem scheinen Makrophagen und polymorphkernige (PMN) Leukocyten, die durch Infektion oder Trauma dazu angeregt werden, eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren zu produzieren.⁸² Mediatoren wie der Tumornekrosefaktor TNF- α , Interleukine, Prostaglandine, Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid können, in begrenztem Umfang produziert, protektiv wirken, haben aber in einem überschüssigen und unkoordiniert freigesetzten „Mediatorchaos“ einen schädigenden Effekt auf den menschlichen Organismus^{52,67}. Der exakte Mechanismus für dieses Fehlverhalten und der Weg von der Überreaktion der Abwehrsysteme bis hin zum Multiorganversagen sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig aufgeklärt⁸². Für die Komplementfaktoren C3a und C5a, den Tumornekrosefaktor, die Cyclooxygenase-Metabolite (Thromboxan und Prostaglandine) und Endotoxin, das immerhin bei 20 – 40% der septischen Patienten nachgewiesen wird, kann zum

gegenwärtigen Zeitpunkt die kausale Beteiligung bei der Entstehung des SIRS als gesichert angesehen werden.⁸²

1.1.2 Bakterielle Translokation als Ursache der Sepsis

Der Darm ist ein Reservoir endogener Bakterien und somit ein potentieller Infektionsherd⁹². Dieses Konzept führt in ihrer Weiterentwicklung zu der Vorstellung, dass physiologisch vorkommende Darmbakterien unter bestimmten Umständen die Mediator-Kaskade aktivieren können, wodurch es schließlich zum klinischen Bild des SIRS kommt^{37,118}. Diese Vorstellung konnte unter anderem durch eine weitere Studie unterstützt werden, in der die Translokation von Bakterien aus dem Darmlumen nachgewiesen werden konnte¹³.

Offensichtliche Ursachen der Sepsis können Infektquellen wie z.B. akute Pankreatitis, postoperative Nahtinsuffizienzen, Pneumonie, Katheterinfektionen oder Abszesse sein. Oftmals kann aber bei dem klinischen Bild der Sepsis kein eindeutiger Infektfokus identifiziert werden. Berg hat dafür eine extraintestinale Disseminierung von darmständigen Bakterien verantwortlich gemacht.¹³ Er bezeichnete diesen Vorgang der Passage von lebensfähigen Bakterien durch die epitheliale Mukosa in die Lamina propria bis in die mesenterialen Lymphknoten und möglicherweise bis in andere Gewebe erstmals als „bakterielle Translokation“. Dieses Konzept wurde von Alexander et al.³ auf die Passage lebensfähiger und nichtlebensfähiger Mikroorganismen sowie deren Bestandteile und Toxine erweitert. Somit umfasst der Begriff der bakteriellen Translokation das Auftreten darmständiger Bakterien, Bakterienbestandteilen und deren Toxinen an extraintestinalen Stellen.

Die bakterielle Translokation kann durch verschiedene Einflüsse gesteigert werden, wie durch hämorrhagischen oder traumatischen Schock^{8,27,103}, Antibiotikatherapie^{15,30,33}, intestinale Obstruktion^{31,62}, Endotoxin^{26,28,29}, hohe Fieberzustände⁴⁶, Verbrennungen^{4,30,45,64}, parenterale Ernährung^{5,66}, zytotoxische Therapie⁴³, Bestrahlung⁴⁸ und akute Pankreatitis^{36,47,50,53,69,100,101,113,124}. Einen protektiven Effekt haben enterale Ernährung⁵, Glutamine⁴³, trophische Hormone wie z.B. Bombesin²⁴ und durch Prävention von Ischämien des Darms⁷⁵.

1.1.3 Intestinale Mechanismen der bakteriellen Translokation

Drei prinzipielle Mechanismen der bakteriellen Translokation werden in der Literatur genannt: Immunsuppression^{14,63,86}, bakterielle Fehlbesiedlung des Darms z.B. durch Reduktion der Darmmotilität^{15,30} und Verlust der Barrierefunktion der Darmwand^{74,93}. Von den Hauptursachen der bakteriellen Translokation stehen Veränderungen der Kontraktilität als Teilaspekt der Motilität im Vordergrund des Interesses dieser Arbeit.

Als Ursache für die Kontraktilitätsreduktion des Darms wird die akut-nekrotisierende Pankreatitis angesehen. Hierbei wird die Reduktion der Kontraktilität wahrscheinlich über Mediatoren vermittelt. Diese begünstigen somit die bakterielle Translokation und rufen eine schwere septische Allgemeinantwort des Organismus hervor. Hinter dieser klinischen Vermutung steht der Verdacht, dass es durch die Kontraktilitätsreduktion des Darms zu einer massiven Einschwemmung von Bakterien und deren Toxinen kommen kann.

Es sind bisher über 150 Substanzen bekannt^{81,83}, die bei einer Sepsis nachgewiesen wurden und die für Organfunktionsstörungen verantwortlich sein sollen. Dabei spielt auch die Wirkung dieser Substanzen auf den Darm eine Rolle. Der älteste Mediator stellt das Histamin, ein biogenes Amin, dar. Weiterhin zählen die von Monocyten und Makrophagen produzierten Cytokine wie der Tumornekrosefaktor (TNF α) und die Interleukine (IL-1, IL-13), verschiedene Proteine (Elastase, Faktoren des Komplementsystems), Eicosanoide, der plättchenaktivierende Faktor (PAF), Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid dazu.⁸³

Es ist schwierig einzuschätzen, inwieweit ein einzelner dieser Mediatoren kausal an der Pathogenese der Sepsis und des septischen Schocks und deren Progression beteiligt ist, immunprotektiv wirkt oder nur ein Epiphänomen darstellt, wie es von einigen Autoren vertreten wird^{9,57,82,115}. Um eine Kausalität zwischen den Mediatoren und der Pathophysiologie des Schocks als gesichert ansehen zu können, werden die vier allgemeingültigen Kriterien von Koch und Dale herangezogen⁵⁴:

- Anwesenheit bei Krankheit
- Abwesenheit bei Gesundheit
- Auslösung der Krankheit durch exogene Gabe
- Blockade der Wirkungen und Verhinderung bzw. Abschwächung der Krankheit durch Hemmstoffe der Synthese/Freisetzung oder durch spezifische Rezeptorantagonisten

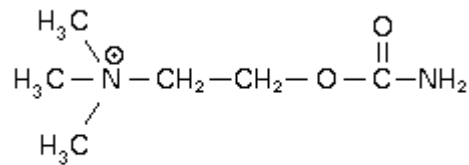
Für die Komplementfaktoren C3a und C5a, den Tumornekrosefaktor, die Cyclooxygenase-Metabolite (Thromboxan und Prostaglandine) und Endotoxin kann nach diesen Kriterien bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt die kausale Beteiligung bei der Entstehung des Sepsis-Syndroms als gesichert angesehen werden⁸². Allerdings sind noch nicht alle Schritte der bakteriellen Translokation zur Sepsis aufgeklärt. Trotzdem bietet diese Hypothese der „enterogenen Sepsis“ eine große Chance, die ersten Schritte der Sepsisentwicklung zu studieren und therapeutisch zu beeinflussen.

Bei akuter Pankreatitis kommt es zur Abnahme der peristaltischen Aktivität des Dünndarms. Das Erliegen dieser gerichteten Peristaltik führt bei Ratten zur bakteriellen Stase und Fehlbesiedlung des Gastrointestinaltrakts¹⁰⁰. Zusätzlich steigt die Zahl der translozierten Bakterien in den mesenterialen Lymphknoten⁶⁰. Bei der pharmakologisch induzierten Motilitätshemmung durch Morphin konnte ein Anstieg der intestinalen Bakterienpopulation und der bakteriellen Translokationsrate erzielt werden¹⁰². Diese kausale Beziehung zwischen Motilitätsverlust und Translokation beruht neben dem Anstieg der Darmflora wahrscheinlich auch auf einer verlängerten Kontaktzeit der darmständigen Bakterien mit der Mucosa. Hierdurch wird die Chance für die Bakterien erhöht, die schützende Schleimschicht zu durchdringen.³

1.2 Charakterisierung der Substanzen

1.2.1 Carbachol

Das Carbachol ist als ein Carbaminsäure-Cholinester ein Muscarinrezeptor-Agonist. Es ist dementsprechend ebenso wie das Acetylcholin ein direktes Parasympathomimetikum, wird aber im Gegensatz zu diesem nur sehr langsam durch die Cholinesterase inaktiviert, was seine lange Wirkdauer und seine therapeutische Anwendung erklärt. Den Carbaminsäureestern wird eine gewisse Selektivität für die glatte Muskulatur des Darms und der Harnwege nachgesagt. Bereits in relativ niedrigen Konzentrationen aktiviert Acetylcholin auch Nicotinrezeptoren. Auch das Carbachol hat eine deutliche Nicotin-ähnliche Wirkung.⁴¹



Carbachol (z.B. Doryl®)

Abb. 1: Strukturformel des Carbachols⁴¹

Durch den direkten Angriff dieser Substanzgruppe an der glatten Muskulatur der Gefäße, kann diese zur Kontraktion gebracht werden. Meistens überwiegt allerdings eine indirekte Vasodilatation. Letztere besteht aus zwei Komponenten. Zum einen aus der endothelialen Komponente, die über Muscarinrezeptoren (M₃) an den Gefäßendothelien zu einer Freisetzung von vasodilatierenden Substanzen führt. Zu diesen gehört der endothelium-derived relaxing factor (EDRF), der als Stickstoffmonoxid identifiziert werden konnte⁷¹. Zum anderen kommt eine nervale Komponente hinzu, die über Muscarinrezeptoren (M₂) an den postganglionär-synaptischen Vasokonstriktoraxonen die Freisetzung von Noradrenalin mit seinen Ko-Transmittern hemmt.⁴¹

Carbachol wirkt auf den Darm ebenfalls über die Muscarinrezeptoren (M₃), die an allen glattmuskulären Geweben vorkommen⁴¹. Eine Stimulation dieses Rezeptors bewirkt eine Aktivierung des G-Proteins, was weiter die Phospholipase C aktiviert⁴². Die Phospholipase C katalysiert im Inositol-Lipid-Zyklus die Spaltung eines Membranphospholipids, das Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat (PIP₂), in das Diacylglycerin (DAG) und das Inosit-1,4,5-

triphosphat (IP₃)³⁹. IP₃ diffundiert aus der Membran in das Zytosol und reagiert mit einem spezifischen IP₃-Rezeptor des endoplasmatischen Retikulums und bewirkt somit eine Freisetzung von Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum in das Cytoplasma³⁹. Die Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration bewirkt über eine Bindung an Calmodulin und eine weitere enzymatische Reaktionskette durch Bindung an Troponin C eine Kontraktion der glatten Muskelzelle.³⁹ Diese Wirkweise wird für die Studie zu Nutzen gemacht, indem durch Carbachol eine Kontraktion des Darms erzielt wird.

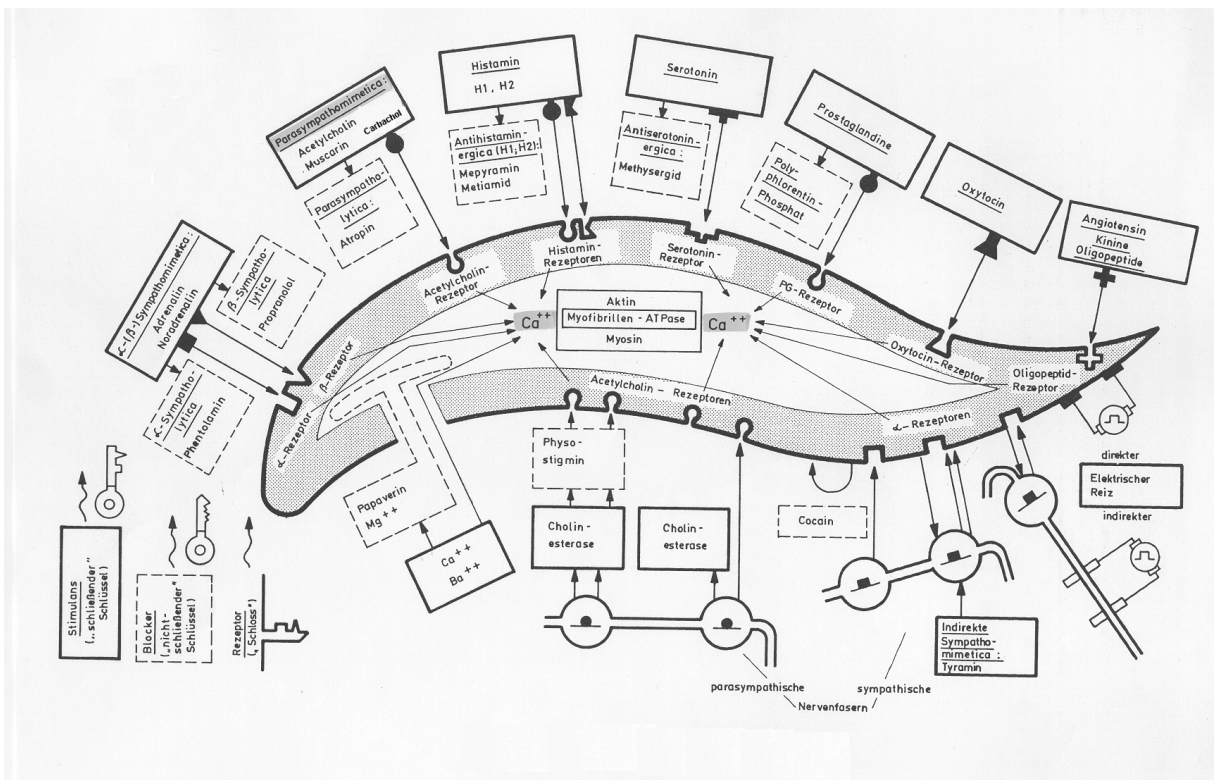


Abb. 2: Schema der Pharmakologie der glatten Muskelzelle⁴⁹

1.2.2 Stickstoffmonoxid - NO-Antagonismus

NO, welches für die biologischen Eigenschaften des EDRF = endothelium-derived relaxing factor verantwortlich gemacht wird, ist der endogene Stimulator der löslichen Guanylatcylase. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass NO als ein Effektormolekül fungiert, das nach immunologischer Aktivierung aus Makrophagen und anderen Zellen freigesetzt wird.⁷¹ Somit stellt das NO einen ubiquitären Mediator der intra- und interzellulären Kommunikation dar⁸², der mit Hilfe der NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin freigesetzt wird^{71,88}.

Es sind 3 NO-Synthasen bekannt. Davon sind zwei Synthasen konstitutiv und Ca^{2+} -abhängig. Diese beiden Enzyme kommen in Nerven, im Gehirn^{20,55} (NOS I) und in Endothelzellen vor¹²¹ (NOS III). Die dritte ist dagegen eine induzierbare, Ca^{2+} -unabhängige Isoform (NOS II), die in Makrophagen, Endothelzellen und in glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltrakts^{21,56,94} nachgewiesen werden konnte.^{105,121} Im Gastrointestinaltrakt wurde die NOS in neuronalen Zellen des Plexus myentericus nachgewiesen²⁵. Dieses Enzym ist offensichtlich ein Mediator für Effekte vieler Toxine und Cytokine.^{105,121} Es konnte auch gezeigt werden, dass die NOS-Aktivität durch Stimulation mit Endotoxin zunehmen kann¹⁹.

Dadurch, dass das NO in Muskelzellen die lösliche Guanylatcyclase aktiviert, steigt das intrazelluläre cGMP an. Das cGMP ist in der Lage über ein G-Protein die Phosphokinase C zu stimulieren, die dann ihrerseits Proteine phosphoryliert^{110,123}. Dieses hat zur Folge, dass aus Phosphatidylinosit-4,5-diphosphat (PIP_2) das Diacylglycerin (DAG) und das Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) freigesetzt wird. Das DAG verbleibt in der Membran und stimuliert die Proteinkinase C. IP_3 dagegen setzt aus dem endoplasmatischen Retikulum Ca^{2+} frei. Diese Kaskade löst eine Relaxation der glatten Muskulatur aus^{38,71,73,80}.

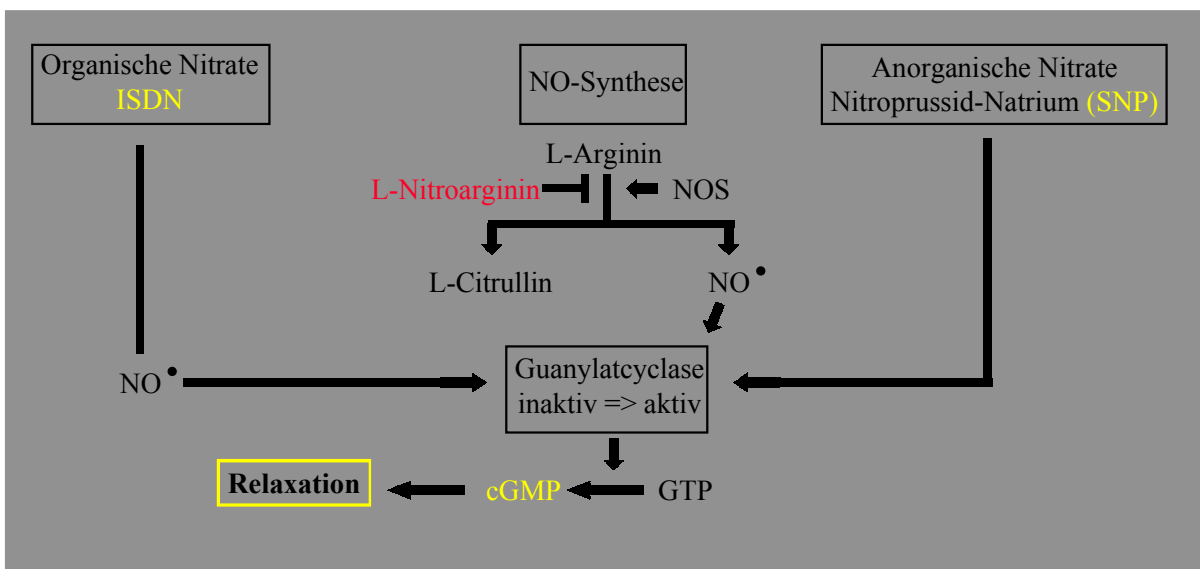


Abb. 3: NO-Wirkungen

Der Effekt des Stickstoffmonoxids wird als eine nonadrenerge-noncholinerge (NANC) Neurotransmitterfunktion bezeichnet, da die Wirkung nicht über adrenerge oder cholinerge Rezeptoren vermittelt wird^{16,56,106,120}.

Weiter bewirkt NO als Mediator eine Vasodilatation durch Relaxation der Endothelzellen⁸⁹. Es wird vermutet, dass NO auch eine Rolle bei der Signalübertragung im Immunsystem spielt⁷¹. In höheren Konzentrationen und über eine längere Zeit kann NO allerdings als Zellgift zytostatisch und zytotoxisch wirken⁸².

1.2.3 L-Nitro-Arginin – L-NAG

L-Nitro-Arginin ist ein kompetitiver Inhibitor der NO-Synthase in vivo und in vitro und wird somit zu den NO-Antagonisten gezählt^{51,72,78,94,95,97,98}.

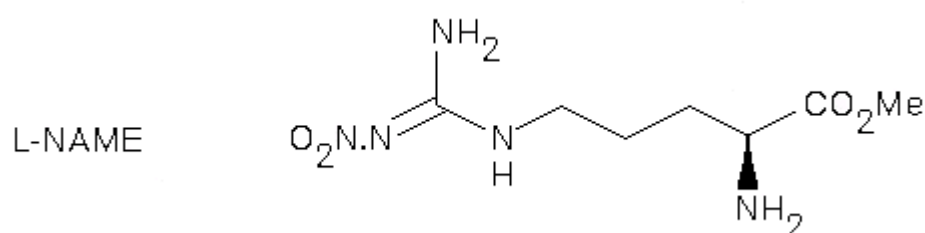


Abb. 4: Strukturformel des Methylesters von L-NAG⁹⁷

Für L-NAG, L-NIO und L-NAME werden dieselben Wirkungen, wie auch schon für L-NMMA, beschrieben⁹⁷:

Es wird ein Endothel-abhängiger Anstieg des Tonus der Ringmuskulatur der Aorta des Hasen, sowie deren Relaxation^{90,95} beobachtet. Dasselbe gilt auch für die Pulmonalarterie des Meerschweinchens¹⁰⁴. Dieses lässt sich durch den kompetitiven inhibitorischen Effekt erklären. Weiter wird ein Anstieg des koronaren Perfusionsdrucks beim Hasen⁷ und des Meerschweinchens⁶¹ beobachtet, sowie die Inhibition der Freisetzung von NO aus der perfundierten Aorta des Hasen⁹⁵. Ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks wird induziert^{2,96} und die Hypotension, ausgelöst durch Acetylcholin⁹⁶ und Bradykinin¹, wird inhibiert. Für L-NMMA, L-NIO und L-NAME konnte zusätzlich gezeigt werden, dass sie die NO-Synthase in der Nebenniere⁸⁷ und an Gehirnsynapsen⁵⁵ hemmen.

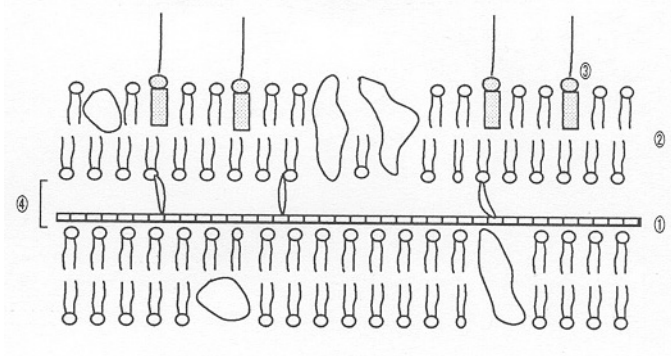
L-NAG bewirkt durch seine Inhibition der NO-Synthase im Gastrointestinaltrakt, wahrscheinlich der NOS-II im Plexus myentericus, eine Kontraktionssteigerung des Darms.

Außerdem wird angenommen, dass L-NAG durch seine Affinität zu muscarinergen Rezeptoren antagonistisch wirkt. Die Stimulation der M₃-Rezeptoren, die in allen

glattmuskulären Geweben vorkommen⁴¹, bewirkt eine Aktivierung des G-Proteins, welches weiter die Phospholipase C aktiviert⁴². Durch die Phospholipase C wird im Inositol-Lipid-Zyklus die Spaltung des Membranphospholipids Phosphatidylinosit-4,5-bisphosphat (PIP₂) katalysiert. Dabei entstehen das Diacylglycerin (DAG) und das Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃). Dieses IP₃ reagiert mit dem IP₃-Rezeptor des endoplasmatischen Retikulums, welches daraufhin Ca²⁺ in das Cytoplasma freisetzt. Die intrazelluläre Erhöhung der Ca²⁺-Konzentration bewirkt eine Bindung an Calmodulin und, über eine weitere enzymatische Reaktionskette durch Bindung an Troponin C, eine Kontraktion der glatten Muskelzelle.³⁹ Da das L-NAG aber antagonistisch auf die muscarinergen Rezeptoren des Darms wirkt, wird diese Kaskade gehemmt, und es wird eine Relaxation ausgelöst. Daher muss bei der Verwendung dieser Substanz davon ausgegangen werden, dass beide Wirkungen, der muscarinerge Antagonismus und die Inhibition der NO-Synthase, kombiniert auftreten.²²

1.2.4 Lipopolysaccharide (LPS) – Endotoxin

In der vorliegenden Studie werden Lipopolysaccharide eingesetzt, um der akut-nekrotisierenden Pankreatitis eine endotoxininduzierte Sepsis-Komponente hinzuzufügen. Lipopolysaccharide sind ubiquitäre, hitzestabile Toxine, die Fieber und den Endotoxinschock auslösen^{76,77,82}. Dabei stellt das Endotoxin keine notwendige, sondern höchstens eine ausreichende Determinante für die Entwicklung eines Sepsissyndroms dar^{79,84}. Eine Studie konnte zeigen, dass die Makrophagen die hauptsächlichen zellulären Mediatoren des endotoxischen Schocks darstellen⁴⁴.



- ①einschichtiger Mureinsacculus
- ②äußere Membran
- ③Lipopolysaccharid (LPS) mit O-Kette, Kernpolysaccharid und Lipid A
- ④periplasmatischer Spalt

Abb. 5: Wandaufbau von gram-negativen Bakterien⁷⁰

Gram-negative Bakterien, vor allem Enterobakterien, besitzen als Zellwandbestandteile in ihrer äußeren Membran Lipopolysaccharide, Phospholipide und Porinproteine (OMP's – outer membran proteine)¹¹⁹. Die Lipopolysaccharide sind aufgebaut aus außen gelegenen Polysaccharidketten (O-Antigen), einem Kernpolysaccharid (Core) und dem Lipid A¹¹⁹. Die Polysaccharidketten weisen eine große Variabilität auf. Sie besitzen antigene Eigenschaften, aber vermitteln wahrscheinlich keine Toxizität.¹¹⁹ Das Lipid A hingegen ist konstanter in seiner Struktur und stellt offensichtlich den toxischen Anteil des Endotoxins dar. Somit scheint es für die biologischen Wirkungen verantwortlich zu sein¹¹⁹.

Das LPS entfaltet seine Wirkung, indem es zuerst an ein Serumprotein, dem LPS-Bindungsprotein (LBP), gebunden wird. Dieser LPS-LBP-Komplex interagiert dann mit einem Membranprotein, dem CD14. Diese beiden Komponenten werden auf einer Vielzahl von Zellen, unter ihnen auch auf den Makrophagen, Monocyten und neutrophilen Granulocyten, exprimiert.^{12,117} Nach der Bindung des LPS-LBP-Komplex an das CD14 Molekül auf der Oberfläche der Makrophagen, setzen diese daraufhin Cytokine wie TNF α , Interleukine (IL-1, IL-6, IL-8) und den platelet-activating factor (PAF) frei⁸⁰. Dieser Komplex ist eine Glycerinphosphoinositol-gebundene Komponente der Plasmamembran, kommt aber wahrscheinlich auch als lösliche Form vor^{35,111,116,117,125,126,127}. Es konnte gezeigt werden, dass verschiedene monoklonale Antikörper gegen CD14 die Bindung des LPS nicht beeinträchtigen⁵⁸.

Endotoxin hat eine Vielzahl an Wirkungen, von denen viele besonders gefährlich sind, sowie die Induktion der intravaskulären Koagulation⁶⁵, Blutdruckabfall²³ und die Beschädigung des Gefäßendothels¹⁰⁹.

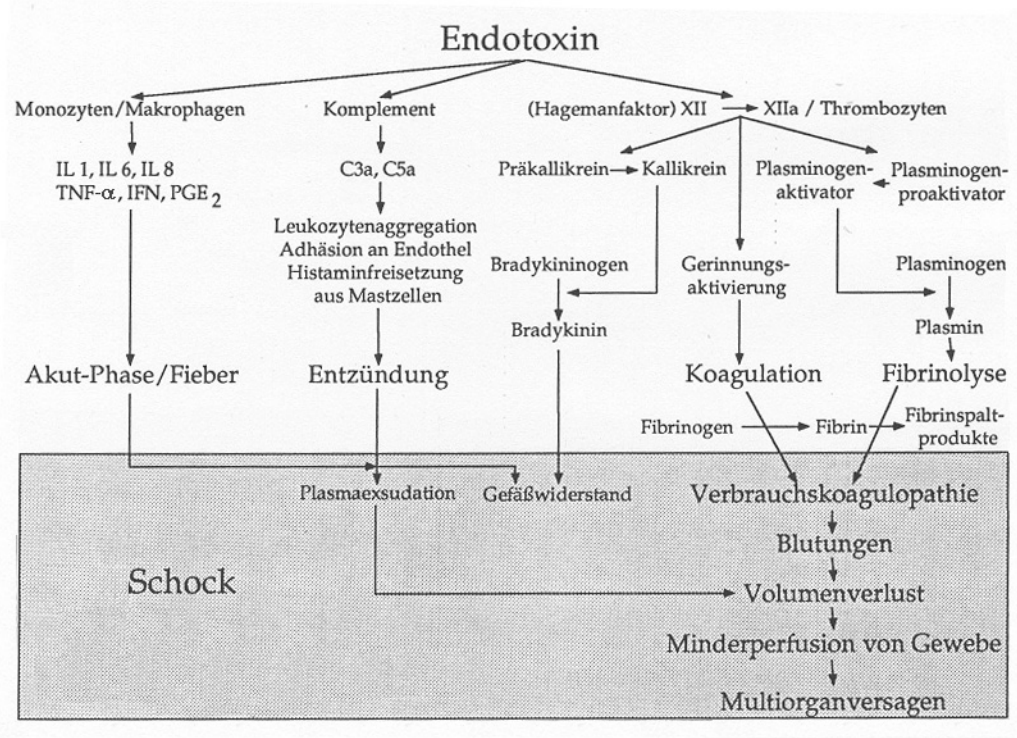


Abb. 6: Übersicht über die Wirkungen von Endotoxin⁷⁰

1.3 Zielsetzung der Untersuchung

Die vorgelegte Studie beschäftigt sich mit dem Problem der reduzierten Kontraktilität des Darms bei akut-nekrotisierender Pankreatitis. Es wird hierbei angenommen, dass es durch die Mechanismen, die in Kapitel 1.1.2 beschrieben wurden, zur bakteriellen Translokation in die mesenterialen Lymphknoten und weiter entfernt liegenden Organe wie zum Beispiel in die Leber, Lunge und Niere kommt. Diese Komplikation verschlechtert den Allgemeinzustand des Patienten enorm, indem es zu Pankreasinfektion, SIRS und Sepsis führt.

Für die Abnahme der Kontraktilität wird das Stickstoffmonoxid mit verantwortlich gemacht. Es wird als Mediator angesehen, das hauptsächlich an der Reduktion der peristaltischen Aktivität des Darms beteiligt ist. Die Studie beschäftigt sich daher mit dem Effekt von NO-Antagonisten auf die Kontraktilitätsreduktion, ausgelöst durch die akut-nekrotisierende Pankreatitis.

Weiter wird in der Studie Endotoxin eingesetzt, welches den Untersuchungen einen „septischen Aspekt“ verleihen soll. Es soll dadurch geprüft werden, ob Endotoxin die Kontraktilität modellieren und damit eine kausale Bedeutung im Pathomechanismus der Motilitätsreduktion haben.

Die Studie soll letztendlich einen möglichen Therapieansatz der Kontraktilitätsreduktion und deren weiter folgenden Komplikationen aufzeigen. Dazu wird in den in vitro Versuchen der Stickstoffmonoxid-Antagonist L-Nitro-Arginin eingesetzt. Durch die Verwendung dieses Antagonisten wird erhofft, die Mediatorkaskade, die durch das NO ausgelöst wird, zu unterbrechen. Eine solche Hemmung könnte dann auch die bakterielle Translokation der darmständigen Bakterien sowie deren Bestandteilen verringern. Das würde eine Besserung der auftretenden Komplikationen darstellen, die in der Klinik für den Patienten potentiell relevant wäre.

1.4 Fragestellung der vorgelegten Untersuchung

Die Verringerung der Darmmotilität wird als ein wichtiger Pathomechanismus für die bakterielle Translokation verstanden. In der vorliegenden Studie wird am experimentellen Modell der akut-nekrotisierenden Pankreatitis bei der Ratte die Rolle des NO-Systems und des Endotoxins untersucht. Die Motilität wird *in vitro* als Kontraktilität von longitudinal ausgerichteten Muskelstreifen gemessen.

Folgende Fragen werden im Einzelnen untersucht:

- In welcher Weise wird die Motilität des Darms bei der akut-nekrotisierenden Pankreatitis beeinflusst? Hierzu werden die Muskelstreifen *in vitro* in einem Organbad auf ihr Ansprechen auf Carbachol untersucht.
- Welche Wirkung hat der NO-Antagonist auf den Darm? Die Untersuchung wird *in vitro* im Organbad durchgeführt.
- Welchen Einfluss hat Endotoxin auf die Kontraktilität des Darms? Hierbei wird das Endotoxin nach der Induktion der Pankreatitis intraperitoneal verabreicht. Die Messungen werden *in vitro* im Organbad durchgeführt und das Ansprechen des Darms auf Carbachol geprüft.
- Beeinflusst Endotoxin die Wirkung des NO-Antagonisten? Die Untersuchung wird *in vitro* im Organbad durchgeführt.