

Marco Dietmar Tinelli

Dr. med.

Einfluß von Phosphodiesterase-III-Hemmer auf die Mikrozirkulation der Dünndarmmucosa in der Endotoxinämie

Geboren am 21.05.1972 in London/England

Staatsexamen am 13.11.2000 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anästhesiologie

Doktorvater: PD Dr. med. Heinfried Schmidt

In der Entwicklung eines Multi-Organ-Versagens infolge einer Endotoxinämie fällt der Darmschleimhaut aufgrund ihrer Barrierefunktion eine zentrale Rolle zu. Infolge einer Schädigung aufgrund einer gestörten Mikrozirkulation mit konsekutiver Permeabilitätssteigerung und Translokation von Bakterien unterhält sich das septische Geschehen letztendlich selbst. Ziel dieser Studie war es, mittels Intravitalmikroskopie den Einfluss der Phosphodiesterase-III-Hemmer Amrinon, Milrinon und Enoximon auf die mucosale Mikrozirkulation, sowie zusätzlich am Beispiel von Amrinon den Einfluß auf die mucosale Gewebeoxygenierung während einer normotensiven Endotoxinämie zu untersuchen.

40 anästhesierte und beatmete Wistar-Ratten wurden randomisiert auf fünf Gruppen verteilt: eine Kontrollgruppe (Ringerinfusion 8ml/kg/h), eine Endotoxin-Gruppe (2mg LPS/kg/h), sowie drei Therapie-Gruppen Amrinon (40µg/kg/min), Milrinon (0,5µg/kg/min) und Enoximon (10µg/kg/min) bei gleichzeitiger LPS-Infusion. Die Versuchstiere wurden laparotomiert und ein Ileumsegment ausgelagert, an der antimesenterialen Seite eröffnet und auf einer Plexiglasbühne fixiert. Kapillardurchmesser und Blutflussgeschwindigkeit, anhand derer der mucosale Blutfluss errechnet werden konnte, wurden mittels Intravitalmikroskopie fluoreszierend angefärbter Erythrozyten 30 Minuten vor und 0, 60 und 120 Minuten nach Induktion der Endotoxinämie bestimmt. Zeitgleich wurden der arterielle Mitteldruck und die Herzfrequenz gemessen. Im zweiten Versuchsansatz wurden 24 Versuchstiere unter weitgehend identischer Präparation und mit gleichen Dosierungen und Applikationsmodi randomisiert auf eine Kontroll-, LPS- und Amrinon-Gruppe verteilt. Anstatt Eröffnung des Ileum mit nachfolgender Intravitalmikroskopie wurden zu identischen Meßzeitpunkten PaO₂, PaCO₂, PtiO₂, pH, Base Excess und HCO₃⁻ über eine intraluminale Thermosonde gemessen.

Durch den Einsatz der selektiven Phosphodiesterase-III-Hemmer Amrinon, Milrinon und Enoximon gelang es, über die beobachtete Versuchsdauer die Blutflussrate trotz Endotoxinämie weitgehend aufrecht zu erhalten, je nach Therapeutikum durch eine periphere Vasodilatation (Amrinon), infolge einer erhöhten Erythrozytengeschwindigkeit (Milrinon) oder aufgrund einer Verbesserung beider mikrohämodynamischen Parameter (Enoximon). In der LPS- und allen Therapie-Gruppen entwickelten die Versuchstiere mit zunehmender Versuchsdauer eine Tachycardie. Gleichzeitig zeigte sich in allen Therapie-Gruppen eine, unter Amrinon besonders ausgeprägte, Hypotension. Der arterielle Mitteldruck in der LPS-Gruppe blieb durchweg konstant. Im zweiten Versuchsansatz konnten durch den Einsatz von Amrinon P_{tiO_2} , P_{aO_2} , HCO_3^- und pH innerhalb des Dünndarmlumens weitgehend auf dem Niveau der Kontrollgruppe gehalten werden.

Zusammenfassend zeigen die hier dargelegten Ergebnisse, dass durch den Einsatz der selektiven Phosphodiesterase-III-Hemmer Amrinon, Milrinon und Enoximon eine mucosale Minderperfusion im frühen Stadium einer normotensiven Endotoxinämie weitgehend verhindert werden konnte. Aufgrund ihrer teilweise ausgeprägten hypotensiven Wirkung wird der Einsatz eines der Phosphodiesterase-III-Hemmer als alleiniges Medikament limitiert. Zusätzlich konnte am Beispiel des Amrinon dargelegt werden, dass einem durch Endotoxinämie bedingten Absinken der intestinalen Gewebeoxygenierung durch lokale Perfusionssteigerung und Aufrechterhalten des arteriellen PO_2 weitgehend entgegengewirkt werden konnte.

Die hier vorgelegten Ergebnisse geben Anlass zu der Vermutung, dass durch eine verbesserte intestinale Mikrozirkulation eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut zumindest teilweise verhindert und deren Barrierefunktion aufrechterhalten werden kann. Weitere klinische und experimentelle Studien sind erforderlich, um dies weiter zu untersuchen und des Weiteren zu klären, in welchem Maße die hier gewonnenen Erkenntnisse auf den klinischen Alltag und die Behandlung des septisch bedingten Multiorganversagens übertragbar sind.