

## 7. Zusammenfassung

### **Therapeutische Beeinflussung septischer Mikrozirkulationsstörungen durch Adrenomedullin – Eine intravitalmikroskopische Studie am isoliert perfundierten Rattenileum**

Eine mucosale Hypoxie infolge von Minderperfusion stellt in der Sepsis ein wichtiger Pathomechanismus dar, der zur Störung der intestinalen Barrierefunktion führen kann. Die Translokation von Bakterien und Toxine aus dem Darmlumen sowie die Freisetzung von Inflammationsmediatoren könnte zu einer Aggravation septischer Krankheitsbilder führen. Adrenomedullin ist ein körpereigenes vasoaktives Peptid, welches in der Sepsis von der Mucosa des Gastrointestinaltraktes gebildet wird. Es verfügt in der experimentellen Sepsis über protektive Eigenschaften, deren Mechanismen noch weitgehend unklar sind.

In der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich Mikrozirkulationsstörungen des Darmes durch Adrenomedullin beeinflussen lassen. Hierzu wurde ein isoliert perfundiertes Rattenileummodell gewählt und kombinierte intravitalmikroskopische Untersuchung der Mikrozirkulation und spektrophotometrischen Messung der Mucosaoxygenierung durchgeführt. Das Modell erlaubte so eine isolierte und detaillierte Analyse der Mikrozirkulation unter Ausschluss systemischer zirkulatorischer, nervaler und humoraler Einflüsse.

Zur Auslösung septischer Mikrozirkulationsstörungen wurde  $\alpha$ -Toxin von *Staphylococcus aureus*, einem klinisch relevanter Sepsiserreger, kontinuierlich in die Arteria mesenterica superior infundiert. Alpha-Toxin führte zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion submucöser Widerstandsfäße, nicht jedoch der terminalen Villusarteriolen. Daraus entwickelte sich ein Perfusionsmismatch innerhalb der Darmwand, das auf einer Umverteilung des Perfusatflusses beruhte und mit einer 50 %-igen Reduktion der Villusperfusion und Hypoxie einherging. Die Umverteilung der Perfusion äußerte sich auch durch eine verminderte Sauerstoffaufnahme des Darmes.

Die unter  $\alpha$ -Toxin unzureichende Sauerstoffversorgung der Mucosa äußerte sich auch anhand einer beeinträchtigten Sauerstoffausschöpfung des Darmes. Der Anstieg der mucosalen Hämoglobinkonzentration wurde als Folge einer postkapillären Vasokonstriktion und einer vermehrten Flüssigkeitsextravasation durch eine endotheliale Schrankenstörung gedeutet. Sie kann zusätzlich zur mucosalen Perfusionsminderung beigetragen haben.

Durch die Gabe von Adrenomedullin konnte der Effekt von  $\alpha$ -Toxin auf die Mucosaperfusion deutlich vermindert werden. Neben der Verbesserung der Perfusion zeigte sich ein Anstieg der mucosalen Hämoglobinoxygenierung. Gleichzeitig fand sich eine Sauerstoffaufnahme auf dem Niveau der Kontrollwerte. So ist davon auszugehen, dass sich die gefäßerweiternden Adrenome-

dullineffekte in besonderem Maße im Bereich der Mucosa ausgewirkt haben. Adrenomedullin, welches vorwiegend im Bereich der Mucosa exprimiert wird, spielt im Sinne einer parakrinen Wirkung eine wichtige Rolle hinsichtlich der Regulation des mucosalen Blutflusses.