

Mohammad Adjmal Alekozai  
Dr. med.

## **Einfluss von Iloprost und Pentoxifyllin auf die intestinale Mukosaperfusion während Endotoxinämie - Eine tierexperimentelle Untersuchung -**

Promotionsfach: Anästhesiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Werner Schmidt

Die Sepsis bzw. das SIRS betreffen einen hohen Anteil intensivpflichtiger Patienten. Dabei ist die Sterblichkeit durch Sepsis seit Jahren unverändert hoch und liegt bei 55,2% (90-Tage-Krankenhausmortalität). In der Pathogenese der Sepsis spielt der Darm eine Schlüsselrolle. Aufgrund des bestehenden Gegenstromdiffusionsprinzips in der Darmmukosa kann es im Rahmen einer Sepsis frühzeitig zu einer Störung der Mikrozirkulation und in der Folge zu Nekrosen an den Zottenspitzen und damit zu einer Störung der Barrierefunktion kommen. Bakterien bzw. Bakterienbestandteile (z.B. Endotoxine) können so vom Darmlumen in die Blutbahn bzw. in das Lymphsystem gelangen. Dies kann den Verlauf der Sepsis bis hin zum Multiorganversagen aggravierern.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von Iloprost (einem synthetischen Prostacyclinanalog) und Pentoxifyllin (einem Xanthinderivat) auf die Mikrozirkulation der Darmmukosa bei septischen Ratten zu untersuchen. Hierzu wurden vier Versuchsgruppen mit je zehn Ratten gebildet. Dabei wurde bei der LPS-Gruppe eine Endotoxinämie mittels *E. coli* LPS (2 mg/kg KG/h über sechs Stunden) induziert. Die PTX-Gruppe erhielt ab der dritten Stunde - zusätzlich zum LPS - Pentoxifyllin (25 mg/kg KG/h). In der ILO-Gruppe erhielten die Ratten ab der dritten Stunde - neben LPS - Iloprost (0,21 µg/kg KG/min). Als Kontrollgruppe dienten Tiere, die weder LPS noch ein Medikament, sondern lediglich Trägerlösung in Form von Ringer-Lösung erhielten. Die Tiere wurden über sechs Stunden beobachtet. Dabei wurde über einen fiberoptischen Sensor der intestinale  $\text{piCO}_2$  als Parameter für die Mikrozirkulation der Darmmukosa, sowie der portalvenöse Blutfluss als Parameter für die Perfusion des Splanchnikusgebietes gemessen. Daneben wurden Parameter zur systemischen Hämodynamik (Mittlerer Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Herzzeitvolumen) erhoben und stündlich eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt. Aus der Differenz von  $\text{piCO}_2$  und  $\text{paCO}_2$  wurde die sogenannte  $\text{pCO}_2$ -Lücke berechnet ( $\text{piCO}_2 - \text{paCO}_2$ ).

Durch den Einsatz von Pentoxifyllin konnte kein positiver Effekt auf die systemische Hämodynamik nachgewiesen werden: Weder Herzfrequenz noch Herzzeitvolumen konnten beeinflusst werden. Es kam sogar zu einem Abfall des MAP. In Bezug auf die Mikrozirkulation war lediglich in der sechsten Stunde eine Verbesserung der Mukosaperfusion zu beobachten:  $\text{piCO}_2$  sowie die  $\text{pCO}_2$ -Lücke waren im Vergleich zur reinen LPS-Gruppe geringer. Ein milderer Verlauf war auch ab der sechsten Stunde beim Portalfluss zu messen. Zu einer Verbesserung des  $\text{paO}_2$  kam es nicht.

Iloprost führte bereits eine Stunde nach Beginn der Gabe zu einer Verbesserung der  $\text{pCO}_2$ -Lücke. Das  $\text{piCO}_2$  stieg ab dem Zeitpunkt der Iloprostgabe nicht mehr an und unterschied sich nicht von den beiden Kontrollgruppen. Der Portalfluss stieg in der vierten Stunde an und fiel nach sechs Stunden ab. Die Herzfrequenz und der MAP besserten sich im Verlauf, doch auch hier konnten keine Unterschiede zur reinen Endotoxingruppe festgestellt werden. Eine Verbesserung der Oxygenierung konnte anhand des  $\text{paO}_2$  nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigten, dass Pentoxifyllin zu einer späteren bzw. geringeren Verbesserung der intestinalen Mikroperfusion führte. Als Nebenwirkung kam es jedoch zur Beeinträchtigung der systemischen Hämodynamik. Iloprost dagegen verbesserte die intestinale Mikroperfusion frühzeitiger und ausgeprägter. Zudem hatte es einen günstigeren Effekt auf die systemische Hämodynamik.

Denkbar wäre die lokale Anwendung von Pentoxifyllin und Iloprost am Intestinum, um deren nachteilige Wirkung auf den Gesamtkreislauf zu minimieren. Auch wäre vorstellbar, dass Pentoxifyllin als prophylaktische Gabe, noch vor Beginn der Sepsis, bei operativen Eingriffen eingesetzt wird. Weitere Versuche sind notwendig, um diesen Nutzen zu untersuchen.