

Stephan Watremez  
Dr. med.

## **Der Einfluss von Adrenalin auf die Mikrozirkulation und die Leukozyten-Endothel-Interaktion der Leber bei normotensiver Endotoxinämie – Intravitalmikroskopische Untersuchungen an der Ratte**

Geboren am 20.05.1974 in Weinheim  
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Heppenheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001  
Physikum am 11.09.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier/Frankreich  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Mulhouse/Frankreich  
Staatsexamen am 06.12.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anästhesiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. René Gust

Das Multiorganversagen (MOV) im Gefolge einer Sepsis stellt bei septischen Patienten auf Intensivstationen eine der prognostisch ungünstigsten Komplikationen dar. Die im Rahmen einer Sepsis stattfindende generalisierte Entzündungsreaktion des Organismus (englisch „Systemic Inflammatory Response Syndrome“- SIRS), die in ein MOV einmünden kann, wird unter anderem auf eine Minderperfusion des Hepatosplanchnikusgebietes zurückgeführt. Die Leber ist aufgrund ihrer Lage im Abstromgebiet des schocksensiblen Darmorgans und ihrer hohen Stoffwechselaktivität im Entzündungsgeschehen von zentraler Bedeutung in diesem Krankheitsgeschehen. In neueren klinischen Therapieansätzen sollten von daher die Wirkungen auf die Perfusion des Hepatosplanchnikusgebietes berücksichtigt werden. Deswegen wurde in der vorliegenden tierexperimentellen Studie die Wirkung von Adrenalin in zwei Dosierungen auf die Leberdurchblutung untersucht.

Insgesamt 32 Versuchstiere wurden in vier Gruppen mit jeweils acht Tieren eingeteilt: eine Kontrollgruppe, die ausschließlich 25 ml/kg/h Ringerlösung erhielt, eine Endotoxingruppe, bei der mit 2 mg/kg/h LPS intravenös eine Endotoxinämie induziert wurde, sowie zwei Adrenalin-Gruppen, die zusätzlich mit 0,2 bzw. 0,4 µg/kg/min Adrenalin therapiert wurden. Bei den in Narkose laparotomierten Wistar-Ratten wurde der linke Leberlappen mobilisiert und für die Intravitalmikroskopie zugänglich mit der Unterseite nach oben ausgelagert. Nach Gabe von FITC-markierten Erythrozyten von Spendertieren wurde zum Zeitpunkt 0, 60, 120 Minuten mikroskopiert und per Videoauswertung der Sinusoiddurchmesser und die Erythrozytengeschwindigkeit bestimmt. Aus diesen konnte der sinusoidale Blutfluss errechnet werden. Mit Hilfe des zweiten Fluoreszenzfarbstoffes Rhodamin wurde eine Sichtbarmachung und Auszählung der temporär bzw. dauerhaft adhärenenten Leukozyten im Portalfeld ermöglicht.

Während der zweistündigen Versuchsdauer wurden Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV) und Temperatur kontinuierlich gemessen sowie stündlich der Hämatokritwert und die Blutgase arteriell bestimmt. Alle Parameter konnten bei der Kontrollgruppe im physiologischen Bereich gehalten werden. Bei den Ausgangswerten waren alle vier Versuchsgruppen vergleichbar.

In der LPS-Gruppe kam es bei nahezu unverändertem RR und einer erhöhten HF zu einer deutlichen Verschlechterung des Portalflusses und der mikrozirkulatorischen Parameter der

Leberdurchblutung. Diese Veränderungen konnten, sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe, hochsignifikant gezeigt werden.

Im Vergleich mit der LPS-Gruppe fiel in den Adrenalin-Gruppen der Abfall des Portalflusses bei gesteigertem RR und HZV um die Hälfte geringer aus. Der sinusoidale Blutfluss konnte durch Adrenalin nur in geringem Maße verbessert werden. Insgesamt blieben die Flussparameter in den mit Adrenalin behandelten Tieren deutlich unter dem Niveau der Kontrollgruppe.

Hinsichtlich der Leukozyten-Endothel-Interaktion zeigte sich in Endotoxinämie eine hochsignifikante Zunahme der dauerhaft adhärenenten Leukozyten. Unter Therapie mit Adrenalin ergaben sich bei beiden Dosierungen keine relevanten Unterschiede zu den Verläufen bei der LPS-Gruppe.

Adrenalin verbesserte in dieser Studie in den Dosierungen von 0,2 bzw. 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  die makrohämodynamische Leberperfusion. Die durch die Endotoxinämie bedingte Verminderung der mikrozirkulatorischen Flussparameter wurde durch Adrenalin allerdings nur unzureichend kompensiert. Auf die Leukozytenaktivität hatte Adrenalin keinen Einfluss.

Die zumeist klinisch gewonnenen Beobachtungen, dass Adrenalin die intestinale und hepatische Minderperfusion in der Sepsis nicht zu beeinflussen vermag, haben seinen Einsatz in der Sepsistherapie mittlerweile in Frage gestellt. Oft wird im Hinblick auf die regionalen Perfusionsverhältnisse anderen Therapieregimen der Vorzug gegeben. Diese Erkenntnis kann durch die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse über die Leberperfusion in der Sepsis unter Adrenalintherapie experimentell unterlegt werden.