

# Abstracts der 13. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden nach einem vorhergehenden gewichteten Auswahlverfahren auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI 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.

## Die im EEG gemessene Interaktion von Propofol und Alfentanil bei abdominalchirurgischen Eingriffen ist additiv

J. Fechner, S. Albrecht, W. Hering, H. Ihmsen, J. Schüttler und H. Schwilden  
Klinik für Anästhesiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

### Fragestellung

Die Bestimmung von Typ und Ausmaß der pharmakodynamischen Interaktion zweier intravenöser Anästhetika A und B ist von theoretischem wie auch von praktisch-klinischem Interesse. Bei Gültigkeit der Unitaritätstheorie der Narkose ist ein additiver Interaktionstyp zu erwarten. Für die klinische Praxis ist darüber hinaus das Wissen erforderlich, in welchem Ausmaß das Anästhetikum A das Anästhetikum B substituieren kann und ob bei gegebenem Interaktionstyp ein Optimum des Dosierungsverhältnisses von A und B existiert. *Vuyk et al.* (1,2) haben Untersuchungen vorgelegt, die hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Reaktion auf klinisch relevante Reize wie Laryngoskopie, Intubation oder Eröffnung des Peritoneums eine supraadditive Interaktion von Propofol und Alfentanil nahelegen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Interaktion von Propofol und Alfentanil auf das EEG bei Narkosen während abdominalchirurgischer Operationen zu typisieren und zu quantifizieren.

### Methodik

Zur Bestimmung der Interaktion wurde die Methode der Isobolen eingesetzt. Diese beruht darauf, daß im 2-dimensionalen Raum aller Dosispaare ( $d_A$ ,  $d_B$ ) eine in der Regel 1-dimensionale Untermenge (Isobole) durch die Forderung eines gewählten konstanten Effektes  $E_0 = E(d_A, d_B)$  herausprojiziert wird. In dieser Studie wurde  $E_0$  gleich der medianen Frequenz des EEG-Power-Spektrums von 2 Hz gesetzt. Alfentanil (A) wurde als target controlled infusion (TCI) appliziert und Propofol (P) wurde über ein EEG-gesteuertes Feedback-System (3) so dosiert, daß eine mediane EEG-Frequenz von  $2.0 \pm 0.5$  Hz konstant gehalten wurde. Nach zustimmendem Votum durch die zuständige Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung wurden 20 Patienten (31-60 Jahre, ASA 1-3), die sich abdominalchirurgischen Eingriffen unterzogen, in die Studie aufgenommen.

Bei jedem Patienten kamen drei in der Abfolge randomisierte Alfentanilzielspiegel (150, 225, 300 ng/ml) zur Anwendung. Propofol wurden bei jedem Alfentanilspiegel über den Regelkreis so dosiert, daß die mediane EEG-Frequenz bei  $2.0 \pm 0.5$  Hz lag. Während jeder Phase wurden 4 Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel von P (HPLC) und A (RIA) entnommen.

### Statistik

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), lineare Regression, Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Shapiro-Wilk's-W-Test, Wilcoxon-Test, Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

### Ergebnisse

Abbildung 1 und 2 zeigen die Isobologramme sowohl für die asymptotischen Infusionsraten als auch für die gemessenen Plasmaspiegel von A und P. Die Unterschiede der gemessenen Propofolspiegel je Alfentanilzielspiegel waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$  bei 150 vs. 225,  $p = 0,0017$  bei 225 vs. 300, Wilcoxon-Test). Die Mittelwerte der gemessenen Alfentanilspiegel betragen  $259 \pm 25$ ,  $402 \pm 31$  und  $564 \pm 32$  ng/ml (MW  $\pm$  SEM). Die entsprechenden Mittelwerte der gemessenen Propofolspiegel betragen  $4,2 \pm 0,5$ ,  $3,3 \pm 0,5$  und  $2,8 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml (MW  $\pm$  SEM). Als Isobole für die Dosierung ergibt sich  $I_{\text{Propofol}} = 0,1459$  (mg/kg/min) -  $31,384 \times I_{\text{Alfentanil}}$  und als Isobole für die Plasmaspiegel ergibt sich  $C_{\text{Propofol}} = 5,29$  ( $\mu$ g/ml) -  $0,0049 \times C_{\text{Alfentanil}}$ .

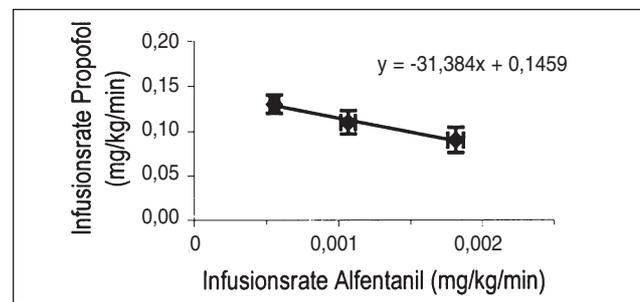


Abbildung 1: Mittlere Propofoldosierungen ( $\pm$  SEM) und die entsprechenden Alfentanildosierungen bei einer EEG-Medianfrequenz von  $2 \pm 0,5$  Hz und Isobole.

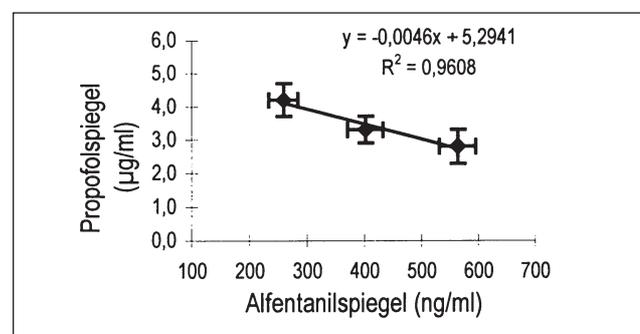


Abbildung 2: Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der gemessenen Propofol- und Alfentanilspiegel bei einer EEG-Medianfrequenz von  $2 \pm 0,5$  Hz und Isobole.

### Schlussfolgerung

Diese Untersuchung gibt keinen Hinweis auf eine nicht-additive Interaktion von P und A bei Alfentanilspiegeln über 250 ng/ml und einer medianen EEG-Frequenz von  $2,0 \pm 0,5$  Hz. Die scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse zu den Untersuchungen von Vuyk et al. (2) müssen unter Berücksichtigung einer Reihe von methodologischen Unterschieden diskutiert werden. Die rein additive Interaktion von P und A erleichtert es, das Dosierungsverhältnis unter Berücksichtigung anderer Zielkriterien (z.B. postoperative Vigilanz, nozizeptiver Input) zu optimieren.

### Literatur

1. Vuyk J. et al.: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Opioids and Propofol. *J Clin Anesth* (1997) 9:23S-26S
2. Vuyk J. et al.: The Pharmacodynamic Interaction of Propofol and Alfentanil during Lower Abdominal Surgery in Women. *Anesthesiology* (1995) 83:8-22
3. Röpcke H. et al.: Interaction of Isoflurane and Nitrous oxide Combinations similar for Median Electroencephalographic Frequency and Clinical Anesthesia. *Anesthesiology* (1996) 84:782-8.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Jörg Fechner  
Klinik für Anästhesiologie  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Krankenhausstraße 12  
D-91023 Erlangen.

### Kein implizites Gedächtnis während Isofluran / Alfentanil / N<sub>2</sub>O-Anästhesie: Der "Reading-Speed"-Test

S. Münte, E. Lüllwitz, B. Mitzlaff, T.F. Münte\*, S. Piepenbrock und M. Leuwer  
Abteilung Anästhesiologie I, Medizinische Hochschule Hannover  
\*Abteilung Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover

### Fragestellung

Mit einem postoperativen Lesegeschwindigkeitstest ("reading speed") (1) entdeckten wir kürzlich implizites Gedächtnis für Geschichten, die während einer Bandscheibenoperation unter einer Propofol – Alfentanil – N<sub>2</sub>O – Anästhesie vorgespielt wurden (2). In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob mit der gleichen Testprozedur implizites Gedächtnis nachzuweisen ist, wenn Propofol durch Isofluran ersetzt wird.

Während bewußtes Erinnern an intraoperative Ereignisse ("awareness") eine Funktion des expliziten Gedächtnisses darstellt, werden implizite Gedächtnisinhalte nicht bewußt erinnert. Daß akustische Reize unbewußt während einer klinisch adäquaten Anästhesie wahrgenommen werden können, zeigen mehrere Studien, in denen Tests des impliziten Gedächtnisses nach der Anästhesie durchgeführt wurden (3). Ein klassisches Beispiel ist der sog. Wortstammkomplettierungstest: den Patienten werden intraoperativ Wörter vorgespielt. Postoperativ werden sie gebeten, Wortstämme (z.B. WET\_\_\_) mit dem ersten Wort, das ihnen in den Sinn kommt (z.B. WETTER) zu beenden. Falls die Wörter überdurchschnittlich häufig im Sinne der vorgespielten Wörter komplettiert werden, wird dies als Nachweis eines impliziten Gedächtnisses gedeutet.

### Methodik

Dreißig Patienten (ASA I oder II) zur Bandscheibenoperation und 30 Kontrollpatienten ohne Anästhesie beteiligten sich an der Studie, die von der Ethikkommission genehmigt war. Es wurde eine balancierte Anästhesie mit einem Isofluran (et 0.7 Vol%)-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-Gemisch, Alfentanil-Infusion und Atracurium durchgeführt. Zwei Geschichten, eine spannende und eine langweilige (jeweils mit 199 Wörtern, davon 78 Inhaltswörter und 121 Funktionswörter) wurden sechsmal ca. 20 Minuten lang direkt nach dem Hautschnitt vorgespielt, ebenso sechsmal den wachen Kontrollpatienten. Für den Lesegeschwindigkeitstest wurden etwa 7 Std. später die vorher präsentierten "alten" Geschichten und zwei identisch konstruierte "neue" Geschichten auf dem Videomonitor in folgender Weise präsentiert:

Z.B. der Satz:

Lisa war hungrig.

Auf dem Videomonitor würde dieser Satz erscheinen als:

Xxxx xxx xxxxxxxx.

Der Patient konnte diesen Satz Wort für Wort aufdecken und lesen, indem er die Leertaste auf der Computertastatur drückte, z.B.:

Lisa xxx xxxxxxxx.

Xxxx war xxxxxxxx.

Die Patienten wurden instruiert, so schnell wie möglich zu lesen. Des weiteren sollten sie am Ende jeder Geschichte drei Verständnisfragen beantworten. Die Lesegeschwindigkeit wurde für jedes einzelne Wort in einer Computerdatei aufgezeichnet.

### Ergebnisse

Die statistische Auswertung (ANOVA) beinhaltete folgende Faktoren: Wortwiederholung (alte vs. neue Wörter), Worttyp (Funktions- vs. Inhaltswörter) und Gruppe (Patienten vs. Kontrollgruppe). Die mittlere Lesegeschwindigkeit (ms per Wort  $\pm$  SD) der Patienten nach der Anästhesie war insgesamt langsamer als die der Kontrollpatienten ( $915 \pm 290$  ms, Kontrollen  $537 \pm 204$  ms;  $p < 0.0001$ ), was durch kognitive Verlangsamung nach OP und Anästhesie zu erklären ist. Wie von früheren Studien bekannt, wurden die Funktionswörter von beiden Gruppen schneller gelesen ( $p < 0.0001$ ). Während die Kontrollpatienten die "alten" Geschichten schneller lasen als die "neuen" ("neu"  $557 \pm 206$  ms, "alt"  $516 \pm 201$  ms,  $p < 0.05$ ), war bei den Patienten nach der Anästhesie dieser Effekt nicht zu sehen ("neu"  $902 \pm 321$  ms, "alt"  $927 \pm 260$  ms, n.s.). Kein Patient hatte bewußte intraoperative Erinnerungen.

### Interpretation

Im Gegensatz zu einem früheren Experiment unter Propofol-Alfentanil – N<sub>2</sub>O – Anästhesie, fanden wir mit dem postoperativen Lesegeschwindigkeitstest in Isofluran (et 0.7 Vol%) – Alfentanil – N<sub>2</sub>O – Anästhesie kein implizites Gedächtnis für die intraoperativ vorgespielten Geschichten. Während beide Anästhesie-Techniken das explizite Gedächtnis intraoperativ unterdrückten, wurde das implizite Gedächtnis nur in Isofluran-Anästhesie supprimiert.

### Literatur

1. Moscovitch M, Winocur G, McLachlan D: Memory as assessed by recognition and reading time in normal and memory-impaired people with Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Journal of Experimental Psychology: General* 1986; 155: 331-347
2. Münte S, Kobbe I, Demertzis A, Lüllwitz E, Münte TF, Piepenbrock S, Leuwer M: Increased reading speed for stories

presented during general anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 90: 662-669

3. Ghoneim MM, Block RI: Learning and memory during general anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 387-410.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Sinkka Münte  
Abteilung Anästhesiologie I  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
D-30625 Hannover.

#### Dosisabhängige Veränderungen der regionalen zerebralen Durchblutung unter Remifentanil-Infusion beim Menschen: Eine PET-Studie

K. Wagner<sup>1</sup>, O. Detsch<sup>1</sup>, E. Kochs<sup>1</sup>, T. Siessmeier<sup>2</sup>, F. Willoch<sup>2</sup>, M. Schwaiger<sup>2</sup>, T. Tölle<sup>3</sup> und P. Bartenstein<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anaesthesiologie

<sup>2</sup> Klinik für Nuklearmedizin

<sup>3</sup> Klinik für Neurologie

Technische Universität München

#### Einleitung

Experimentelle Studien haben gezeigt, daß die regionale Hirndurchblutung (rCBF) unter Opioiden sowohl zu- als auch abnehmen kann. Ziel der vorliegenden Studie war es, die dosisabhängige Wirkung von Remifentanil auf der rCBF mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu quantifizieren.

#### Methodik

Nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis wurde der rCBF bei 20 gesunden Probanden (männlich, rechtshändig, Altersdurchschnitt 34 Jahre) mittels  $H_2^{15}O$  und PET untersucht. Die Untersuchung beinhaltete drei Bedingungen: Kontrolle (wacher, nicht analgierter Proband), niedrige Remifentanil-Infusion (0,05  $\mu g/kg/min$ ) und moderate (0,15  $\mu g/kg/min$ ) Remifentanil-Infusion. Die PET-Messungen wurden mit einem Siemens 951 R/31 PET Scanner in einem 3D-Modus durchgeführt. Der rCBF wurde durch Injektion von 7 mCi  $H_2^{15}O$  bestimmt. Von jedem Probanden wurden insgesamt 6 PET Scans angefertigt. Placebo bzw. Remifentanil wurden randomisiert über einen Zeitraum von jeweils 30 Min infundiert, bevor die jeweiligen Messungen erfolgten. Herzfrequenz, arterieller Blutdruck,  $SaO_2$  und end-tidales  $CO_2$  (Nasen-Rachensonde) wurden kontinuierlich registriert. Kapilläre Blutgase zur Kontrolle der aktuellen  $pCO_2$ -Werte wurden unter laufender Medikamentenapplikation vor jeder Messung bestimmt. Die rCBF-Veränderungen wurden mittels einer statistischen Subtraktionsanalyse erfaßt und die rCBF-Veränderungen der Pixel mit der höchsten Signifikanz quantifiziert. Als Signifikanzschwelle wurde  $p < 0,001$  (unkorrigiert) zu Grunde gelegt. Um eine Dosisabhängigkeit zu ermitteln, wurde eine lineare Korrelationsanalyse (Pearson, Fischertransformation) auf einer pixelweisen Basis durchgeführt.

#### Ergebnisse

Die physiologischen Variablen MABP, HF,  $etCO_2$  und  $SaO_2$  unterschieden sich nicht innerhalb der Gruppen (Wilcoxon  $p < 0,05$ ) (Tab 1).

Remifentanil induzierte eine dosisabhängige Veränderung des Perfusionsmusters mit relativen Zunahmen des rCBF (Kontrolle vs. 0,15  $\mu g/kg/min$  Remifentanil) in folgenden

Arealen: Gyrus cinguli anterior (8,2%) (Abb. 1), Gyrus temporalis superior (6,3%), Thalamus (5,2%), Gyrus frontalis inferior (4,9%) und in der vorderen Inselrinde (4,6%). In diesen Arealen war die relative rCBF-Zunahme eng mit der gegebenen Remifentanildosis korreliert ( $p < 0,001$ ). Relative Abnahmen des rCBF wurden in ausgedehnten Kortextarealen gefunden; diese waren jedoch nicht dosisabhängig.

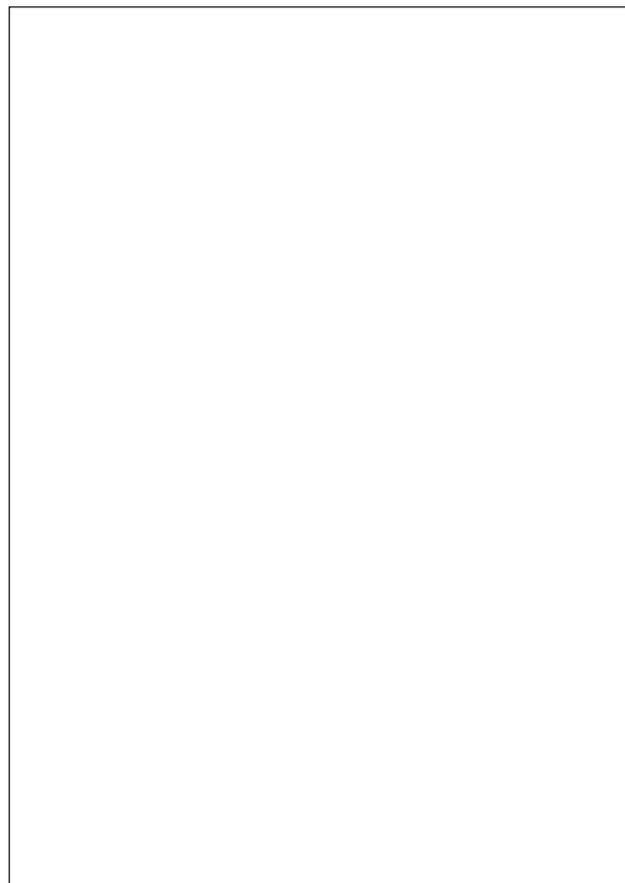
**Tabelle 1:** Physiologische Variablen

	Kontrolle	0,05 $\mu g/kg$ Remifentanil	0,15 $\mu g/kg$ Remifentanil
MABP	95 $\pm$ 15	90 $\pm$ 14	93 $\pm$ 14
HF	63 $\pm$ 13	65 $\pm$ 8	68 $\pm$ 11
$etCO_2$	43 $\pm$ 2	42 $\pm$ 3	41 $\pm$ 5
$SaO_2$	99 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2

#### Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Remifentanil den CBF beim Menschen regional spezifisch beeinflusst. Hierbei besteht eine selektive dosisabhängige positive Korrelation der rCBF-Zunahme in Arealen, die dem schmerzverarbeitenden System zugeordnet werden können (1, 2).

Die nachgewiesenen rCBF-Veränderungen könnten auf der z.T. bekannten unterschiedlichen Verteilung der Opiat-Rezeptoren und ihrer modulierenden Wirkung auf das autonome Nervensystem beruhen.



**Abbildung 1:** Korrelationsanalyse der rCBF-Zunahme versus Remifentanil-Dosis im Gyrus cinguli anterior.

**Literatur**

1. Science 251, 1355-8, 1991
2. Proc R Soc Lond, 244, 39-44, 1991.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Klaus Wagner  
 Insitut für Anästhesiologie  
 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München  
 Ismaninger Straße 22  
 D-81675 München.

**Gegensätzliche *In-vitro*- und *In-vivo*-Befunde des Phosphodiesterase-III-Inhibitors Enoximon bei Maligne Hyperthermie disponierten Schweinen**

M. Fiege, F. Wappler, J. Scholz, R. Weißhorn und J. Schulte am Esch  
 Klinik für Anästhesiologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

**Fragestellung**

Der Nachweis erhöhter basaler 3',5'-Adenosinmonophosphat (cAMP)-Konzentrationen im Skelettmuskel von Maligne Hyperthermie disponierten Schweinen (MHS) im Vergleich zu Kontrolltieren (MHN) führte zu der Vermutung, daß das cAMP-System an der Pathogenese der Malignen Hyperthermie (MH) beteiligt ist (1). Der intrazelluläre cAMP-Gehalt und die myoplasmatische Ca<sup>2+</sup>-Konzentration werden u.a. durch die Aktivität von Phosphodiesterasen bestimmt. Der Phosphodiesterase (PDE)-III-Inhibitor Enoximon induziert *in vitro* eine starke Kontraktorentwicklung in Skelettmuskelpräparaten MH disponierter Patienten (MHS), während in Präparaten von MHN-Patienten ohne MH-Veranlagung signifikant niedrigere Kontraktionen registriert wurden (2). Daher wurde vermutet, daß PDE-III-Inhibitoren Triggersubstanzen der MH sein könnten. In der vorliegenden Studie wurde geprüft, welche Effekte der PDE-III-Inhibitor Enoximon *in vitro* und *in vivo* bei MHS- und MHN-Schweinen entwickelt.

**Methodik**

Die Experimente wurden nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission an je sechs genetisch determinierten MHS- und MHN-Schweinen in triggerfreier Narkose (Etomidat 2,5 mg/kg-h; Fentanyl 50 µg/kg-h) und unter kontrollierten Beatmungsbedingungen (FiO<sub>2</sub>: 0,4; Normokapnie) durchgeführt. Zunächst wurden Biopsien aus dem M. quadriceps femoris entnommen. Die Biopsate wurden in einzelne Muskelfaszikel aufgetrennt, an denen die Überprüfung der MH-Disposition standardisiert mit dem *In-vitro*-Kontrakturtest (IVKT) nach dem Protokoll der „European MH Group“ erfolgte (3). Jeweils zwei weitere, vitale Muskelfaszikel wurden anschließend für die *In-vitro*-Studien mit Enoximon verwendet. Versuchsaufbau und Untersuchungstechnik entsprachen dem IVKT. Enoximon wurde den Organbädern als Bolus in einer Konzentration von 0,6 mmol/l zugeführt, da in Voruntersuchungen an humanen Muskelpräparaten bei dieser Konzentration eine MH-Diagnostik möglich war (2). Anschließend wurde die Muskelkontraktionskraft und die Kontraktorentwicklung über 60 Minuten registriert.

Für die *In-vivo*-Untersuchungen wurden den Versuchstieren zentralvenöse und arterielle Katheter zur Überwachung hämodynamischer Parameter und zur Entnahme von Blutproben gelegt. Die Körpertemperatur wurde ösophageal und rektal gemessen. Nach einer 30-minütigen Stabilisierungsphase wurde den Tieren alle 20 Minuten Enoximon *i.v.* in ansteigenden Dosen injiziert (0,5, 1, 2, 4, 8, 16 und 32 mg/kg). Ein arterieller CO<sub>2</sub>-

Partialdruck (Pa<sub>CO2</sub>) ≥ 70 mmHg, ein venöser pH ≤ 7,2 und ein Anstieg der Körpertemperatur ≥ 2°C wurden als klinische Kriterien für die Diagnose einer MH definiert.

Die Daten sind angegeben als Mediane und Variationsbreiten. Die statistische Auswertung erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung mittels Varianzanalyse und Post-hoc-Test nach Scheffé sowie dem U-Test nach Mann und Whitney (p < 0,05).

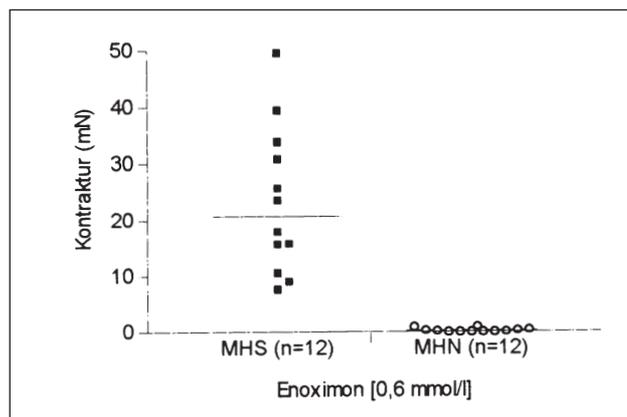
**Ergebnisse**

Enoximon löste *In vitro* bei allen MHS-Muskeln starke Kontraktionen aus, während die Kontraktorentwicklung der MHN-Muskeln signifikant schwächer ausgeprägt war. Nach Gabe von Enoximon entwickelten die MHS-Präparate Kontraktionen von 20,7 mN (7,6-49,5 mN), die MHN-Muskeln Kontraktionen von 0,2 mN (0-1,0 mN) (Abb. 1). Eine Überlapung der Einzelwerte zwischen den Gruppen trat nicht auf.

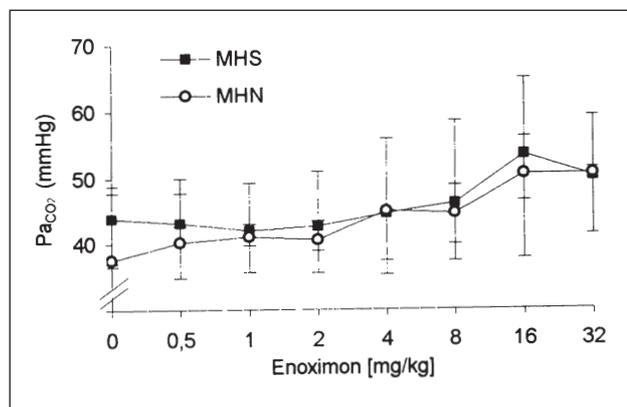
*In vivo* wurden nach Enoximon-Gabe keine Unterschiede zwischen der MHS- und der MHN-Gruppe beobachtet. Keines der Tiere präsentierte klinische Zeichen einer MH-Krise. Beispielfhaft ist die Entwicklung des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks in Abbildung 2 dargestellt. Alle Tiere starben nach Gabe von 32 mg/kg Enoximon an Herz-Kreislauf-Versagen.

**Interpretation**

Nach den vorliegenden Daten ist eine *In-vitro*-Diagnostik der MH-Disposition durch einen Kontrakturtest mit Bolusgabe von Enoximon möglich. Die Konzentration des Enoximons in den



**Abbildung 1:** Maximale Kontraktionen von MHS- und MHN-Muskelpräparaten bei 0,6 mmol/l Enoximon (Mediane (-) und Einzelwerte).



**Abbildung 2:** Verlauf von Pa<sub>CO2</sub> bei je sechs Schweinen mit (MHS) und ohne MH-Disposition (MHN) unter kumulativer *i.v.* Gabe von Enoximon (Mediane und Variationsbreiten).

In-vitro-Untersuchungen betrug 0,6 mmol/l, die maximalen Plasmakonzentrationen, die nach Gabe von Enoximon in therapeutischen Dosen beim Menschen gemessen wurden, waren etwa 60- bis 100-fach niedriger. Die Befunde der In-vitro-Untersuchungen sollten an humanen Skelettmuskelpräparaten verifiziert werden. In vivo ist Enoximon aber keine Trigger-substanz der MH bei disponierten Schweinen. Eine vergleichbare Differenz zwischen In-vitro- und In-vivo-Befunden ist für die MH-Standardtestsubstanz Koffein seit langem bekannt. Darüber hinaus waren die in dieser Untersuchung verwendeten kumulativen Enoximon-Konzentrationen etwa 30- bis 50-fach höher als therapeutisch beim Menschen eingesetzte Konzentrationen. Der therapeutische Einsatz von Enoximon bei MH gefährdeten Patienten scheint daher möglich zu sein.

#### Literatur

1. Scholz J, Steinfath M, Roewer N, Patten M, Troll U, Schmitz W, Scholz H, Schulte am Esch J: Biochemical changes in malignant hyperthermia susceptible swine: cyclic AMP, inositol phosphates,  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptors in skeletal and cardiac muscle. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:575-583.37 (1993) 575
2. Fiege M, Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Brinken B, Schulte am Esch J: Diagnostik der Disposition zur Malignen Hyperthermie durch einen in vitro Kontrakturtest mit dem Phosphodiesterase-III-Hemmstoff Enoximon. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:557-563.33 (1998) 557
3. Ørding H for The European Malignant Hyperthermia Group: In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:955-966.41 (1997) 955.

#### Korrespondenzadresse:

Marko Fiege  
Klinik für Anästhesiologie  
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
Martinistraße 52  
D-20246 Hamburg.

#### Effekte der thorakalen Periduralanästhesie auf die Mikro-zirkulation anhand eines Tiermodells an der Ratte: Zunahme der Perfusion der Ileummukosa nach Bupivacainapplikation

A.W. Sielenkämper, K. Eicker, M. Rieß und H. Van Aken  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster

#### Fragestellung

Experimentelle und klinische Untersuchungen liefern Hinweise auf eine Verbesserung der Darmperfusion bei Anwendung der Periduralanästhesie (PDA) (1, 2). Es fehlen jedoch Studien zu den Auswirkungen der PDA auf die Mikro-zirkulation. Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung der Auswirkungen einer PDA auf die Mikro-zirkulation der Ileummukosa anhand eines Tiermodells (Ratte).

#### Methodik

Sieben Ratten (300-400g) wurde unter Isofluran-Inhalationsanästhesie ein Periduralkatheter (PDK, PE10) in Höhe LWK 4 operativ eingeführt und nach kranial bis Th 7-9 vorgeschoben. Bei fehlenden neurologischen Ausfällen wurde 24 Stunden später 20  $\mu$ l Bupivacain 0,5% im Wachzustand peridural injiziert und die Anästhesiequalität und -dauer anhand der motorischen

Blockadesymptomatik dokumentiert. Am Folgetag wurden die Tiere anästhesiert (Isofluran in O<sub>2</sub>/Luft-Gemisch), mit arteriellen und venösen Kathetern instrumentiert, tracheotomiert und mechanisch ventiliert (Atemzugvolumen 7 ml/kg, Atemfrequenz 60-65/min). Es wurde eine Laparotomie durchgeführt und das Ileum auf einer Länge von 2-3 cm für videomikroskopische Untersuchungen präpariert. Aufzeichnungen von 4-10 Villi der Ileummukosa über jeweils eine Minute wurden vorgenommen vor PDA (Ausgangskontrolle K1), nach Injektion von 20  $\mu$ l Bupivacain 0,4% über den PDK (PDA), und nach PDA (Abschlußkontrolle K2, 10-30 Minuten nach Anästhesieende gemäß Dauer der PDA im Wachzustand). Die Größe der Zwischenkapillarfläche (ZKF, umgekehrt proportional zur Dichte der perfundierten Kapillaren) und die Flußgeschwindigkeit der Erythrozyten in den terminalen Arteriolen ( $V_{Ery}$ ) wurde rechnergestützt bestimmt. Intermittierender kapillärer Blutfluß ("stop and go"-Fluß) wurde mittels eines Flow-Scores für jedes Villus quantifiziert (permanenter Fluß = 0 Punkte, intermittierender Fluß < 33% des Beobachtungszeitraumes = 1 Punkt, 33-66% = 2 Punkte und > 66% = 3 Punkte). Post mortem wurde die korrekte Lage des PDK per sectionem verifiziert.

#### Ergebnisse

Im Wachzustand wurde bei allen Ratten eine motorische Blockade der hinteren Extremitäten beginnend innerhalb von 60 Sekunden nach Bupivacain-Injektion mit einer Anästhesiedauer von 15-20 Minuten dokumentiert. Während des intravitalmikroskopischen Experimentes fiel der arterielle Mitteldruck von  $107 \pm 3$  mmHg bei K1 auf  $91 \pm 6$  mmHg unter PDA ab ( $p < 0,05$ ), stieg aber zu Versuchsende (K2) wieder auf  $107 \pm 3$  mmHg an. Unter PDA wurde ein Abfall des Flow-Scores von  $2,1 \pm 0,1$  bei K1 auf  $1,3 \pm 0,2$  Punkte ( $p < 0,01$ ) sowie ein Anstieg der  $V_{Ery}$  von  $769 \pm 84$  auf  $970 \pm 111$   $\mu$ m/s ( $p < 0,05$ ) beobachtet. Ebenso wurde eine Tendenz ( $p = 0,09$ ) zur Verkleinerung der ZKF von  $627 \pm 90$  auf  $521 \pm 72$   $\mu$ m<sup>2</sup> gefunden. Bei K2 wurde eine Rückkehr der Veränderungen zum Ausgangsstatus dokumentiert (Flow-Score  $2,0 \pm 0,2$  Punkte,  $V_{Ery}$   $721 \pm 123$   $\mu$ m/s, ZKF  $793 \pm 181$   $\mu$ m<sup>2</sup>).

#### Interpretation

Die vorliegende Studie zeigt eine Zunahme der Perfusion der Ileummukosa im Rahmen der Sympathikolyse bei thorakaler PDA während Isoflurananästhesie trotz Blutdruckabfall. Dieses Resultat steht in Einklang mit einer klinischen Studie, die einen Anstieg des Gewebe-PO<sub>2</sub> des Darms unter PDA nachweist (3). Die vorliegenden Daten eröffnen neue Perspektiven für die Anwendung der PDA bei Darmischämien im Sinne einer selektiven regionalen Beeinflussung der Mikro-zirkulation.

#### Literatur

1. Udassin R, Eimerl D, Schiffman J, Haskel Y: Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology* 80 (1994) 832
2. Johansson K, Ahn H, Lindhagen J, Tryselius D: Effect of epidural anaesthesia on intestinal blood flow. *Br. J. Surg.* 75 (1988) 73
3. Müller M, Schück R, Erkens U, Haase C, Hempelmann G: Einflüsse der lumbalen Periduralanästhesie auf den Gewebe-PO<sub>2</sub> des Dickdarms beim Menschen. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 30 (1995) 108.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Andreas Sielenkämper  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
D-48129 Münster.

**N<sub>2</sub>O, Xenon und Stickstoff, aber nicht Helium, verstärken den Chlorid-Strom durch rekombinante  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Kanäle**

G. Hapfelmeier<sup>1</sup>, S. Neumahr<sup>1</sup>, M. Scheller<sup>1</sup>, H. Schneck<sup>1</sup>, W. Zieglgänsberger<sup>3</sup>, C. Franke<sup>2</sup> und E. Kochs<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie, Technische Universität München

<sup>2</sup> Neurologische Klinik, Technische Universität München

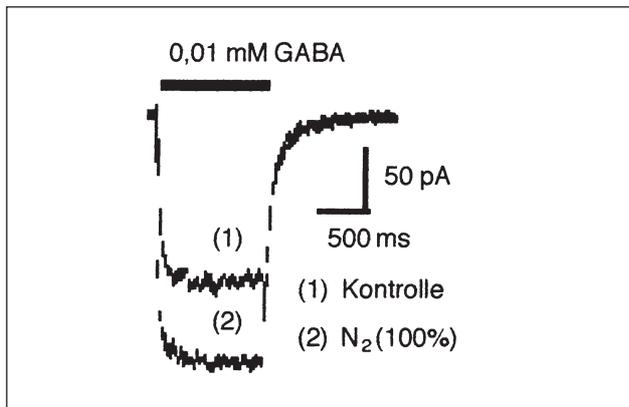
<sup>3</sup> Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

**Fragestellung**

Im Säuger-ZNS ist der inhibitorische GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Wirkort verschiedener Anästhetika (z.B. Benzodiazepine, Barbiturate, Etomidat, Propofol, volatile Anästhetika), welche den GABA-vermittelten zellulären Chlorid-Influx steigern. In zentralen Neuronen herrscht die  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$  Untereinheiten-Zusammensetzung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors vor. Wir untersuchten, ob auch N<sub>2</sub>O und Xenon bzw. das anästhetisch unwirksame Edelgas Helium am  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptor angreifen.

**Methodik**

Humane embryonale Nierenzellen (HEK 293) wurden mittels Elektroporation mit Ratten-ZNS-cDNA für die Untereinheiten  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$  transfiziert. Die Untersuchung der exprimierten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren erfolgte bei Raumtemperatur mit üblichen Patch-Clamp-Methoden im whole-cell-Modus unter Verwendung eines ultraschnellen Applikationssystems (2). GABA wurde in einer Konzentration von 0,01 mM appliziert. Für die Experimente wurde die Extrazellulärlösung zusätzlich mit dem jeweiligen Gas (N<sub>2</sub>O, Xe, N<sub>2</sub>, He) gesättigt. Zur statistischen Überprüfung wurde der t-Test für verbundene Stichproben herangezogen.

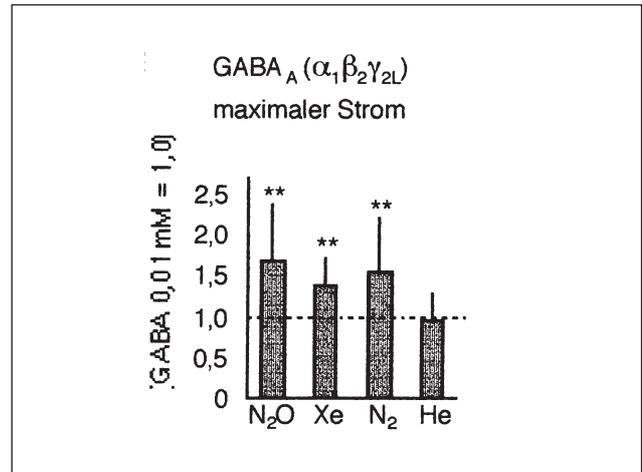


**Abbildung 1:** Originalspur für N<sub>2</sub>, gemittelt aus 4 bzw. 5 Messungen. Applikation von 0,01 mM GABA (1) bzw. 0,01 mM GABA zusammen mit 100% Stickstoff (2) für 1,0 s.

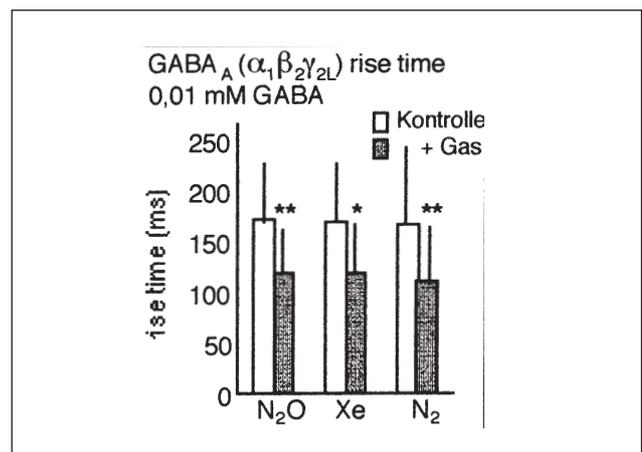
**Ergebnisse**

Die Applikation der mit N<sub>2</sub>O gesättigten Extrazellulärlösung zusammen mit 0,01 mM GABA führte zu einer Erhöhung des Stroms, im Mittel um 69%. Die rise time verkürzte sich von 171 ± 53 ms (nur GABA) auf 118 ± 39 ms (GABA + N<sub>2</sub>O). Xenon verstärkte den Strom um durchschnittlich 39% bei einer rise time-Verkürzung von 170 ± 53 ms auf 119 ± 44 ms, Stickstoff (exemplarischer Stromverlauf in Abb. 1) um 56% bei einer rise time-Verminderung von 166 ± 85 ms auf 110 ± 62 ms (Abb. 2, 3). Mit Helium ergab sich kein nachweisbarer Effekt. Um den Einfluß der  $\gamma_{2L}$ -Rezeptor-Untereinheit zu überprüfen, wurden selektiv die Untereinheiten  $\alpha_1$  und  $\beta_2$  transfiziert; dies führte zu einem funktionsfähigen Kanal. Die Experimente an diesen Rezeptoren ergaben qualitativ und quantitativ gleiche

Ergebnisse wie am  $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. Zusammen mit einer sättigenden GABA-Konzentration von 1 mM hatte keines der Gase einen nachweisbaren Effekt; ebensowenig wiesen sie eine eigenständige intrinsische Wirkung auf.



**Abbildung 2:** Relativer Anstieg des Spitzenstroms unter gesättigter Konzentration des jeweiligen Gases. Mittelwerte ± SD aus 7 bis 16 Einzelmessungen. \* p<0,05; \*\* p<0,01.



**Abbildung 3:** Absolutwerte der rise time ohne und mit Zugabe des jeweiligen Gases. \* p<0,05; \*\* p<0,01.

**Interpretation**

Der hier beschriebene Effekt von N<sub>2</sub>O auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor wurde bereits bei hippocampalen Neuronen beobachtet (1) und als Erhöhung der Leitfähigkeit des Chlorid-Kanals infolge intrazellulärer Mechanismen gedeutet, z.B. durch Beeinflussung der Phosphorylierung an der Untereinheit  $\gamma_{2L}$ . In unseren Untersuchungen blieb die Wirkung dagegen unabhängig von der  $\gamma_{2L}$ -Untereinheit bestehen. Ferner spricht die Verkürzung der rise time für eine Steigerung der Affinität von GABA zum Rezeptor. Danach würde sich die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals und nicht seine Leitfähigkeit erhöhen.

Daß N<sub>2</sub>O, Xenon und Stickstoff den GABA-aktivierten Chlorid-Influx verstärken, läßt einen unspezifischen Effekt auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor vermuten. Der Mechanismus könnte hierbei auf elektrischen Wechselwirkungen zwischen inerten Gasen und Histidin beruhen (z.B. induzierter Dipol oder London'sche Dispersionsenergie), wie es am Beispiel des Metmyoglobins u. a.

für Xenon und Stickstoff beschrieben wurde (3). Für das sehr kleine Edelgas-Molekül Helium, welches im Gegensatz zu den anderen hier untersuchten Gasen nicht anästhetisch wirkt, konnten die beschriebenen Effekte von uns nicht nachgewiesen werden.

Die Untersuchung wurde gefördert durch die DFG, Az. Schn 514/2-2, und durch die Dr.-Ing. L.-Lorenz-Stiftung, Nr. 376/97

#### Literatur

1. *Dzoljic M, Van Duijn B*: Nitrous oxide-induced enhancement of  $\gamma$ -aminobutyric acidA-mediated chloride currents in acutely dissociated hippocampal neurons. *Anesthesiology* 88:473-480,1988
2. *Franke C, Hatt H, Dudel J*: Liquid filament switch for ultrafast exchanges of solutions at excised patches of synaptic membrane of crayfish muscle. *Neurosci Lett* 77:199-204,1987
3. *Trudell JR, Koblín DD, Eger II EI*: A molecular description of how noble gases and nitrogen bind to a model site of anesthetic action. *Anesth Analg* 87:411-418,1998.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. *Gerhard Hapfelmeier*  
 Institut für Anästhesiologie  
 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München  
 Ismaninger Straße 22  
 D-81675 München.

#### In situ elektrophysiologische und pharmakologische Untersuchung von Endothelzellen kleiner Pulmonalarterien\*

A. Olschewski<sup>1</sup>, B.V. Safronov<sup>2</sup>, W. Vogel<sup>2</sup> und G. Hempelmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

<sup>2</sup> Physiologisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Endothel gilt als der entscheidende Dirigent für den pulmonalen Vasotonus und das Remodelling der Gefäßwände. Der Vasotonus wird wesentlich von den kleinen Pulmonalarterien bestimmt und produziert (NO, PGI<sub>2</sub>, Endothelin,...). Der Phänotyp der Endothelzellen hängt entscheidend vom Gewebeverband ab und unterscheidet sich außerdem in arteriellen und venösen Strombahngebieten. Die Funktion der Zellen wird unter anderem vom Membranpotential bestimmt (1). Darüber hinaus sind spezielle organtypische Charakteristika bekannt. Über die elektrophysiologischen Eigenschaften der Endothelzellen kleiner Pulmonalarterien in ihrem natürlichen Gewebeverband ist bisher nichts bekannt.

#### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, ein in situ-Präparat zu entwickeln, welches die direkte Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften und ihrer pharmakologischen Beeinflussung sowie der elektrischen Kommunikation der Zellen ermöglicht.

#### Methodik

Es wurde ein neues Präparat entwickelt, das auf den bisherigen Erfahrungen mit der Slice-Technik (2) aufbaute. Frisch entnommene Lungen von Wistar Ratten (Alter 2-22 Tage) wurden in

200  $\mu$ m dicken Schnitten untersucht. Unter kontinuierlicher Perfusion der Oberfläche wurden Pulmonalarterien mit einem Durchmesser von 20-40  $\mu$ m aufgesucht. Die Experimente wurden mittels „patch-clamp“ Technik (3) in „whole-cell“-Konfiguration durchgeführt. Es wurden insgesamt 103 Zellen untersucht. Bei einem Teil der Experimente wurde simultan mit 2 Elektroden abgeleitet, um die elektrische Übertragung zwischen benachbarten Zellen zu untersuchen. Die Messungen wurden bei 21-23 °C durchgeführt. Es wurden insgesamt 143 Zellen von 36 Ratten untersucht. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben.

#### Ergebnisse

1. Das Membranpotential der Endothelzellen zeigte eine deutliche Altersabhängigkeit und lag bei den 2 Tage alten Ratten bei  $-70,5 \pm 1,5$  mV (n=5) und bei 16 Tage alten Ratten bei  $-50,0 \pm 0,7$  mV (n=21). Gleichzeitig war eine starke altersabhängige Zunahme der Leitfähigkeit von  $13,5 \pm 0,5$  auf  $25 \pm 0,3$  (ns) zu beobachten.
2. Der pH-Wert der Perfusatlösung beeinflusste sehr stark das Membranpotential, welches bei pH 8,0, 7,4, 6,8 und 6,0 bei  $-51,2 \pm 2,0$  (n=5),  $-50,5 \pm 1,4$  (n=8),  $-42,0 \pm 2,1$  (n=5) und  $-32,9 \pm 1,5$  mV (n=7) lag.
3. Der Übertragungskoeffizient ( $\gamma$ ) für die elektrische Übertragung von Zelle zu Zelle betrug über 80% für Nachbarzellen und nahm mit der Entfernung (x) monoexponentiell ab. Für  $y = \exp[-x/L]$  ergab sich eine Längenkonstante (L) von  $16,2 \pm 0,8$   $\mu$ m.

#### Interpretation

1. Die Altersabhängigkeit des Membranpotentials deutet auf eine postnatale Expression zusätzlicher Ionenkanäle hin.
2. Die Aktivität der Ionenkanäle, die das Membranpotential bestimmen, ist stark pH-abhängig mit einer ausgeprägten Depolarisation bei Azidose.
3. Die hier festgestellte elektrische Übertragung mit der Längenkonstante von 16  $\mu$ m bedeutet eine starke elektrische Kopplung der Endothelzellen einer kleinen Pulmonalarterie. Die Slice-Präparation der Lungengefäße ermöglicht einen neuartigen Zugang für die in situ-Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften, der pharmakologischen Effekte und der elektrischen Zell-Zell-Interaktionen.

#### Literatur

1. *Nilius B, Viana F, Droogmans G*: Ion channels in vascular endothelium. *Annu. Rev. Physiol.* 59:145-70; 1997
2. *Edwards FA, Konneth A, Sakmann B, Takahashi T*: A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurones of the mammalian central nervous system. *Pflügers Arch* 414:600-612; 1989
3. *Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ*: Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* 391:85-9; 1981.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. *Andrea Olschewski*  
 Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
 Justus-Liebig-Universität Gießen  
 Rudolf-Buchheim-Straße 7  
 D-35385 Gießen.

\* Die Erstautorin ist Gewinnerin des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.

### Mechanismen der Blockade Tetrodotoxin-resistenter Natriumströme des peripheren Nervensystems durch Lokalanästhetika

M. Bräu<sup>1</sup>, P. Branitzki<sup>2</sup>, M. Pullmann<sup>2</sup>, W. Vogel<sup>2</sup> und G. Hempelmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

<sup>2</sup> Physiologisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen

Impulsleitung im peripheren Nervensystem wird vor allem durch schnelle spannungsgesteuerte Natriumkanäle bewerkstelligt, die typischerweise gegenüber Tetrodotoxin (TTX), einem hochpotenten Neurotoxin des japanischen Pufferfisches, empfindlich sind. In jüngster Zeit setzt sich jedoch zunehmend die Erkenntnis durch, daß in peripheren schmerzleitenden C-Fasern Natriumkanal-Subtypen, die gegenüber TTX resistent sind, eine wichtige Rolle in der Impulsenstehung (1) und -weiterleitung (2) spielen. Obwohl elektrophysiologisch bereits gut untersucht (3), ist das pharmakologische Profil des TTX-resistenten Natriumstromes weitgehend unbekannt.

#### Fragestellung

Ziel der Arbeit war es, molekulare Mechanismen der Lokalanästhetika-Wirkung auf den neuronalen TTX-resistenten Natriumstrom aufzuklären.

#### Methodik

Die Experimente wurden an kleinen, enzymatisch dissoziierten Spinalganglienzellen der Ratte durchgeführt. Unter Anwendung der „whole-cell-patch-clamp“-Technik wurden die Wirkung von 4 verschiedenen Ester- und 14 verschiedenen Aminoamid-Lokalanästhetika, darunter auch die Stereoisomere der Piperidinlokalanästhetika Mepivacain, Ropivacain und Bupivacain, auf den TTX-resistenten Natriumstrom gemessen. Natriumströme wurden in TTX-haltiger (100 nmol/l) Tyrode-Lösung mit einem 50 ms dauernden Impuls nach -10 mV ausgelöst, der in Serien von je zehn Impulsen mit einer Frequenz von 2 Hz appliziert wurde. Das Haltepotential wurde auf -90 mV eingestellt. Um den relativen Block zu bestimmen, wurde der „Peak“-Strom des ersten (tonischer Block) und zehnten Impulses (phasischer oder „use-dependent“ Block) in Kontrolle und in verschiedenen Konzentrationen der Substanzen gemessen. Die Versuche wurden bei 22° C durchgeführt. In einigen Experimenten wurde die schnelle Inaktivierung des Natriumstromes durch 1 mg/ml Chloramin-T, das der Pipettenlösung (intrazellulär) zugegeben wurde, irreversibel aufgehoben.

#### Ergebnisse

Der TTX-resistente Natriumstrom kleiner Spinalganglienzellen wurde durch Lokalanästhetika konzentrationsabhängig und reversibel blockiert. Die halbmaximalen Blockierungskonzentrationen (IC<sub>50</sub>) wiesen dabei eine starke Abhängigkeit vom Oktanol: Wasser-Partitionskoeffizienten (Lipidlöslichkeit) der Substanzen auf, wobei es mit zunehmender Lipophilie zu einer Abnahme der IC<sub>50</sub>-Werte kam (Korrelationskoeffizient = -0,85, Steigung der Korrelationsgeraden -0,54, bei doppelt logarithmischer Auftragung). Ein stereoselektiver Effekt der Piperidinderivate wurde weder für tonische noch für phasische Blockaden beobachtet. Alle geladenen, d.h. bei physiologischem pH protonierten Lokalanästhetika zeigten im Gegensatz zu nicht geladenen deutliche Unterschiede in ihren Blockierungseigenschaften: Geladene Lokalanästhetika (z.B. Lidocain und Bupivacain) bewirkten neben der tonischen Blockade auch eine phasische („use-dependent“) Blockade, d.h. die Blockade wurde durch kurz aufeinander folgende Reize ver-

stärkt. Weiterhin veränderte sich die Natriumstromkinetik unter letzteren Substanzen bereits bei niedrigen Konzentrationen im Sinne einer beschleunigten Inaktivierung. Tonische und phasische Blockade wurden durch ein weniger negatives Membranruhepotential (-60 mV) stark erhöht. Nach Aufhebung der schnellen Inaktivierung des Kanals durch Chloramin-T wurde die Blockierungspotenz von Lidocain (tonische Blockade) um den Faktor 16 erhöht. Im Gegensatz dazu wiesen die nicht geladenen Substanzen (Benzocain und Butamben) ausschließlich eine tonische Blockade auf, die nicht vom Membranpotential abhängig war und auch nicht durch Aufhebung der Inaktivierung verstärkt wurde.

#### Interpretation

Neuronale TTX-resistente Natriumströme werden durch Lokalanästhetika blockiert, wobei deren Potenz in starkem Maße von der Lipidlöslichkeit der Substanz und weniger von deren Struktur determiniert wird. Die Ladung des Lokalanästhetikums bewirkt eine phasische Blockade, Beschleunigung der Inaktivierung und Abhängigkeit vom Membranpotential, wobei diese Blockierungsphänomene mit einer deutlich höheren Affinität des Lokalanästhetikums zum aktivierten Kanal, im Gegensatz zum Kanal in Ruhe, erklärbar sind. Letztere Aussage wird durch die starke Zunahme der Wirkung auf die nach Aufhebung der Inaktivierung ständig geöffneten Kanäle bekräftigt.

#### Literatur

1. Brock JA, McLachlan EM, Belmonte C: (1998) Tetrodotoxin-resistant impulses in single nociceptor nerve terminals in guinea-pig cornea. *J Physiol (Lond)* 512: 211-217
2. Jęftinija S: (1994) The role of tetrodotoxin-resistant sodium channels of small primary afferent fibers. *Brain Res* 639: 125-134
3. Elliott AA, Elliott JR: (1993) Characterization of TTX-sensitive and TTX-resistant Na<sup>+</sup> currents in small cells from adult rat dorsal root ganglia. *J Physiol (Lond)* 463: 30-56.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Bräu  
Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
D-35385 Gießen.

### Volatile Anästhetika hemmen konzentrationsabhängig Ca<sup>2+</sup>-Oszillationen in hippocampalen Neuronen der Ratte

C. Benkwitz, P. Tas, F. Kobelt und N. Roewer  
Klinik für Anästhesiologie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

#### Fragestellung

Interaktionen mit bestimmten Zellmembranrezeptoren sind ein wahrscheinlicher Wirkmechanismus volatiler Anästhetika auf zellulärer Ebene. Hierbei kommt insbesondere Modulationen der synaptischen Transmission und damit den Ionenkanälen der chemischen Synapse Bedeutung zu (1). Während einige Resultate über isolierte Rezeptoren und ihre Wechselwirkungen mit volatilen Anästhetika vorliegen, ist wenig bekannt über Effekte auf Neuronenverbände. In der vorliegenden Arbeit wurden daher synchrone Ca<sup>2+</sup>-Oszillationen eines neuronalen Netzwerkes hippocampaler Neuronen der Ratte als Modell für synaptische Transmission verwendet. Effekte von Enfluran (1,1-3,3Vol.%), Isofluran (0,7-2,2Vol.%) und Halothan (0,5-1,5Vol.%) auf diese Oszillationen wurden untersucht. Die ver-

wendeten Konzentrationen lagen somit in klinisch relevanten Bereichen und entsprachen 0,5; 1,0 und 1,5 MAK der für die Ratte spezifischen Werte (2). Zur näheren Charakterisierung der Mitbeteiligung des glutamatergen Systems wurden zusätzlich Effekte von Agonisten und Antagonisten des NMDA-Rezeptors studiert. Denn insbesondere der NMDA-vermittelten Signaltransduktion kommt besondere Bedeutung als „Wirkort“ für volatile Anästhetika zu (3).

#### Methodik

Experimente wurden mit 7-12 Tage alten Kulturen von Hippocampusneuronen der Ratte durchgeführt. Zur Bestimmung intrazellulärer  $Ca^{2+}$ -Gradienten wurden die Zellen 20 min mit dem  $Ca^{2+}$ -Indikator Fluo-3 beladen, anschließend in einer gasdichten Perfusionskammer (24-30° C, Flußrate: 500  $\mu$ l/min) inkubiert und mit einem Confokalen Laser Scanning Mikroskop (BioRad-MRC1024) untersucht. Als Perfusate diente folgender Puffer: HEPES 25 mM, KCl 5mM, NaCl 150 mM,  $CaCl_2$  2 mM, D-Glucose 25 mM. Volatile Anästhetika wurden hier mit 20 min (36° C) äquilibriert. Ihre Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels HPLC. Zur Quantifizierung der Effekte von Enfluran, Isofluran und Halothan auf die Oszillationen wurden „Fast-Fourier-Transformationen“ durchgeführt und die jeweiligen Hauptfrequenzen im Powerspektrum (PS) mit/ohne Anästhetikum (Kontrolle) ermittelt. Änderungen von  $(Ca^{2+})_i$  wurden als Ratio  $I/I_0$  der relativen  $(Ca^{2+})_i$ -assoziierten Fluoreszenzintensitäten vor ( $I_0$ ) und nach Behandlung (I) bestimmt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte  $\pm$  SD dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben unter einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,01$ .

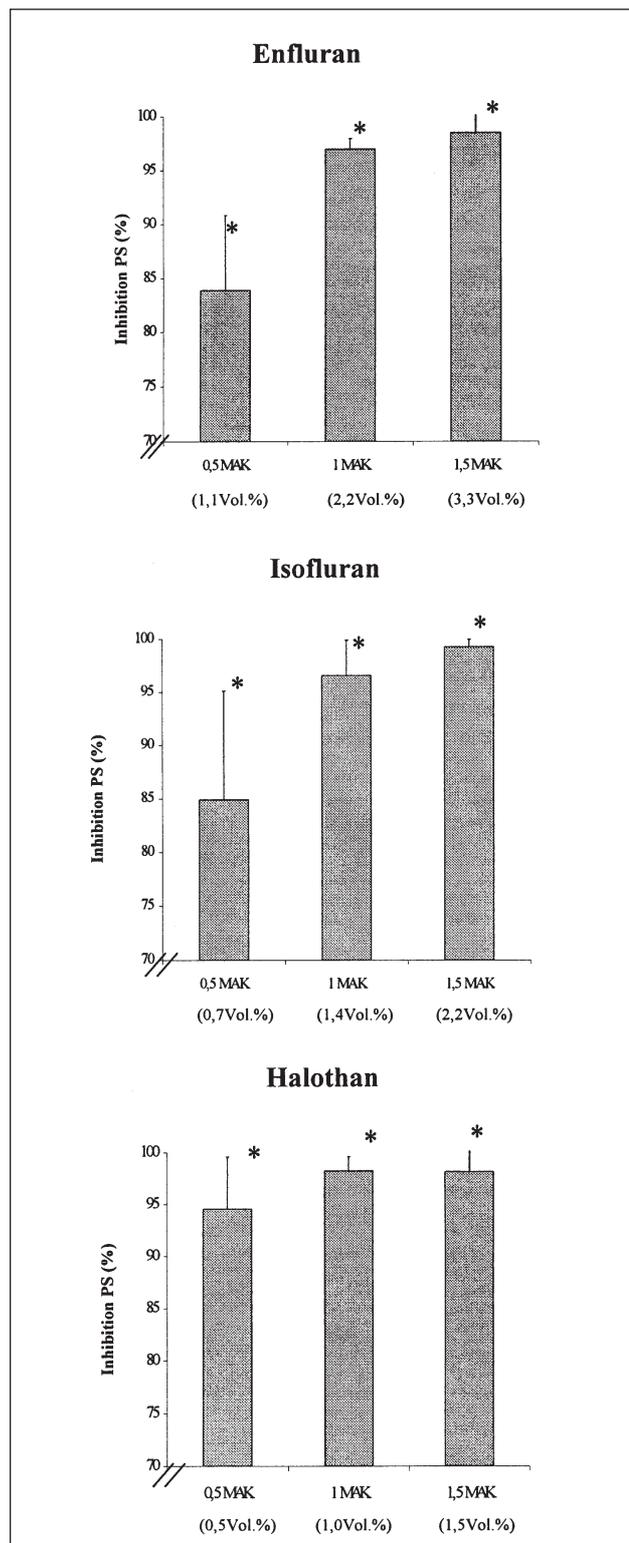
#### Ergebnisse

In  $Mg^{2+}$ -freiem Puffer zeigten Hippocampusneurone ( $n=35$ ) spontane, synchrone  $Ca^{2+}$ -Oszillationen mit einer mittleren Frequenz von  $0,19 \text{ Hz} \pm 0,08$  bei  $30^\circ \text{ C}$  bzw.  $0,046 \text{ Hz} \pm 0,02$  bei  $24^\circ \text{ C}$ . Perfusion mit 0,5; 1 oder 1,5 MAK Enfluran ( $n=17$ ), Isofluran ( $n=33$ ) oder Halothan ( $n=17$ ) führte bereits bei 0,5 MAK zu einer drastischen Reduktion der Hauptfrequenz im PS: 83,8%, 84,9%, 94,5% Inhibition vs. Hauptfrequenz ohne Anästhetikum (Abb.1). Die Reversibilität zeigte sich in der spontanen Erholung der Oszillationen nach Auswaschen des Anästhetikums. NMDA im Perfusate terminierte die Oszillationen und resultierte in einer dosisabhängigen, signifikanten Erhöhung von  $(Ca^{2+})_i$ :  $I/I_0$ :  $2,29 \pm 0,34 \text{ SD}$  (200 nM),  $2,67 \pm 0,31$  (3  $\mu$ M),  $3,34 \pm 0,26$  (100  $\mu$ M),  $p < 0,01$  vs. Ruhecalcium ( $n=8$ ). Perfusion mit NMDA-Rezeptorantagonisten D-APV (100  $\mu$ M), MK-801 (100  $\mu$ M), Ketamin (30  $\mu$ M) sowie  $MgCl_2$  (0,4 mM) führte zu einer kompletten Inhibition der Oszillationen, welches sich in einer jeweils mehr als 99%igen Reduktion der Hauptfrequenz im PS manifestierte. Analoge Ergebnisse (alle für  $n=10$ ) erbrachte die Perfusion mit dem spannungsabhängigen Natriumkanalblocker Tetrodotoxin (100 nM) sowie Nicardipin (3  $\mu$ M) als spannungsabhängigem Calciumkanalblocker.

#### Interpretation

Alle drei verwendeten Anästhetika inhibierten hoch signifikant die Oszillationen bereits bei 0,5 MAK. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Netzwerkstruktur begründet sein, so daß sich Anästhetikaeffekte an zahlreichen Rezeptoren addieren. Die äußerst hohe Sensitivität der Oszillationen gegenüber Enfluran, Isofluran und Halothan unterstützt ebenfalls die Hypothese spezifischer Anästhetikum/Rezeptor-Wechselwirkungen. Die pharmakologische Charakterisierung zeigt, daß die Oszillationen sowohl Na- als auch Ca-Kanal-(L-Typ) abhängig sind. Die signifikanten Effekte von NMDA-

Agonisten/Antagonisten unterstreichen die besondere Bedeutung dieses Signaltransduktionsweges. Das vorliegende Modell ist daher optimal geeignet, um auch an Neuronenverbänden



**Abbildung 1:** Inhibition der Hauptfrequenz im Powerspektrum (PS) durch 0,5 1,0 und 1,5 MAK Enfluran, Isofluran und Halothan. MAK-Angaben entsprechen den für die Ratte spezifischen Werten. Die äquivalenten Konzentrationen in Vol.% sind in Klammern angegeben. \*  $p < 0,01$  vs. Hauptfrequenz ohne Anästhetikum (Inhibition).

die Effekte verschiedenster Anästhetika qualitativ und quantitativ zu untersuchen.

#### Literatur

1. *Franks NP und Lieb WR:* (1994) Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 367: 607-614
2. *Drummond JC:* (1985) MAC for halothane, enflurane and isoflurane in the New Zealand rabbit: and a test for the validity of MAC determination. *Anesthesiology* 62: 336-338
3. *Flohr H:* (1995) An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia* 33: 1169-1180.

#### Korrespondenzadresse:

Claudia Benkwitz  
Experimentelle Anästhesiologie  
Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2  
D-97080 Würzburg.

#### Differentielle Aktivierung von NF- $\kappa$ B und AP-1 und deren Bedeutung für die hepatische HO-1 und iNOS Genexpression nach Endotoxinschock oder hämorrhagischem Schock

H.Rensing<sup>1</sup>, M.Bauer<sup>1</sup>, I.Bauer<sup>1</sup>, H.Pahl<sup>2</sup>, H.Jäschke<sup>3</sup> und R.Larsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

<sup>2</sup> Experimentelle Anästhesie, Albert-Ludwig-Universität Freiburg,

<sup>3</sup> Pharmacia and Upjohn inc., Kalamazoo, MI, USA

#### Fragestellung

Stressereignisse wie eine Endotoxinämie oder ein hämorrhagischer Schock führen über verschiedene intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und nachfolgend zur Induktion von Stressgenprogrammen. Nach Endotoxinämie trägt die vermehrte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) wesentlich zur Aufrechterhaltung des Leberblutflusses bei und die Blockade der NO-Bildung führt zu einer Aggravation des hepatozellulären Schadens und vermehrter Apoptose in der Leber (1). Ein hämorrhagischer Schock geht mit einer Induktion der Hämoxigenase(HO)-1 mit vermehrter Bildung von Kohlenmonoxid (CO) einher, das wie NO die Guanylatzyklase aktivieren und als Vasodilator wirken kann. Induktion der HO-1 nach hämorrhagischem Schock scheint von wesentlicher funktioneller Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Lebermikrozirkulation zu sein und eine protektive Rolle bezüglich der Entwicklung des hepatozellulären Schadens zu haben (2). Die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) scheint dagegen nach hämorrhagischem Schock im Gegensatz zur Endotoxinämie eine untergeordnete Rolle zu spielen. Induktion der iNOS wird vorwiegend auf transkriptionaler Ebene reguliert, wobei nach Endotoxingabe eine Induktion im wesentlichen über eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B erfolgt (3). Die Regulation der Induktion von HO-1 erfolgte ebenfalls auf transkriptionaler Ebene, wobei die Promotor/Enhancerregionen des HO-1 -Gens Bindungssequenzen für NF- $\kappa$ B und AP-1 enthalten. AP-1 wie auch NF- $\kappa$ B werden in verschiedenen Zelllinien durch oxidativen Stress aktiviert. Die Rolle beider Transkriptionsfaktoren für die iNOS und HO-1 Genexpression nach Endotoxinämie oder hämorrhagischem Schock ist unklar.

In der vorliegenden Studie sollte daher die Bedeutung der zentralen inflammatorischen Transkriptionsfaktoren NF- $\kappa$ B und

AP-1 nach Endotoxinämie oder hämorrhagischem Schock für die hepatische iNOS und HO-1 Genexpression untersucht werden.

#### Methodik

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurde bei männlichen Sprague-Dawley Ratten (n=4/Gruppe) durch intraperitoneale Injektion von Pentobarbital eine Narkose eingeleitet. Ein Endotoxinschock wurde durch die intravenöse Injektion von LPS (1mg/kg; Serotyp O26:B6) induziert. In der Gruppe mit hämorrhagischem Schock wurde in einem nicht heparinisierten Schockmodell durch raschen arteriellen Blutentzug der mittlere arterielle Druck auf 35-40 mmHg für 60 Minuten gesenkt. Die Volumentherapie erfolgte mittels Rückgabe von 60% des entnommenen Bluts und Vollelektrolytlösung (300% des entnommenen Blutvolumens in zwei Stunden). Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NF- $\kappa$ B und AP-1 wurde mittels "Electrophoretic mobility shift assay (EMSA)" und "Supershiftanalyse" untersucht. Die Induktion von iNOS und HO-1 auf transkriptionaler Ebene wurde mittels Standard Northern Blot analysiert. Zur Beurteilung des Einflusses oxidativen Stresses auf die Aktivierung von NF- $\kappa$ B und AP-1 erhielten in einer weiteren hämorrhagischen Schockgruppe die Tiere zum Beginn der Retransfusion das Antioxidans Trolox (6 mg/kg i.v.). Quantifizierung der Aktivierung von NF- $\kappa$ B und AP-1 und der Induktion von iNOS und HO-1 erfolgte densitometrisch. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels einfaktorierlicher Varianzanalyse (Signifikanzniveau p<0,05).

#### Ergebnisse

Endotoxinämie führte im Vergleich zu Kontrolltieren zu einer ausgeprägten Aktivierung von NF- $\kappa$ B, eine Aktivierung von AP-1 war nicht zu beobachten. Hiermit korrelierte eine ausgeprägte Induktion von iNOS insbesondere in nichtparenchymatösen Leberzellen. Eine geringe Induktion von HO-1 war nach Endotoxinämie in der Leber nur in nichtparenchymatösen Zellen zu beobachten.

Sowohl Scheinoperation als auch hämorrhagischer Schock führten zur Aktivierung von NF- $\kappa$ B in der Leber. Es bestand jedoch kein Unterschied im Ausmaß der Aktivierung zwischen scheinoperierten Kontrollen und Tieren nach hämorrhagischem Schock. Aktivierung von AP-1 wurde dagegen nur nach hämorrhagischem Schock, nicht jedoch nach Scheinoperation beobachtet. Scheinoperation führte zu einer geringen, hämorrhagischer Schock zu einer ausgeprägten Induktion von HO-1. Eine Induktion von NOS-II wurde nach hämorrhagischem Schock nicht beobachtet. Gabe des Antioxidans Trolox führte zu einer verminderten Aktivierung von AP-1 und zu einer verminderten Induktion von HO-1. Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B wurde durch Trolox nicht beeinflusst. Die densitometrischen Daten der Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Inkubation der Kernproteinextrakte aus Lebern von Tieren nach Endotoxinämie mit monoklonalen Antikörpern gegen NF- $\kappa$ B Untereinheiten ergaben einen Supershift in der Gegenwart von p50, p65 und c-Rel, nicht jedoch in Gegenwart von p52 und RelB. Nach hämorrhagischem Schock fand sich ein Supershift nur für p50 und p65, nicht jedoch für c-Rel, p52 und RelB. (Abb. 1).

#### Schlußfolgerungen

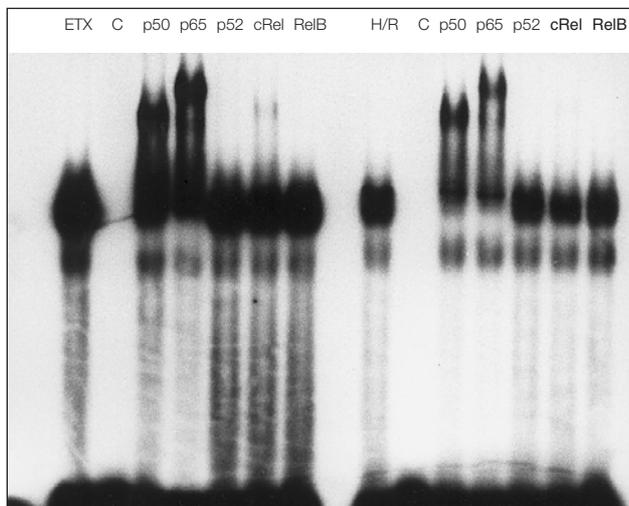
Diese Ergebnisse sprechen für eine wesentliche Rolle von NF- $\kappa$ B für die Regulation der Entzündungsantwort in der Leber in vivo nach inflammatorischen Stressereignissen wie Endotoxinämie. Nach Stressereignissen, bei denen oxidativer Stress und somit die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies im Vordergrund steht, scheint eine Aktivierung von NF- $\kappa$ B allein für die untersuchten abhängigen Gene nicht auszureichen, eine

Induktion auf transkriptionaler Ebene hervorzurufen. Diese Aktivierung von NF- $\kappa$ B scheint des Weiteren auch unabhängig von der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu erfolgen. Vielmehr kommt es nach hämorrhagischem Schock zu einer Aktivierung von AP-1, die durch reaktive Sauerstoffspezies moduliert wird und mit der Induktion von HO-1, einem wichtigen antioxidativen Schutzmechanismus der Zelle, korreliert. Die gefundene unterschiedliche Zusammensetzung des NF- $\kappa$ B Komplexes nach Endotoxinämie und hämorrhagischem Schock könnte möglicherweise dafür sprechen, daß verschiedene NF- $\kappa$ B Untereinheiten für die Induktion eines abhängigen Gens, welches Bindungsstellen für NF- $\kappa$ B in seinen Promotor/Enhancerbereichen enthält, notwendig sind.

**Tabelle 1:** Densitometrische Daten der Ergebnisse

	NF- $\kappa$ B	AP-1
Unmanipulierte Kontrollen	1,2 $\pm$ 0,42	2,7 $\pm$ 0,38
Endotoxinschock	87,9 $\pm$ 3,72*	3,8 $\pm$ 1,21
Scheinoperation	53,5 $\pm$ 2,61*	8,2 $\pm$ 1,22
Hämorrhagischer Schock	49,1 $\pm$ 3,82*	100,7 $\pm$ 17,63*
Hämorrhagischer Schock + Trolox	45,5 $\pm$ 2,29*	44,3 $\pm$ 12,50*#
	iNOS	HO-1
Unmanipulierte Kontrollen	0,6 $\pm$ 0,25	0,8 $\pm$ 0,10
Endotoxinschock	2,6 $\pm$ 1,50*	1,2 $\pm$ 0,37
Scheinoperation	0,3 $\pm$ 0,20	1,6 $\pm$ 0,24
Hämorrhagischer Schock	0,8 $\pm$ 0,15	6,7 $\pm$ 0,31*
Hämorrhagischer Schock + Trolox	n.m.	3,4 $\pm$ 0,24#

Mittelwerte  $\pm$  SEM; n.m.: nicht gemessen; \* p<0.05 verglichen mit unmanipulierten Kontrollen; # p<0.05 verglichen mit der hämorrhagischen Schockgruppe.



**Abbildung 1:** Supershiftanalyse für NF- $\kappa$ B nach Endotoxinämie (ETX) oder hämorrhagischem Schock (H/R). Kompetitive Bindungsreaktion mit unmarkiertem Oligonukleotid (C).

Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ba 1601/1-1 und 1-2)

#### Literatur

1. *Ou J et al.*: Differential effects of nonselective nitric oxide synthase (NOS) and selective inducible NOS inhibition on hepatic necrosis, apoptosis, ICAM-1 expression, and neutrophil accumulation during endotoxemia. Nitric oxide 1:404-416; 1997

2. *H. Rensing et al.*: Differential expression pattern of heme oxygenase1/heat shock protein 32 and nitric oxide synthase-II and their impact on liver injury in a rat model of hemorrhage and resuscitation. Crit Care Med in press 1999

3. *Xie-QW et al.*: Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. J Biol Chem 269:4705-4708; 1994.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Hauke Rensing

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Universitätskliniken des Saarlandes

D-66421 Homburg/Saar.

#### Genpolymorphismen proinflammatorischer Zytokine und Serinproteasen Assoziation zum Risiko und Outcome polytraumatisierter Patienten

T. Menges, O. Böning, T. Langefeld, S.G. Little,

P.W.M. Hermans\* und I. Welters

Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin,

Justus-Liebig-Universität Gießen

\* Klinik für Kinderheilkunde, Erasmus Universität Rotterdam, Niederlande

#### Fragestellung

Im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion beeinflussen proinflammatorische Zytokine wie der Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) und Serinproteasen wie der Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) entscheidend die Entwicklung von Sepsis und Organfunktionsstörungen, die im schweren posttraumatischen und postoperativen Krankheitsverlauf zum Multiorganversagen (MOF) führen. Die Größenordnung einer Mediatorenfreisetzung ist nach vergleichbarer Stimulation bei Patienten durchaus unterschiedlich. Von verschiedenen Zytokinen und Serinproteasen sind Polymorphismen beim Menschen beschrieben. Der TNF-Genlocus umfaßt TNF-alpha (Lymphotoxin  $\alpha$ ) und TNF-beta (Lymphotoxin  $\beta$ ) und ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms Nr. 6 innerhalb der HLA Klasse III Gene lokalisiert (1). Das Gen für IL-1 $\beta$  liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 2 (2q13-q21), während sich der PAI-1-Genlocus auf dem Chromosom 7 (q21.3-q22) befindet (2,3). Der im jeweiligen Genlocus existierende Zwei-Allel-Polymorphismus, für TNF (innerhalb des ersten Introns von TNF $\beta$ ), für IL-1 $\beta$  (C zu T Austausch in Position -511 in der 5'-Promotorregion) und für PAI-1 (ein zusätzlich fünftes Guaninmolekül an Position -675 innerhalb der Promotorregion), zeigt im Vergleich zu den TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Plasmaspiegeln eine auffällige Genotypverteilung. Inwiefern unterschiedliche TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Genotypen bei polytraumatisierten Patienten in Assoziation zu den jeweiligen TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Plasmaspiegeln, der Entwicklung von Sepsis, MOF und dem Outcome stehen, sollte in der vorliegenden Studie untersucht werden.

#### Methodik

In die prospektive, von der Ethikkommission genehmigte Studie wurden 65 polytraumatisierte Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 14 Tagen nach dem Unfall auf einer operativen Intensivstation untersucht. Neben einer standardisierten Medikationen-, Infusions- und Transfusionstherapie

einschließlich bedarfsadaptierter, kontrollierter Beatmung erfolgte eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurden Segmente genomischer DNA jedes Patienten TNF $\beta$  [740 bp (Basenpaare)], IL-1 $\beta$  [429 bp] und PAI-1 [890 bp] amplifiziert, mittels jeweils zweier für TNF $\beta$ , IL-1 $\beta$  und PAI-1 allelspezifischer Primer detektiert und die TNF $\beta$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Genotypen mittels Gelelektrophorese analysiert. Die TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Plasmaspiegel wurden mittels Elisa-Technik in den ersten 48 Stunden 6-stündlich und dann 24-stündlich erfaßt. Die statistische Bewertung erfolgte mit deskriptiven und inferenzstatistischen Methoden (ANOVA, Logistische Regressionsanalyse).

#### Ergebnisse

Die Verteilung der Genotypen für TNF $\beta$  (TNFB1/TNFB1, 9,2%; TNFB1/TNFB2, 53,2%; TNFB2/TNFB2, 37,3%), IL-1 $\beta$  (IL-1C1/IL-1C1, 45,9%; IL-1C1/IL-1C2, 23%; IL-1C2/IL-1C2, 31,1%) und PAI-1 (PAI-1/4G/PAI-1/4G, 31,1%; PAI-1/4G/PAI-1/5G, 47,5%; PAI-1/5G/PAI-1/5G 21,3%) der Patienten entsprach der des Normalkollektivs von 32 Patienten. 28 Patienten (43,1%) entwickelten eine Sepsis, 23 Patienten (35,4%) ein MOF und 21 Patienten (32,3%) verstarben. Nichtüberlebende Patienten zeigten für die Allele TNFB2, IL-1C2 und PAI-1/4G eine signifikant höhere Prävalenz (TNF $\beta$  [69,8%], IL-1 $\beta$  [53,6%] und PAI-1 [68%]). Homozygote Patienten für die Allele TNFB2, IL-1C2 und PAI-1/4G hatten signifikant höhere TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Plasmaspiegel als heterozygote und TNFB1, IL-1C1 und PAI-1/5G homozygote Patienten ( $p < 0,01$ ). Ein Multiorganversagen entwickelten 15 TNFB2-, 12 IL-1C2- und 16 PAI-1/4G homozygote Patienten. 71,1% der TNFB2-, 57,9% der IL-1C2- und 84,2% der PAI-1/4G homozygoten Patienten entwickelten eine Sepsis ( $p > 0,05$ ). Elf von 19 Patienten homozygot für TNFB2, 10 von 19 homozygot für IL-1C2 und 12 von 20 PAI-1/4G homozygote Patienten verstarben ( $p < 0,05$ ). 85,7% (TNFB), 71,4% (IL-1) und 71% (PAI-1) heterozygote Patienten sowie alle TNFB1, 82,1% der IL-1C1 und 84,6% der 13 PAI-1/5G homozygoten Patienten überlebten ( $p < 0,01$ ).

#### Schlußfolgerung

Die nach einer Mehrfachverletzung vergleichbaren Ausmaßes bei Patienten einsetzende Entzündungsreaktion erscheint aufgrund unterschiedlicher Größenordnung genetisch beeinflusst. Die Ergebnisse für TNFB2, IL-1C2 und PAI-1/4G homozygote Patienten zeigen, daß die Allele TNFB2, IL-1C2 und PAI-1/4G mit einer signifikant höheren TNF $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und PAI-1-Freisetzung korrelieren. TNFB2-, IL-1C2- und PAI-1/4G homozygote Patienten haben gegenüber Patienten, die TNFB1, IL-1C1 und PAI-1/5G homozygot genotypisiert sind, ein 13,2-fach erhöhtes Risiko, infolge eines schweren posttraumatischen Krankheitsverlaufes im Multiorganversagen zu versterben. Ob die Erfassung der Zwei-Allel-Polymorphismen eine Möglichkeit ist, die schlechte Prognose TNFB2-, IL-1C2- und PAI-1/4G homozygoter Patienten durch vorbeugende Therapiestrategien (Immunmodulation) zu verbessern, hängt von einem noch besseren Verständnis der Interaktionen zellulärer und humoraler Regelkreise des Immunsystems ab.

#### Literatur

1. Pociot F, Molvig J, Wogensen L: (1991) A tumor necrosis factor beta gene polymorphism in relation to monokine secretion and insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Immunol* 33: 37-49
2. Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AIF, Duff GW: (1992) Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1 $\beta$  gene (IL-1 $\beta$ ). *Human Mol Genet* 1 (6): 400
3. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries SE, Henney AM: (1993) The two allele sequences of a common poly-

morphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukine-1 in HepG2 cells. *J Bio Chem* 268 (No 15): 10739-10745.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Thilo Menges  
Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Rudolf-Buchheim-Straße 7  
D-35385 Gießen.

#### Untersuchungen zur Expression von ET $\alpha$ - und ET $\beta$ -Rezeptoren in der pulmonalen Mikrozirkulation der Ratte

J. Schmeck<sup>1</sup>, M. Wendel-Wellner<sup>1</sup>, K. van Ackern<sup>1</sup>, Th. Koch<sup>2</sup> und W. Kummer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim der Universität Heidelberg

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität Dresden

<sup>3</sup> Institut für Anatomie und Zellbiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

#### Fragestellung

Das vasoaktive Peptid Endothelin-1 (ET-1) ist von entscheidender Bedeutung für die Modulation des pulmonalen Vasotonus unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen (1). Die Effekte von ET-1 werden über zwei Rezeptorsubtypen mediiert, die als ET $\alpha$ - und ET $\beta$ -Rezeptoren klassifiziert werden (2). In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, daß sowohl ET $\alpha$ - als auch ET $\beta$ -Rezeptoren in der pulmonalen Makrozirkulation der Ratte nachweisbar sind. Ziel dieser Studie war die Analyse der ET-Rezeptorexpression in der pulmonalen Mikrozirkulation durch den Einsatz der "Single Cell PCR" nach Laser-assistiertem Cell-Picking.

#### Methodik

Zur Untersuchung der Expression der ET-Rezeptoren in der pulmonalen Mikrozirkulation wurden Herz-Lungenpräparate von Ratten (Sprague dawley; n=12) "en bloc" nach vorheriger Füllung der Atemwege mit Tissue-Tek<sup>®</sup> entnommen und sofort in Isopentan eingefroren. Im Kryostaten wurden sodann 10  $\mu$ m dicke Schnitte der Präparate angefertigt, die nach Montage auf einem Objektträger in 80% Alkohol gegeben wurden. Nach Hämalanfärbung wurden kleine, die Bronchioli terminales begleitende Lungenarterien lichtmikroskopisch aufgesucht (Axiovert 135, Zeiss, Jena). Die Präparation der glatten Muskelzellen erfolgte durch den Einsatz eines Lasers (P.A.L.M., Wolfratshausen) unter mikroskopischer Kontrolle (3). Nach Aufnahme der Proben durch einen Mikromanipulator wurden die Zellen sofort in ein Reaktionsgefäß überführt. Die mRNA-Extraktion erfolgte nach der Produktbeschreibung für den MPG Guanidine Direkt mRNA Purification Kit. Die reverse Transkription von mRNA zu Erststrang-DNA wurde in einem PE2400 Thermocycler (Perkin Elmer Applied Biosystems, Foster City, USA) mittels MULV Reverse Transkriptase (Perkin Elmer, Überlingen) durchgeführt. Die anschließende PCR-Reaktion zum spezifischen Nachweis von ET $\alpha$ - und ET $\beta$ -Rezeptoren erfolgte nach der Integritätskontrolle der cDNA (PBGD-Amplifikation). AmpliTaq Gold (Perkin Elmer, Überlingen) wurde zur cDNA-Amplifikation eingesetzt. Das Cyclerprogramm (95°C 45s, 60°C 45s, 73°C 45s) wurde 55-fach wiederholt. Folgende Primerpaare wurden zum spezifischen Nachweis von ET $\alpha$ - und ET $\beta$ -Rezeptoren eingesetzt: ET $\alpha$  s: GCCACCCTCGAACTCCAG; ET $\alpha$  as: TTGGTCTCACACCTTTCCTTCC; ET $\beta$  s: CCCTAATGACCTGTGAGATG; ET $\beta$

as ATCCTGAGGTGAAGGGG. Die abschließende Auftrennung der Amplifikate wurde auf einem 2.5% Agarosegel durchgeführt.

### Ergebnisse

Nur solche cDNA-Präparationen wurden zur Auswertung zugelassen, die eine positive Integritätskontrolle zeigten. In der glatten Muskulatur großer Pulmonalarterien und -venen konnten sowohl ET<sub>A</sub>- als auch ET<sub>B</sub>-Rezeptoren auf Transkriptionsebene nachgewiesen werden. Dagegen konnten in kleinsten, die Bronchioli terminales begleitenden Arterien nur ET<sub>B</sub>-Rezeptoren nachgewiesen werden. Diese Befunde konnten in immunhistochemischen Untersuchungen bestätigt werden.

### Interpretation

Im Verlauf der pulmonalen Zirkulation von der A. pulmonalis über die Mikrozirkulation bis zu den Pulmonalvenen scheint eine regional unterschiedliche Expression der ET-Rezeptoren mit einer Dominanz der ET<sub>B</sub>-Rezeptoren in der Mikrozirkulation vorzuliegen.

Diese Studie wurde von der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim (43/97) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (KO 1814/2-1) unterstützt.

### Literatur

1. J. R. Michael and B. A. Markewitz: Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 555-81
2. M. La and J. J. Reid: Endothelin-1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995; 315-23
3. L. Fink, W. Seeger, L. Ermert, J. Hanze, U. Stahl, F. Griminger, W. Kummer and R. M. Bohl: Real-time quantitative RT-PCR after laser-assisted cell picking. *Nat Med*, 1998; 1329-33.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Joachim Schmeck  
Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
D-68135 Mannheim.

### Losartan antagonisiert in vitro durch Angiotensin II induzierte proliferative Effekte und die Collagen Typ III Synthesesteigerung auf humane Lungenfibroblasten

T. Loop, A. Benzing, H.L. Pahl und K. Geiger  
Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg i. Brsg.

### Fragestellung

Das fibroproliferative Endstadium des "Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)" geht u.a. mit der Aktivierung von Lungenfibroblasten (LF) einher, wobei die Migration, Proliferation und Produktion von extrazellulären Matrixproteinen (ECM) induziert wird. Immunhistochemische und biochemische Untersuchungen zeigten, daß es zu einer interstitiellen Collagen Typ I und Typ III Anreicherung kommt, die die Lungenarchitektur zerstört (1). In anderen Organsystemen ist gezeigt worden, daß Angiotensin II (AII) ein Wachstumshormon ist, die Hemmung der Renin-Angiotensin-Achse die reparativen und protektiven Remodelling-Mechanismen fördert, während dies in der Lunge noch nicht untersucht wurde (2, 3). Ziel dieser Studie war es, 1. die Effekte von AII auf die Proliferation, die mitochondriale Aktivität und Collagensynthese primär kultivierter humaner LF zu untersuchen und 2. festzustellen, ob in Kombination mit dem spezifischen Angiotensin II-Rezeptorantagonisten Losartan (Lo) diese Wirkungen antagonisiert werden können.

chen und 2. festzustellen, ob in Kombination mit dem spezifischen Angiotensin II-Rezeptorantagonisten Losartan (Lo) diese Wirkungen antagonisiert werden können.

### Methodik

Nach mechanischer, enzymatischer und dichte-zentrifugatorischer Isolation aus humanen Lobektomiepräparaten (Percoll<sup>®</sup>-Gradient), wurden die LF mit Vimentin identifiziert (Anteil an LF >90%). Subkulturen der 3. und 10. Passage wurden mit 10<sup>-5</sup> M AII, Lo oder der Kombination (AII/Lo) 24 Stunden bei 37° C, 5 Vol.% CO<sub>2</sub> und 21% O<sub>2</sub> in RPMI-Medium +10% Serumanteil inkubiert. Anschließend wurde die Zellzahl lichtmikroskopisch mit einer Neubauer-Zählkammer bestimmt. Die DNA-Synthese wurde anhand des Bromdesoxyuridin-(BrdU)-Einbaus mittels ELISA-Technik quantifiziert und die mitochondriale Aktivität photometrisch bestimmt (Tetrazoliumsalzabbau zu Formazan). Die Expression von Collagen Typ III wurde in Zelllysaten nach SDS-Gelseparation mittels Immundetektion fluorometrisch nachgewiesen (Western Blot) und densitometrisch analysiert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalysen und Student-Newman-Keuls post-hoc-Tests.

### Ergebnisse

Subkulturen gleicher Zellzahl zeigten im Vergleich zu Kontrollkulturen nach AII Exposition eine um 20% gesteigerte Proliferationsrate und einen um 25% gesteigerten BrdU-Einbau (Tab. 1). Diese Wirkung konnte durch Lo antagonisiert werden. Lo allein steigert den BrdU-Einbau um 20%. AII induzierte eine signifikant gesteigerte Collagen Typ III Expression (131% vs 100% Kontrolle), auch diese Induktion wurde durch Lo antagonisiert. Die mitochondriale Aktivität war in allen Gruppen vergleichbar.

### Interpretation

Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß 1. AII ein Wachstumsfaktor für humane LF ist, 2. diese Wachstumsinduktion durch Lo antagonisiert werden kann, 3. daß Lo in Bezug auf den BrdU-Einbau eine intrinsische Aktivität besitzt, 4. die durch AII stimulierte Collagen Typ III Synthese unter diesen Bedingungen durch Lo signifikant gehemmt werden kann, und 5. weder die Wachstumshemmung noch die reduzierte Collagensynthese cytotoxisch bedingt sind.

**Tabelle 1:** Einfluß von AII, Lo und AII/Lo (10<sup>-5</sup> M, 24h) auf Zellzahl, BrdU-Einbau, Collagen Typ III Synthese und mitochondriale Aktivität humaner LF. Mittelwerte ± SEM. \*p<0,05 im Vergleich zur Kontrolle.

	Zellzahl [pro cm <sup>2</sup> ]	BrdU-Einbau [OD 370 nm]
All	26367 ± *1731	1,709 ± *0,04
Lo	24350 ± 1717	1,644 ± *0,05
All/Lo	22767 ± 1235	1,382 ± 0,1
Kontrolle	22583 ± 1494	1,377 ± 0,08
	Collagen Typ III [%]	Mitochondriale Aktivität [OD 550 nm]
All	131 ± *11,5	0,429 ± 0,01
Lo	98 ± 4,9	0,405 ± 0,01
All/Lo	55 ± *3,2	0,383 ± 0,02
Kontrolle	100	0,390 ± 0,01

**Literatur**

1. *Crouch E:* (1990) Pathobiology of pulmonary fibrosis *Am J Physiol* 259:L159-L184
2. *Weber H, Taylor DS, Molloy CJ:* Angiotensin II induces delayed mitogenesis and cellular proliferation in rat aortic smooth muscle cells *J Clin Invest* 93:788-98
3. *Uhal BD, Gidea C, Bargout R, Bifero A, Ibarra-Sunga O, Papp M, Flynn K, Filippatos G:* (1998) Captopril inhibits apoptosis in human lung epithelial cells: a potential antifibrotic mechanism. *Am J Physiol* 275:L1013-17.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. *Torsten Loop*  
 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
 Universität Freiburg  
 Hugstetter Straße 55  
 D-79106 Freiburg.

**Erhöhte neuronale bcl-2-Proteinexpression nach 3-Nitropropionsäure (3-NPA): Partielle Blockade der oxydativen Phosphorylierung triggert anti-apoptotischen Mechanismus**

A. M. Brambrink<sup>1</sup>, A. Astheimer<sup>1,2</sup>, H. Noga<sup>1,2</sup>, A. Heimann<sup>2</sup>, W. F. Dick<sup>1</sup> und O. Kempski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

<sup>2</sup> Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

**Fragestellung**

Das Überleben von Nervenzellen nach vorübergehender globaler Ischämie ist von ausreichender Proteinsynthese während der Erholungsphase abhängig, insbesondere von solchen Substanzen, die Prozesse des programmierten Zelltodes (Apoptose) hemmen (1). Nach Hirnischämie sowie nach Ischämietraining („ischemic preconditioning“) wurde in Hirnzellen vermehrt bcl-2-Protein nachgewiesen. Kürzlich konnten wir zeigen, daß eine partielle Blockade der oxydativen Phosphorylierung durch 3-NPA nach 24 Std. eine ausgeprägte Ischämietoleranz im CA1 des Hippocampus und im Neokortex von Ratten induziert (2). Mit den hier vorgestellten Experimenten wurde untersucht, ob eine vermehrte neuronale bcl-2-Proteinexpression nach 3-NPA-Vorbehandlung im Vergleich zu unbehandelten bzw. postischämischen Zellen für die beobachtete Neuroprotektion verantwortlich sein könnte.

**Methodik**

Mit Zustimmung durch die regionale Ethikkommission für Tierschutzfragen (Bezirksregierung Rheinhessen-Pfalz, D-67433 Neustadt) wurden männliche Wistar-Ratten randomisiert auf sieben Gruppen verteilt. Einem Teil wurde intraperitoneal (i.p.) 3-NPA (20 mg/kg) verabreicht. Diese Tiere wurden anschließend für drei, Gruppe G I, n=4, 12 (G II, n=5) bzw. 24 Stunden (G III, n=5) beobachtet. Eine weitere Gruppe erhielt dieselbe Menge Trägerlösung i.p. (G IV, n=8) und diente als Kontrolle. Ein anderer Teil wurde in Chloralhydrat-Anästhesie (Einleitung: 360 mg/kg, Aufrechterhaltung: 120 mg/kg/h, i.p.) einer 15-minütigen globalen Hirnischämie ausgesetzt (bilateraler Verschluss der Arteria Karotis und hypobare Hypotension [MABP = 35 mmHg]). Temperatur, zerebraler Blutfluß (Laser-Doppler Flußmessung) und EEG wurden dabei kontinuierlich überwacht. Die postischämische Erholungsphase betrug 3 (G V, n=5), 12 (G VI, n=5) oder 24 Std. (G VII, n=5). Zu den vorbestimmten Zeitpunkten wurden die Tiere transkardial perfusions-

fixiert (4% Paraformaldehyd, gepuffert). Das Gehirn wurde sofort entnommen, 24 Std. nachfixiert und in Paraffin eingebettet. Es wurden koronare Schnitte angefertigt und mittels polyklonaler Antikörper gegen bcl-2-Protein (Kaninchen, Santa Cruz Biotechnology Inc., USA) gefärbt. Das immunhistochemische Protokoll umfaßte zwei Zyklen von Mikrowellenbestrahlung, um die Antigendemaskierung zu verbessern. Die Intensität der neuronalen bcl-2-Färbung im Vergleich zur Kontrolle wurde in den verschiedenen Regionen des Hippocampus (CA1, CA2, CA3, CA4), im Gyrus dentatus (GD) und im parietalen Neokortex (NEOCX) anhand einer fünfgradigen Skala (null, gering, mild, moderat, stark) bestimmt. Zusätzlich wurden die entsprechenden Areale auf Hinweise für zelluläre Schädigung (geschrumpftes Zellplasma, kondensierte Zellkerne, Vakuolenbildung) untersucht. Photographien der Hirnschnitte ermöglichten eine Auswertung ohne Kenntnis der Versuchsumstände durch drei Untersucher (AMB, AA, HN).

**Ergebnisse**

Bei nicht-ischämischen und nur mit Trägerlösung behandelten Tieren (Kontrolle, G IV) war die bcl-2-Proteinexpression in CA3 mild, in CA1, CA2, CA4 bzw. NEOCX gering und in DG null. Im Gegensatz dazu fanden sich 3 und 12 Std. nach 3-NPA-Vorbehandlung bei einem Teil (G I, II) sowie nach 24 Std. bei allen Tieren (G III) deutlich intensivere bcl-2-Färbungen in diesen Hirnregionen, außer im GD (Tab. 1). Es gab keine morpho-

**Tabelle 1:** Anzahl der Tiere mit erhöhter Intensität der bcl-2-Proteinfärbung in einzelnen Hirnregionen im Vergleich zur Kontrolle (G IV, n = 8).

Hirnregion	G I (n=4); 3-NPA, 3 Std.	G II (n=5); 3-NPA, 12 Std.	G III (n=5); 3-NPA, 24 Std.
CA1	3 / 4	2 / 5	5 / 5
CA2	1 / 4	1 / 5	3 / 5
CA3	2 / 4	1 / 5	5 / 5
CA4	1 / 4	2 / 5	4 / 5
DG	1 / 4	1 / 5	0 / 5
NEOCX	2 / 4	3 / 5	5 / 5

Hirnregion	G V (n=5); Post-ISCH, 3 Std.	G VI (n=5); post-ISCH, 12 Std.	G VII (n=5); post-ISCH, 24 Std.
CA1	0 / 5	0 / 5	0 / 5
CA2	1 / 5	0 / 5	0 / 5
CA3	4 / 5	0 / 5	0 / 5
CA4	4 / 5	0 / 5	1 / 5
DG	0 / 5	0 / 5	3 / 5
NEOCX	2 / 5	2 / 5	3 / 5

logischen Hinweise auf eine neuronale Schädigung in diesen Gruppen. In den Ischämie-/Reperfusionen ergab sich ein unterschiedliches Bild: Nach 3 Std. Reperfusion (G V) zeigte sich bei mehreren Tieren eine im Vergleich zur Kontrolle verstärkte bcl-2-Proteinexpression in CA3 und CA4 sowie im NEOCX, die nach 12 bzw. 24 Std. (G VI, G VII) jedoch nur noch im NEOCX nachweisbar war. Nach 24 Std. zeigte sich darüber hinaus eine deutlich verstärkte Färbung im GD. Bemerkt werden sollte, daß die bcl-2-Proteinexpression in CA3 bei Kontrolle (G IV) bereits als mild eingestuft wurde. CA1 zeigte dagegen keine vermehrte postischämische bcl-2-Expression. Nach 3 bzw. 12 Stunden postischämischer Erholung fanden sich bei keinem Tier morphologisch abnorme Nerven-

zellen jedoch ergaben sich nach 24 Stunden bei 4 von 5 Tieren in CA1 sowie bei 2 von 5 Tieren in CA4 und NEOCX Hinweise auf eine neuronale Schädigung.

### Interpretation

Bei der Induktion von Ischämietoleranz durch partielle Blockade der oxydativen Phosphorylierung könnte die vermehrte Expression des anti-apoptotischen bcl-2-Proteins eine wichtige Rolle spielen. 24 Std. nach 3-NPA-Vorbehandlung ist bcl-2-Protein sogar in vulnerablen Hirnregionen vermehrt exprimiert. Nach Gabe von 3-NPA sind Sauerstoffradikale (ROS) in Nervenzellen über Stunden vermehrt nachweisbar (3). Vermutlich wird die bcl-2-Proteinproduktion nach 3-NPA durch die ROS-Bildung im Sinne eines Feedback-Mechanismus stimuliert. Neuronales bcl-2 antagonisiert intrazelluläre ROS und hemmt damit einen wichtigen Mechanismus des ischämischen Zellschadens. Folgt eine Ischämie, so ist die Toleranz der entsprechenden Zellen erhöht. Die Zunahme der bcl-2-Proteinexpression in einigen Hirnarealen während der frühen postschämischen Phase ist vermutlich als Sofortreaktion auf den Insult, die anschließende Verminderung dagegen als Ausdruck einer im Verlauf erniedrigten Proteinsynthesefähigkeit zu werten. Erhöhtes bcl-2 - schon bei Kontrolltieren - könnte die relative Ischämietoleranz dieser Region erklären.

### Literatur

1. Chen J, Graham SH, Nakayama M, Zhu RL, Jin K, Stetler RA, Simon RP: (1997) Apoptosis repressor genes bcl-2 and bcl-x-long are expressed in the rat brain following global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 2-10
2. Brambrink AM, Noppens R, Dick WF, Heimann A, Kempinski O: (1998) 3-Nitropropionic Acid [3-NPA] Induces Tolerance Against Global Brain Ischemia in Rats. *Soc Neurosci Abstr* 24: 253
3. Wiegand F, Lindauer U, Busch C, Liao W, Megow D, Dirnagl U: (1997) Tolerance to focal ischemia induced by 3-Nitropropionic acid (3-NPA) is mediated by formation of reactive oxygen species (ROS). *Soc Neurosci Abstr* 23: 2183.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Ansgar Brambrink  
Klinik für Anästhesiologie  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1  
D-55131 Mainz.

### Einfluß von Ketamin auf ischämische Präkonditionierung

J. Müllenheim<sup>1</sup>, A. Moloschavij<sup>1</sup>, B. Preckel<sup>2</sup>, V. Thämer<sup>1</sup> und W. Schlack<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Herz und Kreislaufphysiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>2</sup> Institut für Klinische Anästhesiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

### Fragestellung

Kurze, vorgeschaltete Ischämieperioden schützen das Myokard gegenüber einer nachfolgenden längeren Ischämie (ischämische Präkonditionierung [PC]). Dabei spielt die Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle eine entscheidende Rolle. Dieser Kanal kann durch Ketamin (K) blockiert werden, wie an isolierten Kardiomyozyten gezeigt werden konnte (1). Wir stellten uns deshalb die Frage, ob Ketamin in klinisch relevanter niedriger und hoher Konzentration einen Einfluß auf PC hat. Um einen möglichen stereospezifischen Effekt zu untersuchen, wurden

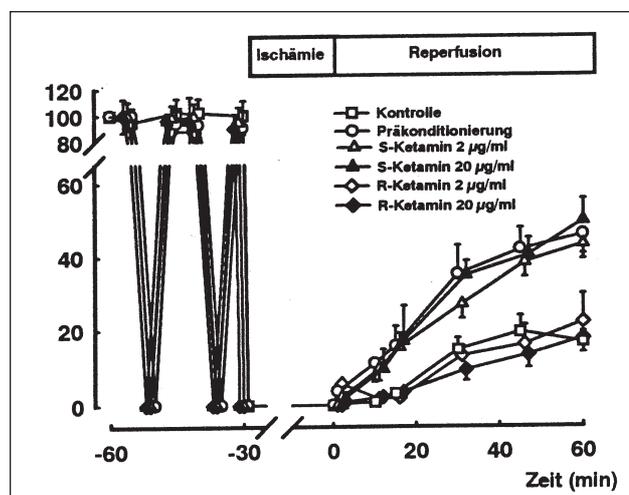
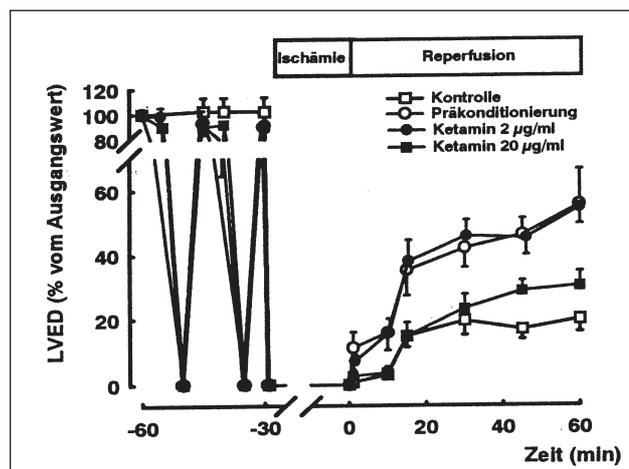
das Razemat sowie die beiden Stereoisomere R- oder S-Ketamin gegeben.

### Methodik

Isolierte Rattenherzen wurden in einer Langendorff-Präparation druckkonstant (80 mmHg) mit Krebs-Henseleit-Lösung perfundiert (Herzfrequenz 375/min, P0: 600 mmHg) und 30 min Ischämie (38°C) sowie anschließend 60 min Reperfusion unterzogen. Vor der Ischämie wurde PC durch 2 x 5 min Ischämie gefolgt von jeweils 10 min Reperfusion induziert (PRÄ, n=8). Je acht Herzen erhielten für je 5 min vor den kurzen Ischämien razemisches Ketamin in den Konzentrationen 2 µg/ml und 20 µg/ml (K2, K20) bzw. R- (RK2, RK20) oder S-Ketamin (SK2, SK20) in den angegebenen Konzentrationen. Acht Herzen erhielten keine präischämische Behandlung (KON). Als Variable der Myokardfunktion wurde der linksventrikulär entwickelte Druck (LVED), als Variable des Zellschadens die kumulative Creatinkinasefreisetzung (CKF) bestimmt. (Statistik: Varianzanalyse, Dunnett's Test als post-hoc Test mit PRÄ als Bezugsgruppe, Mittelwert ± Standardfehler).

### Ergebnisse

Der LVED war unter Ausgangsbedingungen in allen Gruppen gleich (101±4 mmHg). Die myokardiale Funktion (LVED) der präkonditionierten Herzen erholte sich in der Reperfusion deutlich besser im Vergleich zu Kontrollherzen. Die Herzen, die razemisches Ketamin in hoher Konzentration oder R-Ketamin in niedriger oder hoher Konzentration erhielten, erholten sich vergleichbar



schlecht wie die Kontrollherzen. Die Herzen, die razemisches Ketamin in niedriger Konzentration oder S-Ketamin (2 oder 20 µg/ml) erhielten, erholten sich vergleichbar gut wie die präkonditionierten Herzen.

Präkonditionierung reduzierte die CKF von 71±6 U/h (KON) auf 48±6 U/h (PRÄ; p=0,06). Bei Gabe von razemischem Ketamin unterschied sich die CKF nicht signifikant von präkonditionierten Herzen (K2: 37±3 U/h, p=0,69 ; K20: 57±5 U/h, p=0,82). Mit R-Ketamin behandelte Herzen zeigten eine deutlich größere CKF als präkonditionierte Herzen, (RK2: 80±8 U/h, p=0,003; RK20: 72±11 U/h, p=0,08) während die Gabe von S-Ketamin zu einer ähnlichen CKF wie in den präkonditionierten Herzen führte (SK2: 31±5 U/h, p=0,27; SK20: 40±7 U/h, p=0,94).

**Interpretation**

Die Ergebnisse zeigen, daß razemisches Ketamin in hoher Konzentration PC blockiert. Diese Blockade wird durch das R-Isomer von Ketamin verursacht, während S-Ketamin offensichtlich keinen negativen Einfluß auf ischämische Präkonditionierung besitzt. In klinischen Situationen, in denen mit einer Myokardischämie gerechnet werden muß, könnte das S-Isomer als Anästhetikum gegenüber dem Razemat von Vorteil sein.

**Literatur**

1. Ko SH, Lee SIC, Han YJ, Choe H, Kwak YG, Chae SW, Cho KP, Song HS: Blockade of myocardial ATP-sensitive potassium channels by Ketamine. *Anesthesiology* 87 (1997) 6874.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Jost Müllenheim  
 Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie  
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 Postfach 10 10 07  
 D-40001 Düsseldorf.

**Sevofluran und Isofluran schützen das reperfundierte Herz durch Hemmung der intrakoronaren Adhäsion von Granulozyten**

B. Heindl<sup>1</sup>, F.M. Reichle<sup>2</sup>, P. Conzen<sup>2</sup> und B.F. Becker<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Physiologisches Institut und

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität-München

**Fragestellung**

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) können zum kardialen Reperfusionsschaden beitragen (3). In einer früheren Studie konnten wir zeigen, daß die intrakoronare Adhäsion von PMN durch Halothan, Isofluran und Sevofluran in Konzentrationen von 1 und 2 MAC gehemmt werden kann (2). In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Effekte der reduzierten PMN-Adhäsion in der Anwesenheit von Sevofluran und Isofluran auf die Herz- und Koronarfunktion und versuchten, den für die Adhäsionshemmung verantwortlichen Mechanismus zu klären.

**Methodik**

Die Studie wurde an isolierten, mit kristalloidem Puffer perfundierten Meerschweinchenherzen durchgeführt. Die Herzen (n = 610 je Gruppe) wurden im Anschluß an eine 20 minütige 1. Arbeitsphase (W<sub>1</sub>) mit konstantem Koronarfluß (5 ml/min) für 15 min perfundiert und dann einer 15 minütigen warmen Globalischämie unterzogen. Auf diese folgte eine 20 minütige volumenkonstante Reperfusion (5 ml/min) und eine 2. Arbeitsphase (W<sub>2</sub>). Der Parameter äußere Herzarbeit (1), in WI

und W<sub>2</sub> bestimmt, diente als Kriterium für die Erholung der kardialen Funktion. In der 2. min der Reperfusion wurde ein Bolus von 3 x 10<sup>6</sup> gewaschenen humanen PMN in An- oder Abwesenheit volatiler Anästhetika appliziert: je 0,5 und 1 MAC Sevofluran (1 und 2 Vol%) oder Isofluran (0,6 und 1,2 Vol%) wurden der O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>-Begasung des Perfusates in der präischämischen, volumenkonstanten Perfusion und den ersten 5 min der Reperfusion zugefügt. Die Zahl der im Koronarsystem adhären gewordenen PMN wurde aus der arteriovenösen Differenz berechnet. Weiterhin wurde der koronare Perfusionsdruck kontinuierlich registriert und die Expression des Integrins CD11b auf der Oberfläche der PMN vor und nach Koronarpassage immunozytometrisch gemessen. Die beiden Integrine CD11b und CD18 auf der Oberfläche der PMN bilden zusammen ein heterodimeres Adhäsionsmolekül, das an den endothelialen Liganden ICAM-1 binden kann. Zur statistischen Auswertung mehrerer Gruppen zum selben Zeitpunkt wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

**Ergebnisse**

Von den infundierten PMN wurden in der Reperfusion 36% adhären, unter präischämischen Bedingungen jedoch nur 20%. In der Anwesenheit von je 0,5 oder 1 MAC Sevofluran oder Isofluran konnte die postischämische Adhäsion von PMN in allen Fällen signifikant gesenkt werden (Tab. 1). Die koronaren Perfusionsdrücke zeigten keinen Anstieg nach Bolusapplikation und es bestanden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Applikation von PN1N in der Reperfusion reduzierte die Erholung der Herzarbeit signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ohne PMN-Gabe und einer Kontrollgruppe mit präischämischer PMN-Infusion. Durch die reduzierte Adhäsion in Gegenwart von volatilen Anästhetika konnte die Verschlechterung der

**Tabelle 1:** Postischämische Adhäsion von PMN

Gruppe	Adhärente PMN [%]	Erholung der Herzarbeit [%]	Zunahme der CD11b Expression [%]
Ischämie-Kontrolle	-	57 ± 13*	-
Ischämie + PMN präischämisch	20 ± 7*	55 ± 7*	0,4 ± 16*
Ischämie + PMN postischämisch	36 ± 8	18 ± 11	134 ± 83
Ischämie + 1 MAC Sevo	-	54 ± 13*	-
Ischämie + 1 MAC Sevo + PMN	21 ± 7*	54 ± 9*	42 ± 39*
Ischämie + 0,5 MAC Sevo + PMN	26 ± 6*	46 ± 11*	34 ± 32*
Ischämie + 1 MAC Iso	-	51 ± 13*	-
Ischämie + 1 MAC Iso + PMN	23 ± 6*	45 ± 13*	14 ± 47*
Ischämie + 0,5 MAC Iso + PMN	27 ± 11*	51 ± 18*	44 ± 64*

Angaben sind MW ± SD; \*p<0,05 vs. Ischämie + PMN postischämisch Gruppe

Herzarbeit nach postischämischer PMN-Gabe verhindert werden (Tab. 1). Die Expression des Integrins CD11b auf PMN nahm ohne Anästhetika während der Koronarpassage im Mittel um 134 % zu. 0,5 und 1 MAC Sevofluran oder Isofluran konnten diese vermehrte Expression signifikant senken (Tab. 1).

### Interpretation

Volatile Anästhetika hemmen die Adhäsion von PMN im reperfundierten Herzen und wirken dabei indirekt protektiv auf die kardiale Erholung. Verantwortlich für die verminderte postischämische Adhäsion scheint die Reduktion der durch die postischämische Koronarpassage induzierten Aktivierung von PMN zu sein.

### Literatur

1. *Bünger R, Sommer O, Walter G, Stiegler H, Gerlach E:* Functional and metabolic features of an isolated perfused guinea pig heart performing pressure-volume work. *Pflügers Arch* 380 (1979) 259266
2. *Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, Peter K:* Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 86 (1997) 188195
3. *Kupatt C, Habazettl H, Zahler S, Weber C, Becker BF, Messmer K, Gerlach E:* ACE-inhibition prevents postischemic coronary leukocyte adhesion and leukocyte-dependent reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 36 (1997) 386395.

### Korrespondenzadresse:

Dr. *Bernhard Heindl*  
Physiologisches Institut  
Ludwig Maximilians-Universität München  
Pettenkoferstraße 12  
D-80336 München.

### Die intravenöse Anästhesie mit Propofol hemmt den Respiratory Burst jedoch nicht die Phagozytoseleistung neutrophiler Granulozyten

J. Heine, K. Jaeger, N. Weingärtner, S. Piepenbrock und M. Leuwer  
Zentrum Anästhesiologie, Abteilung 1, Medizinische Hochschule Hannover

### Fragestellung

Die Abwehr von bakteriellen Infektionen durch die unspezifische, zelluläre Immunantwort beruht u.a. auf der Phagozytose- und Digestionsfähigkeit neutrophiler Granulozyten (PMN). Nach Aktivierung der PMN werden während des Respiratory Burst (RB) Sauerstoffradikale produziert, welche die phagozytierten Mikroorganismen denaturieren. Intravenöse Anästhetika können die Funktion der PMN beeinflussen (3). Es ist bekannt, daß der RB in vitro durch Propofol dosisabhängig gehemmt wird (1). Es ist aber unklar, ob in vivo ähnliche Effekte zu beobachten sind. Wir untersuchten daher bei Patienten, die zur hochselektiven Gefäßembolisation von zerebralen, arteriovenösen Malformationen (AVM) eine Allgemeinanästhesie erhielten, den RB und die Phagozytoseleistung von PMN während kontinuierlicher Propofol- Anästhesie im Vergleich zu einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran. Dabei ist von Vorteil, daß die endovaskuläre Embolisation im Vergleich zu einem chirurgischen Operationstrauma selbst nur einen geringen Effekt auf die Granulozytenfunktion ausübt.

### Methodik

Nach Zustimmung der örtlichen Ethikkommission wurden 30 Patienten im Alter von 12 bis 67 Jahren untersucht. Alle Patienten wurden nach Gabe von Propofol (Disoprivan®, 2-2,5 mg/kg), Alfentanil (1,0 mg) und Atracurium (0,5 mg/kg) intubiert und mit 30% O<sub>2</sub> in 70% N<sub>2</sub>O beatmet. Die Anästhesie wurde randomisiert entweder durch kontinuierliche Propofol-Infusion (6-8 mg/kg/h, n = 15) oder mittels Isofluran (endexpiriert. Konz.: 0,8-1,2 Vol%, n = 15) fortgesetzt. Heparinisiertes Blut wurde vor Narkoseeinleitung und nach weiteren 2 bzw. 4 Stunden abgenommen. Zur Messung des RB wurden die Leukozyten durch Ficoll-Sedimentation gewonnen. Die Stimulation des RB wurde entweder durch Phagozytose (*E. coli*) oder durch Priming (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) mit anschließender Rezeptorstimulation (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, FMLP) induziert. Die Messung des RB erfolgte durch die intrazelluläre Oxidation des farblosen Dihydrochlorrhodamin zu grün fluoreszierendem Rhodamin in einem Durchflußzytometer (2). Die Phagozytoseleistung der PMN wurde durch Aufnahme von Fluorescein-markierten, opsonierten *E. coli* im Vollblut bestimmt. Nach 10minütiger Inkubation bei 37° C und anschließender Erythrozytenlyse erfolgte die durchflußzytometrische Messung. Für die statistische Auswertung wurde der Student's t- Test und die ANOVA-Analyse angewendet (Mittelwert (SD) %,  $\alpha \leq 0,05$ ).

### Ergebnisse

Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und Leukozytenzahl bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Eine mögliche Vorstimulation des RB, bzw. der Phagozytose konnte durch Negativkontrollen ohne Stimulation bzw. durch Kontrollen auf Eis ausgeschlossen werden.

Vier Stunden nach Anästhesie mit Propofol wurde der TNF- $\alpha$ /FMLP induzierte RB im Vergleich zur Anästhesie mit Isofluran signifikant reduziert ( $p = 0,011$ ). Die Phagozytoseleistung wurde in beiden Gruppen nicht beeinflusst.

**Tabelle 1:** Prozentuale Hemmung von Phagozytose bzw. Respiratory Burst nach TNF- $\alpha$ /FMLP und *E. coli* Stimulation bezogen auf die Ausgangswerte (=100%) vor Narkoseeinleitung (\* $p < 0,05$  vs 100%).

	Propofol	Isofluran
RB nach TNF- $\alpha$ /FMLP		
2 Std.	80,8 $\pm$ 24,2*	93,4 $\pm$ 28,4
4 Std.	53,7 $\pm$ 27,3*	81,8 $\pm$ 29,4
RB nach <i>E. coli</i>		
2 Std.	88,8 $\pm$ 22,6	84,2 $\pm$ 18,9
4 Std.	84,3 $\pm$ 17,4	80,6 $\pm$ 21,8
Phagozytose		
2 Std.	97,4 $\pm$ 5,6	96,3 $\pm$ 6,9
4 Std.	93,2 $\pm$ 7,0	94,3 $\pm$ 9,2

### Interpretation

Die kontinuierliche Anästhesie mit Propofol führt nach vier Stunden zu einer klinisch relevanten Reduktion eines wichtigen granulozytären Parameters, der maßgeblich für die Denaturierung von Bakterien und Pilzen verantwortlich ist. Propofol hemmt die Rezeptorvermittelte Stimulation des RB, die Phagozytose und der dadurch induzierte RB bleiben jedoch unbeeinflusst. Es ist somit nicht auszuschließen, daß bei einer

längeren, kontinuierlichen Gabe von Propofol die mikrobielle Abwehr beeinträchtigt werden kann.

**Literatur**

1. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S: Flow cytometry evaluation of the in vitro influence of four i.v. anaesthetics on the respiratory burst of neutrophils. *Br. J. Anaesth.* 77 (1996) 387-392
2. Rothe G, Oser A, Valet G: Dihydrorhodamine 123: a new flow cytometric indicator for respiratory burst activity in neutrophil granulocytes. *Naturwiss.* 75 (1988) 354-355
3. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC: The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 72 (1990) 542-552.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Jörn Heine  
Zentrum Anästhesiologie, Abteilung I  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
D-30625 Hannover.

**Ein Vergleich von Indizes zur Quantifizierung der Inspirationsbemühung beatmeter Patienten während assistierter Spontanatmung**

H. Wrigge, J. Zinserling und C. Putensen  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

**Fragestellung**

Die Überwachung der aktuellen inspiratorischen Muskelanstrengung ( $P_{mus}$ ) assistiert beatmeter Patienten dürfte insbesondere bei schwieriger Entwöhnung vom Respirator ein hilfreicher Parameter zur Festlegung des Grades der maschinellen Unterstützung der Atmung sein. Die Messung der inspiratorischen Atemanstrengung während maschinell unterstützter Spontanatmung ist jedoch derzeit nicht möglich. Ziel der vorliegenden Studie war es, verschiedene atemmechanische und aus dem Oesophagusdruck ( $P_{es}$ ) abgeleitete Größen sowie einen modifizierten Tension-Time Index (mTTI) auf ihre Korrelation gegenüber Änderungen von  $P_{mus}$  hin zu untersuchen.

**Methodik**

Nach positivem Votum der lokalen Ethikkommission wurden 10 Patienten nach Beatmungstherapie wegen akuten Lungenversagens mit "Proportional Assist Ventilation" (PAV, realisiert als "Proportional Pressure Support", Evita 4, Drägerwerke Lübeck) von der Beatmung entwöhnt. PAV ermöglicht die selektive Kompensation der Resistance (R) mittels "Flow Assist" (FA) und Elastance (E) mittels "Volume Assist" (VA) und damit eine definierte Entlastung von  $P_{mus}$ . Basierend auf der modifizierten Bewegungsgleichung wurde  $P_{mus}$  für drei verschiedene Entlastungsgrade (0%, 50%, 80% Entlastung von R und E) berechnet (1):

$$P_{mus} = V \cdot (R - FA) + V \cdot (E - VA)$$

(mit V: Gasfluß, V: inspiriertes Volumen).

Da eine Messung von E und R unter assistierter Spontanatmung nicht möglich ist, wurden diese Größen näherungsweise unter flußkonstanter, volumenkontrollierter Beatmung bei vergleichbarer Ventilation wie unter Spontanatmung bestimmt (2). Der so abgeschätzte  $P_{mus}$  wurde linear korreliert mit der Atemfrequenz (AF), dem Tidalvolumen ( $V_T$ ), dem inspiratori-

schen Okklusionsdruck ( $P_{0.1}$ ), der Power (POB), dem Pressure-Time Product aus  $P_{es}$  (PTP/min) und dem negativen modifizierten Tension-Time Index (mTTI: mittlerer inspiratorischer Atemwegsdruck \* [Inspirationsdauer / Zyklusdauer]).

**Ergebnisse**

Die Korrelationskoeffizienten (r) zwischen dem jeweils berechneten  $P_{mus}$  und den untersuchten Größen betragen:

	AF	$V_T$	$P_{0.1}$	POB	PTP	-mTTI
r	0.18	-0.12	0.52	0.79	0.76	0.79

**Interpretation**

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist grundsätzlich zu beachten, daß die korrelierten Größen zum Teil indirekt voneinander abhängen. Allerdings hat dies keinen Einfluß auf unsere konkrete klinische Fragestellung. Die Ergebnisse zeigen, daß Änderungen der inspiratorischen Atemanstrengung  $P_{mus}$  während assistierter Beatmung nicht zuverlässig durch Änderungen von AF und  $V_T$  erfaßt werden können. mTTI war in seiner Korrelation gegenüber  $P_{mus}$ -Änderungen  $P_{0.1}$  überlegen und vergleichbar mit POB und PTP. Im Gegensatz zu POB und PTP kann mTTI ohne Messung von  $P_{es}$  bestimmt werden. Das bedeutet in erster Linie weniger Invasivität, da kein oesophagealer Ballonkatheter benötigt wird. Aus dem gleichen Grunde dürfte mTTI der über längere Zeit stabilere und weniger artefaktanfällige Parameter sein und könnte überdies ohne signifikanten technischen Mehraufwand in die respiratorische Überwachung implementiert werden.

**Literatur**

1. Younes M: (1992) Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory. Am Rev Respir Dis* 145: 114-120
2. Zakynthinos SG, Vassilakopoulos T: (1995) The load of inspiratory muscles in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1248-1255.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Hermann Wrigge  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität  
Sigmund-Freud-Straße 25  
D-53105 Bonn.

**Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis oder PEEP: Welche Bedeutung hat die regionale Lungenperfusion für Oxygenation und Shunt ?**

P. Neumann<sup>1</sup>, J. E. Berglund<sup>2</sup>, A. Magnusson<sup>3</sup> und G. Hedenstierna<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>2</sup> Abteilung Anästhesie der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>3</sup> Abteilung Radiologie der Georg-August-Universität Göttingen

<sup>4</sup> Abteilung Klinische Physiologie der Universität Uppsala, Schweden

**Einleitung**

Ungeachtet aller Fortschritte im Bereich der Intensivmedizin besitzt das akute Lungenversagen (ARDS) weiterhin eine hohe

Letalität (3). Die Beatmung mit hohem endexpiratorischem Druck (PEEP) ist ein fester Bestandteil der Behandlung von ARDS-Patienten. Sekundäre Lungenschäden durch Baro- und Volutrauma sowie ein niedriges Herzzeitvolumen sind jedoch Folgen dieses Behandlungskonzeptes und führten zur Suche nach alternativen Beatmungsformen. Die Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis (IRV) ist eine Möglichkeit, die Oxygenierung zu verbessern, ohne daß ein hohes PEEP-Niveau benötigt wird (1). Mittels dynamischer Computertomographie (CT) konnte nachgewiesen werden, daß beim ölsäureinduzierten Lungenversagen eine Expirationszeit  $\leq 0,6$  s den Kollaps von Lungenabschnitten während der Expiration ohne PEEP genauso effektiv verhindert wie ein PEEP = 20 cm H<sub>2</sub>O während einer Expiration von bis zu 4 s (2). Wir gingen daher der Frage nach, ob eine IRV-Beatmung mit einer Expirationszeit von nur 0,5 s Vorteile hat im Hinblick auf Oxygenierung und Herzzeitvolumen gegenüber einer Beatmung mit normalem Atemzeitverhältnis und PEEP = 20 cm H<sub>2</sub>O.

### Methodik

Mit Zustimmung der lokalen Tierethikkommission wurde bei 20 Schweinen (~ 30 kg) eine Narkose mit 2,2 mg/kg Zoletil und 6 mg/kg Xylazin eingeleitet und anschließend durch die Infusion von 150 µg/h Fentanyl und 400 mg/h Clomethiazol aufrechterhalten. Die Tiere wurden auf dem Rücken gelagert und erhielten zur Induktion eines Lungenschadens fraktioniert 0,03 - 0,1 ml/kg Ölsäure i.v. bis zu einem Abfall der SaO<sub>2</sub> auf ~ 85 %. Anschließend untersuchten wir in randomisierter Reihenfolge folgende druckkontrollierte Beatmungsmuster:

- 1) PEEP<sub>20</sub>: I:E-Verhältnis 1:2, Atemfrequenz 20/min, PEEP 20 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1,0.
- 2) IRV<sub>30</sub>: I:E-Verhältnis 3:1, Atemfrequenz 30/min, PEEP 0 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1,0.
- 3) IRV<sub>15</sub>: I:E-Verhältnis 3:1, Atemfrequenz 15/min, PEEP 0 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 1,0.

Der Inspirationsdruck wurde jeweils so angepaßt, daß Normokapnie (PaCO<sub>2</sub> ~ 40 mmHg) erreicht wurde. Vor jedem der drei Beatmungsmuster erfolgte für 30 Minuten eine druckkontrollierte Beatmung ohne PEEP mit einem I:E-Verhältnis von 1:2 (Kontrollbeatmung). Der Modus IRV<sub>15</sub> wurde gewählt, um den Einfluß der Expirationsdauer (1,0 s bei IRV<sub>15</sub> gegen 0,5 s bei IRV<sub>30</sub> bei gleichem I:E-Verhältnis) zu untersuchen. Neben Messungen von Hämodynamik, Beatmungsmechanik und Blutgasanalysen wurden die Ventilations-Perfusionsverhältnisse mit der Multiplen Inertgas Eliminationstechnik bestimmt. Die Lungenperfusion wurde bei fünf Tieren mittels Perfusionszintigraphie während PEEP<sub>20</sub> und IRV<sub>30</sub> gemessen. CT-Untersuchungen wurden bei jeweils fünf Tieren mit den drei verschiedenen Beatmungsmustern durchgeführt. Die statistischen Analysen wurden nach Prüfung der Normalverteilung (Shapiro-Wilk's-W-Test) mit einer Friedman-ANOVA durchgeführt. Bei signifikanten Gruppenunterschieden ( $p < 0,05$ ) erfolgte die weitere Auswertung mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

### Resultate

Alle drei Beatmungsmuster führten zu einer signifikanten Verbesserung der Oxygenierung im Vergleich zur Kontrollbeatmung (Tab. 1), aber nur mit PEEP<sub>20</sub> wurde eine weitgehende Normalisierung des Gasaustausches erreicht. Keine signifikanten Unterschiede wurden hingegen für Atemwegsmitteldruck (Pawm), arteriellen Blutdruck, Herzzeitvolumen (HZV) oder Sauerstoffangebot festgestellt. Für keinen der untersuchten Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede während den Phasen der Kontrollbeatmung, so

daß diese Daten zu einem Mittelwert (Lungenschaden) in der Tabelle zusammengefaßt wurden. In der Computertomographie waren sowohl die Größe atelektatischer Lungenareale als auch die mittlere Lungendichte in den drei Gruppen nahezu identisch, jedoch zeigte sich eine deutliche Tendenz für einen größeren ventrodorsalen Dichtegradienten mit IRV<sub>15</sub> und IRV<sub>30</sub> im Vergleich zu PEEP<sub>20</sub>. Mittels Perfusionszintigraphie konnte während IRV<sub>30</sub> und PEEP<sub>20</sub> eine Umverteilung des Blutflusses von den ventralen, gut belüfteten zu dorsalen, schlechter belüfteten Lungenabschnitten nachgewiesen werden. Das Ausmaß dieser Umverteilung unterschied sich nicht zwischen PEEP<sub>20</sub> und IRV<sub>30</sub>.

**Tabelle 1:** Oxygenierung, Hämodynamik und Beatmungsdrucke

	Ausgangswert	Lungenschaden		
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	473 ± 59 *	87 ± 84	†	
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	37 ± 6 *	52 ± 8	†	
HZV [l/min]	4,5 ± 0,9	4,6 ± 1,1	†	
Pawinsp [cm H <sub>2</sub> O]	16 ± 5 *	40 ± 10		
Pawm [cm H <sub>2</sub> O]	5,2 ± 1,88	14,3 ± 4,5	†	
PEEPi [cm H <sub>2</sub> O]	0	2 ± 2		
	PEEP <sub>20</sub>	IRV <sub>30</sub>	IRV <sub>15</sub>	
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	404 ± 172	251 ± 172	234 ± 184	\$
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	40 ± 7	40 ± 4	39 ± 4	
HZV [l/min]	3,1 ± 0,7	3,6 ± 1,3	3,3 ± 0,9	
Pawinsp [cm H <sub>2</sub> O]	47 ± 6	388 ± 9	39 ± 10	\$
Pawm [cm H <sub>2</sub> O]	29,7 ± 7,0	32,3 ± 7,6	31,5 ± 7,8	
PEEPi [cm H <sub>2</sub> O]	0	16 ± 7	10 ± 6	\$

HZV: Herzzeitvolumen

Pawinsp: Inspiratorischer Atemwegsdruck

Pawm: Atemwegsmitteldruck,

PEEPi: Intrinsischer PEEP

Signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen:

\*: Baseline und Lungenschaden

†: Lungenschaden und allen drei folgenden Beatmungsmustern

\$: PEEP<sub>20</sub> und beiden IRV-Beatmungen

### Interpretation

In unserem ARDS-Modell ließ sich nur durch Beatmung mit PEEP<sub>20</sub>, nicht jedoch durch Beatmung mit IRV<sub>15</sub> oder IRV<sub>30</sub>, eine weitgehende Normalisierung des Gasaustausches erreichen. Die Perfusion abhängiger Lungenareale wird sowohl durch Beatmung mit PEEP als auch durch Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis verstärkt, erklärt aber nicht Unterschiede im Hinblick auf die Oxygenierung beider Beatmungsmuster.

### Literatur

1. Marcy TW, Marini JJ: (1991) Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. Chest 100: 404 - 504
2. Neumann P, Berglund JE, Mondéjar EF, Magnusson A, Hedenstierna G: (1998) Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158: 1636 - 1643
3. Vasilyev S, Schaap R, Mortensen J: (1995) Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. Chest 107: 1083 - 1094.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Neumann

Zentrum für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin

Georg-August-Universität Göttingen

Robert-Koch-Straße 40

D-37075 Göttingen.

**Bettseitige Erfassung des Einflusses von PEEP-Beatmung auf die Ventilationsverteilung mit funktioneller elektrischer Impedanztomographie**

J. Hinz, G. Hahn, P. Mohrenweiser, M. Sydow, H. Buscher und H. Burchardi  
 Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin,  
 Georg-August-Universität Göttingen

**Fragestellung**

Bei akutem Lungenversagen läßt sich unter kontrollierter Beatmung eine ventilatorische Verteilungsstörung nachweisen, die zum großen Teil schwerkraftabhängig ist und die durch positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP) therapiert werden kann (1). Bisherige Analysen dieser ventilatorischen Verteilungsstörung sowie Untersuchungen des Einflusses therapeutischer Interventionen durch bildgebende Verfahren (z.B. CT) sind aufwendig bzw. invasiv. Das Ziel dieser Studie war, mit Hilfe der in den letzten Jahren neu eingeführten Methode der funktionellen elektrischen Impedanztomographie (f-EIT) (2) den Einfluß unterschiedlicher PEEP-Niveaus bei maschineller Beatmung auf die ventilatorische Verteilung der Lunge direkt am Patientenbett zu messen.

**Patienten und Methode**

Nach positiver Begutachtung durch das Ethikkomitee unserer Fakultät und Einwilligung wurden sechs männliche und vier weibliche beatmete Patienten in die Studie eingeschlossen (Alter 58 ± 12,6 J, Gewicht 75 ± 14,2 kg, Lung Injury Score 2 ± 0,8 (3), Beatmungstage 7 ± 3,2). Die Patienten waren tief analgosediert und wurden volumenkonstant mit einer Frequenz von zehn Atemzügen pro Minute beatmet. Atemminutenvolumen und inspiratorische Sauerstoffkonzentration waren bei einem PEEP von 0 mbar so eingestellt, daß eine arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung > 90% sowie Normokapnie erreicht wurden. Das PEEP-Niveau wurde unter Beibehaltung der anderen Ventilationsparameter nach jeweils 40 Minuten beginnend von 0 mbar stufenweise auf 5 mbar, 10 mbar, 15 mbar erhöht und anschließend auf 0 mbar zurückgestellt. Die f-EIT wurde folgendermaßen durchgeführt bzw. ausgewertet: sechzehn Oberflächenelektroden wurden 2 cm unterhalb der Mamillen äquidistant um den Thorax des Patienten geklebt und mit einem EIT-Gerät (APT System MK1, IBEEs, Sheffield, UK) verbunden. Zu jeder Einzelmessung wurde nacheinander über 16 Elektrodenpaare ein Wechselstrom (50 kHz, 1,7 mA) eingespeist und über den nicht beteiligten Elektrodenpaaren die resultierende Oberflächenspannung gemessen. Eine Einzelmessung dauerte 0,1 s und wurde 1000 mal nacheinander auf jedem PEEP-Niveau wiederholt. Mit Hilfe eines "back-projection" Algorithmusses ließen sich aus den erhaltenen 208 Oberflächenspannungen 912 lokale Impedanzwerte im Thoraxquerschnitt berechnen. Aus den 1000 Impedanzquerschnittsbildern wurde die Standardabweichung der lokalen Impedanzen als Maß für die Ventilation (2) in den 912 Gebieten bestimmt und graphisch dargestellt. Diese lokalen Ventilationsgebiete wurden aus Übersichtsgründen in vier Ventilationsgruppen eingeteilt: 0 (nicht ventilierter Areale), I (schlecht ventilierter Areale), II (moderat ventilierter Areale), III (gut ventilierter Areale). Die Grenzen der Gruppen 0, I, II, III waren 0 - 10%, 10 - 40%, 40 - 70% und 70 - 100% der maximalen Standardabweichung. Auf jedem PEEP-Niveau untersuchten wir die prozentuale Verteilung dieser Ventilationsgruppen, den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) und das endexpiratorische Lungenvolumen (EELV), das durch offene Stickstoffauswaschmethode bestimmt wurde. Der Einfluß der PEEP-Veränderung auf die Ventilationsverteilung wurde für

alle PEEP-Niveaus mit dem H-Test von Kruskal und Wallis und für die einzelnen PEEP-Niveaus gegen den anfänglichen PEEP 0 als Kontrolle mit dem Vorzeichenrangtest von Wilcoxon statistisch analysiert. Als Signifikanzniveau wurde jeweils ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

**Ergebnisse**

Die prozentuale Verteilung der Gruppen auf jedem PEEP-Niveau ist in Tabelle 1 dargestellt. Eine stufenweise Erhöhung des PEEP von 0 bis 15 mbar führte zu einer signifikant prozentualen Abnahme nicht ventilierter Gebiete. Gleichzeitig stieg das EELV und der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> an. Diese Veränderungen waren nach Rückstellung auf das anfängliche PEEP-Niveau von 0 mbar am Ende der Messung zum Teil signifikant.

**Tabelle 1:** Prozentuale Verteilung der Gruppen auf jedem PEEP-Niveau

	PEEP-0 <sub>Beginn</sub> [%]	PEEP-5 [%]	PEEP-10 [%]
0	60 ± 5,3	55 ± 5,4 *	49 ± 5,5 *
I	35 ± 3,9	39 ± 3,6 *	43 ± 4,4 *
II	5 ± 3,6	6 ± 3,2	8 ± 2,2 *
III	1 ± 0,6	1 ± 0,7	1 ± 1,1 *
EELV [ml]	1376 ± 385	1566 ± 475 *	2012 ± 665 *
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	250 ± 154	270 ± 165 *	290 ± 197 *

	PEEP-15 <sub>Beginn</sub> [%]	PEEP-0 <sub>Ende</sub> [%]
0	43 ± 7,0 *	48 ± 8,8 *
I	43 ± 5,1 *	43 ± 3,0 *
II	11 ± 2,5 *	7 ± 6,3
III	3 ± 1,4 *	1 ± 1,7
EELV [ml]	2525 ± 768 *	1559 ± 548 *
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	364 ± 254 *	279 ± 170 *

Angegeben sind jeweils Mittelwerte ± Stabw.  
 \*: p < 0,05 gegen PEEP-0<sub>Beginn</sub> als Kontrolle  
 0: nicht ventilierter Gebiete  
 I: schlecht ventilierter Gebiete  
 II: moderat ventilierter Gebiete  
 III: gut ventilierter Gebiete  
 EELV: endexpiratorisches Lungenvolumen  
 PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>: Quotient von arteriellem O<sub>2</sub>-Partialdruck zu inspiratorischer O<sub>2</sub>-Konzentration.

**Interpretation**

In unserer Studie konnten wir mit der f-EIT den Einfluß von PEEP auf die Ventilationsverteilung bei Patienten mit akutem Lungenversagen aufzeigen. Unter steigendem PEEP wurde eine verbesserte Oxygenierung bei zunehmendem EELV und einer Abnahme nicht ventilierter Lungenareale zu Gunsten ventilierter Areale beobachtet. Die nachgewiesenen Veränderungen bei steigendem PEEP stehen im Einklang mit Ergebnissen, die andere Untersucher mit Hilfe des Thorax-CT erhoben haben (1). Im Gegensatz zu einer aufwendigen und invasiven computertomographischen Untersuchung lassen sich Ventilationsstörungen durch f-EIT einfach am Krankenbett analysieren und durch graphische Darstellung regional zuordnen.

**Literatur**

1. Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Anglade MC, Vasile N, Lemaire F, Brochard L: (1997) Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology* 87: 495-503

2. *Frerichs I, Hahn G, Schröder T, Hellige G:* (1998) Electrical impedance tomography in monitoring experimental lung injury. *Intensive Care Med* 24: 829-836

3. *Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR:* (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 138: 720-723.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Jose Hinz  
Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
Georg-August-Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
D-37075 Göttingen.

### Verdampfung von Perfluorohexan beim akuten Lungenversagen - Erstbeschreibung der Methode und der Effekte

M. Ragaller, J. U. Bleyl, U. Tschö, M. Regner, M. Kanzow, S. Rasche und D. M. Albrecht  
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,  
Technische Universität Dresden

#### Fragestellung

Perfluorocarbone (PFC) sind biologisch inerte Flüssigkeiten, die sich aufgrund ihrer hohen Löslichkeit für Gase und aufgrund ihrer niedrigen Oberflächenspannung besonders für eine inhalative Anwendung eignen. Total Liquid Ventilation und Partial Liquid Ventilation (PLV) mit PFC führten zu Verbesserungen der Oxygenierung (1) und zu einer Reduktion der morphologischen Veränderungen beim ARDS (2). In der klinischen Anwendung der PLV traten jedoch, bedingt durch die Applikationstechnik, intrapulmonale Druckanstiege mit Barotrauma und Hypoxämien auf (3). Da einige Perfluorocarbone, insbesondere das Perfluorohexan ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ ) ähnliche physikalische Eigenschaften wie volatile Anästhetika haben, ist es möglich, Perfluorohexan (PFH) zu verdampfen und der Beatmungsluft beizumischen. Ziel dieser Studie war es, eine Apparatur zur kontrollierten, inhalativen Dosiermöglichkeit von Perfluorohexan zu entwickeln und die Effekte der inhalativen PFH-Anwendung auf die Lungenfunktion in einer tierexperimentellen Untersuchung mit Ölsäure-induziertem Lungenschaden zu untersuchen.

#### Methodik

Die Studie wurde nach Prüfung durch die zuständige Tierschutzkommission an insgesamt 20 Schafen (Gewicht  $28,3 \pm 4,9$  kg) durchgeführt. Nach Narkoseeinleitung und Intubation wurden die Tiere während des gesamten Versuchszeitraums mit einem Narkosebeatmungsgerät CiceroEM® (Fa. Dräger, Lübeck) im volumenkontrollierten Beatmungsmodus beatmet (AZV 10 ml/kgKG; AF 25/min; PEEP=5cm H<sub>2</sub>O; FiO<sub>2</sub>=1,0; I:E=1:1). Invasives hämodynamisches Monitoring wurde implementiert und durch Injektion von 0,1 ml/kg Ölsäure eine akute Lungenschädigung induziert ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ). Die Tiere wurden randomisiert den beiden Versuchsgruppen zugeordnet. Die Kontrolltiere (K, n=10) wurden weitere 150 Minuten mit dem vorbestehenden Beatmungsmuster beatmet. In der Therapiegruppe (T, n=10) wurde über zwei modifizierte 19 n-Vaporen Perfluorohexan (ABCR, Karlsruhe) für 30 Minuten verdampft und in einer Konzentration von 18 Vol.% dem inspiratorischen Atemgas beigemischt. Die in- und expiratorischen PFH-Konzentrationen wurden mit Hilfe der Infrarotspektroskopie (modifizierte IRIA®, Fa. Dräger, Lübeck) kontinuierlich überwacht. Die hämodynamischen und atemmechanischen Para-

meter wurden kontinuierlich gemessen. Zu den definierten Meßpunkten Baseline (BL), Schädigung, Therapieende bzw. 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Therapieende erfolgten Blutgasanalysen, die Berechnung der venösen Beimischung und der statischen Compliance sowie Blutspiegelbestimmungen von PFH (Headspace GC-MS, Hewlett Packard GC 5890, Böblingen). Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung der Kovarianzanalyse. Die multiplen Mittelwertvergleiche wurden nach Tukey Kramer adjustiert. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant akzeptiert.

#### Ergebnisse

Die Injektion von Ölsäure führte bei allen Tieren innerhalb von 60 Minuten zu einem schweren akuten Lungenversagen. Die inspiratorische Konzentration von 18 Vol.% PFH wurde innerhalb von zwei Minuten erreicht, über die gesamte Therapiezeit konstant appliziert und von den Tieren toleriert. Nach Lungenschädigung bestand in allen Parametern kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Signifikante Veränderungen nach PFH-Applikation ergaben sich für:  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  ratio ( $77 \pm 21$  vs.  $290 \pm 145$  [30 min] [ $p < 0,001$ ]) (Abb.1); inspiratorischen Spitzendruck ( $p_{\text{max}}$ ) ( $42 \pm 4$  cmH<sub>2</sub>O vs.  $32 \pm 5$  cmH<sub>2</sub>O [ $p < 0,01$ ]); statische Compliance (C) ( $0,27 \pm 0,04$  mlcmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>kg<sup>-1</sup> vs.  $0,38 \pm 0,07$  mlcmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>kg<sup>-1</sup> [ $p < 0,001$ ]). Für diese Parameter ergaben sich ab 30 Min nach Therapie bis zum Versuchsende signifikante Unterschiede zwischen Therapie und Kontrollgruppe. Die venöse Beimischung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $T=32 \pm 13\%$ ;  $K=60 \pm 18\%$ , [ $p < 0,05$ ]). Perfluorohexan konnte im Blut zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

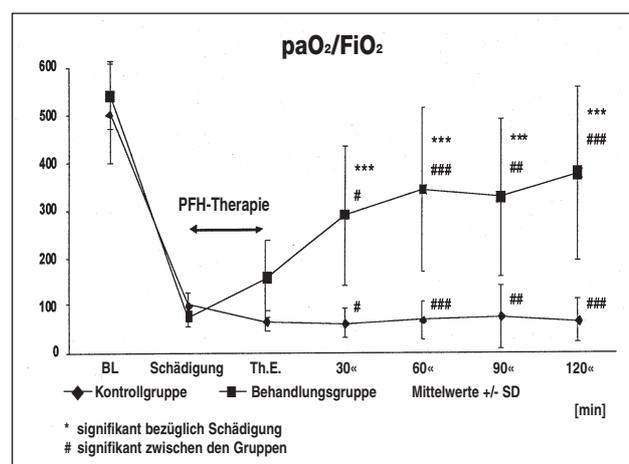


Abbildung 1:  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Veränderungen nach PFH-Applikation.

#### Schlussfolgerung

1. Die Verdampfung von Perfluorohexan ist mit der entwickelten Vapor-Anordnung möglich und die in- und expiratorische Perfluorohexankonzentration kann mit der Infrarotspektroskopie kontinuierlich überwacht werden.
2. Die inhalative Anwendung von Perfluorohexan-Dampf führt im gewählten Versuchsansatz zu einer signifikanten Verbesserung von  $\text{paO}_2$ , Compliance und inspiratorischen Spitzendruck ( $p_{\text{max}}$ ) sowie zur Abnahme der venösen Beimischung während des Beobachtungszeitraums.

#### Literatur

1. *Hirschl RB et al.:* Improvements of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest* 1995; 108:500-508

2. Quintel M et al.: Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: A histologic and morphometric analysis. Crit Care Med 1998; 26:833-842
3. Bartlett RH et al.: A phase II randomized, controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). Crit Care Med Suppl 1997; 25:A35.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Maximilian Ragaller  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
 Technische Universität Dresden  
 Fetscherstraße 74  
 D-01307 Dresden.

**Vergleich der statischen pulmonalen Compliance während Gas- oder Flüssigkeitsbeatmung bei ölsäureinduzierter akuter respiratorischer Insuffizienz im Tiermodell**

J. Meinhardt<sup>1</sup>, R. B. Hirschl<sup>2</sup> und M. Quintel<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg  
<sup>2</sup> University of Michigan Medical Center, Department of Surgery, ECMO Research Laboratories, Ann Arbor, Michigan, USA

**Fragestellung**

In zahlreichen Untersuchungen konnte unter totaler Flüssigkeitsbeatmung (total liquid ventilation, TLV) im lungengesunden Tiermodell eine Verbesserung der statischen pulmonalen Compliance beobachtet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein benefizieller Effekt der TLV sowohl gegenüber der konventionellen Gasventilation (GV) als auch der partiellen Flüssigkeitsbeatmung (partial liquid ventilation, PLV) im Hinblick auf eine Reduktion des intrapulmonalen Drucks und damit auf die Entstehung von Barotraumatata auch bei akuter respiratorischer Insuffizienz postuliert. Aufgrund technischer Probleme bei der Entwicklung eines geeigneten Flüssigkeitsbeatmungsgerätes steht eine tierexperimentelle Verifizierung dieser These aus (1-3). Das Ziel der vorliegenden Studie ist die vergleichende Messung der statischen pulmonalen Compliance ( $C_{stat}$ ) während konventioneller Gasbeatmung, PLV und TLV mit einem neuentwickelten TLV-Gerät bei Ölsäure-induzierter akuter respiratorischer Insuffizienz.

**Methodik**

In einer prospektiven, kontrollierten, tierexperimentellen Laborstudie wurden 18 ausgewachsene weibliche New-Zealand-Kaninchen ( $3,0 \pm 0,1$  kg) analgosediert (Xylazin 5 mg/kg iv. und Ketamin 20 mg/kg x h iv.), tracheotomiert, relaxiert (Pancuronium 0,2 mg/kg x h iv.) und drucklimitiert beatmet (Sechrist Infant Ventilator; f = 20/min.,  $FiO_2 = 1,0$ , I:E = 1:2, PEEP = 5 cm H<sub>2</sub>O, peak inspiratory pressure = PIP 15 cm H<sub>2</sub>O). Eine akute respiratorische Insuffizienz wurde induziert mit 0,1 ml/kg Ölsäure (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>; Fa. Mallinckrodt). Nach Erreichen der pulmonalen Schädigungskriterien ( $PaO_2/FiO_2 < 70$  mm Hg) wurde eine Randomisierung in zwei Gruppen mit je neun Tieren vorgenommen: Die Gruppe [GV] wurde für 210 min gasventiliert (Atemfrequenz adaptiert an PaCO<sub>2</sub>,  $FiO_2 = 1,0$ , I:E = 1:1, PEEP = 5 cm H<sub>2</sub>O, PIP = 25 cm H<sub>2</sub>O); Gruppe [LV] wurde nach Füllung der Lungen mit 12 ml/kg Perflubron (LiquiVent®, Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA, USA) zunächst 15 min PLV-beatmet (Sechrist Ventilator), danach für 180 min TLV-beatmet (Kolbenhubpumpe im volumenkontrollierten,

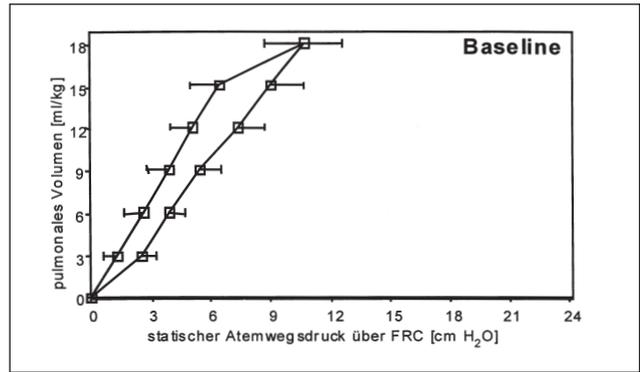


Abbildung 1: Baseline.

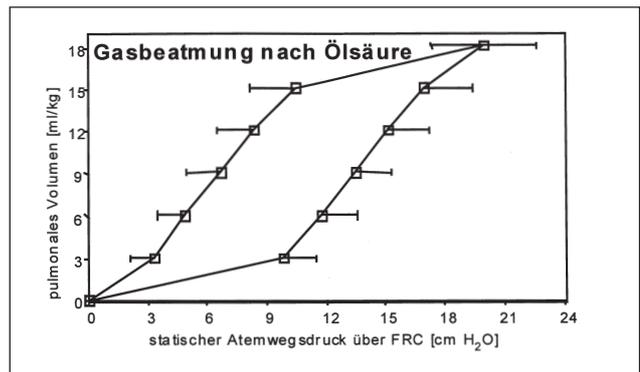


Abbildung 2: Gasbeatmung nach Ölsäure.

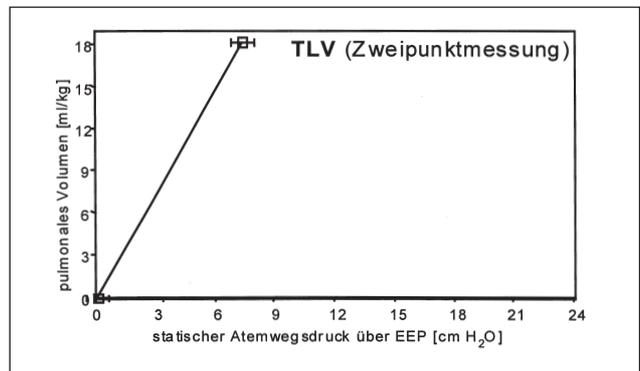


Abbildung 3: TLV Beatmung (Zweipunktmessung).

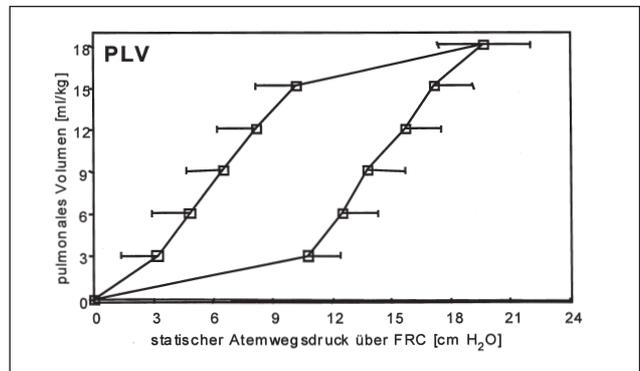


Abbildung 4: PLV.

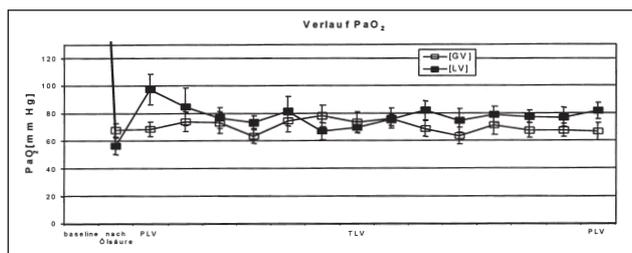


Abbildung 5: Verlauf PaO<sub>2</sub>.

zeitgesteuerten Beatmungsmodus; Tidalvolumen 18 ml/kg,  $f = 5,5/\text{min}$ ,  $I:E = 1:2$ ). Endpunkt der Studie war die Ermittlung von  $C_{\text{stat}}$ . Die Messung erfolgte mit einer Versuchsordnung, die während der Inflation von 3 ml/kg Inkrementen bis zu einem pulmonalen Gesamtvolumen von 18 ml/kg über der funktionellen Residualkapazität (FRC) den statischen intrapulmonalen Druck erfaßt. Die Compliance-Bestimmung wurde zu jedem Meßzeitpunkt zweifach durchgeführt, nach Ölsäureschädigung wurde zur Erfassung longitudinaler Veränderungen im Abstand von 15 min gemessen; während TLV wurde PIP am Ende der Inspirationsphase als Druck über EEP ermittelt. Jeweils vor der Bestimmung von  $C_{\text{stat}}$  wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung vom Mittelwert, die statistische Analyse erfolgte mit dem U-Test nach Mann-Whitney (Zwischengruppenvergleich) und dem Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon (Vergleich innerhalb der Gruppen).

### Ergebnisse

Bei maximaler Füllung von 18 ml/kg wurde zum Zeitpunkt Baseline ein PIP von  $10,6 \pm 0,6$  cm H<sub>2</sub>O und nach Ölsäureschädigung von  $20,0 \pm 0,8$  cm H<sub>2</sub>O gemessen. In der Gruppe [GV] betrug PIP  $19,7 \pm 0,8$  cm H<sub>2</sub>O ohne signifikante Veränderung im Untersuchungszeitraum. In der Gruppe [LV] ergab sich mit einem PIP  $20,2 \pm 1,3$  cm H<sub>2</sub>O während PLV kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, unter TLV wurde mit einem PIP von  $7,2 \pm 0,5$  cm H<sub>2</sub>O über EEP ein signifikant niedrigerer Wert ( $p < 0,05$ ) gemessen. Der PaO<sub>2</sub> betrug bei Baseline  $564 \pm 13$  mm Hg, nach Ölsäureschädigung  $62 \pm 5$  mm Hg, in der Gruppe [GV] im Mittel  $69 \pm 12$  mm Hg, in der Gruppe [LV] während PLV  $97 \pm 11$  mm Hg ( $p < 0,05$ ) und während TLV  $76,7 \pm 13$  mm Hg. Die Volumen-Druck-Diagramme der verschiedenen Beatmungsformen sowie der Verlauf des PaO<sub>2</sub> sind in den Abbildungen 1 - 5 dargestellt.

### Interpretation

PLV führte in der vorliegenden Untersuchung zu keiner signifikanten Verbesserung der pulmonalen Druck-Volumen-Beziehung gegenüber der konventionellen Gasventilation. Im Gegensatz dazu führte TLV zu einer signifikanten Verbesserung der statischen pulmonalen Compliance sowohl im Vergleich zur Gasbeatmung als auch zur PLV.

### Literatur

1. Hirsch, R.B., et al.: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 1996. 24(6): p. 1001-8
2. Quintel, M., K.F. Waschke, and J. Meinhardt: Flüssigkeitsventilation mit Perfluorcarbonen. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1996. 31(12): p. 461-69
3. Tooley, R., et al.: Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis. Crit Care Med, 1996. 24(2): p. 268-73.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Jürgen Meinhardt  
Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3  
D-68135 Mannheim.

### Topische Anästhesie allein erklärt nicht die Abschwächung der bronchialen Hyperreagibilität durch Inhalation von Lokalanästhetika: Ein Vergleich von Dyclonin, Lidocain und Ropivacain

H. Groeben

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Universität Essen

### Einleitung

Lidocain-Inhalation führt zur Abschwächung der bronchialen Hyperreagibilität (1). Die begleitenden Lidocain-Plasmakonzentrationen liegen dabei deutlich unter denen, die für diesen Effekt nach intravenöser Verabreichung erforderlich sind (2). Lokale Effekte des Lidocains auf neuronale Strukturen sind daher naheliegend. Zur Prüfung der These, daß ein neuronaler, lokaler Effekt unabhängig von der verwendeten Substanz und Struktur für die Abschwächung der Atemwegsreagibilität verantwortlich ist, wurden daher die beiden Amide Lidocain und Ropivacain sowie das Keton Dyclonin in ihrem Effekt auf die bronchiale Reagibilität untersucht.

### Methodik

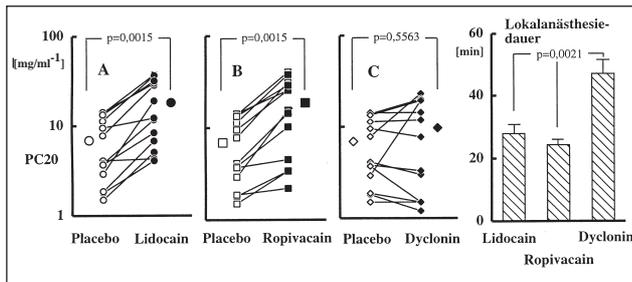
Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurden 13 Probanden mit mildem Asthma nach Dokumentation ihrer Atemwegs-Hyperreagibilität (Abnahme des forcierten Expirationsvolumens in einer Sekunde [FEV1] > 20% nach Histamin-Inhalation in einer Konzentration bis maximal 18 mg/ml<sup>-1</sup>) untersucht. An vier verschiedenen Tagen inhalierten die Probanden entweder Lidocain 4% (2.0 mg/kg<sup>-1</sup>), Ropivacain 1% (0.5 mg/kg<sup>-1</sup>), Dyclonin 1% (0.5 mg/kg<sup>-1</sup>) oder Placebo (NaCl 0,9%) jeweils vor einer erneuten inhalativen Histamin-Provokation. Die Dauer des lokalanästhetischen Effektes wurde ebenfalls ermittelt. Statistik: Mittelwerte  $\pm \sigma_x$ , Friedman- und Wilcoxon-Rank-Test mit Bonferroni-Korrektur.

### Ergebnisse

Die für eine 20% FEV1-Abnahme notwendige Histaminkonzentration [PC20] betrug nach Placebo im Mittel  $6,9 \pm 1,4$  mg/ml<sup>-1</sup>. Lidocain- (Serum-Konzentration  $0,4 \pm 0,04$  µg/ml<sup>-1</sup>) und Ropivacain-Inhalation erhöhten die PC20 signifikant auf  $18,0 \pm 3,5$  mg/ml<sup>-1</sup> bzw.  $18,5 \pm 3,7$  mg/ml<sup>-1</sup>. Dyclonin hingegen führte zu keiner gerichteten Änderung der PC20 ( $9,7 \pm 2,3$  mg/ml<sup>-1</sup>). In Hinblick auf den lokalanästhetischen Effekt zeigte Dyclonin im Vergleich zu Lidocain und Ropivacain dagegen einen signifikant längeren Effekt.

### Interpretation

Lidocain- und Ropivacain-Inhalation induzieren jeweils eine signifikante Abschwächung der bronchialen Reagibilität. Dyclonin hingegen führt trotz deutlich ausgeprägter lokalanästhetischer Effekte zu keiner gerichteten Änderung. Somit muß die Hypothese, daß topische Anästhesie der Atemwege nicht nur Schmerz- und Berührungsempfindung, sondern auch bronchiale Reagibilität abschwächt, verworfen werden. Es bleibt zu klären, ob direkte Effekte an der glatten Bronchialmuskulatur für diesen Effekt verantwortlich zeichnen.



**Abbildung 1:** PC 20 nach Lidocain- (A), Ropivacain- (B) oder Dyclonin-Inhalation C) im Vergleich zu Placebo. Die Symbolpaare repräsentieren jeweils die Einzelwerte jedes Probanden, an den Seiten sind die Mittelwerte der Gruppen dargestellt. Lidocain- und Ropivacain-Inhalation führen zu einer signifikanten Abschwächung der bronchialen Reagibilität, Dyclonin läßt dagegen keine gerichtete Änderung erkennen. Dyclonin führt zu einer langdauernden Oberflächenanästhesie (rechts).

**Literatur**

1. *Bulut Y, Hirshman CA, Brown RH:* Prevention of lidocaine aerosol-induced bronchoconstriction with intravenous lidocaine. *Anesthesiology* 85:853-859, 1996
2. *Groeben H, Schwalen A, Irsfeld S, Tarnow J, Lipfert P, Hopf HB:* Intravenous lidocaine and bupivacaine dose-dependently attenuate bronchial hyperreactivity in awake volunteers. *Anesthesiology* 85:533-539, 1996.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. *Harald Groeben*  
 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Essen  
 Hufelandstraße 55  
 D-45122 Essen.

**Ketamin-Razemat vermindert die mikroneurographisch gemessene efferente Sympathikusaktivität beim Menschen, läßt aber die arteriellen Baroreflexe intakt**

P. Kienbaum<sup>1</sup>, T. Heuter<sup>1</sup>, M. C. Michel<sup>2</sup> und J. Peters<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

<sup>2</sup> Biochemisches Forschungslabor, Universitätsklinikum Essen

**Fragestellung**

Kreislaufstabilität und Blutdruckanstieg während Ketaminanästhesie werden durch eine zentrale Aktivierung des sympathischen Nervensystems erklärt, einhergehend mit Anstiegen der Katecholaminkonzentrationen im Plasma (1). Untersuchungen an isolierten Organen zeigten hingegen eine direkte Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme und Noradrenalinmetabolisierung (2). Die mikroneurographische Ableitung efferenter Sympathikusaktivität erlaubt die Beurteilung der Ketaminwirkung auf das sympathische Nervensystem beim Menschen. Wir testeten die Hypothese, daß die efferente Muskelsympathikusaktivität (MSA) und das Baroreflexverhalten durch eine Ketaminanästhesie beeinflusst werden.

**Methodik**

Nach Billigung des Studienprotokolls durch die lokale Ethikkommission wurden die MSA im N. peroneus bei sechs gesunden Freiwilligen vor und während Ketaminmonoanästhesie (Ketamin-Razemat, 2 mg kg<sup>-1</sup> + 30 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) mikroneurographisch abgeleitet und Katecholaminkonzentrationen im

Plasma (HPLC, elektrochemische Detektion), Herzfrequenz und arterieller Druck (Finapres®) bestimmt. Arterieller und kardiales Baroreflexverhalten bei induzierter Senkung des Blutdruckes (Natriumnitroprussid, NNP, 2-10 µg kg<sup>-1</sup> i.v.) wurden vor und während Ketamin untersucht. In einem letzten Schritt wurde der durch Ketamin erhöhte arterielle Druck auf das Kontrollniveau im Wachzustand gesenkt (NNP, 1-6 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>).

**Statistik**

Mittelwert ± Standardabweichung des Mittelwertes, Einweg-ANOVA für wiederholte Messungen, Fisher's PLS post-hoc-Test, p<0,05.

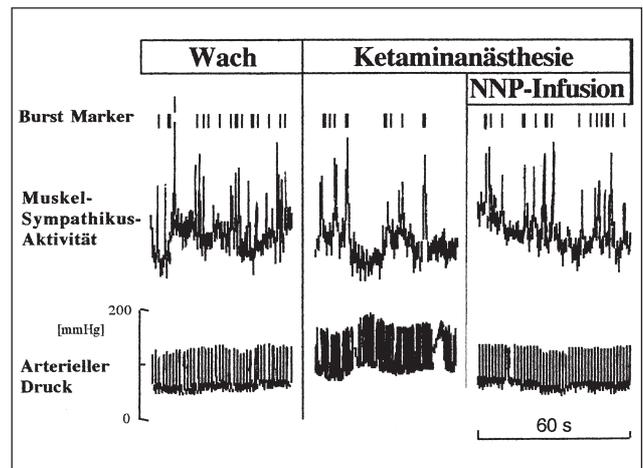
**Ergebnisse**

MSA "burst Frequenz" (18 ± 4 "bursts" min<sup>-1</sup> auf 9 ± 3 "bursts" min<sup>-1</sup>) und "burst Inzidenz" (26 ± 4 "bursts"/100 Herzschläge auf 9 ± 2 "bursts"/100 Herzschläge) nahmen während Ketaminanästhesie signifikant ab (Abb. 1). Gleichzeitig nahmen die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin (250 ± 43 pg ml<sup>-1</sup> auf 570 ± 110 pg ml<sup>-1</sup>) und Adrenalin (15 ± 4 pg ml<sup>-1</sup> auf 256 ± 79 pg ml<sup>-1</sup>) sowie Herzfrequenz (67 ± 5 min<sup>-1</sup> auf 113 ± 6 min<sup>-1</sup>) und mittlerer arterieller Druck (85 ± 3 mmHg auf 121 ± 8 mmHg) signifikant zu. Bei Senkung des arteriellen Druckes auf das Ausgangsniveau des Wachzustandes erholte sich jedoch die MSA während Ketaminanästhesie (25 ± 7 "bursts" min<sup>-1</sup> bzw. 23 ± 6 "bursts"/100 Herzschläge). Das arterielle Baroreflexverhalten war unter Ketaminanästhesie erhalten (2,4 ± 0,5 "bursts" min<sup>-1</sup> versus 3,0 ± 0,9 mmHg<sup>-1</sup> vor Ketamin), wohingegen das kardiale Baroreflexverhalten signifikant beeinträchtigt war (11 ± 2 ms mmHg<sup>-1</sup> auf 2 ± 0,3 ms mmHg<sup>-1</sup>).

**Interpretation**

Während Ketaminanästhesie ist 1. die efferente Sympathikusaktivität zur Muskulatur erniedrigt, und zwar trotz Anstieg der Katecholaminkonzentrationen im Plasma, und 2. das arterielle Baroreflexverhalten intakt.

Die gängige Lehrbuchmeinung (1), daß Ketamin eine generalisierte zentrale Aktivierung des sympathischen Nervensystems induziert, kann durch direkte Ableitung efferenter Sympathikusaktivität zur Muskulatur beim Menschen nicht bestätigt werden. Die stärkere Zunahme der Adrenalin- im Vergleich zur NoradrenalinKonzentration im Plasma, die in diesem Maße nicht durch eine alleinige Wiederaufnahmehemmung erklärt werden kann, mag auf weitere Effekte von Ketamin auf die Nebenniere hinweisen.



**Abbildung 1:** Kreislaufstabilität und Blutdruckanstieg während Ketaminanästhesie.

**Literatur**

1. *Reves JG, Hill S, Berkowitz D: Anesthetic Pharmacology - Pharmacology of intravenous anesthetic drugs. In: Kaplan JA (Hrsg.) Cardiac Anesthesia, 4. Aufl., S. 621-624, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999*
2. *Graf BM, Vicenzi MN, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF: Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. Anesthesiology 82 (1995) 1426-1437*
3. *Wallin BG, Elam M: Insights from intraneural recordings of sympathetic nerve traffic in humans. NIPS 9 (1994) 203-207.*

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Peter Kienbaum  
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
D-45122 Essen.

**Wechselwirkungen von Pethidin und Tramadol mit zentralen Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren.  
Hinweise auf einen möglichen Wirkmechanismus in der Reduktion von postoperativem Kältezittern**

T. Krause, J. Scholz, P.H. Tonner, S. Schweers und J. Schulte am Esch  
Klinik für Anästhesiologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

**Fragestellung**

Postoperatives Kältezittern ("postoperative shivering", POS) ist eine unerwünschte Nebenwirkung nach allgemein- oder regionalanästhesiologischen Verfahren und kann zu einer Beeinträchtigung und Gefährdung von Patienten führen, insbesondere bei vorbestehenden Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (1). Neben der sorgfältigen intraoperativen Konstanthaltung der Körperkerntemperatur läßt sich durch medikamentöse Maßnahmen wie z.B. Gabe des Alpha<sub>2</sub>-Agonisten Clonidin das Auftreten eines POS wirksam verringern oder unterdrücken. Auch die Gabe der  $\mu$ -Opiat-rezeptoragonisten Pethidin und Tramadol, nicht aber die Gabe des hochspezifischen  $\mu$ -Rezeptoragonisten Sufentanil, hat sich hierbei als wirksam erwiesen (2, 3). Die Wirkungsweise der o.g. Opiate in der Verringerung des POS ist bislang nicht vollständig bekannt. Alpha<sub>2</sub>-Agonisten vermitteln ihre Wirkung über spezifische zentrale Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren, die ubiquitär über das zentrale Nervensystem verteilt sind. Sie lassen sich autoradiografisch durch spezifische Bindung von [<sup>125</sup>J]-Paraïodo-Clonidin an ZNS-Gefrierschnitten in situ nachweisen. Die Clonidin-Bindungsexperimente wurden in Anwesenheit steigender Konzentrationen von Pethidin, Tramadol oder Sufentanil durchgeführt, mit dem Ziel, mögliche Interaktionen mit zentralen Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren aufzuzeigen.

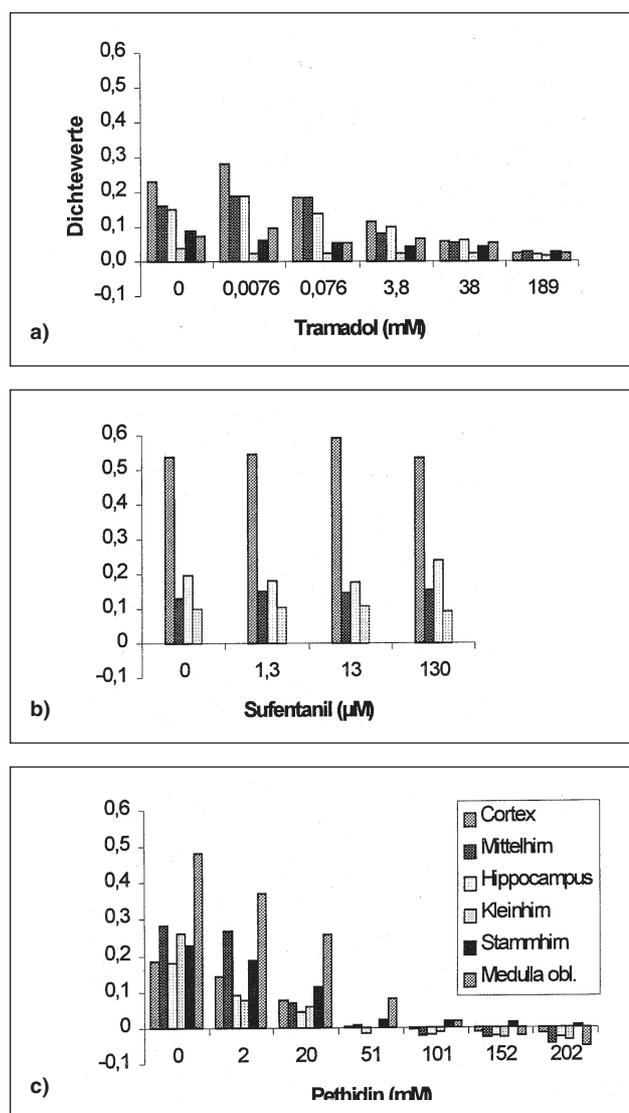
**Methodik**

Nach Zustimmung der örtlichen Tierschutzkommission wurden aus frisch entnommenem und bei -72°C tiefgefrorenem Rattenhirn (Wistar Ratten) 15  $\mu$ m starke Sagittalschnitte angefertigt. Nach Auftauen und Waschen der Objektträger in Tris HCl Puffer (50 mM, pH 7,5) erfolgte der Nachweis der Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptorbindung durch Inkubation der ZNS-Schnitte mit radioaktiv markiertem [<sup>125</sup>J]-Paraïodo-Clonidin (2,5 nM, spez. Aktivität 6000 Ci/mmol, Fa. Amersham) für 30 Min bei Raumtemperatur. Nach Auswaschen der überschüssigen Radioaktivität wurden die ZNS-Schnitte getrocknet und im Anschluß für 48 Std. autoradiografiert. Nach Entwicklung des hoch empfindlichen Autoradiografiefilms (Hyperfilm  $\beta$ max, Fa.

Amersham) wurden die Filme mittels rechnergestützter Densitometrie semiquantitativ ausgewertet. Die unspezifische Bindung wurde durch Inkubation zusätzlicher ZNS-Schnitte mit einem hohen Überschuß nicht markiertem Clonidin (200  $\mu$ M) bestimmt. Die spezifische Bindung ergab sich somit nach Subtraktion der unspezifischen Bindung von der Gesamtbinding. In den Verdrängungsexperimenten wurden dem Inkubationsansatz steigende Mengen Pethidin, Tramadol oder Sufentanil zugesetzt.

**Ergebnisse**

Die Ergebnisse der Bindungsstudien (3fach Bestimmungen) sind in Abbildung 1 dargestellt. Sowohl Tramadol (Abb. 1a) als auch Pethidin (Abb. 1c) führen in steigender Konzentration zu einer dosisabhängigen Verdrängung des spezifisch gebundenen [<sup>125</sup>J]-Paraïodo-Clonidins aus der Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptorbindung in allen untersuchten Hirnregionen. Pethidinkonzentrationen oberhalb 51 mM führen dabei zu einer vollständigen Verdrängung des radioaktiv markierten Liganden auf das Niveau der unspezifischen Bindung. Bei Tramadol lassen sich ähnliche Effekte erzielen, allerdings ist das Ausmaß der Bindung



**Abbildung 1a-c:** Konzentrationsabhängige Verdrängung spezifisch gebundenen [<sup>125</sup>J]-Paraïodo-Clonidins aus der Rezeptorbindung in verschiedenen Hirnregionen (3fach Bestimmungen).

an den Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptor schwächer ausgeprägt, so daß von einer insgesamt niedrigeren Bindungsaffinität zu Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren ausgegangen werden muß. Sufentanil (Abb.1b) dagegen führt jedoch auch in den höchsten verfügbaren Konzentrationen von 130 µM zu keiner meßbaren Verdrängung des Clonidins aus der Rezeptorbindung.

**Interpretation**

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten wirken analgetisch und sedierend und führen zu einer zentralen Sympathikolyse mit konsekutiver Bradykardie und Hypotonie. Darüber hinaus führen sie zu einer wirksamen Verminderung eines auftretenden POS. In der klinischen Praxis läßt sich ein POS auch durch Gabe der µ-Opiatrezeptoragonisten Pethidin und Tramadol effektiv behandeln. Die hier vorgestellten Bindungsuntersuchungen an zentralen Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren in situ zeigen mögliche Interaktionen dieser Opiatrezeptoragonisten mit zentralen Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren auf, da sie dosisabhängig zu einer Verdrängung von spezifisch gebundenem Clonidin aus der Rezeptorbindung führen. Diese Befunde finden sich jedoch nicht für den hochspezifischen µ-Opiatrezeptoragonisten Sufentanil in äquianalgetischen Konzentrationen, eine Substanz, die allerdings für die Behandlung des POS auch nicht geeignet erscheint. Wir folgern aus unseren Ergebnissen, daß die klinische Wirksamkeit von Pethidin und Tramadol in der Behandlung des POS zum Teil auf Interaktionen dieser Opiate mit zentralen Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoren zurückzuführen sind, und sie damit möglicherweise als partielle Alpha<sub>2</sub>-Adrenozeptoragonisten einzustufen sind.

**Literatur**

1. Grundmann U, Berg K, Stamminger U, Juckenhofel S, Wilhelm W: Vergleichende Untersuchung von Pethidin und Clonidin zur Prophylaxe des postoperativen Kältezitterns. Eine prospektive, randomisierte, plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* (1997)32:36-42
2. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke G, Deloof T: Postoperative effects of tramadol administered at wound closure. *Eur J Anaesthesiol* (1998)15:190-5
3. Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B, Levron JC, Le Moing JP, Chauvin M: The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology* (1998)89:43-8.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Thorsten Krause  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 D-20246 Hamburg.

**Einfluß der Single-Twitch-Neurostimulationsfrequenz auf die gemessene Anschlagszeit nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien**

M. Eikermann und J. Peters  
 Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
 Universität Essen

**Fragestellung**

Anschlagszeiten verschiedener nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien variieren in der Literatur erheblich, möglicherweise aufgrund der im Messverfahren gewählten Neurostimulationsfrequenz (1). Wir testeten die These, daß die Anschlagszeit der nichtdepolarisierenden Relaxantien bereits

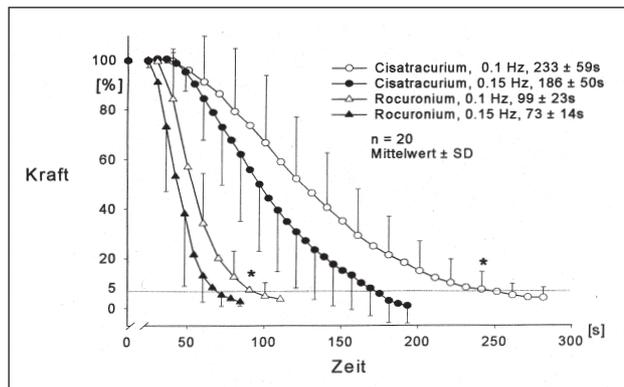
bei niedrigen Frequenzen von der Stimulationsfrequenz abhängig ist.

**Methoden**

Nach Anhörung der Ethikkommission der Fakultät wurden insgesamt 50 Patienten (ASA-Klassifikation I und II) untersucht und an beiden Armen simultan die Kraft beider Mm. adductores pollices unter repetitiver supramaximaler Single-Twitch-Stimulation der Nn. ulnares mechanomyographisch gemessen. Unter Propofol-Alfentanil-Anästhesie wurde dabei bei 20 Patienten an einem Arm eine Neurostimulation mit 0,1 Hz, am anderen Arm mit 0,15 Hz durchgeführt und nach 10minütiger Stimulation die Anschlagszeiten der Relaxantien Cisatracurium und Rocuronium nach Injektion der 2fachen ED<sub>90</sub> seitengetreunt gemessen. Um den Einfluß einer seitendifferenten Anzahl evozierter Muskelkontraktionen vor Relaxantieninjektion auf das Messergebnis auszuschließen (2), wurde bei 10 weiteren Patienten die Neurostimulation vor Cisatracuriuminjektion nicht mehr zeitkonstant über 10 Minuten, sondern impulszahlkonstant, aber mit unterschiedlicher Frequenz, an beiden Armen mit je 60 Neurostimuli durchgeführt. Äquipotente Dosen von Cisatracurium und Rocuronium wurden zuvor im Rahmen einer Dosis-Wirkungsstudie an 20 Patienten unter identischen Untersuchungsbedingungen definiert. Statistik: Mittelwerte, Standardabweichung, U-Test, Wilcoxon-Test, p < 0,05.

**Ergebnisse**

Die Anschlagszeiten beider Relaxantien waren an den mit 0,15 Hz stimulierten Extremitäten jeweils signifikant (p < 0,01) kürzer (Cisatracurium: 186 ± 50s vs. 233 ± 59s, Rocuronium: 73 ± 14s vs. 99 ± 23s, Abb. 1). Diese Frequenzabhängigkeit der Anschlagszeit konnte auch bei den Patienten nachgewiesen werden, bei denen die Stimulation vor Cisatracuriuminjektion zwar mit unterschiedlichen Frequenzen aber konstanter Impulszahl durchgeführt wurde (250 ± 70 s bei 0,1 Hz vs. 212 ± 56 s bei 0,15 Hz, p < 0,01). Cisatracurium zeigte nach Injektion äquipotenter Dosen im Vergleich zu Rocuronium eine 2,5fach längere Anschlagszeit.



**Abbildung 1:** Anschlagszeit nach zeitkonstanter Stimulation beider Nn.ulnares vor Relaxantieninjektion.

**Interpretation**

1. Geringgradige Veränderungen der Single-Twitch-Neurostimulationsfrequenz beeinflussen also die Anschlagszeit nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien erheblich, und zwar um bis zu 47 Sekunden.
2. Entgegen den Ergebnissen anderer Autoren (3) zeigt sich dies bereits bei niedrigen, klinisch gebräuchlichen Stimulationsfrequenzen von 0,1 und 0,15 Hz.

3. Dieser Effekt wird durch die veränderte Neurostimulationsfrequenz selbst hervorgerufen und ist kein Epiphänomen einer unterschiedlichen Anzahl von Muskelkontraktionen vor Injektion der Relaxantien.
4. Vergleiche von Anschlagszeiten verschiedener Relaxantien und durch verschiedene Untersucher sind somit auch bei Single-Twitch-Stimulation nur bei Standardisierung der Stimulationsfrequenz sinnvoll und möglich.

#### Literatur

1. Donati F: Onset of action of relaxants. Can J Anaesth 1988, 35:S52-S58
2. Lee GC, Iyengar S, Szenohradszky J, Caldwell JE, Wright PMC, Brown R: Improving the design of muscle relaxant studies - Stabilisation period and tetanic recruitment. Anesthesiology 1997, 86:48-54
3. Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and dose-response curve for d-tubocurarine in man. Anesthesiology 1980, 52:36-39.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Matthias Eikermann  
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstraße 55  
D-45122 Essen.

#### Neuartige Bestimmung der Anschlagszeiten von Mivacurium und Rocuronium am Kehlkopf mittels Oberflächen-EMG: Vergleich mit EMG und Akzelerometrie des M. adductor pollicis

T.M. Hemmerling, T. Wolf, J. Schmidt und G.G. Braun  
Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

#### Fragestellung

Ziel dieser Studie war die Entwicklung einer Methode, bei der EMG-Signale der Kehlkopfmuskulatur nach transkutaner Stimulation des N. recurrens zur Messung von Anschlagszeiten von Muskelrelaxantien verwandt werden sowie der Vergleich dieser Zeiten mit denen des M. add. pollicis.

#### Methodik

Nach Genehmigung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden 30 Patienten (Schilddrüsenoperationen) randomisiert und doppelblind in zwei gleichgroße Gruppen unterteilt. In beiden Gruppen wurde die Narkose mit einer kontinuierlichen Remifentanil-Infusion mit 0,5 µg/kg/min begonnen, gefolgt von einer TCI von Propofol (target-Konzentration: 4 µg/ml; nach 30 s). Die Intubation erfolgte mit einem Woodbridge-Tubus, an welchem 2 cm oberhalb des Cuffs eine Oberflächenklebelektrode (Magstim®) zur Ableitung von EMGs angebracht war. Nach Elektrodenplatzierung zwischen den Stimmlippen und Tubusfixierung wurde die Narkose mit Propofol-TCI (target-Konzentration: 3 µg/ml) und Remifentanil (0,375 µg/kg/min) i.v. fortgeführt. Dann erfolgte die transkutane Stimulation des li. N. recurrens am Hals (supramaximale Stimulation; Einfachreizung mit 0,1 Hz, Impulsbreite: 0,2 msec.) unmittelbar lateral des Schildknorpels, wie von Donati et al. als Methode zur Erzeugung einer Kontraktion der adduzierenden Kehlkopfmuskeln beschrieben (1). Die EMG-Amplitude wurde aufgezeichnet und verglichen mit evozierten EMGs (Hautklebelektroden) des li. M. add. pollicis nach Stimulation des N. ulnaris sowie akzelerometrisch gemessenen Signalen des re. M. add. pollicis (Reizfrequenz: 0,1 Hz, Impulsbreite: 0,2 msec). Nach stabiler Reizantwort an allen drei Meßorten für 5

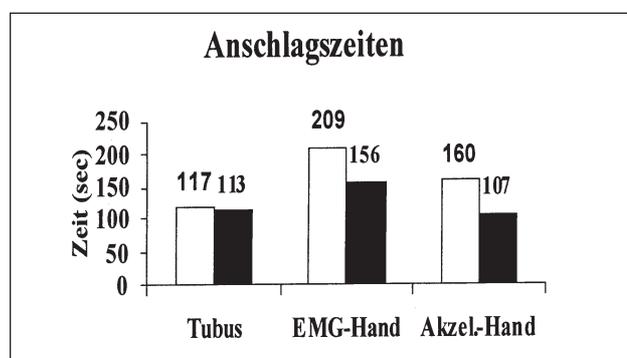
min erhielten die Patienten entweder 0,2 mg/kg Mivacurium (Miv., 2,5 x ED<sub>95</sub>) oder 0,6 mg/kg Rocuronium (Roc., 2 x ED<sub>95</sub>) i.v. über 15 sec. Als Parameter wurden die Zeit vom Ende der Injektion bis zur ersten und zur max. Reduktion der Reizantwort gemessen (Latenzzeit, Anschlagszeit) sowie der Grad der max. neuromuskulären Blockade (Reduktion des Ausgangssignals in %). Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwerte (± Std.abw.); der statistische Vergleich erfolgte mittels Student's T-test, P<0,05 Signifikanzniveau.

#### Ergebnisse

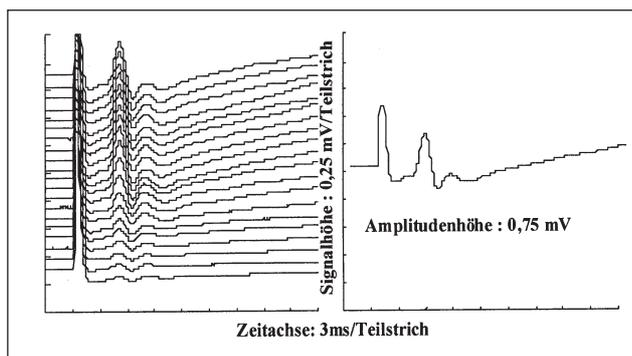
In der Miv.-Gruppe lag das mittlere Alter bei 58 ± 11 J., das mittlere Gewicht bei 78 ± 14 kg; in der Roc.-Gruppe bei 53 ± 16 J. sowie bei 81 ± 17 kg. Die Kehlkopfanschlagszeiten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, die Anschlagszeiten von Miv. am M. add. pollicis waren signifikant länger als am Kehlkopf. In der Roc.-Gruppe war kein signifikanter Unterschied zwischen der Anschlagszeit am Kehlkopf und der akzelerometrisch gemessenen Anschlagszeit am M. add. pollicis festzustellen, während bei EMG-Messung des M. add. pollicis diese signifikant länger war als am Kehlkopf (Abb. 1). Entsprechend war die Latenzzeit am Kehlkopf am kürzesten, zwischen den Gruppen jedoch nur die elektromyographisch bestimmte Latenzzeit des M. add. pollicis signifikant unterschiedlich (Tab. 1). Beide Medikamente erzielten eine neuromuskuläre Blockade von mind. 97 % an allen Meßorten (Tab. 1). Bei allen Patienten war die Ableitung des Kehlkopf-EMG's problemlos möglich und reproduzierbar (Abb. 2).

**Tabelle 1:** Pharmakodynamische Daten; signifikant unterschiedliche Werte sind kursiv gedruckt.

	Mivacurium	Rocuronium	P
Latenzzeit (sec)			
Tubus	38 ± 20	23 ± 10	0,05
EMG-Hand	89 ± 26	51 ± 20	0,001
Akzel-Hand	71 ± 28	47 ± 24	0,078
Anschlagszeit (sec)			
Tubus	117 ± 33	113 ± 41	0,461
EMG-Hand	209 ± 54	156 ± 35	0,005
Akzel-Hand	160 ± 56	107 ± 60	0,009
Max. Blockade (%)			
Tubus	98 ± 3	97 ± 2	0,202
EMG-Hand	97 ± 3	98 ± 2	0,187
Akzel-Hand	100	100	1



**Abbildung 1:** Rocuronium dunkle Balken, Mivacurium transparente Balken.



**Abbildung 2:** EMG-Amplitudenkurvenverlauf (Tubus) eines repräsentativen Patienten; li. Amplitudenabnahme nach Injektion des Muskelrelaxans, re. Ausgangsamplitude.

**Interpretation**

Unsere Methode stellt eine einfache Möglichkeit zur Messung von Anschlagszeiten von Muskelrelaxantien am Kehlkopf dar. Diese sind kürzer als am M. add. pollicis bei vergleichbarer Meßmethode (hier: EMG). Unser Vergleich von Anschlagszeiten der Kehlkopfaduktorenmuskeln mit denen des M. add. pollicis erscheint besonders sinnvoll, da beide Werte mit einer elektromyographischen Methode mit Hilfe von Oberflächen-elektroden bestimmt werden.

**Literatur**

Donati F, Plaud B, Meistelman C: A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia. *Anesthesiology* 74: 827-832, 1991.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Thomas M. Hemmerling  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
 Krankenhausstraße 12  
 D-91023 Erlangen.

**Dosisabhängigkeit der analgetischen Wirkung intraartikulären Morphins**

M. Schäfer<sup>1</sup>, R. Likar<sup>2</sup>, H. Steinkellner<sup>2</sup> und Ch. Stein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Freie Universität Berlin

<sup>2</sup> Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenanstalten Klagenfurt, Österreich

**Fragestellung**

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß die analgetischen Effekte lokal verabreichter Opioider die pharmakologischen Kriterien einer opioidrezeptorspezifischen Wirkung erfüllen: d.h. sie nehmen dosisabhängig zu und sind durch Naloxon antagonisierbar. Tatsächlich wurden Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen im Tier und beim Menschen nachgewiesen (2). Klinische Studien, in denen höhere Dosierungen Morphins intraartikulär verabreicht wurden, haben jedoch im Vergleich zu denen, in denen niedrigere Dosierungen angewandt wurden, keine bessere Analgesie bewirkt, was durch die große Variabilität in den Studienbedingungen erklärt wird. Um eindeutig eine opioidrezeptorspezifische Wirkung intraartikulären Morphins nachzuweisen, haben *Kalso* und Mitarbeiter den Nachweis einer Dosisabhän-

gigkeit postuliert (1). Ziel dieser prospektiven, randomisierten, doppel-blinden Studie war es, die Dosisabhängigkeit der analgetischen Wirkung intraartikulären Morphins nach arthroskopischer Kniegelenksoperation nachzuweisen.

**Methodik**

Das Studienprotokoll hielt sich an die ethischen Richtlinien der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) und wurde durch die örtliche Ethikkommission genehmigt. 108 Patienten, die ein Alter von 18 bis 70 Jahren, ein Gewicht von 50 bis 90 kg, einen ASA-Status I bis II hatten und stationär für eine arthroskopische Kniegelenksoperation in die Klinik kamen, nahmen an der Studie teil. Patienten, die nur eine diagnostische Arthroskopie hatten oder sich nicht an das Studienprotokoll hielten, wurden ausgeschlossen. Die Narkose wurde mit Propofol (2 mg/kg KG), Fentanyl (3 µg/kg KG) und Atracurium (0,5 mg/kg KG) intravenös eingeleitet und mit Isofluran 0,8-1,3 Vol. % in N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (65 %/35 %) aufrechterhalten. Am Ende der Arthroskopie erhielten die Patienten unterschiedliche Dosierungen an Morphinhydrochlorid oder isotone NaCl-Lösung intraartikulär appliziert. Mit Hilfe einer Randomisierungstabelle wurden Patienten einer der vier Untersuchungsgruppen zugeordnet: Gruppe I erhielt 10 ml NaCl, Gruppe II 1 mg, Gruppe III 2 mg, Gruppe IV 4 mg Morphinhydrochlorid in 10 ml NaCl intraartikulär appliziert. Die postoperative Schmerzintensität wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS), von 0=kein Schmerz bis 100=unerträglicher Schmerz, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 Stunden nach Ende der Arthroskopie evaluiert. Verlangten Patienten zusätzliche Analgetika, so erhielten sie einen i.v. Bolus von 0,1 mg/kg KG Piritramid und wurden an eine PCA-Pumpe angeschlossen (Graseby PC-3000; Bolus 2 mg Piritramid; Sperrzeit 8 Minuten). Die Zeit der ersten Analgetikaanforderung und die kumulative Gesamtdosis zu den oben genannten Zeitpunkten wurden bestimmt.

**Ergebnisse**

22 Patienten mußten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: Arthrotomie, diagnostische Arthroskopie, Studienabbruch, Probleme mit der PCA-Pumpe. Diese waren in etwa gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt. Die Daten von 86 Patienten (n=22 in Gruppe I, n=24 in Gruppe II, n=21 in Gruppe III, n=19 in Gruppe IV) gingen in die Auswertung ein. Alter, Gewicht, Geschlecht und Dauer der Arthroskopie bzw. Anästhesie unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (P > 0,05, ANOVA und Chi-Quadrat Test). Folgende chirurgische Interventionen wurden mit gleicher Häufigkeit in den Gruppen vorgenommen: Menishektomie (63%), Knorpelshaving (30%) und Kreuzbandplastik (7%). VAS Werte in allen vier Gruppen waren am höchsten zur ersten postoperativen Stunde und fielen dann kontinuierlich bis zur 24. Stunde ab. VAS Werte der Gruppe I, II und III waren zu jeder Zeit signifikant höher als die der Gruppe IV (P < 0,05, ANOVA). Nach Berechnung der Fläche unter jeder Kurve (Area under the curve, AUC) läßt sich ein dosisabhängiger Abfall der AUC-VAS-Werte von der Gruppe I bis zur Gruppe IV zeigen (P < 0,05, lineare Regressions-ANOVA). Die kumulative Gesamtdosis an i.v. Piritramid war am höchsten in Gruppe I und nahm mit zunehmender Dosierung an intraartikulärem Morphin bis zur Gruppe IV ab (P < 0,05, ANOVA). Nach Berechnung der AUC läßt sich eine dosisabhängige Abnahme von der Gruppe I bis zur Gruppe IV zeigen (P < 0,05, lineare Regressions-ANOVA). Die Zeit bis zur ersten postoperativen Analgetikaanforderung (Piritramid) war am kürzesten in Gruppe I und am längsten in Gruppe IV, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant.

### Interpretation

Unsere Ergebnisse zeigen, daß unter randomisierten, doppelblinden Bedingungen die analgetische Wirksamkeit intraartikulären Morphins mit zunehmender Dosierung größer wird. Das heißt, peripher analgetische Wirkungen intraartikulären Morphins sind dosisabhängig und erfüllen zusammen mit dem Nachweis der Antagonisierbarkeit durch intraartikuläres Naloxon (2) die pharmakologischen Kriterien einer opioidrezeptorspezifischen Wirkung. Diese beruht am ehesten auf einer Aktivierung von Opioidrezeptoren auf peripheren Nervenendigungen sensorischer Neurone, die in menschlichem Synovialgewebe nachgewiesen wurden (3).

### Literatur

1. *Kalso E, Tramer MR, Carroll D, McQuay HJ, Moore RA:* (1997) Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. *Pain* 71:127-134
2. *Stein C:* (1995) Mechanisms of disease: The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 332:1685-1690
3. *Stein C, Pflüger M, Yassouridis A, Hoelzl J, Lehrberger K, Welte C, Hassan AHS:* (1996) No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest* 98:793-799.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Schäfer  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
D-12200 Berlin.

### Keine Steigerung der Antinozizeption von spinal oder intraartikulär verabreichtem Morphin bei fortwährender Kniegelenksarthritis in der Ratte

H. Buerkle, C. Bantel, R. Wüsten und H. Van Aken  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

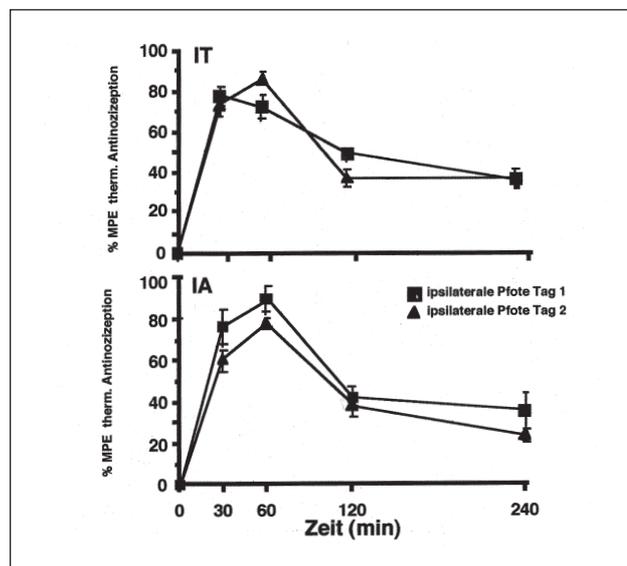
### Fragestellung

Entzündung unterstützt eine periphere Opioid-Analgesie (1). Um die Rolle von Entzündungsmechanismen für Morphin-induzierte Analgesie weiter darzustellen, untersuchten wir die antinozizeptive Potenz von spinal appliziertem Morphin (intrathekal=IT) und verglichen diese mit der antinozizeptiven Potenz von intraartikulär (IA) injiziertem Morphin bei andauernder Entzündung. Dabei kamen als Schmerzreize eine thermische Stimulierung sowie mechanische Stimuli zur Anwendung.

### Methodik

Alle vorgestellten Untersuchungen wurden nach den Richtlinien der IASP und der Tierschutzkommission des Regierungspräsidiums Münster (G49/97) durchgeführt. Männlichen Sprague Dawley Ratten, 300–320 g, wurde ein intrathekaler Katheter implantiert (2). Tonisch persistierender Entzündungsschmerz wurde durch Injektion von 3% Kaolin/Carregeenan-Gemisch in das rechte Kniegelenk induziert. Kontrolltiere erhielten eine Injektion von NaCl 0,9%. Eine Bestimmung der mechanischen und thermischen Algesie an der ipsilateralen Pfote des injizierten Kniegelenks wurde über Applikation von „von Frey Haaren“ und der Anwendung eines thermischen Stimulus über eine modifizierte „Hargreaves Box“

vorgenommen (2). Die Gabe von Morphin IT (3, 10, 50 µg) oder IA (100, 1000, 3000 µg in das entzündete Kniegelenk) erfolgte 30 min nach Entzündungsinduktion und erneut 24 Stunden später. Die spezifische zentrale oder periphere Wirkung von Morphin wurde durch Applikation des Antagonisten Naloxon (IT oder IA) überprüft.



**Abbildung 1:** Zeit-Effekt-Kurven nach spinaler (IT) und intraartikulärer (IA) Morphin-Injektion bei Kniegelenksarthritis. Maximal mögliche thermische Antinozizeption (%MPE; y-Achse). Alle Punkte stellen Mittelwerte von 6-8 Tieren  $\pm$  SD dar.

### Ergebnisse

Morphin-Gabe resultierte sowohl nach IT- als auch nach IA-Injektionen in einer dosisabhängigen, potenten Analgesie. Dabei wurde ein 50%iger Anstieg für thermische Antinozizeption ( $ED_{50\text{therm}}$ ) mittels IT Dosierungen von 9,7 µg sowie von 9,1 µg (Beginn / Ende der Entzündung) beobachtet. Die  $ED_{50\text{therm}}$  für IA Injektionen von Morphin waren hingegen 553 µg bei Beginn und 660 µg am Ende des Experiments. Die höchsten Dosierungen von Morphin resultierten in einer mechanischen Antinozizeption: Dabei wurde für die ersten vier Stunden eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 68 % für IT-Gaben und von 53% nach IA-Injektionen sowie nach erneuter Gabe nach 24 Stunden Entzündung von 53% für IT- und 35 % für IA-Injektionen beobachtet. IT oder IA Naloxon hemmte die antinozizeptive Wirkung von Morphin.

### Interpretation

Die spinale und intraartikuläre Gabe von Morphin hemmt im Rattenmodell der Kniegelenksarthritis sowohl thermische als auch mechanische Nozizeption. Dabei zeigt sich jedoch für beide Applikationswege von Morphin keine Steigerung in der antinozizeptiven Potenz durch fortwährende Entzündungsprozesse. Eine Dosisreduktion bei andauernder Arthritis für die klinische Therapie scheint zumindest nach den vorliegenden Ergebnissen somit nicht indiziert.

### Literatur

1. *Stein C, Schafer M, Hassan AH:* (1995) Peripheral opioid receptors. *Ann Med* 27: 219-2

2. *Buerkle H, Boschin M, Marcus MAE, Brodner G, Wüsten R, Van Aken H:* (1998) Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesthesia and Analgesia* 86: 1027-32.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. *Hartmut Bürkle*  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
 Martinistraße 52  
 D-20246 Hamburg.

**Die Verringerung der Capsaicin-induzierten Hyperalgesie durch intravenöses Lidocain hat einen zentralen Wirkmechanismus**

W. Koppert, N. Ostermeier, R. Sittl und M. Schmelz \*  
 Klinik für Anästhesiologie und \* Institut für Physiologie 1,  
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

**Fragestellung**

Systemisch verabreichtes Lidocain wird erfolgreich in der Behandlung von Schmerzzuständen eingesetzt, bei denen eine Hyperalgesie pathognomonisch ist (1). Experimentelle Studien belegen Effekte von Lidocain sowohl auf die primäre als auch auf die sekundäre Hyperalgesie (2,3). Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Differenzierung peripherer und zentraler Wirkmechanismen von intravenös verabreichtem Lidocain auf die Capsaicin-induzierte, sekundäre Hyperalgesie.

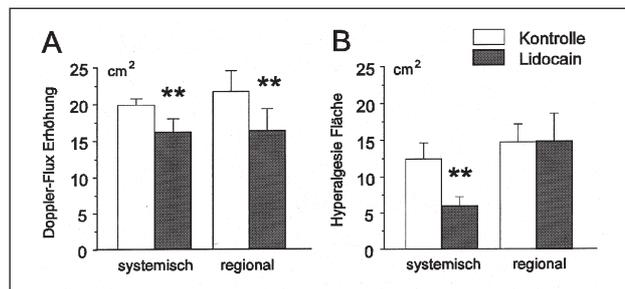
**Methodik**

Nach Aufklärung und Einwilligung nahmen 12 gesunde Probanden an der Studie teil, das Protokoll wurde von der Ethikkommission der Universität positiv begutachtet. Im ersten Teil der Studie wurden randomisiert und doppelblind im Abstand einer Woche Lidocain 1% oder NaCl 0,9% systemisch verabreicht. In beiden Fällen folgte einer Bolusgabe von 0,2 ml/kg KG über 10 min eine kontinuierliche Infusion von 0,2 ml/kg KG/h während der Dauer des Experiments. Nach einer intradermalen Injektion von 20 µg Capsaicinlösung (Sigma, Deisenhofen) wurden Schmerzintensität (auf einer visuellen Analogskala von 1 bis 10) und Fläche der sekundären Hyperalgesie zwischen beiden Behandlungen verglichen. Weiterhin wurde zur Quantifizierung des Axonreflexes die lokale Durchblutungsänderung der oberflächlichen Hautgefäße mittels eines Laser-Doppler Imagers (MoorLDI, Devon, England) analysiert und parametrisiert. Zur Differenzierung von zentralen und peripheren Effekten von Lidocain wurde in einem zweiten Teil der Studie die Technik der intravenösen Regionalanästhesie angewendet. Nach Anlegen einer Blutleere an beiden Armen wurden 40 ml Lidocain 0,05% in den einen, 40 ml NaCl 0,9% in den anderen Arm intravenös injiziert. Nach gleichzeitigen, intradermalen Injektionen von 20 µg Capsaicinlösung an beiden Armen erfolgten auch hier die Testungen auf Schmerzintensität und Hyperalgesie. Aufgrund der fehlenden Durchblutung konnte der Axonreflex erst nach Öffnen der Blutleere untersucht werden.

**Ergebnisse**

Die Schmerzhaftigkeit einer intradermalen Injektion von Capsaicin wurde durch Lidocain sowohl während systemischer Gabe als auch während regionaler Gabe in ähnlicher Weise verringert (Maximales Schmerzrating [MW ± SD]: 8,1 ± 1,3 vs. 9,3 ± 1,5; P<0,01, bzw. 7,8 ± 2,0 vs. 9,2 ± 1,2, P<0,05; t-Test). Auch das Capsaicin-induzierte Axonreflex-Erythem war bei systemischer

und regionaler Gabe von Lidocain signifikant verringert (A). Dagegen reduzierte Lidocain zwar während systemischer, nicht aber während regionaler Gabe die Fläche der Capsaicin-induzierten, sekundären Hyperalgesie (B).



**Abbildung 1:** Erhöhung der lokalen Durchblutung (Abb. A) und Fläche der sekundären Hyperalgesie (Abb. B) nach Capsaicin-Injektion während systemischer und regionaler Gabe von Lidocain (MW + SEM, \*\* P<0,01, t-Test).

**Interpretation**

Die Verminderung der sekundären Hyperalgesie nach Capsaicininjektion bei systemischer, nicht aber bei regionaler Gabe von Lidocain läßt auf einen zentralen Ursprung der Capsaicin-induzierten, sekundären Hyperalgesie und einen zentralen Wirkmechanismus des Lidocain schließen, während die Verringerung der Schmerzhaftigkeit und des Axonreflexes durch Lidocain sowohl bei systemischer als auch bei regionaler Gabe für eine periphere Wirkkomponente des Lokal-anästhetikums sprechen. Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des SFB 353 durch die DFG unterstützt.

**Literatur**

1. *Kalso E, Tramèr MR, McQuay HJ, Moore RA:* Systemic local-anesthetic-type drugs in chronic pain: a systematic review. *Europ J Pain* 2 (1998) 3
2. *Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M:* Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology* 89 (1998) 1345
3. *Wallace MS, Laitin S, Licht S, Yaksh TL:* Concentration-effect relations for intravenous lidocaine infusions in human volunteers. *Anesthesiology* 86 (1997) 1262.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. *Wolfgang Koppert*  
 Klinik für Anästhesiologie  
 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
 Krankenhausstraße 12  
 D-91023 Erlangen.

**Wirkungen von Ca<sup>++</sup> - Kanal - Blockern auf Hinterhorn- und Vorderhornwurzelaxone von Ratten**

F.B. Dietz<sup>1</sup> und R.A. Jaffe<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Experimentelle Anästhesiologie,  
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

<sup>2</sup> Department of Anesthesia, Stanford University Medical Center

**Fragestellung**

Die Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blockade kann die neuronale Weiterleitung auf der Ebene des Rückenmarks verändern. Intrathekale (2) oder epidurale (3) Applikation der klinisch relevanten Ca<sup>++</sup>-Kanal-

Blocker vom L-Typ führten bei verschiedenen In-vivo-Tests an Ratten zu antinoczeptiven Effekten. Ihre genaue Wirkweise ist jedoch weitgehend ungeklärt. In der vorliegenden Studie wurden die Wirkungen der organischen Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blocker vom L-Typ Verapamil und Nicardipin und des anorganischen Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blockers Kobalt auf myelinisierte und nicht myelinisierte Hinterhornwurzelaxone (HHW) und myelinisierte Vorderhornwurzelaxone (VHW) untersucht.

#### Methodik

Nach Genehmigung der Tierschutzbehörde wurden anästhesierten Ratten einzelne lumbale Spinalnerven entnommen und anschließend kontinuierlich mit artifiziellem Liquor bei 37° ± 0,5° C in einer Perfusionskammer umspült. Nach mikrochirurgischer Dissektion einzelner Axone und durch supramaximale Elektrostimulation bei 0,3 Hz wurden Einzelfaseraktivitäten abgeleitet. Die Leitungsgeschwindigkeit wurde kontinuierlich gemessen (1). Nach 30minütiger Kontrollmessung wurde der Spüllösung entweder Verapamil (20 µM oder 40 µM), Nicardipin (2-10 µM) oder Kobaltchlorid (2 mM) zugesetzt und die Aktionspotentialweiterleitung des jeweiligen Spinalnervenaxons für weitere 30 Minuten fortlaufend gemessen. Anschließend wurde der jeweilige Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blocker mit artifiziellem Liquor solange ausgewaschen, bis die eventuelle Blockade des Axons wieder aufgehoben war und die Anfangs-Leitungsgeschwindigkeit wieder erreicht wurde (10 - 20 Min).

#### Ergebnisse

Insgesamt wurden 137 Axone untersucht, davon waren 82 myelinisierte HHW, 39 nicht myelinisierte HHW und 16 VHW. Bei 20 µM Verapamil wurde die Leitung in 42% der myelinisierten HHW, in 10% der nicht myelinisierten HHW und in 38% der VHW reversibel blockiert. Die höhere Verapamil-Konzentration (40 µM) führte in den gleichen Gruppen nur in 5%, 8% bzw. 33% zu einem Leitungsblock. Zwischen der Gruppe der myelinisierten HHW bei 20 µM Verapamil und allen anderen Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Leitungsblockade (p 0,05, Fisher's Exact Test). Die Leitungsblockade mit Verapamil hatte keine signifikante Auswirkung auf die Reduktion der Leitungsgeschwindigkeit. Nicardipin in Konzentrationen bis zu 10 µM und 2 mM Kobaltchlorid führten bei keinem Axon zu einem Leitungsblock oder zu einer signifikanten Veränderung der Leitungsgeschwindigkeit.

#### Interpretation

Die Empfindlichkeit von Spinalnervenaxonen auf verschiedene Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blocker wurde auf zwei Wegen bestimmt, einerseits durch die Ausbildung einer Leitungsblockade, andererseits durch die Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit (Na<sup>+</sup>-Kanal-Blockade). Von den untersuchten Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blockern konnte nur Verapamil eine Leitungsblockade verursachen, allerdings ohne signifikante Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß einerseits die reine Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blockade am Spinalnerven nicht ursächlich ist für die In-vivo-Beobachtungen der lokalanästhesiologischen und antinoczeptiven Wirkung von Ca<sup>++</sup>-Kanal-Blockern (2, 3) und daß andererseits Verapamil durch einen anderen Mechanismus als die konventionelle Na<sup>+</sup>-Kanal-Blockade zu einer Leitungsblockade führt.

Die Untersuchungen wurden gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Az Di 598/1-2.

#### Literatur

1. *Dietz FB, Jaffe RA:* (1997) Bupivacaine preferentially blocks ventral root axons in rats. *Anesthesiology* 86:172-180

2. *Hara K, Saito Y, Kirihara Y, Sakura S, Kosaka Y:* (1998) Antinociceptive effects of intrathecal L-type calcium channel blockers on visceral and somatic stimuli in the rat. *Anesth Analg* 87:382-387
3. *Wong CH, Dey P, Yarmush J, Wu W, Zbuzek VK:* (1994) Nifedipine-induced analgesia after epidural injection in rats. *Anesth Analg* 79:303-306.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Friederike Dietz  
Institut für Experimentelle Anästhesiologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
D-40225 Düsseldorf.