

Abstracts der 14. Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

Die Vorträge, deren Abstracts nachfolgend publiziert werden, wurden nach einem vorhergehenden gewichteten Auswahlverfahren auf den Wissenschaftlichen Arbeitstagen der DGAI vom 25. - 26.02.2000 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.

Effekte von Muskelrelaxanzien auf die Gefäßreaktion, Plasmaextravasation sowie Histamin- und Mastzelltryptasefreisetzung in menschlicher Haut, in vivo

W. Koppert¹, J. Blunk¹, L. J. Petersen², P. Skov², K. Rentsch³, R. Sittl¹, M. Schmelz⁴

¹ Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

² Institut für Klinische Physiologie und Nuklearmedizin, Universität Kopenhagen

³ Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich

⁴ Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Fragestellung

Die Gabe von Muskelrelaxanzien während der Einleitungsphase einer Allgemeinanästhesie führt häufig zu histaminvermittelten lokalen und systemischen Reaktionen (1, 2). Neben der Bestimmung systemischer Histaminspiegel nach intravenöser Relaxanzengabe sind intradermale Hauttestungen ein etabliertes Verfahren, die mastzelldegranulierende Potenz der Muskelrelaxanzien genauer zu bestimmen (3). In der vorliegenden Untersuchung wurde die dermale Mikrodialyse angewendet, um die Effekte der Relaxanzien auf die dermale Hautdurchblutung, die Plasmaextravasation sowie die Freisetzung von Histamin und Mastzelltryptase am Menschen differenziert zu untersuchen.

Methodik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg genehmigt. Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung nahmen 48 gesunde Probanden an der Untersuchung teil. Es wurden drei Gruppen von Relaxanzien getestet: Aminosteroide (Pancuronium, Vecuronium, Rocuronium, Rapacuronium), Benzylisoquinoline (Mivacurium, Atracurium, Cis-Atracurium) und das depolarisierende Muskel-

relaxanz Succinylcholin (je n = 6). Nach Einbringen der Mikrodialysemembranen (Durchmesser 0,4 mm, Cut-off 3 MD) und einer Kontrollperiode von 60 Min. wurden die Membranen mit 5-7 verschiedenen Muskelrelaxanzkonzentrationen für 30 Min. perfundiert (Stimulationsphase), gefolgt von einer 30minütigen Auswaschphase mit Kochsalzlösung. Das Perfusat jeder Membran wurde in 15-minütigen Intervallen gesammelt. Durchblutungsänderungen der Haut wurden mittels eines Laser-Doppler-Imagers (Moor-LDI) bestimmt, Proteingehalte wurden photometrisch mit Coomassie-Blau, Histamin und Mastzelltryptase mittels Fluoreszenzspektroskopie gemessen. Die Stimulationskonzentrationen wurden relativ zu unverdünnten, klinisch verwendeten Injektionslösungen angegeben.

Ergebnisse

Sechzig Minuten nach Legen der Membranen waren keine durch den Einstich ausgelösten lokalen Hautirritationen mehr feststellbar. Innerhalb der ersten 5 Min. nach Beginn der Stimulation gaben die meisten Probanden ausgeprägten Juckreiz (Rapacuronium > Atracurium > Mivacurium), aber auch Schmerzempfindungen (Rocuronium > Vecuronium) an den Perfusionsorten hoher Wirkstoffkonzentrationen an.

Tabelle 1: ED₅₀ (± SD) der relativen Wirkstärken der einzelnen Relaxanzien hinsichtlich der ausgelösten lokalen und Axonreflex-Vasodilatation, der Proteinextravasation, Histamin- und Mastzelltryptasefreisetzung während der Stimulationsphase bezogen auf die unverdünnte Injektionslösung (Konzentration = 1)

	lokale Vasodilatation	Axonreflex-Vasodil.	Protein	Histamin	Tryptase
Succinylcholin	0,31 ± 0,09	0,63 ± 0,15	0,49 ± 0,17	0,32 ± 0,06	0,67 ± 0,12
Atracurium	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,07 ± 0,02
Cis-Atracurium	0,14 ± 0,03	0,18 ± 0,07	0,20 ± 0,06	0,18 ± 0,07	0,26 ± 0,04
Mivacurium	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Pancuronium	0,34 ± 0,07	0,46 ± 0,12	0,25 ± 0,05	0,37 ± 0,12	0,28 ± 0,09
Vecuronium	>1	>1	>1	>1	>1
Rocuronium	0,17 ± 0,08	0,23 ± 0,10	0,22 ± 0,06	0,18 ± 0,05	0,17 ± 0,07
Rapacuronium	0,06 ± 0,03	0,13 ± 0,06	0,13 ± 0,04	0,15 ± 0,04	0,18 ± 0,05

Abstracts

Weiterhin führte die intradermale Stimulation mit den Relaxanzien zu unterschiedlich stark ausgeprägten Gefäßreaktionen und Mediatorfreisetzungen (Tab. 1). Die ED₅₀ während Stimulations- und Auswaschphase waren nicht signifikant unterschiedlich.

Die meisten Relaxanzien lösten parallel eine Histamin- und Mastzelltryptase-Freisetzung sowie eine Proteinextravasation mit unterschiedlicher Wirkstärke aus (Abb. 1: Atracurium). Einige Relaxanzien hingegen bewirkten ausgeprägte Histaminfreisetzung und Proteinextravasation mit geringem oder verzögertem Tryptaseanstieg (Abb. 1: Rocuronium).

Interpretation

Die dermale Mikrodialyse erlaubt die simultane Bestimmung psychophysischer Parameter (Jucken, Schmerz), des Axonreflex-Erythems, der lokalen Vasodilatation, der Plasmaextravasation sowie der Mediatorfreisetzung. Es lassen sich so dosisabhängig die Wirkungen von Muskelrelaxanzien auf Nerven, Gefäße und Mastzellen quantifizieren. Die durch Rocuronium bewirkte, isolierte Histaminfreisetzung ohne einen Anstieg der Mastzelltryptase weist darüber hinaus auf unterschiedliche Mechanismen der Histaminfreisetzung hin. Die Mikrodialyse erweist sich somit als neue, effiziente Methode zur Untersuchung der lokalen irritativen und mediatorfreisetzenden Potenz von Muskelrelaxanzien am Menschen. Sie bestätigt deren in der Klinik beobachtete mastzelldegranulierenden Eigenschaften und ermöglicht zusätzlich durch die unterschiedlichen Zeitgänge der Mediatorfreisetzung differenzierte Aussagen über die Mechanismen der Histaminfreisetzung.

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des ELAN-

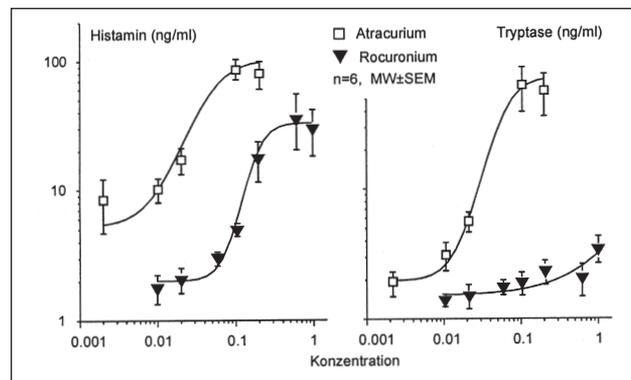


Abbildung 1: Dosis-Wirkungskurven der Histamin- und Mastzelltryptasefreisetzung nach intradermaler Stimulation mit Atracurium und Rocuronium (MW * SEM).

Programmes durch die Medizinische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg unterstützt.

Literatur

1. Moss J, Rosow CE: Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 59 (1983) 330
2. Soukop J, Doenicke A, Hoernecke R, Vorhammer B, Seebauer A, Moss J: Kardiovaskuläre Effekte nach Bolusapplikation von Cisatracurium – Ein Vergleich mit Vecuronium. *Anaesthesist* 45 (1996) 1024
3. Galletly DC: Comparative cutaneous histamine release by neuromuscular blocking agents. *Anaesth Intensive Care* 14 (1986) 365.

Quantifizierung und Typisierung der pharmakodynamischen Interaktion von Propofol und Remifentanyl auf die EEG-Medianfrequenz

J. Fechner, S. Albrecht, W. Hering, H. Ihmsen, T. Palmaers, J. Schüttler, H. Schwilden

Klinik für Anästhesiologie, 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. Für die totale intravenöse Anästhesie ist 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. postulieren verallgemeinernd (1) aufgrund eigener Untersuchungen zur pharmakodynamischen Interaktion von Propofol und Alfentanil (2) bei klinisch relevanten Reizen (Laryngoskopie, Intubation, Peritonealreiz etc.) auch für Remifentanyl und Propofol eine supraadditive Interaktion. Exakte Daten zur pharmakodynamischen Interaktion von Propofol und Remifentanyl beim Menschen liegen jedoch bis heute nicht vor. Es war das Ziel dieser Untersuchung, die Interaktion von Propofol und Remifentanyl durch Einsatz eines EEG-gesteuerten Feedback-Systems zu typisieren und zu quantifizieren.

Methodik

Nach zustimmender Bewertung durch die Ethikkommission wurden 15 Patienten in die Studie eingeschlossen. Zur Bestimmung der Interaktion wurde die Methode der

Isobolen (3) eingesetzt. Diese beruht darauf, daß im zweidimensionalen Raum aller Konzentrationspaare (c_{prop}^i , c_{remi}^i) eine in der Regel eindimensionale Untermenge (Isobole) durch die Forderung eines gewählten konstanten Effektes $E_0 = E(c_{prop}^i, c_{remi}^i)$ herausprojiziert wird. In dieser Studie wurde E_0 gleich der medianen Frequenz des EEG-Powerspektrums von 2 ± 0.5 Hz gesetzt. Remifentanyl wurde als sog. Target Controlled Infusion (TCI) appliziert und Propofol wurde über ein EEG-gesteuertes Feedback-System (3) dosiert. Bei jedem Patienten kamen drei in der Abfolge randomisierte Remifentanylzielspiegel (5, 10 u. 15 ng/ml) zur Anwendung. Die Isobole aus gemessenen Propofolkonzentrationen vs. Remifentanylzielspiegel wurde modellunabhängig mittels kubischer Splines analysiert. Die hieraus ermittelten Isobolenachsenabschnitte c_{prop}^0 und c_{remi}^0 wurden zur Bildung der Summenverhältnisse $SV^i = c_{prop}^i / c_{prop}^0 + c_{remi}^i / c_{remi}^0$ herangezogen. Anhand der SV^i wurde modellunabhängig die Arbeitshypothese: "die Interaktion von Propofol und Remifentanyl ist supraadditiv" getestet.

Statistik

t-Test, lineare und nichtlineare Regression.

Ergebnisse

Die Abbildung zeigt das Isobologramm für die gemessenen

Propofolkonzentrationen und die vorgegebenen Remifentanilzielspiegel. Die Anpassung mit kubischen Splines lieferte die Achsenabschnitte $c_{\text{prop}}^0 = 2.9 \mu\text{g/ml}$ und $c_{\text{remi}}^0 = 37.2 \text{ ng/ml}$. Die Summenverhältnisse SV^i ergaben einen Mittelwert ($n=45$) von 1.00 ± 0.29 . Aus diesen Gegebenheiten leitet sich die Isobolengleichung: $c_{\text{prop}}^0 + c_{\text{remi}}^0 = 1$ ab.
 $2.9 \mu\text{g/ml} \quad 2.9 \mu\text{g/ml}$

Schlußfolgerung

Die Daten lassen nicht den Schluß zu, daß die Interaktion von Propofol und Remifentanil auf das EEG supra- oder infraadditiv ist. Allerdings lassen sich hieraus nicht notwendigerweise Aussagen über den Interaktionstyp bei anderen Effekten ableiten. Dennoch ist es wünschenswert, publizierte Annahmen über den Interaktionstyp bei anderen Effekten (1) durch Messungen zu belegen.

Literatur

1. Vuyk J. et al.: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions between Opioids and Propofol. *J Clin Anesth* 9 (1997) 23S-26S
2. Vuyk J. et al.: The Pharmacodynamic Interaction of

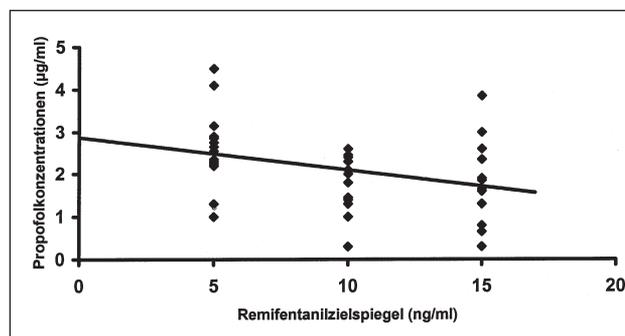


Abbildung: Gemessene Propofolkonzentrationen versus Remifentanilzielspiegel. Die Gerade ist die graphische Darstellung der o.g. Isobolengleichung

- Propofol and Alfentanil during Lower Abdominal Surgery in Women. *Anesthesiology* 83 (1995) 8-22
3. Gessner P K: Isobolographic analysis of interactions: an update on applications and utility. *Toxicology* 105 (1995) 161-179.

Der intrakranielle Druck repräsentiert den effektiven stromabwärtsgerichteten Druck der zerebralen Zirkulation bei Patienten mit intrakranieller Hypertension

W. Buhre³, A. Weyland¹, F. Heinzel², S. Kazmaier², H. C. Ludwig², H. Sonntag³

¹ Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Städtische Kliniken Oldenburg

² Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Georg-August-Universität Göttingen

³ Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Georg-August-Universität Göttingen

Einführung

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist eine wesentliche Determinante der Therapie schädel-hirn-traumatisierter Patienten. Zur Bestimmung des CPP wird üblicherweise die Differenz aus arteriellem Mitteldruck (MAP) und intrakraniell Druck (ICP) gebildet. Der ICP wird durch epidurale, intraparenchymatöse oder intraventrikuläre Druckmessung bestimmt. In experimentellen wie auch klinischen Untersuchungen konnte hingegen gezeigt werden, daß der effektive stromabwärtsgerichtete Druck (EDP) auch auf der Basis von instantanen Druck-Flußgeschwindigkeitsbeziehungen ermittelt werden kann und bei Patienten mit intrakranieller Normotension nicht zwingend dem ICP entspricht (1, 2, 3). Es ist bisher nicht bekannt, inwieweit der mittels Druck-Flußgeschwindigkeitsbeziehungen bestimmte EDP der zerebralen Zirkulation mit dem ICP übereinstimmt, wenn eine intrakranielle Hypertension vorliegt. Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen EDP und ICP bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck zu untersuchen.

Methodik

Nach positivem Votum der lokalen Ethikkommission wurden 19 Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma mit einem initialen ICP > 20 mmHg in die Untersuchung einbezogen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen analgosediert, intubiert und wurden kontrolliert normoventiliert. Die kontinuierliche Messung des intrakraniellen Druckes erfolgte mit Hilfe eines epiduralen Druckaufnehmers. Der arterielle Blutdruck (P_{art}) wurde in der A. radialis gemessen.

Die Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (V_{MCA}) wurde mittels eines 2 MHz Doppler-Systems (EME TC 2000) bestimmt. V_{MCA} und P_{art} wurden mit einer Frequenz von 50 Hz auf einem Microcomputer aufgezeichnet. Die Berechnung des EDP erfolgte durch Bestimmung des "Nullfluß-Druckes" (Zero-flow pressure, ZFP), der mittels Extrapolation der instantanen Druck-Flußgeschwindigkeitsbeziehung ermittelt wurde (1). Die Übereinstimmung von EDP und ICP wurde nach dem Verfahren von Bland und Altmann geprüft. Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 19 Patienten konnten insgesamt 181 Messungen des EDP und des ICP durchgeführt werden. Die digitalisierten Werte für V_{MCA} und P_{art} zeigten eine enge lineare Beziehung und erlaubten die Ermittlung des EDP bei allen Patienten. Die Differenz zwischen ICP und EDP zeigte keine Abhängigkeit vom absoluten Druckniveau und betrug im Mittel 0,5 mmHg (Abb. 1). Die zweifache Standardabweichung betrug 15,3 mmHg (Abb. 1). In der Korrelationsanalyse (Abb. 2) zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen dem berechneten EDP und dem gemessenen ICP ($r = 0,93$).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß der aus instantanen Druck-Flußgeschwindigkeitsbeziehungen ermittelte EDP der zerebralen Zirkulation bei schädel-hirn-traumatisierten Patienten mit intrakranieller Hypertension eine relativ enge

Abstracts

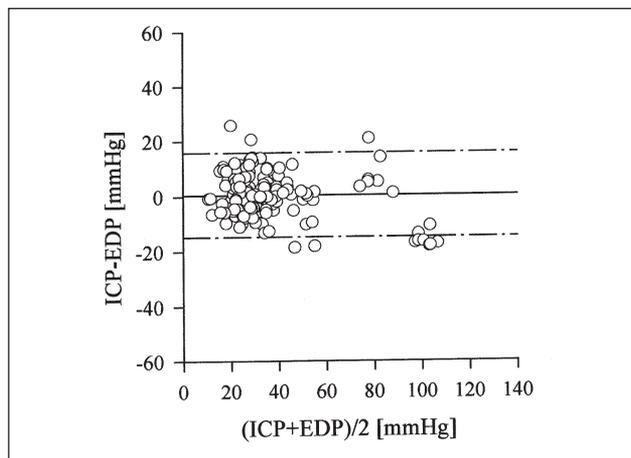


Abbildung 1: Darstellung der Methodendifferenzen (ICP-EDP) in Abhängigkeit vom jeweiligen Mittelwert der beiden Verfahren. Die mittlere Methodendifferenz (0,5 mmHg) (durchgezogene Linie) gibt die systematische Abweichung zwischen den beiden Meßmethoden wieder, die zweifache Standardabweichung der Methodendifferenzen (15,3 mmHg) das Maß der Methodenübereinstimmung (unterbrochene Linien).

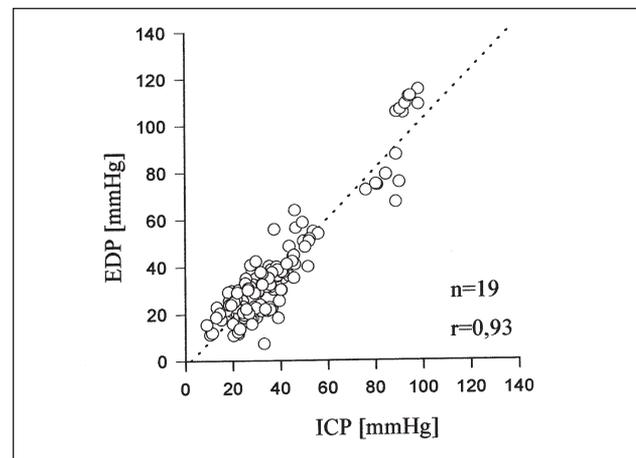


Abbildung 2: X-Y Darstellung der Meßwerte für ICP und EDP. Es zeigt sich eine enge Korrelation zwischen dem berechneten EDP und dem gemessenen ICP.

Beziehung mit dem invasiv gemessenen ICP aufweist. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der epidural gemessene ICP weder unter physiologischen noch unter methodischen Aspekten eine Referenz für den effektiven stromabwärtsgerichteten Druck der zerebralen Zirkulation darstellt. Das Ausmaß der Übereinstimmung zeigt jedoch insbesondere für pathologisch erhöhte ICP-Werte, daß der berechnete EDP dem kritischen venösen Verschlußdruck der zerebralen Zirkulation entspricht. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen die in einer früheren Untersuchung (1) aufgestellte Hypothese, daß das zerebrale Gefäßbett durch zwei seriell geschaltete Starling-Widerstände zu beschreiben ist und der (distale) kritische Verschlußdruck im Bereich kompressibler Venen jeweils dann den EDP der zerebralen Zirkulation repräsentiert, wenn dieser den (proximalen) arteriolen Verschlußdruck übersteigt. Durch die Bestimmung des EDP aus Druck –

Flußgeschwindigkeitsbeziehungen steht somit ein bettseitiges, semiinvasives Verfahren zur Verfügung, das die Abschätzung des ICP sowie die Kalkulation des zerebralen Perfusionsdruckes ermöglicht.

Literatur

1. *Buhre W, Weyland A, Grund S, Ludwig HC, Sonntag H:* Untersuchungen über den Einfluß des zerebralen Vasomotorentonus auf den stromabwärtsgerichteten Druck der zerebralen Zirkulation. *Anaesthesist* 47 (1998) 877-878
2. *Michel E, Zernikow W, von Twickel J, et al.:* Critical closing pressure in preterm neonates: towards a comprehensive model of cerebral autoregulation. *Neurol Res* 17 (1995) 149-155
3. *Panerai AB, Coughtrey H, Rennie JM et al.:* A model of the instantaneous velocity relationships in the neonatal cerebral circulation. *Physiol Meas* 14 (1993) 411-418.

Xenonwirkung auf regionale Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel

T. Frietsch¹, R. Bogdanski³, M. Blobner³, C. Werner³, W. Kuschinsky², K.F. Waschke¹

¹ Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim und

² Physiologisches Institut, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

³ Klinik für Anästhesiologie, Technischen Universität München

Fragestellung

Die Inhalation von Xenon in anästhetischen Dosen steigert bereits nach 1 Min. die lokale Hirndurchblutung (1). Es ist nicht bekannt, ob dies an einen erhöhten Hirnstoffwechsel gekoppelt ist, oder ob eine vasodilatative Wirkung wie bei anderen volatilen Anästhetika in höheren Dosierungen vorhanden ist. Ebenso sind Wirkungen einer längeren Xenoninhalation unbekannt. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Kopplung der lokalen zerebralen Glukoseutilisation (LCGU) und der lokalen Hirndurchblutung (LCBF) in 40 einzelnen Hirnstrukturen bei Ratten während Xenoninhalation von 30% und 70% mit autoradiographischen Methoden untersucht.

Methodik

Nach Zustimmung durch die zuständige Behörde wurden 36 männliche Sprague-Dawley-Ratten randomisiert folgenden 3 Gruppen (je n=6) zur Messung von LCGU bzw. LCBF zugeordnet: 30% und 70% Xenon sowie einer Kontrollgruppe wacher Versuchstiere. Die Ratten atmeten 60 Min. Raumluft, nachdem die Femoralgefäße in Isofluran-Sauerstoff-Stickoxydul-Narkose (1,2 Vol%/ 30%/ 70%) katheterisiert worden waren. Danach wurde Xenon in eine Kopfkammer eingeleitet und auf die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Konzentration äquilibriert. Die Glukoseutilisation wurde mit der (¹⁴C) Desoxyglukose-Methode (3) nach 45 Min., die Hirndurchblutung mittels der

(^{14}C) Jod-Antipyrin-Methode (2) nach 30 Min. autoradiographisch gemessen. Die mittlere zerebrale Glukoseutilisation und die mittlere Hirndurchblutung wurden als flächengewichtete Durchschnitte von Hirnschnitten des gesamten Hirns in Abständen von 200 μm bestimmt. Die Ergebnisse wurden mittels ANOVA und t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche analysiert ($p \leq 0,05$) und sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Der Verlauf der Regressionsgeraden für die Beziehung zwischen LCGU und LCBF wurde nach der Methode der kleinsten Quadrate bestimmt.

Ergebnisse

Im Vergleich zu den wachen Kontrolltieren ($54 \pm 5 \mu\text{mol} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) fand sich keine Reduktion der mittleren zerebralen Glukoseutilisation bei 30% ($54 \pm 5 \mu\text{mol} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) und 70% ($49 \pm 2 \mu\text{mol} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) Xenon-Inhalation. Die mittlere Hirndurchblutung war bei 30% Xenon ($101 \pm 10 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) nicht von der wachen Kontrolltiere verschieden ($101 \pm 4 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), bei 70% Xenon nur leicht erhöht ($117 \pm 9 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Die Kopplung von Stoffwechsel und Durchblutung war auch bei der höheren Xenon-Konzentration erhalten (Abb. 1), jedoch auf ein höheres Niveau angehoben.

Interpretation

In Diskrepanz zu bisherigen Ergebnissen (1) einer nur kurzen (1 Min.) andauernden Inhalation von 80% Xenon bewirkte die über 45 Min. andauernde Inhalation von 70% Xenon nur eine geringe Steigerung der Hirndurchblutung bei gleichbleibendem mittleren Hirnstoffwechsel. Der Grund für die Anpassung von Hirnstoffwechsel und Hirndurchblutung bei längerer Xenoninhalation bleibt ungeklärt.

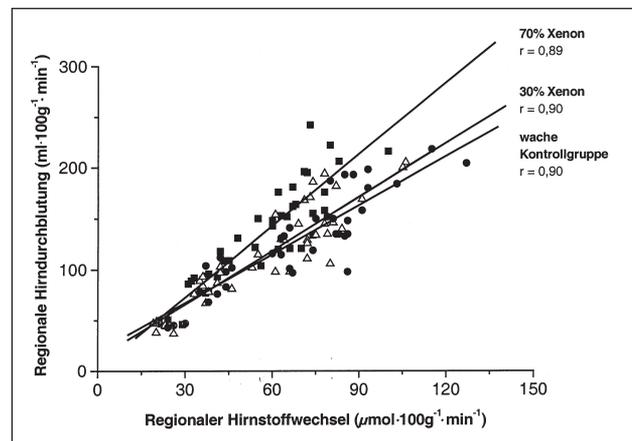


Abbildung 1: Kopplung zwischen Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel in 40 Hirnstrukturen unter dem Einfluß der Inhalation von 30% und 70% Xenon. Abgebildet sind die Mittelwerte der Hirnstrukturen der jeweiligen Gruppe. Die Steigung der Regressionsgeraden der Inhalation von 70% Xenon war von den beiden anderen Gruppen verschieden.

Literatur

1. Junck L, Dhawan V, Thaler H T, Rottenberg D A: Effects of xenon and krypton on regional cerebral blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 5 (1985) 126
2. Sakurada O, Kennedy C, Jehle J, Brown J D, Carbin G L, Sokoloff L: Measurement of local cerebral blood flow with iodo [^{14}C] antipyrine. *Am J Physiol* 234 (1978) H59
3. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers M H, Patlak C S, Pettigrew K D, Sakurada O, Shinohara M: The (^{14}C) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28 (1977) 897.

Einfluß des α_2 -Agonisten Dexmedetomidin auf die periphere und zentrale Katecholaminkonzentration während experimenteller zerebraler Ischämie

K. Engelhard, C. Werner, O. Möllenberg, M. Bachl, E. Kochs

Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Fragestellung

Eigene Untersuchungen lassen vermuten, daß Neuroprotektion nicht nur über die Suppression des zerebralen Metabolismus vermittelt wird, sondern auch über die Modulation des Sympathikotonus (1). So konnte der α_2 -Agonist Dexmedetomidin eine dosisabhängige Reduktion des neurologischen Defizits und der Infarktgröße nach zerebraler Ischämie und Reperfusion herbeiführen (2). Gleichzeitig kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Plasma-Katecholaminkonzentration. Bisher ist nicht geklärt, inwieweit dieser neuroprotektive Effekt dem peripheren oder dem zentralen Sympathikotonus zugeschrieben werden kann. In der vorliegenden Studie wurde daher der Einfluß von Dexmedetomidin auf die Plasma- sowie die extrazelluläre zerebrale Katecholaminkonzentration während zerebraler Ischämie untersucht.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern wurden 19 männliche Sprague-Dawley-Ratten anästhesiert, intubiert und mit 1,5% Isofluran in $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ ($\text{FiO}_2=0,33$) beatmet. Die rechte A. und V. femoralis und die rechte V. jugularis wurden katheterisiert. Zur Messung der extrazellulären zerebralen Katecholaminkonzentration wurden Mikrodialyse-Sonden (CMA 12,4 mm) mittels Mikromanipulatoren in den dorsalen Hippokampus eingeführt und mit Ringer-Lösung (1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$) perfundiert. Die Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen im Plasma und im zerebralen Perfusat wurden mittels HPLC analysiert. Die lokale Hirndurchblutung wurde mittels Laser-Doppler-Sonden (PF403, PerimedTM) über beiden Hemisphären gemessen. Nach Abschluß der Präparation wurde die Gabe von Isofluran abgebrochen und

Abstracts

die Anästhesie bei allen Tieren mit Fentanyl (Bolus: 10 µg/kg; Infusion: 25 µg/kg/h) und N₂O/O₂ (FiO₂=0,33) fortgesetzt. Die Tiere wurden randomisiert einer der drei folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe 1 (n=7): Kontrollgruppe ohne zusätzliche Medikation; Gruppe 2 (n=7): 100 µg/kg Dexmedetomidin i.p. 30 Min. vor Ischämie; Gruppe 3 (n=5): Scheinversuchs-Gruppe ohne zerebrale Ischämie. Nach einer zweistündigen Äquilibrationszeit wurde die zerebrale Ischämie durch hämorrhagische Hypotension in Kombination mit der Okklusion der rechten A. carotis für 30 Min. herbeigeführt. Als Endpunkt der zerebralen Ischämie wurde eine 70 %-ige Reduktion der ipsilateralen zerebralen Perfusion definiert. Nach Reperfusion wurde die Mikrodialyse noch über einen Zeitraum von 4 Stunden fortgeführt. Während der gesamten Untersuchung wurden die perikranielle Temperatur, die arteriellen Blutgase und der arterielle pH konstant gehalten. Statistik: Vergleich zwischen den Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse

Die Plasmakonzentration von Noradrenalin war während der zerebralen Ischämie in der Dexmedetomidin-Gruppe gegenüber den Kontrolltieren um 95% reduziert. Im Gegensatz hierzu war die extrazelluläre zerebrale Noradrenalin-Konzentration während der Ischämie in der Kontrollgruppe und in der mit Dexmedetomidin behandelten Gruppe auf das 12,5fache bzw. 15,6fache gegenüber der Scheinversuchs-Gruppe erhöht, wobei der Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit Dexmedetomidin behandelten Tieren ebenfalls signifikant war. Die Dopaminkonzentration im Plasma und Gehirn wies zum Zeitpunkt der Ischämie keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf, außer einer gegenüber der Scheinversuchs-Gruppe erhöhten Plasma-Dopaminkonzentration der mit Dexmedetomidin behandelten Tieren. Der Blutzuckerwert in der mit Dexmedetomidin behandelten Gruppe war zum Ausgangszeitpunkt höher als in der Kontrollgruppe (83±7 mg/dl gegenüber 55±5 mg/dl). Ansonsten unterschieden sich die physiologischen Variablen (Temperatur, arterieller Mitteldruck, arterielle Blutgase und pH) und die lokale Hirndurchblutung zwischen Kontroll-Gruppe und den mit Dexmedetomidin behandelten Tieren nicht.

Interpretation

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen ist die Plasmakonzentration für Noradrenalin in der Kontroll-

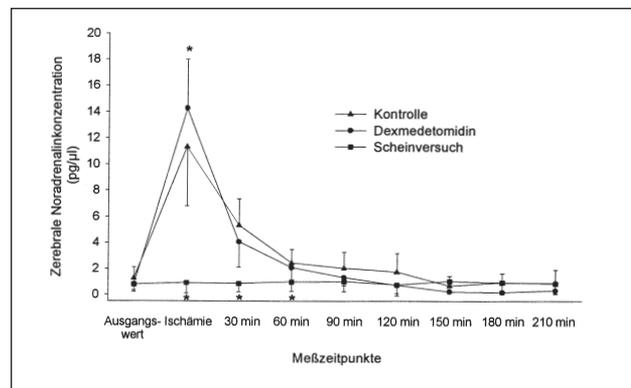


Abbildung 1: Zerebrale extrazelluläre Noradrenalin-Konzentration der ischämischen Hemisphäre (Mean±SD); *= $p < 0.05$ vs. Kontrolle

gruppe während zerebraler Ischämie höher als unter Behandlung mit Dexmedetomidin (2, 3). Entgegen der aktuellen pharmakologischen Sichtweise zur Wirkung der α_2 -Agonisten konnte die hohe zerebrale Noradrenalin-Konzentration während der Ischämie durch Dexmedetomidin allerdings nicht supprimiert werden (Abb. 1). Die in früheren Untersuchungen beschriebene neuroprotektive Wirkung von Dexmedetomidin scheint somit nicht Folge einer erniedrigten zerebralen Katecholaminkonzentration zu sein.

Literatur

- Engelhard K, Werner C, Lu H, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E.: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischemia in rats. *Br J Anaesth* 83 (1999) 415-421
- Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF.: Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesthesiology* 75 (1991) 328-332
- Hoffman WE, Baughman VL, Albrecht RF.: Interaction of catecholamines and nitrous oxide ventilation during incomplete brain ischemia in rats. *Anesth Analg* 77 (1993) 908-912.

(S+)-Ketamin steigert die mikroneurographisch gemessene efferente Sympathikusaktivität zur Muskulatur beim Menschen und erhält das sympathische Baroreflexverhalten

P. Kienbaum¹, Th. Heuter¹, M. C. Michel², J. Peters¹

¹ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin und

² Biochemisches Forschungslabor, Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen

Fragestellung

Tierexperimente legen nahe, daß Ketaminrazemat sowohl zentral die Aktivität des sympathischen Nervensystems erhöht als auch peripher durch Hemmung der Katecholaminaufnahme zu einer Steigerung der Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen im Plasma

führt (1). Dabei zeichnet sich das (S+)-Isomer im Vergleich zum (R)-Isomer am isolierten Herz durch eine stärkere Hemmung der Katecholaminaufnahme aus (2). Im Gegensatz dazu wurde beim Menschen während Anästhesie mit razemischem Ketamin eine baroreflexvermittelte Hemmung der efferenten Sympathikusaktivität zur Muskulatur (MSA)

beobachtet (3). Effekte der Ketaminisomere auf die MSA sind bislang nicht bekannt. Wir testeten die These, daß eine Anästhesie mit (S+)-Ketamin die MSA steigert und das sympathische Baroreflexverhalten nicht beeinträchtigt.

Methodik

Nach Billigung des Studienprotokolls durch die lokale Ethikkommission wurde MSA im N. peroneus bei 6 gesunden Freiwilligen vor und während Anästhesie mit (S+)-Ketamin ($670 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1} + 15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ i.v.) mikroneurographisch abgeleitet und Katecholaminkonzentrationen im Plasma (HPLC, elektrochemische Detektion), Herzfrequenz und arterieller Druck (Finapres[®]) bestimmt. Ferner wurde das sympathische Baroreflexverhalten vor und während Anästhesie mit (S+)-Ketamin durch Senkung des Blutdruckes mit Natriumnitroprussid (NNP, $2-10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.) untersucht. In einem letzten Schritt wurde der unter (S+)-Ketamin erhöhte arterielle Druck auf das Kontrollniveau im Wachzustand durch Infusion von NNP zurückgeführt ($1-6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

Statistik: Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes, Einweg-ANOVA für wiederholte Messungen, Newman Keuls Post-hoc-Test, $p < 0.05$.

Ergebnisse

MSA "Burst Frequenz" ($18 \text{ bursts}\cdot\text{min}^{-1} \pm 2$ auf 35 ± 4) und "Burst Inzidenz" ($32 \text{ bursts}/100 \text{ Herzschläge} \pm 3$ auf 48 ± 6) nahmen während Anästhesie mit (S+)-Ketamin signifikant zu (Abb. 1). Gleichzeitig stiegen die Plasmakonzentration von Noradrenalin ($159 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1} \pm 21$ auf 373 ± 56) sowie Herzfrequenz ($56 \text{ min}^{-1} \pm 3$ auf 70 ± 5) und arterieller Mitteldruck ($88 \text{ mmHg} \pm 6$ auf 133 ± 8) ebenfalls signifikant an. Bei Rückführung des arteriellen Druckes auf das Ausgangsniveau im Wachzustand nahm die MSA während (S+)-Ketaminanästhesie weiter zu (auf $53 \text{ bursts}\cdot\text{min}^{-1} \pm 10$ bzw. $60 \text{ bursts}/100 \text{ Herzschläge} \pm 8$). Das sympathische Baroreflexverhalten war unter Anästhesie mit (S+)-Ketamin trotz des höheren arteriellen Blutdruckes erhalten ($1.8 \text{ bursts}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1} \pm 0.4$ versus 2.0 ± 0.2 vor Ketamin, Abb. 2).

Interpretation

Im Gegensatz zum racemischen Ketamin (3) führt eine Monoanästhesie mit dem (S+)-Isomer des Ketamins zu einer Aktivierung des efferenten Sympathikus zur Muskulatur. Gleichzeitig ist die Reagibilität des Muskelsympathikus auf Blutdrucksenkungen während Anästhesie mit (S+)-Ketamin trotz des höheren arteriellen Blutdrucks vollständig erhalten.

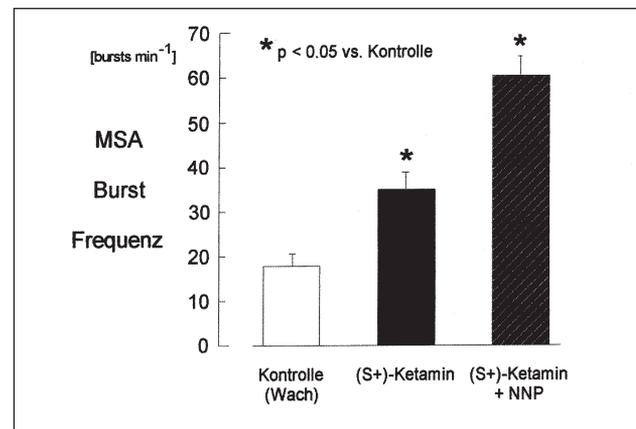


Abbildung 1: MSA Burst Frequenz

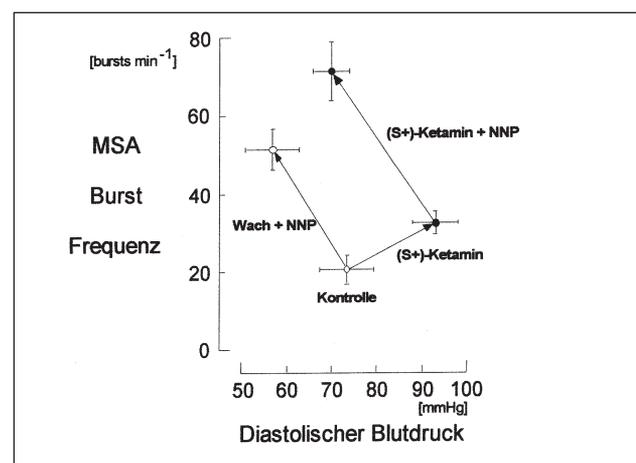


Abbildung 2: Sympathisches Baroreflexverhalten

Literatur

1. Ivankovich AD, Miletič DJ, Reimann C, Albrecht RF, Zahed B: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 53 (1974) 924-931
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. Kienbaum P, Heuter Th, Michel MC, Peters J: Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology* 92 (2000) 94-101.

Hemmung des Histamin- und Thapsigargin-induzierten (Ca²⁺)_i-Gradienten in humanen Endothelzellen durch Halothan

M. Leist, P. Tas, N. Roewer

Klinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg

Fragestellung

Endothelzellen bewirken eine Vasodilatation durch die Produktion von NO. Vasoaktive Substanzen wie Histamin, ATP oder Azetylcholin steigern die endotheliale intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration ([Ca²⁺]_i) und führen zu einer

Aktivierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS). Das entstehende NO führt durch die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase und den Anstieg von cGMP zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Gefäße. Hinweise auf die hemmende Wirkung volatiler Anästhetika auf den

Abstracts

[Ca²⁺]_i-NO-Guanylatzyklase-cGMP-Mechanismus distal der Rezeptoraktivierung der Endothelzelle und proximal der Aktivierung der Guanylatzyklase lassen auf die [Ca²⁺]_i der Endothelzellen als ein mögliches Ziel volatiler Anästhetika schließen (1). Der durch vasoaktive Substanzen wie ATP, Histamin oder Azetylcholin ausgelöste [Ca²⁺]_i-Anstieg setzt sich aus einer Freisetzung von Ca²⁺ aus internen Speichern und einem kapazitiven Einstrom aus dem Extrazellularräum zusammen. Für die Aktivierung der eNOS ist weniger die [Ca²⁺]_i, sondern der kapazitative Ca²⁺-Einstrom maßgebend (2). Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses des volatilen Anästhetikums Halothan auf den kapazitiven Ca²⁺-Einstrom humaner Endothelzellen.

Methodik

Humane Endothelzellen der Nabelschnurvane (HUVEC) wurden isoliert und auf gelatinebeschichteten Deckgläsern bis zur vollständigen Konfluenz kultiviert. Untersuchungen zum Kalziumgradienten wurden mit frühen Passagen (p1-p4) mit Hilfe des Ca²⁺-Indikators Fluo-3 AM und einem konfokalen Laser-Scanning-Mikroskop mit einem Krypton-Argon-Laser der Wellenlänge 488 nm durchgeführt. Perfusion der Zellen erfolgte in einer gasdichten temperaturgesteuerten Perfusionskammer mit gasdichten Glas-spritzen und Spritzenpumpen. Anästhetikahaltige Lösungen wurden durch Begasung des Perfusionspuffers hergestellt. Der aktuelle Halothangehalt wurde durch HPLC bestimmt. Angabe der Ergebnisse in Mittelwert ± SD. Statistische Analyse mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse

Perfusion der HUVEC mit 100 µM Histamin führt zu einem biphasischen [Ca²⁺]_i-Anstieg durch Freisetzung des Ca²⁺ aus internen Speichern sowie einem nachfolgenden tonischen Ca²⁺-Einstrom aus dem Extrazellularräum, der durch das Imidazolderivat SK&F 96365 mit einer IC₅₀ zwischen 5 und 10 µM gehemmt werden kann. Halothan hemmt ebenfalls dosisabhängig den Ca²⁺-Einstrom um 27,7±6% (0,8 vol%; p<0,05 vs. Kontrolle) und 37,3±9,8% (1,6 vol%; p<0,05 vs. Kontrolle). Höhere Konzentrationen (3,2 vol%) bewirken nur eine geringe Zunahme der Hemmung (48,3±9%) (p<0,05 vs. Kontrolle). Nach Induktion des tonischen Ca²⁺-Gradienten durch Entleerung der endoplasmatischen Speicher mit dem spezifischen Hemmstoff der Ca²⁺-ATPase Thapsigargin wurde eine ähnliche Hemmung beobachtet. Hemmung des Histamin- und Thapsigargin-induzierten [Ca²⁺]_i-Gradienten in humanen Endothelzellen durch Halothan.

Interpretation

Halothan hemmt dosisabhängig die tonische Phase der Histamin-induzierten [Ca²⁺]_i-Erhöhung in humanen Endo-

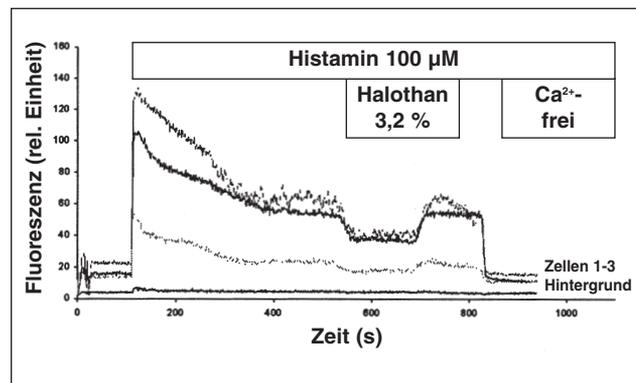


Abbildung: Einfluß von 3,2 vol% Halothan auf den histamin-induzierten kapazitiven Ca²⁺-Einstrom humaner Endothelzellen. Perfusion der Zellen mit Histamin 100 µM unter An- und Abwesenheit von Halothan bzw. Ca²⁺ in der Perfusionslösung.

thelzellen. Ein Einfluß auf die Bildung von Inositol-Trisphosphat (IP₃) nach Rezeptoraktivierung erscheint unwahrscheinlich, da auch der Thapsigargin-induzierte tonische Anstieg der [Ca²⁺]_i durch Halothan in ähnlicher Weise gehemmt wird. Unter der Voraussetzung, daß die tonische Phase des Histamin- bzw. Thapsigargin-induzierten [Ca²⁺]_i-Gradienten hauptsächlich durch den kapazitiven Ca²⁺-Einstrom vermittelt wird, ist seine Hemmung durch Halothan wahrscheinlich. Eine Hemmung des kapazitiven Ca²⁺-Einstroms konnte bereits an bovinen Endothelzellen der Aorta nach Bradykininstimulation festgestellt werden (3). Da der kapazitative Ca²⁺-Einstrom für die Aktivierung der eNOS erforderlich ist, könnte dadurch die NO-Bildung vermindert sein.

Literatur

1. Johns R A, Tichotsky A, Muro M, Spaeth J P, Le Cras T D, Rengasamy, A: Halothane and isoflurane inhibit endothelium derived relaxing factor depended cyclic guanosine monophosphate accumulation in endothelial cell-vascular smooth muscle co-cultures independent of an effect on ganylyl cyclase activation. *Anesthesiology* 84 (1995) 823-834
2. Lantoine F, Iouzalet L, Devynck M A, Millanvoeye-van Brussel E, David-Dufulho M: Nitric oxide production in human endothelial cells stimulated by histamine requires Ca²⁺-influx. *Biochem J* 330 (1998) 695-699
3. Simoneau C, Thuringer D, Cai S, Gameau L, Blaise G. and Sauv e R: Effects of halothane and isoflurane on bradykinin evoked Ca²⁺-influx in bovine aortic endothelial cells. *Anesthesiology* 85 (1996) 366-379.

Die Hemmung der thalamokortikalen Informationsübertragung während Isofluran-Anästhesie wird überwiegend durch GABAerge Mechanismen vermittelt

O. Detsch¹, C. Vahle-Hinz², W. Reeker¹, M. Siemers², E. Kochs¹, B. Bromm²

¹ Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

² Institut für Physiologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Eine Vielzahl von In-vitro-Wirkungen der volatilen Anästhetika ist beschrieben worden, ohne daß jedoch Klarheit darüber besteht, welche dieser Effekte letztendlich für die In-vivo-Wirkungen maßgeblich sind (1). In vorangegangenen Studien (2, 3) zeigten wir, daß Isofluran (Iso) die Übertragung nozizeptiver und taktiler Signale vom Thalamus zum zerebralen Kortex dosisabhängig unterdrückt. Neben der quantitativen Unterdrückung führt Isofluran zu einer qualitativen Veränderung neuronaler Antworteigenschaften: es kommt zu einer Umwandlung tonischer (Kodierung von Beginn/Ende, Intensität und Geschwindigkeit eines taktilen Reizes) in phasische Reizantworten (Kodierung von Beginn und/oder Ende eines Reizes) (3).

Fragestellung

In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob der isofluran-bedingten Unterdrückung der thalamokortikalen Informationsübertragung eine Verstärkung GABAerger Hemmung zugrunde liegt. Damit sollte untersucht werden, in welchem Ausmaß der GABA_A-Rezeptor/Kanal-Komplex an der In-vivo-Wirkung von Isofluran beteiligt ist.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden 7 Wistar-Ratten untersucht. Nach i.p. Gabe von Ketamin wurden die Tiere über eine Trachealkanüle kontrolliert beatmet (F_O: 1,0) und mit Iso_{Endtidal} (Iso_{et}) 1,5% anästhesiert. In Einzelzell-Ableitungen mit Multibarrel-Elektroden wurden die rezeptiven Felder (Tasthaare) der Umschaltneurone im thalamischen somatosensorischen Kern (VPM-Kern) bestimmt. Die Antworteigenschaften tonischer VPM-Neurone wurden mit definierter Bewegung der Tasthaare charakterisiert (Reizspur in Abb. 1, links). Die Entladungsfrequenzen während Vorreiz- und Reizperioden (Spontan- bzw. Antwort-Aktivität) wurden aus Peristimulus-Zeithistogrammen (PSTH) ermittelt. Zur iontophoretischen, d.h. lokal thalamischen Gabe enthielten die Multibarrel-Elektroden GABA (γ -Aminobuttersäure) und den GABA_A-Rezeptor-Antagonisten Bicucullin (BIC).

Versuchsablauf: 1. Ausgangsbedingung Iso_{et} 0,6-0,8% (Iso niedrig); 2. Erhöhung von Iso_{et} um mindestens 0,4% (bis zur Umwandlung tonisch \rightarrow phasisch) (Iso hoch); 3. Iso hoch plus lokale Gabe von BIC (=Iso hoch+BIC); 4. Iso hoch nach Beendigung der BIC-Gabe (Iso hoch 2); 5. Rückkehr zur Ausgangsbedingung Iso_{et} 0,6-0,8% (Iso niedrig 2).

Statistik: Mittelwert \pm SEM, Wilcoxon-Teste (Bonferroni-Korrektur).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 19 VPM-Neurone untersucht. Bei 16 Neuronen wurden die tonischen Reizantworten (Iso 0,6-0,8% = Iso niedrig) durch eine Iso-Konzentrationserhöhung um 0,4-1,0% in phasische Antworten umgewandelt (Iso hoch). Die BIC-Gabe führte bei 75% dieser Neurone zu einem Wiederauftreten der tonischen Reizantworten (Iso hoch + BIC) (Abb. 1, links). Die quantitativen Effekte von Iso und BIC auf die Antwort-Aktivität sind in Abbildung 1

(rechts) zusammengefaßt. Unter der Ausgangsbedingung (Iso niedrig; n=10) führte die BIC-Gabe bei VPM-Neuronen erwartungsgemäß zu einer mittleren Erhöhung der Antwort-Aktivität um 151%, ohne das Antwortmuster zu verändern.

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, daß die Hemmung der thalamokortikalen Signalübertragung während Isofluran-Anästhesie überwiegend durch eine Verstärkung GABAerger Mechanismen im Thalamus verursacht wird, da der GABA_A-Antagonist Bicucullin zu einer weitgehenden Rückumwandlung der neuronalen Antworten von phasisch nach tonisch führt. Diese Isofluran-Wirkung wird wahrscheinlich über den thalamischen Retikularis-Kern vermittelt, der als GABAerges Hemmsystem die Aktivität im Thalamus steuert. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß Interaktionen von Isofluran mit dem GABA_A-Rezeptor/Kanal-Komplex einen wesentlichen Anteil an der zerebralen In-vivo-Wirkung des Anästhetikums haben.

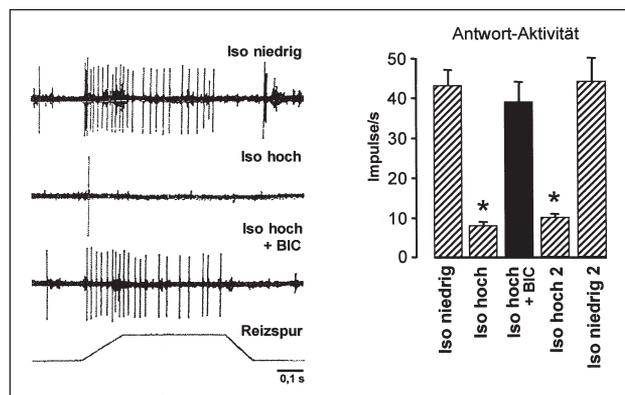


Abbildung 1: Aufhebung der Isofluran-bedingten Unterdrückung der Antwortaktivität von VPM-Neuronen durch den GABA_A-Antagonisten Bicucullin (BIC). Links: Originalableitungen der Antwort-Aktivität eines Neurons. Rechts: Quantitative Effekte, MW \pm SEM (n=19), * p<0,001 vs. Iso niedrig.

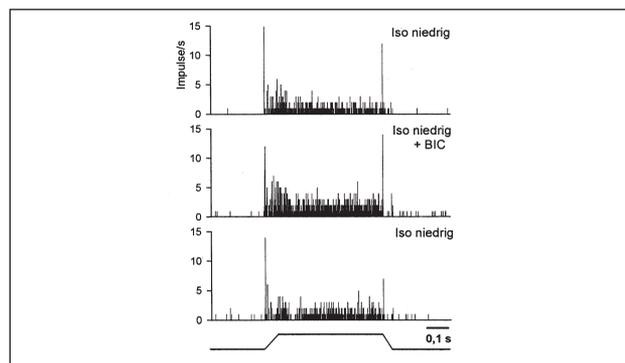


Abbildung 2: Erhöhung der Antwortentladungen durch BIC unter Ausgangsbedingungen (Iso niedrig) ohne Veränderung des Antwortmusters (PSTH).

Abstracts

Literatur

1. Franks NP, Lieb WR: Which molecular targets are most relevant to general anaesthesia? *Toxicol Lett* 1 (1998) 100-101
2. Vahle-Hinz C, Detsch O, Siemers M, Kochs E, Bromm B: Excitatory responses to noxious stimuli are converted to

inhibition in thalamic neurons of the rat by increasing depth of isoflurane anaesthesia. *Pflügers Arch Europ J Physiol* R61 (1997) 433 (Suppl)

3. Detsch O, Vahle-Hinz C, Kochs E, Siemers M, Bromm B: Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. *Brain Res* 77 (1999) 829.

Volatile, intravenöse Anästhetika und Benzodiazepine zeigen in neuronalen Netzwerken unterschiedliche Effekte auf den GABA_A-Rezeptor

C. Benkwitz, P. Tas, F. Kobelt, N. Roewer

Klinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg

Fragestellung

Wir haben kürzlich zeigen können, daß spontane Calcium-Oszillationen neuronaler Netzwerke ein valides Modell zur Untersuchung synaptischer Transmission repräsentieren und daß volatile Anästhetika (VA) wie Halothan, Isofluran, Enfluran in klinisch relevanten Konzentrationen (0,5-1,5 MAC) diese Oszillationen komplett inhibieren sowie die Peakfrequenzen reduzieren (1). Um der Hypothese nachzugehen, ob dieser Wirkmechanismus auch für andere Anästhetika zutrifft und daher ein Charakteristikum von Allgemeinanaesthetika darstellen könnte, wurden die Effekte von Thiopental und Propofol sowie eines Nicht-Anästhetikums, des Benzodiazepins Diazepam, auf die Oszillationen untersucht. Alle Pharmaka wirken primär auf den GABA_A-Rezeptor, welcher als ein Hauptwirkort von Anästhetika angesehen wird, wobei unklar ist, inwieweit dies für verschiedene Anästhetika zutrifft (2). Nach pharmakologischer Blockade des GABA_A-Rezeptors wurde daher zusätzlich untersucht, welcher Anteil am gesamtinhibitorischen Effekt VA über diesen Rezeptor vermittelt wird.

Methodik

Zur Bestimmung intrazellulärer Ca²⁺-Gradienten wurden 7-12 Tage alte Kulturen von Hippocampusneuronen der Ratte mit dem Ca²⁺-Indikator Fluo-3 beladen und mittels Confokalmikroskopie in einer gasdichten Perfusionskammer untersucht (500 µl/min; 30°C). VA wurden mit dem Perfusionspuffer 20 Min. äquilibriert, ihre Konzentrationsbestimmung erfolgte durch HPLC. Zur Quantifizierung der Effekte von VA, i.v.-Anästhetika und von Diazepam auf die Oszillationen wurden sowohl Amplitude als auch Peakfrequenz, vor (Kontrolle), während und nach Gabe des Pharmakons ermittelt. Die GABA_A-Rezeptor-Blockade erfolgte durch 15 µM des spezifischen Antagonisten Bicucullin. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte±SEM dargestellt. Dosiswirkungskurven und IC₅₀ Werte wurden nach der Hill-Gleichung berechnet. Zur Testung auf Signifikanz wurde der t-Test für verbundene Stichproben unter einem Signifikanzniveau von p<0,05 angewendet.

Ergebnisse

Bei 30°C zeigten Hippocampusneurone spontane, synchrone Ca²⁺-Oszillationen mit einer mittleren Frequenz von 0,18 Hz±0,01 SEM. Perfusion mit Thiopental (5-200 µM) resultierte in einer dosisabhängigen Reduktion der Amplitude (IC₅₀:11,44±2,84 µM; n:80) mit kompletter Inhibition bei Konzentrationen größer als 100 µM (p<0,0001 vs. Kontrolle). Zusätzlich wurde die Peakfrequenz und damit Inzidenz der Oszillationen um 30% (p<0,01) gesenkt. Propofol (0,1-10 µM) zeigte ein sehr ähnliches Muster und inhibierte dosisab-

hängig die Amplitude (IC₅₀:0,26±0,05 µM; n:74), ebenfalls resultierend in kompletter Suppression der Oszillationen bei Konzentrationen größer als 1 µM (p<0,0001 vs. Kontrolle). Die Peakfrequenz wurde um ca. 25% erniedrigt (p<0,01). Diazepam (0,01-10 µM) wies ebenfalls eine dosisabhängige Inhibition auf (IC₅₀:0,05±0,015 µM; n:77), allerdings nach einem anderem Modus: die maximale Amplitudenreduktion betrug lediglich 48,18±3,11%, (p<0,001 vs. Kontrolle). Hierdurch wurden die Oszillationen nicht komplett inhibiert sowie die Peakfrequenz des Powerspektrums nicht erniedrigt. Diese Effekte waren durch 1 µM Flumazenil komplett antagonisierbar. Zur Untersuchung der über den GABA_A-Rezeptor vermittelten Komponente der Wirkung VA wurde der Rezeptor durch 15 µM des spezifischen Antagonisten Bicucullin blockiert, resultierend in einer signifikanten Amplitudenerhöhung und Frequenzerniedrigung. Die unterschiedliche Beteiligung des GABA_A-Rezeptors an der Isofluran- und Enfluranwirkung zeigt Abbildung 1a, 1b. Während in Gegenwart von Bicucullin 2 MAC Enfluran zu einer völligen Inhibition der Oszillationen führten, traf dies für Isofluran trotz äquipotenter Menge nicht zu, hier lag die Hemmung bei 54%. (Halothan ergab ein (Abb. 1b) analoges Bild.)

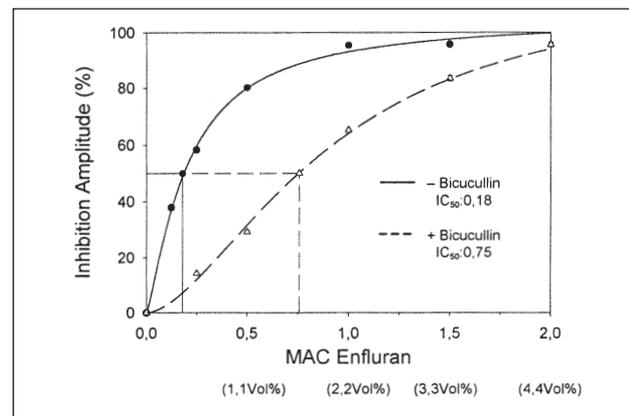


Abbildung 1 a: Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve nach Blockade des GABA_A-Rezeptors durch 15 µM Bicucullin und Erhöhung der IC₅₀ um das 4fache.

Interpretation

Obwohl die Anästhetika Thiopental, Propofol und Benzodiazepine primär alle am GABA_A-Rezeptor wirken, zeigen sie bei klinisch relevanten Konzentrationen unterschiedliche Charakteristika in der Inhibition, welche durch

"GABA-like" bzw. "Benzodiazepine-like" Interaktionen erklärt werden könnten. Zusammen mit unseren vorherigen Daten wird daher die Hypothese unterstützt, daß die völlige Suppression von Oszillationen und Beeinflussung ihrer Inzidenz ein gemeinsames Wirkcharakteristikum von Anästhetika auf Netzwerkebene darstellt. Unter dem Aspekt der Bedeutung von Oszillationen für kognitive Funktionen (3) ist dies von besonderem Interesse. Die Daten belegen ebenfalls, daß selbst innerhalb der Gruppe VA unterschiedliche Wirkprofile existieren und Halothan und Isofluran vorrangig über den GABA_A-Rezeptor wirken, während Enfluran in höheren Konzentrationen zusätzlich über andere Rezeptorsysteme wirkt, z.B. das glutamaterge System. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Effekte auch durch verschiedene Bindungsstellen am GABA_A-Rezeptor bedingt.

Literatur

1. Benkwitz C, Tas P, Kobelt F, Roewer N: Suppression of Ca²⁺-oscillations in rat hippocampal neurons in vitro by clinical concentrations of halothane, isoflurane, enflurane and nitrous oxide. *Anesth Analg* 88 (1999): S315
2. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB: The role of the GABA_A receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 78 (1993) 757-776

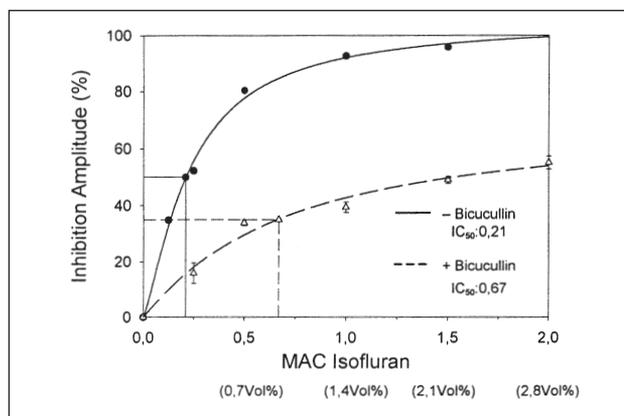


Abbildung 1 b: Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungskurve nach Blockade des GABA_A-Rezeptors durch 15 µM Bicucullin und Erhöhung der IC₅₀ um das 3fache.

3. Joliot M, Ribary U, Llinas R: Human oscillatory brain activity near 40Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (1994) 11748-11751.

Isofluran und N₂O wirken beide verstärkend, aber nicht additiv am α₁β₂γ₂-GABA_A-Rezeptor

G. Hapfelmeier, R. Haseneder, H. Schneck, E. Kochs

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Fragestellung

Der inhibitorische GABA_A-Rezeptor gilt als wichtigster Zielort für die Vermittlung der Wirkung verschiedener Anästhetika, wobei der Effekt recht einheitlich in einer Erhöhung des GABA-vermittelten Chlorid-Stroms besteht. Dies gilt auch für Isofluran (Iso) und für N₂O, welche im klinischen Gebrauch MAC-additiv eingesetzt werden. Zusätzlich wirkt Iso (wie auch andere halogenierte oder intravenöse Anästhetika) in höherer Konzentration zunehmend blockierend auf den GABA_A-Rezeptor. Wir untersuchten die Wirkung einer Kombination von Iso und N₂O auf einen rekombinant-transfizierten Säugetier-GABA_A-Rezeptor.

Methodik

Menschliche embryonale Nierenzellen (HEK 293) wurden mittels Elektroporation mit Ratten-ZNS-cDNA für die Untereinheiten α₁β₂γ₂ des GABA_A-Rezeptors transfiziert. Die elektrophysiologischen Experimente erfolgten bei Raumtemperatur mit üblichen Patch-Clamp-Methoden im Whole-cell-Modus. Für die Experimente wurde die Extrazellulärlösung mit N₂O gesättigt und mit steigenden Konzentrationen von Iso (0-1,2 mM entsprechend 0-2,4 MAC) versetzt. Zusammen mit der Testlösung wurde GABA in einer Konzentration von 0,005 mM entsprechend einer EC von 26±3% appliziert. Die Applikation der Testlösung erfolgte mit einem System, welches den vollständigen Austausch des Milieus in der Rezeptorumgebung innerhalb von 1 ms erlaubt (1). Die statistische Analyse erfolgte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Ergebnisse

Die Applikation von N₂O (100% = 29,2 mM) alleine ([Iso]=0 mM; Abb. 1) zusammen mit GABA führte im Mittel zu einer Erhöhung des Stroms um den Faktor 1,54±0,10 (n = 47). Die Kombination von GABA und steigenden Konzentrationen von Iso ergab eine Glockenkurve (Abb. 1, leere Symbole) mit dem Scheitelpunkt bei etwa 1 MAC (0,5 mM Iso) im Sinne einer Potenzierung des GABA-vermittelten Stroms bei niedrigeren Konzentrationen und einer zunehmenden Blockierung bei höheren Konzentrationen von Iso. Das Auftreten von Wiederöffnungs-Strömen nach Desapplikation der Testlösung (Abb. 2) weist dabei eindeutig auf einen Offenkanal-Block durch Iso hin. Wurde eine N₂O-gesättigte Testlösung (zusammen mit 0,005 mM GABA) zusätzlich mit Iso versetzt, so überstieg der resultierende Spitzenstrom den unter N₂O alleine (zusammen mit 0,005 mM GABA) nicht nennenswert (Abb. 1, gefüllte Symbole). Dagegen stieg die Amplitude der Wiederöffnungs-Ströme signifikant an (Abb. 2, 3), d.h. unter dem Einfluß von N₂O waren bei gleicher Iso-Konzentration mehr Kanäle blockiert als ohne N₂O.

Interpretation

Der potenzierende Effekt von N₂O auf den GABA_A-Rezeptor wurde bereits bei hippocampalen Neuronen beschrieben (2). Für Iso konnte am GABA_A-Rezeptor sowohl eine Erhöhung der GABA-Affinität als auch eine blockierende Wirkung festgestellt werden (3). In unseren Untersuchungen interagierten Iso und N₂O am α₁β₂γ₂-

Abstracts

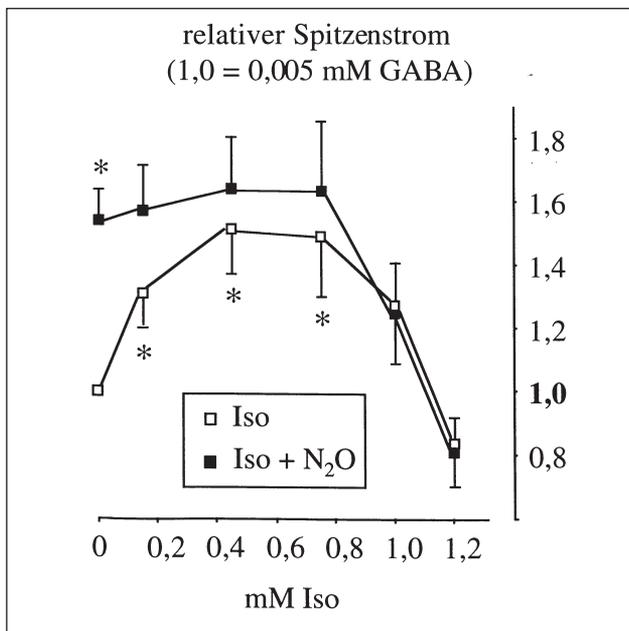


Abbildung 1: Applikation von 0,005 mM GABA zusammen mit steigenden Iso-Konzentrationen ohne (□) oder mit (■) N₂O (100% = 29,2 mM). Mittelwerte ± SEM, n = 7-15, *p<0,05 vs. GABA alleine (Iso)= 0 mM).

GABA_A-Rezeptor dahingehend, daß N₂O die blockierende Wirkung von Iso verstärkte. Dies könnte das Ausbleiben einer nennenswerten additiv-potenzierenden Wirkung von N₂O und Iso auf den GABA-vermittelten Chlorid-Strom bedingen. Anscheinend erhöht N₂O die Offenwahrscheinlichkeit des GABA-Kanals und damit die Wahrscheinlichkeit für einen Offenkanal-Block durch Iso. Da aber gerade der Offenkanal-Block durch Iso am GABA-Kanal möglicherweise für verlängerte inhibitorische postsynaptische Ströme verantwortlich ist (4), könnte die MAC-additive Wirkung von N₂O und Iso in der hier beschriebenen Interaktion am GABA_A-Rezeptor mitbegründet sein.

Literatur

1. Franke C, Hatt H, Dudel J: Liquid filament switch for ultra-fast exchanges of solutions at excised patches of synaptic membrane of crayfish muscle. *Neurosci Lett* 77 (1987) 199-204
2. Dzoljic M, Van Duijn B: Nitrous oxide-induced enhancement of γ -aminobutyric acid_A-mediated chlorid-currents in acutely dissociated hippocampal neurons. *Anesthesiology* 88 (1998) 473-480
3. Lees G, Edwards MD: Modulation of recombinant human γ -aminobutyric acid_A receptors by isoflurane. Influence of the delta subunit. *Anesthesiology* 88:206-217, 1998
4. Jones MV, Harrison NL: Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophys* 70 (1993) 1339-134.

Die Untersuchungen wurden gefördert durch die DFG, Az. Schn 514/2-3.

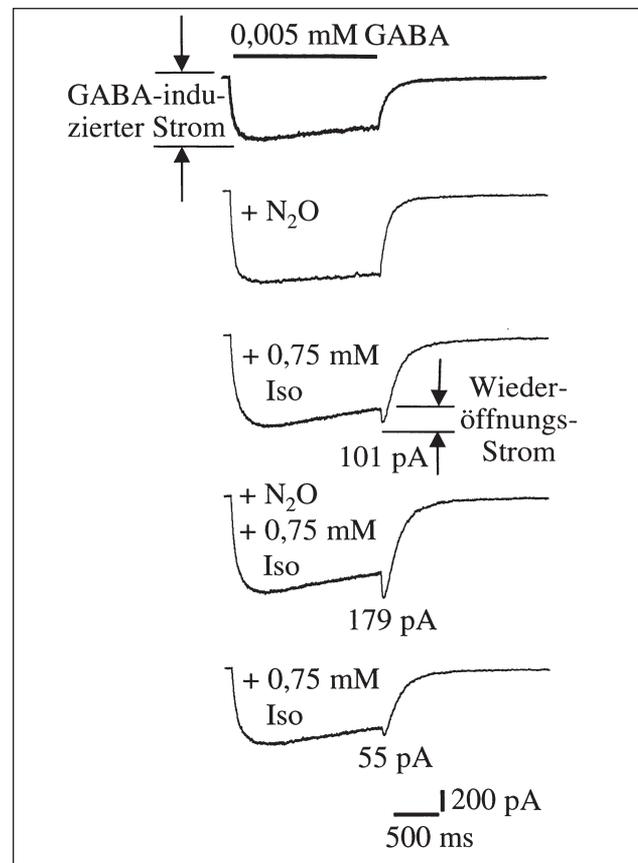


Abbildung 2: Originalspuren eines Whole-cell-Patch. Applikation der Testlösungen für 1,5 s.

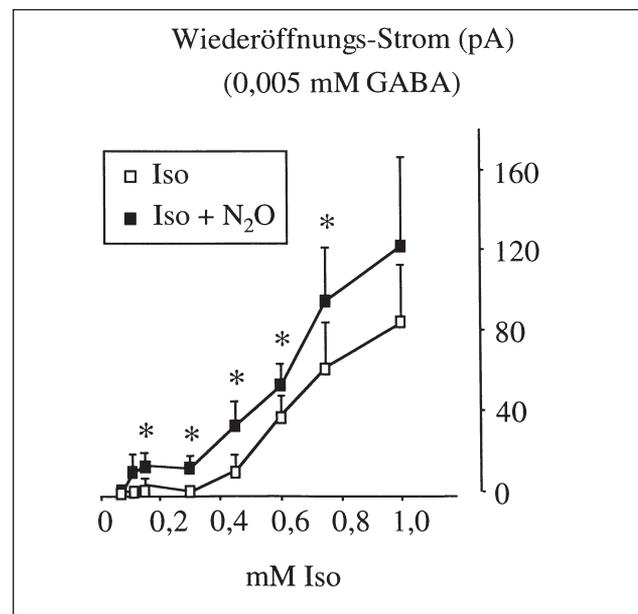


Abbildung 3: Amplitude des Wiederöffnungs-Stroms nach Desapplikation der jeweiligen Testlösung ohne (□) oder mit (■) N₂O. Mittelwerte ± SEM, n = 5-13, *p<0,05 (■ vs. □).

Effekte von Ketamin auf sensorische Hinterhornneurone des Rückenmarks

M. Wolff¹, R. Eehalt², A. Olschewski¹, W. Vogel², G. Hempelmann¹

¹ Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin und

² Physiologisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen

Fragestellung

Hinterhornneurone, die erste Schaltstelle des zentralen Nervensystems für die Schmerzwahrnehmung, gehören bei der Spinal- und Epiduralanästhesie zu den wichtigsten Wirkorten der applizierten Pharmaka. Obwohl Ketamin als Monosubstanz sowie in Kombination mit Lokalanästhetika oder Opiaten intrathekal appliziert wird (1), ist seine direkte Wirkung auf spannungsabhängige Ionenkanäle spinaler Hinterhornneurone nicht genau geklärt.

Methodik

Mittels patch-clamp Technik wurden Experimente an 200 µm dicken Schnitten des lumbalen Rückenmarks (L3-6) 4 bis 12 Tage alter Ratten bei Raumtemperatur (21-23°C) durchgeführt (2). Die Messung der Natrium- und Kaliumströme fand im voltage-clamp Modus statt, Aktionspotentiale wurden im current-clamp Modus abgeleitet. Ketaminhydrochlorid wurde sowohl als Racemat (Ketamin) als auch in Form seiner Stereoisomere S(+) und R(-) appliziert. Die Untersuchung des phasischen (use-dependent) Blocks fand bei einer Frequenz von 1 Hz statt. Halbmaximal blockierende Konzentrationen (IC_{50}) wurden durch Anpassung der Meßpunkte mit der Funktion $f(C) = 1 - C / (C + IC_{50})$ (C: Konzentration von Ketamin) unter Annahme einer 1:1 Reaktion mittels nicht-linearer Regression erhalten. Ergebnisse aus Anpassungen sind als IC_{50} -Werte ± Standardfehler (SE) angegeben. In diese Studie wurden 43 Neurone der Lamina I-III des Hinterhorns einbezogen.

Ergebnisse

Im current-clamp Modus bewirkte Ketamin eine reversible Reduzierung der Amplitude (Natriumkanal Block) und eine zunehmende Verbreiterung (Kaliumkanal Block) des Aktionspotentials (n=8). Die Empfindlichkeit der einzelnen Ionenkanäle gegenüber Ketamin wurde im voltage-clamp Modus bestimmt.

Natriumkanal: Ketamin blockierte den Natriumstrom in Hinterhornneuronen reversibel ($IC_{50} = 60 \pm 5,2 \mu\text{M}$; n=7).

Ein phasischer oder use-dependent Block wurde nicht beobachtet (n=5).

Kaliumkanäle: Auch der delayed-rectifier Kaliumstrom wurde in niedrigen Konzentrationen ($IC_{50} = 300 \pm 69 \mu\text{M}$; n=5) von Ketamin blockiert. Der schnell inaktivierende Kaliumstrom (A-Typ Kaliumkanal) zeigte eine deutlich geringere Empfindlichkeit gegenüber Ketamin ($IC_{50} = 2400 \pm 250 \mu\text{M}$; n=6). Bei Applikation der Stereoisomere von Ketamin auf Natrium- und Kaliumkanäle ergab sich kein Hinweis auf Stereoselektivität (n=12).

Interpretation

Ketamin blockiert im gleichen Konzentrationsbereich wie Lokalanästhetika den Natriumkanal der Hinterhornneurone des Rückenmarks (3). Im Gegensatz zu Lokalanästhetika (3) blockiert Ketamin aber bereits in niedrigen Konzentrationen den delayed-rectifier Kaliumkanal. Diese Effekte führen zu einer reversiblen Dämpfung des Aktionspotentials.

In unseren Experimenten blockierte Ketamin in klinisch relevanten Konzentrationen (1) spannungsabhängige Natrium- und Kaliumkanäle. Man kann vermuten, daß Ketamin neben seinen bekannten zentralen und peripheren rezeptorvermittelten Wirkungen einen eigenständigen lokal-anästhetischen Effekt bei der Spinal- und Epiduralanästhesie entfaltet.

Literatur

1. Gebhardt B: Pharmakologie und Klinik der periduralen und intrathekalen Anwendung von Ketamin. Anaesthesist 43 (1994) (Suppl 2), 34-40
2. Safronov BV, Wolff M, Vogel W: Functional distribution of three types of Na^+ channel on soma and processes of dorsal horn neurones of rat spinal cord. J Physiol 503 (1997) 371-85
3. Olschewski A, Vogel W, Hempelmann G, Safronov BV: Blockade of Na^+ and K^+ currents by local anesthetics in the dorsal horn neurones of the spinal cord. Anesthesiology 88 (1998) 172-180.

Die Bindungsstelle für Lokalanästhetika am Natriumkanal des menschlichen Herzmuskels*

C. Nau^{1,2}, S.-Y. Wang³, G.R. Strichartz², G.K. Wang²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

² Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³ Department of Biological Sciences, State University of New York at Albany, Albany, NY, USA

Der bedeutendste molekulare Wirkungsmechanismus von Lokalanästhetika (LA) ist die Interaktion mit dem spannungsabhängigen Na^+ -Kanal. LA können unselektiv mit verschiedenen Isoformen spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle in verschiedenen Geweben interagieren. Sie zeigen dabei eine größere Potenz gegenüber kardialen als gegenüber neurona-

len oder muskulären Na^+ -Kanälen (1). Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob kardiale Na^+ -Kanäle eine höhere intrinsische Affinität gegenüber LA haben oder ob die unter-

* Die Erstautorin ist zusammen mit Herrn Dr. B. Preckel Gewinnerin des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.

Abstracts

schiedlichen Aktivierungs- und Inaktivierungseigenschaften der Isoformen für die scheinbar unterschiedlichen Affinitäten verantwortlich sind. Na⁺-Kanäle sind transmembrane Proteine, die aus einer großen α -Untereinheit und einer oder zwei kleineren β -Untereinheiten bestehen. Die α -Untereinheit setzt sich aus 4 homologen Domänen (D1-D4), jede Domäne wiederum aus 6 α -helikalen Segmenten (S1-S6) zusammen. Als Komponenten der LA-Bindungsstelle sind bisher zwei aromatische Aminosäuren (AS), Phenylalanin (F) und Tyrosin (Y), in Segment 6 der Domäne 4 (D4-S6) (3) und die AS Asparagin (N) in Segment 6 der Domäne 1 (D1-S6) (2) in Na⁺-Kanälen des Gehirns und des Skelettmuskels postuliert worden. Diese mutmaßlich zur LA-Bindungsstelle beitragenden AS sind konserviert in kardialen, neuronalen und muskulären Na⁺-Kanal Isoformen. Der Beitrag dieser AS zur LA-Bindungsstelle in menschlichen kardialen (hH1) Na⁺-Kanälen ist bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, den Beitrag dieser AS sowie eines weiteren konservierten Asparagins in D4-S6 zur LA-Bindungsstelle in hH1 Na⁺-Kanälen zu untersuchen. Die entsprechenden AS befinden sich in den Positionen hH1-F1760, hH1-Y1767 (beide D4-S6), hH1-N406 (D1-S6) bzw. hH1-N1765 (D4-S6). Außerdem sollten die intrinsischen Affinitäten von hH1 Na⁺-Kanälen für LA mit einer anderen Na⁺-Kanal Isoform, dem Na⁺-Kanal des Skelettmuskels der Ratte (μ 1), verglichen werden.

Methodik

Als LA wurden exemplarisch die Enantiomere von Bupivacain gewählt. Die α -Untereinheiten von hH1 oder μ 1 Na⁺-Kanälen wurden transient in einer Zelllinie menschlicher embryonaler Nierenzellen, HEK 293t Zellen, exprimiert und mit der Ganzzell-Konfiguration der Patch-Clamp-Methode untersucht. Mit Hilfe von gerichteter Mutagenese wurden Punktmutationen an den Positionen hH1-F1760, hH1-N1765, hH1-Y1767 und hH1-N406 kreiert, indem die nativen AS jeweils mit der positiv geladenen AS Lysin (K) oder der negativ geladenen AS Aspartat (D) ersetzt wurden. Dann wurde der Einfluß dieser Mutationen auf den Block ruhender und inaktiverter Kanäle durch Bupivacain Enantiomere untersucht. Dazu wurden 10-s lange konditionierende Vorimpulse (E_{pp}) nach -180 mV bzw. -70 mV appliziert, um die Na⁺-Kanäle in den ruhenden bzw. inaktivierten Zustand zu bringen. Nach einem 100-ms langen Intervall beim Haltepotential von -140 mV wurden dann Na⁺-Ströme durch einen 5-ms langen Testimpuls nach +30 mV ausgelöst. Zur Bestimmung des Blocks (b) wurden die Na⁺-Spitzenströme in Ab- und Anwesenheit verschiedener Konzentrationen (c) R(+)- oder S(-)-Bupivacain gemessen. Die halbmaximal blockierenden Konzentrationen (IC_{50}) wurden bestimmt wie in der Legende der Abbildung 1 beschrieben.

Ergebnisse

Die IC_{50} -Werte für den Block der hH1 Wild-Typ (WT) Na⁺-Kanäle, der Mutationen und der μ 1 WT Na⁺-Kanäle sind in Abbildung 1 aufgetragen. Verglichen mit hH1 WT Na⁺-Kanälen zeigten die Mutationen hH1-F1760K und hH1-N1765K eine ~20- bis 40fach, die Mutation hH1-N406K eine ~7-fach und die Mutationen hH1-Y1767K und hH1-Y1767D eine ~2- bis 3fach reduzierte Affinität im inaktivierten

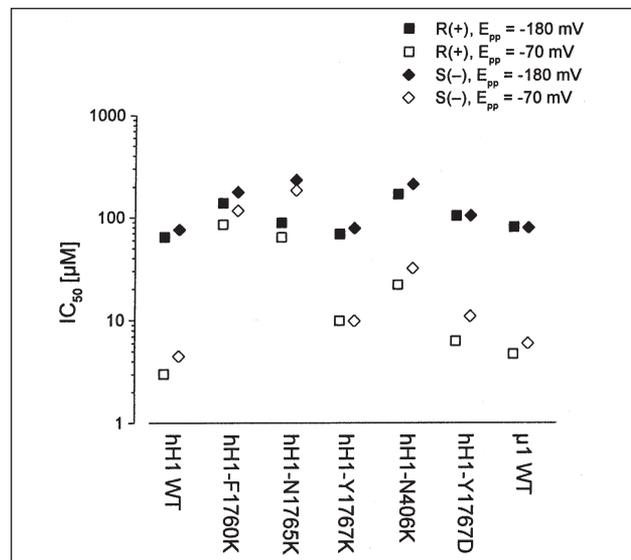


Abbildung: IC_{50} -Werte für den Block ruhender (ausgefüllte Symbole, konditionierende Vorimpulse $E_{pp} = -180$ mV) oder inaktiverter (offene Symbole, $E_{pp} = -70$ mV) WT und mutierter Na⁺-Kanäle durch R(+)- (Quadrate) oder S(-)-Bupivacain (Rauten). Die IC_{50} -Werte für den Block (b) der WT Na⁺-Kanäle wurden durch nichtlineare Kurvenanpassungen der Gleichung $b(c) = c^h / (IC_{50}^h + c^h)$ an die Datenpunkte aus Konzentrations(c)-Wirkungs-Experimenten ($n = 7$) bestimmt (h : Hill Koeffizient). Die IC_{50} -Werte für den Block der Mutationen wurden geschätzt aus dem Mittelwert des Blocks ($n = 6$) bei einer Konzentration von 100 μ M R(+)- oder S(-)-Bupivacain anhand der o.g. Gleichung.

Zustand gegenüber Bupivacain Enantiomeren. Inaktivierte hH1 WT Na⁺-Kanäle zeigten eine geringfügig (~1,5fach) höhere intrinsische Affinität gegenüber Bupivacain Enantiomeren als μ 1 WT Na⁺-Kanäle.

Interpretation

Die AS in den Positionen hH1-F1760, hH1-N1765 und hH1-N406 tragen in hH1 Na⁺-Kanälen zur Interaktion mit Bupivacain Enantiomeren bei, während die Rolle der AS in Position hH1-Y1767 ungeklärt bleibt. Die Unterschiede in der intrinsischen Affinität zwischen hH1 und μ 1 Na⁺-Kanälen sind gering und wahrscheinlich von untergeordneter klinischer Bedeutung. Sie weisen aber auf eine Beteiligung anderer Strukturen in hH1 und μ 1 Na⁺-Kanälen als der hier untersuchten AS bei der Interaktion mit Bupivacain Enantiomeren hin, z.B. auf eine direkte oder indirekte Beteiligung der Aktivierungs- und/oder Inaktivierungsmaschinerie dieser Na⁺-Kanäle.

Literatur

1. Fozzard HA, Hanck DA: Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. *Physiol Rev* 76 (1996) 887-926
2. Nau C, Wang S-Y, Strichartz GR, Wang GK: Point mutations at N434 in D1-S6 of μ 1 Na⁺-channels modulate binding affinity and stereoselectivity of local anesthetic enantiomers. *Mol Pharmacol* 56 (1999) 404-413
3. Ragsdale D, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA: Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺-channels by local anesthetics. *Science* 265 (1994) 1724-1728.

Identifizierung spannungsabhängiger Kaliumkanäle des Menschen und ihre pharmakologische Beeinflussung durch volatile Anästhetika und Bupivacain

P. Friederich^{1,2}, D. Benzenberg¹, O. Pongs², B.W. Urban¹

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

² Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Universität Hamburg

Hintergrund

Krampfanfälle gehören zu den häufigsten neurotoxischen Wirkungen von Lokalanästhetika und können auch durch volatile und intravenöse Anästhetika hervorgerufen werden(1). Jüngste molekularpathologische Befunde belegen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Unterdrückung spannungsabhängiger Kaliumkanäle und epileptischen Erkrankungen(2). Unsere Vorarbeiten zeigen, daß intravenöse Anästhetika bei klinisch relevanten Konzentrationen spannungsabhängige neuronale Kaliumkanäle des Menschen unterdrücken(3). Mit dieser Studie soll zunächst die molekulare Identität dieser Kaliumkanäle identifiziert werden. Durch den Vergleich der Wirkung volatiler Anästhetika mit der von Bupivacain soll danach geklärt werden, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Unterdrückung dieser Kaliumkanäle und durch Anästhetika induzierten Krampfanfällen bestehen könnte.

Methodik

Ganzzell Patch-Clamp-Messungen, Western-blot, RT-PCR und Nukleotidsequenzierung spannungsabhängiger Kaliumkanäle der menschlichen neuronalen SH-SY5Y Zelllinie. Untersuchung der pharmakologischen Wirkung der Anästhetika mittels Ganzzell Patch-Clamp-Messungen. Konzentrationskontrolle der volatilen Anästhetika während der Experimente mittels Gaschromatographie.

Ergebnisse

Die spannungsabhängigen Kaliumkanäle aktivieren bei Membranpotentialen positiv von -20 mV mit einem Aktivierungsmittelpunkt von 9.6 ± 0.6 mV ($n = 11$, MW \pm SD). Die Inaktivierungszeitkonstanten von 700 ± 248 und 5060 ± 1260 ms sind typisch für C-Typ inaktivierende Kaliumkanäle. Mikromolare Konzentrationen von Tetraethylammonium und 4-Aminopyridin, aber nicht von α -Dendrotoxin unterdrücken die Kaliumkanäle halbmaximal. C-terminale Antikörper gegen Kv3 Kaliumkanäle, PCR-Amplifikation mit Kv3 spezifischen Primern und Nucleotidsequenzierung belegen die Expression von Kv3 Kaliumkanälen in SH-SY5Y Zellen. Die volatilen Anästhetika Desfluran (D), Enfluran (E), Isofluran (I) und Halothan (H) sowie das Lokalanästhetikum Bupivacain (B) unterdrücken konzentrationsabhängig und reversibel die Kv3 Kaliumkanäle. Die IC_{50} -Werte der Kaliumkanalblockade betragen $4400 \mu\text{M}$ (D, $n = 11$), $3300 \mu\text{M}$ (E, $n = 32$), $2600 \mu\text{M}$ (I, $n = 25$), $1800 \mu\text{M}$ (H, $n = 31$), und 57 RM (B, $n = 60$). Die Hill-Koeffizienten liegen zwischen 1.7 und 2.3 für die volatilen Anästhetika; er beträgt 0.7 für Bupivacain. Die Anästhetika verschieben konzentrationsabhängig den Aktivierungsmittelpunkt der Kv3 Kaliumkanäle in depolarisierende Richtung. Die IC_{50} -Werte der Unterdrückung dieser Kaliumkanäle durch Allgemein-anästhetika korrelieren hochsignifikant ($r = 0.99$, Abb. 1a) mit CP_{50} (Th=Thiopental, Pr = Propofol[®]) und 1 MAC-Werten (D, E, I, H).

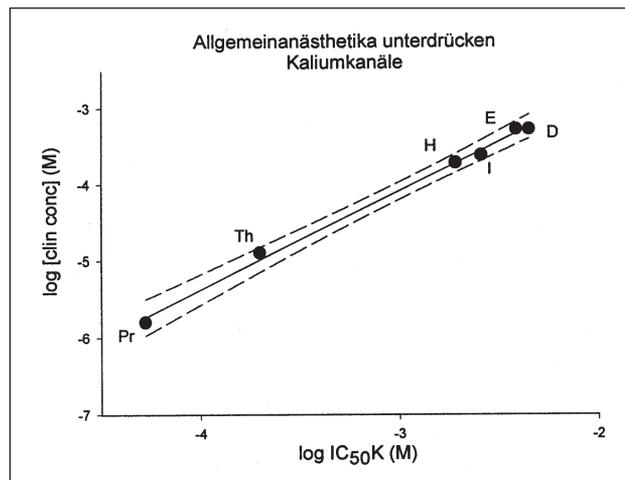


Abbildung 1a:

Korrelation mit 99% Konfidenzintervall der IC_{50} -K-Werte für die Kaliumkanalblockade mit klinischen Konzentrationen (clin conc), Buchstaben siehe Ergebnisse.

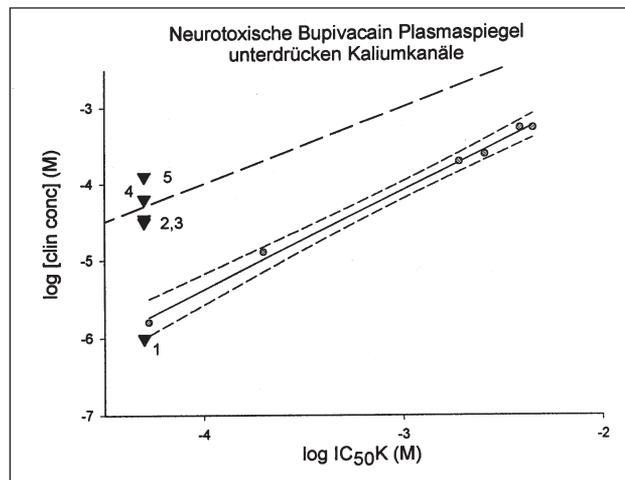


Abbildung 1b:

Korrelation der Kaliumkanalblockade durch Bupivacain mit klinisch definierten neurotoxischen Wirkungen (Dreiecke, 1 = Bupivacain Plasmaspiegel beim Beginn neurotoxischer Wirkung, 2-5 = konvulsive Plasmaspiegel in verschiedenen Studien, obere gestrichelte Linie = Übereinstimmung von IC_{50} K und klinischer Konzentration; untere Gerade Korrelation und Konfidenzintervall wie a).

Interpretation

Die Unterdrückung von Kv Kaliumkanälen kann beim Menschen zu Krampfanfällen führen(2). Bei 1 MAC unterdrücken die volatilen Anästhetika die Kaliumkanäle genauso stark wie Bupivacain bei Schwellenkonzentrationen neu-

Abstracts

rotoxischer Nebenwirkungen (Abb. 1b, untere Linie). Konvulsive Konzentrationen von Bupivacain bewirken eine halbmaximale Unterdrückung der spannungsabhängigen Kaliumkanäle (Abb. 1b, obere gestrichelte Linie).

Unsere Ergebnisse legen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Unterdrückung spannungsabhängiger Kaliumkanäle des Menschen durch Anästhetika und ihren prokonvulsiven Wirkungen nahe.

Literatur

1. Modica PA, Tempelhoff R, White PF: Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics. *Anesth Analg* 70 (1990) 303-315
 2. Cooper EC, Jan LY: Ion channel genes and human neurological disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 4759-4766
 3. Friederich P, Urban BW: Interaction of intravenous anesthetics with human neuronal potassium currents in relation to clinical concentrations. *Anesthesiology* 91 (1999) 1853-1860.
- Unterstützt durch BONFOR.

Untersuchungen zur Bestimmung einer intrazellulären Wirkseite von Lokalanästhetika in G-Protein-gekoppelten Rezeptoren in *Xenopus* Oozyten

M.W. Hollmann^{1,2}, B.M. Graf¹, E. Martin¹, M.E. Durieux²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

² Department of Anesthesiology, University of Virginia, USA

Fragestellung

Effekte von Lokalanästhetika (LA) (z.B. deren anti-inflammatorische Effekte) sind nicht immer über eine Blockade von Na⁺-Kanälen zu erklären. Ein alternativer Wirkort für LA sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (u.a. Lysophosphatidat (LPA) (1)- und muskarine m1-Azetylcholin (m1)-Rezeptoren) (2). Obwohl die intrazellulären Domänen dieser beiden Rezeptoren große strukturelle Unterschiede aufweisen, ist die intrazelluläre Inhibition durch injiziertes QX314 (permanent geladenes, nicht membrangängiges Lidocain-Analog) sehr ähnlich. Unsere Hypothese war, daß LPA- und m1-Rezeptoren an gemeinsame G-Protein- α -Untereinheiten binden, die einen potentiellen, alternativen Wirkort für LA intrazellulär darstellen.

Methodik

Zur rekombinanten Expression des m1-Rezeptors wurden *Xenopus* Oozyten mit mRNA der Ratte injiziert und für 3-5 Tage inkubiert. m1-Rezeptoren wurden mit Methylcholin (EC_{50} $5.7 \pm 5.2 \times 10^{-7}$ M), endogene LPA-Rezeptoren mit LPA (EC_{50} $6.0 \pm 3.3 \times 10^{-7}$ M) stimuliert und die resultierenden Chlorid-Einwärtsströme ($I_{Cl(Ca)}$) mit Hilfe der 2-Elektroden Voltage-Clamp-Technik gemessen. G-Protein- α -Untereinheiten, die für die m1/LPA-Signalübertragung von Bedeutung sind, wurden durch spezifische Degradierung mittels Injektion von DNA-Antisense-Oligonukleotiden (Anti- $G\alpha_{q,11,14}$) (3) eingegrenzt. Um Interaktionen zwischen der Oligonukleotid-Injektion und der m1- oder LPA-Signalübertragung auszuschließen, wurden in Vorversuchen Oozyten mit Sense-Oligonukleotiden injiziert. Zur Überprüfung unserer Hypothese, daß inhibierende Effekte von LA über eine Hemmung dieser G-Protein-Untereinheiten getriggert werden, wurde die Wirkung von intrazellulär injiziertem QX314 (IC_{50}) auf zuvor für spezifische G-Protein- α -Untereinheiten degradierte Oozyten untersucht. Daten sind als $MW \pm SEM$ angegeben. Statistik: t-test oder Ein-Weg-ANOVA mit Dunnett-Korrektur. $P < 0.05$ wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse

Injektion von Sense-Oligonukleotiden hatte keinen Einfluss auf die m1- oder LPA-Signalübertragung. Während sich 48

Stunden nach Antisense-Injektion die m1-Signalübertragung in anti- $G\alpha_o$ ($92.2 \pm 12.7\%$ der Kontroll-Antwort) oder anti- $G\alpha_{14}$ ($98.9 \pm 5.5\%$ der Kontroll-Antwort) injizierten Oozyten nicht von der uninjizierter Zellen unterschied, zeigten anti- $G\alpha_q$ ($44.9 \pm 8.5\%$ der Kontroll-Antwort) oder anti- $G\alpha_{11}$ ($47.2 \pm 8.3\%$ der Kontroll-Antwort) injizierte Oozyten eine eindeutige Reduktion des Methylcholin-induzierten Chlorid-Spitzenstromes. Demnach erfolgt die m1-Signalübertragung am G-Protein primär über Interaktionen mit $G\alpha_q$ und $G\alpha_{11}$. Für die LPA-Signalübertragung fanden wir $G\alpha_q$ und $G\alpha_o$ als für den Pathway relevante G-Protein-Untereinheiten, da Injektion von anti- $G\alpha_o$ ($38.1 \pm 3.9\%$ der Kontroll-Antwort) oder anti- $G\alpha_q$ ($41.7 \pm 4.9\%$ der Kontroll-Antwort) signifikant den LPA-induzierten $I_{Cl(Ca)}$ in diesen Oozyten reduzierte. Injektion von anti- $G\alpha_{11}$ ($102 \pm 17\%$ der Kontroll-Antwort) oder anti- $G\alpha_{14}$ ($109 \pm 21\%$ der Kontroll-Antwort) hatte keinen signifikanten Effekt auf den $I_{Cl(Ca)}$. $G\alpha_q$ stellt folglich diejenige Untereinheit dar, an die beide Rezeptoren gekoppelt sind, so daß $G\alpha_q$ als potentieller Wirkort für den intrazellulären Hemmeffekt von LA vermutet werden kann. Zur Überprüfung wurde an $G\alpha_q$ - oder $G\alpha_o$ -degradierten Oozyten der Effekt von LPA auf den $I_{Cl(Ca)}$ in An- und Abwesenheit von intrazellulär injiziertem QX314 (IC_{50} $424 \pm 70 \times 10^{-6}$ M) verglichen (Abb. 1).

Während QX314 in Anti- $G\alpha_o$ -injizierten Zellen die erwartete Hemmung ($35\% \pm 4.2\%$ der Kontroll-Antwort) zeigte, war in $G\alpha_q$ -degradierten Oozyten kein signifikanter Effekt durch QX314 zu erkennen ($94.1\% \pm 9.5\%$ der Kontroll-Antwort).

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl m1- als auch LPA-Rezeptoren an $G\alpha_q$ koppeln. Die fast identische intrazelluläre Hemmwirkung von LA auf diese strukturell unterschiedlichen Rezeptoren ist somit zumindest zum Teil auf Inhibition dieser gemeinsamen $G\alpha_q$ -Untereinheit zurückzuführen, wodurch $G\alpha_q$ als alternativer Wirkort für LA bestätigt werden konnte. Hierdurch lassen sich möglicherweise Effekte von LA erklären, die über die Blockade von Na⁺-Kanälen hinausgehen.

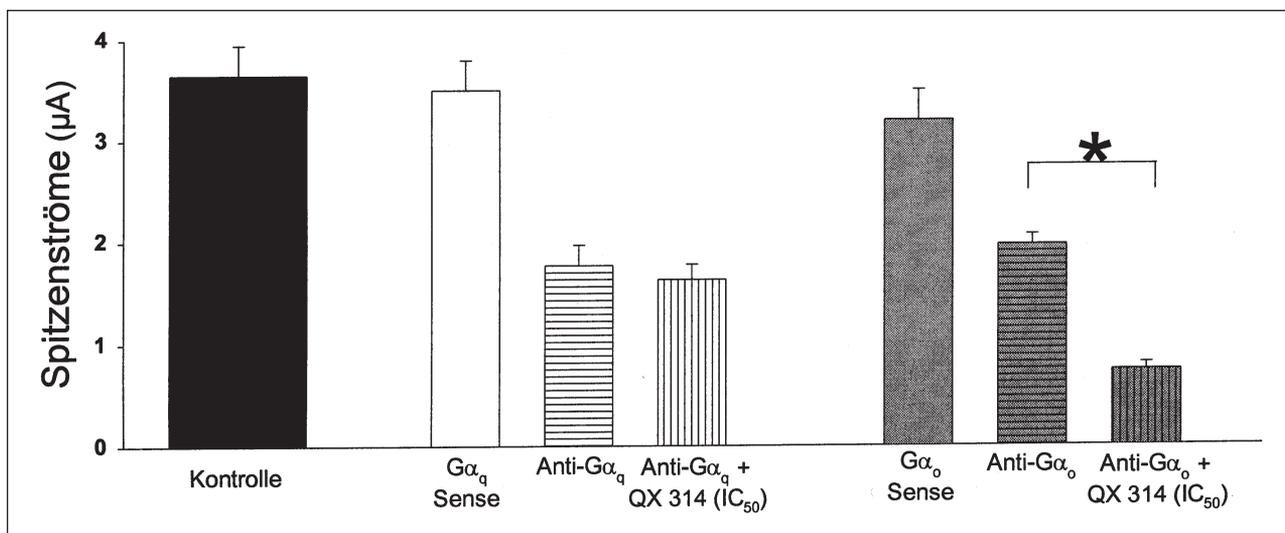


Abbildung 1: G α_q -Knock-Down eliminiert die LA Sensitivität von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. MW \pm SEM der Chlorid-Spitzenströme an LPA-stimulierten (10⁻⁷ M) uninjizierten (Kontrolle), mit G α_q - oder G α_o -Sense-injizierten Oozyten. Zusätzlich dargestellt sind die Spitzenströme von unbehandelten Antisense-Oligonukleotiden injizierten Zellen (anti-G α_q oder anti-G α_o) im Vergleich zu zusätzlich mit QX 314 (IC₅₀, 424 \pm 70 x 10⁻⁶ M) injizierten Oozyten. *: p < 0.001

Literatur

1. Nietgen GW, Chan CK, Durieux ME: Inhibition of lysophosphatidate signaling by lidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 86 (1997) 1112-1119
2. Hollmann MW, Fischer LG, Durieux ME: Local anesthetic inhibition of m1 muscarinic receptor functioning in

- Xenopus oocytes. *Anesthesiology* 91 (1999) A468
3. Shapira H, Amit I, Revach M et al.: G α_{i4} and G α_q mediate the response to Trypsin in Xenopus oocytes. *J Biol Chem* 273 (1998) 19431-19436.

Auswirkungen eines gesteigerten Ventilationsbedarfs während verschiedener Formen inspiratorischer Druckunterstützung auf die Ventilation und Atemarbeit beatmeter Patienten nach Lungenversagen

H. Wrigge, J. Zinserling, C. Putensen

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

Fragestellung

Derzeit stehen verschiedene Formen der maschinellen inspiratorischen Druckunterstützung zur Verbesserung der Ventilation und Reduktion der Atemarbeit (Wpat) spontanatmender Patienten zur Verfügung. Dazu wird der unterstützende Atemwegsdruck (Paw) durch den Ventilator unterschiedlich geregelt. Bei der konventionellen druckunterstützten Beatmung (Pressure Support Ventilation, PSV) wird ein konstanter Paw appliziert, während unter proportional assistierter Beatmung (Proportional Assist Ventilation, PAV) die Regelung von Paw dynamisch in linearer und unter automatischer Tubuskompensation (Automatic Tube Compensation; ATC) in nicht-linearer Abhängigkeit zum Gasfluß erfolgt. Bisher ist nicht bekannt, welche Auswirkungen die unterschiedliche Regelung von Paw während PSV, PAV und PAV+ATC auf Ventilation, Wpat und Gasaustausch beatmeter Patienten hat. Daher untersuchten wir, ob PAV+ATC mit der Kombination von linear und nicht-linear gasflußabhängig geregelter dynamischer Druckunterstützung eine bessere Kompensation von Wpat bei sich änderndem Ventilationsbedarf als PSV oder PAV ermöglicht.

Methodik

Nach positivem Votum der lokalen Ethikkommission wurden 10 chirurgische Patienten nach akutem respiratorischen Versagen in randomisierter Reihenfolge mit PSV, PAV und PAV+ATC (Evita 4, Drägerwerke Lübeck) beatmet. Die Druckunterstützung während PAV wurde so adjustiert, daß 50% der unter kurzzeitiger kontrollierter Beatmung ermittelten Werte für Resistance und Elastance selektiv kompensiert wurden (1). Die Unterstützung wurde dann während PSV und PAV+ATC so angepaßt, daß der mittlere inspiratorische Atemwegsdruck (P_{insp}) vergleichbar war. Dazu wurde unter PAV die linear flußabhängige Druckunterstützung reduziert. Die ermittelte Einstellung von PSV, PAV, und PAV+ATC blieb unverändert. In randomisierter Abfolge wurde bei den Patienten ein gesteigerter Ventilationsbedarf durch Applikation eines Systemtraums von 150 ml induziert (2). Gasfluß, Atemwegs-, Oesophagus- und abdominaler Druck wurden mittels Pneumotachographie und Differenzdruckaufnahme registriert und daraus Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (V_T), Minutenvolumen (V_E), inspiratorische Atemarbeit des Patienten

Abstracts

Tabelle:							
Modus		PSV		PAV		PAV+ATC	
		-	+	-	+	-	+
Totraum		-	+	-	+	-	+
AF	l/min	17,8±6,1	18,5±6,4	17,1±6,2	17,7±6,2	17,5±7,0	18,3±6,3
V_T	ml	637±175	731±203*	665±209	782±229*	688±257	734±182
V_E	l/min	10,6±2,1	12,7±3,0*	10,5±2,1	12,9±2,8*	10,8±2,2	12,7±2,7*
Wpat	mJ/l	607±196	808±211*§	595±269	830±200*§	613±233	707±220*
Wvent	mJ/l	584±231§	598±225§	582±206§	687±285*§	675±234	763±191*
PTP/min	cmH ₂ O/min	60±16	91±15*	58±21	97±21*§	63±24	80±25*
V_{ds}	ml	198±73	332±35*	205±78	341±41*	191±80	324±59*
FRC-V_{ds}	l	2,52±1,11	2,71±1,19*	2,49±1,08*	2,59±1,13*	2,60±1,27*	2,81±1,27*
PaCO₂	mm Hg	47±11	49±12*	48±12	51±17*	48±12	51±16*
PaO₂/FIO₂	mm Hg	362±111	343±85	342±68	353±81	352±76	326±79

Alle Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. *: p<0.05 nach Totraumaddition, §: p<0.05 gegenüber PAV+ATC

(Wpat), Ventilatorarbeit (Wvent) und das oesophageale Druck-Zeit-Produkt (PTP) ermittelt (1). Die Funktionelle Residual Kapazität (FRC) und der serielle N₂-Totraum (V_{ds}) wurden mit der offenen Stickstoffauswaschmethode bestimmt (3). Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die statistische Analyse erfolgte mit zweifaktorieller ANOVA- und LSD-Testungen.

Ergebnisse

Die 10 eingeschlossenen chirurgischen Patienten (2 weibliche, 8 männliche) waren 56±18 Jahre alt. Ursächliche Grunderkrankungen für das respiratorische Versagen der Patienten waren Pneumonie (n=5), Sepsis mit Multiorganversagen (n=4) oder Polytrauma (n=1). Die Patienten wurden während der Untersuchung mit einer FIO₂ von 0,39±0,11 und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 13,3±2,4 cm H₂O beatmet. Die ventilatorischen Variablen und Atemarbeitsindizes sind in der Tabelle dargestellt. Die Analyse des abdominalen Drucks ergab keine Expirationsmuskelaktivität.

Interpretation

Die unterschiedlichen Formen der maschinellen inspiratorischen Druckunterstützung führten unter PSV, PAV und PAV+ATC zu einer vergleichbaren Ventilation und vergleichbaren Atemarbeitsindizes. Die durch Totraumaddition induzierte Ventilationssteigerung konnte den erhöhten Ventilationsbedarf bei allen Beatmungsverfahren nur teilweise kompensieren. Die FRC wurde durch keines der untersuchten Beatmungsverfahren modifiziert. Die Zu-

nahme der FRC während der Ventilationssteigerung dürfte durch eine dynamische Hyperinflation bedingt gewesen sein. Durch eine höhere Wvent unter PAV+ATC waren die Patientenarbeitsindizes nach induzierter Ventilationssteigerung geringer als während PSV oder PAV. Daher scheint die Kombination aus linear und nicht-linear flußabhängiger Druckunterstützung unter PAV+ATC besser geeignet zu sein als die Beatmungsverfahren PSV und PAV, um eine erhöhte Atemanstrengung bei Anstieg des Ventilationsbedarfs zu kompensieren.

Literatur

1. Wrigge, H., Golisch, W., Zinserling, J., Sydow, M., Almeling, G. und Burchardi, H.: Proportional assist versus pressure support ventilation: effects on breathing pattern and respiratory work of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 25 (1999) 790-798
2. Ranieri, V.M., Giuliani, R., Mascia, L., Grasso, S., Petruzzelli, V., Puntillo, N., Perchiazzi, G. und Fiore, T.: Patient-ventilator interaction during acute hypercapnia: pressure-support vs. proportional-assist ventilation. *J.Appl.Physiol.* 81 (1996) 426-436
3. Wrigge, H., Sydow, M., Zinserling, J., Neumann, P., Hinz, J. und Burchardi, H.: Determination of functional residual capacity (FRC) by multibreath nitrogen washout in a lung model and in mechanically ventilated patients. Accuracy depends on continuous dynamic compensation for changes of gas sampling delay time. *Intensive Care Med* 24 (1998) 487-493.

Nichtinvasive Messung des pulmonal kapillären Blufflusses zur Optimierung von positiv endexpiratorischem Druck

M. Gama de Abreu, S. Geiger, T. Winkler, M. Ragaller, Th. Pfeiffer, D. M. Albrecht

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Fragestellung

Die Anwendung von positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) in der Beatmung von Intensivpatienten führt häufig zu einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, aber auch zu einer Minderung der pulmonalen Perfusion. Um diese Effekte erfassen zu können, ist die Bestimmung von Blutgasen und des Herzzeitvolumens (HZV) erforderlich. Vor kürzerer Zeit wurde gezeigt, daß die partielle CO₂-Rückatmung eine Möglichkeit darstellt, den effektiven pulmonal kapillären Blutfluß (PCBF) nichtinvasiv zu messen (1). Diese Methode wurde bisher nicht unter der Variation von PEEP erprobt. Die Ziele dieser Arbeit waren: 1) den Stellenwert der partiellen CO₂-Rückatmungstechnik für die Titration des PEEP bei beatmeten Patienten zur Optimierung des PCBF festzulegen; und 2) den Zusammenhang zwischen PCBF und anderen kardiorespiratorischen Variablen zu untersuchen.

Methodik

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission wurden insgesamt 20 Intensivpatienten zwischen 17 und 86 Jahren mit der Diagnose eines "Acute Lung Injury" (ALI) eingeschlossen. Die Patienten waren analgosediert und druckkontrolliert beatmet. Die hämodynamische Überwachung wurde mittels eines peripheren arteriellen und eines pulmonalarteriellen Katheters durchgeführt.

Invasive Messungen: Blutgase wurden im arteriellen und gemischt-venösen Blut und das HZV durch die Thermodilutionsmethode bestimmt. Die folgenden abgeleiteten Variablen wurden mittels Standardgleichungen berechnet: Horowitz-Koeffizient (PaO₂/FiO₂), intrapulmonaler Shunt (\dot{Q}_s/\dot{Q}_t) und Sauerstoffangebot ($\dot{D}O_2$).

Nichtinvasive PCBF-Messung: Der PCBF wurde mit einem automatisierten System gemessen, in dem die partielle CO₂-Rückatmungstechnik nach der Beschreibung von de Abreu und Mitarbeitern (1) integriert ist.

Meßprotokoll: Nach der Messung der Ausgangswerte unter dem "baseline" PEEP-Wert (PEEP_b) wurde der PEEP um 3 cmH₂O reduziert und nach 30 Min. die Messungen wiederholt. Danach wurde der PEEP um 6 cmH₂O erhöht (auf PEEP_b + 3 cmH₂O) und weitere Messungen nach 10, 20 und 30 Minuten durchgeführt.

Statistik

Der Korrelationskoeffizient zwischen invasiven PCBF-Werten (HZV minus Shunt-Flow) und nichtinvasiven PCBF-Werten wurde determiniert und die Konkordanz durch die Genauigkeit und die Präzision bestimmt. Die Wirkung der PEEP-Variation auf die untersuchten Variablen wurde durch gepaarte t-Tests evaluiert. Die Stabilität der PCBF-Werte über die Zeit wurde durch gepaarte t-Tests mit Bonferroni-Korrektur geprüft. Der "Fisher's exact test" wurde verwendet, um die Assoziation zwischen der Variation des nichtinvasiven PCBF und der Variation invasiv gemessener Variablen festzustellen.

Ergebnisse

Die Korrelation und die Konkordanz zwischen dem invasiv und dem nichtinvasiv gemessenen PCBF bei PEEP_b waren sehr gut ($r = 0,97$, $p < 0,01$ bzw. $0,1 \pm 0,6$ l/min) und die Korrelation zwischen PCBF-Änderungen betrug $r = 0,71$ ($p < 0,01$). In Folge der Erhöhung des PEEP haben 12 Patienten nach 30 Min. eine Erhöhung des PCBF von $5,9 \pm 2,4$ l/min auf $6,5 \pm 2,6$ l/min gezeigt, während 8 Patienten eine Senkung des PCBF von $6,4 \pm 2,2$ l/min auf $5,8 \pm 2,3$ l/min aufwiesen. Die PCBF-Werte bei 10 und 20 Min. nach PEEP-Variation unterschieden sich nicht von den 30 Min. Werten. Die Erhöhung des PEEP hat zu einer systematischen Erhöhung des PaO₂/FiO₂ (229 ± 130 auf 253 ± 115 mmHg, $p < 0,005$) und zu einer Senkung des \dot{Q}_s/\dot{Q}_t ($23,4 \pm 12,4$ auf $20,4 \pm 10,8$ %, $p < 0,005$), des HZV ($7,9 \pm 2,7$ auf $7,4 \pm 2,4$ l/min, $p < 0,01$) und des $\dot{D}O_2$ (1106 ± 378 auf 1060 ± 460 ml·x min⁻¹·x·m⁻², $p < 0,05$) nach 30 Min. geführt. Jedoch wurde kein systematischer Trend in der Variation der Sauerstoffsättigung des gemischt-venösen Blutes (SvO₂) ($73,4 \pm 6,3$ vs. $74,0 \pm 6,2$ %) und des PCBF ($6,1 \pm 2,3$ vs. $6,2 \pm 2,4$ l/min) beobachtet. Bei der Testung der Assoziation zwischen PCBF-Variationen und der Variation von PaO₂/FiO₂, \dot{Q}_s/\dot{Q}_t , HZV und $\dot{D}O_2$ ergab sich keine Signifikanz. Im Gegensatz dazu wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Variation des PCBF und der SvO₂ beobachtet ($p < 0,005$).

Interpretation

Die partielle CO₂-Rückatmung ist eine reliable Methode zur PCBF-Messung während PEEP-Veränderungen. Da diese Methode automatisiert ist und der PCBF innerhalb von 10 Min. einen stationären Zustand erreicht, kann die partielle CO₂-Rückatmung dazu beitragen, in der klinischen Praxis den PEEP so zu steuern, daß ein optimaler PCBF erreicht wird. Die Optimierung des PCBF führt aber nicht unbedingt zu einer Optimierung von PaO₂/FiO₂, \dot{Q}_s/\dot{Q}_t oder HZV. Im Gegensatz zur Behauptung anderer Autoren (2) haben wir gezeigt, daß die Optimierung des PCBF nicht zwangsläufig in einer Erhöhung des $\dot{D}O_2$ resultiert. Diese Beobachtung läßt sich dadurch erklären, daß die Variation des $\dot{D}O_2$ nicht nur durch die Variation des PCBF, sondern auch durch die Variation des Shunt-Flows bestimmt wird. Interessanterweise führt die Optimierung des PEEP anhand des PCBF zu einer Verbesserung der SvO₂. Damit konnte gezeigt werden, daß die nichtinvasive Messung des PCBF geeignet ist, eine individuelle und schnellere PEEP-Titration im Sinne der Optimierung der pulmonalen Perfusion vorzunehmen.

Literatur

1. de Abreu M.G., Quintel M., Ragaller M. und Albrecht D.M.: Partial carbon dioxide rebreathing: A reliable technique for noninvasive measurement of nonshunted pulmonary capillary blood flow. Crit. Care Med. 25 (1997) 675-683
2. Steinhart C.M., Burch K.D., Brudno D.S. und Parker D.H.: Noninvasive determination of effective (nonshunted) pulmonary capillary blood flow in normal and injured lungs. Crit. Care Med. 17 (1989) 349.

Volumenabhängige Compliance und \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung in der isoliert perfundierten Kaninchenlunge nach bronchoalveolärer Lavage

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

Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

Fragestellung

Bei Patienten mit schwerem Lungenversagen (ARDS) ist die Compliance innerhalb des Atemzugs (V_T) nicht konstant: sie zeigt einen abfallenden, einen ansteigenden oder einen bogenförmigen Verlauf (1). Wir untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen volumenabhängiger Compliance und pulmonalem Gasaustausch an der isoliert perfundierten Kaninchenlunge.

Methodik

Nach Genehmigung durch das zuständige Regierungspräsidium wurden 14 Kaninchen untersucht (2-2,6 kg). Nach Entnahme der Lungen wurden diese blutfrei perfundiert und volumenkontrolliert beatmet (V_T : 10 ml/kg KG, PEEP 1 cmH₂O). Nach bronchoalveolärer Lavage wurden die Lungen mit fünf unterschiedlichen endexpiratorischen Drücken

(PEEP) in randomisierter Reihenfolge beatmet (0-4 cmH₂O). Zwanzig Minuten nach Einstellung jeder einzelnen PEEP-Stufe wurde der pulmonale Gasaustausch mit Hilfe der Multiple-Inert-Gas-Elimination-Technique (MIGET) gemessen (2). Gleichzeitig wurde die volumenabhängige Compliance der Lunge (C_{Lu}) mit der Slice-Methode bestimmt (3). Unterschiede im pulmonalen Gasaustausch zwischen den 5 PEEP-Stufen wurden mit Tests nach Friedman und nach Student-Newman-Keuls ($p < 0.05$) überprüft.

Ergebnisse

Der obere Teil der Abbildung zeigt den Verlauf von C_{Lu} über V_T bei PEEP 0 und 3 cmH₂O in allen einzelnen Lungen. Darunter ist die entsprechende \dot{V}_A/\dot{Q} -Verteilung in einer repräsentativen Lunge abgebildet. Im Mittel zeigte C_{Lu} bei

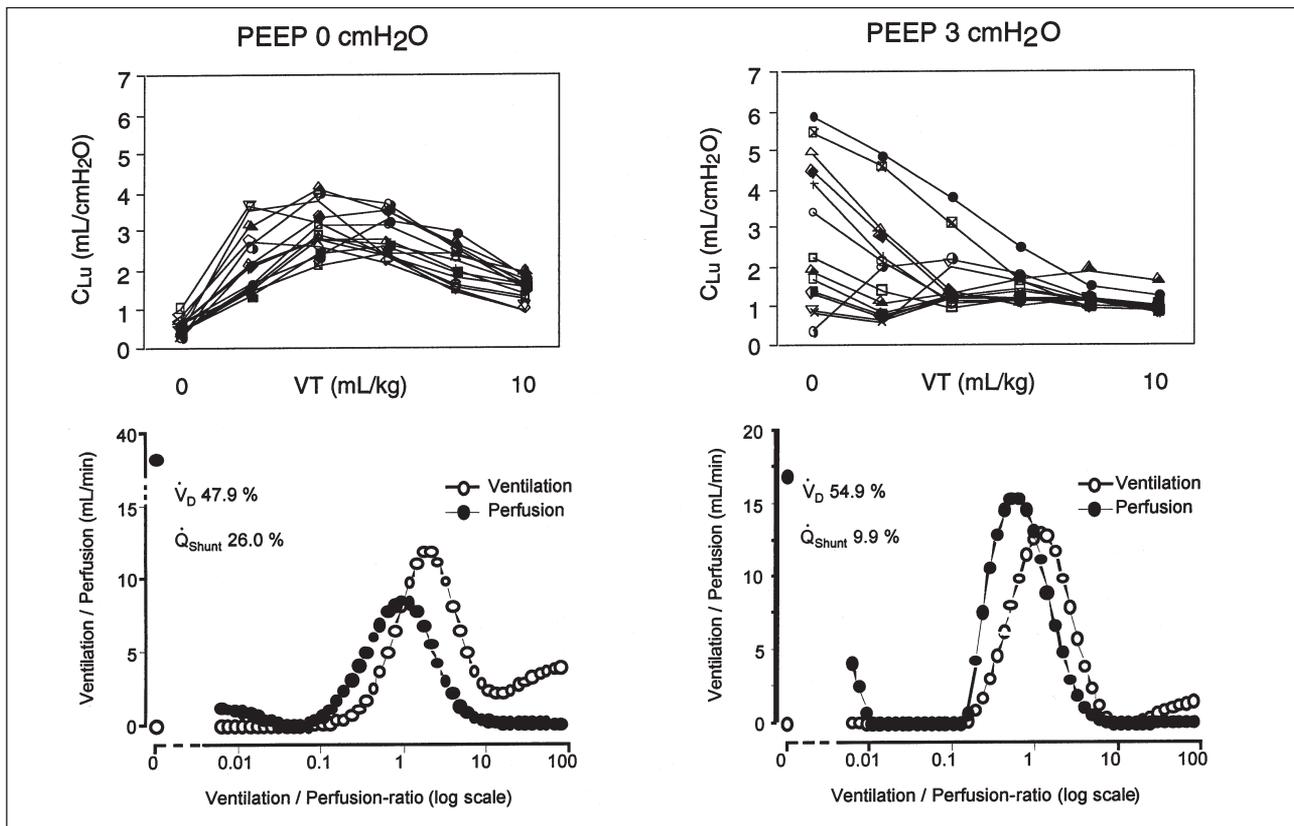


Abbildung 1: Ergebnisse

Tabelle 1: Median und 25.-75. Perzentil.

* Signifikanter Unterschied vs. alle anderen PEEP-Stufen. # Signifikanter Unterschied vs. PEEP 0-2 cmH₂O.

PEEP (cmH ₂ O)	0	1	2	3	4
Shunt (%)	6,0 (3,0-11,0)	7,8 (3,4-11,3)	5,9 (3,0-12,2)	2,0 (1,1-10,4)*	1,8 (0,8-2,5)*
Qnormal (%)	93,8 (86,3-96,9)	91,5 (86,8-96,6)	93,2 (87,7-96,8)	97,8 (88,2-98,9)#	98,1 (96,0-99,1)#

PEEP 0 und 1 einen bogenförmigen Verlauf innerhalb von V_T (Abb. 1), bei PEEP 2 cmH₂O war sie annähernd konstant. Bei PEEP 3 cmH₂O fiel $C_{L,u}$ leicht (Abb. 1) und bei PEEP 4 cmH₂O stärker ab. Der Shunt war bei PEEP 3-4 cmH₂O signifikant kleiner und der Anteil der Perfusion von Alveolen mit normalem \dot{V}_A/\dot{Q} -Verhältnis (\dot{Q}_{normal}) signifikant größer als bei PEEP 0-2 cmH₂O (Tab. 1). Totraumventilation und $V_{A,normal}$ waren bei allen PEEP-Stufen vergleichbar.

Interpretation

Der Verlauf von $C_{L,u}$ innerhalb von V_T erlaubt Rückschlüsse auf die Effekte der Beatmung. Ein bogenförmiger Verlauf von $C_{L,u}$ kann im untersuchten Modell aufgrund der \dot{V}_A/\dot{Q} -Daten als insuffiziente Rekrutierung interpretiert werden.

Die durch Lavage relativ homogen geschädigte Lunge ist ausreichend rekrutiert, wenn $C_{L,u}$ innerhalb von V_T abfällt.

Literatur

1. Mols G et al.: Volume-dependent compliance in ARDS: proposal of a new diagnostic concept. Intensive Care Med. 25 (1999) 1084-1091
2. Walmrath D et al.: Ventilation-perfusion relationships in isolated blood-free perfused rabbit lungs. J. Appl. Physiol. 72 (1992) 374-382
3. Guttmann J et al.: Determination of volume-dependent respiratory system mechanics in mechanically ventilated patients using the new SLICE method. Technol. Health Care 2 (1994) 175-191.

Veränderungen der pulmonalen Perfusion durch verdampftes Perfluorhexan im Surfactant-Auswaschmodell

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

¹ Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

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

Fragestellung

Flüssige Perfluorkarbone (PFC) verbessern den Gasaustausch und die Lungenfunktion in verschiedenen Modellen eines akuten Lungenschadens. Kürzlich wurde über positive Effekte von verdampftem PFC auf den Gasaustausch und die Lungenmechanik in der Ölsäure-geschädigten Lunge berichtet (1). Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von vaporisiertem PFC in der Surfactant-verarmten Lunge beim Kaninchen zu untersuchen.

Methodik

Die Durchführung der Versuche wurde durch die zuständige Ethikkommission genehmigt. Bei 14 Kaninchen (Gewicht 3-4,5 kg) wurde ein akuter Lungenschaden durch Auswaschen von Surfactant herbeigeführt (3). Die Tiere wurden während der Versuchsdauer kontrolliert beatmet (FiO_2 : 1.0; PEEP: 5 cm H₂O; I:E 1:1; AF: 45 min⁻¹; V_T : 11 ml/kg⁻¹). Nach Randomisierung wurden acht Tiere 60 Min. lang mit 20 Vol.% verdampftem Perfluorhexan (PFX) behandelt. Sechs Tiere dienten als Kontrolle. Die Verdampfung erfolgte mit-

tels eines modifizierten Isofluran-Vapors. Neben den Wirkungen auf den Gasaustausch wurde die Veränderung des relativen pulmonalen Blutflusses (Q_{rel}) mit der Methode der fluoreszierenden Microspheres (2) untersucht. Der Vergleich einzelner Variablen erfolgte mit dem zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben. Auswertung repetitiver Meßwerte einzelner Variablen wurde mit GLM-Statistik durchgeführt. Als signifikant wurde $p < 0.05$ betrachtet.

Ergebnisse

Die Auswaschung von Surfactant führte zu einer Umverteilung von Q_{rel} von Lungenarealen mit initial hohem Blutfluß zu Arealen mit initial niedrigem Blutfluß. Dieser Effekt war durch die Therapie mit PFX-Dampf teilweise reversibel. Die beobachtete Rückverteilung war signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe und innerhalb der Therapiegruppe im zeitlichen Verlauf (Abb. 1). Die räumliche Analyse von Q_{rel} zeigte, daß insbesondere kranial gelegene Lungenareale hiervon profitierten ($p=0.01$). Die mit PFX-Dampf behandelten Tiere zeigten im zeitlichen Verlauf eine signifikant

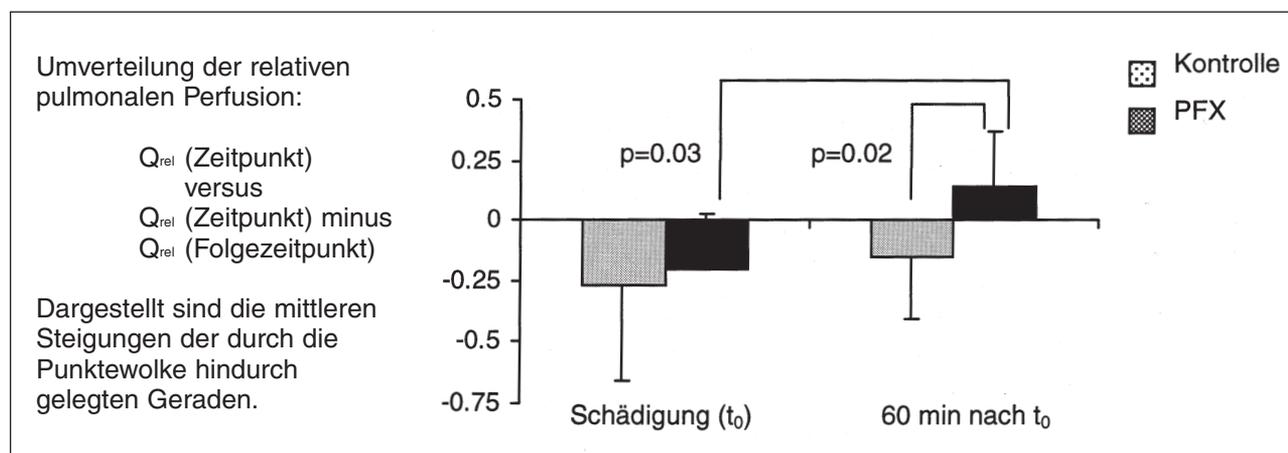


Abbildung 1: Umverteilung der relativen pulmonalen Perfusion

Abstracts

Tabelle: Veränderungen des Gasaustausches und des Shunts

		Schädi- gung (t ₀)	15 min nach (t ₁)	30 min nach (t ₂)	45 min nach (t ₃)	60 min nach (t ₄)
P_cO₂ (mmHg)	Kont.	129±45	70±21	59±17	51±19	49±16
	PFX	112±49	106±11	106±108	97±99	91±104
D O₂ (ml· min⁻¹·kg⁻¹)	Kont.	149±26	107±25	89±31	64±33	65±35
	PFX	116±27	90±19	88±15	77±16	84±30
S\bar{v} O₂ (%)	Kont.	62±7	46±10	37±13	26±12	26±15
	PFX	55±13	42±15	37±13	35±11	35±14
P_cO₂ (mmHg)	Kont.	48±8	60±15	64±16	71±22	80±27
	PFX	48±7	56±7	55±7	58±10	62±4
pH	Kont.	7.31±.05	7.26±.05	7.26±.08	7.20±.08	7.18±.09
	PFX	7.30±.05	7.26±.05	7.28±.06	7.25±.06	7.25±.07
Shunt (%)	Kont.	30±10	48±20	53±20	64±24	63±20
	PFX	37±20	42±22	41±24	50±27	49±23

höhere gemischtvenöse Sättigung ($p=0.02$) bei gleichzeitig höherem O₂-Angebot ($p=0.005$). Die Unterschiede im O₂-Shunt waren grenzwertig nicht signifikant ($p=0.053$). Der arterielle PCO₂ war in der Therapiegruppe signifikant niedriger ($p<0.05$), was bei vergleichbarem BE zu einem höheren pH führte ($p=0.01$). Füllung der Lungen mit 20 ml/kg⁻¹ Luft führte in Anwesenheit von PFX-Dampf zu signifikant niedrigeren Atemwegsdruckwerten ($p<0.05$).

Interpretation

Die Therapie mit PFX-Dampf bewirkt in der Surfactant-verarmten Lunge trotz einer niedrigeren FiO₂ (0.8 versus 1.0 in der Kontrollgruppe) eine Verbesserung des O₂-Angebotes. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich die oberflächenaktive Substanzeigenschaft des PFX, welche zu einer Erhöhung der Compliance führt. Eine Atelektase von präkollaptischen Alveolen wird verhindert und unter Umständen sogar bereits kollabierte Alveolen rekrutiert. Die verbesserte Ventilation bewirkt sekundär eine partielle Rückverteilung des relativen pulmonalen Blutflusses, wodurch das Matching

von Ventilation und Perfusion und hierdurch auch der Gasaustausch verbessert wird.

Literatur

1. Bleyl JU, Ragaller M, Tschö U, Regner M, Kanzow M, Hübler M, Rasche S, Albrecht DM: Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 91(1999) 461
2. Hübler M, Souders JE, Shade ED, Hlastala MP, Polissar NL, Glenn RW: Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of relative blood flow in severely injured lungs. *J Appl Physiol* 87 (1999) 2381
3. Lachmann B, Robertson B, Vogel J: In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 24 (1980) 231.

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

PARS-Inhibierung reduziert die Leukozyten/Endothelzell-Interaktion, Radikalenproduktion und Endothelzellschädigung in der Lunge während einer Endotoxinämie in vivo

R. Kieffmann¹, K. Heckel², M. Dörger², A. E.Goetz¹

¹ Klinik für Anaesthesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

² Institut für Chirurgische Forschung, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Fragestellung

Eine häufige Komplikation während einer systemischen Entzündungsreaktion ist der akute Lungenschaden. Hierbei kommt es in der Lunge zu einer Adhäsionsmolekül-vermittelten Interaktion von Leukozyten mit den Endothelzellen, Produktion von Proteasen und Radikalen, wie Superoxidanionen (O₂⁻), Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit, gebildet durch die Reaktion von O₂ und NO. Endothelzellschäden sowie die Entwicklung eines Lungenödems und Gasaustauschstörung sind die Folge (1; 2). Poly(ADP-ribose)-Synthetase (PARS) ist ein Proteinmodifizierendes Enzym und involviert in der Regulation der Expression zahlreicher Gene (3). Die Rolle der PARS bei der Genexpression von Adhäsionsmolekülen und der indu-

zierbaren NO-Synthase (iNOS) beim akuten Lungenschaden ist jedoch unklar. Ziel war es, den Einfluß der PARS-Inhibierung durch 3-Aminobenzamid (3-AB) auf die Adhäsionsmolekülexpression, Leukozyten/Endothelzell-Interaktion (L/E-I), Radikalenproduktion und Endothelzellschädigung in der Lunge während einer Endotoxin-induzierten systemischen Entzündungsreaktion zu untersuchen.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden Weiße-Neuseeländer-Kaninchen narkotisiert und druckgesteuert beatmet (FiO₂: 0,4). Die Makrohämodynamik wurde kontinuierlich registriert. Zur Quantifizierung der Mikrohämodynamik und L/E-I wurde ein transparentes

Fenster in die rechte Thoraxwand implantiert und die in vitro FITC-markierten Erythrozyten bzw. die in vivo Rhodamin 6G-markierten Leukozyten in subpleuralen Mikrogefäßen mittels Fluoreszenz-Videomikroskopie visualisiert. Die Mikrohämodynamik wurde gemessen als Erythrozytenfließgeschwindigkeit (v_{RBC}), die L/E-I als Anzahl adhärenter Leukozyten (st_{WBC}). Die Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 und der iNOS wurde mittels RT-PCR, Western-Blot und Immunhistochemie untersucht. Die NO- und Peroxynitrit-Produktion wurden mittels Grieff-Assay bzw. immunhistochemischer Detektion von Nitrotyrosin analysiert. Die Endothelzellschädigung und die sich daraus ergebende mikrovaskuläre Permeabilitätsstörung wurden elektronenmikroskopisch nach i.v. Applikation von Gold-markiertem Albumin untersucht. Die Tiere wurden vier Gruppen zugewiesen: 1. Kontrollgruppe (2 ml + 1 ml/(h·kgKG) 0,9% NaCl), 2. Endotoxin-Gruppe (100 µg + 20 µg/(h·kgKG) LPS; LPS von E.coli 0111:B4), 3. 3-AB-Gruppe (10 mg + 5 mg/(h·kgKG) 3-AB) und 4. Endotoxin + 3-AB-Gruppe (100 µg + 20 µg/(h·kgKG) LPS + 10 mg + 5 mg/(h·kgKG) 3-AB). Die Messungen wurden unter Ausgangsbedingung und zu den Zeitpunkten 2 und 4 Stunden nach i.v. Injektion von NaCl, LPS, 3-AB oder LPS + 3-AB durchgeführt. Werte sind angegeben als Mittelwert ± SEM, $p < 0.05$ vs. Kontrolle (ANOVA on ranks).

Ergebnisse

Der arterielle Mitteldruck (74 ± 3 mmHg) und V_{RBC} (Arteriolen: 1841 ± 85 µm/s, Venolen: 1849 ± 269 µm/s) blieben konstant und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Applikation von LPS resultierte in einem signifikanten Anstieg von st_{WBC} in Arteriolen (837 ± 104 mm²) und Venolen (1106 ± 242 mm²) bereits zum Zeitpunkt 2

Stunden im Vergleich zu den NaCl-behandelten Tieren (Arteriolen: 197 ± 78 mm², Venolen: 254 ± 58 mm²), wohingegen die Vorbehandlung der Tiere mit 3-AB den Endotoxin-induzierten Anstieg von st_{WBC} abschwächte (Arteriolen: 517 ± 152 mm², Venolen: 578 ± 108 mm²). In der Therapiegruppe konnte im Vergleich zur LPS-Gruppe auch eine Reduktion der Expression von ICAM-1 und iNOS, der Produktion von NO und Peroxynitrit und der Extravasation von Gold-markiertem Albumin nachgewiesen werden.

Interpretation

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß während einer Endotoxin-vermittelten systemischen Entzündungsreaktion die PARS-Inhibierung in der Lunge die Adhäsionsmolekülvermittelte Interaktion der Leukozyten mit dem Endothel, die iNOS-Expression und Radikalenbildung und konsekutiv die Endothelzellschädigung und Ödembildung reduziert.

Literatur

1. Haddad, I.Y., G. Pataki, P. Hu, C. Galliani, J.S. Beckman, and S. Matalon: Quantitation of nitrotyrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. *J.Clin.Invest.* 94 (1994) 2407-2413
2. Mulligan, M.S., M.J. Polley, R.J. Bayer, M.F. Nunn, J.C. Paulson, and P.A. Ward: Neutrophil-dependent acute lung injury. Requirement for P-selectin (GMP-140). *J. Clin. Invest.* 90 (1992) 1600-1607
3. Zingarelli, B., A.L. Salzman, and C. Szabo: Genetic disruption of poly (ADP-ribose) synthetase inhibits the expression of P-selectin and intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ.Res.* 83 (1998) 85-94.

Einfluß des biallelen Interleukin-6 Promotor-Polymorphismus (-174 G/C) auf die Prädisposition und den Verlauf einer Sepsis bei operativen Intensivpatienten

C. Raufhake¹, B. Schlüter², M. Erren², B. Driller¹, H. Schotte³, T. Maseizik⁴, H.B. Reith⁴, E. Berendes¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,

² Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,

³ Medizinische Klinik B, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

⁴ Klinik für Chirurgie, Universität Würzburg

Fragestellung

Das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) wird vermehrt im Rahmen einer Sepsis synthetisiert. Dabei korrelieren die Plasmakonzentrationen von IL-6 eng mit Schwere und Verlauf einer Sepsis (1, 3). Die IL-6-Synthese wird genetisch kontrolliert, wobei das Vorliegen einer Homozygotie für das G-Allel eines biallelen IL-6 Promotor-Polymorphismus (-174 G/C) bei gesunden Personen sowohl mit höheren IL-6-Plasmakonzentrationen als auch mit einer höheren Transkriptionsaktivität des IL-6-Genes assoziiert ist (2). Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluß dieses Polymorphismus auf die Prädisposition und den Verlauf einer Sepsis bei operativen Intensivpatienten zu untersuchen.

Methodik

Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden 97 operative Intensivtherapiepatienten in die Studie aufgenommen,

die nach großen chirurgischen Eingriffen oder schweren Traumen eine Sepsis entsprechend den Kriterien des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine von 1992 entwickelten. Als Kontrollgruppe wurden gesunde Erwachsene (n=297) genotypisiert. Die Genotypisierung des IL-6 Promotor-Polymorphismus wurde mittels einer allel-spezifischen Polymerase-Ketten-Reaktion durchgeführt. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von IL-6 erfolgte täglich und während septischer Krankheitsphasen zweistündlich mit einem Enzyme-linked Immunosorbent Assay.

Ergebnisse

Die Allel-Häufigkeit war bei den septischen Patienten (-174 G = 0.48) und den gesunden Probanden (-174 G = 0.56, odds ratio 0.80; 95% Konfidenz-Intervall 0.58 - 1.11) gleich verteilt. Die Genotypenverteilung war ebenfalls gleich bei septischen Patienten und gesunden Probanden ($\chi^2 = 1.78$;

Abstracts

$p=0.41$). Dieses gilt insbesondere auch für die Patienten, die eine schwere Sepsis entwickelten ($n=74$; $\chi^2=1.34$; $p=0.51$). Bei den septischen Patienten, die aufgrund eines Multiorganversagens verstarben ($n=39$), fanden sich signifikant weniger GG-Homozygote im Vergleich zu den Patienten, die eine Sepsis überlebten (4/39 vs. 18/58, Fisher's exact test $p=0.025$; odds ratio 0.25; 95% Konfidenzintervall 0.08 bis 0.82 für GG vs. alle anderen Genotypen). Die IL-6-Plasmakonzentrationen waren bei den Patienten, die verstarben, signifikant höher (641 pg/ml, 361-1475 pg/ml) als bei den Überlebenden (182 pg/ml, 137-316 pg/ml). Die IL-6-Plasmakonzentrationen während septischer Krankheitsphasen zeigten keine Abhängigkeit vom jeweiligen IL-6-Genotyp (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,33$).

Interpretation

Es ist unwahrscheinlich, daß das Vorliegen des IL-6 Promotor-Polymorphismus (-174 G/C) die Entwicklung einer Sepsis bei operativen Intensivpatienten begünstigt. Jedoch spricht die geringere Anzahl von GG-Homozygoten

unter den Verstorbenen dafür, daß bislang noch nicht identifizierte gekoppelte Genloci unabhängig von der IL-6 Plasmakonzentration einen Einfluß auf den Verlauf einer Sepsis haben.

Literatur

1. Calandra T, Gerain T, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP: High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis. Prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 91 (1991) 23
2. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P: The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 102 (1998) 1369
3. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37 (1999) 363.

Bakterielle DNA ist im Plasma von Patienten mit systemischer Entzündungsreaktion von unterschiedlichem Schweregrad erhöht

L. E. Lehmann, S. Klaschik, A. D. Raadts, L. Cremer, St. Schröder, Ch. Putensen, A. Hoefft, F. Stüber

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

Fragestellung

Bakterielle DNA ist ein Induktor von schwerer Entzündung und septischem Schock (1). Es konnte gezeigt werden, daß bakterielle DNA bei Patienten mit Sepsis nachweisbar ist (2). Hierfür wurden hochkonservierte Regionen bakterieller DNA (das Gen für 16S rRNA) qualitativ durch Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen. In dieser Untersuchung sollte geklärt werden, ob die Menge der nachgewiesenen bakteriellen DNA zwischen Gesunden, Patienten mit Sepsis und Patienten mit Multiorganandysfunktion (MODS) bei Sepsis (3) differenzieren kann. Als Kontrollparameter der Entzündungsaktivität wurde Interleukin-6 (IL-6) bestimmt. Darüberhinaus wurde untersucht, inwieweit ein quantitativer Zusammenhang zwischen bakterieller DNA und Procalcitonin (PCT) nachweisbar ist. Eine quantitative PCR zur Bestimmung von bakterieller DNA wurde neu entwickelt.

Methodik

Die auf Fluoreszenzsignalen basierte quantitative PCR wurde auf einem LightCycler (Roche) entwickelt. Das Amplifikat ist ein 140 bp großes Fragment aus dem hochkonservierten Anteil der mittleren Region des Gens der bakteriellen 16S rRNA. Genomische DNA von *Staphylococcus epidermidis* diente in entsprechender Verdünnung als Standard. Die rekombinant hergestellte DNA-Polymerase wurde vor der PCR durch das Restriktionsenzym MboI von bakterieller DNA dekontaminiert; MboI wurde anschließend hitzeinaktiviert. Die bakterielle DNA wurde aus EDTA Plasma mit Glycogen als Träger gewonnen (Gentra). PCT und IL-6 wurden mit kommerziellen Kits bestimmt (Brahms und Biosource). Es wurden 12 Patienten mit der Diagnose Sepsis und 25 Patienten mit MODS bei Sepsis in die Untersuchung eingeschlossen. Nach Diagnosestellung wurde bei allen Patienten über fünf Tage einmal täglich

Tabelle 1:

	Gesunde (Median) (Min - Max)	Sepsis (Median) (Min - Max)	MODS (Median) (Min - Max)
DNA (pg/ml)*	3,9 (0 - 9,8)	25,1 (0 - 377,2)	61,7 (0,1 - 1396)
PCT (ng/ml)*	0,1 (0 - 0,3)	0,4 (0,1 - 6,4)	1,9 (0,2 - 27,4)
IL-6 (ng/ml)*	4,5 (0 - 17)	91 (24 - 2965)	273 (9 - 4922)

* = $p < 0,05$ Unterschiede für die untersuchten Parameter (DNA, PCT, IL-6) zwischen den Gruppen signifikant

Plasma gewonnen. 10 gesunde Probanden dienten als Kontrolle. Die Ergebnisse sind in Median und Range angegeben, die statistische Auswertung erfolgte durch Kruskal-Wallis-H-Test und Spearman-Rho-Korrelation. Signifikanz wurde ab einem Niveau von $p < 0,05$ angenommen.

Ergebnisse

Durch quantitative "real-time"-PCR für freie bakterielle DNA wurde die freie bakterielle DNA bei 12 Patienten mit Sepsis, bei 25 Patienten mit MODS und bei 10 gesunden Probanden bestimmt. Untereinander unterschieden sich die drei Gruppen für die Parameter bakterielle DNA, IL-6 und PCT signifikant ($p < 0,05$, siehe Tab. 1). Bei zwar signifikanter Korrelation zwischen bakterieller DNA und PCT zeigte sich ein niedriger Korrelationskoeffizient von $R = 0,23$ ($p < 0,01$). Hinsichtlich des Überlebens ließ sich kein signifikanter Unterschied für die Menge von freier bakterieller DNA bestimmen.

Interpretation

Freie bakterielle 16S DNA ist im Plasma durch eine fluoreszenzbasierte "real-time"-PCR quantifizierbar. Hierbei kann die Menge der nachgewiesenen bakteriellen DNA zwischen

Gesunden, Patienten mit Sepsis und Patienten mit MODS differenzieren. Interessanterweise ließ sich bakterielle DNA auch im Plasma von gesunden Probanden nachweisen. Kein signifikanter Unterschied zwischen Überleben und Nichtüberleben konnte hinsichtlich der nachgewiesenen Menge bakterieller DNA gezeigt werden. Somit scheint sich bakterielle DNA nicht als prognostischer Marker, sondern eher als direkter Akutparameter einer generalisierten Entzündungsreaktion zu eignen. Weitere Studien müssen zeigen, ob bakterielle DNA ein Frühparameter für eine systemische Infektion von Patienten sein kann.

Literatur

1. Sparwasser T, Miethke T, Lipford G, Borschert K, Hacker H, Heeg K, Wagner H: Bacterial DNA causes septic shock. *Nature* 27 (1997) 386 (6623): 336-7
2. Cursons R, Jeyerajah, E, Sleigh. J: The use of polymerase chain reaction to detect septicemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 27 (5) (1999) 937-940
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 (6) (1992) 864-74.

Funktioneller Antagonismus zwischen Kohlenmonoxid und Endothelin-1 in der Lebermikrozirkulation nach hämorrhagischem Schock

H. Rensing¹, I. Bauer¹, B.H.J. Pannen², M. Paxian¹, R. Larsen¹, M. Bauer¹

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

² Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

Fragestellung

Die Entwicklung eines Parenchymschadens der Leber nach einem Ischämie/Reperfusionereignis scheint im wesentlichen von der Integrität der Mikrozirkulation abhängig zu sein. Charakteristisches Merkmal nach einem Ischämie/Reperfusionereignis der Leber ist eine ausgeprägte Zunahme der Perfusionsheterogenität. Dieses Phänomen kann bei erhaltenem Gesamtorganblutfluß zu funktionellen Shunts mit fokaler Ischämie führen. Mögliche Ursache der Perfusionsheterogenität könnte eine streßbedingte Induktion vasoaktiver Substanzen wie Endothelinen, Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO) sein. In früheren Untersuchungen konnten wir zeigen, daß es nach hämorrhagischem Schock sowohl zu einer ausgeprägten Zunahme der Perfusionsheterogenität der Leber als auch zur hepatozellulären Induktion des Streßproteins Hämoxigenase (HO)-1 kommt. HO-1 katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Hämabbau unter Bildung von Biliverdin, Eisen und CO. CO kann, ähnlich wie NO, über eine Aktivierung der Guanylatzyklase als Vasodilatator wirken. Blockade des Hämoxigenasestoffwechsels nach hämorrhagischem Schock führt zu einer Zunahme des Pfortaderdruckes bei gleichzeitiger Abnahme des Pfortaderflusses (1), was mit einer Zunahme des hepatozellulären Schadens einhergeht (2). Wir untersuchten daher, ob der beobachtete Anstieg des Pfortaderwiderstandes nach Blockade des Hämoxigenasestoffwechsels durch eine gleichzeitige Induktion des Vasokonstriktors ET-1 hervorgerufen wird.

Methodik

Nach Genehmigung durch die zuständige Behörde wurde bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten ($n=10$ /Gruppe) durch intraperitoneale Injektion von Pentobarbital eine Narkose eingeleitet. In dem verwendeten hämorrhagischen Schockmodell wurde durch raschen arteriellen Blutentzug der mittlere arterielle Druck auf 35-40 mmHg für 60 Minuten gesenkt. Die anschließende Volumentherapie erfolgte mittels Rückgabe von 60% des entnommenen Blutes und Vollelektrolytlösung (300% des entnommenen Blutvolumens in 2 Stunden). Im ersten Versuchsabschnitt erfolgte nach 6 Stunden Versuchsdauer eine mediane Laparotomie mit Anlage einer Flußmeßsonde an der Vena portae und Kanülierung der V. lienalis zur Messung des Pfortaderdruckes. In einer zweiten Versuchsgruppe wurde nach 6 Stunden Versuchsdauer eine mediane Laparotomie durchgeführt, die Leber ausgelagert und mittels intravitale Epifluoreszenzmikroskopie die Anzahl perfundierter Sinusoide (PS), der mittlere sinusoidale Durchmesser (Ds) und die mittlere Erythrozytenflußgeschwindigkeit (V_{ery}) bestimmt. Aus diesen Daten wurde der Perfusionsindex (PI) wie folgt berechnet: $PI = PS \cdot V_{ery} \cdot \pi \cdot (Ds/2)^2$. Nach einer 10-minütigen Ruhephase erfolgte die Gabe des nicht selektiven Endothelinantagonisten Bosentan (10 mg/kg i.v.) oder NaCl 0,9% als Kontrolle. Nach weiteren 10 Minuten erhielten alle Tiere Zinn-Protoporphyrin (SnPP)-IX (50 μ mol/kg i.v.), ein kompetitiver Hemmstoff des Hämoxigenasestoffwechsels. Anschließend erfolgte für weitere 30 Minuten die Registrierung aller Messparameter. Die Induktion von HO-1, iNOS

Abstracts

und ET-1 mRNA wurde mittels Northern Blot bzw. mittels RT-PCR analysiert. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels einfaktorierlicher Varianzanalyse (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Ergebnisse

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich auf transkriptionaler Ebene sowohl eine deutliche Induktion von ET-1 als auch von HO-1 nach hämorrhagischem Schock und 5 Stunden Volumentherapie (ET-1: $9,0 \pm 1,08$; HO-1: $5,9 \pm 0,28$ fache Induktion), während iNOS nicht induziert wurde. Zwischen den verschiedenen Schockgruppen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich entnommenen Blutvolumens, negativen Basenüberschusses zum Zeitpunkt des Schockendes und im Ausmaß der ET-1 und HO-1 Induktion zwischen den verschiedenen Schockgruppen. Der mittlere arterielle Druck (MAP) und das Herzzeitvolumen (HZV) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schockgruppen. Durch die Interventionen mit SnPP-IX und Bosentan kam es zu keinen signifikanten Änderungen von MAP und HZV. Nach Gabe von SnPP-IX zeigte sich eine signifikante Zunahme des maximalen Anstieges des Pfortaderwiderstandes verglichen mit scheinoperierten Kontrollen ($p < 0,05$). Nach vorheriger Gabe von Bosentan scheint dieser makrohämodynamische Effekt sich abzuschwächen ($p = 0,077$) (ΔPVR_{max} : Sham SnPP-IX $0,17 \pm 0,05$; Schock Vehikel SnPP-IX $0,57 \pm 0,15$; Schock Bosentan SnPP-IX $0,29 \pm 0,05$ [$\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$]). Die mikrohemodynamischen Auswirkungen der Blockade des HO-Stoffwechsels waren ausgeprägter, vereinbar mit einer intrahepatischen Bildung der Mediatoren. Nach hämorrhagischem Schock und Volumentherapie kam es zu einer ausgeprägten Abnahme der perfundierten Sinusoide verglichen mit scheinoperierten Kontrollen (Sham: $44,8 \pm 1,02/\text{mm}$; Schock $28,3 \pm 0,85/\text{mm}$). Gabe von SnPP-IX führte hierbei zu einer weiteren signifikanten Abnahme sowohl der Anzahl der perfundierten Sinusoide (Abb. 1) als auch des Perfusionsindex (Schock Vehikel SnPP-IX 0 min: $1512 \pm 107,2$ 10 min: $1000 \pm 133,6$ $p < 0,05$; Schock Bosentan SnPP-IX 0 min: $1337 \pm 163,9$ 10 min: $1483 \pm 158,6$ n.s. [$\mu\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mm}^{-1}$]) und wurde durch Vorbehandlung mit Bosentan verhindert.

Schlußfolgerungen

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß es nach hämorrhagischem Schock und Volumentherapie zu einer Induktion sowohl des funktionell bedeutsamen Vasodilatatorsystems HO-1/CO als auch des Vasokonstriktors ET-1 kommt. Im Gegensatz zur Endotoxinämie scheint beim hämorrhagi-

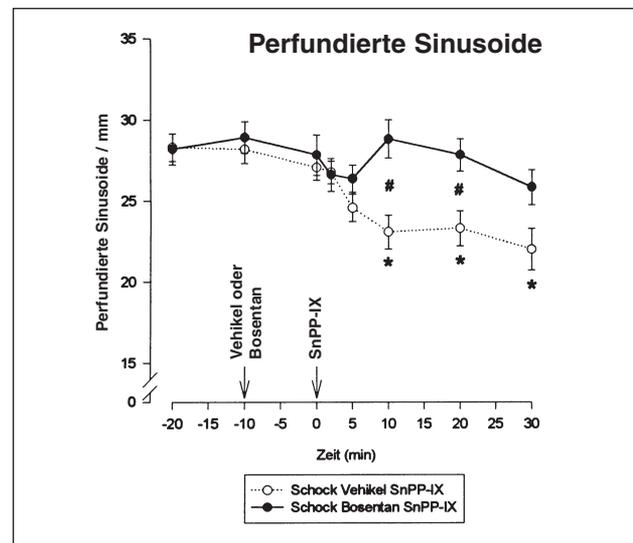


Abbildung 1: Anzahl der perfundierten Sinusoide pro mm nach hämorrhagischem Schock und 5 Stunden Volumentherapie.

* $p < 0,05$ verglichen mit dem Ausgangswert.

$p < 0,05$ verglichen mit Schock Vehikel Bosentan.

schen Schock die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase als streßinduzierbarer Vasodilatator von untergeordneter Bedeutung für die Blutflußregulation zu sein. Nach Blockade des Hämoxigenasestoffwechsels wird ein signifikanter Endothelintonus wirksam, der zu einer Verminderung der Leberperfusion insbesondere auf sinusoidalem Niveau führt. Nach hämorrhagischem Schock kommt es somit zu einem funktionellen Antagonismus zwischen dem Vasodilatatorsystem HO-1/CO und dem Vasokonstriktor ET-1.

Literatur

1. M. Bauer, B.H.J Pannen, I. Bauer, C. Herzog, G.A. Wanner, R. Hanselmann, J.X. Zhang, M.G. Clemens, R. Larsen: Evidence for a functional link between stress response and vascular control in hepatic portal circulation. *Am. J. Physiol.* 271 (1996) G929-G935
2. H. Rensing, I. Bauer, V. Datene, C. Pättau, B.H.J. Pannen, M. Bauer: Differential expression pattern of heme oxygenase-1/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* 27 (1999) 2766-2775.

Razemisches Ketamin, nicht aber S(+)-Ketamin, blockiert die ischämische Präkonditionierung des Kaninchenherzens in vivo

J. Fräßdorf¹, J. Müllenheim², B. Preckel¹, V. Thämer², W. Schlack¹

¹ Institut für Klinische Anaesthesiologie und

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

Fragestellung

Kurze vorgeschaltete Ischämieperioden schützen das Myokard gegenüber einer nachfolgenden längeren Ischämie (ischämische Präkonditionierung (PC)). PC ist der stärkste endogene Protektionsmechanismus des Herzens gegen die Folgen einer Myokardischämie. Für ATP-abhängige Kalium-

kanäle (K_{ATP}) wurde gezeigt, daß ihre Öffnung PC vermittelt ist. Razemisches Ketamin blockierte an isolierten Kardiomyozyten K_{ATP} (1) und hob den kardioprotektiven Effekt der PC an isolierten Rattenherzen auf (2). Die Blockade wurde in vitro durch das R(-)-Isomer verursacht (2). Verhindert razemisches Ketamin auch in klinisch relevanter Dosierung

in vivo die Kardioprotektion durch PC? Bleibt der protektive Effekt der PC bei der Verwendung von S(+)-Ketamin demgegenüber erhalten?

Material und Methode

37 α -Chloralose anästhesierte Weiße-Neuseeländer-Kaninchen wurden zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVD; Katheterspitzenmanometer) und des Herzzeitvolumens (HZV, Ultraschallflußmeßkopf) instrumentiert. Die Infarktgröße wurde an Herzscheiben planimetrisch nach Färbung mit Triphenyltetrazolium bestimmt. Alle Kaninchen wurden einer 30minütigen Koronarokklusion und einer anschließenden 2stündigen Reperfusion unterzogen. Die Herzen der Kontrolltiere (KON; n = 10) wurden nicht präkonditioniert. PC wurde durch eine 5minütige Koronarokklusion gefolgt von einer 10minütigen Reperfusion unmittelbar vor der 30minütigen Ischämie induziert (Präkonditionierungsgruppe (PRÄ; n = 10)). In den beiden Ketamingruppen wurden 10 mg/kg Körpergewicht racemisches Ketamin (RK; n = 9) bzw. S(+)-Ketamin (SK; n = 8) 5 Min. vor der präkonditionierenden Ischämie gegeben. Statistik: Varianzanalyse, Dunnett's Test als post-hoc Test mit PRÄ als Bezugsgruppe. Alle Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.

Ergebnisse

In allen vier Gruppen waren die hämodynamischen Werte unter Ausgangsbedingungen gleich (Herzfrequenz (HF): 261 ± 27 Schläge/min, LVD: 107 ± 11 mmHg, HZV: 180 ± 27 ml/min). Nach 2stündiger Reperfusion fielen die HF, der LVD und das HZV in allen drei Gruppen vergleichbar ($P = 0,247-0,969$ vs. PRÄ) ab (HF um $14 \pm 2\%$; $P < 0,01$ vs. Ausgangswert, LVD um $25 \pm 3\%$; $P < 0,01$ vs. Ausgangswert, HZV um $17 \pm 3\%$; $P < 0,01$ vs. Ausgangswert). PC senkte die Infarktgröße von $44 \pm 16\%$ (KON) auf $24 \pm 17\%$ (PRÄ) ($P = 0,02$) des Risikogebietes. Racemisches Ketamin blockierte den protektiven Effekt der PC ($45 \pm 19\%$ (RK); $P = 0,02$ vs. PRÄ), wohingegen S(+)-Ketamin keinen Einfluß auf PC hatte ($25 \pm 11\%$ (SK); $P = 1,0$ vs. PRÄ).

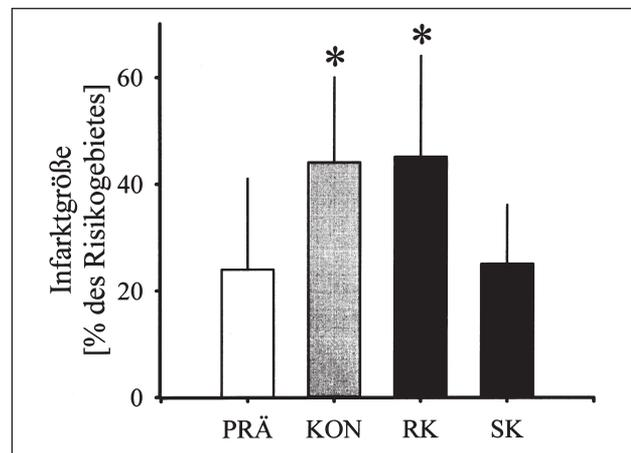


Abbildung 1: Infarktgröße in Prozent des Risikogebietes (MW \pm SD; * $P < 0,05$ versus PRÄ).

Interpretation

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Bolusgabe racemischen Ketamins den kardioprotektiven Effekt der ischämischen Präkonditionierung am Kaninchenherzen in vivo vollständig blockiert, während unter S(+)-Ketamin die kardioprotektive Wirkung der PC erhalten bleibt. Demnach könnte die Verwendung von S(+)-Ketamin in klinischen Situationen, in denen mit Myokardischämien gerechnet werden muß, gegenüber der von racemischem Ketamin von Vorteil sein.

Literatur

- Ko SH, Lee SK, Han YJ, Choe H, Kwak YG, Chae SW, Cho KP, Song HS: Blockade of myocardial ATP-sensitive potassium channels by Ketamine. *Anesthesiology* 87 (1997) 68-74
- Müllenheim J, Moloschavij A, Preckel B, Thämer V, Schlack W: Blockade of ischaemic preconditioning by ketamine is enantiomer specific. *Br. J. Anaesth.* 82 (1999) Suppl 1:57.

Schätzung der linksventrikulären Druck-Flächen-Relation mittels kontinuierlicher Doppler-Messungen des Carotis-Blutflusses

J. Broscheit¹, C.-A. Greim¹, M. Kessler², A. Mittnacht¹, N. Roewer¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und

² Institut für Angewandte Mathematik, Universität Würzburg

Fragestellung

Die linksventrikuläre (LV) Kontraktilität wird durch die Verschiebung der LV Druck-Volumenrelation (PV-Relation) unter akuter Vorlastsenkung anhand der LV Elastanz (E_{es}) charakterisiert (1). Die PV-Relation kann anhand kontinuierlich ermittelter Meßwerte der LV Querschnittsfläche und des LV Drucks geschätzt werden, wobei die Fläche als echokardiographischer Index für das LV Volumen steht (2). Es wurde geprüft, ob der LV Druck durch die in der A. carotis interna gemessene Flußgeschwindigkeit substituiert werden kann und die so erhaltene Geschwindigkeits-Flächen-Relation definierte Änderungen der LV Kontraktilität ebenso widerspiegelt wie die Druck-Flächen-Relation. Ziel der Untersuchung war es, diese ekstrakardiale Meßtechnik zur Bestimmung der LV Kontraktilität zu validieren.

Methodik

Mit Zustimmung der Tierschutzkommission wurden 8 Göttinger Miniaturschweine unter Frischgaszufuhr von 3 l/min mit einem Gemisch aus O_2 und N_2O ($F_iO_2 = 0,35$) über einen endotrachealen Tubus kontrolliert beatmet und mit i.v.-appliziertem Piritramid (0,5 mg/kg/h), Midazolam (0,6 mg/kg/h) und Pancuronium (0,4 mg/kg/h) narkotisiert. Die Herz-Kreislauf- und Beatmungsüberwachung erfolgte mittels EKG, invasiver Blutdruckmessung über die A. femoralis, Pulsoxymetrie, Kapnometrie und arterieller Gasanalysen. Kontinuierliche Messungen des arteriellen und des zentralvenösen Blutdruckes wurden mittels flüssigkeitsgefüllter Katheter in der A. femoralis und der V. cava inferior durchgeführt. Für pharmakologische Interventionen wurde über die V. jugularis interna ein zusätzlicher Katheter eingeführt. Die Geschwindigkeitsmessung des Blutflusses in

Abstracts

Tabelle 1: Steigungsfaktoren der Elastanzgeraden für die PA -, PaA -, FA - Relation.

No	PA - Relation			PaA-Relation			FA - Relation		
	Kontrolle	Halothan	Δ (%)	Kontrolle	Halothan	Δ (%)	Kontrolle	Halothan	Δ (%)
1	X	25,8	-	X	33,9	-	2,3	1,1	52,2
2	49,3	15,9	67,7	37,5	14,6	61,1	2,1	0,6	71,4
3	X	37,7	-	X	32,0	-	2,0	1,6	20,0
4	51,4	18,0	65,0	53,6	17,1	68,1	4,8	1,3	72,9
5	36,2	20,4	43,6	38,9	22,5	42,2	2,1	0,8	61,9
6	59,6	45,0	24,5	64,8	31,3	51,7	2,9	1,6	44,8
7	106,1	85,0	19,9	56,1	65,1	-16,0	1,7	1,6	5,9
8	57,6	28,0	51,4	44,4	22,8	48,6	1,2	0,8	33,3
Mean \pm SD	60,0 \pm 24,0	34,5 \pm 22,7	45,4 \pm 20,0*	49,2 \pm 10,8	29,9 \pm 15,9	42,6 \pm 30,2*	2,4 \pm 1,1	1,2 \pm 0,4	45,3 \pm 24,2*

X = kein Messwert, Δ = Abnahme der Steigung in Prozent, * = Vorzeichentest $p < 0,05$

der A. carotis interna erfolgte mit einer U-förmigen Schallsonde, die um das freipräparierte Gefäß gelegt wurde. Über eine mediane Sternotomie wurden eine Schrittmacherelektrode extern am rechten Vorhof positioniert, ein elektromagnetischer Flußmesser zur kontinuierlichen Messung des Schlagvolumens um die Aortenwurzel gelegt und ein Tourniquet zur akuten Vorlastsenkung durch Okklusion um die V. cava inferior geschlungen. Anschließend wurde ein Microtip-Katheter über den Apex in das LV Cavum eingeführt. Zur echokardiographischen Darstellung der midpapillären kurzen Achse wurde eine 5-MHz-Schallsonde am linken Ventrikel fixiert. Datenaquisition: Kontinuierlich erfaßt wurden die LV Querschnittsfläche (A), der LV Druck (P), der Blutdruck in der A. femoralis (Pa) und die Carotis-Flußgeschwindigkeit (F). Diese Daten wurden rechnergestützt und EKG-gesteuert zusammengeführt und damit online LV Arbeitsdiagramme aus der PA-, der FA- und der PaA-Relation erzeugt. Die LV Elastanz wurde durch kurzfristige Okklusion der V. cava inferior als lineare Regressionsgerade der endsystolischen Datenpaare E_{\max} ermittelt. Diese wurden rechnergestützt mit einer Geraden bestimmt, die ausgehend vom Nullpunkt des Achsenkreuzes das Schleifendiagramm mit maximaler Steigung tangential berührte (3). Ermittelt wurden die Elastanzgeraden 1.) in der Ausgangslage und 2.) unter 1,0 Vol% insp. Halothan. Statistik: Die Richtung der Veränderung wurde mit dem Vorzeichentest auf Signifikanz ($p < 0,05$) geprüft.

Ergebnisse

In 92% der Okklusionsmanöver ließen sich Elastanzgeraden für die endsystolischen PA-, FA- und PaA-Relationen herleiten. In der Ausgangslage konnten alle Schleifendiagramme mittels Korrekturfaktoren für die lineare Skalierung der P-, F- und Pa-Werte angeglichen werden (Abb. 1). Unter Halothan nahm die Steigung der Elastanzgeraden aller drei Relationen signifikant ab (Tab. 1): PA-Relation um 45%, FA-Relation um 45% und PaA-Relation um 43%.

Interpretation

Mit den Doppler-Messungen der Blutflußgeschwindigkeit in der A. carotis interna kann ebenso wie mit LV Druckmessungen ein Maß für die Elastanz des linken Ventrikels ermittelt werden. Änderungen der Kontraktilität werden mit die-

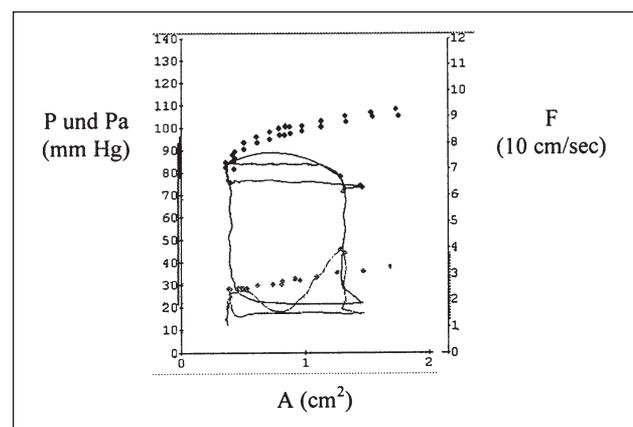


Abbildung 1: Die Originalabbildung zeigt die Schleifendiagramme der linksventrikulären Druck-Flächen-Relation (PA-Relation), der femoroarteriellen Druck-Flächen-Relation (PaA-Relation) und der Carotis interna-Flußgeschwindigkeits-Flächen-Relation (FA-Relation). Die endsystolischen Datenpaare der FA-Relation (unten) liegen im Verlauf unter akuter Vorlastsenkung ebenso wie die der PA-Relation (oben) und die der PaA-Relation (Mitte) annähernd auf einer Geraden, deren Steigung ein Maß für die Kontraktilität ist¹.

sem Verfahren gleichsinnig zu der LV Druck-Volumen-Relation angezeigt. Im Gegensatz zu einer intraventrikulären oder intraarteriellen Druckmessung lassen sich Flußmessungen an der A. Carotis zu einer nicht-invasiven Bestimmung der Kontraktilität nutzen.

Literatur

1. Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, et al.: End-systolic pressure-volume ratio: a new index of contractility. Am J Cardiol 40 (1977) 748-753
2. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, et al.: Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility. Circulation 76 (1987) 1422-1436
3. Gorcsan J, Denault A, Mandarino WA, et al.: Left ventricular pressure-volume relations with transoesophageal echocardiographic automated border detection: Comparison with the conductance catheter technique. Am Heart J 131 (1995) 544-552.

Xenon-Anästhesie: Regionale myokardiale Effekte und Einfluß auf die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz im Tierversuch*

B. Preckel¹, H. Rütten², D. Ebel¹, J. Müllenheim³, V. Thämer³, W. Schlack¹

¹ Institut für Klinische Anaesthesiologie und

³ Institut für Herz-Kreislaufphysiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

² Indikationsgruppe Herz-Kreislauf, Aventis Pharma, Frankfurt/Main

Fragestellung

In orientierenden Untersuchungen an Patienten (Echokardiographie) konnten während Xenon-Anästhesie keine wesentlichen globalen hämodynamischen Veränderungen festgestellt werden (1). Unbekannt ist dagegen, wie Xenon auf die regionale Myokardfunktion wirkt. Wir untersuchten daher im ersten Teil der Studie den direkten Einfluß von Xenon bei ausschließlich regionaler Gabe auf gesundes Myokard des Hundes. Über den Einfluß von Xenon bei Herzinsuffizienz liegen nur Daten für eine Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie vor (2). Im zweiten Teil der Studie untersuchten wir die hämodynamischen Veränderungen während Xenon-Anästhesie bei Kaninchen mit chronisch-ischämischer Herzinsuffizienz.

Methodik

Nach Genehmigung der Studie durch die Aufsichtsbehörde wurden 8 anästhesierte Hunde (Midazolam/Piritramid) thorakotomiert und instrumentiert zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVD), des dP/dt, des Herzzeitvolumens (HZV) sowie der Blutflüsse im Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX). Die regionale myokardiale Funktion wurde mittels Sonomikrometrie im RIVA- und im RCX-abhängigen Myokard bestimmt (systolische Wandverdickung (sWT), mittlere Geschwindigkeit der Wandverdickung (WTmv)). Es wurde ein Bypass von der Arteria carotis auf den RIVA gelegt (druckkonstante Perfusion, 80 mmHg) und über einen integrierten Membranoxygenator 50% bzw. 70% Xenon ausschließlich in das vom RIVA perfundierte Myokard gegeben.

Hämodynamische Effekte von 70% Xenon wurden an 6 herzinsuffizienten anästhesierten Kaninchen (Ketanest/Propofol) 9 Wochen nach einer Koronarligatur echokardiographisch bei geschlossenem Thorax bestimmt (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVedD), prozentuale Querachsenverkürzung (FS), zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit (VcF), Ejektionsfraktion (EF)). Die Tiere wurden anschließend thorakotomiert und erneut der Effekt von 70% Xenon nach Instrumentierung zur invasiven Messung des LVD, des dP/dt und des HZV bei geöffnetem Thorax untersucht. Statistik: Student's t-test für gepaarte Stichproben, MW±SEM.

Ergebnisse

50% Xenon hatte keinen signifikanten Einfluß auf die regionale Myokardfunktion (sWT: 22,6±2,6 vs. 22,1±2,5%; WTmv: 11,8±1,8 vs. 11,4±1,7 mm/s, p = 0,15-0,25), während sich unter 70% Xenon eine Abnahme der Kontraktilität im RIVA-abhängigen Myokard zeigte (sWT: von 20,5±2,9 auf 19,2±2,9%; WTmv: von 10,5±1,8 auf 9,7±1,7 mm/s, beide p<0,05). Xenon hatte in beiden Konzentrationen keinen Einfluß auf den Blutfluß im RIVA. Die regionale Xenon-Gabe führte zu keinen Veränderungen der regionalen Funktion in der Kontrollwand und der globalen Hämodynamik (LVD, dP/dt, HZV, Abb. 1).

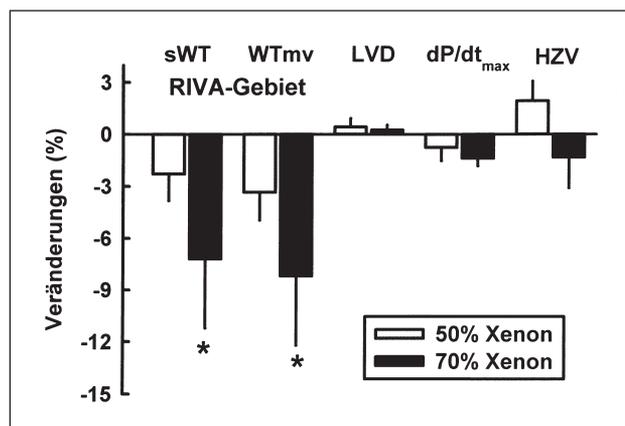


Abbildung 1: Veränderungen (% des Ausgangswertes, Mittelwert ± Standardfehler, n = 8) der regionalen Wandfunktion und der globalen Hämodynamik während regionaler Xenon-Applikation. sWT = systolische Wandverdickung, WTmv = mittlere Geschwindigkeit der systolischen Wandverdickung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, LVD = linksventrikulärer Spitzendruck, dP/dt_{max} = maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, HZV = Herzzeitvolumen.

Die Kaninchen entwickelten 9 Wochen nach der Koronarligatur eine chronische Herzinsuffizienz (Zunahme des LVedD: 1,35±0,02 auf 1,74±0,05 cm; Abnahme der EF: 78,9±1,7 auf 68,3±6,1%; Abnahme der FS: 40,6±1,2 auf 32,7±3,3 %; Abnahme der VcF: 3,21±0,22 auf 2,02±0,20 circ/s, alle P<0,05). Die Inhalation von 70% Xenon bewirkte keine hämodynamischen Veränderungen bei geschlossenem Thorax (LVedD: 1,74±0,05 vs. 1,72±0,04 cm; EF: 68,3±6,1 vs. 70,5±5,5%; FS: 32,7±3,3 vs. 34,3±3,0%; VcF: 2,02±0,20 vs. 2,2±0,16 circ/s, P = 0,3-0,6). Nach invasiver Instrumentierung konnte jedoch eine geringe Abnahme des LVD (von 91±6 auf 84±6 mmHg), des dP/dt_{max} (von 3173±174 auf 2734±302 mmHg/s), und des HZV (von 280±24 auf 267±24 ml/min, alle P<0,05) durch 70% Xenon beobachtet werden.

Interpretation

Wir konnten erstmals zeigen, daß 70% Xenon eine negativ inotrope Wirkung sowohl auf das gesunde Myokard als auch bei chronisch-ischämischer Herzinsuffizienz besitzt. Das geringe Ausmaß der negativen Inotropie erklärt, warum dieser Effekt in bisherigen Untersuchungen der globalen Hämodynamik nicht nachgewiesen werden konnte. Im Unterschied zu anderen Anästhetika erscheinen die hämodynamischen Wirkungen von Xenon jedoch vergleichsweise unbedeutend. Xenon könnte daher ein geeignetes Anästhetikum besonders auch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sein.

* Der Erstautor ist zusammen mit Frau Dr. C. Nau Gewinner des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.

Abstracts

Literatur

1. Luttropp HH, Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O: Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler

sonography study. *Anaesthesia* 48 (1993) 1045-1049

2. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, Georgieff M, Warltier DC: Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89 (1998) 1166-1173.

Störung der autonomen Kreislaufkontrolle während Propofolanästhesie

C. Keyl¹, A. Schneider¹, M. Dambacher³, U. Wegenhorst¹, M. Ingenlath¹,
M. Gruber¹, L. Bernardi²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Regensburg

² Clinica Medica I, Università di Pavia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico S. Matteo, Pavia

³ Fraunhofer IPM, Freiburg

Fragestellung

Propofol kann ausgeprägte kreislaufdepressive Nebenwirkungen aufweisen, wofür Störungen der autonomen Kreislaufregulation verantwortlich gemacht werden. Ziel der vorliegenden Studie war es, mittels spektralanalytischer Methoden erstmalig die dynamische Regulation von Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Beeinflussung des peripheren Barorezeptorreflexes durch Propofol zu untersuchen.

Ausmaß den respiratorischen RR-Intervallschwingungen mit 0,25 Hz entsprachen. Die Stimulation der Barorezeptoren mit 0,1 Hz verursachte zusätzlich ausgeprägte Schwingungen des Blutdrucks.

Methodik

Die Studie wurde mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission und schriftlicher Einverständniserklärung an 20 ASA-1-Patienten (Alter 37±6,6 J), die sich einer lumbalen Bandscheibenoperation unterzogen, und an 20 demographisch vergleichbaren Kontrollpersonen (Alter 34±4,0 J) durchgeführt. Es wurden 3minütige Aufzeichnungen von EKG (Sirecust 302D, Siemens, Erlangen), Blutdruck (Finapres, Ohmeda, Louisville) und Atmung (Induktionsplethysmographie) ohne und mit zyklischer Stimulation beider Karotissinus (Applikation eines sinusoidalen Unterdrucks zwischen 0 und -30 mm Hg über eine Halsmanschette) vorgenommen. Bei einer kontrollierten Atemfrequenz von 0,25 Hz wurde die Barorezeptorstimulation mit 0,2 Hz (Barorezeptorreflex nahezu ausschließlich durch vagale Efferenzen vermittelt) und 0,1 Hz (Barorezeptorreflex durch vagale und sympathische Efferenzen vermittelt) durchgeführt (1, 2). Messungen wurden in der Kontrollgruppe im Wachzustand, in der Patientengruppe zwanzig Minuten nach Narkoseeinleitung (Propofol 2,5 mg/kg i.v., gefolgt von 0,1 mg/kg/min i.v., Relaxierung mit Vecuronium 0,1 mg/kg i.v., Intubation und Normoventilation mit einem O₂/Luftgemisch, F_iO₂ 0,4, I:E von 1:1) vorgenommen. Mittels diskreter Fourieranalyse wurden die Spektren von RR-Intervallen, systolischem und diastolischem Blutdruck (SBD, DBD) berechnet und die Fläche unter der Kurve für die interessierenden Frequenzbereiche ermittelt. Die Beziehung zwischen diesen Parametern, dem Atemsignal und der Barorezeptorstimulation wurde mit Hilfe von Kohärenzfunktionen und Frequenzübertragungsfunktionen untersucht. Die statistische Analyse folgte nach Prüfung auf Normalverteilung mittels Varianzanalyse für Meßwiederholungen, t-Test, oder Mann-Whitney-U-Test.

Während Narkose (Propofolplasmaspiegel 1609±432 ng/ml) traten mit und ohne Barorezeptorstimulation niederfrequente Schwingungen von Blutdruck und RR-Intervallen mit einer Frequenz von 0,055±0,012 Hz auf. Während Anästhesie war die barorezeptorvermittelte Antwort der RR-Intervalle während 0,2 Hz-Stimulation signifikant ($p < 0,01$) eingeschränkt (Median des Betrags der Übertragungsfunktion zwischen appliziertem Unterdruck und Schwingung der RR-Intervalle auf 3% des Kontrollwertes reduziert). Die barorezeptorvermittelte Schwingung des Blutdrucks war bei Stimulation mit 0,1 Hz signifikant ($p < 0,01$) auf 26% (SBD) und 44% (DBD) reduziert. Hinzu kam eine Zunahme der Phasenverschiebung zwischen Barorezeptorstimulation und Schwingungen des DBD von $1,21 \pm 0,56$ rad auf $2,06 \pm 1,45$ rad ($p < 0,05$).

Interpretation

- 1) Während Propofolanästhesie ist die vagal vermittelte Herzfrequenzantwort auf periphere Barorezeptorstimulation deutlich reduziert.
- 2) Zusätzlich ist die dynamische barorezeptorvermittelte Blutdruckregulation eingeschränkt.
- 3) Unter Propofol kommt es zu irregulären niederfrequenten Schwingungen von Blutdruck und Herzfrequenz. Solche ungedämpften Schwingungen sind typisch für das instabile Verhalten eines Regelkreises (3) und zeigen eine Destabilisierung der Kreislaufkontrolle durch Propofol an. Die beobachteten Störungen des Barorezeptorregelkreises können zu diesem Phänomen beitragen.

Literatur

1. Saul JP, Berger RD, Albrecht P, Stein SP, Chen MH, Cohen RJ: Transfer analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991; 261: H1231-H1245
2. Bernardi L, Hayoz D, Wenzel R, Passino C, Calciati A, Weber R, Noll G: Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control. *Am J Physiol* 1997; 273: H1867-H1878
3. Mackey MC, Glass L: Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science* 1977; 197: 287-289.

Ergebnisse

Die Stimulation der Barorezeptoren mit 0,2 Hz erzeugte im Wachzustand Oszillationen der RR-Intervalle, die in ihrem

Einfluß einer Stellatumblockade auf die Ventrikelfunktion bei Herzinsuffizienz

D. Obal¹, B. Preckel¹, J. Müllenheim², V. Thämer², W. Schlack¹

¹ Institut für Klinische Anästhesiologie und

² Institut für Physiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Fragestellung

Eine linksseitige Stellatumblockade (liSB) geht mit einer sympathischen Denervierung der Posterobasalwand (HW) des linken Ventrikels (LV) einher. Sowohl beim narkotisierten Hund (1) als auch bei herzgesunden Menschen (2) führte eine liSB zu einer geringen Beeinträchtigung vorwiegend der diastolischen Ventrikelfunktion. Die Veränderungen lagen jedoch innerhalb der Kompensationsbreite des Herzens, so daß das Herzzeitvolumen (HZV) nicht beeinträchtigt war. Bei Herzinsuffizienz wird die LV-Funktion durch einen hohen Sympathikonus gestützt. Es wurde deshalb die These geprüft, daß die mit einer linksseitigen Stellatumblockade einhergehende Sympathikusdenervierung der HW eine zusätzliche globale Funktionsbeeinträchtigung des insuffizienten linken Ventrikels hervorruft.

Methodik

Mit Genehmigung der Aufsichtsbehörde wurden bei acht chronisch instrumentierten Hunden der linksventrikuläre Druck (LVD, Königsbergtransducer), das HZV (Ultraschallflußkopf) sowie die myokardialen Segmentlängen (SL) in der anteroapikalen Wand (VW) als auch in der HW (Sonomikrometrie) gemessen. Als Variable der linksventrikulären kontraktilen Funktion und der LV-Relaxation wurde die maximale Geschwindigkeit des LV-Druckanstiegs (dP/dt_{max}) und des LV-Druckabfalls (dP/dt_{min}) bestimmt. Die mittlere Verkürzungsgeschwindigkeit der SL (SLMV) sowie die prozentuale Verkürzung der SL während der Systole (SLES%) dienten als Variablen der regionalen Myokardfunktion. Nach acht bis zwölf Wochen kontinuierlicher Vorhofstimulation (240 Schläge pro Minute) wiesen die Hunde eine schrittmacherinduzierte Herzinsuffizienz auf, wobei der LVD um 21 mmHg auf 106 ± 17 mmHg (Mittelwert \pm Standardabweichung, $P=0,01$), dP/dt_{max} um 1571 mmHg/s auf 1875 ± 510 mmHg/s ($P=0,02$) und das HZV um $0,7$ l/min auf $2,6 \pm 1,0$ l/min ($P=0,10$) abfielen. Der LV enddiastolische Druck stieg von $8,6 \pm 4,0$ mmHg auf $21,2 \pm 5,7$ mmHg ($P=0,0006$). Nach Injektion von 5 ml Lidocain (1%) über einen in der Loge des linken Ganglion stellatum implantierten Katheters wurde die Effektivität der liSB anhand eines Temperaturanstiegs im linken Vorderlauf und des Auftretens eines linksseitigen Horner-Syndroms verifiziert. Änderungen der Hämodynamik vor und nach Induktion der Herzinsuffizienz sowie vor und zehn Minuten nach liSB wurden mit dem paarigen t-Test statistisch analysiert.

Ergebnisse

Unter den Bedingungen der Herzinsuffizienz kam es zu keiner gerichteten Änderung der Funktionsvariablen in der

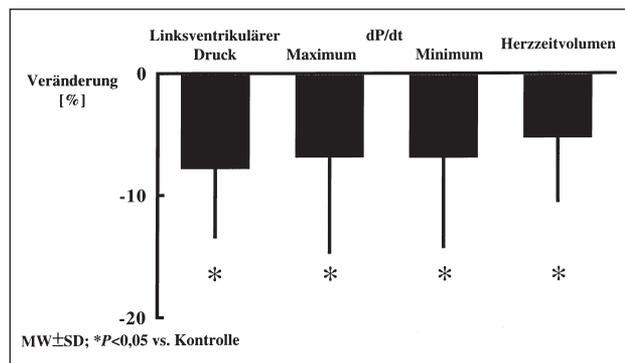


Abbildung 1: Prozentuale Veränderung der globalen LV-Funktion nach linksseitiger Stellatumblockade (MW \pm SD; * $P < 0,05$ vs. Ausgangswert). LVD, linksventrikulärer Druck; maximale Geschwindigkeit des LV-Druckanstiegs (dP/dt_{max}) und des LV-Druckabfalls (dP/dt_{min}); HZV, Herzzeitvolumen.

VW (SLES% von $12,1 \pm 4,7\%$ auf $11,77 \pm 5,5\%$ ($P=0,76$) und SLMV von $8,1 \pm 4,0$ mm/s auf $7,6 \pm 4,1$ mm/s ($P=0,35$)), während es in der HW zu einer signifikanten Abnahme der Funktion kam (SLES% von $12,6 \pm 4,2\%$ auf $11,3 \pm 4,4\%$ ($P=0,03$) und SLMV von $8,0 \pm 3,8$ mm/s auf $6,9 \pm 3,4$ mm/s ($P=0,02$)). Bei allen Hunden kam es nach liSB zu einer geringen Abnahme von LVD, dP/dt_{max} , dP/dt_{min} und HZV, während der systemische Gefäßwiderstand unverändert blieb ($P=0,86$).

Interpretation

Eine liSB führte bei einer durch Vorhofstimulation induzierten Herzinsuffizienz bei wachen Hunden nur in der HW zu einer Reduktion der Myokardfunktion. Es resultierte eine zwar statistisch signifikante aber nur geringgradige zusätzliche Einschränkung der globalen LV-Funktion.

Mit Unterstützung der DFG (Schl 448/2-1).

Literatur

- Schlack W, Schäfer S, Thämer V: Left stellate ganglion block impairs left ventricular function. *Anesth.Analg.* 79 (1994) 1082-1088
- Schlack W, Dinter W.: Haemodynamic effects of a left stellate ganglion block in ASA 1 patients. An echocardiographic study. *Eur.J.Anaesthesiol.* 17 (2000) 79-85.

Enterales Naloxon zur Prophylaxe einer opioidinduzierten Darmmotilitätsstörung bei analgosedierten Intensivpatienten

W. Meißner, B. Estel, K. Sindermann, M. Brauer, K. Reinhart

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Fragestellung

Motilitätsstörungen des Magendarmtraktes in der Intensivmedizin sind häufig und können zu bakterieller Translokation, verspäteter enteraler Ernährung und verlängerter Liegedauer führen. Das häufig zur Analgosedierung von Intensivpatienten eingesetzte Opioid Fentanyl kann zu einer Verminderung der gastrointestinalen Motilität beitragen (1). Bei Patienten mit einer oralen Opioidtherapie konnte oral appliziertes Naloxon die Stuhlfrequenz von 35% auf 60% erhöhen und die laxanzpflichtigen Tage von 100% auf 57% reduzieren (2). In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich eine enterale Naloxongabe bei Fentanyl-analgesierten Patienten ebenfalls zur Prophylaxe einer opioidassoziierten Darmmotilitätsstörung eignet.

Methodik

Beatmungspflichtige Patienten der Intensivstation, die mit einer Kombination aus Fentanyl und DHB analgosediert wurden und keine Erkrankungen, Verletzungen oder Operationen des Magendarmtraktes hatten, wurden doppelblind und randomisiert entweder mit 4 x 8 mg/d Naloxon oder Placebo per Magensonde behandelt, solange eine Fentanylgabe erfolgte. Patienten, die weniger als 72 Stunden Fentanyl erhielten, wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Beide Gruppen erhielten eine Basistherapie mit Einläufen, darüber hinaus wurde eine intravenöse Parasympathikusstimulation mit Prostigmin nach klinischer Einschätzung des behandelnden Arztes eingesetzt. Primäres Zielkriterium war der Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs. Als sekundäre Zielkriterien wurden Opioid- und Katecholaminbedarf, Refluxmenge, Zeitdauer von Ventilation und Intensivbehandlung verglichen. Zur Überprüfung der Unterschiede auf statistische Signifikanz wurde der Mann-Whitney-Test herangezogen.

Ergebnisse

Es wurden 80 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 53 die Auswertungskriterien erfüllten. Der erste Stuhlgang erfolgte im Mittel in der Naloxongruppe (n=24) nach 70,7 Stunden, in der Placebogruppe (n=29) nach 72

Stunden. Diese Werte unterschieden sich ebensowenig wie der Opioid- und Katecholaminbedarf. Die Patienten der Placebogruppe erhielten signifikant häufiger Parasympathomimetika als die Naloxongruppe (Parasympathikusstimulationen/d: $0,64 \pm 0,7$ vs. $0,34 \pm 0,53$) und hatten eine signifikant höhere Refluxrate (Durchschnittswert der ersten sechs Tage: 264 ± 139 ml vs. 112 ± 72 ml). Die Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer zeigte einen Trend zugunsten der Naloxongruppe.

Interpretation

Möglicherweise spielen in der Frühphase einer Intensivbehandlung neben anderen motilitätshemmenden Faktoren Opioide nur eine geringe motilitätsmindernde Rolle, so daß sich eine enterale Opioidantagonisierung nicht auf den Zeitpunkt des ersten Stuhlgangs auswirken kann. Die Verringerung der Refluxmenge und der Häufigkeit einer intravenösen pharmakologischen Darmstimulation bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraumes deuten jedoch daraufhin, daß bei länger andauernder Opioidbehandlung die enterale Naloxonapplikation in der Lage sein könnte, die Darmmotilität zu steigern. Die zentrale Fentanylwirkung scheint dadurch nicht nennenswert beeinflußt zu werden, da sich Sedierungs- und Katecholaminbedarf beider Gruppen nicht unterscheiden. Ob die selektive enterale Naloxongabe bei opioidanalgesierten Intensivpatienten sich auch auf outcome-Kriterien, wie Inzidenz von Komplikationen (Ileus, Pneumonie) oder die Intensivbehandlungsdauer auswirken, muß an einer größeren Zahl von Patienten untersucht werden.

Literatur

- 1) Freye E, Knüfermann V: Keine Hemmung der intestinalen Motilität nach Ketamin-/Midazolamnarkose. Anaesthesist 43 (1994) 87-91
- 2) Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Dohrn B, Reinhart K: Oral naloxone in opioid-associated constipation: An intraindividually controlled study. Br J Anaesth (Suppl.1) 80 (1998) 178.

Beeinflussung hypophysärer und zentralnervöser Proopiomelanocortin-Systeme durch postoperative Schmerzbelastung

R. Matejec¹, H. Harbach¹, R. Ruwoldt¹, G. Hempelmann¹, H. Teschemacher²

¹ Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

² Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Fragestellung

Unter Schmerzbelastung werden neben ACTH auch andere Fragmente des Proopiomelanocortins (POMC) aus der Hypophyse in das Blut freigesetzt, wobei wir diese Freisetzung als "Streß-Antwort" des Organismus auf Schmerz betrachten. Die POMC-Fragmente können hierbei aus den

"kortikotrophen" oder aus den "melanotropen" Zellen der Hypophyse stammen (3), in denen POMC nach unterschiedlichem Muster prozessiert wird. Im Zentralnervensystem (ZNS) existieren offenbar ähnliche Zelltypen. Unter perioperativen Bedingungen bestimmten wir die Konzentrationen "kortikotropher" (ACTH, β -Lipotropin-immunore-

aktives Material (β -LPH-IRM), β -Endorphin-IRM (β -END-IRM), β -END(1-31)) und "melanotropher" (N-acetyl- β -END-IRM) POMC-Fragmente im Liquor und im Plasma. Wir haben untersucht, inwieweit deren Konzentrationen mit der Stärke der postoperativen Schmerzintensität korrelieren, um Informationen über die Funktion der POMC-Fragmente bei der Verarbeitung des durch Schmerz ausgelösten "Streß" zu erhalten.

Methodik

In eine prospektive, von der zuständigen Ethikkommission genehmigte Studie wurden 24 Patienten der Risikogruppen ASA I bis III einbezogen, die sich einer Implantat-Chirurgie der unteren Extremität (Knie-TEP, Hüft-TEP) unterzogen. Prämediziert wurden alle Patienten mit 7,5 mg Midazolam p.o. Zur Analgesie erhielten sie in Höhe L3/L4 eine kontinuierliche Spinalanästhesie (Bupivacain 0,5% als Lokalanästhetikum). Intraoperativ erfolgte eine Narkose mit Propofol bei erhaltener Spontanatmung. Zu vier Abnahmezeitpunkten (t_A , t_B , t_C , und t_D) wurde den Patienten zu gleicher Zeit Blut aus einem zentralvenösen Katheter und Liquor aus dem Spinalkatheter entnommen: unmittelbar vor OP-Beginn (t_A), unmittelbar nach OP-Ende (t_B), beim Auftreten postoperativer Schmerzen (t_C) und einen Tag nach OP (t_D). Im Plasma und im Liquor wurden jeweils ACTH, β -LPH-IRM, β -END-IRM, authentisches β -END(1-31) und N-acetyl- β -END-IRM bestimmt. Zu den Abnahmezeitpunkten t_A , t_C , und t_D wurde der Patient unter Bezug auf eine visuelle analoge Schmerzskala (VAS) über seine Schmerzen befragt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Test für abhängige Stichproben unter Bonferroni-Korrektur (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) und linearer Regressionsanalyse.

Ergebnisse

Postoperativer Schmerz (zum Zeitpunkt t_C) induzierte eine Freisetzung von ACTH, β -END-IRM, β -END(1-31) und β -LPH-IRM in das Blut; nur ein geringer Teil des β -END-IRM entsprach authentischem β -END(1-31). Die Konzentrationen der POMC-Fragmente korrelierten positiv mit der Stärke postoperativer Schmerzen: $r_{\text{ACTH, VAS}} = 0,78$; $r_{\beta\text{-END-IRM, VAS}} = 0,95$ (Abb. 1); $r_{\beta\text{-END(1-31), VAS}} = 0,68$; $r_{\beta\text{-LPH-IRM, VAS}} = 0,71$. Die Konzentrationen von β -END-IRM und β -LPH-IRM im Liquor korrelierten negativ mit der Schmerzintensität zur Zeit t_C : $r_{\beta\text{-END-IRM, VAS}} = -0,53$ (Abb. 2); $r_{\beta\text{-LPH-IRM, VAS}} = -0,83$. Das im Liquor dominante POMC-Fragment war β -LPH-IRM (etwa 200 pmol/l), dessen Konzentration intraindividuell von t_A bis t_D konstant war, aber interindividuell Unterschiede aufwies. Die Konzentrationen von N-acetyl- β -END-IRM im Blut und im Liquor lagen zu jeder Abnahmezeit unterhalb der Nachweisgrenze (0,8 pmol/l).

Interpretationen

Im Plasma und im Liquor konnten wir zu keinem Abnahmezeitpunkt N-acetyl- β -END-IRM (Indikator des melanotrophen POMC-Systems (2)) nachweisen. Daraus folgern wir, daß weder in der Hypophyse noch im ZNS melanotrophe Zellen schmerzinduziert POMC-Fragmente als Streß-Antwort freisetzen. Aus dem signifikanten Konzentrationsanstieg von ACTH, β -END-IRM, β -END(1-31) und β -LPH-IRM im Plasma zum Zeitpunkt t_C schließen wir auf eine Aktivierung des hypophysären kortikotrophen POMC-Systems unter Schmerz; eine Aktivierung des kortikotrophen Systems im ZNS durch Schmerz konnten wir nicht zeigen. Die Konzentrationen der im Plasma gefundenen POMC-Fragmente korrelierten positiv mit Werten der VAS-Skala zum Zeitpunkt t_C . Daraus schließen wir, daß hypophysär freigesetztes β -END-IRM kein effizientes Analgetikum sein könnte, da mit steigender Konzentration von

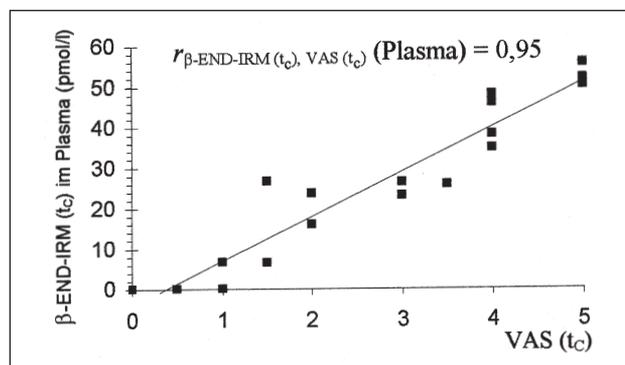


Abbildung 1: Die Freisetzung von β -Endorphin-IRM im Plasma korreliert positiv mit der Schmerzintensität (VAS-Wert).

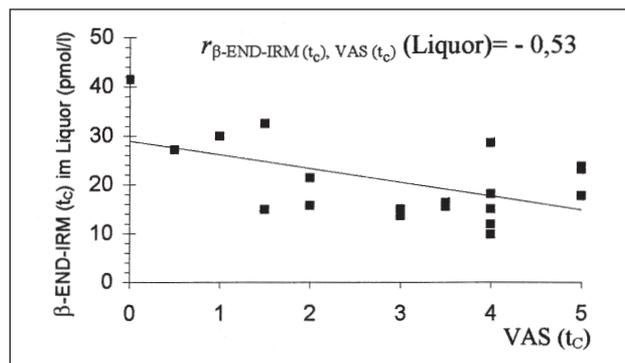


Abbildung 2: Die Freisetzung von β -Endorphin-IRM im Liquor korreliert negativ mit der Schmerzintensität (VAS-Wert).

β -END-IRM der Schmerz (VAS) nicht geringer, sondern stärker wurde. Im Gegensatz dazu käme das im ZNS freigesetzte β -End-IRM als Analgetikum in Betracht, da dessen Konzentration im Liquor offenbar mit abnehmendem Schmerz zunimmt. Da im Liquor das dominante POMC-Fragment β -LPH-IRM ist, kann es wegen seiner langen Halbwertszeit (>24h (1)) als Speicherpeptid betrachtet werden, das bei Bedarf in β -END-IRM bzw. β -END (1-31) gespalten wird. Die interindividuell unterschiedlichen aber intraindividuell zu den Zeiten t_A bis t_D konstanten Konzentrationen von β -LPH-IRM im Liquor könnten in Zusammenhang stehen mit einer individuell unterschiedlichen Modulation der Schmerzempfindung der Patienten durch β -LPH-IRM: Je höher die Konzentration von β -LPH-IRM im Liquor war (auch schon zum Zeitpunkt t_A), desto geringer war die postoperative Schmerzbelastung zum Zeitpunkt t_C . Weitere Untersuchungen müssen klären, ob β -LPH-IRM als Schmerzprädiktor genutzt werden kann.

Literatur

1. Kuhn J.M., Seurin D., Bertagna X: Les lipotropines (β -LPH et γ -LPH) marqueurs fiables de la fonction corticotrope, Annales d'endocrinologie (Paris), No. 45 (1984) p. 369-374
2. Murburg M.M., Wilkinson C.W., Raskind M.A., Veith R.C. and Dorsa D.M: Evidence for Two Differentially Regulated Populations of Peripheral β -Endorphin-Releasing Cells in Humans, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (Baltimore), May, Vol. 77 (1993) p. 1033-1040
3. Young, E., Bronstein, D., Akil, H: Proopiomelanocortin biosynthesis, processing and secretion: Functional implications, In Handbook of Experimental Pharmacology 104/1 (1993) (Opioids I), Eds. Herz, A., Akil H. and Simon E. J., Springer, Berlin, p. 393-421.

Patienten mit streßinduzierten Rhabdomyolysen haben ein markant erhöhtes Risiko für eine Maligne Hyperthermie

M. Fiege, F. Wappler, M. Steinfath, J. Scholz, R. Weißhorn, J. Schulte am Esch

Klinik für Anästhesiologie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Fragestellung

Bei Maligne Hyperthermie (MH)-disponierten Schweinen ist bekannt, daß durch physischen Streß eine MH-Krise induziert werden kann. Beim Menschen wird aufgrund von Fallberichten und klinischen Studien ebenfalls vermutet, daß physische Streßsituationen eine MH unabhängig von einer Allgemeinanästhesie triggern können (1). In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit streßinduzierten Rhabdomyolysen in der Eigenanamnese mit invitro Kontrakturtests sowie myopathologischen und molekulargenetischen Methoden untersucht, um zu prüfen, ob ein erhöhtes Risiko für die MH-Disposition vorliegt.

Methodik

Zwölf Patienten mit Streßinduzierten Rhabdomyolysen, Muskelkrämpfen und -schmerzen, Erhöhungen der Creatinkinase und/oder Myoglobinurien (St-MH) sowie 18 Patienten mit einer durch Anästhetika ausgelösten MH-Krise in der Anamnese (An-MH), wurden in die Studie eingeschlossen. Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden 28 Patienten ohne MH-Verdacht als Kontrollgruppe untersucht (Kontrolle). Die schriftliche Einwilligung der Patienten zu allen Untersuchungen wurde vor Studienbeginn eingeholt. Bei allen Patienten wurden Biopsien aus dem M. quadriceps femoris entnommen. Diese wurden in einzelne Muskelfaszikel aufgeteilt und der in vitro Kontrakturtest (IVKT) mit den Standardtestsubstanzen Halothan und Koffein gemäß den Richtlinien der "European MH Group" durchgeführt (2). Zusätzlich wurde der IVKT mit Ryanodin durchgeführt (2) und die Zeiten bis zum Erreichen festgelegter Kontrakturniveaus (Kontrakturbeginn und 10 mN) gemessen. Eine weitere Muskelprobe wurde histologisch, morphometrisch und immunhistochemisch zur Erkennung myopathologischer Veränderungen untersucht. Anhand von Blutproben wurden verschiedene molekulargenetische Untersuchungen mittels DNA-Präparation und Mutationsnachweis nach PCR-Amplifikation und Restriktionsanalyse nach der bei Steinfath et al. (3) beschriebenen Methode, sowie SSCP-Analysen und Sequenzierungen durchgeführt. 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 t-Test für unabhängige Stichproben ($p < 0,05$).

Ergebnisse

Durch den IVKT mit Halothan und Koffein wurden zehn der St-MH-Patienten als MH-suszeptibel (MHS), einer als MH-normal (MHN) diagnostiziert, bei einem Patienten blieb die Diagnose ungeklärt (MHE). Alle An-MH-Patienten wurden als MHS, alle Kontroll-Patienten als MHN klassifiziert. Im Ryanodin-Kontrakturtest zeigten die Muskelpräparate der MHS- und MHE- im Vergleich zu den MHN-Patienten eine schnellere Kontraktorentwicklung. Die Kontraktoren setzten in der St-MH-Gruppe nach 7,0 Min. (2,0-32,5 Min.), in der An-MH-Gruppe nach 5,2 Min. (1,0-8,9 Min.) und im Kontrollkollektiv nach 23,3 Min. (17,8-38,6

Min.) ein. Eine Kontraktur von 10 mN war in der St-MH-Gruppe nach 22,0 Min. (4,0-52,0 Min.), in der An-MH-Gruppe nach 15,2 Min. (3,0-27,4 Min.) und im Kontrollkollektiv nach 36,7 Min. (25,1-44,4) erreicht. Entsprechend dieser Resultate wurden die Befunde des IVKT mit den Standardsubstanzen bestätigt.

Spezifische myopathologische Befunde wurden bei keinem der untersuchten Patienten erhoben. Bei fünf St-MH-Patienten, vier An-MH-Patienten sowie sieben Kontrollpatienten wurden jedoch unspezifische myopathologische Veränderungen, wie Zentronukleationen, Fasertyphertrophien und -atrophien nachgewiesen.

Bei vier St-MH-Patienten konnte jeweils eine mit der MH assoziierte Mutation im Ryanodinrezeptorgen (RYR1-Gen) nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich um die bereits beschriebenen C487T-, G7297A- und G1021A-Mutationen sowie eine neue Mutation im Exon 45 des RYR1-Gens mit der Bezeichnung C7258T. In der An-MH-Gruppe wurde bei zwei Patienten die C1840T-Mutation nachgewiesen, in der Kontrollgruppe wurde keine für die MH charakteristische Mutation gefunden.

Interpretation

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Patienten mit Streßinduzierten Rhabdomyolysen in der Eigenanamnese ein markant erhöhtes Risiko für die MH aufweisen. Daher sollte bei diesen Patienten neben neurologischen Untersuchungen auch eine MH-Diagnostik mit dem IVKT sowie dem Ryanodin-Kontrakturtest durchgeführt werden. Charakteristische myopathologische Veränderungen scheinen bei St-MH-Patienten nach den vorliegenden Daten ausgeschlossen zu sein. Die molekulargenetischen Befunde erbrachten keinen Nachweis eines einheitlichen "Streßsensibilisierenden" Defekts im Erbgut. Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sollten daher klären, ob bei "streßsensiblen" MH-Patienten ein gemeinsamer, bislang noch unbekannter Gendefekt vorliegt.

Literatur

1. Green JH, Ellis FR, Halsall PJ, Campbell IT, Currie S, Caddy J: Thermoregulation, plasma catecholamine and metabolite levels during submaximal work in individuals susceptible to malignant hyperpyrexia. *Acta Anaesthesiol Scand* 31 (1987) 122-126
2. 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 (1997) 955-966
3. Steinfath M, Singh S, Scholz J, Becker K, Lenzen C, Wappler F, Köchling A, Roewer N, Schulte am Esch J: C1840-T mutation in the human skeletal muscle ryanodine receptor gene: frequency in northern German families susceptible to malignant hyperthermia and the relationship to in vitro contracture response. *J Mol Med* 73 (1995) 35-40.