

Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Auswirkung eines chirurgischen Traumas sowie einer Ischämie/Reperfusionsschädigung auf die Mikrozirkulation und die Entwicklung einer systemischen inflammatorischen Reaktion untersucht werden. Zusätzlich wurde die Beeinflussung der ausgelösten Prozesse und Reaktionen durch Applikation von C1-Esterase-Inhibitor analysiert.

Diesen Untersuchungen liegt die Hypothese zugrunde, dass durch das chirurgische Trauma sowie vor allem die dreistündige Ischämie und Reperfusion eine systemische entzündliche Reaktion ausgelöst und durch Hemmung eines frühen Stadiums der Komplementaktivierung mit C1-INH diese entzündliche Reaktion erfolgreich gehemmt werden kann.

Vor allem tierexperimentelle Studien haben den Einsatz von C1-INH bei verschiedenen inflammatorischen Reaktionen unterschiedlicher Ursachen untersucht [15,24,26]. In zahlreichen Arbeiten wurde der Nutzen von C1-INH bei der Verminderung der Schädigung nach Ischämie-/Reperfusionverletzungen aufgezeigt. Allerdings sind kaum Untersuchungen zur Beeinflussung der systemischen inflammatorischen Reaktion außerhalb des Ischämie/Reperfusionareals durchgeführt worden.

Das zu diesem Zweck konzipierte Tiermodell an der Ratte sah neben dem chirurgischen Trauma durch Präparation, Katheterisierung der Halsgefäße und Intubation der Trachea sowie chirurgische Freilegung des M.cremaster eine dreistündige Tourniquet-Ischämie beider Rattenhinterläufe sowie nachfolgend eine dreistündige Reperfusion vor.

Zur Messung von systemischen Komponenten der Inflammation und Mikrozirkulationsveränderungen wurde ein Intravitalmikroskop zur Beobachtung der Mikrozirkulation und des Leukozytenverhaltens außerhalb des Ischämie-/Reperfusionareals am M.cremaster eingesetzt. Des Weiteren wurde neben der Interleukin-6 Konzentration im Plasma die Expression der Adhäsionsmoleküle CD62L und CD11b auf Leukozyten mittels FACS-Analyse bestimmt.

Das angewandte Modell einer dreistündigen bilateralen Hinterlauf-Ischämie einer Ratte mit nachfolgender dreistündiger Reperfusion hat sich mit Hinsicht auf die Auslösung einer systemischen inflammatorischen Reaktion als geeignet erwiesen. Die systemische inflammatorische Reaktion wurde sichtbar an der Zunahme des Rollens der Leukozyten außerhalb des Ischämiegebietes, was vor allem eine Aktivierung des Endothels voraussetzt. Die Anzahl rollender polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten außerhalb des ischämischen und nachfolgend reperfundierten Areals nahm am Ende der Reperfusion auf über 173% zu.

Des Weiteren kam es zum L-Selektin shedding, was ein Zeichen der Leukozytenaktivierung ist. Neben dem Abfall des MFI für L-Selektin auf 37% zum Reperfusionsende sank die Anzahl L-Selektin positiver PMN auf 80% des prä-ischämischen Wertes ab. Die Plasma-Konzentration des Interleukin-6 nahm deutlich zu. Nachdem zu Versuchsbeginn kein Interleukin-6 nachweisbar war, stieg die Interleukin-6 Konzentration nach Ischämie/Reperfusion auf 71,2 pg/ml an.

Die Applikation von C1-INH konnte die im Rahmen der ausgelösten Inflammation auftretenden Prozesse abschwächen bzw. Entzündungsparameter erfolgreich hemmen. Unter dem Einfluß von C1-INH wurde ein Anstieg der Zahl rollender Leukozyten nach Reperfusion verhindert, was auf eine verminderte Endothelzellaktivierung zurückgeführt werden kann. Die Anzahl rollender PMN nach Ende der Reperfusion betrug 96% des prä-ischämischen Wertes.

Des Weiteren wurde die Abnahme des Anteils CD62L positiver Neutrophiler inhibiert, was auf eine verminderte Aktivierung von Leukozyten schließen lässt. Am Versuchsende waren noch 98% der PMN L-Selektin positiv.

Keinen nennenswerten Einfluß zeigte C1-INH auf die Stimulation und Sekretion von Interleukin-6 sowie die Veränderungen des β_2 -Integrins CD11b/CD18. Trotz C1-INH Applikation stieg die Interleukin-6 Konzentration am Ende der Reperfusion auf 58pg/ml an.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint dieses Modell geeignet, weitere Behandlungsstrategien gegen eine systemische inflammatorische Reaktion als Antwort auf eine lokalisierte Ischämie/Reperfusionsschädigung zu untersuchen. Aufgrund der Komplexität und Multifaktorialität der Prozesse einer systemischen Inflammation sowie seiner diversen beteiligten Mediatorensysteme wird es sicherlich

keine monomodale Strategie zur Verhinderung oder Therapie der systemischen Inflammation geben. Vielmehr ist eine gezielte und auf Studien basierte Therapie notwendig, die möglichst viele der involvierten Mediatoren und Kaskadenwege einschließt.

Als Teil eines derartigen multimodalen Konzeptes erscheint das Prinzip der Hemmung des Komplementfaktors C1 (hier mit C1-INH) nach den durchgeführten Untersuchungen sowie im Zusammenhang mit zahlreichen anderen Studien zur Inhibition des klassischen Weges der Komplementaktivierung ein interessanter und viel versprechender Ansatz zur Therapie bzw. Prävention von systemischen inflammatorischen Reaktionen nach Ischämie/Reperfusionsschädigungen zu sein.