

## **WBP-6.2 Phosphodiesterase-IV-Inhibition stabilisiert dosisabhängig die Endothelbarriere in der polymikrobiellen Sepsis (W)**

S. Flemming<sup>1</sup>, Martin A. Schick<sup>1</sup>, C. Wunder<sup>1</sup>, C.-T. Germer<sup>1</sup>, N. Schlegel<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinik Würzburg

**Zielsetzung:** Der entzündungsinduzierte Zusammenbruch der Endothelbarriere bei Sepsis führt zu Mikrozirkulationsstörungen mit Organversagen und trägt damit zur Sterblichkeit bei. Nach wie vor existiert keine spezifische Therapie zur Stabilisation der Endothelbarriere. Vorarbeiten zeigen, dass durch Applikation des Phosphodiesterase-IV-Hemmers (PD-IV-I) Rolipram endotheliale cAMP-Spiegel erhöht und eine Stabilisierung der Endothelbarriere erreicht werden kann. Ziel dieser Arbeit war die barriereprotektiven Effekte des PD-IV-I in einem klinisch relevanten Modell der polymikrobiellen Sepsis durch „Colon ascendens Stent Peritonitis (CASP)“ in vivo zu testen.

**Methodik:** Männliche Sprague-Dawley Ratten wurden anästhesiert, mit arteriellen/zentralvenösen Kathetern instrumentiert, laparotomiert und danach in 5 Gruppen randomisiert: CASP+DMSO (n=7); CASP+H<sub>2</sub>O (n=7); CASP+PD-IV-I 1,2 mg/h (n=5); CASP+PD-IV-I 0,3mg/h (n=6); Sham+DMSO (n=6). Zur Induktion der CASP wurde den Tieren ein modifizierter Stent in das Colon ascendens implantiert und eine abominelle Spülung zur Faeces-Verteilung durchgeführt. Postoperativ erfolgte kontinuierliche i.v.-Analgesie, Flüssigkeitssubstitution und kardiozirkulatorische Überwachung. Nach 24h wurden die Tiere erneut anästhesiert, tracheotomiert, kontrolliert beatmet und relaparotomiert. Anschließend erfolgten Messungen der intestinalen Mikrozirkulation und der endothelialen Schrankenstörung mittels in-vivo-Mikroskopie.

**Ergebnis:** Alle Tiere der CASP Gruppen zeigten nach 24h Zeichen einer Sepsis mit Peritonitis. In den Gruppen CASP+DMSO und CASP+H<sub>2</sub>O war der Zusammenbruch der Endothelbarriere durch den Austritt von i.v.-appliziertem fluoreszenzmarkiertem Albumin aus den postkapillären mesenterialen Venulen nachzuvollziehen. Entsprechend waren die Flussgeschwindigkeiten der Erythrozyten in diesen Gruppen signifikant langsamer als in der Sham-Gruppe. Eine hochosierte Applikation des PD-IV-I (CASP+PD-IV-I 1,2 mg/h) führte zur Verschlechterung der Mikrozirkulation ohne barriestabilisierende Effekte, wohingegen eine niedrigere Dosis von 0,3mg/h zur Verbesserung der Mikrozirkulation führte.

**Schlussfolgerung:** Der PD-IV-I Rolipram stabilisiert dosisabhängig die Endothelbarriere und verbessert die Mikrozirkulation in der polymikrobiellen Sepsis. Dies untermauert bisherige Untersuchungen, dass die systemische Applikation von PD-IV-I eine Stabilisierung des Endothels in der Sepsis bewirkt.