

Abstracts der 15. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden nach einem vorhergehenden gewichteten Auswahlverfahren auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI vom 17. - 18.02.2001 in Würzburg gehalten, anschließend diskutiert und die dazugehörigen Abstracts im Plenum der Arbeitstage hinsichtlich ihrer Publikationswürdigkeit abgestimmt. Sie erfüllen damit die Kriterien einer begutachteten Publikation als Abstract.

Risikostratifizierung polytraumatisierter Patienten mittels Genotypisierung

T. Menges*, T. Langefeld, SG. Little, M. Kostrzewa¹, T. Fröhlich¹, PWM: Hermans² und G. Hempelmann

Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Giessen

¹ Bruker Saxionia Analytik GmbH, Abteilung Bioanalytik, Leipzig

² Klinik für Kinderheilkunde, Erasmus Universität, Rotterdam

Fragestellung

Überfordern lokal autoaggressive Komponenten der inflammatorischen Reaktion nach schwerer Mehrfachverletzung die simultan einsetzende anti-inflammatorische Gegenregulation, so ist eine mediatorinduzierte, unkontrollierte, systemische Hyperinflammation ursächlich für akute, infektiertferne Organfunktionsstörungen. Von verschiedenen Zytokinen und Serinproteasen sind „Zwei-Allel-Polymorphismen“ beim Menschen beschrieben. Der im jeweiligen Genlocus existierende Zwei-Allel-Polymorphismus für Tumour necrosis factor (TNF, innerhalb des ersten Introns von TNF β), für Interleukin-1 (IL-1 β , C zu T Austausch in Position -511 in der 5'-Promotorregion), für IL-6 (C zu G Austausch in Position -174 der 5'-Promotorregion), und für PAI-1 (ein zusätzlich fünftes Guaninmolekül an Position -675 innerhalb der Promotorregion), zeigt im Vergleich zu den TNF α -, IL-1 β -, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegeln eine auffällige Genotypverteilung (1-3). Ausgehend von diesen klinischen Ergebnissen stellt sich die Frage nach der Bedeutung molekularbiologischer Genomanalysen als Möglichkeit der verbesserten Risikostratifizierung von polytraumatisierten Patienten speziell unter Berücksichtigung der Entwicklung einer Sepsis, eines Multiorganfunktions-syndroms (MODS) und dem Outcome.

Methodik

Die von der Ethikkommission genehmigte, prospektive Studie umfasste 91 polytraumatisierte Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Tagen nach dem Unfall auf unserer Operativen Intensivstation untersucht wurden. Neben einer standardisierten Medikamenten-, Infusions- und Transfusions-therapie einschließlich bedarfsadaptierter, kontrollierter Beatmung erfolgte eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurden Segmente genomischer DNA jedes Patienten (TNF β 740 bp (Basenpaare)), IL-1 β (429 bp), IL-6 (149 bp) und PAI-1 (890 bp) amplifiziert, mittels jeweils zweier für TNF β , IL-1 β , IL-6 und PAI-1 allelspezifischer Primer detektiert. Die TNF β -Genotypen wurden mit Hilfe der Gelelektrophorese, die IL-1 β -, IL-6- und PAI-1-Genotypen durch ein neu entwickeltes massenspektrometrisches Verfahren, der Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time Of Flight -

Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS), analysiert. Die TNF α -, IL-1 β -, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegel wurden mittels Elisa-Technik in den ersten 48 Stunden 6stündlich und dann 24stündlich erfaßt. Die statistische Bewertung erfolgte mit deskriptiven und inferenzstatistischen Methoden (ANOVA, Logistische Regressionsanalyse).

Ergebnisse

Die Verteilung der Genotypen für TNF β , IL-1 β , IL-6 und PAI-1 der Patienten entsprach der des Normalkollektivs von 52 Patienten. 37 Patienten (40,7%) entwickelten eine Sepsis, 29 Patienten (31,9%) ein MODS und 27 Patienten (29,7%) verstarben. Homozygote Patienten für die Allele TNF/B2, IL-1/C2, IL-6/G und PAI-1/4G hatten signifikant höhere TNF α -, IL-1 β -, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegel als heterozygote und TNF/B1, IL-1/C1, IL-6/C und PAI-1/5G homozygote Patienten ($p < 0,01$). Ein Multiorganversagen entwickelten 20 TNF/B2, 16 IL-1/C2, 21 IL-6/G und 20 PAI-1/4G homozygote Patienten. 67,6% der TNF/B2, 60,7% der IL-1/C2-, 75% der IL-6/G und 85,7% der PAI-1/4G homozygoten Patienten entwickelten eine Sepsis ($p > 0,05$). Zwanzig von 34 Patienten, homozygot für TNF/B2, 15 von 28 homozygot für IL-1/C2, 20 von 32 homozygot für IL-6/G und 16 von 28 PAI-1/4G- homozygote Patienten verstarben ($p < 0,05$). TNF/B2-, IL-1/C2-, IL-6/G- und PAI-1/4G- homozygote Patienten haben gegenüber Patienten, die TNF/B1, IL-1/C1, IL-6/C und PAI-1/5G homozygot genotypisiert sind, ein 32,9fach erhöhtes Risiko (90,2%) im septischen Multiorganversagen zu versterben.

Schlußfolgerung

Das gemeinsame Auftreten der Allele TNF/B2, IL-1/C2, IL-6/G und PAI-1/4G ist assoziiert mit der signifikant vermehrt freigesetzten Menge an TNF α , IL-1 β , IL-6 und PAI-1. Die Genotypisierung polytraumatisierter Patienten kann durch die Unterscheidung von "High"- und "Low-Respondern"

* Der Erstautor ist gemeinsam mit Herrn Dr. P. Friedrich Gewinner des Forschungsstipendiums 2001 der Freseniusstiftung

Abstracts

eine präzisere Definition von Hochrisikopatienten gewährleisten. Daneben ermöglicht die Genomanalyse des TNF-, IL-1-, IL-6- und PAI-1 Genlocus ein besseres Verständnis der genetischen Grundlagen von Entzündungsprozessen und könnte neue therapeutische Ansatzpunkte zur Verbesserung der Prognose kritisch kranker Patienten eröffnen.

Literatur

1. Di Giovine FS, Takhash E, Blakemore AIF, Duff GW (1992): Single base polymorphism at -511 in the human inter-

leukin-1 β gene (IL-1 β). *Human Mol Genet* 1 (6): 400
 2. Biffl WL, Moore E, Moore FA, Peterson VM (1996): Interleukin-6 in injured patients. Marker of injury or mediator of inflammation? *An Surg* 224: 647-664
 3. Hennans PWM, Mberd NIL, Booy P, Darainola O, Hazelzet JA, de Groot K, Levin M, and the Meningococcal Research Group (1999): 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. *Lancet* 354: 556-561.

Molekulare Mechanismen der hepatozellulären Schädigung im hämorrhagischen Schock

M. Paxian, H. Rensing, I. Bauer, R. Larsen und M. Bauer

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Fragestellung

Leberfunktionsstörungen nach hämorrhagischem Schock sind häufig und für Verlauf und Prognose des Schwerverletzten von maßgeblicher Bedeutung. Charakteristischer Befund der Leberzellschädigung im hämorrhagischen Schock ist der Untergang perizentral gelegener Hepatozyten, die bei Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) eine kritische O₂-Versorgung aufweisen ("Perizentralnekrose"). Von der Nekrose muß der programmierte Zelltod, die Apoptose, abgegrenzt werden. Für die Induktion der Apoptose spielt die Aktivierung redoxsensitiver Transkriptionsfaktoren durch Sauerstoffradikale wahrscheinlich eine bedeutende Rolle (1, 2). Wir untersuchten daher den relativen Stellenwert von Nekrose und Apoptose für den Zelluntergang perizentraler Hepatozyten im hämorrhagischen Schock.

Methodik

Nach Genehmigung durch die zuständige Behörde wurde bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten in Pentobarbitalnarkose (50mg/kg i.p.) durch Blutentnahme der mittlere arterielle Druck auf 35-40 mmHg gesenkt. Hiermit geht eine Abnahme des HZV auf etwa 35-40% der Ausgangswerte einher. Die hämorrhagische Hypotension (H) wurde für 1, 2 oder 3 h (je n=6) aufrecht erhalten. Der Beitrag von Sauerstoffradikalen wurde durch Applikation von Tempol (4-Hydroxy-2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-N-oxyl) evaluiert. Die Volumentherapie erfolgte in den Gruppen mit Volumentherapie nach 1 oder 2 h mittels Retransfusion von 60% des entnommenen Blutvolumens und Ringerlösung (H/R; entsprechend 150% des entnommenen Volumens/h). Nach 3 h wurden Leberproben schockgefroren bzw. in Formaldehyd fixiert. Die Bestimmung der ATP-Konzentrationen (in-situ-Biolumineszenz) sowie der TUNEL-(terminal-deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling)-positiven Zellen und des Caspasespaltproduktes M30 erfolgte an Gefrierschnitten. Das Ausmaß der Perizentralnekrose (HE-Färbung) sowie das zelltypspezifische und azinäre Aktivierungsmuster der Protoonkogene c-jun/c-fos (Immunhistochemie) wurde an Paraffinschnitten bestimmt. Als hepatozellulärer Schädigungsparameter diente die Plasma-a-Glutathion-S-Transferase (GST) Konzentration. Die Daten sind als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Statistische Unterschiede wurden mittels ANOVA, gefolgt vom Student-

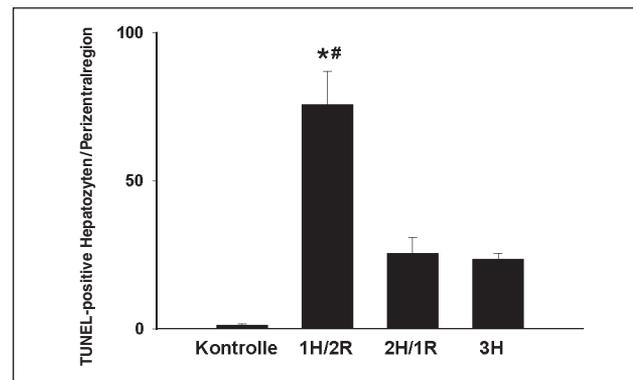


Abbildung 1: Anzahl fragmentierter Kerne / Leberazinus

* p<0,05 vs. Kontrolle
 # p<0,05 vs. 2H/1R und 3H.

Newman-Keuls-Test, evaluiert.

Ergebnisse

Ein protrahierter hämorrhagischer Schock (> 2 h) ging mit einer Abnahme des ATP-Gehaltes (Kontrolle: $1,99 \pm 0,11$; 1H/2R: $1,69 \pm 0,14$; 2H/1R: $1,02 \pm 0,18$, p<0,05; 3H: $0,27 \pm 0,03$, p<0,05 [μ mol/g Leber]) bei zunehmender Anzahl nekrotischer Zellen einher. Im Gegensatz dazu wurde das Maximum apoptotischer Zellen nach 1 h Schock beobachtet (Abb. 1). Vereinbar mit einer Aktivierung des apoptotischen Zelltods durch Sauerstoffradikale ließ sich die DNA-Fragmentierung (TUNEL-pos. Hepatozyten / Leberazinus: 1H/2R Vehikel: $75,6 \pm 11,2$; 1H/2R Tempol: $2,6 \pm 0,3$; p<0,05) sowie der frühe hepatozelluläre Schaden durch Antioxidantien hemmen. Wie bereits für Zellen des ZNS beschrieben (2), zeigten die apoptotischen Hepatozytenkerne eine ausgeprägte Aktivierung von c-jun und c-fos.

Interpretation

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, daß Hypoxie mit Depletion energiereicher Phosphate und Reoxigenierung mit Bildung von Sauerstoffradikalen unterschiedliche zelluläre Schädigungsmechanismen initiieren. Während die protrahierte Hypoxie eine Perizentralnekrose auslöst, kann die Reoxigenierung nach kürzeren hypoxischen Perioden einen programmierten Zelltod im Sinne

einer "Perizentralapoptose" induzieren. Im Gegensatz zu Untersuchungen zur kompletten Ischämie (3) konnte in dieser Studie erstmals ein signifikantes Ausmaß hepatozellulärer Apoptose durch "Low flow Hypoxie" und Reperfusion als molekularer Schädigungsmechanismus im hämorrhagischen Schock nachgewiesen werden.

Literatur

1. *Buttke TM, Sandstrom PA*: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunology Today* 15: 7-10, 1994
2. *Ferrer I*: Cell death in the normal developing brain, and following ionizing radiation, methyl-azoxymethanol acetate, and hypoxia-ischaemia in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22: 489-494, 1996
3. *Jaeschke H. et al*: Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosis or necrosis? *Hepatology* 33: 397-405, 2001.

Fenoldopam, nicht aber Dopamin steigert selektiv die Oxygenierung der Magenschleimhaut

L.A. Schwarte, A.W. Schindler, O. Picker, A. Fournell und T.W.L. Scheeren

Klinik für Anaesthesiologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Fragestellung

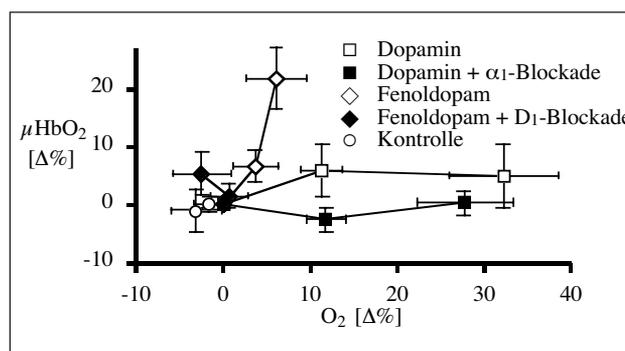
Dopamin (DOP) soll selektiv die Oxygenierung der Splanchnikusregion steigern, jedoch resultierten bei gleicher Dosis uneinheitliche Effekte (1). Dies könnte durch die im Einzelfall unvorhersehbare Wechselwirkung zwischen D_1 -, β_1 - und α_1 -Rezeptorvermittelten Effekten erklärt werden. Möglicherweise wirkt eine α_1 -bedingte Vasokonstriktion einer D_1 -vermittelten Vasodilatation entgegen und verhindert so eine Zunahme der Oxygenierung. Daher untersuchten wir die Bedeutung dieses α_1 -Agonismus für die uneinheitlichen Effekte von Dopamin auf die Oxygenierung der Magenmukosa und verglichen diese Effekte mit denen von Fenoldopam (FEN), einem selektiven D_1 -Agonisten.

Methodik

An 6 gesunden, chronisch instrumentierten Hunden (Ultraschall-Flußaufnehmer um die A. pulmonalis zur Messung des Herz-Zeit-Volumens, 1,5 MAC Enfluran, kontrollierte Beatmung) wurde mit Genehmigung der Bezirksregierung mehrfach simultan die mikrovaskuläre Oxygenierung der Magenschleimhaut (μHbO_2 , Spektrophotometrie mittels transösophageal plaziertem Lichtleiter, EMPHO-II® (2)) und das systemische Sauerstoffangebot (DO_2) untersucht. Die Beziehung zwischen diesen beiden Variablen diente als Indikator der "Splanchnikus-Selektivität". Folgende Interventionen wurden durchgeführt: DOP 2,5 und 5,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ allein und nach α_1 -Blockade (Prazosin) bzw. FEN 0,1 und 1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ allein und nach D_1 -Blockade (SCH-23390, zum Ausschluß D_1 -unabhängiger FEN-Effekte) sowie eine Kontrolle (NaCl). Die Ergebnisse sind dargestellt als $\bar{x} \pm s_x$ ($\Delta\%$). Statistik: Varianzanalyse für wiederholte Messungen, $p < 0,05$.

Ergebnisse

DOP (allein und unter α_1 -Blockade) hatte im Mittel keinen Effekt auf μHbO_2 (56,1 vs. 58,2%, $p=0,22$ bzw. 57,8 vs. 57,6%, $p=0,75$), steigerte jedoch deutlich und dosisabhängig DO_2 (von 14,4 auf 18,7 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0,05$ bzw. von 14,5 auf 18,4 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p < 0,05$). Hingegen steigerte FEN dosisabhängig μHbO_2 (von 49,7 auf 59,8%, $p < 0,05$) ohne Änderung



Abbildung

des DO_2 (19,0 vs. 20,3 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, $p = 0,091$). Der Effekt von FEN auf μHbO_2 wurde verhindert durch D_1 -Blockade.

Interpretation

Trotz deutlicher Steigerung des systemischen O_2 -Transportes verbessert Dopamin nicht die Oxygenierung der Magenschleimhaut. Die fehlende Wirksamkeit von DOP ist nicht verursacht durch eine α_1 -vermittelte Vasokonstriktion. Fraglich bleibt, ob der deutlich gesteigerte systemische O_2 -Transport unter Dopamin die Oxygenierung anderer Organsysteme begünstigt oder ob die O_2 -verbrauchenden Gewebe hierbei umgangen werden. Fenoldopam hingegen optimiert die Oxygenierung der Magenschleimhaut ohne wesentliche Steigerung des systemischen O_2 -Transportes, weshalb diese Wirkung als "selektiv" bezeichnet werden kann.

Literatur

1. *Scheeren TWL, Loer SA, Picker O, Schwarte LA, Fournell A*: (1999) Dopamine, Dopexamine and Splanchnic Oxygenation: Which Drug, which Dose, which Mechanism? *Intensive Care Med* 25 S1: 21 A68
2. *Frank KH, Kessler M, Appelbaum K, Dummeler W*: (1989) The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I. *Phys Med Biol* 34: 1883-1900.

Expression von AT₁-Rezeptoren während Endotoxämie

M. Bucher, K.-P. Iftner, J. Hobbhahn, K. Taeger und A. Kurtz¹

Klinik für Anästhesiologie und ¹Institut für Physiologie I der Universität Regensburg

Fragestellung

Sepsis ist durch eine prolongierte Hypotension mit verminderter Blutdruckantwort auf Angiotensin II (Ang II) gekennzeichnet. Ang II vermittelt seine Blutdruckwirkung über Ang II-Typ 1 (AT₁)-Rezeptoren. Auch die adrenale Aldosteronfreisetzung wird über AT₁-Rezeptoren vermittelt. Eine veränderte Expression dieser Rezeptoren könnte somit eine Rolle in der Pathogenese der Vasoplegie und des Kreislaufversagens während Sepsis spielen. Zur Expression von AT₁-Rezeptoren während Sepsis liegen in vivo keine Daten vor. Vor diesem Hintergrund wurde die Aktivität des systemischen Renin-Angiotensin-Systems und die Genexpression der AT₁-Rezeptoren während Endotoxämie an der Ratte untersucht, wobei an der Ratte zwei Subtypen des AT₁-Rezeptors, AT_{1A} und AT_{1B}, existieren.

Methodik

Nach Zustimmung der zuständigen Tierschutzkommission injizierten wir männlichen Sprague Dawley-Ratten Lipopolysaccharid (LPS, 10 mg/kg) intravenös. Nach 12 und 24 Stunden wurden die Tiere dekapitiert und Plasma zur Bestimmung der Renin-Aktivität, der Ang II-Konzentration und der Aldosteron-Konzentration gewonnen. In Nebenniere, Niere, Leber, Herz und Lunge wurden AT₁-mRNA und Nitric Oxide Synthase Isoform II (NOS II)-mRNA mittels RNase Protection-Assay bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse und *t*-Test (n=6 pro Gruppe, Mittelwert ± SEM, *P<0.05 versus 0 h).

Ergebnisse

Nach Injektion von LPS kam es zu einer Erhöhung der Renin-Aktivität (PRA) und der Ang II-Konzentration im Plasma, während die Aldosteron-Konzentration (PAC) unbeeinflusst blieb (Abb. 1). Die NOS II-Expression war in allen untersuchten Organen induziert, was die Wirksamkeit unserer LPS-Injektion zeigt. Die AT₁-Rezeptor-Expression während Endotoxämie war deutlich vermindert (Abb. 2). Abb. 3 zeigt eine repräsentative Autoradiographie eines RNase Protection-Assays für AT₁-mRNA in der Nebenniere vor und 12 bzw. 24 h nach LPS-Injektion.

Interpretation

Diese Befunde zeigen, daß es während Endotoxämie zu einer Aktivierung des systemischen Renin-Angiotensin-Systems kommt, während zur gleichen Zeit die Expression der AT₁-Rezeptoren vermindert ist. Folglich sind die über diese Rezeptoren vermittelten Wirkungen des Ang II wie die Steigerung des arteriellen Blutdrucks und die adrenale Aldosteronfreisetzung während Sepsis trotz aktiviertem Renin-Angiotensin-System möglicherweise eingeschränkt. Die systemisch verminderte Expression von AT₁-Rezeptoren könnte somit zur Entwicklung des Kreislaufversagens während Sepsis beitragen. Der Mechanismus, der diese Verminderung der AT₁-Rezeptor-Expression vermittelt, ist in weiteren Experimenten zu klären. Zellkulturbefunde weisen auf einen möglichen Einfluß von NO und proinflammato-

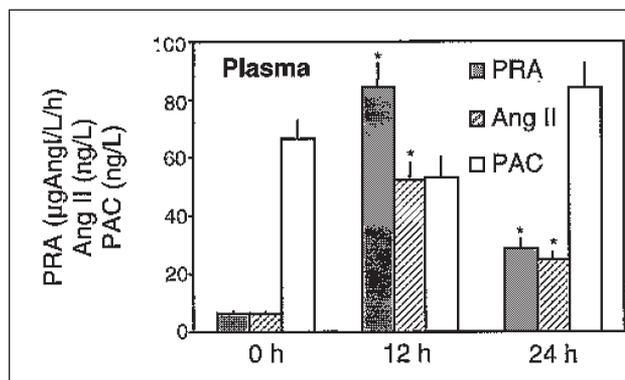


Abbildung 1

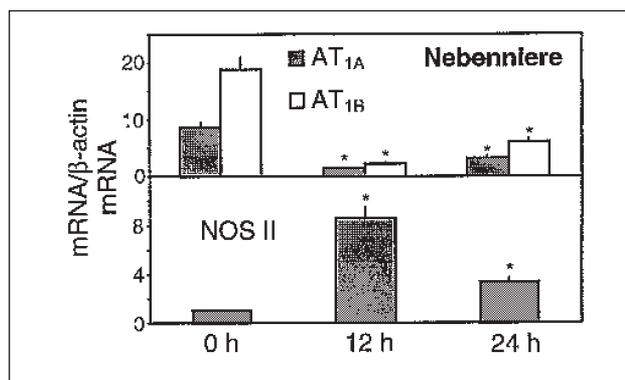


Abbildung 2

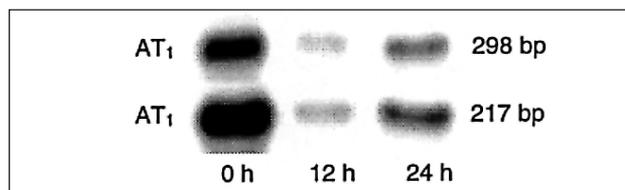


Abbildung 3

rischen Zytokinen auf die Expression von AT₁-Rezeptoren hin. So wurde eine verminderte AT₁-Rezeptor-Expression an glatten Gefäßmuskelzellen nach Inkubation mit NO-Donatoren (1), Interferon γ (2), sowie der Kombination von Interleukin-1 α , Tumor-Nekrose-Faktor α und Interferon γ (3) beschrieben.

Literatur

1. Ichiki T. et al: Hypertension 1998; 31: 342-348
2. Ikeda Y. et al: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 262: 494-498
3. Sasamura H. et al: Hypertension 1997; 30: 35-41.

Immunologische und hämodynamische Effekte von niedrig dosiertem Hydrocortison im septischen Schock

Eine randomisierte, doppel-blinde, plazebokontrollierte Cross-over-Studie

D. Keh², T. Böhnke², S. Weber-Cartens², C. Schulz², O. Ahlers², S. Bercker², A. Berg²,
D. Behnke², M. Kayser², G. Risse¹, M. Nordmann¹, K. J. Falke² und H. Gerlach²

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

¹ Krankenhaus-Apotheke

² Charité Campus Virchow Klinik, Humboldt Universität, Berlin

Fragestellung

Kontrollierte Studien der letzten Jahre belegen die hämodynamische Wirksamkeit einer niedrig dosierten Hydrocortison-(HC)-Therapie im septischen Schock (1, 2). Das immunologische Potential dieses neuen Therapiekonzepts ist jedoch weitgehend unbekannt. Wir untersuchten die anti-inflammatorischen, immunsuppressiven und hämodynamischen Effekte einer kontinuierlichen HC-Substitutions-therapie im septischen Schock.

Methodik

In einer randomisierten, doppel-blinden, plazebokontrollierten Cross-over-Studie wurden von 1997 - 2000 bei 40 Patienten im septischen Schock (3) hämodynamische und immunologische Parameter erhoben (Tab. 1). Nach Zustimmung der Ethikkommission und Einwilligung der Angehörigen wurden jeweils 20 Patienten randomisiert einer Gruppe zugewiesen. HC-1 erhielt nach einem 100 mg HC-Bolus eine kontinuierliche Infusion von 10 mg/h HC bis Tag 3, HC-2 eine Plazebo-Präparation (NaCl). Am dritten Tag wurde die Medikation gewechselt, d.h. nach einer Bolus-Gabe erhielt HC-1 von Tag 4 bis Tag 6 Plazebo und HC-2 HC. Die hämodynamische Therapie erfolgte nach den Standards der

Intensivstation, wobei ein MAP von > 70 mmHg unter Modifikation der Katecholamindosierung angestrebt wurde. Blutentnahmen erfolgten vor Studienbeginn (Tag 0) und täglich (Tag 1-6), hämodynamische Parameter wurden von Tagesmittelwerten mehrerer standardisierter hämodynamischer Messungen abgeleitet. Die Statistik des cross-over Designs setzt die Reversibilität der Effekte im Beobachtungszeitraum voraus und unterscheidet:

- 1) den Einfluß HC-unabhängiger Faktoren (z.B. sonst. Therapie, Zeiteffekt) auf den Verlauf einzelner Parameter durch den Vergleich der Differenz HC-Plazebo am 3. Tag der HC- oder Plazebo-Gabe zwischen HC-1 (n=20) und HC-2 (n=20) im Mann-Whitney-U-Test. Ein signifikanter (p "Zeit" < 0.05) Unterschied zwischen den Gruppen weist auf HC-unabhängige Faktoren hin.
- 2) den Einfluß der HC-Applikation auf den Verlauf einzelner Parameter durch den gepaarten intra-individuellen Vergleich der Parameter am 3. Tag der HC- und Plazebo-Gabe (n=40) im Wilcoxon-Test. Ein signifikanter (p "HC" < 0.05) Unterschied zwischen den Gruppen weist auf HC-abhängige Faktoren hin. Bei fehlender Reversibilität der Effekte (z.B. Nitrit/Nitrat) erfolgte die Analyse mittels der univarianten Varianzanalyse für

Tabelle 1

| Parameter | Effekt während HC-Gabe | Effekt nach HC-Entzug | p "Zeit" | p "HC" |
|---|------------------------|-----------------------|------------|----------|
| Cortisol | | | 0.64 | <0.0001 |
| Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) | | | 0.23 | <0.001 |
| Herzfrequenz (HF) | | | 0.22 | <0.0001 |
| Cardiac index (CI) | | | 0.96 | <0.001 |
| Systemischer Gefäßwiderstand (SVR) | | | 0.072 | <0.0001 |
| Nitrit / Nitrat | | | 0.003 | s.u. |
| Noradrenalin-Bedarf | | | 0.07 | <0.0001 |
| Interleukin 4 | | | 0.41 | 0.096 |
| Interleukin 6 | | | 0.185 | <0.0001 |
| Interleukin 8 | | | 0.035 | <0.0001 |
| Interleukin 10 | | | 0.055 | <0.001 |
| Interleukin 12 | | - | 0.04 | <0.001 |
| Interferon-gamma | | | 0.074 | 0.028 |
| CD11b PMN | | | 0.97 | <0.0001 |
| HLADR Monozyten (%) | - () | | 0.03 | 0.625 |
| ICAM-1 | | | 0.54 | 0.012 |
| E-Selektin | | | 0.18 | <0.0001 |
| TNF-Rezeptor I | | | 0.17 | <0.0001 |
| TNF-Rezeptor II | | | 0.74 | <0.001 |
| Phagozytose Monozyten | | | 0.37 | 0.001 |
| Phagozytose PMN | - () | | 0.60 | 0.031 |
| Respiratory Burst PMN | | | 0.72 | 0.23 |
| Nitrit/Nitrat: HC-früh $p=0.004$; HC-spät $p<0.001$; PL-früh $p=0.192$; PL-spät $p=0.811$ (Friedman) | | | | |

Abstracts

Meßwiederholungen (Friedman-Test) mit dem Tag 0 und 3 als Basiswert, d.h. für die Phasen HC-früh (Tag 0-3), HC-spät (Tag 3-6) PL-früh (Tag 0-3) und PL-spät (Tag 3-6).

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die Effekte der HC-Therapie und die Veränderungen bei einem plötzlichen Therapieabbruch zusammengefaßt.

Interpretation

Die Therapie mit niedrig dosiertem HC führt zu einer signifikanten hämodynamischen Stabilisierung und Reduktion des Katecholaminbedarfs innerhalb von 24-48 Stunden; die Daten bestätigen Ergebnisse anderer Untersucher. Erstmals wird eine Reduktion der Nitrit/Nitrat-Konzentration im Plasma unter HC-Gabe beschrieben. Die Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthese könnte von klinischer und pathophysiologischer Relevanz sein. Weitere immunologische Veränderungen beinhalten eine Abnahme der Konzentration von Mediatoren mit pro-inflammatorischen (IL-6, IL-8) und anti-inflammatorischen (TNFRI/II, IL-6) Eigenschaften, eine verminderte Granulozyten- (CD11b) und Endothelzellaktivierung (E-Selektin, ICAM-1). Die prozentuale Expression von HLA-DR auf Monozyten (Antigenpräsentation) bleibt erhalten, die in-vitro Phagozytose-Fähigkeit von Monozyten und Granulozyten und Sauerstoffradikalen-Produktion von Granulozyten (Respiratory Burst) bleibt weitgehend unverändert. Insbesondere spricht die Konstellation einer vermehrten Synthese Monozytenstimulierender Zytokine (INF-gamma, IL-12),

die verminderte Konzentration von immunsupprimierendem IL-10 und die unveränderte Konzentration von suppressivem IL-4 gegen die Induktion einer Immunsuppression. Der plötzliche Entzug der HC-Substitution führt zu einem immunologischen und hämodynamischen Rebound zahlreicher Parameter. Nach hämodynamischer Stabilisierung ist daher eine langsame Dosisreduktion über mehrere Tage anzustreben.

Zusammenfassung

Im septischen Schock wirkt eine niedrig dosierte HC-Therapie hämodynamisch stabilisierend und anti-inflammatorisch, ohne eine Immunsuppression zu induzieren.

Literatur

1. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K.: (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 27(4):723-732
2. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A: (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 26(4):645-650
3. Bone RC: (1992) American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874.

Kv1.1 Kanäle des Menschen sind mögliche Zielstruktur prokonvulsiver Anästhetika

P. Friederich^{*1,3}, S. Trellakis², O. Pongs³ und B. W. Urban²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

² Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin, Universität Bonn

³ Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Universität Hamburg

Fragestellung

Mutationen im KCNA1 Gen des Menschen auf Chromosom 12p13 können über eine Unterdrückung von Kv1.1 Kanälen zu Epilepsie führen (1). Eine Unterdrückung dieser Ionenkanäle durch prokonvulsive Anästhetika (2) könnte somit zu ihrer neuroexzitatorischen Wirkung beitragen. Die Wirkung von Anästhetika auf diese menschlichen Kaliumkanäle ist unbekannt. Ziel dieser Studie war es deshalb, klonierte humane Kv1.1 Kanäle funktionell zu exprimieren und zu untersuchen, ob klinische Konzentrationen der prokonvulsiven Anästhetika Enfluran und Bupivacain auf Kv1.1 Kanäle wirken. Daneben sollte untersucht werden, ob ein Wirkunterschied zu dem nicht prokonvulsiven Isofluran und dem Antikonvulsivum Thiopental vorliegt.

Methodik

Funktionelle Expression nach Subklonierung eines BamHI/XhoI Fragmentes mit dem gesamten offenen Leserahmen humaner Kv1.1 Kanäle (Genbank Acc.No.02750) in pcDNA3-Phagen und Transfektion in HEK 293 Zellen.

Untersuchung der pharmakologischen Effekte der Anästhetika mittels Patch-Clamp Messungen. Konzentrationskontrolle der volatilen Anästhetika während der Experimente mittels Gaschromatographie.

Ergebnisse

Kv1.1 Kanäle exprimieren funktionell in HEK 293 Zellen. Sie aktivieren bei Potentialen positiv von -50 mV mit einem Aktivierungsmittelpunkt von -13 ± 6 mV (MW \pm SD, n = 56). Die maximale Leitfähigkeit beträgt 23 ± 13 nS (n = 77). Enfluran (E), Isofluran (I), Thiopental (T) und Bupivacain (B) unterdrücken konzentrationsabhängig und reversibel die Leitfähigkeit der Kv1.1 Kanäle. Die IC₅₀-Werte der Kanalblockade betragen (μ M): 2760 (E, n = 22), 5160 (I, n = 29), 310 (T, n = 25), 100 (B, n = 37). Die Hill Koeffizienten

* Der Erstautor ist gemeinsam mit Herrn Dr. T. Menges Gewinner des Forschungsstipendiums 2001 der Freseniusstiftung

betragen zwischen 0,8 (B) und 5,6 (I). Bei klinischen Konzentrationen zeigen nur Enfluran und Bupivacain messbare Effekte auf Kv1.1 Kanäle. Enfluran unterdrückt im Gegensatz zu Isofluran die Kanäle bei 2-4 facher minimaler alveolärer Konzentration (MAC, 2-4 x 520 µM) zwischen 2 und 25% (Abbildung). Konvulsive Konzentrationen von Bupivacain (30-100 µM) bewirken eine Unterdrückung der Kv1.1 Kanäle bis zu 50%.

Interpretation

Aufgrund der molekularen Pathologie menschlicher Kv1.1 Kanäle (1) kann ihre Unterdrückung durch Anästhetika zu einer prokonvulsiven Wirkung beitragen. Bereits eine Unterdrückung spannungsabhängiger Kaliumkanäle von 25% reicht aus, um beim Menschen Krampfanfälle hervorzurufen (3). Damit könnten Kv1.1 Kanäle auch aus quantitativer Sicht die Voraussetzung erfüllen, um als ein molekulares Korrelat der prokonvulsiven Wirkung zumindest von Bupivacain zu gelten. Für Enfluran kann gezeigt werden, daß es im Gegensatz zu seinem Strukturisomer eine nachweisbare Unterdrückung von Kv1.1 Kanälen bei klinischen Konzentrationen hervorruft. Diese dürfte erst bei Konzentrationen oberhalb von 2 MAC ausreichen, um Krampfpotentiale im EEG erklären zu können. Beide Ergebnisse sind konsistent mit klinischen Beobachtungen. Isofluran besitzt im Gegensatz zu Enfluran keine ausgeprägten konvulsiven Wirkungen und Enfluran ruft bei Konzentrationen oberhalb von 2 MAC im EEG reproduzierbare Krampfpotentiale hervor (2). Der fehlende Einfluß klinischer Konzentrationen des Antikonvulsivums Thiopental auf Kv1.1 Kanäle unterstützt die Validität unserer Schlussfolgerungen. Es könnte somit ein Zusammenhang bestehen zwischen prokonvulsiven Anästhetikawirkungen und der Unterdrückung eines Ionenkanals, der für die Pathophysiologie einer menschlichen Epilepsieform verantwortlich ist.

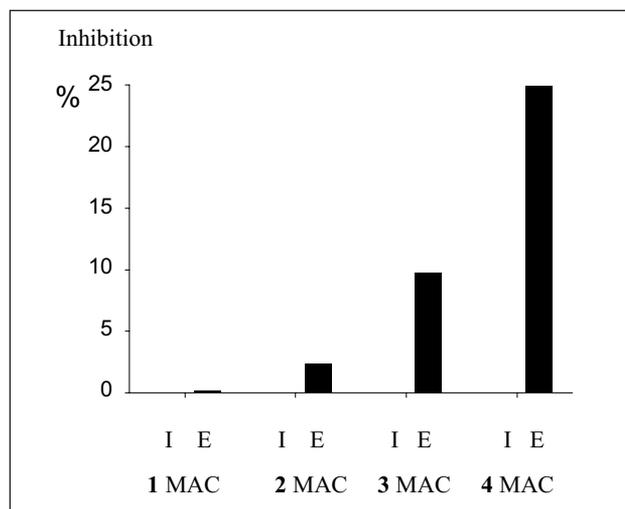


Abbildung: Enfluran (E) aber nicht sein Strukturisomer Isofluran (I) unterdrückt Kv1.1 Kanäle des Menschen bei klinischen Konzentrationen (MAC-Vielfache).

Literatur

- Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, McWilliam RC, Stephenson JP, Kullmann DM, Hanna MG: A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 122 (1999) 817-25
- Modica PA, Tempelhoff R, White PF: Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics. *Anesth Analg* 70 (1990) 303-315
- Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ: Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature* 396 (1998) 687-690.

Pethidin dämpft die Erregbarkeit spinaler Hinterhornneurone

M. Wolff^{1,2}, W. Vogel², G. Hempelmann¹ und A. Olschewski¹

¹ Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Giessen

² Physiologisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen

Fragestellung

Hinterhornneurone sind die erste Schaltstelle des zentralen Nervensystems für die Schmerz Wahrnehmung. Während der Spinal- und Epiduralanästhesie gehören sie zu den wichtigsten Wirkorten der applizierten Pharmaka. Intrathekal appliziertes Pethidin ist, ähnlich wie intrathekal applizierte Lokalanästhetika, in der Lage, eine sowohl sensorische als auch motorische Blockade zu bewirken (1). Die Auswirkungen von Pethidin auf Natrium- und Kaliumkanäle spinaler Hinterhornneurone insbesondere im Hinblick auf die Erregungsbildung in diesen Zellen sind noch nicht geklärt.

Methodik

Mittels *whole-cell patch-clamp* Technik wurden Experimente an 200 µm dicken Schnitten des lumbalen Rückenmarks (L3-6) 2 bis 11 Tage alter Ratten bei Raumtemperatur (21-23 °C) durchgeführt (2). Die Messungen der Natrium- und Kaliumströme fanden im *voltage-clamp* Modus an isolierten *Somata* (2) statt, Aktionspotentiale wurden im *current-clamp*

Modus von intakten Neuronen im Rückenmarksschnitt abgeleitet. In den Experimenten wurde Pethidin in Form des klinisch gebräuchlichen Dolantins® verwendet und direkt der Badlösung zugegeben. Die Untersuchung des phasischen Blocks fand bei Frequenzen von 2, 5 und 10 Hz statt. Die Datenpunkte sind als Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben. Halbmaximal blockierende Konzentrationen (IC₅₀) wurden durch Anpassung der Datenpunkte mit der Funktion $f(C) = 1 - C / (C + IC_{50})$ (C: Konzentration von Pethidin) unter Annahme einer 1:1 Reaktion mittels nicht-linearer Regression erhalten. Ergebnisse aus Anpassungen sind als IC₅₀-Werte ± Standardfehler (SE) angegeben. Die vorgestellten Daten stammen von insgesamt 81 Neuronen (18 Ratten) der Laminae I-III des Hinterhorns.

Ergebnisse

Im *current-clamp* Modus bewirkte Pethidin eine reversible Reduzierung der Amplitude (Natriumkanal-Block) und eine

Abstracts

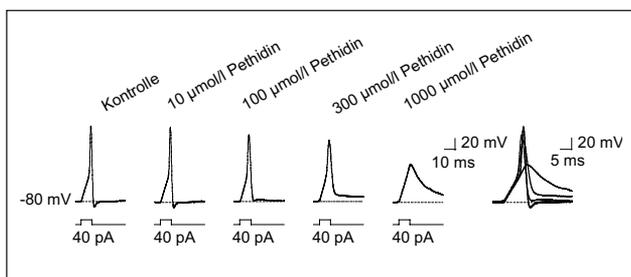


Abbildung: Effekt von Pethidin auf das Aktionspotential bei unterschiedlichen Pethidin-Konzentrationen. Rechts alle Registrierungen überlagert dargestellt. Haltepotential -80 mV.

zunehmende Verbreiterung (Kaliumkanal-Block) des Aktionspotentials ($n=12$; siehe Abb.). Die maximale Frequenz der Aktionspotentialserien wurde auf durchschnittlich 54 ± 8 % reduziert ($n=8$). Die Empfindlichkeit der einzelnen Ionenkanäle gegenüber Pethidin wurde im *voltage-clamp* Modus bestimmt.

Natriumkanal: Pethidin blockierte den Natriumstrom in Hinterhornneuronen reversibel ($IC_{50}=118 \pm 5$ μ M; $n=13$). Ein gering ausgeprägter phasischer oder *use-dependent* Block konnte bei Frequenzen von 2, 5 und 10 Hz nachgewiesen werden ($n=8$). Die Effekte von Pethidin auf den Natriumstrom waren nicht durch Naloxon antagonisierbar ($n=6$).

Kaliumkanäle: Der *delayed-rectifier* Kaliumstrom wurde durch Pethidin in ähnlich niedrigen Konzentrationen ($IC_{50}=52 \pm 10$ μ M; $n=31$) blockiert. Allerdings zeigte sich hier, daß eine kleine Fraktion des Gesamtstromes (14%) selbst durch Applikation von 3000 μ M Pethidin nicht blockiert werden konnte. Der schnell inaktivierende Kaliumstrom (A-Typ Kaliumstrom) unterschied sich in seiner Empfindlich-

keit gegenüber Pethidin nicht vom Natriumstrom ($IC_{50}=102 \pm 5$ μ M; $n=34$).

Interpretation

Pethidin blockiert im gleichen Konzentrationsbereich wie Lokalanästhetika Natrium- und Kaliumströme in Hinterhornneuronen des Rückenmarks. Im Gegensatz zu Lokalanästhetika (3) blockiert Pethidin bereits in niedrigen Konzentrationen den *delayed-rectifier* Kaliumstrom. Diese Effekte bewirken eine reversible Dämpfung des Aktionspotentials und führen bereits in Konzentrationen, die nur geringe Auswirkungen auf ein einzelnes Aktionspotential haben, zu einer deutlichen Reduktion der maximalen Feuerfrequenz bzw. zu einem Verlust der Fähigkeit, Serien von Aktionspotentialen zu generieren.

In unseren Experimenten blockierte Pethidin in klinisch relevanten Konzentrationen (1) spannungsabhängige Natrium- und Kaliumströme. Es ist anzunehmen, daß Pethidin neben seinen bekannten rezeptorvermittelten Wirkungen auch bei der Spinal- und Epiduralanästhesie einen lokal-anästhetischen Effekt entfaltet.

Literatur

1. Mircea N, Constantinescu C, Jianu E, Busu G, Ene C, Daschievici S, Nedelcu A, Leoveanu A: L'anesthésie sous-arachnoïdienne par la pethidine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1(2):167-71, 1982
2. Safronov BV, Wolff M, Vogel W: Functional distribution of three types of Na^+ channel on soma and processes of dorsal horn neurones of rat spinal cord. *J Physiol* 503:371-85, 1997
3. Olschewski A, Vogel W, Hempelmann G, Safronov BV: Blockade of Na^+ and K^+ currents by local anesthetics in the dorsal horn neurones of the spinal cord. *Anesthesiology* 88:172-180, 1998.

Propofol blockiert spannungskontrollierte Natriumkanäle des skelettmuskulären Sarkolemms konzentrations- und membranpotentialabhängig

G. Haeseler¹, M. Störmer¹, S. Piepenbrock¹ und M. Leuwer²

¹ Anästhesie I, Zentralklinikum, Medizinische Hochschule Hannover

² University Department of Anaesthesia, The University of Liverpool, United Kingdom

Fragestellung

Propofol führt in höherer Dosierung zu einer deutlichen Senkung des Muskeltonus. Klinische EEG- und EMG-Studien legen nahe, daß dieser Effekt weder ausschließlich auf eine zentrale Dämpfung noch auf eine relevante Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung zurückgeführt werden kann (1, 2). Ein möglicher peripherer Angriffspunkt von Propofol auf molekularer Ebene, der zu einer Senkung der Muskelkontraktilität beitragen könnte, wäre eine Interaktion mit spannungskontrollierten Natriumkanälen der Muskeloberfläche. Ziel dieser *in vitro* Untersuchung war es daher, die Effekte von Propofol auf heterolog exprimierte humane skelettmuskuläre (hSkM1) Natriumkanäle zu charakterisieren.

Methodik

hSkM1- α -Untereinheiten wurden heterolog in HEK293

Zellen exprimiert. Natrium-Einwärtsströme als Antwort auf Depolarisationen bei definierter Klemmspannung wurden am Ganzzellpatch in Anwesenheit (Test) und Abwesenheit (Kontrolle und Auswasch) von Propofol aufgezeichnet. Jede Zelle wurde jeweils nur einer Propofol-Konzentration ausgesetzt, die Studie basiert auf Experimenten an 60 Zellen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels T-Test für verbundene Stichproben nach dem Prinzip der *a priori* geordneten Hypothesen (3). Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0.05$ gewählt.

Ergebnisse

Propofol blockierte konzentrationsabhängig die durch eine Depolarisation (Testpuls) auf 0 mV ausgelösten Natrium-Einwärtsströme. Wurde die Depolarisation von einem Haltepotential von -70 mV aus gestartet, einem Haltepotential, welches dem Ruhemembranpotential der Muskel-

faser unter physiologischen Bedingungen (z.B. Normokaliämie) entspricht, lag die Schwellenkonzentration für signifikante Effekte bei 10 μM ($p < 0,001$), die IC_{50} bei 23 μM . Bei stark hyperpolarisiertem Haltepotential (-150 mV), bei dem die Inaktivierung aufgehoben und alle Kanäle im aktivierbaren Ruhezustand vorliegen, lag die Schwellenkonzentration bei 50 μM ($p < 0,001$), die IC_{50} bei 94 μM . Die Blockadepotenz von Propofol bei depolarisierten Haltepotentialen, ermittelt mit inaktivierenden Präpuls auf Haltepotentiale von -150 bis -5 mV vor dem jeweiligen Testpuls auf 0 mV, stieg mit zunehmendem Anteil an inaktivierten gegenüber ruhend-aktivierbaren Kanälen. Die an Hand dieses Doppelpulsprogramms ermittelte Dissoziationskonstante K_D vom inaktivierten Kanalzustand lag bei 4,6 μM .

Interpretation

Spannungskontrollierte Natriumkanäle vermitteln die Erregungsbildung und -weiterleitung entlang der Muskeloberfläche. Diese Kanäle werden im klinisch relevanten Konzentrationsbereich (1-10 μM) von Propofol blockiert. Im

Einklang mit Beobachtungen aus klinischen Studien (2) ist ein reduzierter Muskeltonus über einen solchen peripheren Mechanismus unter Normalbedingungen jedoch erst unter höheren Propofolspiegeln zu erwarten. Unsere Studie legt nahe, daß unter pathologischen Bedingungen wie Hypoxie oder Myotonie, die mit einer zunehmenden Depolarisation von Muskelmembranen einhergehen, relevante Blockadeeffekte bereits im niedrigeren Konzentrationsbereich zu erwarten sind.

Literatur

1. *Borgeat A, Dessibourg C, Rochani M, Suter PM*: Sedation by propofol in tetanus - is it a muscle relaxant? *Intensive Care Med* 17 (1991) 427-429
2. *Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, et al.*: Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 74 (1991) 24-27
3. *Maurer W*: Multiple comparisons in drug clinical trials and preclinical assays: a priori ordered hypotheses. In: Vollmar J, Hrsg: *Testing principles in clinical and preclinical trials*. Stuttgart: Fischer Verlag (1995) 3-8.

Wie bewirkt Isofluran die zentrale Hemmung? Elektrophysiologie und Computer-Simulationen geben Hinweise zu Wirkmechanismen am GABA_A-Rezeptor

G. Hapfelmeier¹, R. Haseneder¹, W. Zieglgänsberger² und E. Kochs¹

¹ Klinik für Anaesthesiologie der TU München, Klinikum rechts der Isar, München

² Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Fragestellung

Klinisch relevante Konzentrationen von Isofluran (ISO) bewirken, postsynaptisch bedingt, zwar eine Verkleinerung, aber eine deutliche Verlängerung von GABAergen inhibitorischen postsynaptischen Strömen (IPSC). Der dadurch insgesamt vergrößerte postsynaptische Ladungstransfer bedingt eine Verstärkung der GABAergen synaptischen Transmission (1). Mit Hilfe elektrophysiologischer Messungen an rekombinant-transfizierten Säugetier-GABA_A-Rezeptoren wurde ein Reaktionsmodell für diesen Rezeptor erstellt, das auf Basis von Computer-Simulationen Rückschlüsse auf die Wirkungsweise von ISO zuläßt.

Methodik

Menschliche embryonale Nierenzellen (HEK293) wurden mit Ratten-ZNS-cDNA für den $\alpha\beta\gamma_2$ GABA_A-Rezeptor transfiziert. Die elektrophysiologischen Experimente erfolgten mit üblichen Patch-Clamp-Methoden im Whole-Cell-Modus. Die verwendete ISO-Konzentration von 0,6 mM entspricht ca. 1 MAC. Für die Computer-Simulationen diente eine spezielle Software (<http://www.ls.huji.ac.il/~litvak/BIOQ/bioq.html>) von Prof. *Hanna Parnas* (Hebrew University, Jerusalem). Die statistische Analyse erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

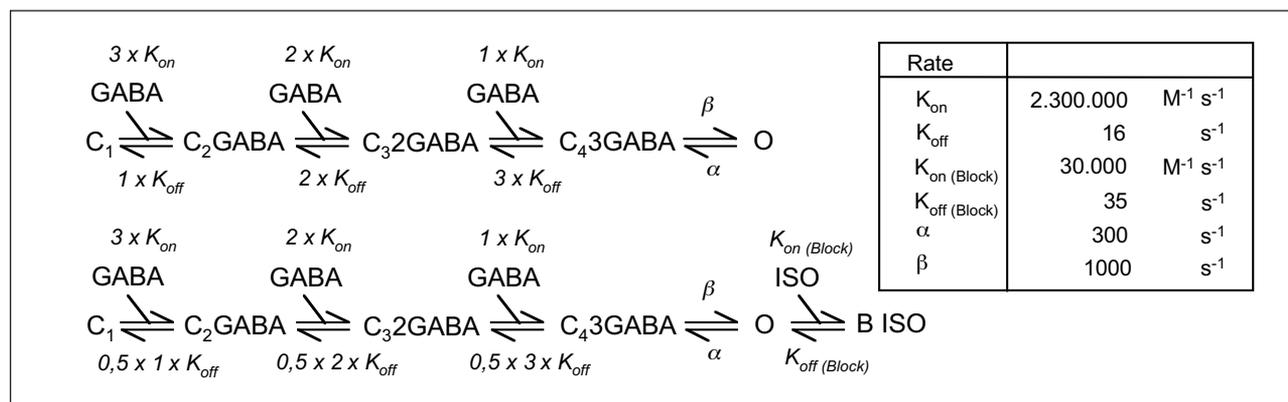


Abbildung 1: Modell für den GABA_A-Rezeptor ohne (oben) und mit ISO (unten). Der geschlossene Zustand (C) des Kanals geht nach den drei möglichen Bindungsschritten (Hill-Koeffizient 2,2) in den offenen (O) über und kann durch ISO geblockt werden (B ISO).

Abstracts

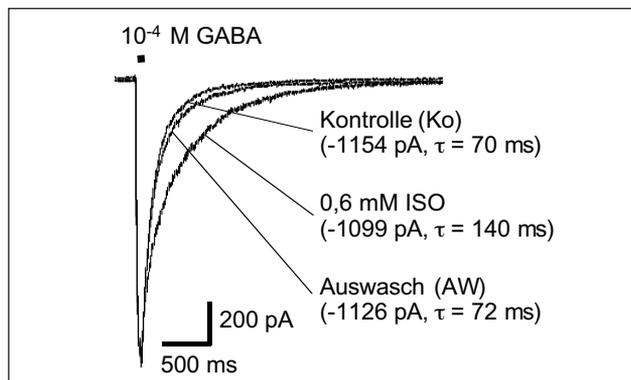


Abbildung 2: Antworten auf kurze GABA-Pulse (20 ms).

Ergebnisse

ISO induzierte an dem untersuchten GABA_A-Rezeptor eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve für GABA. Gleichzeitig wurde die Aktivierungszeit des GABA-Kanals verlängert. Diese beiden Befunde (hier nicht gezeigt) lassen sich in einem Reaktionsmodell (modifiziert nach (2)) am besten durch eine verminderte (0,5-fach) Dissoziationsrate K_{off} für den Agonisten GABA erklären (Abb. 1). Zusätzlich bewirkt ISO an diesem Rezeptor einen Offen-Kanal-Block (3), der in das Reaktionsmodell miteinbezogen wurde (Abb. 1). Durch kurze Pulse (20 ms) synaptisch relevanter GABA-Konzentrationen wurden GABAerge IPSCs experimentell nachgeahmt (Abb. 2). ISO bewirkte hier, wie bei den eigentlichen IPSCs (1), durch Verlängerung der GABA-Antwort (Stromabfallskonstante τ von 105 ± 14 ms auf 227 ± 29 ms, $p < 0,001$, $n=9$), trotz Verkleinerung der Amplitude, einen erhöhten Ladungstransfer (Abb. 2, 3). Unter Berücksichtigung der gegensätzlichen Wirkungen von ISO (Verlangsamung der Dissoziation von GABA und Offen-Kanal-Block) im Reaktionsmodell konnten diese Effekte auch in den Simulationen nachvollzogen werden (Abb. 4). Die dem Ladungstransfer entsprechende Fläche unter der Kurve ist in Abb. 4B fast doppelt so groß wie in Abb. 4A.

Interpretation

Die an Hippocampuschnitten der Ratte beobachteten Effekte von ISO auf GABAerge IPSCs (1) konnten in unse-

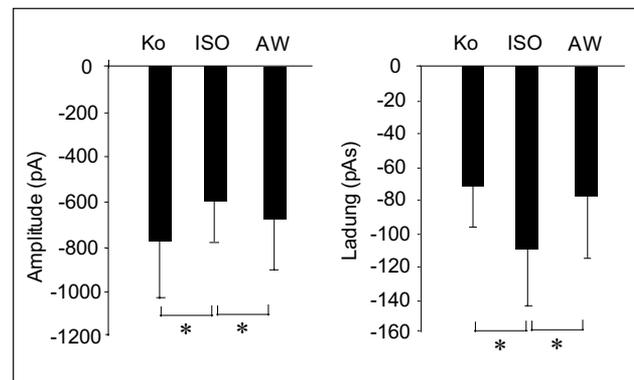


Abbildung 3: Amplitude und Ladungstransfer (MW \pm SEM, * $p < 0,05$, $n=9$).

ren Whole-Cell-Messungen mit einem definierten GABA_A-Rezeptor und einem System für schnelle Agonisten-Applikation nachvollzogen werden. Das auf der Basis von kinetischen Untersuchungen aufgestellte Reaktionsmodell verdeutlicht in Verbindung mit unseren elektrophysiologischen Messungen, wie ISO durch zwei gegensätzliche Wirkungen am GABA_A-Rezeptor die GABAerge synaptische Transmission beeinflusst: ISO stabilisiert die Bindung von GABA am Rezeptor (0,5-fache Dissoziationsrate K_{off}) und erhöht so, trotz des gleichzeitig stattfindenden Offen-Kanal-Blocks, den GABAergen transmembranären Ladungsfluß.

Literatur

1. Banks MI, Pearce RA: Dual actions of volatile anesthetics on GABA_A IPSCs: dissociation of blocking and prolonging effects. *Anesthesiology* 90:120-134, 1999
2. Haas KF, MacDonald RL: GABA_A receptor subunit $\gamma 2$ and δ subtypes confer unique kinetic properties on recombinant GABA_A receptor currents in mouse fibroblasts. *J Physiol* 514.1: 27-45, 1999
3. Neumahr S, Hapfelmeier G, Scheller M, Schneck H, Franke C, Kochs E: Dual action of isoflurane on the GABA-mediated currents through recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ -GABA_A-receptor channels. *Anesth Analg* 90: 1184-1190, 2000.

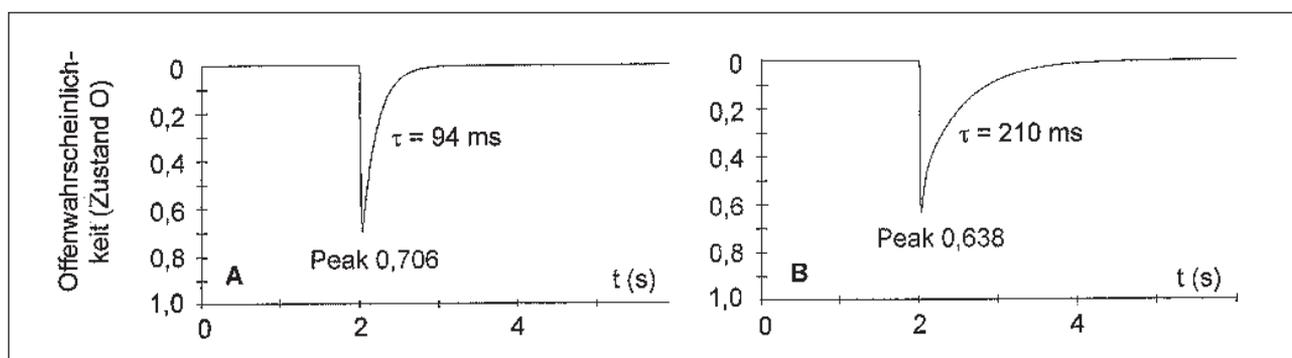


Abbildung 4: Mit Modell (Abb. 1) simulierte GABA-Antworten gemäß Experiment (Abb. 2). Kontrolle (A), mit ISO (B).

Molekulargenetische Untersuchungen des RYR1-Gens zur Bestimmung der familiären MH-Disposition

H. Rüffert¹, D. Olthoff¹, C. Deutrich¹ und U.G. Froster²

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Leipzig

² Institut für Humangenetik, Universität Leipzig

Fragestellung

In der Diagnostik der Malignen Hyperthermie (MH), deren Disposition autosomal-dominant vererbt wird, gewinnen molekulargenetische Methoden zunehmend an Bedeutung. Der Ryanodinrezeptor der Skelettmuskelzelle, welcher die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma reguliert, scheint eine Zentralstellung in der Pathogenese der MH zu besitzen. So gilt eine MH Assoziation verschiedener Punktmutationen im Gen für den Ryanodinrezeptor (RYR1) inzwischen als gesichert. In unserer Studie wurden 78 MH-Indexpatienten aus eindeutig prädisponierten Familien auf das Vorhandensein bekannter MH Mutationen untersucht. Neben der Bestimmung der Häufigkeit von RYR1-Mutationen war die Möglichkeit der molekulargenetischen Ableitung einer positiven MH Disposition (ohne In-vitro-Kontrakturtest, IVKT) bei weiteren Familienmitgliedern der Indexpatienten von Interesse.

Methodik

Alle Indexpatienten erfüllten die Vorbedingung für eine genetische MH Untersuchung, d.h. hatten die spezifische Labordiagnose MHS im IVKT. Darüber hinaus wiesen 54 von ihnen anamnestisch einen eigenen MH-Zwischenfall auf. Mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommission und entsprechender Einwilligungserklärung erfolgte die molekulargenetische Untersuchung des RYR1-Gens. Nach Isolierung der genomischen DNA aus Leukozyten wurden diejenigen Bereiche des RYR1-Gens mittels Polymerase Kettenreaktion amplifiziert und über direkte Sequenzierungstechnik analysiert, welche alle bekannten MH-Mutationen einschlossen: Exon 2, 6, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 39, 40, 45, 46, 102. Beim Nachweis einer MH-Mutation beim Indexpatienten wurden nachfolgend die verfügbaren Angehörigen (insgesamt n=294, davon 164 bereits mit vorhandener IVKT-Diagnose) auf das Vorliegen des entsprechenden familienspezifischen RYR1-Defektes untersucht (Restriktionsenzymanalyse, Sequenzierung).

Ergebnisse

In dieser unizentrischen Studie wurde bei 34 der 78 Indexpatienten eine RYR1-Mutation nachgewiesen (43,6%): Arg163Cys (n=2), Gly341Arg (n=2), Arg401His (n=2), Arg614Cys (n=12), Val2168Met (n=1), Asp2129Glu (n=1), Thr2206Met (n=7), Gly2434Arg (n=2), Arg2435His (n=1), Arg2454His (n=4). Zwei bisher unbekannte Mutationen im RYR1-Gen konnten identifiziert werden, die eng mit dem

MHS Phänotyp korrelierten: Arg401His und Asp2129Glu. Bei 152 der insgesamt 294 Familienangehörigen war ebenfalls eine MH-Mutation nachweisbar, keiner der Mutations-träger war im IVKT MH negativ (MHN). Die alleinige molekulargenetische Ableitung der Diagnose MHS entsprechend den Leitlinien der Europäischen MH Gruppe war bei 36 Personen möglich. Eine eindeutige Korrelation zur MHS Diagnose des IVKT zeigten auch folgende bekannte MH-Mutationen, die bisher noch nicht in den EMHG Leitlinien aufgelistet sind: Val2168Met (7 Personen), Thr2206Met (12 Personen) und Arg2454His (13 Personen). Bei insgesamt 15 Familienangehörigen, die eine dieser 3 Mutationen trugen und noch nicht im IVKT untersucht worden waren, mußte daher ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer MHS Diagnose ausgegangen werden.

Interpretation

Die in der Studie erzielte Nachweisquote von RYR1-Mutationen bei den Indexpatienten ist als hoch einzuschätzen (43,6%). Alle nachgewiesenen Mutationen waren mit der MHS Diagnose des IVKT assoziiert. Neben der Identifizierung zweier neuer Mutationen, die das Repertoire der bekannten RYR1-Gendefekte erweitern, wurden insbesondere für das MH-Familiencreening Vorteile molekulargenetischer Methoden deutlich. So konnte bei insgesamt 36 MHS Personen auf die für den IVKT notwendige invasive Muskelbiopsie verzichtet werden. Die Val2168Met, Thr2206Met und Arg2454His sollten in die EMHG Leitlinien aufgenommen werden, um die alleinige molekulargenetische Ableitung der Diagnose MHS zu ermöglichen.

Literatur

1. *Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S for the European Malignant Hyperthermia Group: Guidelines for the molecular genetic detection of malignant hyperthermia susceptibility.* Br J Anaesth 86 (2001) 283-287
2. *Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K, Klingler W, Baur C, Lehmann-Horn F: Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in vitro contracture test.* Hum Mol Genet 8 (1999) 2055-2062
3. *Phillips MS, Fujii J, Khanna VK, DeLeon S, Yokobata K, De Jong PJ, MacLennan DH: The structural organisation of the human skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene.* Genomics 34 (1996) 24-41.

Desfluran versus Propofol zur Sedierung beatmeter Patienten

A. Meiser, M. Bellgardt, S. Lohmann, A. Garthoff und H. Laubenthal

Klinik für Anästhesiologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum

Fragestellung

Nach einer Vorstudie (1) an 32 Patienten zur Verträglichkeit und Durchführbarkeit einer postoperativen Sedierung mit Desfluran (DES) auf unserer Intensivstation sagten wir voraus, daß Aufwachverhalten und Erholung kognitiver Funktionen nach DES rascher und vorhersagbarer erfolgen würden als nach Propofol (PROP). Um eine definierte Sedierungstiefe in beiden Gruppen zu erzielen, benutzten wir als EEG-Monitoring den bispektralen Index (2) (BIS, Aspect 1000, Spacelabs medical, Kaarst). Dies erschien umso wichtiger, als eine Verblindung nicht praktikabel war (keine Verdunsteratruppe, Gasmonitoring!).

Methodik

Nach positivem Ethikvotum willigten 107 Patienten vor größeren Eingriffen (Abdominal-, Aortenchirurgie, größere orthopädische Operationen) in die Studie ein, 60 nachzubetende wurden telefonisch randomisiert, 56 mit Studienmedikation behandelt (4 Drop-outs). Durch Dosisanpassung von DES bzw. PROP wurde ein BIS von 60 angestrebt. Die Analgesie erfolgte kontinuierlich mit Ropivacain peridural (n; mean±SD: 22; 7±3 mg/h) und/ oder Piritramid intravenös (47; 26±12 µg/kg/h). Alle Patienten wurden mit einem Narkoserespirator mit Kreisteil beatmet (Frischgasfluß: 1 l/min, An- und Abfluten von O₂ und DES: 6 l/min). Nach klinischer Entscheidung zur Extubation wurde die Studienmedikation im abgedunkelten Zimmer abrupt abgestellt und die Zeit gemessen, bis der BIS spontan auf über 75 anstieg (Hauptzielgröße: BIS75). Danach erfolgte alle 20 sec die Ansprache mit dem Namen (Reaktion auf Ansprache: RA), dann die Aufforderung, die Augen zu öffnen (AÖ) und die Hand zu drücken (HD). Nach Extubation (EXT) wurde der Patient mündlich nach seinem Geburtsdatum (GD) gefragt. Nach korrekter Angabe des GD sollte er 5 Wörter einzeln nachsprechen und nach 1, 5 und 10 min wiederholen. 30, 60 und 120 min nach EXT folgten Trieger's dot test (TDT) und Digit symbol substitution test (DSST). Statistik: U-Test, $\alpha < 5\%$.

Ergebnisse

Bzgl. Alter (DES / PROP: 65± 9 / 60±14 Jahre), Geschlecht (f:m: 9:19 / 11:17), Größe, Gewicht, Analgetikadosierung, Ramsay Score (3-6, Median: 5) und erzieltm BIS (62±11 / 62±9), sowie Dauer der Anästhesie (6,0±1,8 / 6,0±1,5 h) und der anschließenden Sedierung (11,5±5,7 / 9,7±5,2 h) unterschieden sich die Studiengruppen nicht. Eine höhere 30-Tagesmortalität in der DES-Gruppe (4/0, P=0,038) läßt sich durch einen höheren Apache II-Score (12,4±3,2 / 10,8±2,6, P=0,037) sowie Operationen mit höherer Letalität (tumor-chirurgische Eingriffe: 18/14 und Ösophagusresektionen: 4/1) erklären. Während 60% der kumulativen Sedierungsdauer wurden BIS-Werte von 60±15 erreicht. Hierzu waren endexpiratorische Konzentrationen von 3,5±0,5 Vol% DES

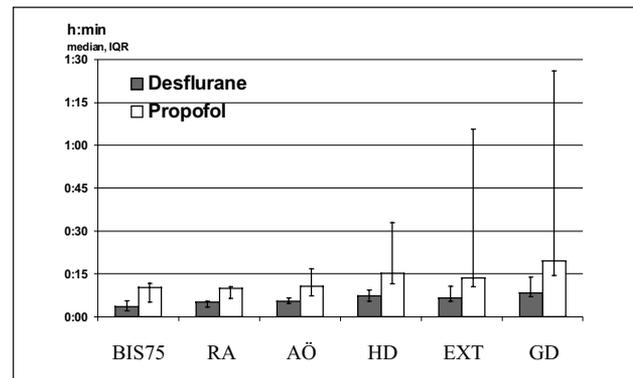


Abbildung 1: Aufwachzeiten nach Sedierung mit Desfluran vs Propofol.

bzw. PROP-Infusionsraten von 4,5±1,1 mg/kg/h erforderlich. Die Hauptzielgröße BIS75 wie auch alle klinischen Aufwachzeiten waren kürzer nach DES als nach PROP (P<0,001, Abb. 1). Die Streuung der Werte in der DES-Gruppe war erheblich kleiner (vgl. Interquartils-Abstände, IQR, Abb. 1). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der Patienten körperlich nicht in der Lage, TST und DSST zu komplettieren. DES-Patienten memorierten im Mittel signifikant mehr Wörter nach 1-5-10 min als PROP-Patienten (präoperativ: 3,7-3,8-3,6 / 4,1-4,0-3,9; postoperativ mit anderen Wörtern: 2,0-1,6-1,4 / 1,2-0,8-0,6), obwohl sie den Test signifikant früher durchführen mußten (nach GD).

Interpretation

Die Desfluran-Patienten zeigten ein signifikant rascheres Aufwachverhalten sowohl nach objektiven wie nach klinisch relevanten Zielgrößen mit sehr geringen Streubreiten: Nach 16 Minuten war der letzte DES-Patient extubiert, erst nach 1¼ Stunden der letzte Propofol Patient. DES-Patienten waren schneller kooperativ (AÖ, HD), orientiert (GD) und zeigten eine raschere Erholung der Gedächtnisfunktion (5-Wörter-Test). Desfluran scheint eine besonders mitarbeiterorientierte (planbar, effizient!), komfortable und sichere Extubation der Patienten zu erlauben.

Literatur

1. Meiser A, Hügler P, Sirtl C, Kaiser J, Laubenthal H: Desflurane for sedation of ventilated patients. *Anesthesiology* 89 (1998) A479
2. Glass PS, Bloom M, Kearse LA, Rosow C, Sebel PS, Manberg P: Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 86 (1997) 836-47.

Burst-Suppression-Mac und Burst-Suppression-CP₅₀ als Maß der Anästhetika-Wirkung: Vergleich von Sevofluran und Propofol

G. Schneider, Y. Grineisen, F. Hänel und E. Kochs

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München

Einleitung

Unter dem MAC-Wert eines Inhalationsanästhetikums versteht man die minimale alveoläre Konzentration dieses Anästhetikums, die bei 50% der Patienten Bewegung auf Hautschnitt unterdrückt. Der entsprechende Wert bei intravenösen Anästhetika ist die Plasmakonzentration des Anästhetikums, die bei 50% der Patienten Bewegung auf Hautschnitt verhindert (CP₅₀). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß Bewegungsreaktionen die Wirkung der Anästhetika am Rückenmark widerspiegeln (1-2). Im Gegensatz dazu wird mit dem EEG die kortikale (d.h. zerebrale) Wirkung der Anästhetika erfasst. In der vorliegenden Studie wird zur Quantifizierung der kortikalen Wirkung von Propofol und Sevofluran diejenige Konzentration bestimmt, die bei 50% der Patienten Burst Suppression im EEG hervorruft.

Methodik

28 Patienten im Alter von 18 bis 60 mit ASA Status 1-2, bei denen ein elektiver Eingriff in Allgemeinanästhesie geplant war, nahmen nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung an der von der Ethikkommission genehmigten Studie teil. Die Patienten erhielten keine medikamentöse Prämedikation. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt. In der Gruppe SEVO wurde Sevofluran, in der Gruppe PRO Propofol verabreicht. EKG, Pulsoxymetrie, nicht-invasive Blutdruckmessung, end-expiratorische Gaskonzentrationen und 2-Kanal EEG (referenzielle Ableitung: FP1, FP2, Ref: Cz) wurden erfasst und zeitsynchron auf Computer aufgezeichnet. Burst Suppression war definiert als Burst-Muster, unterbrochen von EEG-Suppression von mindestens einer Sekunde Dauer ("silent second") (3). Bei Patienten in Gruppe SEVO erfolgte Inhalationseinleitung mit Sevofluran in Sauerstoff (8 l/min), in Gruppe PRO intravenöse Applikation von Propofol mittels Target Controlled Infusion (TCI, Diprifusor) und Maskenbeatmung mit Sauerstoff (8 l/min). Nach Bewußtseinsverlust und Verabreichung von Atracurium (0,7 mg/kg) erfolgte die endotracheale Intubation. Die endtidale CO₂-Konzentration wurde bei 32-36 mm Hg gehalten. EEG Burst-Suppression-MAC/-CP₅₀ (MAC_{BS}/CP_{50BS}) wurde mit Dixons Up and Down Methode bestimmt (4). Die Anfangskonzentration in der Gruppe SEVO war 3,8 Vol %, in der Gruppe PRO 6,0 mg/ml. Die Zielkonzentration wurde rasch erreicht und 15 min konstant gehalten. In beiden Gruppen wurde für den folgenden Patienten die Anästhetika-Konzentration um 10% reduziert oder gesteigert, je nachdem ob der vorherige Patient in dieser Gruppe EEG Burst Suppression am Ende des 15-Minuten-Intervalls hatte oder nicht (4). Mit t-Test wurden CP_{50BS} und MAC_{BS} aus den Paaren voneinander unabhängiger "Cross-Overs" berechnet. Unter "Cross-Over"-Paaren versteht man zwei aufeinanderfolgende Patienten, von denen bei einem Burst Suppression im EEG erscheint, beim anderen jedoch nicht (4). Die Gruppen wur-

den mit χ^2 , Kolmogorov-Smirnov und t-Test auf Unterschiede untersucht.

Ergebnisse

In jeder Gruppe waren 14 Patienten und fünf voneinander unabhängige "Cross-Over"-Paare. Ausgangswerte und hämodynamische Meßparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen. Die CP_{50BS} von Propofol ist 5,0 µg/ml (95% Konfidenzintervall: 4,3; 5,7), MAC_{BS} von Sevofluran 3,1 Vol % (95% Konfidenzintervall: 2,7; 3,5).

Interpretation

Im Gegensatz zum klassischen MAC/CP₅₀, der eine Aussage über Bewegung auf Hautschnitt liefert, sind MAC_{BS} und CP_{50BS} ein Maß der Anästhetikawirkung auf den zerebralen Kortex. Bei Propofol ist die CP_{50BS} weniger als 1/3 der CP₅₀ (15,2 µg/ml, 95% Konfidenzintervall 7,6; 22,8 (5)). Bei Sevofluran ist der MAC_{BS} mehr als das 1 1/2-fache des MAC (1,71 ± 0,07 (Mittelwert ± SEM) (6), bzw. 2,05 ± 0,08 (Mittelwert ± SEM) (7)). Der Unterschied zwischen diesen Multiplikatoren macht nochmals deutlich, daß Bewegungsreaktionen zum Vergleich von Anästhetikawirkung am Gehirn ungeeignet sind.

Einzelne Anästhetika bewirken zum Teil sehr unterschiedliche EEG-Veränderungen. Mit Ausnahme von Ketamin rufen alle Anästhetika in entsprechenden Konzentrationen im EEG Burst Suppression hervor. Nachdem Burst Suppression also dasjenige Muster ist, das von den meisten Anästhetika hervorgerufen wird, scheint es uns als Maß der Anästhetikawirkung am Gehirn besonders geeignet.

Literatur

1. Rampil JJ.: Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80: 606-10, 1994
2. Antognini JF, Schwartz K.: Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79: 1244-9, 1993
3. Korkmaz S, Wahlstrom G.: The EEG burst suppression threshold test for the determination of CNS Sensitivity to intravenous anesthetics in rats. *Brain Research Protocols* 1: 378-84, 1997
4. Dixon WJ.: The up-and-down method for small samples. *American Statistical Association Journal* 60: 966-78, 1965.
5. Smith C. et al.: The interaction of fentanyl on the CP₅₀ of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 81: 820-8, 1994
6. Katoh T, Ikeda K.: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 66: 301-3, 1987
7. Scheller MS., Saidman LJ., Partridge BL.: MAC of sevoflurane in humans and the New Zealand white rabbit. *Canadian Journal of Anaesthesia* 35: 153-6, 1988.

Einfluß von 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten auf die opioidinduzierte Atemdepression am isoliert-perfundierten Hirnstamm

U. Günther¹, D. Büsselberg², A. M. Bischoff², G. G. Hanekop¹, D. W. Richter² und D. Kettler¹

¹ Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

² Zentrum Physiologie und Pathophysiologie, Georg-August-Universität Göttingen

Fragestellung

Die Aufhebung der opioidinduzierten Atemdepression ohne Verlust der Analgesie ist bereits Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Zur Untersuchung der Wirkung von Pharmaka auf das Atemzentrum wurden bisher aber überwiegend neonatale und anästhesierte Tiermodelle verwendet (1). Kürzlich wurde an anästhesierten Ratten gezeigt, daß sich eine morphininduzierte Apnoe durch 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonisten (8-OH-DPAT, Buspirone) aufheben lässt (2). Bisher waren atemstabilisierende Effekte von 5-HT_{1A}-Agonisten nur für apneustische Atemstörungen beschrieben worden. Da Anästhetika ihrerseits Einfluß auf die Atmung haben und teils eine apneustische Atmung verursachen (1), wählten wir ein Modell, das die Untersuchung der Wirkung von 5-HT_{1A}-Agonisten auf die opioidinduzierte Atemdepression am isoliert-perfundierten Hirnstamm ohne Anästhetika erlaubt (3).

Methode

Mit Zustimmung des Tierschutzbeauftragten wurden 18 Sprague-Dawley-Ratten decerebriert und transaortal perfundiert (23 bis 32 Tage, 66-111g). Als Ausdruck der Atemtätigkeit wurden Frequenz, Dauer und Amplitude der Aktivität des N. phrenicus (PN) untersucht. In das Perfusionsbad wurden Fentanyl (3 bis 10 µg·kg⁻¹) injiziert, bis sich eine PN-depressive Wirkung einstellte. Anschliessend wurde dem Perfusat entweder 8-OH-DPAT (25 µg·kg⁻¹; n=13) oder Buspirone (50 µg·kg⁻¹; n=5) zugesetzt. Wir bestimmten die PN-Minuten-Aktivität (PMA) je fünf Minuten nach Gabe des betreffenden Pharmakons durch Berechnung der area-under-the-curve (AUC) des integrierten PN-Signals über 60 Sekunden. Dargestellt wird die Veränderung zum Ausgangswert in Prozent.

Ergebnisse

Fentanyl verursachte eine Reduktion des PMA um 75% (Median; p<0,01, Wilcoxon-Matched-Pair-Test), bedingt

durch eine Verkürzung der inspiratorischen Phase und Abnahme der PN-Amplitude. In 5 Fällen kam es zu einer Apnoe. 8-OH-DPAT verursachte in allen Fällen eine Aufhebung der Apnoe bzw. Wiederherstellung der PN-Aktivität (p<0,01), der Median lag um 29,4% unter dem Ausgangswert.

Buspirone führte in vier von fünf Fällen zu einem Wiederanstieg der PN-Aktivität, der Median lag hier 57,5% unterhalb des Ausgangsniveaus. In einem Fall blieb Buspirone wirkungslos. Eine weitere Erhöhung der Dosis führte wieder zu einer Verschlechterung der PN-Funktion.

Interpretation

Eine durch Fentanyl induzierte Atemdepression läßt sich auch am nicht-anästhesierten In-vitro-Präparat durch Gabe von 5-HT_{1A}-Agonisten prinzipiell aufheben. Die offenbar unterschiedliche Wirkung der untersuchten Substanzen lassen sich auf eine unterschiedliche Selektivität für den 5-HT_{1A}-Rezeptor zurückführen. Die zugrundeliegenden Mechanismen scheinen über eine second-messenger geregelte Modulation der neuronalen Erregbarkeit zu wirken. Weiterreichende Untersuchungen müssen den Wirkmechanismus des hier demonstrierten Effekts aufklären.

Literatur

1. *Haji et al.*: Neuropharmacology of Control of Respiratory Rhythm and Pattern in Mature Mammals. *Pharmacol & Ther* 86 (2000) 277-304
2. *Sahibzada N et al.*: Reversal of Morphine-Induced Apnea in the Anesthetized Rat by Drugs that Activate 5-Hydroxytryptamine_{1A} Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 292 (2000) 704-713
3. *Paton JFR*: A Working Heart-Brainstem Preparation of the Mouse. *J Neurosci Methods* 65 (1996) 63-68.

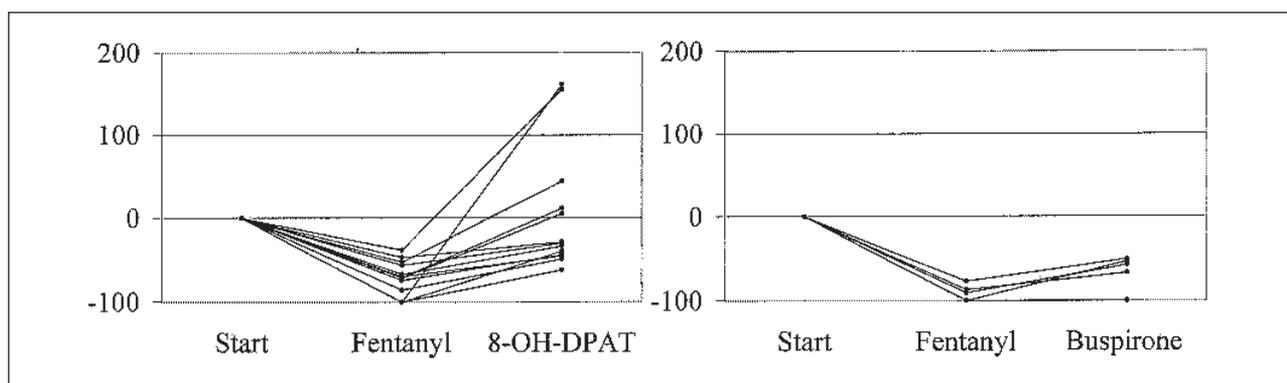


Abbildung 1: PN-Minuten-Aktivität (% Änderung vom Ausgangswert).

Volatile Anästhetika als Hauptursache für frühes (0-2 h), jedoch nicht für spätes (2-24 h) Erbrechen nach Narkosen

C. C. Apfel, P. Kranke und N. Roewer

Klinik für Anaesthesiologie, Universität Würzburg

Fragestellung

Trotz zahlreicher Studien zur Übelkeit und zum Erbrechen nach Narkosen wurde der relative Stellenwert von Einflußfaktoren bislang nur selten untersucht (1, 2). Ziel dieser Arbeit war daher, diesen unter kontrollierten Bedingungen zu quantifizieren.

Methodik

Mit Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden in einer doppel-blinden, kontrollierten Studie Kinder (4-17 Jahre) und Erwachsene, die sich einer elektiven Operation in der HNO- und Augenklinik unterzogen, untersucht. Anhand eines 5-faktoriellen Designs wurden Patienten je nach Geschlecht (Faktor 1) und geplanter Operation (Faktor 2), einer bestimmten Kombination von Anästhetika (Faktor 3), Opioiden (Faktor 4) und prophylaktischen Antiemetika (Faktor 5) randomisiert zugeordnet, wobei alle Patienten Lachgas erhielten. Der relative Einfluß dieser potentiellen Faktoren und denkbarer Einfach-Interaktionen wurde anhand logistischer Regressionsanalysen für mehrere Zeitintervalle quantifiziert.

Ergebnisse

Von den 1180 Patienten hatten 355 (30,1%, 95% Konfidenzintervall (KI) = 27,5%-32,7%) mindestens eine emetische Episode innerhalb des gesamten Beobachtungsintervalls (0-24 h). Im frühen Intervall (0-2 h) waren volatile Anästhetika der Hauptrisikofaktor mit vergleichbarer Odds ratio, für Isofluran mit 19,8 (KI = 7,7-51,2), Enfluran mit 16,1 (KI = 6,2-41,8) und Sevofluran mit 14,5 (KI = 5,6-37,4). Eine Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung anhand der Expositionsdauer zeigte einen engen Zusammenhang für volatile Anästhetika, jedoch keinen für Propofol (Abb. 1). Im späten Zeitintervall (2-24 h) waren die wesentlichsten Prädiktoren kindliches Alter mit 5,7 (KI = 3,0-10,9), Übelkeit und Erbrechen im frühen Intervall mit 3,4 (KI = 2,4-4,7) und der Einsatz von postoperativen Opioiden mit 2,5 (KI = 1,7-3,7). Der Einfluß der Antiemetika, war deutlich geringer, eine Interaktion mit anästhesiologischen oder operativen Variablen war nicht nachweisbar.

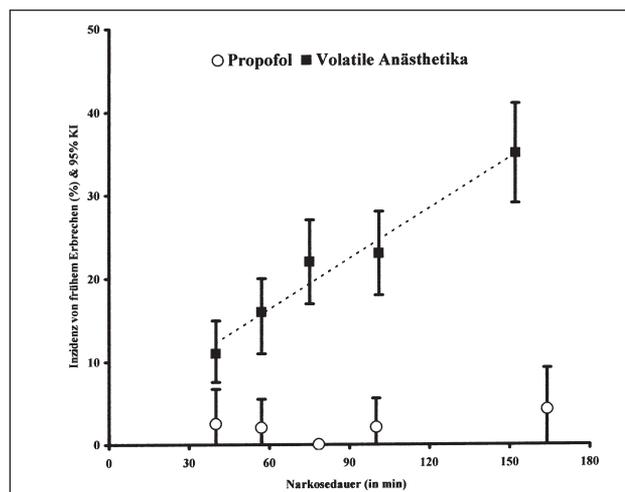


Abbildung 1: Inzidenz von frühem Erbrechen (0-2 h) in den fünf Perzentilgruppen nach Narkosen mit Propofol/N₂O oder mit volatilen Anästhetika/N₂O. Aufgrund des faktoriell-kontrollierten Design herrscht Stichprobengleichheit zwischen den korrespondierenden Perzentilgruppen. 95% KI = 95%iges Konfidenzintervall.

Interpretation

Aufgrund der Odds ratio und der Dosis-Wirkungs-Beziehung müssen volatile Anästhetika als Hauptursache von Ü&E in den ersten beiden postoperativen Stunden angesehen werden. Die geringere Inzidenz nach Propofolnarkosen läßt sich anhand dieser Daten nicht auf eine mögliche antiemetische Wirkung von Propofol zurückführen.

Literatur

1. Cohen M et al.: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78 (1994) 7-16
2. Apfel CC et al.: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91 (1999) 693-700.

Nichtinvasives kontinuierliches Blutdruckmonitoring mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie

N. Lutter², P. Elter¹, M. Brem², W. Stork¹, K. D. Müller-Glaser¹ und J. Schüttler²

¹ Institut für Technik der Informationsverarbeitung, Universität Karlsruhe

² Klinik für Anaesthesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Einführung

Das Blutdruckmonitoring kann grundsätzlich in invasiv-kontinuierliche Verfahren und nichtinvasiv-indirekte Methoden klassifiziert werden (1,2). Techniken, die den Doppler-Effekt

akustisch oder optisch für die nichtinvasive Messung relevanter hämodynamischer Parameter zur Bestimmung des Blutdrucks nutzen, vermeiden die spezifischen Nachteile und Risiken der invasiv-arteriellen (Thrombosen, Häma-

Abstracts

tome, Diskonnektion, Infektion etc.) und der oszillometrischen Blutdruckmessung (Gewebsstrauma, unzureichende Genauigkeit etc.), zugleich werden damit Echtzeitmessung und Nichtinvasivität realisiert. Entscheidend ist, daß der Blutdruck durch Blutdichte, -viskosität und Dämpfung nur vernachlässigbar moduliert wird, jedoch substanziiell von der Pulswellengeschwindigkeit, dem Flußpuls, dem arteriellen Durchmesser und dem Reflexionskoeffizienten abhängt. Das Ziel dieser Untersuchung war, mit Hilfe eines Blutdruckmonitors, der erstmalig die Laser-Doppler-Flußmessung (LDF) und einen innovativen Signalverarbeitungsalgorithmus kombiniert, die Übereinstimmung der nichtinvasiven optischen Blutdruckbestimmung mit der invasiven Referenz zu evaluieren.

Methodik

Nach positivem Votum der Ethikkommission wurden 19 Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation in die Studie einbezogen. Ausgehend vom Navier-Stokeschen Differentialgleichungssystem kann der Blutdruck P aus dem Blutflußpuls i und dem EKG-Signal (alternativ aus zwei Blutflußpulsen $i_{1,2}$), dem intraindividuell konstanten kardiovaskulären Parameter Z und dem Ausbreitungsmaß γ rekonstruiert werden. Mit Hilfe eines Prototypen wurden die Laser-Doppler-Blutflußpulse der A. radialis, distal davon, sowie die EKG-Ableitung Einthoven I (Abtastrate je 100 kHz, 12 Bit Auflösung) simultan digitalisiert. Der Flusspuls wird dann autoregressiv aus den Leistungsdichtespektren des Zeitsignals des Laser-Doppler-Zeitsignals online mit 125 Hz berechnet und aus der Pulswellengeschwindigkeit schließlich Puls-zu-Puls der Blutdruck bestimmt. Als Referenz wurde das Analogsignal der arteriellen Messung (BD PMSET 1DT-XX, Siemens SC 9000) synchron aufgezeichnet.

Ergebnisse

Die lineare Korrelationsanalyse (Signifikanzniveau $\alpha < 0,001$) für alle Patienten zeigt Korrelationen von $R=0,90$ für den systolischen (P_{sys}), $R=0,88$ für den mittleren (P_m) und $R=0,81$ für den diastolischen Blutdruck (P_{dia}) nach rekursiver Glättung ($y_n = 0,9 y_{n-1} + 0,1 \cdot x_n$) jeweils zur arteriellen Referenz (Abb.1: Bland-Altman-Plot des P_{sys}). Die gemittelten Standardabweichungen aller Blutdruckdifferenzen betragen $\pm 5,3$ mmHg für P_{sys} , $\pm 2,8$ mmHg für den P_m und $\pm 2,4$ mmHg für P_{dia} und unterschreiten damit signifikant die in der EN 1060 formulierte Norm von ± 8 mmHg.

Diskussion

Die Ergebnisse übertreffen die in der Literatur für andere (zumeist intermittierende) nichtinvasive Verfahren angegebenen Korrelationen für P_{sys} (Oszillometrie: 0,59 – 0,94;

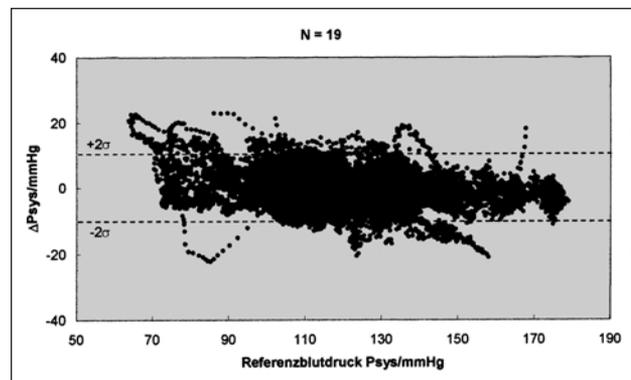


Abbildung 1: Bland-Altman-Plot des systolischen Blutdrucks (19 Patienten, 20570 Messpunkte) mit 95%-Vertrauensintervall ($\pm 2\sigma$).

Servomanometrie, Applanationstonometrie, Kontaktdruckmethode: 0,54 – 0,97) und P_{dia} (0,46 – 0,88; resp. 0,68 – 0,92), die Berücksichtigung der Variation der Blutflussamplitude lässt eine weitere Verbesserung erwarten. Im Unterschied zu Ultraschall-Doppler-Systemen, die eine größere Eindringtiefe nutzen, jedoch ihrer geringen akustischen Bandbreite wegen eine geringe Raum- und Geschwindigkeitsauflösung und damit störanfällige Signalakquisition implizieren (3), kann die LDF den Blutfluß auch in Arteriolen und Kapillaren verlässlich detektieren. Die bislang erforderliche individuelle Kalibration (sphygmomanometrisch oder invasiv) kann in der Perspektive der linearen Abhängigkeit des hydrostatischen Blutdrucks von Höhendifferenzen künftig wesentlich vereinfacht werden und lässt das untersuchte Verfahren auch präklinisch für die kontinuierliche nichtinvasive Langzeitmessung von Blutdruck und Blutfluss geeignet erscheinen. Dies umfasst zugleich differenzierte Aussagen zur hämodynamischen Kompetenz des Gefäßsystems.

Literatur:

1. Bedford R, Shah N: Blood Pressure Monitoring: Invasive and Noninvasive. in: Blitt CD, Hines, RL (eds): Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine. New York 1995, 95 - 130
2. Anlauf M, Tholl U, Hörgermeyer D, Hirche H, Roggenbuck U., Simmonides R: Devices for Blood Pressure Self Measurement: Tested in Comparison. Z Kardiol 85 (1996) 20 - 25
3. Lutter N, Engl HG, Fischer F, Bauer RD: Noninvasive Continuous Blood Pressure Control by Pulse Wave Velocity. Z Kardiol 85: Suppl. 3 (1996) 24 - 26.

Einfluß einer antiapoptotischen Intervention mittels Inhibierung von Caspasen auf die neuronale Degeneration und das Outcome nach Herz-Kreislauf-Stillstand

P. Teschendorf, J. J. Krumnikl, P. Vogel, E. Popp, E. Martin und B. W. Böttiger

Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Fragestellung

Nach einer passageren globalen zerebralen Ischämie aufgrund eines Herz-Kreislaufstillstandes kann eine verzögerte

neuronale Degeneration im Gehirn beobachtet werden. Experimentelle Befunde weisen darauf hin, daß die Apoptose hier eine wichtige kausale Bedeutung hat (1, 2).

Ein möglicher therapeutischer Ansatz liegt somit in der Inhibierung von Schlüsselenzymen der apoptotischen Kaskade, den sogenannten Caspasen (insbesondere Caspase 3) (1). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde erstmals der Einfluß von Caspasen-Inhibitoren auf den neuronalen Zelluntergang und das Outcome nach Herz-Kreislaufstillstand analysiert.

Methodik

Nach Zustimmung der Tierschutzkommission wurde bei adulten männlichen Wistar Ratten in Narkose mittels Induktion von Kammerflimmern ein Herz-Kreislaufstillstand initiiert (2). Nach 6 min wurden die Tiere kardiopulmonal reanimiert. Nach 7 Tagen erfolgte in Narkose eine transkardiale Perfusion (4% Paraformaldehyd), danach wurden coronale Gehirnschnitte aus dem Bereich des dorsalen Hippokampus angefertigt und mittels Kresyl-Violett und TUNEL-Technik gefärbt. Anschließend erfolgte eine quantitative Analyse der vitalen und der degenerierten (TUNEL(+)) Neurone in einem definierten Bereich des CA1 Sektors. Am 1., 3. und 7. Tag wurde ein spezieller Neuro-Score (N-Score; 3) erhoben und die 7-Tage-Überlebensrate wurde erfaßt. Alle Untersuchungen wurden randomisiert und geblendet durchgeführt.

Folgende Gruppen wurden in einem ersten Versuchsabschnitt (A) untersucht:

1. Intracerebroventrikuläre Injektion des Caspasen-Inhibitors Z-DEVD-FMK (jeweils 2,25 µg) 30 min und 24 h nach Herz-Kreislaufstillstand (*DEVDb*; n=6).
2. Intracerebroventrikuläre Injektion von Z-FA-FMK (Kontrollsubstanz; jeweils 2,25 µg) 30 min und 24 h nach Herz-Kreislaufstillstand (*FAb*; n=6).
3. Kontinuierliche intracerebroventrikuläre Applikation des Caspasen-Inhibitors Z-DEVD-FMK (60 ng/h) über 7 Tage nach Herz-Kreislaufstillstand (*DEVDk*; n=7).
4. Kontinuierliche intracerebroventrikuläre Applikation von Liquor cerebrospinalis über 7 Tage nach Herz-Kreislaufstillstand (*Liquor*; n=7).

In einem zweiten Versuchsabschnitt (B) wurden auch transgene Tiere untersucht:

1. Transgene Tiere, die das aus dem Baculovirus stammende antiapoptotische Protein p35 (Caspasen-Inhibitor) in ihren Neuronen exprimieren (*p35*; n=13).
2. Nichttransgene Geschwistertiere (*Wildtyp*; n=25).

Ergebnisse

Nach 7 Tagen konnte in allen Gruppen eine neuronale Degeneration mit kondensiertem Chromatin in TUNEL(+) Neuronen im CA1 Sektor nachgewiesen werden. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die Anzahl der vitalen Neurone, die Anzahl der TUNEL(+) Neurone und die neurologische Erholung. Der N-Score war in allen Gruppen am 7. Tag signifikant besser als an den Tagen 1 und 3 (Tabelle).

Interpretation

Mit dem Nachweis von TUNEL(+) Neuronen mit kondensiertem Chromatin im CA1 Sektor des Hippokampus kann von einer Apoptose-assoziierten Form der neuronalen Degeneration nach Herz-Kreislaufstillstand ausgegangen werden. Die Inhibierung der Caspasen mittels Z-DEVD-FMK oder p35 zeigte jedoch keinen positiven Effekt im Hinblick auf den neuronalen Zelltod und das neurologische Outcome. Obwohl bei den Tieren, die das antiapoptotische Protein p35 exprimieren, eine verbesserte Überlebensrate beobachtet werden konnte, weisen unsere Befunden daraufhin, daß die Initiierung der neuronalen Apoptose nach Herz-Kreislauf-Stillstand nicht maßgeblich über Caspasen getriggert wird.

Literatur

1. *Chen J et al.*: (1998) *J Neuroscience* 18:4914-4928
2. *Böttiger BW et al.*: (1998) *J Cereb Blood Flow Metab* 18:1077-1087
3. *Katz L et al.*: (1995) *J Cereb Blood Flow Metab* 15:1032-1039.

Dieses Projekt wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Bo 1686/1-1) gefördert.

Tabelle 1

| A: Gruppe | Vitale Neurone | TUNEL(+) Neurone | N-Score 1. Tag | N-Score 3. Tag | N-Score 7. Tag | Überlebensrate |
|-------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1. <i>DEVDb</i> | 33 ± 30 | 49 ± 24 | ND | ND | ND | |
| 2. <i>FAb</i> | 33 ± 28 | 40 ± 23 | ND | ND | ND | |
| 3. <i>DEVDk</i> | 16 ± 23 | 44 ± 28 | 43 ± 17 | 27 ± 21 | 21 ± 25* | |
| 4. <i>Liquor</i> | 8 ± 5 | 61 ± 20 | 44 ± 13 | 27 ± 17 | 20 ± 23* | |
| B: Gruppe | Vitale Neurone | TUNEL(+) Neurone | N-Score Tag 1 | N-Score Tag 3 | N-Score Tag 7 | Überlebensrate |
| 1. <i>p35</i> | 9 ± 6 | 73 ± 7 | 38 ± 13,6 | 17 ± 7,9 | 9 ± 7 | 85%** |
| 2. <i>Wildtyp</i> | 8 ± 6 | 80 ± 19 | 30 ± 14,0 | 15 ± 11,8 | 9 ± 18,6 | 52%** |

*p<0,05 versus 1. Tag; **p<0,05 versus Wildtyp (t-test; MW ± SD), ND: nicht durchgeführt

Ein supranormaler Hämoglobingehalt des Blutes bei normalem Hämatokrit vermindert die Hirndurchblutung von Ratten

C. Lenz, Th. Frietsch, A. Rebel, K. van Ackern, W. Kuschinsky¹ und K. F. Waschke

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Mannheim

¹ Physiologisches Institut der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum

Fragestellung

Unter Anämie oder Hämodilution steigt die Hirndurchblutung an, um die Sauerstoffversorgung des Hirns aufrechtzuerhalten (1). Wir haben untersucht, ob diese kompensatorischen Mechanismen reziprok eine Verminderung der Hirndurchblutung bewirken, wenn der Bluthämoglobingehalt auf supranormale Werte angehoben wird. Da eine Erhöhung des Hämoglobingehalts des Blutes durch Erhöhung des Hämatokrits eine Erhöhung der Blutviskosität bewirkt hätte, welche möglicherweise schon von sich aus die Hirndurchblutung vermindert hätte, wurde der Hämoglobingehalt des Blutes durch einen Austausch von Blutplasma gegen eine Hämoglobinlösung erhöht, ohne den Hämatokrit zu verändern.

Methodik

Genehmigt durch die zuständige Behörde wurde bei 8 Ratten nach Katheterisierung der Femoralgefäße in Halothan-Lachgas-Narkose und einer Aufwachphase von drei Stunden Blut isovolämisch ausgetauscht gegen Erythrozyten, aufgeschwemmt in einer Hämoglobinlösung (OxyglobinTM, Biopure Corp. USA, Hb 13 g/dL, P₅₀ 53 mm Hg). Erythrozyten für die ersten 10 ml der Erythrozytensuspension wurden aus dem Blut von Spenderratten gewonnen, weitere Erythrozyten aus dem beim Blutaustausch gewonnenen Blut. Der Blutaustausch wurde fortgeführt bis eine Bluthämoglobinkonzentration über 19 g/dL erreicht worden war (Gruppe Hyperhämoglobinämie: Supranormaler Hämoglobingehalt, normaler Hämatokrit). Anschließend wurde die mittlere Hirndurchblutung mittels der Jodantipyrinmethode (2) und zur Berechnung des zerebralen Sauerstoffangebots (mittlere Hirndurchblutung x Blutsauerstoffgehalt) unmittelbar vorher der Blutsauerstoffgehalt gemessen. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe von 8 Versuchstieren, bei denen nach Katheterisierung der Femoralgefäße kein Blutaustausch durchgeführt worden war (Gruppe normaler Hämoglobingehalt, normaler Hämatokrit). Da freies Hämoglobin in der Blutzirkulation die Hirndurchblutung möglicherweise durch Bindung von Stickstoffmonoxid vermindert (3), wurde bei weiteren 8 Tieren das Blut mit derselben Hämoglobinlösung, wie sie beim Blutaustausch verwendet worden war, auf einen Hämatokrit von 30 % und einen normalen Hämoglobingehalt hämodiluiert (Gruppe normaler Hämoglobingehalt, erniedrigter Hämatokrit). Statistisch wurden die Meßergebnisse mittels ANOVA und *t*-Tests mit Bonferroni Korrektur verglichen und als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

Ergebnisse

Der Hämatokrit, die Hauptdeterminante der Blutviskosität, war im Blut der Tiere mit erhöhtem Hämoglobingehalt (Hyperhämoglobinämiegruppe, Hb 19,9 ± 0,6 g/dL) identisch mit dem Hämatokrit im Blut der Tiere der Kontrollgruppe (Hb 15,5 ± 0,4 g/dL). Der Hämoglobingehalt im Blut der hämodiluierten Tiere (14,8 ± 1,0 g/dL) unterschied sich nicht signifikant von dem des Blutes der Tiere aus der Kontrollgruppe. Die mittlere Hirndurchblutung in der Hyper-

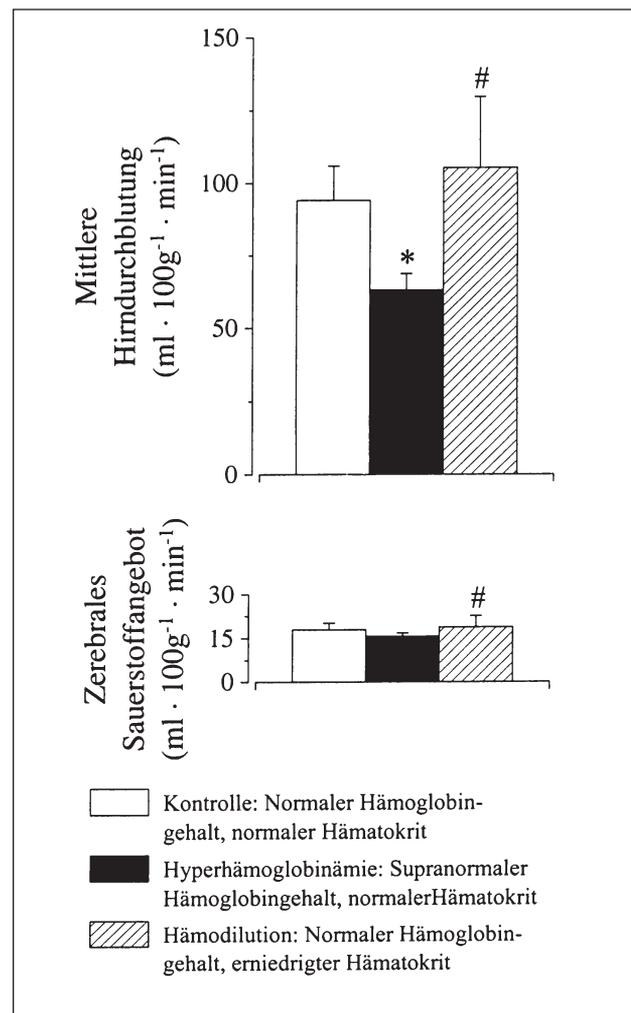


Abbildung: Hirndurchblutung und zerebrales Sauerstoffangebot unter unterschiedlichem Bluthämoglobingehalt und unterschiedlichem Hämatokrit.

* $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe; # $p < 0,05$ vs. Hyperhämoglobinämiegruppe.

hämoglobinämiegruppe war niedriger als in der Kontroll- und der Hämodilutionsgruppe (Abb.) Dagegen konnte kein Unterschied beim zerebralen Sauerstoffangebot zwischen Hyperhämoglobinämie- und Kontrollgruppe beobachtet werden, lediglich ein kleiner Unterschied zwischen Hyperhämoglobinämie- und Hämodilutionsgruppe.

Interpretation

Eine um 33% erniedrigte Hirndurchblutung bei unvermindertem zerebralen Sauerstoffangebot in der Gruppe mit supranormalem Hämoglobingehalt des Blutes belegt, daß ähnlich wie unter anämischen Bedingungen die Hirndurchblutung auch bei einem supranormalem Hämoglobingehalt

des Blutes von der Anpassung der Sauerstoffversorgung an den Sauerstoffbedarf des Hirngewebes reguliert wird. Die verminderte Hirndurchblutung in der Hyperhämoglobinämiegruppe kann keine Folge einer Bindung von Stickstoffmonoxid an freies Hämoglobin sein, da eine Hämodilution mit derselben Hämoglobininlösung unter Erhalt eines normalen Bluthämoglobingehalts nicht zu einer ähnlichen Erniedrigung der Hirndurchblutung führte. Weiter kann geschlossen werden, daß der von dem im Blut gelösten Hämoglobin transportierte Sauerstoff zur Sauerstoffversorgung des Hirngewebes beigetragen hat.

Literatur

1. *Kuschinsky W*: Coupling of function, metabolism and blood flow in the brain. *New Physiol Sci* 2 (1987) 217-220
2. *Sakurada O, Kennedy C, Jehle J, Brown JD, Carbin GL, Sokoloff L*: Measurement of local cerebral blood flow with iodo [¹⁴C] antipyrine. *Am J Physiol* 234 (1978) H59-H66
3. *Ulatowski JA, Bucci E, Nishikawa T, Razynska A, Williams MA, Takeshima R, Traystman RJ, Koehler RC*: Cerebral O₂ transport with hematocrit reduced by cross-linked hemoglobin transfusion. *Am J Physiol* 270 (1996) H466-H475.

Erythromycin-Behandlung 6 bzw. 12 Std. vor globaler zerebraler Ischämie verbessert funktionelles Outcome und neuronales Überleben in vulnerablen Hirnregionen bei der Ratte: "chemisches Präkonditionieren" mittels eines aus der klinischen Routine bekannten Pharmakons

A. M. Brambrink¹, K. Diehl² und Ol. Kemp ski²

¹ Klinik für Anästhesiologie und

² Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Fragestellung

In zurückliegenden Untersuchungen beobachteten wir bei Ratten nach einmaliger Vorbehandlung mit einer subletalen Dosis des Mitochondriengifts 3-Nitropropionsäure (3-NPA) eine erhöhte Toleranz vulnerabler Hirnregionen gegenüber globaler zerebraler Ischämie ("chemisches Präkonditionieren") (1). Weitere Untersuchungen zeigen eine differenzielle Gen- bzw. Proteinexpression nach 3-NPA in Richtung auf ein Überwiegen spezifisch anti-apoptotischer Mechanismen (2). Da die systemische Gabe von 3-NPA nicht für den klinischen Einsatz am Patienten geeignet ist, interessiert uns, eine sichere Technik zur "chemischen Präkonditionierung" zu entwickeln: Seit langem ist bekannt, daß bestimmte Antibiotika, wie z. B. Erythromycin den mitochondrialen Energiehaushalt beeinflussen (3). Wir untersuchten daher, ob Ratten nach Erythromycin-Vorbehandlung eine ähnliche Toleranz gegenüber globaler Hirnischämie aufweisen, wie zuvor nach Gabe von 3-NPA beobachtet.

Methodik

Mit Zustimmung der regionalen Ethikkommission für Tierschutzfragen (Bezirksregierung Rheinhessen-Pfalz, D-67433 Neustadt) wurden anästhesierte (Chloralhydrat, Induktion: 380 mg / kg KG, Erhaltungsdosis: 38 mg / kg KG / h, intraperitoneal (i.p.)) und kontrolliert beatmete Wistar-Ratten (220-300g KG, n=48) einer 15-minütigen globalen Vorderhirnischämie ausgesetzt (bilateraler Karotisverschluss + arterieller Mitteldruck = 35 mmHg). Während des Insults und der frühen Erholungsphase (90 Min.) wurden der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) sowie das EEG registriert (chlorierte Silberelektroden, somatosensorischer Neokortex). Der rCBF wurde über einer Fläche von 1,5 cm² mittels Laser-Doppler-Flow gemessen (computergesteuerte "Scanning-Technik", 30 Punkte). Das langfristige Outcome wurde über einen Zeitraum von 7 Tagen regelmäßig überprüft. Erfasst wurden der klinische Status, Körpergewicht, Futter- und Wasserverbrauch sowie das neurologische Defizit mittels eines speziellen Scores (Hirnstammfunktionen, Sensorik, Verhalten, 0-100 Punkte). Nach 7 Tagen wurden die

Tiere transkardial perfundiert (4% gepuffertes Paraformaldehyd) und das Gehirn für die abschließende histopathologische Auswertung aufgearbeitet (Paraffinschnitte (4µm), Hämatoxylin/Eosin- und Luxol-Fast-Blue-Färbung). Lichtmikroskopisch wurde die Anzahl der überlebenden Neurone in den Hippocampusregionen CA1, CA2, CA3, CA4 sowie im parietalen Neokortex ausgezählt. Morphologische Zeichen wie z.B. Zellkernpyknose, Vakuolenbildung oder geschrumpftes Zytoplasma galten als Hinweise für nicht mehr vorhandene neuronale Vitalität.

Im ersten Studienteil erhielten die Tiere randomisiert 6 Stunden vor dem Insult eine Injektion Erythromycin (25 mg / kg KG, i.m., n=12) bzw. eine entsprechende Menge an Trägerlösung (isotone Kochsalzlösung, unbehandelte Kontrollen, n=12). Im zweiten Studienteil wurden die Tiere in gleicher Weise, jedoch 12 Stunden vor Hirnischämie behandelt (n=24). Weitere Tiere wurden scheinoperiert (keine Ischämie, n=6) bzw. dienten vollständig unbehandelt als Referenz für die histopathologische Untersuchung (n=5). Mittels Varianzanalyse (ANOVA) bzw. Student-t-Test wurden die Daten auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (Signifikanzniveau = p<0.05).

Ergebnisse

Weder die physiologischen Variablen (Temperatur, Blutgase und Hämodynamik) noch der rCBF bzw. das EEG waren beeinflusst durch die Vorbehandlungsstrategie. Ebenso ergaben sich in Bezug auf klinischen Status, Gewichtsverlauf bzw. Nahrungsaufnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen. Dagegen zeigten sich Unterschiede in Bezug auf die neurologische Funktion. Zwar wies der Gesamtdefizitscore keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen auf, jedoch erreichten Erythromycin-behandelte Tiere in den Items "Aktivität" und "Orientierung" signifikant bessere Punktwerte, unabhängig vom Vorbehandlungs-/Ischämie-Intervall. Dagegen zeigten NaCl-vorbehandelte Tiere ein ausgeprägtes Verhaltensdefizit während der gesamten Beobachtungszeit.

Abstracts

Die histopathologische Untersuchung ergab korrespondierende Befunde: In beiden Studienabschnitten resultierte nach dem Insult in der Ischämie-vulnerablen Hippocampus-region CA1 ein Nervenzellverlust von ca. 80% mit NaCl-Vorbehandlung, während nach Erythromycin etwa doppelt soviel Zellen überlebten (* = $p < 0,05$; Tabelle 1). Die Nervenzellverluste im ebenfalls vulnerablen parietalen Neocortex waren insgesamt geringer (33% nach NaCl) und gleichfalls reduziert nach Erythromycin-Vorbehandlung; in dieser Region waren die Unterschiede zwischen den Gruppen jedoch statistisch nicht signifikant.

Interpretation

Die Daten belegen einen Einfluß des Makrolid-Antibiotikums Erythromycin auf die neuronale Toleranz gegenüber experimenteller globaler Hirnischämie bei Ratten. Daher kann der adjuvante Einsatz bestimmter Antibiotika während experimenteller Ischämie/Reperfusion sowohl Versuchsergebnisse als auch Schlussfolgerungen über zugrunde liegende Mechanismen beeinflussen. Andererseits könnte die Behandlung mit Erythromycin oder vergleichbaren Substanzen eine erfolversprechende und sichere neuroprotektive Strategie darstellen, wenn eine zerebrale Durchblutungsstörung bevorsteht, wie z. B. bei Eingriffen in der Herz-, Thoraxchirurgie bzw. der Neurochirurgie. Weitere Untersuchungen müssen die molekularen Mechanismen der Toleranzinduktion durch Erythromycin klären.

Tabelle 1: Überlebende Neurone in CA1

| Intervention | NaCl (n=24) | Erythromycin (n=24) |
|-----------------------------|-------------|---------------------|
| 6 Std. vor Ischämie (n=24) | 13±12 | 34±25 * |
| 12 Std. vor Ischämie (n=24) | 20±19 | 44±23 * |
| Scheinoperation (n=6) | 82±12 | |
| Keine Behandlung (n=5) | 76±8 | |

Literatur

1. Brambrink AM, Noppens R, Dick WF, Heimann A, Kempfski O: 3-nitropropionic acid (3-NPA) induces tolerance against global brain ischemia in rats. Soc Neurosci Abstr 24 (1998) 253
2. Brambrink AM, Noga H, Astheimer A, Heimann A, Kempfski O: Tolerance inducing dose of 3-nitropropionic acid modulates bcl-2 and bax balance in the rat brain: potential mechanism of chemical preconditioning. J Cereb Blood Flow Metab, 20 (2000) 1425-1436
3. Huber R, Kasischke K, Ludolph AC, Riepe MW: Increase of cellular hypoxic tolerance by erythromycin and other antibiotics. Neuroreport 10 (1999) 1543-1546.

Einfluß des α 2-Agonisten Dexmedetomidin und des Glutamat-Antagonisten S(+)-Ketamin auf die Expression Apoptose-regulierender Proteine nach inkompletter zerebraler Ischämie

K. Engelhard, M. Bachl, E. Eberspächer, C. Werner, E. Hilt¹, P. Hutzler² und E. Kochs

¹ Klinik für Anaesthesiologie und Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar

² Institut für Pathologie der GSF, München

Fragestellung

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, daß sowohl der α 2-Agonist Dexmedetomidin als auch der NMDA-Antagonist S(+)-Ketamin eine dosisabhängige Reduktion des neurologischen Defizits und der Nekrosezone nach inkompletter zerebraler Ischämie und Reperfusion herbeiführen (1, 2). Bisher ist unklar, welche Rolle die Synthese Apoptose-assoziiierter Proteine bei der Vermittlung dieser Neuroprotektion spielt. Die vorliegende Studie untersucht daher den Einfluß von Dexmedetomidin und S(+)-Ketamin auf die Expression des pro-apoptotischen Proteins Bax sowie des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2 nach inkompletter zerebraler Ischämie an Ratten (3).

Methodik

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern wurden 32 nüchterne männliche Sprague-Dawley Ratten anästhesiert, intubiert und mit 1,5 Vol% Isofluran in einem N₂O/O₂-Gemisch (FiO₂=0,33) beatmet. Die rechte A. und V. femoralis und die rechte V. jugularis wurden katheterisiert. Die lokale Hirndurchblutung wurde über beiden Hemisphären mittels Laser-Doppler-Sonden gemessen. Während der gesamten Untersuchung wurden die perikranielle Temperatur, die arteriellen Blutgase und der arterielle pH konstant gehalten. Nach

Abschluß der Präparation wurde die Gabe von Isofluran abgebrochen und die Tiere randomisiert einer der vier folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt. Gruppe 1 (n=8, Kontroll-Gruppe): 25 µg/kg/h Fentanyl und N₂O/O₂ (FiO₂=0,33); Gruppe 2 (n=8, Dexmedetomidin): 25 µg/kg/h Fentanyl, N₂O/O₂ (FiO₂=0,33) und 100 µg/kg Dexmedetomidin i.p. 30 min vor Ischämie; Gruppe 3 (n=8, S(+)-Ketamin): 1,0 mg/kg/min S(+)-Ketamin und Raumluft/O₂ (FiO₂=0,33); Gruppe 4 (n=8, Scheinversuch): 25 µg/kg/h Fentanyl und N₂O/O₂ (FiO₂=0,33) ohne zerebrale Ischämie. Die inkomplette zerebrale Ischämie wurde durch hämorrhagische Hypotension (arterieller Mitteldruck=30-35 mmHg) in Kombination mit Okklusion der rechten A. carotis über 30 min herbeigeführt. Als Endpunkt der zerebralen Ischämie wurde eine 70 %-ige Reduktion der ipsilateralen zerebralen Perfusion definiert. Vier Stunden nach Beendigung der inkompletten zerebralen Ischämie wurden die Gehirne entnommen und bei -70 °C eingefroren. In 7 µm Hirnschnitten wurden die Apoptose-regulierenden Proteine Bax und Bcl-2 mittels Immunfluoreszenz angefärbt. Die Färbung wurde mit einem konfokalen Lasermikroskop dargestellt und die Intensität von Bax und Bcl-2 im Hippocampus ausgewertet. Aus zwei 90 µm Schnitten wurden Proben für die Western blot-Analyse gewonnen, um semiquantitativ die Menge der Proteine Bax und Bcl-2 zu bestimmen. Die statistische Ana-

lyse erfolgte mittels Zweifach-ANOVA in Kombination mit einer Posthoc-Analyse nach Scheffe. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Die Immunfluoreszenz- und Western blot-Analyse ergaben, daß das Apoptose-fördernde Protein Bax in der Kontroll-Gruppe im Vergleich zu den mit Dexmedetomidin oder S(+)-Ketamin behandelten Tieren und im Vergleich zur Scheinversuch-Gruppe mehr als doppelt so stark exprimiert war (Abb. 1). Weiterhin ergab die Immunfluoreszenz-Analyse, daß das anti-apoptische Protein Bcl-2 unter Dexmedetomidin im Vergleich zur Kontroll- und Scheinversuch-Gruppe vermehrt exprimiert wurde (Abb. 1), während für S(+)-Ketamin ein solcher Anstieg nicht nachgewiesen werden konnte.

Interpretation

Vier Stunden nach zerebraler Ischämie wird das pro-apoptische Protein Bax im Hippocampus vermehrt exprimiert. Diese durch die Ischämie induzierte Zunahme von Bax konnte durch Dexmedetomidin und S(+)-Ketamin unterdrückt werden. Im Gegensatz hierzu wurde das Protein Bcl-2, das als Gegenspieler des Bax-Proteins den programmierten

Zelltod inhibiert, durch Dexmedetomidin im Vergleich zur Kontroll- und Scheinversuch-Gruppe vermehrt exprimiert. Während in früheren Untersuchungen die Neuroprotektion durch Dexmedetomidin oder S(+)-Ketamin einer Sympathikolyse oder der Blockade von NMDA-Rezeptoren zugeschrieben wurde, zeigen die vorliegenden Ergebnisse, daß "Anästhetika" ihre neuroprotektive Wirkung auch durch Eingriff in die Regulation von pro- und anti-apoptischen Proteinen entfalten können.

Literatur

1. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat *Anesthesiology* 75 (1991) 328-332
2. Reeker W, Werner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E: High-dose S(+)-ketamine improves neurologic outcome following incomplete cerebral ischemia in rats *Can J Anesth* 47 (2000) 572-578
3. Isemann S, Stoll G, Schroeter M, Krajewski S, Reed JC, Bähr M: Differential regulation of Bax, Bcl-2, and Bcl-X proteins in focal cortical ischemia in the rat *Brain Pathology* 8 (1998) 49-63.

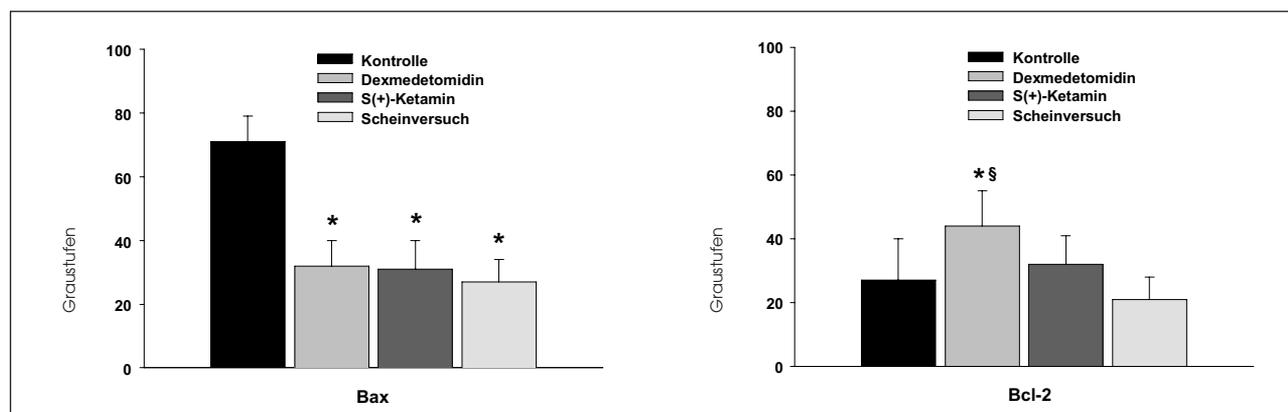


Abbildung 1: Mittels Immunfluoreszenz nachgewiesene Intensität der Proteine Bax (links) und Bcl-2 (rechts) im Hippocampus (Daten entsprechen dem Mittelwert \pm Standardabweichung). *= $p < 0,025$ versus Kontroll-Gruppe; §= $p < 0,025$ versus Scheinversuch-Gruppe.

Verdampftes Perfluorhexan unterdrückt die fMLP-induzierte Lungenschädigung an der isoliert perfundierten und ventilierten Kaninchenlunge

J.-U. Bleyl, A. Heller, M. Heintz, M. Ragaller, D. M. Albrecht und T. Koch

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU-Dresden, Dresden

Fragestellung

Die Verdampfung von Perfluorkarbonen (PFC) stellt ein neues Applikationsverfahren für Perfluorkarbonate dar. In einem ersten experimentellen Versuchsansatz konnte eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung sowie der mechanischen Lungenfunktion im Ölsäure-induzierten akuten Lungenversagen am Schaf erzielt werden (1). Ziel war nun die differenzierte Untersuchung der Wirkung von verdampftem Perfluorhexan (PFH) auf den pulmonalen Vasotonus, die Ödembildung, sowie die pulmonale Mediatorfreisetzung

an der isoliert perfundierten und ventilerten Kaninchenlunge.

Methodik

Nach Genehmigung durch das Regierungspräsidium Dresden wurden 14 Kaninchenlungen entnommen, an einer elektronischen Wägezelle suspendiert und über einen in der Pulmonalarterie liegenden Katheter mit Krebs Henseleit Puffer perfundiert. Die maschinelle Beatmung (900C, Siemens-Elementa, Solna, Schweden) erfolgte mit einem

Abstracts

Tidalvolumen von 8 ml/kg, einer Atemfrequenz von 25 pro Minute und einem PEEP von 1-2 cm H₂O, wobei der Atemluft 4 Vol.% CO₂ zur pH-Regulation des Perfusats beigemischt wurden. Nach Randomisierung erhielten sieben Lungen (PFH-Gruppe) kontinuierlich 18 Vol.% PFH-Dampf über einen Zeitraum von 105 Minuten. 15 Minuten nach Beginn der PFH-Applikation erfolgte die Stimulation der Leukozyten durch die Gabe von formyl-L-Methionyl-L-Leucyl-L-Phenylalanin (fMLP, Sigma, Deisenhofen) in einer Konzentration von 10⁻⁸ M. Die Kontrolllungen (Kontrolle) erhielten lediglich 10⁻⁸ M fMLP. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP), das Lungengewicht und der inspiratorische Spitzendruck (P_{max}) wurden kontinuierlich gemessen. Perfusatsproben zur Bestimmung von Thromboxan B₂ (TXB₂) wurden vor (t_{Basis}), sowie 5, 15, 30, 60 und 90 Minuten nach fMLP-Gabe entnommen. TXB₂ wurde mittels ELISA im Intervall bestimmt. Die statistische Auswertung zwischen den Gruppen erfolgte durch Bonferroni-adjustierte t-Tests. Ein p < 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± SEM angegeben.

Ergebnisse

Die fMLP Stimulation führte zu einem Anstieg des mPAP (t_{Basis}: 15 ± 3 mmHg; Δ 6,48 ± 2,2 mmHg/min) in der Kontrolle, während der mPAP (t_{Basis}: 14 ± 2 mmHg; Δ 0,07 ± 0,04 mmHg/min) der PFH-Gruppe beinahe unverändert blieb (p < 0,05). Die Ödembildung wurde in der PFH-Gruppe (t_{Basis}: 43,5 ± 7 g; Δ 0,04 g/min) beinahe vollständig unterdrückt, während es in der Kontrollgruppe zu einer Zunahme des Lungengewichts (t_{Basis}: 44,1 ± 4 g; Δ 2,9 ± 0,7 g/min) kam (p < 0,01). Des Weiteren fand sich ein signifikant geringerer An-

stieg des P_{max} in der PFH-Gruppe (t_{Basis}: 13,6 ± 2,3 cmH₂O; Δ 0,01 cmH₂O/min) im Vergleich zur Kontrolle (t_{Basis}: 12 ± 2 cmH₂O; Δ 1,62 ± 0,5 cmH₂O/min) (p < 0,01). Auch bei der Thromboxanfreisetzung fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Δ 104 ± 63 pmol/min PFH-Gruppe vs. Δ 15746 ± 4486 pmol/min Kontrolle; p < 0,05).

Interpretation

Verdampftes Perfluorhexan unterdrückt die fMLP-induzierte Lungenschädigung in der isoliert perfundierten und ventilerten Lunge. Protektive Effekte von PFC, die bislang nur während der vollständigen und partiellen Flüssigkeitsbeatmung beobachtet wurden, sind somit nicht abhängig von der flüssigen Applikationsform, sondern können auch mit PFH-Dampf erzielt werden (2, 3).

Literatur

1. Bleyl, J.-U., Ragaller, M., Tschö, U., Regner, M., Kanzow, M., Hübler, M., Rasche, S., Albrecht, D.M.: Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 91 (1999) 461-469
2. Rotta TA, Steinhorn DM: Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury. *Crit Care Med* 26 (1998) 1707-1715
3. Varani J, Hirschl RB, Dame M, Johnson K: Perfluorocarbon protects lung epithelial from neutrophil-mediated injury in an in vitro model of liquid ventilation therapy. *Shock* 6 (1996) 339-344.

Einfluß von Perfluorhexan-Dampf auf die Verteilung von Ventilation und Perfusion in einem Modell des akuten Lungenschadens

M. Hübler¹, J. E. Souders², M. P. Hlastala², C. Schimmel², J. U. Bleyl¹ und D. M. Albrecht¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Dresden

² School of Medicine, University of Washington, Seattle, USA

Fragestellung

Flüssige Perfluorkarbone (PFC) verbessern den Gasaustausch und die Lungenfunktion in verschiedenen Modellen eines akuten Lungenschadens. Über ähnliche, positive Effekte von verdampftem PFC wurde kürzlich berichtet (1). Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluß von verdampftem PFC in der Ölsäure-geschädigten Schaflunge näher zu untersuchen.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurde bei neun Schafen (Gewicht 18,2-33,6 kg) ein Lungenschaden durch Injektion von Ölsäure herbeigeführt. Die Tiere wurden in Bauchlage kontrolliert beatmet (FiO₂: 1.0; PEEP: 5 cm H₂O; I:E 1:1; AF: 26min⁻¹; V_T: 12 mlkg⁻¹). Nach Randomisierung wurden vier Tiere 30 min lang mit 20 Vol.% verdampftem Perfluorhexan (PFH) behandelt. Fünf Tiere dienten als Kontrolle. Die Verdampfung erfolgte durch einen modifizierten Isofluran-Verdampfer. Die Wirkungen auf die Ventilation (V_A) und auf die Perfusion (Q) wurde mit der Multiple-Inert-Gas-Elimination-Technique (MIGET), die Veränderung des relativen pulmonalen Blutflusses (Q_{rel}) mit fluoreszierenden 15µm-Microspheres (2) untersucht. Statistische Auswertung erfolgte mit dem zweiseitigen t-Test für

unverbundene Stichproben und mit GLM-Statistik (SPSS 9.0.0, Chicago, USA). Als signifikant wurde p < 0.05 betrachtet.

Ergebnisse

PFH-Dampf führte zu einem Anstieg aller Parameter der V_A- und Q-Heterogenität:

Die Injektion von Ölsäure führte in beiden Gruppen zu einer Umverteilung von Q_{rel} von Lungenarealen mit initial hohem zu Arealen mit initial niedrigem Blutfluß. In der Kontrollgruppe kam es anschließend zu einer Umverteilung von Q_{rel} von abhängigen, ventralen zu nicht-abhängigen, dorsalen Arealen, während die räumliche Verteilung von Q_{rel} in der Therapiegruppe unverändert blieb (p=0.048).

Interpretation

PFH-Dampf führt in der Ölsäure-geschädigten Lunge zu einer Zunahme an V_A L- und Q L-Heterogenität. Diese Heterogenitätszunahme ist unabhängig von Shunt und Totraumventilation, wie die Analyse der Streuungsindices zeigt (3). Die fehlende Umverteilung von Q lassen einen Masseneffekt von PFH als unwahrscheinlich erscheinen. Die Ergebnisse sind konform mit der oberflächenaktiven

Tabelle: Veränderung von P_{cO_2} , Shunt und der Heterogenitätsparameter P_{cO_2} war signifikant höher in der PFH-Gruppe, der Shunt aufgrund der großen Streuung nur im zeitlichen Verlauf ($p=0.007$)

| | | Schädigung (t_0) | 30 min nach t_0 | 60 min nach t_0 | 120 min nach t_0 | p-Wert |
|---------------------|-------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------|
| P_{cO_2} | Kont. | 102 ± 42 | 71 ± 21 | 65 ± 18 | 57 ± 18 | 0.02 |
| (mmHg) | PFH | 129 ± 53 | 158 ± 101 | 291 ± 176 | 338 ± 187 | |
| O_2 -Shunt | Kont. | 36 ± 7 | 52 ± 10 | 52 ± 13 | 62 ± 22 | 0.15 |
| (%) | PFH | 34 ± 13 | 36 ± 26 | 34 ± 31 | 28 ± 25 | |
| (α -A)D | Kont. | 0.24 ± .16 | 0.40 ± .15 | 0.49 ± .29 | 0.47 ± .21 | 0.002 |
| area | PFH | 0.51 ± .46 | 1.11 ± .32 | 1.09 ± .36 | 1.03 ± .12 | |
| E(α -A)D | Kont. | 0.13 ± .10 | 0.21 ± .11 | 0.25 ± .16 | 0.23 ± .13 | 0.03 |
| area | PFH | 0.32 ± .30 | 0.54 ± .22 | 0.52 ± .18 | 0.50 ± .13 | |
| R(α -A)D | Kont. | 0.09 ± .05 | 0.20 ± .10 | 0.24 ± .14 | 0.24 ± .11 | 0.001 |
| area | PFH | 0.19 ± .17 | 0.57 ± .17 | 0.57 ± .20 | 0.53 ± .17 | |
| DISP ^{R+E} | Kont. | 6.7 ± 4.3 | 10.4 ± 3.6 | 12.3 ± 6.8 | 13.2 ± 6.0 | 0.006 |
| | PFH | 12.8 ± 10.9 | 27.4 ± 11.6 | 27.5 ± 11.6 | 25.7 ± 4.5 | |
| DISP ^E | Kont. | 3.8 ± 2.7 | 5.9 ± 2.4 | 7.1 ± 4.0 | 6.9 ± 4.1 | 0.02 |
| | PFH | 8.6 ± 7.8 | 15.4 ± 6.3 | 15.3 ± 6.1 | 14.5 ± 3.1 | |
| DISPR* | Kont. | 3.5 ± 2.0 | 5.7 ± 2.6 | 6.7 ± 3.9 | 7.8 ± 3.4 | 0.008 |
| | PFH | 5.7 ± 4.5 | 15.7 ± 6.0 | 16.3 ± 7.6 | 14.8 ± 5.1 | |

Abkürzungen: (α -A)D = Fläche der arterio-alveolären Differenz; E = Exkretionsanteil; R = Retentionsanteil; DISP = Streuungsindex

Substanzeigenschaft des PFH als ein Wirkungsmechanismus. Diese verhindert eine Atelektasenbildung von präkollaptischen Alveolen. Es kommt im zeitlichen Verlauf zu einer physiologischen Heterogenität, wodurch das Matching von V_A und Q und der Gasaustausch verbessert wird.

Literatur

1. Bleyl JU, Ragaller M, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Hübler M, Rasche S, Albrecht DM: Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 91(1999) 461

2. Hübler M, Souders JE, Shade ED, Hlastala MP, Polissar NL, Glenn RW: Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of relative blood flow in severely injured lungs. *J Appl Physiol* 87 (1999) 2381

3. Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, Saltzman HA, Wagner PD: Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 58 (1985) 978.

Die Arbeit wurde unterstützt durch die DFG-Stipendien HU 818/1-1 und HU 818/2-1 sowie durch die National Heart, Lung, and Blood Institute Grants HL-12174 und HL-24163.

Die intratidale Compliance-Volumen-Kurve als Grundlage für die Anpassung des PEEP

Untersuchungen an isolierten Kaninchen-Lungen

G. Hermle, G. Mols, A. Zügel, K. Geiger und J. Guttman

Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

Fragestellung

Unzureichende Rekrutierung oder alveoläre Überdehnung können die beatmete Lunge schädigen (1). Beides sollte

durch eine individuelle Einstellung der Beatmungsparameter vermieden werden können (2). In einer vorherigen Studie (3) wurde gezeigt, daß eine bogenförmige intratidale

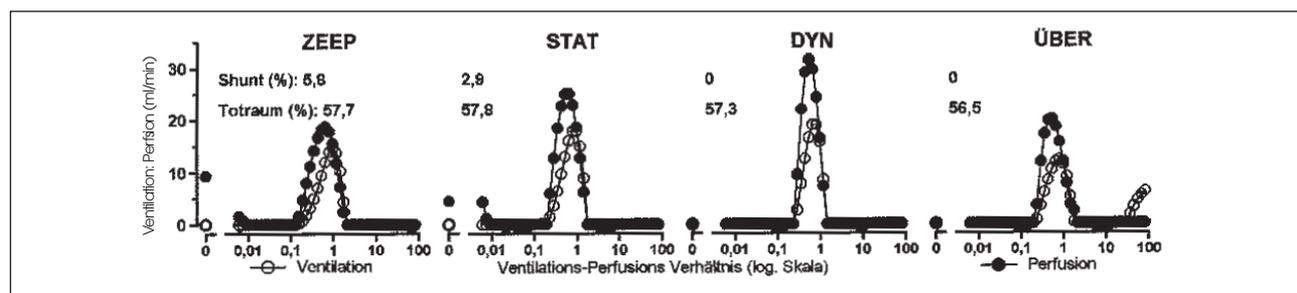


Abbildung 1: V_A/Q -Verteilung.

Abstracts

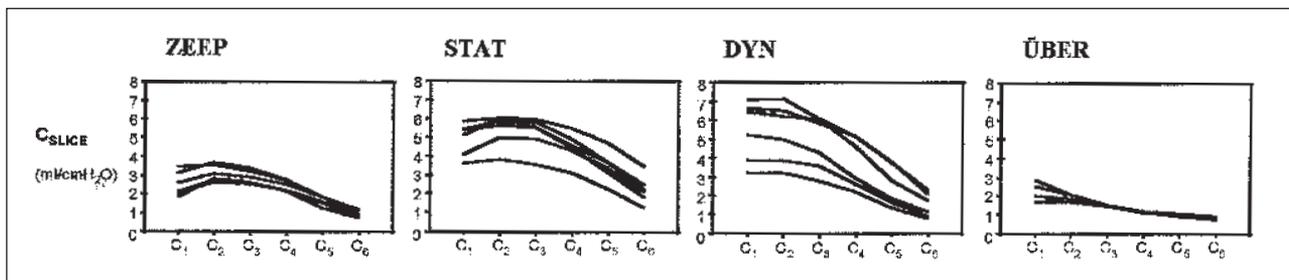


Abbildung 1: Intratidale C_{SLICE} -Kurve jeder Lunge nach 120 min. Bei ÜBER mußten zwei Experimente wegen Luftleckagen vorzeitig abgebrochen werden.

Tabelle 1: Median und 25.-75. Perzentil. \dot{Q}_{Shunt} , Shunt; $\dot{V}_{A\text{Hoch}}$, Ventilation von Arealen mit hohem \dot{V}_A / \dot{Q} -Verhältnis

| | | ZEEP | | STAT | | DYN | | ÜBER | |
|------------------------|----------|------|---------------------------|------|--------------------------|-----|--------------------|------|---------------------------|
| \dot{Q} Shunt | Ausgang: | 0,6 | (0,4-1,6) | 0,4 | (0,3-1,4) | 0,7 | (0-1,7) | 0,9 | (0-5,0) |
| | 120 min: | 4,3 | (2,6-10,5) ^{1,2} | 1,1 | (0,2-2,9) ^{1,2} | 0 | (0-0) ¹ | 0 | (0-0) ¹ |
| $\dot{V}_A\text{Hoch}$ | Ausgang: | 0 | (0-0) | 0 | (0-0) | 0 | (0-0) | 0 | (0-0) |
| | 120 min: | 0 | (0-0) | 0 | (0-0) | 0 | (0-0) | 7,1 | (3,3-10,5) ^{1,3} |

¹p<0,05 vs. Ausgang; ²p<0,05 vs. DYN und ÜBER; ³p<0,05 vs. alle.

Compliance-Volumen-Kurve (C_{SLICE} -Kurve) auf die ungenügende Rekrutierung der Lunge schließen läßt, während ein abfallender C_{SLICE} -Verlauf mit einer adäquaten Rekrutierung einherging. Ziel der vorliegenden Studie war es, diesen C_{SLICE} -Verlauf in eine neue Strategie zur Anpassung des PEEP umzusetzen und deren Effektivität mit drei weiteren Beatmungsstrategien zu vergleichen.

Methodik

Nach Anzeige beim zuständigen Regierungspräsidium wurden 24 Kaninchenlungen isoliert und perfundiert. Zunächst wurde die statische Druck-Volumen (P-V)-Kurve aufgezeichnet und die Lungen volumenkontrolliert beatmet (V_T 8 ml/kg KG; PEEP 1 cmH₂O). Danach erfolgte die Randomisierung zu einer von vier Gruppen (n = 6 pro Gruppe). ZEEP: Negative Kontrolle, PEEP = 0 cmH₂O. STAT: PEEP entsprechend dem unteren Inflektionspunkt der statischen P-V Kurve. DYN: Wiederholte PEEP-Anpassung entsprechend der C_{SLICE} -Kurve. ÜBER: Überdehnung, PEEP-Erhöhung bis zu einem Plateaudruck von 20 bis 25 cmH₂O. Die Beobachtungszeit betrug 120 Minuten, nach jeweils 30 Minuten wurde der Gasaustausch mit der multiplen Inertgas-Eliminationstechnik analysiert. Die Daten wurden mit Tests nach *Friedmann*, *Kruskall-Wallis* und ggf. dem Student-*Newman-Keuls* (nicht-parametrische Version) auf Unterschiede überprüft (p<0,05).

Ergebnisse

Gasaustausch: Der Alveolarkollaps wurde bei ZEEP durch den Anstieg des Shunt und der Perfusion schlecht ventilierter Lungenareale deutlich (Tab. 1; Abb. 1). Sowohl bei STAT als auch bei DYN verbesserte sich der Gasaustausch initial.

Während die Lungen bei DYN vollständig offen blieben, war bei STAT im Verlaufe des Versuchs ein zunehmender Shunt zu beobachten. Auch bei ÜBER waren die Lungen vollständig rekrutiert, jedoch fanden sich zusätzlich Areale mit hohem \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis.

Atemmechanik: Der Verlauf der PEEP-Anpassung in den Gruppen ist der Tabelle 2 zu entnehmen. Bei ZEEP und STAT zeigte sich bei inadäquater Rekrutierung eine bogenförmige C_{SLICE} -Kurve (Abb. 2). Das Zielkriterium einer abfallenden C_{SLICE} -Kurve wurde bei DYN erfüllt. Der horizontale, sehr niedrige C_{SLICE} -Verlauf bei ÜBER ist atemmechanisch als Überdehnung zu werten.

Interpretation

Der intratidale C_{SLICE} -Verlauf reflektiert den Rekrutierungszustand der Lungen und bietet in diesem Modell eine rationale Basis zur individuellen Anpassung des PEEP. Der Effekt der Beatmung auf die Lungen kann nichtinvasiv und kontinuierlich überwacht werden.

Literatur

1. *Dreyfuss D, Saumon G:* Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294-323
2. *Brochard L, Roudot-Thoraval F, et al.:* Tidal volume reduction for prevention of VILI in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-1838
3. *Mols G, Hermle G, et al.:* Volume-dependent compliance and ventilation-perfusion mismatch in surfactant-depleted rabbit lungs. *Crit. Care Med.* 2001; 29:144-151.

Tabelle 2: Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP): Median und 25.-75. Perzentil

| | | Ausgang | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|-------------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| PEEP (mmHg) | ZEEP | 1.0 (1.0-1.1) | 0.0 (0.0-0.1) | 0.0 (0.0-0.1) | 0.0 (0.0-0.1) | 0.0 (0.0-0.1) |
| | STAT | 1.0 (1.0-1.1) | 2.0 (1.5-2.1) | 2.0 (1.5-2.1) | 1.9 (1.6-2.0) | 2.0 (1.6-2.0) |
| | DYN | 1.0 (1.0-1.1) | 3.0 (2.6-3.0) | 3.3 (2.6-3.6) | 3.3 (2.6-3.5) | 3.3 (3.0-3.6) |
| | ÜBER | 1.0 (1.0-1.1) | 5.3 (5.0-5.5) | 6.3 (5.6-7.0) | 6.5 (6.0-7.6) | 6.7 (6.5-7.5) |

Strategien der alveolären Rekrutierung im Modell der isoliert perfundierten Kaninchenlunge

G. Mols, G. Hermle, G. Fries, K. Geiger und J. Guttman

Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

Fragestellung

Atektatische Lungenbezirke können entweder durch intermittierendes Blähen oder mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) eröffnet werden. Über mögliche Interaktionen zwischen beiden Ansätzen ist wenig bekannt. Insbesondere ist unklar, ob Blähmanöver tatsächlich auch dann effektiv sind, wenn sie mit einem niedrigen PEEP kombiniert werden (1). Wir untersuchten diese Frage am Modell der isoliert perfundierten Kaninchenlunge, wobei die Verteilung von Ventilation (V_A) und Perfusion (Q) Auskunft darüber gab, ob die Lungen vollständig rekrutiert waren oder nicht.

Methodik

Nach Genehmigung durch das zuständige Regierungspräsidium wurden 28 isoliert perfundierte Lungen untersucht. Bei volumenkontrollierter Beatmung (8 ml/kg) wurde für jede Lunge eine von vier Beatmungseinstellungen (n=7 pro Gruppe) randomisiert ausgewählt und über 120 min beibehalten: 1) PEEP1: PEEP 1 cmH₂O, keine Blähmanöver. Diese Strategie diente als negative Kontrolle, da hier mit Atektasen gerechnet wurde. 2) RM-1: PEEP 1 cmH₂O + Rekrutierungsmanöver in 30-minütigen Abständen (20 cmH₂O, 30 sec). 3) RM-3: PEEP 3cmH₂O, sonst wie RM-1. 4) DYN: Kontinuierlich adaptierte PEEP-Einstellung auf der Basis der systematischen Analyse des intratidalen Compliance-Verlaufs (2), keine Rekrutierungsmanöver. Diese Strategie, die hier als Positivkontrolle diente, beruht auf dem in einer vorherigen Studie nachgewiesenen Zusammenhang zwischen intratidalem Compliance-Verlauf und Rekrutierungszustand der Lunge (3). Die V_A/Q -Verteilung wurde in 30-minütigen Abständen mittels multipler Inertgas-Eliminations-Technik (MIGET) analysiert. Die Daten wurden mit Tests nach Friedman, Kruskal-Wallis und ggf. Student-Newman-Keuls (nicht-parametrische Version) auf Unterschiede geprüft (p<0,05).

Ergebnisse

V_A/Q -Verteilung: Bei PEEP1 und RM-1 stieg die Perfusion in nicht bzw. schlecht ventilerten Lungenarealen (Q_{shunt} , Q_{low} , s. Abb. 1) im Laufe des Versuchs an, was auf die Ausbildung von Atektasen hindeutet. Im Gegensatz dazu ließen die entsprechenden Daten bei RM-3 und DYN auf nahezu vollständige alveoläre Rekrutierung schließen. In keiner Gruppe war die Ventilation von Lungenarealen mit hohem V_A/Q -Verhältnis zu beobachten.

Atemmechanik: Aus den beiden repräsentativen Originalregistrierungen in Abb. 2 ist ersichtlich, daß die pulmonale Compliance (C_{Lu}) in RM-1 nach jedem Blähmanöver stark abfiel, wohingegen sie in RM-3 auf hohem Niveau verhältnismäßig stabil blieb.

Interpretation

Blähmanöver führen nur dann zu einer dauerhaften Rekrutierung, wenn die Alveolen nachfolgend mit einem adäquat hohen PEEP stabilisiert werden. Eine differenzierte Einstellung des PEEP auf der Basis des intratidalen Verlaufs der Compliance (DYN) ist im Sinne der alveolären Rekrutierung ebenso effektiv aber weniger invasiv.

Literatur

1. Rimensberger PC, Pristine G, et al.: Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive endexpiratory pressure without augmenting lung injury. Crit. Care Med. 1999; 27:1940-1945
2. Mols G, Brandes I, et al.: Volume-dependent compliance in ARDS: proposal of a new diagnostic concept. Intensive Care Med. 1999; 25:1084-1091
3. Mols G, Hermle G, et al.: Volume-dependent compliance and ventilation-perfusion mismatch in surfactant-depleted isolated rabbit lungs. Crit. Care Med. 2001; 29:144-151.

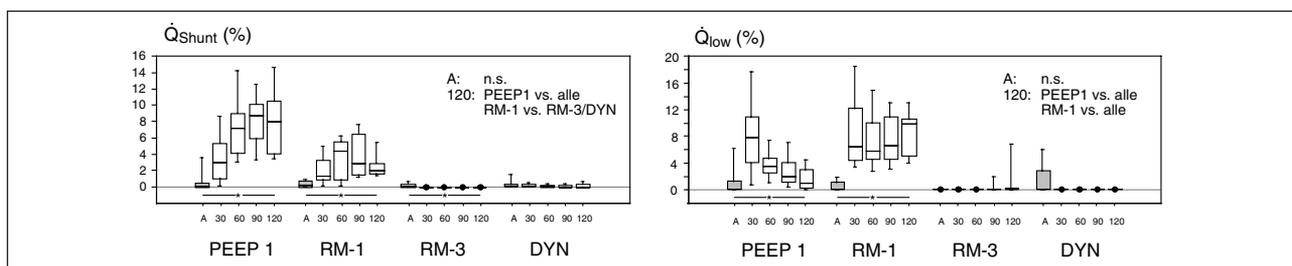


Abbildung 1: Prozentuale Perfusion in nicht oder schlecht ventilerten Lungenarealen (Q_{shunt} , Q_{low}). Signifikante Veränderungen in einer Gruppe sind mit einem Stern gekennzeichnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind für die Ausgangssituation (A) und 120 min nach Randomisierung angegeben.

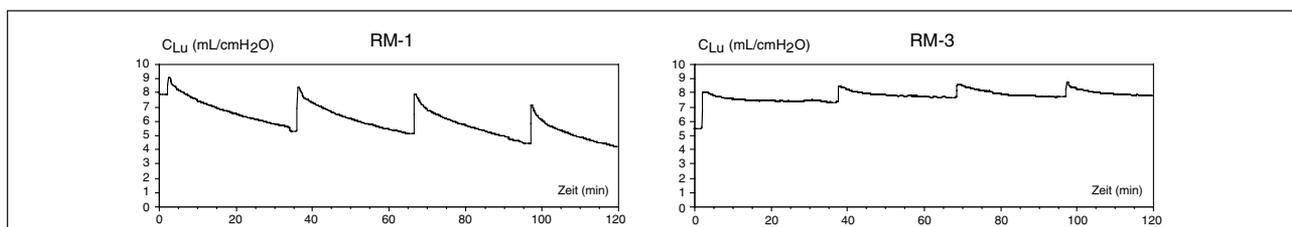


Abbildung 2: Compliance (C_{Lu}) in zwei repräsentativen Originalregistrierungen bei RM-1 und RM-3.

Vergleich von Ventilationsverteilungen gemessen mit elektrischer Impedanztomographie und Ventilationszintigraphie

J. Hinz¹, P. Neumann¹, G. Hahn¹, T. Dudykevych¹, E. Maripuu², L. G. Andersson², G. Hellige¹, H. Burchardi¹ und G. Hedenstierna²

¹ Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

² Abteilung Klinische Physiologie, Universität Uppsala, Schweden

Fragestellung

Die elektrische Impedanztomographie (EIT) ist ein bettseitiges Verfahren, das die Messung von Ventilationsverteilungen der Lunge ermöglicht (1). Eine Überprüfung mit einer Standardmethode wurde jedoch bisher nicht durchgeführt. Das Ziel dieser Studie war, die mit der EIT gemessene Ventilationsverteilung mit dem Verfahren der Ventilationszintigraphie (SPECT) (2) zu vergleichen.

Methoden

Nach positiver Begutachtung durch das örtliche Ethikkomitee wurden zwölf Schweine untersucht. Die Schweine wurden anästhesiert und tracheotomiert. Die Wahl der Beatmung erfolgte randomisiert (druckkontrollierte maschinelle Beatmung (PCV), maschinelle Beatmung mit Spontanatmung (APRV), Spontanatmung (CPAP)). Die Narkose wurde kontinuierlich mit Propofol und Remifentanyl intravenös aufrecht erhalten. Eine ventilatorische Inhomogenität wurde durch zentralvenöse Applikation von Ölsäure induziert. Nach Induzierung des Lungenschadens wurde zeitgleich die regionale Ventilation in einer vier cm dicken transversalen Schicht des Thorax mit EIT und SPECT gemessen.

Die Messung der Ventilationsverteilung mit der EIT wurde wie folgt durchgeführt: sechzehn Oberflächenelektroden wurden zwei cm oberhalb des Xiphoid äquidistant um den Thorax des Schweines geklebt und mit einem EIT-Gerät (Goe-MF, EIT-Group Göttingen, Deutschland) verbunden. Zu jeder Einzelmessung wurde nacheinander über 16 Elektrodenpaare ein Wechselstrom (50 kHz, 1,7 mA) eingespeist und über die nicht beteiligten Elektrodenpaare die resultierende Oberflächenspannungen gemessen. Die Einzelmessungen wurden mit 13 Hz durchgeführt und 1000 mal wiederholt. Mit Hilfe eines modifizierten "back-projection"-Algorithmus wurden aus den erhaltenen Oberflächenspannungen regionale Impedanzwerte im Thoraxquerschnitt berechnet. Aus den 1000 Impedanzquerschnittsbildern läßt sich die regionale Ventilation aus den Änderungen der regionalen Impedanzen bestimmen (3). Der transversale EIT-Thoraxquerschnitt wurde in 20 coronale Segmente aufgeteilt und die regionale Impedanzänderung in jedem Segment auf die Gesamt-Impedanzänderung im EIT-Thoraxquerschnitt normiert.

Die Messung der Ventilationsverteilung mit SPECT wurde auf einer Gamma-Kamera (Maxxus, General Electric Systems, Milwaukee, WI, USA) mit ^{99m}Technetium markierten Karbonteilchen (Technegas®, Tetley Medical Limited, NSW, Australia) in 64 Projektionen durchgeführt und in einer 32*32 Matrix gespeichert. Die SPECT-Bildrekonstruktion erfolgte auf einer HERMES Workstation (Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden). Durch den Vergleich des Minutenvolumens, das mit einem Pneumotachographen (Fleisch No. 2, Fleisch, Lausanne, Schweiz) und einem Differenzdruckaufnehmer (Huba Control, Würenlos, Schweiz)

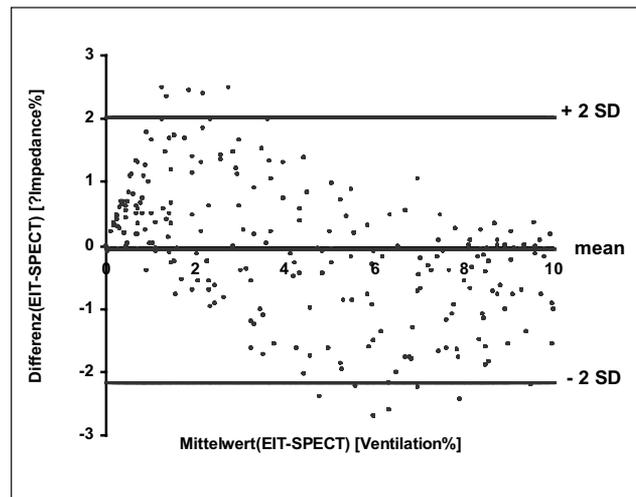


Abbildung 1: Bland-Altman-Analyse der regionalen Ventilationsverteilung in 240 regions of interests (ROI) in vier cm dicken transversalen Thoraxschichten von zwölf Schweinen

SPECT: Prozentualer Anteil der ROI gemessen mit der Ventilationszintigraphie.

EIT: Prozentualer Anteil der ROI gemessen mit der elektrischen Impedanztomographie.

bestimmt wurde und der Gesamtanzahl der radioaktiven Counts in der gesamten Lunge wurde das regionale Minutenvolumen in einer vier cm dicken transversalen Schicht in der EIT-Elektrodenebene berechnet. Der transversale SPECT-Thoraxquerschnitt wurde in 20 coronale Segmente aufgeteilt und das regionale Minutenvolumen in jedem Segment auf das Gesamt-Minutenvolumen im SPECT-Thoraxquerschnitt normiert.

Wir verglichen die prozentuale regionale Ventilationsverteilung der beiden Methoden in jedem Segment der zwölf Schweine. Die statistische Auswertung erfolgte mit der STATISTICA-Software (Statistica 5.1, StatSoft Inc, Tulsa, USA). Wir berechneten die lineare Korrelation der beiden Methoden und führten eine Bland-Altman-Analyse durch.

Ergebnisse

Wir untersuchten zwölf Schweine (Gewicht 30 ± 2 kg). Je vier Tiere atmeten CPAP bzw. wurden APRV und PCV beatmet. Der Horowitz-Index in den Beatmungsgruppen war CPAP 220 ± 47 , APRV 188 ± 24 und PCV 174 ± 67 mmHg. (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Daten belegen für die regionale Ventilationsverteilungen beider Methoden eine gute lineare Korrelation ($y=0,82x+0,73$, $R^2=0,92$) (Range 0.86-0.97). Die Grafik zeigt die Bland-Altman-Analyse aller Tiere. Sie deutet an, daß in gut ventilerten Segmenten EIT niedriger als SPECT misst, während in schlecht ventilerten Segmenten EIT höher als SPECT mißt.

Interpretation

In unserer Arbeit wird erstmalig die mit EIT gemessene Ventilationsverteilung mit einem Standardverfahren für Ventilationsverteilungen verglichen. Die Resultate belegen, daß EIT mit einer ausreichenden Genauigkeit Ventilationsverteilungen darstellt. Die beobachtete Abweichung zwischen beiden Methoden könnte darin begründet sein, daß SPECT die Ventilation durch Ablagerungen von ^{99m}Tc markierten Karbonteilchens in den großen Luftwegen und somit den gut ventilerten Arealen überschätzt (3).

Literatur

1. *Kunst PW, Vries PM, Postmus PE, Bakker J*: Evaluation of electrical impedance tomography in the measurement of PEEP-induced changes in lung volume. *Chest* 115 (1999) 1102-1106
2. *Burch WM, Sullivan PJ, Lomas FE, Evans VA, McLaren CJ, Arnot RN*: Lung ventilation studies with technetium-99m Pseudogas. *J. Nucl. Med.* 27 (1986) 842-6
3. *Hahn G, Sipinkova I, Baisch F, Hellige G*: Changes in the thoracic impedance distribution under different ventilatory conditions. *Physiol Meas.* 16 (1995) A161-A173.

Einfluß von Endothelin und Vasopressin auf den Blutdruck während Periduralanästhesie bei wachen Hunden

O. Picker, A. W. Schindler und T. W. L. Scheeren

Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Fragestellung

Der Blutdruck wird während einer hohen Periduralanästhesie, die mit vollständiger Sympathikolyse einhergeht, nach bisherigem Kenntnisstand vorwiegend stabilisiert durch endogenes Vasopressin (1). Daneben könnte Endothelin als potenter Vasokonstriktor ebenfalls zur Blutdruckstabilisierung während hoher Periduralanaesthesie beitragen, da Endothelinplasmakonzentrationen im Rahmen von Blutdruckabfällen sowohl bei Blutverlusten (2) als auch beim septischen Schock (3) anstiegen. Daher untersuchten wir, ob Endothelin im gleichen Maße wie Vasopressin den Blutdruck während Periduralanästhesie stabilisiert.

Methodik

An 6 wachen Hunden wurden im Abstand von einer Woche mit Genehmigung der Bezirksregierung insgesamt 24 Versuche in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Vasopressin (V_1)- bzw. Endothelinrezeptoren (ET_A und ET_B) wurden blockiert mit oder ohne vorhergehender Periduralanaesthesie (1 % Lidocain, 9 – 13 ml). Gleichzeitig wurden die Konzentrationen von big-Endothelin als Maß für die Aktivierung des Endothelinsystems (4) und Vasopressin

bestimmt. Verglichen wurden die Effekte der Vasopressin- bzw. Endothelin-Rezeptorblockade nach 20 min auf den Blutdruck. (Mittelwert \pm Standardfehler, $p < 0,05$, gepaarter t-Test, α -adjustiert nach Bonferroni).

Ergebnisse

Im Gegensatz zu physiologischen Kontrollbedingungen reduzierte die Vasopressin-Rezeptorblockade den Blutdruck von 87 ± 1 mmHg auf 79 ± 3 mmHg ($p < 0,05$) nur nach vorheriger Periduralanästhesie. Nach Endothelin-Rezeptorblockade hingegen fiel der Blutdruck sowohl mit als auch ohne vorhergehende Periduralanästhesie um etwa den gleichen Betrag (10 bzw. 12 mmHg) ab. Während die Vasopressinkonzentration sowohl unter Periduralanästhesie als auch nach zusätzlicher Endothelinblockade anstieg, änderte sich die Konzentration von big-Endothelin im Plasma unter keiner Intervention.

Interpretation

Endothelin stabilisiert den Blutdruck sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch bei ausgeschaltetem Sympathikus, wobei der fehlende Anstieg von big-Endothelin

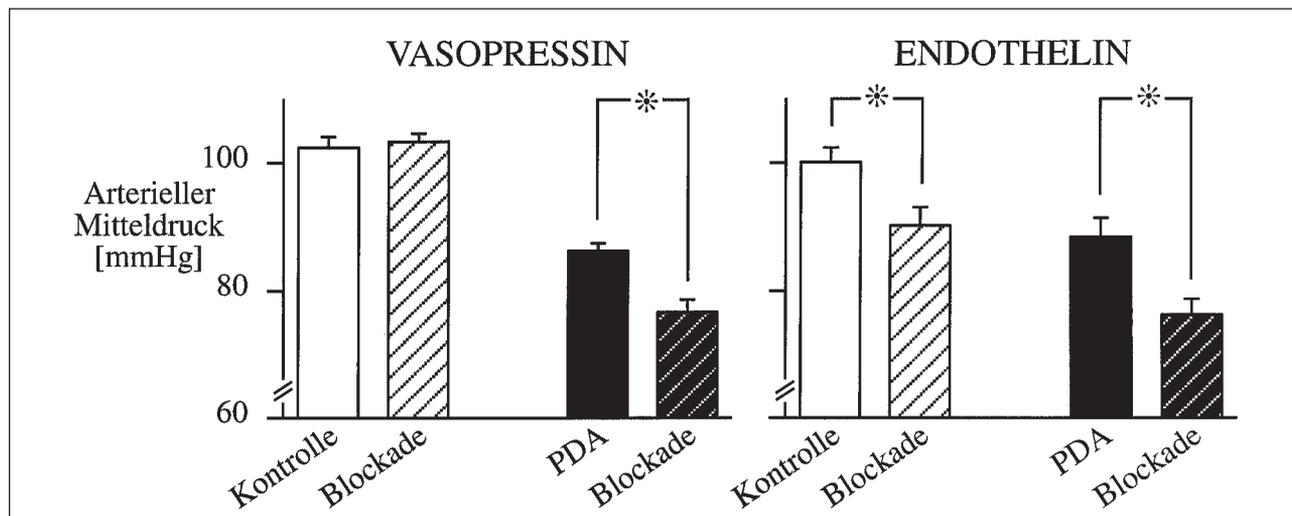


Abbildung 1

Abstracts

darauf hindeutet, daß das Endothelin-System nicht zusätzlich aktiviert wird. Im Gegensatz dazu stabilisiert Vasopressin den Blutdruck spezifisch unter Periduralanästhesie im Sinne eines Reservesystems.

Literatur

1. Peters, J., R. Schlaghecke, H. Thouet, J.O. Arndt: Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs. *Anesthesiology* 73: (1990) 694-702
2. Notarius, C.F., F. Erice, D. Stewart, S. Magder: Effect of baroreceptor activation and systemic hypotension on plasma endothelin 1 and neuropeptide Y. *Can J Physiol Pharmacol* 73: (1995) 1136-1143

3. Filep, J.G.: Role for endogenous endothelin in the regulation of plasma volume and albumin escape during endotoxin shock in conscious rats. *Br J Pharmacol* 129: (2000) 975-983

4. Plumpton, C., W. G. Haynes, D.J. Webb, A.P. Davenport: Phosphoramidon inhibition of the in vivo conversion of big endothelin-1 to endothelin-1 in the human forearm. *Br J Pharmacol* 116: (1995) 1821-1828.

Gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft SCHE 479/1-1.

Spinale pharmakologische Modulation peripherer Entzündungen

M. Syamken¹, M. K. Herbert¹, C. Lenzen¹, R. F. Schmidt² und N. Roewer¹

¹ Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

² Physiologisches Institut der Universität Würzburg

Fragestellung

Zu jeder peripheren Entzündung trägt anteilig eine neurogene Komponente (neurogene Entzündung, NE) bei, die durch Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide aus peripheren Nervenendigungen hervorgerufen wird. Hierbei spielen zwei Mechanismen eine Rolle: Der Axon-Reflex führt zur Ausbildung einer NE innerhalb des rezeptiven Feldes der nozizeptiven Affferenz. Der Dorsal-Root-Reflex ist für Effekte der NE verantwortlich, die über das rezeptive Feld hinaus gehen (1). NEs tragen vermutlich zu chronischen Schmerzsyndromen bei und sind durch nichtsteroidale Antiphlogistika nicht zu beeinflussen (2). Ziel dieser Untersuchung ist die Modulation von peripheren Entzündungen durch rückenmarksnah applizierte Opioide. Die intrathekale Gabe wäre beim Patienten eine mögliche Therapiestrategie, Entzündungen und chronische Schmerzzustände zu behandeln.

Methoden

Nach der Genehmigung durch die Regierung von Unterfranken wurden 63 männliche Sprague Dawley-Ratten untersucht, die in drei Gruppen zu je 21 Tieren mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeteilt wurden. Die Gruppe A erhielt keine Vorbehandlung, die Gruppe B wurde zur Defunktionalisierung der C-Fasern mit hochdosiertem Capsaicin (125 mg/kg KG, s.c.) systemisch vorbehandelt (3), die Gruppe C erhielt zur Kontrolle subcutane Injektionen der Vehicle-Lösung. Für den Abschlußversuch wurden die Tiere mit Phenobarbital narkotisiert und bei Hypoventilation künstlich beatmet. Je sieben Tieren jeder Gruppe wurde vor der Entzündungsinduktion entweder 1 oder 10 µg DAMGO (Opioidagonist am µ-Rezeptor) oder isotone Kochsalzlösung intrathekal über einen Polyethylen-Spinalkatheter injiziert. Bei der Gruppe A wurde zur Induktion einer NE in die linke Hinterpfote 250 µg Capsaicin injiziert und in die rechte Hinterpfote das gleiche Volumen der Trägerlösung als Kontrolle. Den Tieren der Gruppen B und C wurden zur Induktion einer klassischen Entzündung 1 mg Carrageenan in die linke Hinterpfote und als Kontrolle 50 µl einer synthetischen interstitiellen Flüssigkeit in die rechte Hinterpfote injiziert. Die Durchblutung der plantaren Haut an der Hinterpfote wurde an vier Punkten mittels Laser-Doppler-Flowmetrie gemessen. Das Ausmaß der Schwellung

der Hinterpfoten wurde plethysmographisch bestimmt. Die Quantifizierung der Plasmaextravasation erfolgte mit der Evans-Blue Methode. Die Ergebnisse wurden als Verhältnis zum Ausgangswert (%) vor Entzündungsinduktion dargestellt (Mittelwert ± SEM). Für die statistische Analyse der Daten wurde der *Kruskal-Wallis-Test* und der *Mann-Whitney-Test* mit *Bonferroni-Korrektur* für ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

Ergebnisse

Die durch Capsaicin induzierte neurogene Entzündung führte zu einer Zunahme der Hautdurchblutung sowohl an der Injektionsstelle ($207 \pm 59\%$) als auch in bis zu 20 mm entfernten Hautarealen ($229 \pm 14\%$). Die intrathekale Gabe von 10 µg DAMGO führte an der Injektionsstelle nicht zur Reduktion der vermehrten Hautdurchblutung ($144 \pm 18\%$), sondern nur im 20 mm von der Injektionsstelle entfernten Hautareal ($125 \pm 14\%$). Die durch Carrageenan induzierte klassische Entzündung führte an der Injektionsstelle zu einer signifikanten Zunahme der Hautperfusion bei den Tieren der Gruppe C ($203 \pm 65\%$). Bei den Tieren der Gruppe B war die Zunahme der Hautperfusion an der Injektionsstelle nicht signifikant ($103 \pm 21\%$). Nach intrathekaler Gabe von 10 µg DAMGO kam es bei der durch Carrageenan induzierten klassischen Entzündung ($208 \pm 46\%$) zu keiner Reduktion des Hautperfusionanstiegs an der Injektionsstelle. Die durch Carrageenan hervorgerufene Schwellung der Pfote ($127 \pm 7\%$) ließ sich bei den Tieren der Gruppe C durch die intrathekale Gabe von 10 µg DAMGO signifikant reduzieren ($108 \pm 2\%$), nicht hingegen bei den Tieren der Gruppe B ($120 \pm 4\%$ vs. $122 \pm 3\%$). Die Farbstoffextravasation ließ sich durch die intrathekale Gabe von DAMGO in allen drei Gruppen nicht signifikant reduzieren.

Interpretation

Der Anteil einer NE, der durch einen Dorsal-Root-Reflex hervorgerufen wird, läßt sich durch die intrathekale Gabe des µ-Opioidagonisten DAMGO in einer Dosis von 10 µg reduzieren. Eine Reduktion der durch Carrageenan hervorgerufenen Schwellung mit DAMGO setzt intakte C-Fasern voraus. Insgesamt zeigen die Untersuchungen, daß der Anteil peripherer Entzündungen, der durch den Dorsal-Root-

Reflex hervorgerufen wird, durch intrathekale Gabe von DAMGO reduziert werden kann. Die intrathekale Gabe von Opioiden wäre als Therapieoption bei chronischen Schmerzzuständen denkbar.

Literatur

1. Willis WD: Dorsal root reflex and dorsal root reflexes: a double-edged sword. *Exp Brain Res* 124 (1999) 395 - 421

2. Herbert MK, Tafler R, Schmidt RF, Weis KH: Cyclooxygenase inhibitors acetylsalicylic acid and indomethacin do not affect capsaicin-induced neurogenic inflammation in human skin. *Agents Actions* 38 (1993) C25 - C27

3. Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 43 (1991) 143 - 201.

Differentielle Effekte von intravenösem Alfentanil und S-Ketamin auf elektrisch induzierten Schmerz und Hyperalgesie beim Menschen

W. Koppert¹, S. Dern¹, R. Sittl¹, S. Albrecht¹, J. Schüttler¹ und M. Schmelz²

¹ Klinik für Anästhesiologie

² Institut für Physiologie und experimentelle Pathophysiologie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Fragestellung

Während sich der intraoperative, akute Schmerz durch die systemische Gabe von Opiaten und NMDA-Antagonisten gut kontrollieren lässt, existieren widersprüchliche Aussagen über präemptive Effekte dieser Substanzen auf den postoperativen Schmerz (1, 2). Ein Hauptmerkmal dieser Schmerzzustände ist eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), welche durch das operative Trauma ausgelöst und unterhalten wird. Wir verglichen deshalb die analgetischen und antihyperalgetischen Effekte des Opiates Alfentanil und des NMDA-Antagonisten S(+)-Ketamin in einem neuen, humanen Modell für den postoperativen Schmerz.

Methodik

Nach zustimmendem Votum der örtlichen Ethikkommission und Aufklärung wurde bei 12 Probanden (31 ± 8 Jahre; 8 Männer, 4 Frauen) eine transkutane elektrische Stimulation eines Hautareals am Unterarm durchgeführt. Im Gegensatz zu der herkömmlichen, intrakutanen elektrischen Stimulation konnte durch die hohen Stromdichten bei transkutaner Stimulation (5Hz, $67,5 \pm 6,6$ mA) neben einem Spontanschmerz (Zielvorgabe: NRS 5 von 10) lang anhaltende, konstante Hyperalgesieflächen für leichte Berührung (Allodynie) und punktförmige mechanische Reize (Pinprick-Hyperalgesie) erzeugt werden. Nach einer Vorlaufzeit wurden entweder equipotente analgetische Dosen von Alfentanil (34 ± 1 µg/kg) oder S(+)-Ketamin (399 ± 14 µg/kg) mittels "target-controlled infusion" (TCI) oder isotone Kochsalzlösung als Kontrolle doppelblind im Abstand von einer Woche cross-over infundiert (Abb. 1A). Es wurden der Spontanschmerz sowie die Ausdehnung von Allodynie und Pinprick-Hyperalgesie während und bis zu 70 min nach Infusion wiederholt bestimmt. Unterschiede in den Behandlungsgruppen wurden mittels ANOVA für Wiederholungsmessungen und T-Test mit Bonferroni-Korrektur für ein Signifikanzniveau von $P \leq 0,05$ analysiert.

Ergebnisse

Die Infusion von Alfentanil und S(+)-Ketamin führte bei allen Probanden zu einer effektiven Analgesie, die nach Alfentanilgabe signifikant länger andauerte (Abb.1B). Bei gleicher Reduktion des Spontanschmerzes führte Alfentanil nur während der Infusion zu einer signifikanten Verringerung der Ausdehnung von Pinprick-Hyperalgesie (Mini-

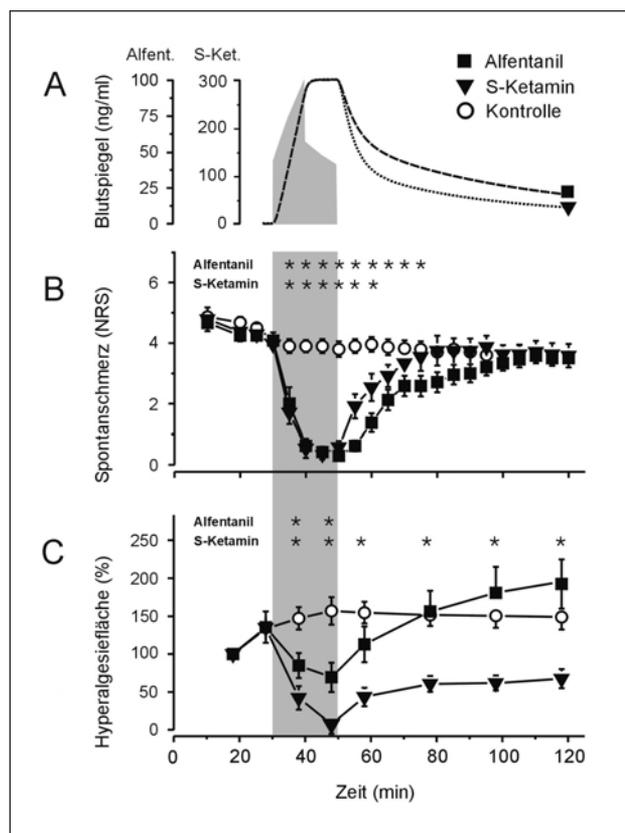


Abbildung 1: Berechnete Blutspiegel des jeweiligen Analgetikums am Beispiel eines 70 kg schweren, 30-jährigen Probanden (A). Schmerz (B) und normierte Flächen der Pinprick-Hyperalgesie (C) während des Experiments, die schraffierte Fläche markiert die Zeit der Infusion ($n=12$, $MW \pm$ Standardfehler; * $p \leq 0,05$, Analgetikum vs. Kontrolle, T-test mit Bonferroni-Korrektur).

mum: $55,1 \pm 56,9$ % der Kontrolle, Abb. 1C) und Allodynie (Minimum $36,6 \pm 59,8$ % der Kontrolle, o. Abb.), zum Ende der Beobachtungszeit war sogar ein Trend zu vergrößerten Hyperalgesieflächen zu beobachten ($p < 0,1$, T-Test mit Bonferroni-Korrektur). Dagegen verringerte S(+)-Ketamin

Abstracts

während der gesamten Beobachtungszeit die Ausdehnung von Pinprick-Hyperalgesie (Minimum: $6,2 \pm 13,9$ % der Kontrolle, Abb. 1C) und Allodynie (Minimum: $5,5 \pm 10,3$ % der Kontrolle, o. Abb.).

Interpretation

Durch die transkutane elektrische Stimulation war es möglich, analgetische und antihyperalgetische Wirkkomponenten von Alfentanil und S(+)-Ketamin zu differenzieren. Der nur kurzdauernde antihyperalgetische Effekt von Alfentanil kann zur Erklärung beitragen, warum bis heute kein eindeutiger praeemptiver Effekt durch die intraoperative Gabe von Opiaten festgestellt werden konnte. Vielmehr lassen die Befunde vermuten, daß sich die im Tierexperiment gezeigte, gesteigerte Schmerzempfindlichkeit nach Opiatgabe möglicherweise auch auf den Menschen übertragen lässt (3). Der langdauernde, antihyperalgetische Effekt von S(+)-Ketamin unterstreicht dagegen die Wichtigkeit des NMDA-Rezeptors für die Etablierung hyperalgetischer Schmerzzustände und

schaft dadurch eine rationale Grundlage für die Kombination von Opiaten mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten zur Prävention postoperativer Schmerzen.

Literatur

1. *Kissin I*: Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 93 (2000) 1138
2. *Schmid RL, Sandler AN, Katz J*: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82 (1999) 111
3. *Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G*: Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 92 (2000) 465.

Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 353) unterstützt.

Regelgüte und ventilatorische Effekte von automatischer Tubuskompensation zweier kommerziell erhältlicher Beatmungsgeräte

H. Wrigge¹, J. Zinserling¹, C. Dahmann², N. Schwalfenberg¹, R. Kuhlen² und C. Putensen¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin, Rheinische-Friedrich-Wilhelms Universität Bonn

² Klinik für Anästhesiologie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen

Fragestellung

Spontanatmende, intubierte Patienten müssen zur Überwindung der Resistance des endotrachealen Tubus zusätzliche Atemarbeit leisten. Die automatische Tubuskompensation (Automatic Tube Compensation; ATC) liefert eine dynamische inspiratorische Erhöhung des Atemwegsdrucks (P_{aw}) zur Kompensation dieser tubusbedingten Atemarbeit (1). Dazu muß P_{aw} während ATC inspiratorisch vom Beatmungsgerät so geregelt werden, daß der kalkulierte tracheale Druck (P_{tr}) konstant bleibt. Für die Kalkulation von P_{tr} sind verschiedene Algorithmen untersucht worden, welche den vom Gasfluß nicht-linear abhängigen Druckabfall über dem Tubus beschreiben sollen (2). Abgesehen vom Einfluß des verwendeten Algorithmus dürfte die technische Realisation von ATC im jeweiligen Beatmungsgerät für die Regelgüte dieses Beatmungsverfahrens von großer Bedeutung sein. Obwohl ATC bereits in der klinischen Praxis eingesetzt wird, sind bisher keine Daten zur Regelgüte der erhältlichen Geräte verfügbar. Wir untersuchten daher in vitro, ob die erhältlichen Geräte geeignet sind, den Widerstand endotrachealer Tuben zu kompensieren.

Methodik

Spontanatmung mit exponentiellem Anstieg und Abfall des generierten Muskeldrucks (P_{mus}) wurde mit einem computer-gesteuerten mechanischen Lungenmodell (RITA LS 1500, Drägerwerke Lübeck) simuliert. Es wurden folgende Einstellungen verwendet: $P_{mus} = 10$ cm H₂O, Atemfrequenz = 20/min., CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) = 5 cm H₂O, Resistance des Modells (ohne Tubus) = 2 cm H₂O/l/s, Compliance = 80 ml/cm H₂O. Die beiden Beatmungsgeräte A (Evita 4, Dräger Medizintechnik, Lübeck) und B (Nellcor Puritan Bennett 840, Pleasanton, CA, USA) wurden ohne Tubus im CPAP Modus und mit jeweils drei in der Intensiv-

medizin gebräuchlichen endotrachealen Tuben (ET) und Trachealkanülen (TK) mit und ohne inspiratorische ATC untersucht. Gasfluß, P_{aw} , und P_{tr} wurden mittels Pneumotachographie und Differenzdruckaufnahme jeweils einmalig über eine Minute registriert und das mittlere Atemzugvolumen (V_T) bestimmt. Als Index für die Regelgüte wurde die Quadratwurzel der mittleren Abweichungsquadrate (RMS: "root mean square") von P_{tr} bezogen auf den mittleren P_{tr} berechnet. Die Messungen ohne Tubus wurden zur Bestimmung der Regelgüte von CPAP durchgeführt, die Messungen während CPAP mit Tubus aber ohne ATC (RMS_{CPAP}) ermöglichen eine Abschätzung des Tubuseinflusses auf die Regelgüte.

Ergebnisse

Die RMS Werte und V_T für die verschiedenen Versuchsbedingungen sind in der Tabelle angegeben. Die Regelgüte von P_{tr} war sowohl während CPAP als auch während ATC für beide Geräte vergleichbar. Allerdings war die ATC-Regelgüte beider Geräte deutlich schlechter als die von CPAP (ohne Tubus) alleine. Dies führte sowohl zu kleineren als auch zu größeren V_T im Vergleich zur Referenzmessung ohne Tubus. Besonders große RMS Werte und V_T wurden mit Gerät B während ATC von TK 8 beobachtet. Bei der Messung mit TK 9 wurde die obere V_T Grenze des Modells überschritten, so daß die Inspiration abgebrochen wurde und keine Werte angegeben werden können.

Interpretation

Eine exakte Kompensation der Tubusresistance ist mit keinem der beiden Geräte möglich. Die vergleichsweise schlechte ATC-Regelgüte weist auf ein Regelungsproblem bei der technischen Realisation dieses Verfahrens in den untersuchten Ventilatoren hin. Da von den Herstellern keine

Tabelle 1

| Tubusart IDM, mm | ohne | | endotrachealer Tubus | | | | | | Trachealkanüle | | | | | |
|--|------|------|----------------------|------|------|------|------|------|----------------|------|------|------|------|------|
| | - | | 6 | | 7 | | 8 | | 8 | | 9 | | 10 | |
| Gerät | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| RMS _{ATC} , cmH ₂ O | 1,1 | 1,2 | 3,7 | 3,5 | 3,0 | 3,1 | 2,5 | 2,2 | 2,3 | 4,7 | 2,0 | - | 1,7 | 1,8 |
| RMS _{CPAP} , cm H ₂ O | 1,1 | 1,2 | 3,9 | 3,9 | 3,5 | 3,5 | 2,8 | 2,7 | 2,9 | 2,8 | 2,3 | 2,3 | 2,0 | 1,8 |
| V _{TATC} , l | 0,78 | 0,90 | 0,69 | 0,77 | 0,77 | 0,78 | 0,90 | 0,88 | 0,80 | 1,31 | 0,86 | - | 0,83 | 0,90 |
| V _{TCPAP} , l | 0,78 | 0,90 | 0,49 | 0,57 | 0,56 | 0,65 | 0,66 | 0,77 | 0,63 | 0,74 | 0,69 | 0,80 | 0,71 | 0,84 |

Alle Werte sind Mittelwerte über eine Minute. IDM: innerer Durchmesser des Tubus, Gerät A: Evita 4, Gerät B: Bennett 840, RMS: Wurzel der mittleren Abweichungsquadrate zwischen P_r und mittlerem P_r, ATC: automatische Tubuskompensation, CPAP: "continuous positive airway pressure", V_T: Atemzugvolumen.

oder nur unzureichende Angaben zur Regelung von P_r während ATC gemacht wurden, bleibt eine differenzierte Ursachenanalyse spekulativ. Die deutliche Überkompensation der Resistance zweier Trachealkanülen durch Gerät B beruhte nach Herstellerangaben auf einem Softwarefehler. Für die Zukunft sind dokumentierte Validierungsmessungen vor der Einführung neuer Beatmungsverfahren in die klinische Praxis zu fordern, um derartige Fehler zu vermeiden.

ing in spontaneously breathing patients with different ventilatory demands during inspiratory pressure support and automatic tube compensation. *Intensive Care Med.* 23 (1997) 545-552

2. *Guttman, J., Eberhard, L., Fabry, B. und Bertschmann, W.*: Continuous calculation of intratracheal pressure in tracheally intubated patients. *Anesthesiology* 79 (1993) 503-513.

Literatur

1. *Fabry, B., Haberthür, C., Zappe, D., Guttman, J. und Kuhlen, R.*: Breathing pattern and additional work of breath-

Einfluß der Konzentration und Applikationsdauer von Sevofluran auf die Ausdehnung des Reperfusionsschadens des Herzens

D. Obal¹, B. Preckel¹, J. Müllenheim¹, V. Thämer² und W. Schlack¹

¹ Klinik für Anästhesiologie

² Institut für Physiologie I

Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Fragestellung

Inhalationsanästhetika schützen das Herz gegen den Reperfusionsschaden in vitro (1) und in vivo (2). Ob das Ausmaß der Kardioprotektion dabei von der Konzentration des volatilen Anästhetikums und der Applikationsdauer abhängt, ist bisher nicht bekannt.

Methodik

Mit Genehmigung der Aufsichtsbehörde wurde bei insgesamt 88 α -Chloralose-anästhesierten Ratten der linksventrikuläre Druck (LVD, Katheterspitzen-Manometer), das HZV (Ultraschallflussskop um die A. pulmonalis) sowie die Infarktgröße (Triphenyltetrazolium-Färbung) gemessen. Ein Seitenast der linken Koronararterie wurde für 25 min verschlossen und anschließend 90 min reperfundiert. In einer ersten Versuchsserie zur Untersuchung der Konzentrationsabhängigkeit wurde Sevofluran zu Beginn der Reperfusion über 15 min in Konzentrationen gegeben, die 0,75 (n=11), 1 (n=11), 1,5 (n=13) oder 2 (n=12) MAC (minimal alveoläre Konzentration) entsprechen. Elf Ratten dienten als unbehandelte Kontrollen. In der zweiten Versuchsserie zur Untersuchung der Zeitabhängigkeit wurde Sevofluran in einer Konzentration entsprechend 1 MAC in den ersten 2

(n=8), 5 (n=8) oder 10 min (n=7) der Reperfusion gegeben. Sieben Ratten dienten als Kontrollen. *Statistik*: ANOVA, Dunnett's und Tukey's Test. Alle Werte sind Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall; Signifikanzniveau p<0,05.

Ergebnisse

1. *Konzentrationseffekte*: Während 0,75 MAC keinen Effekt auf die Infarktgröße hatte, reduzierten höhere Konzentrationen die Infarktgröße signifikant (von 38 (31 - 45) % des Risikogebietes (Kontrolle) auf 23 (16 - 30) % bei 1 MAC, 23 (17 - 30) % bei 1,5 MAC und 23 (13 - 32) % bei 2 MAC (Abb. 1 - linke Seite). Die hämodynamischen Ausgangswerte waren in allen 5 Gruppen gleich (im Mittel betrug der LVD 130 (126 - 135) mmHg und das HZV (34 (31 - 36) ml min⁻¹). Sevofluran führte zu einer konzentrationsabhängigen Reduktion des LVD bis auf 56 (47 - 65) % des Ausgangswertes (bei 2 MAC; P<0,001 vs. Kontrolle) nach 15 min Reperfusion. Am Versuchsende unterschied sich der LVD nicht zwischen den Gruppen (116 (108 - 124) mmHg). Das HZV blieb während der gesamten Versuche in allen Gruppen unverändert.

2. *Zeiteffekte*: Bereits die 2-minütige Gabe von Sevofluran reduzierte die Infarktgröße von 51 (47 - 55) % des Risikoge-

Abstracts

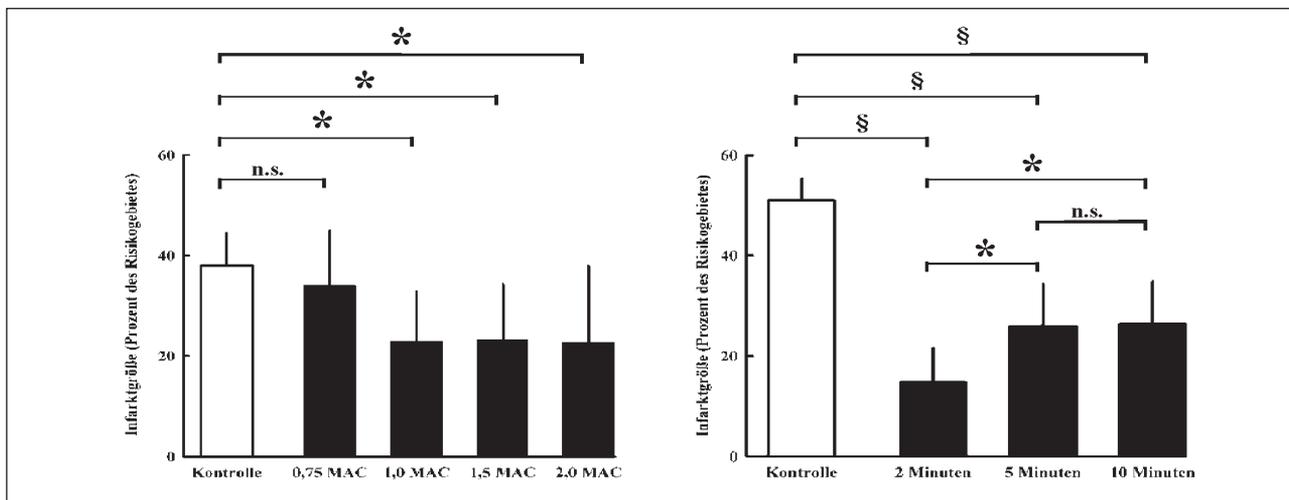


Abbildung 1: Infarktgrößen als MW und 95% Konfidenzintervall, n.s. = nicht signifikant, * $P < 0,05$; § $P < 0,01$.

bietes (Kontrolle) auf 15 (8 - 22) %, während nach 5- bzw. 10-minütiger Sevofluranapplikation das Infarktareal wieder größer war (Abb.1 - rechte Seite). Im Vergleich zur Kontrolle war die Infarktgröße nach 5- und nach 10-minütiger Sevoflurangabe jedoch deutlich reduziert ($p < 0,05$). Die hämodynamischen Ausgangswerte waren in allen Gruppen gleich (LVD: 127 (121 - 134) mmHg; HZV 32 (30 - 35) ml min⁻¹). Am Ende der jeweiligen Sevoflurangabe war der LVD auf 76 (58 - 94) % des Ausgangswertes (nach 2 min) und 69 (56 - 82) % (nach 10 min, beide $P < 0,05$ vs. Kontrolle) reduziert. Das HZV blieb unverändert.

Interpretation

In unseren Versuchen an α -Chloralose anästhesierten Ratten kann Sevofluran bereits in einer Konzentration von 1 MAC und einer Applikationsdauer von 2 Minuten das Myokard gegen den Reperfusionsschaden schützen. Eine Steigerung der Konzentration oder der Applikationszeit

bewirkt keine zusätzliche Protektion. Das kurze Zeitfenster spricht für eine direkte Wirkung gegen den frühen Reperfusionsschaden auf Ebene der Kardiomyozyten, wie sie bereits für Halothan in vitro gezeigt werden konnte. Bei längerer Applikationsdauer könnte die Drucksenkung mit dafür verantwortlich sein, daß der protektive Effekt von Sevofluran geringer ist.

Literatur

1. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V: Effect of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. Br J Anaesth 81 (1998): 913-19
2. Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, and Thämer V: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. Br J Anaesth 81(1998): 905-912.

Sevofluran verstärkt die Myokardprotektion nach später Präkonditionierung

J. Müllenheim¹, D. Ebel², B. Preckel¹, V. Thämer² und W. Schlack¹

¹ Klinik für Anaesthesiologie

² Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Fragestellung

Kurze Myokardischämien koronarkrankter Patienten können das Herz gegen die Folgen einer sich anschließenden längeren Myokardischämie schützen (ischämische Präkonditionierung, PC). Während der initiale protektive Effekt nur 2 - 3 Stunden anhält (frühe PC, EPC), kommt es 24 Stunden später zu einer 2. Phase der Myokardprotektion (späte PC, LPC), die mehrere Tage anhält (1) und vermutlich für den protektiven Effekt einer Präinfarktangina verantwortlich ist (2). Sevofluran ist in der Lage, durch Öffnung ATP-sensitiver Kalium (K_{ATP})-Kanäle eine EPC zu imitieren (3). Ungeklärt ist dagegen, ob sich die Protektion von später Präkonditionierung (LPC) durch Sevofluran verstärken und durch Gabe

eines Blockers von K_{ATP} -Kanälen (5-Hydroxydecanoate, 5-HD) beeinflussen läßt.

Methodik

Mit Genehmigung der örtlichen Behörde wurden 36 Kaninchen anästhesiert und mit einem Koronararterienokkluder instrumentiert. Nach 10 Tagen Erholungszeit wurde LPC am wachen Tier durch 5 min Koronarokklusion induziert (LPC, n=9). 24 Stunden später wurden die Tiere mit α -Chloralose anästhesiert, thorakotomiert und zur Messung von linksventrikulärem Druck (LVD, Katheterspitzenmanometer) und Herzzeitvolumen (HZV, Ultraschallflußmeßkopf) instrumentiert. Alle Tiere wurden einer 30 min Koronarokklusion

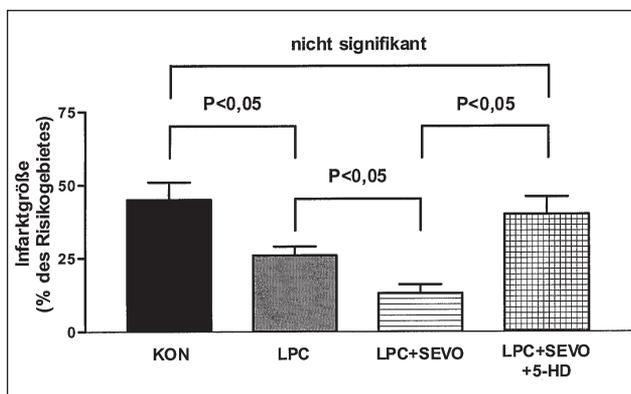


Abbildung 1: Infarktgrößen in Prozent des Risikogebietes; KON = Kontrolle; LPC = späte Präkonditionierung; SEVO = Sevofluran; 5-HD = 5-Hydroxydecanoate (K_{ATP} -Kanal-Blocker).

gefolgt von 120 min Reperfusion (I/R) unterzogen. Die Kontrollgruppe (KON, n=9) wurde nicht präkonditioniert. 24 Stunden nach vorangegangener LPC wurde jeweils 10 min vor I/R Sevofluran in einer Konzentration von 1 MAC des Kaninchens inhalativ für die Dauer von 5 min appliziert (LPC+SEVO, n=9). Nach vorangegangener LPC erhielt eine letzte Gruppe (LPC+SEVO+5-HD, n=9) 5 min vor der Sevofluranapplikation 5 mg/kg i.v. des K_{ATP} -Kanal-Blockers 5-HD. Nach I/R wurde die Infarktgröße (Triphenyltetrazoliumfärbung) bestimmt. Statistik: Varianzanalyse mit Dunnett's post hoc Test (hämodynamische Zeiteffekte), Varianzanalyse gefolgt von Student's t-test für ungepaarte Stichproben mit Korrektur nach Bonferroni-Holmes (Gruppeneffekte). Mittelwert \pm SEM.

Ergebnisse

Die hämodynamischen Variablen waren unter Ausgangsbedingungen (Herzfrequenz (HF): 259 ± 5 Schläge/min, LVD: 97 ± 3 mmHg, HZV: 224 ± 9 ml/min), während der 30 min Ischämie und auch nach 120 min Reperfusion (HF: 243 ± 6 Schläge/min, LVD: 74 ± 4 mmHg, HZV: 180 ± 12 ml/min) in allen Gruppen gleich. LPC senkte die Infarktgröße von $45 \pm 6\%$ (KON) auf $26 \pm 3\%$ des Risikogebietes ($p < 0,05$) (siehe Abbildung). Die zusätzliche Applikation von Sevofluran führte zu einer weiteren Infarktgrößenreduktion auf $13 \pm 3\%$ ($p < 0,05$ vs. LPC), die durch die vorangehende Gabe von 5-HD wieder aufgehoben wurde (LPC+SEVO+5-HD: $40 \pm 6\%$; $P < 0,05$ vs. LPC+SEVO; nicht signifikant vs. KON).

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, daß Sevofluran die Kardioprotektion nach LPC noch weiter verstärken kann. Dabei führt eine Blockade von K_{ATP} -Kanälen zu einer Aufhebung der Kardioprotektion.

Literatur

1. Cohen MV, Yang XM, Downey JM: Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circ Res* 74 (1994) 998-1004
2. Kloner RA, Shook T, Antmann EM, et al.: Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome. *Circulation* 97 (1998) 1042-1045
3. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al.: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 91 (1999) 1437-1446.

Die späte Phase der Myokardprotektion nach ischämischer Präkonditionierung wird durch razemisches Ketamin, nicht aber durch S(+)-Ketamin blockiert

J. Fräßdorf¹, J. Müllenheim¹, B. Preckel¹, V. Thämer² und W. Schlack¹

¹ Klinik für Anaesthesiologie und

² Institut für Herz-Kreislaufphysiologie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Fragestellung

Eine kurze Ischämie schützt das Myokard vor einer nachfolgenden längeren Ischämie. Diese endogene Myokardprotektion wird als ischämische Präkonditionierung bezeichnet. Dabei unterscheidet man eine frühe Phase (early preconditioning) von einer späten Phase (late preconditioning) der Myokardprotektion, die erst nach 24 Stunden auftritt und mehrere Tage anhält. Es gibt klinische Hinweise, daß LPC besonders bei Patienten mit rezidivierenden Angina pectoris-Anfällen eine Rolle spielt. Wir konnten zeigen, daß Ketamin (K) die frühe Protektionsphase durch Blockade ATP-abhängiger Kaliumkanäle ausschalten kann (1, 2). Der Einfluß von Ketamin und seinem Enantiomer S(+)-Ketamin auf die späte Phase der Myokardprotektion (LPC) ist bisher nicht bekannt und war daher Gegenstand dieser Untersuchung.

Material und Methode

36 Weisse Neuseeländer-Kaninchen wurden nach Genehmi-

gung durch die Bezirksregierung mit einem Koronarokkluder instrumentiert. Nach 7 - 10 Tagen Erholung wurde die LPC durch eine 5-minütige Koronarokklusion in der Präkonditionierungsgruppe [PC; n = 9] und den zwei Ketamingruppen induziert (Razemisches Ketamin (PC+K; n = 9), S(+)-Ketamin (PC+SK; n = 9)). Die Herzen der Kontrolltiere (n = 9) wurden nicht präkonditioniert. 24 Stunden später wurden die Tiere mit α -Chloralose anästhesiert und zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVD; Katheterspitzenmanometer) und des Herzzeitvolumens (HZV, Ultraschallflußmeßkopf) instrumentiert. Alle Kaninchen wurden einer 30-minütigen Koronarokklusion und einer anschließenden 2-stündigen Reperfusion unterzogen. In den beiden Ketamingruppen wurden 10 mg/kg Körpergewicht razemisches Ketamin bzw. S(+)-Ketamin 10 min vor der 30-minütigen Ischämie i.v. gegeben. Die Infarktgröße wurde am Versuchsende planimetrisch nach Färbung mit Triphenyltetrazolium bestimmt. Statistik: Varianzanalyse, Dunnett's Test als post-hoc Test (PC als Bezugsgruppe) für Gruppeneffekte

Abstracts

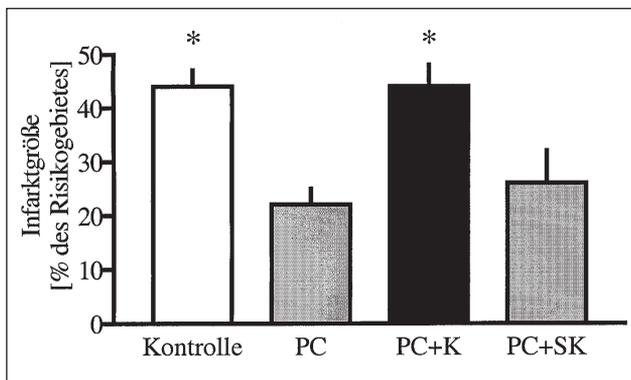


Abbildung 1: Infarktgröße in % des Risikogebietes (MW±SEM)
* P = 0,02 vs. PC; PC: Präkonditionierung; K: razemisches Ketamin; SK: S(+)-Ketamin.

und für Zeiteffekte (vs. Ausgangswert). Alle Daten sind Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes.

Ergebnisse

In allen vier Gruppen waren die hämodynamischen Werte unter Ausgangsbedingungen gleich (Herzfrequenz (BF): 268±4 Schläge/min, LVD: 94±3 mmHg, HZV: 243±9 ml/min).

Nach 120 Minuten Reperfusion betrug die HF 259±6 Schläge/min, der LVD 78±3 mm-Hg und das HZV 200±9 ml/min. Die LPC senkte die Infarktgröße von 44±3% (Kontrolle) auf 22±3% des Risikogebietes (p = 0,02, siehe Abbildung). Razemisches Ketamin blockierte den protektiven Effekt durch LPC (44±4% (PC+K); P = 0,02 vs. PC), während S(+)-Ketamin keinen Einfluß auf die Protektion durch LPC hatte (26±6% (PC+SK); P = 0,88 vs. PC).

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, daß 10 mg/kg KG razemisches Ketamin die späte Phase der Myokardprotektion der ischämischen Präkonditionierung (LPC) in vivo am Kaninchenherzen blockiert, während nach Gabe von 10 mg/kg KG S(+)-Ketamin die Myokardprotektion der LPC erhalten bleibt.

Literatur

1. Molojavyi A, Preckel B, ComMre T, Müllenheim J, Thämer V, Schlack W: Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 94 (2001) 623-629
2. Müllenheim J, Frähdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W: Ketamine, but not S(+)-Ketamine blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 94 (2001) 630-6.

Vergleich des ex vivo Thrombozyten-Aktivierungsstatus in Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen mit pulsatilem und nicht-pulsatilem Blutfluß

U. R. Jahn, S. Christiansen¹, H. Van Aken, K. Jurk, H. H. Scheld¹, D. Hammel¹ und B. E. Kehrel

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

¹ Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Münster

Fragestellung

Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (left ventricular assist devices (LVAD)) werden bei Patienten mit terminalem Herzversagen zur Überbrückung bis zu einer Herztransplantation oder bis zur Erholung des Herzens implantiert. Patienten, die mit diesen Systemen eine mechanische Kreislaufunterstützung erhalten, müssen effektiv antikoaguliert werden, um thromboembolische Komplikationen zu verhindern. Gleichzeitig sollten Blutungskomplikationen vermieden werden. Die Auswirkungen von implantierten LVAD auf die Aktivierung der Hämostase sind bisher kaum untersucht. Verschiedene Systeme, die sich bezüglich ihrer inneren Oberfläche oder im Antrieb unterscheiden, können jedoch möglicherweise sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die Aktivierung der Hämostase haben. In dieser Studie untersuchten wir den ex vivo Thrombozyten-Aktivierungsstatus in Patienten mit implantierten LVAD mit nicht-pulsatilem Antrieb (DeBakey® LVAD) und pulsatilem Antrieb (Novacor® LVAD). Nach Genehmigung durch die Ethikkommission untersuchten wir die Hypothese, daß in diesen Systemen ein nicht-pulsatiler Blutfluß möglicherweise zu einer geringeren Aktivierung der Hämostase führen könnte, als ein pulsatiler Blutfluß.

Methodik

Die Thrombozyten-Aktivierungsmarker P-Selectin (CD 62P), Granulophysin (CD 63) und Thrombospondin (TSP)

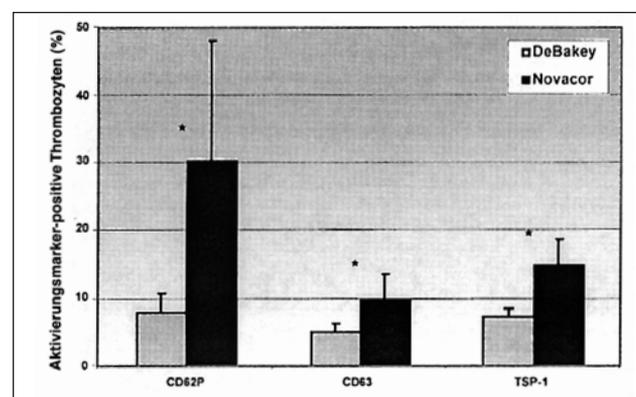


Abbildung 1: Signifikant erhöhte Expression der Aktivierungsmarker P-Selektin (CD62P), Granulophysin (CD63) und Thrombospondin-1 (TSP-1) auf Thrombozyten von Novacor-Patienten. (* p<0,05, ANOVA).

auf Thrombozyten, Mepacrin-Aufnahme in "dense bodies", Spaltung und Internalisierung des Thrombinrezeptors (PAR-1, protease activated receptor), wurden mit durchflußzytometrischen Methoden gemessen. In die Untersuchung wurden 5 Patienten mit implantiertem DeBakey® LVAD und 5 Patienten mit implantiertem Novacor® LVAD eingeschlossen. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersu-

chung mit Heparin, Acetylsalizylsäure und Dipyridamol antikoaguliert.

Ergebnisse

Im Vergleich zu Patienten mit DeBakey® LVAD war die Expression von CD62P, CD63 und TSP auf Thrombozyten (Marker für die Freisetzung von Thrombozytengranula) von Patienten mit Novacor® LVAD signifikant ($p < 0,05$, ANOVA) erhöht (Abb. 1). Die Thrombozyten von Novacor® LVAD-Patienten zeigten weiterhin signifikant erhöhte Spaltungs- und Internalisierungsraten (reduzierte Fluoreszenz, bzw. Anbindung der Marker-Antikörper Span12 und Wede15) des Thrombinrezeptors, welche Marker sind für stattgehabte Aktivierung der Thrombozyten durch Thrombin, sowie eine signifikant erniedrigte Mepacrin-Aufnahme in "dense bodies", als Zeichen eines "dense body" Verlustes durch Aktivierung (Abb. 2).

Interpretation

Diese Daten sprechen für eine signifikant geringere Aktivierung der Thrombozyten in Patienten mit implantiertem linksventrikulärem Unterstützungssystem mit nicht-pulsatilem Blutfluß (DeBakey® LVAD). Der reduzierte Grad der Thrombozyten-Aktivierung könnte die - zumindest nach den

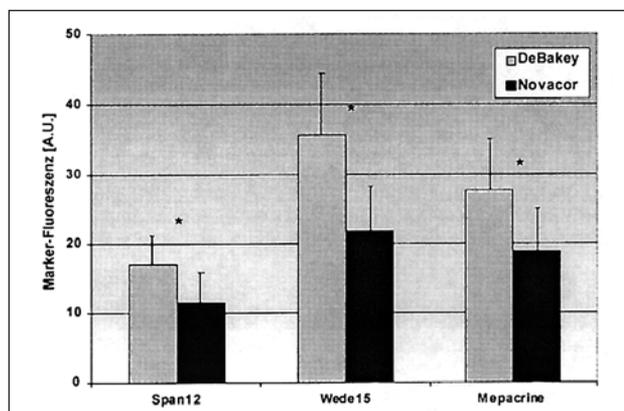


Abbildung 1: Signifikant erniedrigte Fluoreszenz der Marker-Antikörper Span12 und Wede15, sowie signifikant erniedrigte Mepacrin-Aufnahme bei Thrombozyten von Novacor-Patienten. (* $p < 0,05$, ANOVA).

bisherigen klinischen Erfahrungen - beobachtete geringere Inzidenz an thrombo-embolischen Komplikationen in diesem System erklären.

Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten unter inhaliertem Stickstoffmonoxid bei Patienten mit ARDS

A. Gries, A. Herr, S. Kirsch, B. Graf, B. Böttiger, P. Schweiger¹, M. Borst² und E. Martin

Klinik für Anaesthesiologie,

¹ Abt. für Herzchirurgie der Chirurgischen Klinik

² Medizinische Klinik III

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Fragestellung

Inhalierendes Stickstoffmonoxid (NO) wird zur Verbesserung der Oxygenation und zur Senkung akut erhöhter pulmonalarterieller Drücke bei Patienten mit acute respiratory distress syndrome (ARDS) und pulmonaler Hypertonie (PH) eingesetzt. Eine thrombozyteninhibierende systemische Wirkung von inhaliertem NO konnte dabei nachgewiesen werden. Neue Befunde weisen darauf hin, daß NO auch die Leukozytenfunktion und die Interaktion von Thrombozyten und Leukozyten beeinflussen kann. Unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen spielen Thrombozyten-Leukozyten-Interaktionen bei der Hämostase, bei Entzündungsreaktionen, bei der Immunantwort und insbesondere beim ARDS eine wichtige Rolle (1). Obwohl eine Inhibition dieser Vorgänge unter der Therapie mit inhaliertem NO als möglicherweise nachteilig für den Patienten diskutiert wird (2), liegen bisher keine Untersuchungen der Thrombozyten-Leukozyten Interaktionen unter NO Therapie bei kritisch kranken Patienten vor.

Methodik

Nach Zustimmung der Ethikkommission und Einverständnis der nahen Verwandten wurden 13 chirurgische Patienten (56±16 Jahre alt, 9 Männer und 4 Frauen) mit schwerem ARDS unter der Therapie mit 25±13 ppm inhaliertem NO untersucht. Die Analyse der Thrombozyten- und Leukozytenfunktion und der Interaktion von Thrombozyten und

Leukozyten erfolgte dabei aus arteriellen Blutproben vor Beginn (T0) bzw. 60 (T60), 120 (T120) und 180 (T180) Minuten nach Beginn der NO-Inhalation. Durch den Einsatz fluoreszierender monoklonaler Antikörper wurde die thrombozytäre ADP (2 µM)-stimulierte P Selektinexpression (CD62; Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland), die Fibrinogenbindung, am thrombozytären GPIIb/IIIa Rezeptor (CD41; biopool, Umeå, Schweden) und die leukozytäre Expression des Adhäsionsmoleküls CD11a (DAKO) des CD11/CD18 Komplexes in Vollblut flowzytometrisch (FACSCalibur und Cellquest, Becton Dickinson) bestimmt. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten (platelet leukocyte aggregates, PLAs) unter Einsatz eines mehrstufigen flowzytometrischen Assays nach Markierung der Zellen mit monoklonalen Antikörpern gegen den leukozytären CD45 Rezeptor (DAKO) und den thrombozytären GPIIb (DAKO) Rezeptor (3). Die Angabe der P Selektin Expression, Fibrinogenbindung und PLA Bildung erfolgt in Relation der Gesamtergebnisse (%), die Angabe der CD11a Expression in Fluoreszenzeinheiten (FE). Die statistische Analyse der Daten (MW±SEM) erfolgte mittels ANOVA, t-Test und Wilcoxon-Rangsummentest, ein $p < 0,05$ galt dabei als statistisch signifikant.

Ergebnisse

Ein Patient reagierte auf die Anwendung von inhaliertem

Abstracts

Tabelle: P Selektin Expression, Fibrinogenbindung, CD 1 la Expression und PLA-Bildung unter inhaliertem NO bei Patienten mit ARDS (MW \pm SEM, ¹P<0.05, ²P<0.01vs. T0)

| | T0 | T60 | T120 | T180 |
|------------------------|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| P-Selektin % | 44 \pm 3 | 43 \pm 4 | 38 \pm 4 ¹ | 34 \pm 5 ² |
| Fibrinogenbindung (%) | 40 \pm 7 | 35 \pm 6 | 29 \pm 6 ² | 29 \pm 6 ² |
| CD 11a Expression (FE) | 187 \pm 26 | 153 \pm 15 ¹ | 170 \pm 23 | 185 \pm 33 |
| PLA (%) | 16 \pm 3 | 12 \pm 4 ¹ | 14 \pm 4 | 14 \pm 4 |

NO nicht mit einer Verbesserung der Oxygenation (Non Responder) und wurde von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 12 Patienten wurde unter inhaliertem NO eine signifikante 14-30% Inhibition der P Selektin-Expression und der Fibrinogenbindung zum Zeitpunkt T120 und T180 beobachtet. Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt T60 eine signifikante aber temporäre Inhibition der leukozytären CD 1 la Expression (- 18%) und der Bildung von PLAs (-25%) beobachtet (Tab.).

Interpretation

Die Untersuchung zeigt erstmalig eine Inhibition der Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion unter NO-Therapie

bei kritisch kranken Patienten. Wegen des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufs kann dies nicht nur durch eine Inhibition des thrombozytären P Selektins, das bei Thrombozyten-Leukozyten-Interaktionen eine wichtige Rolle spielt, erklärt werden. Vielmehr scheint dabei eine direkte Hemmung der leukozytären CD11a (CD11/CD18) Expression entscheidend zu sein. Obwohl der inhibitorische Effekt innerhalb des Beobachtungszeitraumes (180 Minuten) zeitlich begrenzt war, können langfristige Folgen auf die Hämostase und Immunreaktion nicht ausgeschlossen werden.

Literatur

1. Hasleton PS, Roberts TE (1999): Adult respiratory distress syndrome - an update. *Histopathology* 34: 285-94
2. Smith P (1999): NO - good or not? *Crit Care Med* 27: 1059-60
3. Li N, Goodall H, Hjendahl P (1997): A sensitive flow cytometric assay for circulating platelet-leukocyte aggregates. *Br J Haematol* 99: 80816.

Einladung

zur Beteiligung an den 16. Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI

Die nächsten Wissenschaftlichen Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) werden vom 22. - 23.02.2002 in Würzburg, Festung Marienberg, Egloffsteiner Hofstube, veranstaltet.

Nach Maßgabe der Statuten* der Wissenschaftlichen Arbeitstage werden hiermit Interessenten, die Mitglieder der DGAI sind, eingeladen, ihre Teilnahme durch Einsendung eines Abstracts an die u. a. Anschrift anzumelden. Die angenommenen Arbeiten nehmen an dem Auswahlverfahren für das Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung teil.

Einsendeschluß: 07.01.2002

Form und Inhalt: Der Abstract muß gegliedert sein in Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und deren Interpretation; 3 Literaturzitate, 1 1/2zeilig, 1 1/2 Seiten in 4facher Ausfertigung.

Nähere Informationen: <http://www.anaesthesie.uni-wuerzburg.de/wat>

Anschrift:

Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg (Sekretariat Frau S. Wendland), Vorstand: Prof. Dr. N. Roewer, Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg, Tel.: 0931 / 2015122, Fax: 0931 / 2013444.

* siehe: *Anästh Intensivmed* 2001, 42: 805-807