

Gefäßchirurgie 2022 · 27:444–448
<https://doi.org/10.1007/s00772-022-00934-w>
 Angenommen: 1. September 2022
 Online publiziert: 12. September 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Neutrophil Extracellular Traps (NETs) im Gefäßsystem

L.-G. Koepke¹ · F. Simon² · A. Heuer^{1,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

³ Mildred Scheel Nachwuchszentrum HaTriCS4, Universitäres Cancer Centrum Hamburg (UCCH), Hamburg, Deutschland

Hinführung zum Thema

Neutrophile Granulozyten (NG) gehören zum angeborenen Immunsystem und machen als erste Verteidigungslinie den größten Teil der frei zirkulierenden Leukozyten aus. Die pathomechanistischen Funktionen der NG werden zunehmend besser verstanden und es zeigen sich vermehrt auch krankheitsfördernde Effekte. Wenn aktiviert, bilden NG die Neutrophil Extracellular Traps (NETs) netzartige Gerüste aus zellfreier DNA und Histonen, welche von proteolytischen Enzymen überzogen werden [1]. Diese umfassen neben einer lokalen proteolytischen Aktivität und einem proinflammatorischen Stimulus, insbesondere über die Bildung von Mikrothromben, direkte hypoxische endo- und epitheliale Schäden. Vor allem die prothrombotische Aktivität der NETs ist als Bindeglied zwischen lokaler Inflammation und schwerwiegenden systemischen Schäden z. B. bei septischem Multiorganversagen oder dem Acute Respiratory Distress Syndrome anzusehen [2, 3]. Zudem führen NETs über proinflammatorische Interleukine (IL) sowie oxidativen Stress zu einem starken NG aktivierenden Signal. Hieraus resultiert ein Circulus vitiosus, welcher zum „Entgleisen“ der Inflammationsreaktion führen kann [4, 5].

Hauptteil

Neutrophile Granulozyten und ihre Effektorfunktion

Neutrophile Granulozyten unterliegen, mit einer Zirkulationsdauer im peripheren Blut

von ca. 4 h, einer raschen Zellelimination. Eine streng regulierte und kontinuierliche Freisetzung der NG aus dem Knochenmark ist daher nötig. Nach intravasaler oder interstitieller Stimulation der NG durch Gefäßsignale kommt es zur weiteren Differenzierung in Subtypen mit spezifischen Funktionen. Dieser Prozess wird *Phänotypen-Switch* genannt. Er führt nicht nur zu einer Verlängerung der Lebensdauer der NG auf bis zu 5 Tage, sondern ermöglicht auch die Rückkehr der NG aus dem Gewebe in das Gefäßsystem (reverse transmigration). Nachfolgend kommt es durch die interstitielle, aber vor allem durch die intravaskuläre Bildung von NETs, zu einer hohen systemischen Inflammation mit direkter Aktivierung von Thrombozyten und der Komplement- sowie Gerinnungskaskade [6].

Diese Freisetzung von NETs als Effektorfunktion der aktivierten NG kann dabei über zwei unterschiedliche Wege ablaufen: 1) Durch zytoplasmatische und nukleäre Enzyme kommt es in den NG zur Dekompensation des Chromatins und zum Abbau der Zellmembran. Dieser spezielle Zelltodprozess wird meist als NETose bezeichnet und nimmt 3–8 h (h) in Anspruch. 2) Binnen Minuten kann zudem eine vesikuläre Freisetzung von mitochondrialer DNA und Enzymen aus den NG erfolgen. Das so freigesetzte DNA-Gerüst wird von weiteren Enzymen wie der neutrophilen Elastase (NE), der Myeloperoxidase (MPO) sowie citrullinierten Histonen (citH3) überzogen und bildet ein dreidimensionales Netz. Dabei kommt es nicht zum Zelltod der NG und die Funktionen der Zellen als Mediatoren und zur Phagozytose bleiben erhalten.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Diese Form der NET-Bildung wird daher als „nicht lytische“ Form bezeichnet [1, 2].

Obwohl NETs in physiologischer Weise Infektionen durch den Abbau von Pathogenen limitieren sollen, zeigen Studien zunehmend einen dramatischen pathogenen Einfluss der NETs. Das Spektrum der betreffenden Erkrankungen ist groß. Es zeigte sich beispielsweise ein Einfluss von NETs auf die Morbidität und Mortalität bei kardiovaskulären, entzündlichen, Autoimmun- und Stoffwechselerkrankungen sowie Infektionskrankheiten und septischen Krankheitsbildern [3, 5].

Neutrophil Extracellular Traps im Gefäßsystem

Vermittlung von lokalen intravasalen Schäden

Neutrophil Extracellular Traps können einen wesentlichen Einfluss auf das Gefäßsystem haben. Es konnte gezeigt werden, dass NETs sowohl im Rahmen von septischen als auch aseptischen Inflammationen zu erheblichen vaskulären Schäden führen können [3, 5]. Diese werden bedingt durch einen direkten proteolytischen Abbau der Gefäßmatrix, eine Modulation der Inflammationsreaktion und die Hemmung von Reparaturmechanismen. Genauer kommt es unter anderem zur Proteolyse des interzellulären Verbindungsproteins VE-Cadherin. So entsteht eine Gefäßleckage, welche zum transendothelialen Albuminverlust führt und durch passiv nachströmende Flüssigkeit Ödeme im Gewebe provoziert. Weiterhin wird die β -Catenin-Signalübertragung aktiviert und so eine Transdifferenzierung der Endothelzellen zu einem mesenchymalen Phänotyp bewirkt. Dies verstärkt den Verlust der endothelspezifischen Barrierefunktion zusätzlich und resultiert in einer weiteren Gefäßleckage mit folgender Ödembildung [7].

Arteriosklerose

Aktuelle Daten lassen darauf schließen, dass NETs maßgeblich den Progress einer Arteriosklerose (AS) beeinflussen können [4, 8]. Intravasale Cholesterinkristalle und erhöhte Scherkräfte stimulieren NG dazu, NETs freizusetzen. Die NETs bewirken ein starkes chemotaktisches und aktivierendes Signal für Makrophagen. Die-

se verstärken die Rekrutierung von proinflammatorischen Immunzellen und deren Invasion in arteriosklerotische Plaques [4, 8]. Experimentelle Ergebnisse beleuchten insbesondere die exazerbierenden Effekte einer so entstehenden positiven Feedbackschleife. Die rekrutierten Immunzellen, u. a. T_H17 -Zellen, produzieren IL-17, Tumor-Nekrosefaktor-alpha und IL-6, welche ein starkes NG aktivierendes Potenzial besitzen. Weiterhin werden die NG zur Bildung von NETs und einer weiteren Sekretion von proinflammatorischen Botenstoffen angeregt [4].

In Patientenserien konnten erhöhte Spiegel des proinflammatorischen IL-8, IL-6, IL-1 β sowie des „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“ (NF κ B) gemeinsam mit der Formation von NETs nachgewiesen werden. Das IL-8 beispielsweise stimuliert den CXCR2-Chemokinrezeptor 2 auf NG. Dies führt zur Bildung von NET und in vivo zum Progress der AS. Die gebildeten NETs bewirken ihrerseits eine Aktivierung des Toll-like Receptor 9 (TLR9)/NF- κ B-Signalwegs in Makrophagen. Dies führt zur weiteren Freisetzung von IL-8 und so zu einer positiven Feedbackschleife mit überschießender Inflammationsreaktion.

Abdominelles Aortenaneurysma

Weiterhin konnte die Beteiligung von NETs an der Pathogenese von abdominalen Aortenaneurysmen (AAA) beschrieben werden. NETs können demnach sowohl bei der Entstehung von mykotischen als auch aseptischen AAA eine Rolle spielen. Bei der Analyse von Proben aus humanen AAA konnten NETs sowohl im intraluminalen Thrombenmaterial als auch in der Adventitia nachgewiesen werden [9]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Parameter, welche als Indikator für die Bildung von NET gelten (citH3, zellfreie DNA oder MPO-DNA-Komplexe) im Plasma sowie im AAA-Gewebe erhöht waren [9, 10]. Weitere Biomarkerstudien konnten zudem die Korrelation von im peripheren Blut zirkulierenden Markern der NETs mit dem Progress von AAA zeigen. Hier könnte sich ein beträchtliches klinisches Potenzial verbergen [11, 12].

Thrombose und Embolien

Der Begriff Immuthrombose wurde geprägt, um den Einfluss des zellulären angeborenen Immunsystems auf das Hämostasesystem zu beschreiben. Die Interaktionen von aktivierten NG sowie NETs mit klassischen Akteuren der Gerinnungskaskade sind zahlreich [13]. Sie erfolgen über direkte Zell-Zell-Interaktionen mit Thrombozyten, Modulation des Komplementsystems und Aktivierung der intrinsischen sowie extrinsischen Gerinnungskaskade. Hier besteht zudem erneut eine positive Feedbackschleife, da aktivierte Thrombozyten und Komplementfaktoren ihrerseits die Bildung von NETs induzieren können.

NETs sind dazu in der Lage, ein stabiles Gerüst für die effektive Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten bereitzustellen [1]. Die so entstehenden Thrombozyten-NET-Komplexe (aggNETs) sind sehr stabil und weisen ein hohes okklusives Potenzial auf [13, 14]. Insbesondere mikrovaskuläre Thromben können bei einer überschießenden septischen oder aseptischen systemischen Inflammationsreaktion zum Multiorganversagen führen [15]. So tragen aggNETs signifikant zur erhöhten prokoagulatorischen Neigung und zur Schädigung von Endorganen u. a. bei Patienten mit COVID-19 bei [15]. Auch die einzelnen Bestandteile der NETs tragen zur prokoagulatorischen Neigung bei [1]. Die freie DNA induziert u. a. die Freisetzung von Faktor XII, aktiviert Präkallikrin und kann hierüber Faktor XI aktivieren. Dadurch wird eine Quervernetzung von Fibrinfasern bewirkt. Die so vermittelte Gerinnung über Faktor XII gehört zum intrinsischen Pfad der Gerinnungskaskade. Die Histone wiederum können die Expression des Gewebefaktors Faktor III in Endothelzellen, Makrophagen und Monozyten bewirken und so den extrinsischen Gerinnungspfad aktivieren [14]. Gleichzeitig können durch die NETs assoziierten Proteasen (u. a. MPO oder NE) endogene antikoagulatorische Gegenspieler abgebaut werden. So werden NET-vermittelt der Gegenspieler des Gewebefaktors (inactivate tissue factor pathway inhibitor) und Antithrombin III angegriffen [14].

Auch im Rahmen primär okklusiver Erkrankungen, wie dem ischämischen Insult und Verschlüssen der Koronargefäße, konnte den NETs eine Rolle in der Patho-

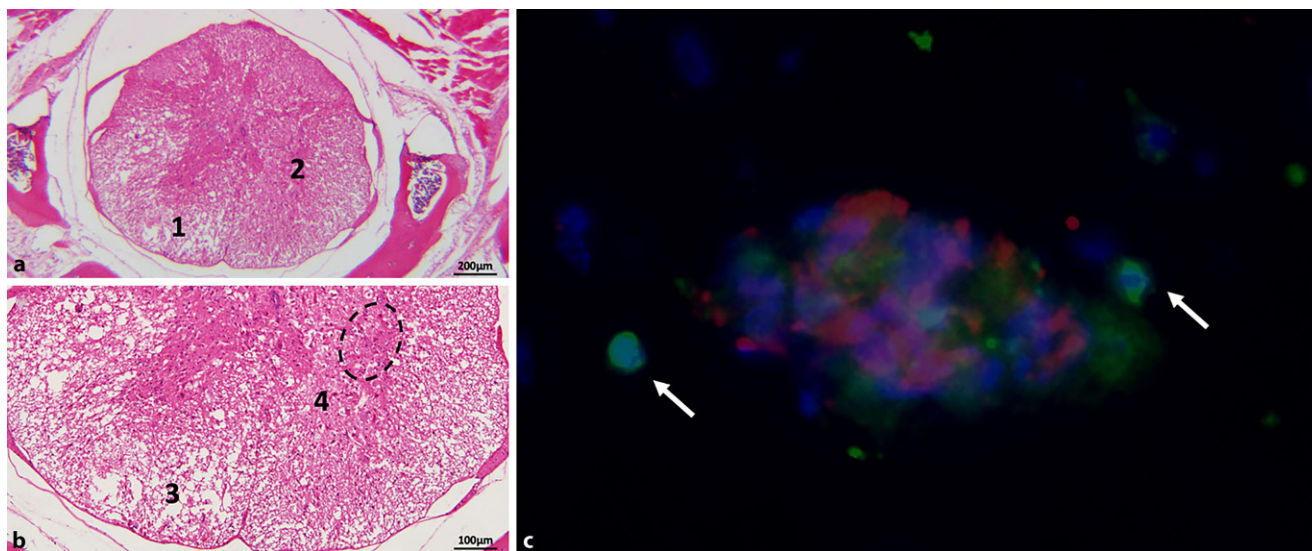


Abb. 1 ▲ Formation von Neutrophil Extracellular Traps in murinem Rückenmark 96 h nach traumatischer Schädigung. **a** Gezeigt wird ein axialer Schnitt durch murines Rückenmark, gefärbt mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) in 100× Vergrößerung. Im Bereich der weißen Substanz zeigt sich ein Ödem (1) und im Bereich der Vorderhörner findet sich nekrotisches Gewebe (2). **b** Gezeigt wird ein Ausschnitt des axialen Schnitts durch murines Rückenmark, gefärbt mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) in 200× Vergrößerung. Das Ödem in der weißen Substanz ist hier deutlich zu erkennen (3). Im Bereich der Vorderhörner lassen sich nur vereinzelt Motoneurone nachweisen (4); das Gewebe zeigt eine ausgeprägte nekrotische Schädigung. Die gestrichelte Ellipse markiert den in c) abgebildeten Bereich. **c** Gezeigt wird ein Ausschnitt eines axialen Schnittes durch murines Rückenmark in Immunfluoreszenzfärbung in 600× Vergrößerung. Gefärbt sind die Myeloperoxidase (MPO) in grün und das citrullinierte Histone 3 (H3cit) in rot sowie die Zellkernfärbung (DAPI) in blau. Es zeigt sich ein Zellkonglomerat mit Nachweis von MPO und H3cit als Korrelat der Formation von Neutrophil Extracellular Traps (NET). Weiterhin zeigen sich aktivierte, insbesondere MPO-positive neutrophile Granulozyten (weiße Pfeile) im Nervengewebe

genese zugeschrieben werden. Weiterhin konnte hier eine positive Korrelation von NETs mit einem schlechteren klinischen Outcome festgestellt werden [3, 16, 17].

Ischämie- und Reperfusionsschäden

Sekundäre Gewebeschäden nach Ischämie- und Reperfluationssequenzen (IRS) sind gefürchtete Komplikationen akuter Gefäßverschlüsse. Beispielsweise können nach akuten Extremitätenischämien, trotz schneller Revaskularisierung, Gewebeschäden auftreten, welche den klinischen Erfolg maßgeblich einschränken [18]. Diese sekundären Gewebeschäden nach IRS werden maßgeblich durch die übermäßige lokale und systemische Immunantwort vorangetrieben. Im Rahmen von IRS kommt es zum Anfall reaktiver Sauerstoffspezies, welche die schnelle und effektive Aktivierung von NG und der Komplementkaskade bewirken [19]. Geschädigte Zellen produzieren weiterhin sogenannte Damage Associated Molecular Pattern (DAMP), welche wiederum zu einer Aktivierung von TLR führen. Der durch die TLR ausgelöste inflammatorische Stimulus führt zu ei-

ner erheblichen intravasalen Bildung von NETs und Invasion der aktivierten NG in geschädigtes Gewebe. Weiterhin werden effektive Reparaturmechanismen NET-vermittelt gehemmt. Durch eine fehlende Gewebereifung kommt es zur Persistenz einer Ersatzmatrix aus Fibrinbündeln und unreifem Kollagen Typ III. Die resultierend geringere Gewebeelastizität führt schließlich zu einer narbigen Fibrosierung des Gewebes [20, 21]. Im Mausmodell der akuten Extremitätenischämie konnte in Knock-out-Tieren mit fehlendem TLR4 ein signifikant verbessertes histologisches Outcome im Vergleich zur Kontrolle gezeigt werden. Neben einer Abnahme der Neutrophilen- und Monozyteninfiltration im Gewebe konnte sowohl ein verminderter Nachweis von NETs im Interstitium als auch eine Reduktion von mikrovaskulären Thromben beobachtet werden. Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass NETs nach einer IRS, durch proinflammatorische und prokoagulatorische Effekte, zu einer vermehrten Gewebeschädigung führen [18].

Vaskuläre Verschlüsse haben nicht nur im Rahmen einer Extremitätenischämie, sondern insbesondere im zentralen Nervensystem (ZNS) schwerwiegende Konsequenzen. ZNS-Ischämien sind vielseitig in ihrer Ätiologie, Lokalisation und Ausprägung. Neben zerebralen Ischämien spielen spinale Ischämien im klinischen Alltag eine Rolle. Die Folgen sind häufig schwerwiegend und mit hoher Morbidität und Mortalität sowie großen sozioökonomischen Belastungen verbunden. Vor allem eine postischämische Neuroinflammation und Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) beeinflussen die progredienten sekundären Schäden des Nervengewebes und werden durch die Bildung von NETs gefördert [16, 17, 22, 23]. Es konnte gezeigt werden, dass NET im Serum von Patienten mit ischämischem Schlaganfall erhöht sind und mit der Mortalität korrelieren [24]. Weiterhin konnten NETs in Thromben nachgewiesen werden, welche bei ischämischen Schlaganfällen endovaskulär geborgen wurden [16]. In Mäusen konnte zudem gezeigt werden, dass NETs 3–5 Tage nach zerebralen Ischämien intra-

vasal und im Gewebe anfallen und dass die Peptidylarginin-Deiminase 4 (PAD4) im Gewebe hochreguliert ist. Die PAD4 ist eine Hydrolase und durch ihre Hochregulierung kommt es zu einer vermehrten vaskulären Schädigung mit Zerstörung der BHS. Die Hemmung der NET-Bildung durch eine körpereigene, extrazelluläre DNA abbauende Endonuklease (DNase 1) oder pharmakologische Hemmung von PAD4 konnte den negativen NET-vermittelten Effekten entgegenwirken. Es wurden die Neovaskularisation und die Reparatur des Gefäßsystems gefördert und folgend die neurologische Funktion der Tiere verbessert [17].

In unserer Arbeitsgruppe gelang zuletzt zudem der Nachweis von NETs im Rückenmark von Mäusen 96 h nach traumatischer spinaler Schädigung. Nach dem eigentlichen Trauma kommt es im Verlauf, ähnlich wie bei der spinalen Ischämie, zu sekundären Schäden. Diese sind gekennzeichnet durch eine Ödembildung und Inflammation mit resultierender Ausbildung von Gewebenekrosen (Abb. 1). Auch hierbei scheinen die NETs mitzuwirken.

Ausblick

Die pathomechanistischen Einflüsse von NETs sind seit ihrer Entdeckung im Jahr 2004 Gegenstand intensiver Forschung. Evolutionär sollte dieser Mechanismus der NG eindringende Krankheitserreger abtöten oder deren Ausbreitung begrenzen sowie die Integrität und Funktionalität von Geweben bewahren. Die NETs tragen durch lokale proteolytische Aktivität, einen proinflammatorischen Stimulus und die Bildung von Mikrothromben jedoch auch maßgeblich zur Entstehung und zum Progress von vielen Erkrankungen bei. Auch an der Entstehung und Progredienz vieler klassischer vaskulärer Erkrankungen scheinen die NETs beteiligt zu sein. Hieraus ergeben sich mögliche Angriffspunkte für die Modulation der entsprechenden Erkrankungen.

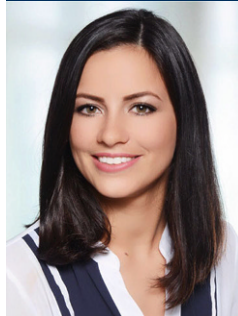
Beispielsweise wurde die von der Food and Drug Administration Agency (FDA) zur Inhalation zugelassene DNase1 bereits bei verschiedenen Krankheitsbildern mit großem Erfolg eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass eine Therapie mit DNase 1 bei cystischer Fibrose, COPD, Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall, systemischem

Lupus erythematoses, primärer und sekundärer Wundheilung, Tumorprogress und Metastasierung, Neurodegeneration, IRS, Pleuraempyem, COVID-19 und der Sepsis einen positiven Effekt auf das Outcome hat [25, 26]. Die weitere fokussierte und translationale Erforschung der NET und ihres Einflusses auf vaskuläre Pathologien birgt das Potenzial, wichtige Schaltstellen zu identifizieren, die relevante Fortschritte bei Prävention, Therapie und Monitoring verschiedener Krankheitsbilder mit sich bringen könnten.

Fazit für die Praxis

- Neutrophil Extracellular Traps (NETs) tragen durch lokale proteolytische Aktivität, einen proinflammatorischen Stimulus und insbesondere der Bildung von Mikrothromben zu Entstehung und Exazerbation von gefäßchirurgischen Krankheitsbildern bei.
- NET-getriggerte Prozesse vermitteln neben lokalen Schäden auch prolongierter systemischer Inflammation und Komplikationen.
- Bei der Entstehung sowie Progress von Arteriosklerose, Aortenaneurysmen sowie Thrombosen und Embolien sollte sowohl die systematische inflammatorische Aktivität als auch NET-Formation weiter in den Fokus klinischer Forschung rücken.
- Die medikamentöse Modulation von NETs zeigt sich vielversprechend sowohl für Prävention und Therapie vaskulärer Krankheitsbilder als auch als möglicher Biomarker.

Korrespondenzadresse



© Privat

Dr. med. A. Heuer

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
ann.heuer@uke.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.-G. Koepke, F. Simon und A. Heuer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Zum Tierversuch, welcher in Abb. 1 beschrieben wird, liegt ein positives Votum vor (N022/2021).

Literatur

1. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D et al (2010) Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(36):15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
2. Dömer D, Walther T, Möller S, Behnen M, Laskay T (2021) Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils. *Original research. Front Immunol.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636954>
3. Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, Neumayer C (2021) Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int J Mol Sci* 22(2):559. <https://doi.org/10.3390/ijms22020559>
4. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V (2015) Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science* 349(6245):316–320. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>
5. Mutua V, Gershwin LJ (2021) A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clinic Rev Allerg Immunol* 61(2):194–211. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08804-7>
6. Pillay J, den Braber I, Vriskoop N et al (2010) In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood* 116(4):625–627. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-259028>
7. Pieterse E, Rother N, Garsen M et al (2017) Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37(7):1371–1379. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309002>
8. Grebe A, Latz E (2013) Cholesterol crystals and inflammation. *Curr Rheumatol Rep* 15(3):313. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0313-z>
9. Delbosc S, Alsac JM, Journe C et al (2011) Porphyromonas gingivalis participates in pathogenesis of human abdominal aortic aneurysm by neutrophil activation. *Proof of concept in rats. PLoS One* 6(4):e18679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018679>
10. Meher AK, Spinosa M, Davis JP et al (2018) Novel role of IL(Interleukin)-1β in neutrophil extracellular trap formation and abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 38(4):843–853. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309897>
11. Brandau A, Ibrahim N, Klopff J et al (2022) Association of lipoproteins with neutrophil extracellular traps in patients with abdominal aortic aneurysm. *Biomedicines.* <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020217>
12. Eilenberg W, Zagrapan B, Bleichert S et al (2021) Histone citrullination as a novel biomarker and target to inhibit progression of abdominal aortic aneurysms. *Transl Res* 233:32–46. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.003>

13. Shi Y, Gauer JS, Baker SR, Philippou H, Connell SD, Ariens RAS (2021) Neutrophils can promote clotting via FXI and impact clot structure via neutrophil extracellular traps in a distinctive manner in vitro. *Sci Rep* 11(1):1718. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81268-7>
14. Noubououssie DF, Reeves BN, Strahl BD, Key NS (2019) Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood* 133(20):2186–2197. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-862243>
15. Shi H, Zuo Y, Navaz S et al (2022) Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 74(7):1132–1138. <https://doi.org/10.1002/art.42094>
16. Laridan E, Denorme F, Desender L et al (2017) Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann Neurol* 82(2):223–232. <https://doi.org/10.1002/ana.24993>
17. Kang L, Yu H, Yang X et al (2020) Neutrophil extracellular traps released by neutrophils impair revascularization and vascular remodeling after stroke. *Nat Commun* 11(1):2488. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16191-y>
18. Oklu R, Albadawi H, Jones JE, Yoo H-J, Watkins MT (2013) Reduced hind limb ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor-4 mutant mice is associated with decreased neutrophil extracellular traps. *J Vasc Surg* 58(6):1627–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.02.241>
19. Wu X, You D, Cui J et al (2022) Reduced neutrophil extracellular trap formation during ischemia reperfusion injury in C3 KO mice: C3 requirement for NETs release. *Front Immunol* 13:781273. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.781273>
20. Edwards NJ, Hwang C, Marini S et al (2020) The role of neutrophil extracellular traps and TLR signaling in skeletal muscle ischemia reperfusion injury. *Faseb J* 34(12):15753–15770. <https://doi.org/10.1096/fj.202000994RR>
21. Heuer A, Stiel C, Elrod J et al (2021) Therapeutic targeting of neutrophil extracellular traps improves primary and secondary intention wound healing in mice. Original research. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614347>
22. Feng Z, Min L, Liang L et al (2021) Neutrophil extracellular traps exacerbate secondary injury via promoting neuroinflammation and blood-spinal cord barrier disruption in spinal cord injury. *Front Immunol* 12:698249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.698249>
23. Wang H-C, Lin Y-T, Hsu S-Y et al (2019) Serial plasma DNA levels as predictors of outcome in patients with acute traumatic cervical spinal cord injury. *J Transl Med* 17(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2084-z>
24. Valles J, Lago A, Santos MT et al (2017) Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thromb Haemostasis* 117(10):1919–1929. <https://doi.org/10.1160/TH17-02-0130>
25. Martinod K, Fuchs TA, Zitomersky NL et al (2015) PAD4-deficiency does not affect bacteremia in polymicrobial sepsis and ameliorates endotoxemic shock. *Blood* 125(12):1948–1956. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587709>
26. Lauková L, Konečná B, Janovičová L, Vlková B, Celec P (2020) Deoxyribonucleases and their applications in biomedicine. *Biomolecules* 10(7):1036

Hilfe zur Bewältigung von belastenden Ereignissen im Arztberuf

Behandlungsangebot für Ärzt*innen oder Medizinstudierende im Praktischen Jahr

Für Ärzt*innen besteht ein erhöhtes Risiko, belastende Erfahrungen zu erleben, da sie täglich mit Schmerz, Leid, schweren Erkrankungen oder Tod konfrontiert sind. Zudem tragen sie eine große Verantwortung im Hinblick auf das Wohl von Patient*innen und kleine Fehlentscheidungen können schwerwiegende Konsequenzen nach sich ziehen. Ein belastendes Ereignis, das die Bewältigungsmöglichkeiten der Betroffenen übersteigt, kann zu unterschiedlichen Folgeerscheinungen führen. Neben sozialem Rückzug und Schwierigkeiten in der Alltagsbewältigung kann es auch zur Entwicklung von **posttraumatischen Stresssymptomen** kommen: Das Ereignis kann sich als belastende Erinnerung aufdrängen, es werden bestimmte Orte, Menschen oder Situationen vermieden, die Gedanken oder die Stimmung verändern sich negativ oder eine überhöhte Reizbarkeit entsteht.

Kostenfreies internetbasiertes Therapieprogramm

Einige der betroffenen Ärzt*innen wünschen sich therapeutische Unterstützung. Jedoch ist der Zugang zu Behandlungsmöglichkeiten oft erschwert, z.B. durch lange Wartezeiten oder eine Unvereinbarkeit der Behandlungstermine mit dem beruflichen Alltag. An der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Leipzig führen wir im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Anette Kersting ein kostenfreies internetbasiertes Therapieprogramm für Ärzt*innen durch, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit ein belastendes Ereignis erlebt haben.

Das Angebot

Unser Behandlungsangebot richtet sich an Ärzt*innen oder Medizinstudierende im Praktischen Jahr, die nach einem traumatischen Ereignis in ihrem Beruf unter posttraumatischen Stresssymptomen leiden. Das Behandlungsprogramm umfasst einen Zeitraum von etwa 5 Wochen und ist für die Teilnehmenden zeitlich und räumlich flexibel gestaltbar. In insgesamt 10 Schreibaufgaben

werden sie dabei angeleitet, das Erlebte zu verarbeiten, wobei über unsere sichere Internetplattform regelmäßiger Kontakt zu Therapeut*innen besteht. Um die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen, werden die Teilnehmenden gebeten, zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen zu ihrem Befinden auszufüllen.

Genauere Informationen zum Projekt finden Sie auf unserer Website: <https://www.belastung-im-arztberuf.de>



Wir freuen uns, wenn Sie an unserer Studie teilnehmen möchten. Der Link zu unserer Seite kann natürlich auch gerne weitergeleitet werden. Falls Sie Fragen haben, schreiben Sie uns gerne.

Kontakt

Bei Interesse an der Therapie wenden Sie sich bitte an:
 M. Sc. Psych. Jana Reinhardt
 Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
 Semmelweisstraße 10
 04103 Leipzig
 E-Mail: ipsa.studie@medizin.uni-leipzig.de
 Telefon: +49 341 97 18844

Quelle: Universität Leipzig, Department für Psychische Gesundheit