

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Die Geschichte der Sepsis	5
1.2 Definition der Sepsis	6
1.3 Epidemiologie und Ätiologie	8
1.3 Die Pathophysiologie der Sepsis.....	9
1.3.1 Die endotheliale Reaktion auf eine Sepsis	10
1.3.2 Zusammenspiel von Koagulation und Inflammation	12
1.4 Fragestellung	13
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Versuchstiere	15
2.2 Narkose	15
2.3 Chirurgische Interventionen	16
2.4 Untersuchungsmethoden	21
2.4.1 Darstellung des Versuchsaufbau	21
2.4.2 Intravital-Mikroskopie	21
2.4.3 Fluoreszenz-Mikroskopie.....	22
2.4.4 Auswertungssystem.....	23
2.5 Meßmethoden und Meßparameter.....	24
2.5.1 Gefäßdurchmesser (D_v) und Gefäßlänge (D_l).....	24
2.5.2 Erythrozytengeschwindigkeit (V_{Ery}).....	24
2.5.3 Wandscherrate (γ)	25
2.5.4 Volumetrischer Blutstrom (Q_v)	26
2.5.5 Makrohämodynamische Parameter	26
2.5.6 Leukozytenadhärenz und Leukozytenrolling	26
2.6 Studienaufbau.....	28
2.6.1 Die Abciximab-Studie.....	29
2.6.1.1 Der leukozytenunabhängige Teil.....	29
2.6.1.2 Der leukozytenabhängige Teil.....	30
2.6.2 Die Antithrombin III-Studie.....	32
2.6.3 Die Faktor XIII-Studie	33
2.7 Statistik	33
3 ERGEBNISSE	35
3.1 Die Ergebnisse der Abciximab-Studie.....	35
3.1.1 Die Ergebnisse der leukozytenunabhängigen Studie.....	35

3.1.1.1 Hämodynamische Parameter	35
3.1.1.2 Leukozytenadhärenz	39
3.1.1.3 Gefäßpermeabilität	41
3.1.2 Die Ergebnisse der leukozytenabhängigen Studie	42
3.1.2.1 Hämodynamische Parameter	42
3.1.2.2 Leukozytenadhärenz	46
3.1.2.3 Gefäßpermeabilität	48
3.2 Die Ergebnisse der Antithrombin III-Studie	49
3.2.1 Hämodynamische Parameter	49
3.2.2 Leukozytenadhärenz	53
3.2.3 Gefäßpermeabilität	55
3.3 Die Ergebnisse der Faktor XIII-Studie	56
3.3.1 Hämodynamische Parameter	56
3.3.2 Leukozytenadhärenz	60
3.3.3 Gefäßpermeabilität	62
4 DISKUSSION DER METHODIK	64
4.1 Versuchstiere	64
4.2 Chirurgische Interventionen	65
4.3 Narkose	65
4.4 Färbung der Erythrozyten	66
4.5 Verwendung von FITC-Albumin	67
4.6 Die Induktion der Endotoxinämie	68
4.6.1 Die pathophysiologische Bedeutung von Endotoxinen	68
4.6.2 Das Endotoxinämiemodell	69
4.6.4 Die Einschränkungen des Endotoxinämiemodells	70
4.7 Leukozyten-Endothel-Interaktionen	71
4.7.1 Adhäsionsmoleküle	71
4.7.2 Leukozytenadhäsion und Diapedese	74
4.7.3 Fucoidin	76
5 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	78
5.1 Die Koagulation	78
5.1.1 Physiologie der Koagulation	78
5.1.2 Die Koagulation in der Sepsis	80
5.1.3 Die Rolle des Antithrombin III in der Sepsis	82
5.1.4 Der Faktor XIII	83
5.2 Thrombozyten-Mediatoren der Gerinnung	84
5.2.1 Aufbau und Funktion der Thrombozyten	84
5.2.2 GP IIb/IIIa-Rezeptoren und ihre Funktion	86
5.3 GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten	87
5.4 Diskussion der Ergebnisse	89
5.4.1 Hämodynamische Parameter	89
5.4.1.1 Erythrozytengeschwindigkeit, Durchmesser und Volumenfluß	89
5.4.1.1.1 Fucoidin	89
5.4.1.1.2 Einfluß von LPS auf die Erythrozytengeschwindigkeit und den Blutfluß	89
5.4.1.1.3 Einfluß von Abciximab auf die Erythrozytengeschwindigkeit und den Volumenfluß	90

5.4.1.1.4 Antithrombin III	90
5.4.1.1.5 Faktor XIII.....	91
5.4.1.1.6 Durchmesser.....	91
5.4.2 Leukozyten-Endothel-Interaktion	91
5.4.2.1 Wandscherrate.....	92
5.4.2.2 Fucoidin	93
5.4.2.3 Einfluß von Abciximab auf Leukozyten-Endothel-Interaktionen	94
5.4.2.3.1 Interaktion von Abciximab mit $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptoren	95
5.4.2.3.2 Abciximabinteraktionen mit dem Mac-1 Rezeptor	96
5.4.2.3.3 Thrombozyten-Leukozyten-Interaktionen.....	97
5.4.2.4 Einfluß des AT III auf Leukozyten-Endothel-Interaktionen	98
5.4.2.4.1 Direkte Beeinflussung der Leukozytenadhäsion durch AT III.....	99
5.4.2.4.2 Alterationen der Prostaglandin- und Prostacyclinsynthese	100
5.4.2.5 Einfluß des Faktor XIII auf Leukozyten-Endothel-Interaktionen	100
5.4.3 Plasmaextravasation.....	101
5.4.3.1 Molekularbiologische Komponenten der Endothelpermeabilität.....	101
5.4.3.2 Leukozytenabhängige Endothelschädigung	102
5.4.3.4 Leukozytenunabhängige Endothelschädigung	103
5.4.3.4.1 PAF	103
5.4.3.4.2 Mastzellen	105
5.4.3.4.3 Serotonin und Histamin.....	106
5.4.3.4.4 Die Bedeutung von NO	108
5.4.3.5 Thrombozyten und Endotoxinämie	109
5.4.3.5.1 GP IIb/IIIa-Antagonismus bei Endotoxinämie.....	109
5.4.3.5.2 Einfluß von AT III auf den leukozytenunabhängigen Endothelschaden	112
5.4.3.5.3 Einfluß des Faktor XIII auf den leukozytenunabhängigen Endothelschaden.....	114
5.4.4 Limitationen	116
5.5 Fazit.....	118
6 ZUSAMMENFASSUNG	119
7 LITERATURVERZEICHNIS	121
8 ANHANG	139
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	139
9 LEBENSLAUF	141
10 DANKSAGUNG	143