

1. Einleitung und Stand der Literatur

Die in der Intensivmedizin so gefürchtete Sepsis (gr. Fäulnis) verläuft noch immer mit einer sehr hohen Morbidität- und Mortalitätsrate. Verschiedene epidemiologische Untersuchungen, die auf hohen Patientenzahlen beruhen, zeigen, dass bis zu 10% aller auf einer Intensivstation behandelten Patienten ein septisches Krankheitsbild, bis hin zum septischen Schock mit Multiorganversagen entwickeln (Schoenberg, 1998; Brun-Buisson, 2000). Insgesamt nimmt in der Bevölkerung die Inzidenz septischer Krankheitsbilder zu. So hat sich in den Vereinigten Staaten von Amerika während der letzten 20 Jahre die Erkrankungshäufigkeit von 100 auf 250 Fälle pro 100000 Einwohner mehr als verdoppelt (Martin, 2003). Die Mortalität beträgt durchschnittlich etwa 30 % (Angus, 2001) und wird je nach Schweregrad zwischen 10 und 60 % angegeben (Brun-Buisson, 2000). Auf nicht-kardiologischen Intensivstationen erfasste Mortalitätsstatistiken stellen die Sepsis als häufigste Todesursache dar, wobei die Mortalität bei überwiegend schwerem Krankheitsverlauf bis zu 60 % betragen kann (Bone, 1993). Der Ablauf des Krankheitsgeschehens ist unter anderem von Alter, Immunstatus des Patienten, wie auch von der Anzahl der betroffenen Organsysteme abhängig (Le Gall, 1982; Pittet, 1993; Brun-Buisson, 1995). Sind mehrere Organsysteme betroffen (Multiorganversagen) nimmt die Mortalitätsrate weiter zu und wird mit bis zu 80 % angegeben (Baue, 1998), was als unakzeptabel hoch zu bewerten ist. Die Gründe für diese hohe Sterblichkeit sind vielfältig und sind unter anderem auf die Komplexität des septischen Krankheitsbildes zurückzuführen. Ein anderer Aspekt ist, dass die Patienten, bei denen verschiedene invasive Diagnostik- und Therapiemethoden zum Einsatz kommen, immer älter werden (Pittet, 1993). Diese Patienten sind für die Infektion durch nosokomiale Erreger und deren systemische Streuung sehr empfänglich und bilden daher häufiger septische Krankheitsbilder aus. In den letzten Jahren wurden die Therapiemöglichkeiten weiterentwickelt und perfektioniert. Dies steigerte das Überleben der Sepsispatienten in den ersten, kritischen Tagen, eine dauerhafte Stabilisierung des Organismus konnte damit jedoch nicht erreicht werden. In der Vergangenheit haben zahlreiche therapeutische Ansätze den Weg von der experimentellen Forschung bis hin zur groß angelegten klinischen Anwendung beschritten. Hierzu gehören therapeutische Anwendungen von Endotoxin-Antikörper, Hemmstoffe der NO-Synthese und Antagonisten verschiedener Inflammationmediatoren (Opal, 1999; Baumgartner, 1999; Grover, 1999a; Grover, 1999b). Trotz des theoretisch stimmigen Konzepts wurden dadurch keine wesentlichen Fortschritte erreicht und die Mortalität des septischen Schocks blieb unverändert hoch. In einigen Fällen mussten sogar

klinische Studien wegen nachteiliger Effekte für den Patienten abgebrochen werden (Grover, 1999a; Grover, 1999b).

Das Scheitern bisheriger Therapieansätze macht deutlich, dass die pathophysiologischen Zusammenhänge in der Sepsis nur unzureichend verstanden sind. Für die zukünftige Entwicklung neuer Strategien ist es daher unabdingbar durch intensive Forschung das Verständnis der Erkrankung zu vertiefen. Einen wesentlichen Beitrag kann dabei die Grundlagenforschung leisten.

1.1. Definitionen

Eine Beschreibung der Sepsis als Krankheitsursache wurde schon im Jahre 400 v. Chr. versucht. Hippokrates hatte um diese Zeit eine tödlich ausgehende Erkrankung beobachtet, die einige Tage nach einer Verwundung mit Fieber begann und durch „faulende Materie“ verursacht wurde. Um 1000 n. Chr. beschrieb Ibn Sina (Avicenna) eine „Fäulnis des Blutes“ die von einem kontinuierlichen Fieber begleitet wurde. Boerhaave (1700) war der Meinung, dass eine „schädliche Substanz“, die über die Luft in Wunden eindringt eine Sepsis auslöst. Obwohl der Nachweis von Bakterien erst um 1860 von Pasteur und Koch erbracht wurde, hatte Semmelweis schon 1847 in Budapest durch Einführen der Händedesinfektion eine Senkung der Müttersterblichkeit an Kindbettfieber von 10 % auf 1,3 % erreicht. Schottmüller postulierte 1914 wie folgt: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmueller, 1914). Die ersten Hinweise auf die Bedeutung des Endotoxins bei inflammatorischen Prozessen kamen bereits im Jahre 1928 von Schwartzmann bei der Beschreibung der Schwartzmann-Reaktion.

Die bakterielle Sepsis ist eine komplexe generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers, wie sie auch bei anderen Krankheitsbildern (z.B. Verbrennungen, Polytrauma oder Pankreatitis) verursacht wird (Abb.1) (Nystrom, 1998). Der Überbegriff für diese Reaktionen lautet im Englischen „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS). SIRS ist die Beschreibung einer den ganzen Körper betreffenden Entzündungsreaktion anhand ihrer klinischen Krankheitsausprägung. Die definierenden Krankheitszeichen umfassen zum Beispiel Veränderungen der Körpertemperatur, Herz- und Atemfrequenz sowie des weißen Blutbildes (siehe Tabelle 1) (Bone, 1992). Bei der Einteilung anhand der Krankheitsursache ergibt sich für Infektionen als Auslöser für ein SIRS der

Begriff „Sepsis“, der je nach Schweregrad auf „schwere Sepsis“ beziehungsweise auf „septischen Schock“ gesteigert werden kann (Tabelle 1).

Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock und das sich daraus entwickelnde Multiorganversagen können also anhand des klinischen Bildes definiert werden, das die inflammatorische Reaktion des Organismus geprägt wird und daher keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathophysiologie erlaubt.

Tabelle 1: Terminologie und Definitionen von SIRS, Sepsis und Multiorganversagen.

Infektion	Invasion von Mikroorganismen in ursprünglich sterilem Gewebe des Wirtsorganismus
Bakteriämie	Vorkommen von lebenden Bakterien im Blut
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	Generalisierte Entzündungsreaktion auf eine Vielzahl möglicher Noxen. Definierende Kriterien (zwei oder mehr müssen erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"> • Körpertemperatur: >38 °C oder <36°C • Herzfrequenz: >90 Schläge/min • Atemfrequenz: >20 Atemzüge/min • Weißes Blutbild: >12000 Zellen/ml, <4000 Zellen/ml oder >10 % unreife Formen. Diese Veränderungen sollten sich akut aus stabiler Ausgangslage entwickeln und nicht durch andere Umstände erklärbar sein.
Sepsis	Die systemische Antwort auf eine Infektion. Diagnosekriterien entsprechend SIRS
Schwere Sepsis	Sepsis mit Organdysfunktion, Durchblutungsstörungen und Hypotension. Folge <u>können</u> Laktatazidose, Oligurie und Veränderungen des zerebralen Zustandes sein. Als Hypotension gilt ein systolischer Blutdruck <90 mmHg oder ein Abfall um >40 mmHg gegenüber dem Ausgangswert.
Septischer Schock	Wie schwere Sepsis. Trotz adäquater Volumentherapie ist der Einsatz von Vasopressoren und positiv inotroper Substanzen notwendig um den Blutdruck aufrechtzuerhalten.
Multiorganversagen (MOV)	Kombination verschiedener Organfunktionsstörungen. Ein primäres MOV wird von einem sekundären MOV, welches Folge eines SIRS sein kann, unterschieden.

Adaptiert nach Bone, R.C. et al. (Bone, 1992; Bone, 1993)

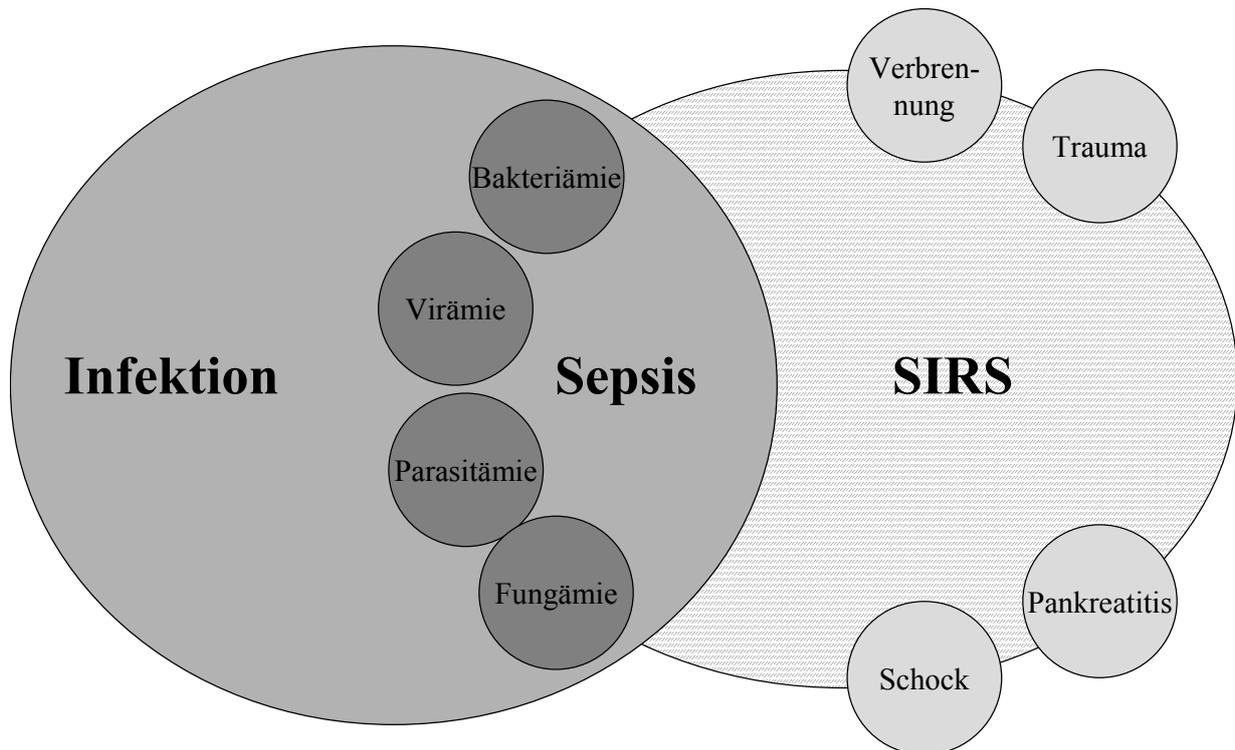


Abb. 1: Darstellung der Wechselbeziehungen der Begriffe Infektion, Sepsis und SIRS. Eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) kann sich aus verschiedenen Noxen heraus entwickeln. Liegt als Auslöser für ein SIRS eine Infektion durch Bakterien, Viren, Parasiten oder Pilzen vor, wird das Krankheitsbild als Sepsis bezeichnet.

1.2. Septische Darmveränderungen und intestinale Mikrozirkulation

Neben den klassischen Schockorganen, wie Lunge und Niere, spielt auch der Darm im Sepsisgeschehen eine sehr große Rolle, da es durch eine Störung der Mucosabarriere zu einem Übertritt von Bakterien und deren Toxine aus dem Darmlumen in die systemische Zirkulation kommen kann (Fink, 1993; Fink, 2003). Unabhängig von der primären Infektion entsteht so im Körper ein sekundärer bakterieller Streuherd, der zu einer Aggravation bestehender septischer Krankheitsbilder führen kann. Beim schwer kranken Patienten kommt es zur Ausbildung eines Schockdarms, der durch einen paralytischen Ileus mit weiten, ödematös verdickten Darmschlingen und stark herabgesetzter Motilität gekennzeichnet ist. Durch die gestörte Propulsion des Darminhaltes kommt es zur bakteriellen Überwucherung des Darminhaltes mit zum Teil atypischer Darmflora und zur pathologischen Besiedlung ansonsten keimarmer Darmabschnitte, z.B. terminales Ileum und Magen (Bonten, 1997; Bauer, 2002).

Der die Resorption begünstigende Aufbau des Darmes beinhaltet eine große Kontaktfläche gegeben durch Darmvilli, Darmfalten und Mikrovilli sowie kurze Diffusionswege vom Darmlumen hin zu den submucösen Gefäßen. Dieser Aufbau birgt im Falle einer Störung erhebliche Risiken für den Organismus. Auf der luminalen Seite des Darmes herrscht ein hoher Infektionsdruck, verursacht durch die dort in großer Menge befindlichen Mikroorganismen und Toxine (Ceppa, 2003; Fink, 2003). Das Darmlumen wird von ca. 500 verschiedenen Bakterien- und Pilzspezies besiedelt (Kullak, 1997). Die Gesamtzahl aller Keime liegt bei 10^{12} pro Gramm Stuhl. Dementsprechend kommt es zu einer erheblichen Kumulation von Endotoxin, Exotoxinen, Lipoteichonsäuren sowie anderen mikrobiellen Produkten (Evaldson, 1982).

Um den Organismus gegenüber den potentiell schädigenden Darminhalten abzuschotten, benötigt der Darm eine Reihe aktiver Schutzmechanismen, die einem Übertritt von Bakterien und deren Toxine aus dem Darmlumen in Gewebe und Blutbahn entgegenwirken können. Dazu gehören:

- eine intakte Darmflora, die die Besiedlung durch Erreger mit hoher Pathogenität verhindert.
- die physiologische Peristaltik des Darmes, die durch einen kontinuierlichen Transport des Darminhaltes einer bakteriellen Überwucherung entgegenwirkt.
- die Schleimsekretion mit ihrem IgA-Gehalt als mechanische und immunologische Barriere für Keime.
- die ständige Zellerneuerung des Darmepithels gewährleistet die Integrität der mucosalen Barriere
- das darmeigene Immunsystem (GALT = gut associated lymphatic tissue) als wesentlicher Bestandteil der spezifischen Infektabwehr im Verdauungskanal (Venkataraman, 2002)

Zur Aufrechterhaltung dieser Schutzmechanismen benötigt der Darm viel Energie. Die Gewährleistung dieser Prozesse ist daher an die Zufuhr von Sauerstoff und Substrat gebunden. Dementsprechend hat die Durchblutung des Darmes und insbesondere dessen Mucosa einen hohen Stellenwert für die Aufrechterhaltung der intestinalen Barrierefunktion. In der Sepsis kommt es hingegen unter dem Einfluss inflammatorischer Mediatoren zu Störungen der Mikrozirkulation und zur Beeinträchtigung der bedarfsorientierten Autoregulation der Gefäße (Hinshaw, 1996). Folge ist das lokale Auftreten von Minderperfusion und Hypoxie trotz eines normalen oder gesteigerten Herzminutenvolumens (Walley, 1996). Unter normalen Umständen bewirkt die Gefäßautoregula-

tion, dass der Blutfluss bedarfsorientiert in Bereiche mit niedriger Sauerstoffspannung hingeleitet wird. Diese ist in der Sepsis gestört, so dass der Sauerstoff nicht mehr adäquat im Gewebe verteilt wird und es lokal zu einer Unterversorgung kommt (Hinshaw, 1996; Ince, 2005). Am Darm wirken sich septische Mikrozirkulationsstörungen insbesondere auf die Perfusion der Darmschleimhaut aus, die aufgrund ihres hohen Energiebedarfs für aktive Transportprozesse, Syntheseleistungen sowie Zellerneuerung besonders empfindlich gegenüber Energie- und Sauerstoffmangel ist (Fink, 1993; Schmidt, 1996a; Fink, 2003). Es konnte gezeigt werden, dass es unter dem Einfluss von Endotoxin Gram-negativer Bakterien trotz normaler oder gesteigerter systemischer Zirkulation zu einer verminderten Perfusion der Darmschleimhaut kommt (Vallet, 1994; Tugtekin, 2001). Aufgrund der gleichzeitig erfassten Zunahme der Gewebsoxygenierung auf der Serosaseite des Darmes postulierten Vallet et al., dass es bei der Sepsis zur Umverteilung des Blutflusses weg von der Mucosa hin zur Serosa des Darmes kommt (Vallet, 1994). Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss von Endotoxin auf die Darmvillusperfusion von Mäusen. Unter dem Intravitalmikroskop zeigte sich, dass bereits geringe Dosen von Endotoxin, die den systemischen Blutdruck nicht beeinflussten, die Blutflussgeschwindigkeit in den Jejunumvilli drastisch absenkte und gleichzeitig vermehrt nicht perfundierte Kapillaren auftraten (Nakajima, 2001). Gleiche Befunde wurden auch an der Ileummucosa von endotoxinämischen Ratte erhoben (Adolphs, 2004). Neben der Abnahme der perfundierten Kapillardichte stellt die durch Endotoxin vermittelte aktive Engstellung der zentralen Villusarterie eine mögliche Ursache der herabgesetzten Villusperfusion dar (Secchi, 1997; Madorin, 1999). So verdichten sich die Hinweise, dass es unter dem Einfluss von bakteriellem Endotoxin zu einem isolierten Abfall der mucosalen Perfusion kommt. Es sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass in anderen experimentellen Ansätzen, in denen metabolische Veränderungen des Darmepithels untersucht wurden, nach Gabe von Endotoxin eine normale oder gar gesteigerte Perfusion der Darmschleimhaut beobachtet wurde (Salzman, 1994; VanderMeer, 1995).

Besonderheiten der Gefäßarchitektur des Darmes, wie zum Beispiel ungünstige rechtwinklige Gefäßabgänge an der Villusbasis und die direkte Diffusion von Sauerstoff aus der Villusarterie in die eng benachbarte Villusvene (Gegenstromdiffusion), tragen dazu bei, dass bereits bei intakter Perfusion an der Villusspitze der Oxygenierungsgrad geringer ist als an der Villusbasis (Shepherd, 1992).

Bei einer Beeinträchtigung der mucosalen Perfusion kommt es daher insbesondere im Bereich der Villusspitzen zur Ausbildung einer Hypoxie, so dass dieser Teil der Darmschleimhaut als

besonders vulnerabel gegenüber Perfusionsminderungen angesehen wird (Sorrells, 1996). Das Auftreten einer mucosalen Hypoxie gilt als entscheidende Determinante, die verantwortlich ist für den Zusammenbruch der intestinalen Barriere und somit den Eintritt von Pathogen aus dem Darm in die systemische Zirkulation begünstigt (Fink, 2003).

Septische Störungen der intestinalen Mikrozirkulation wurden nahezu ausschließlich unter Verwendung von Endotoxin Gram-negativer Bakterien untersucht. Dem gegenüber steht die große Anzahl systemischer Infektionen die durch Gram-positive Erreger ausgelöst werden, die kein Endotoxin bilden (Bone RC 1994). Neben Zellwandbestandteilen wie Peptidoglycan und Lipoteichonsäuren sind bei den Gram-positiven Bakterien auch aggressive Exotoxine bestimmend für die Pathogenität dieser Erreger (Bhakdi, 1991; Sriskandan, 1999). Einer der bedeutendsten Gram-positiven Sepsiserreger ist der *Staphylococcus aureus*. Ein Teil der klinisch isolierten Staphylokokkenstämme bilden Alphatoxin ein aggressives porenbildendes Exotoxin (Li, 1997).

1.3. *Staphylococcus aureus* Alphatoxin (α -Toxin)

Staphylococcus aureus gehört zu den häufigsten Erregern systemischer Infektionen am Menschen (Lowy, 1998; Laupland, 2004; Vincent, 2006). Aufgrund seiner Fähigkeit Fremdoberflächen wie z.B. intravasale Katheter und Herzklappen zu besiedeln und sich dort vor der Immunabwehr zu verstecken, gelingt es ihm, sich dort zu vermehren und Erreger bzw. Toxine in die Blutbahn zu streuen. So ist *Staphylococcus aureus* der häufigsten Erreger, der in der Blutbahn septischer Patienten gefunden wird (Laupland, 2004). Die meisten klinisch isolierten *Staphylococcus aureus* Stämme bilden das aggressive α -Toxin, welches zur Gruppe der porenbildenden Exotoxine gehört (Bhakdi, 1991). Die Eigenschaft α -Toxin zu bilden ist auf einem hla-Gen lokalisiert (Li, 1997). Da α -Toxin eine hohe Proteinbindung aufweist und schnell an Zellmembranen inseriert, ist die Quantifizierung in vivo schwierig und ungenau (Bhakdi, 1991). Die Produktion von α -Toxin im septischen Patienten kann daher nur indirekt durch einem Anstieg α -Toxin spezifischer Antikörper nachgewiesen werden (Soderquist, 1993; Laupland, 2004). Die hohe Bedeutung von α -Toxin in vivo konnte eindrucksvoll in zwei Studien mit Mäusen aufgezeigt werden. Hierbei wurden Mäuse mit *Staphylococcus aureus* Stämmen infiziert, die sich nur anhand der Eigenschaft α -Toxin zu produzieren unterschieden. Es zeigte sich dass die Fähigkeit zur α -Toxinproduktion eine entscheidende Determinante für den tödlichen Ausgang der Infektion darstellte (Patel, 1987; Bhakdi, 1991; Kernodle, 1997).

Alphatoxin besteht aus 293 Aminosäuren und ist 34 kDA groß. Es lagert sich als transmembranäres Protein in die Membran der Wirtszelle ein, wobei sieben α -Toxinmoleküle einen Porenkomplex bilden (Bhakdi, 1991). Die Membraninsertion ist abhängig vom Vorhandensein spezifischer Bindungsstellen in der Zellmembran, welche die Empfänglichkeit einer Zielzelle determinieren (Valeva, 1997). Diese kann in Abhängigkeit von Zelltyp und Tierspezies erheblich variieren. So sind Erythrozyten von Kaninchen sehr empfindlich für α -Toxin und werden daher für Titerbestimmungen herangezogen. Zur Vergleich dazu werden humane Erythrozyten (Hildebrand, 1991) und Erythrozyten von Ratten (Brell, 2005b) durch α -Toxin weniger lysiert. Beim Menschen sind es vor allem die inflammatorisch aktive Zellen wie Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Endothelzellen und Thrombozyten, die durch α -Toxin aktiviert und stimuliert werden (Suttorp, 1985; Suttorp, 1988; Bhakdi, 1990; Bhakdi, 1991; Grimminger, 1997).

Die in Zielzellen durch α -Toxin verursachte Pore hat einen kleinen Durchmesser (1-2 nm). Somit können nur kleine Moleküle wie Natrium-, Calcium- und Kaliumionen sowie Nukleotide (z.B. ATP oder ADP) die Pore passieren, während alle Proteine der Zelle erhalten bleiben (Bhakdi, 1991; Grimminger, 1997). So besteht der α -Toxin-Effekt hauptsächlich aus intrazellulären Reaktionen, die im wesentlichen durch die Signalwirkung des einströmenden Calciums und den Folgen einer ATP-Depletion ausgelöst werden (Suttorp, 1985). In Abhängigkeit vom betroffenen Zelltyp können die Reaktionen daher vielfältig und komplex ausfallen. Da α -Toxin produzierende Staphylokokken typische Bakteriämieerreger sind (Laupland, 2004), stellen Endothelzellen ein primäres Ziel für α -Toxin dar. An menschlichen Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC) wurde eine über Calciumeinstrom getriggerte Aktivierung der Phospholipase A2 mit konsekutiver Synthese und Freisetzung von Prostaglandin I2 (Prostacyclin) und PAF induziert (Suttorp, 1985; Suttorp, 1992; Grimminger, 1997). Darüber hinaus kam es zu einer vermehrten Produktion und Freisetzung von NO, Interleukin 6 und 8 (Suttorp, 1993; Soderquist, 1998). Diese inflammatorische Aktivierung des Endothels resultierte in eine Störung der endothelialen Barrierefunktion, wobei eine aktive Kontraktion von Endothelzellen mit gleichzeitiger Öffnung der Interzellularspalten beobachtet werden konnte (Suttorp, 1988; Brell, 2005b). Neutrophile Granulozyten, die auch in die inflammatorische Signalkaskade eingebunden sind, werden ebenfalls durch α -Toxin aktiviert und zur vermehrten Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren

(Leukotriene, Thromboxan) und radikalbildenden Enzymen angeregt, was die gewebsschädigende Wirkung weiter verstärkt (Suttorp, 1987; Bauldry, 1992).

Auf Organebene wurde die schädigende Wirkung von α -Toxin in isolierten Modellen der Kaninchenlunge, des Rattenherzens und des Rattenileums untersucht (Seeger, 1984; Seeger, 1990; Walmrath, 1993; Sibelius, 2000; Brell, 2005b). Neben Störungen der endothelialen Barrierefunktion, die in den betroffenen Organen zur Ödembildung führte, wurden gravierende Störungen der Mikrozirkulation beobachtet. In der isolierten Lunge kam es zur Störung der Gefäßautoregulation (Euler-Liljestrand Mechanismus), so dass es zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit Perfusions-/Ventilationsmismatch kam, die durch eine Störungen des Gasaustausches gekennzeichnet war (Seeger, 1984; Seeger, 1990). Am isolierten Rattenherzen kam es neben einer ausgeprägten Ödemneigung zu einer koronaren Vasokonstriktion mit resultierender verminderter Perfusion des Myokards (Sibelius, 2000). In einem Ganztiersversuch an Schafen wurde eine durch α -Toxin vermittelte Störung der kardialen Funktion beobachtet und für den tödlichen Ausgang des α -Toxin Schocks verantwortlich gemacht (Harshman, 1992). Kürzlich durchgeführte Untersuchungen an einem isolierten Rattenileum demonstrierten, dass zur Auslösung endothelialer Schrankenstörung und Mikrozirkulationstörungen 10-fach geringere α -Toxin-Dosen erforderlich waren als in einem vergleichbaren Rattenherzmodell (Sibelius, 2000; Brell, 2005b). Die Empfindlichkeit des Darmes gegenüber α -Toxin ist daher als hoch einzustufen, so dass im Rahmen einer Staphylokokkensepsis mit einer durch α -Toxin vermittelte Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts gerechnet werden muss. Die möglichen Folgen einer mucosalen Hypoxie auf die epitheliale Barrierefunktion (Fink, 2003) unterstreichen die Bedeutung von therapeutischen Strategien zur Behandlung von septischen Störungen der Mikrozirkulation und Endothelfunktion.

1.4. Adrenomedullin in der Sepsis

Auf der Suche nach neuen Therapieansätzen in der Sepsis, ist man in den letzten Jahren auf Adrenomedullin, ein bislang noch wenig erforschtes Peptid aufmerksam geworden (Wang, 2001). Adrenomedullin ist ein körpereigenes Peptid das aus 52 Aminosäuren besteht. Es wurde 1993 erstmals von Kitamura et al. aus dem Nebennierenmark isoliert (Kitamura, 1993), was auch die Namensgebung erklärt. Nach kurzer Zeit erkannte man, dass Adrenomedullin ubiquitär im ganzen Körper von diversen Zelltypen insbesondere von Endothelzellen gebildet wird (Minamino, 2002). Man geht davon aus, dass Adrenomedullin vorwiegend auto- bzw parakrin wirkt (Kato, 1997; Nishikimi, 2003). Aufgrund der vasodilatativen Eigenschaften dieses Moleküls sah man zunächst dessen Hauptfunktion in der Blutdruckregulation, worauf man die Bedeutung von Adrenomedullin im Zusammenhang mit pulmonaler und systemischer Hypertonie untersuchte. So sehen einige Autoren für Adrenomedullin eine Rolle bei der systemischen oder pulmonalen Blutdruckregulation (Kohno, 1996; Vijay, 2000; Nagaya, 2003). Im Jahre 1996 beobachteten Hirata et al. einen starken Anstieg der Adrenomedullin-Plasmakonzentration bei septischen Patienten (Hirata, 1996). Nachdem man zunächst vermutete, Adrenomedullin als vasodilatatives Peptid könnte ursächlich an der Progredienz des septischen Schocks beteiligt sein, zeigten Untersuchungen an transgenen Mäusen, die vermehrt Adrenomedullin produzierten, dass diese trotz vorbestehender Hypotonie durch Adrenomedullin vor einer Sepsis geschützt wurden und sich hochresistent gegenüber einem Endotoxinschock zeigten (Shindo, 2000). Im Gegensatz dazu sind Knock-out-Mäuse, die zu keiner Adrenomedullinbildung fähig sind, nicht lebensfähig und versterben in utero (Caron, 2001). Die anschließende Untersuchung dieser Mausfeten ergab, dass die Tiere massive Ödeme und Einblutung am ganzen Körper sowie vaskuläre Fehlbildungen aufwiesen. So wurde klar, dass Adrenomedullin nicht nur protektive Effekte besitzt, sondern auch eine zentrale Funktion in der basalen Gefäßregulation einnimmt.

In einem Sepsismodell der Ratte wurde durch eine Ligatur des Caecums mit anschließender Punktion eine multimikrobielle Sepsis ausgelöst und mit Adrenomedullin behandelt (Yang, 2002a; Yang, 2002b). Auch in diesem Modell konnte eine deutliche protektive Wirkung von Adrenomedullin demonstriert werden. So wurde neben einer verminderten Freisetzung von Inflammationsmediatoren auch eine Stabilisierung der hämodynamischen Parameter einschließlich der Organperfusion beobachtet (Yang, 2002a; Yang, 2002b). Vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass in der Sepsis vermehrt endogenes Adrenomedullin gebildet wird und supraphysiologische Plasmakonzentrationen bestehen, stellt sich die Frage, welchen zusätzlichen therapeutischen

Effekt von außen zugeführtes Adrenomedullin in der Sepsis in diesem Zusammenhang haben kann. In diesem Zusammenhang könnte die Beobachtung von Bedeutung sein, dass in der Sepsis die Konzentration eines Adrenomedullin-bindenden Peptides (Komplementfaktor H), welches als Kofaktor die Adrenomedullinwirkung am Rezeptor verstärkt, stark absinkt (Fowler, 2002). Darüber hinaus werden Umbau- und Abbauprozesse am Adrenomedullinrezeptor (Wang, 2001) vermutet, wodurch sich die Empfindlichkeit gegenüber Adrenomedullin vermindert. Dadurch könnte in der Sepsis ein relativer Mangel an Adrenomedullin bestehen (Wang, 1999), der therapeutisch durch eine exogene Zufuhr ausgeglichen werden kann.

Hippenstiel et al. beobachteten eine durch Adrenomedullin hervorgerufene Senkung der Gefäßpermeabilität und charakterisierten die vaskuläre Endothelzelle als wichtige Zielzelle für Adrenomedullin (Hippenstiel, 2002). Dieser gefäßstabilisierende Effekt wurde daraufhin an einer isolierten Mauslunge (Hippenstiel, 2002) und in einem isolierten Ileummodell der Ratte (Brell, 2005b) bestätigt und es ergaben sich zusätzliche Hinweise, dass die Gefäßregulation des Darmes im Sinne einer verbesserten Mikrozirkulation beeinflusst wurde. Der Darm stellte eine wichtige Quelle für das in der Sepsis vermehrt gebildete Adrenomedullin dar, wobei die Produktion von Adrenomedullin hauptsächlich in der Mucosa lokalisiert ist (Sakata, 1998). Im Hinblick auf eine vorwiegend auto- und parakrine Vermittlung der Adrenomedullin-Effekte stellt sich die Frage, welche Rolle Adrenomedullin für die Regulation der Darmperfusion besitzt. An Ratten durchgeführte Sepsisversuche ergaben, dass durch Adrenomedullin eine insgesamt verbesserte hämodynamische Situation erreicht wurde, wobei die in der Arteria mesenterica superior gemessene intestinale Perfusion im septischen Schock überproportional über das Kontrollniveau anstieg (Yang, 2002b). Daraus lässt sich schließen, dass das mesenteriale Gefäßbett besonders empfänglich gegenüber Adrenomedullin ist. Untersuchungen an isolierten Gefäßen von Hunden und Katzen belegten die Empfindlichkeit der mesenterialen Gefäße gegenüber Adrenomedullin (Nuki, 1993; Nakamura, 1995). In der Sepsis kommt es zur vermehrten Bildung von Adrenomedullin im Darm (Zhou, 2001), wobei die Expression bei Schweinen in den Dünndarmabschnitten Jejunum und Ileum überwiegt (Kiyomizu, 2001) und bei Ratten relativ gleich über den gesamten Gastrointestinaltrakt verteilt ist (Sakata, 1998). Im Falle von Ratten konnte gezeigt werden dass die mucosale Adrenomedullinexpression etwa um ein 6-faches höher liegt als in der Muscularis (Sakata, 1998). Somit könnte dem parakrin wirksamen Adrenomedullin durch Erweiterung mucosaler Gefäße eine Bedeutung hinsichtlich der Regulation der mucosalen Durchblutung zukommen. In der nachfolgend dargestellten Untersuchung soll daher geprüft werden, inwieweit sich sepsisbe-

dingte Störungen der intestinalen Mikrozirkulation durch Adrenomedullin therapeutisch beeinflussen lassen und ob durch Adrenomedullin eine Umverteilung des Blutflusses hin zur Mucosa mit verbesserter Sauerstoffzufuhr zu den Darmvilli erzielen lässt.