

Pamela Stumpp

Dr. med.

Einfluss volatiler Anästhetika auf die Mikrozirkulation der Dünndarmmukosa bei Endotoxinämie im Kleintiermodell - Eine intravitalmikroskopische Studie

Geboren am 16.10.1976 in Mannheim

Staatsexamen am 17.11.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Motsch

Die Splanchnikusperfusion und -oxygenierung spielt eine Schlüsselrolle in der Entwicklung eines SIRS, einer Sepsis oder eines Multiorganversagens. Eine Störung der Mikro- und Makrozirkulation des Darmes kann eine Schädigung der Mukosa mit konsekutiver Permeabilitätssteigerung und bakterieller Translokation zur Folge haben. Über die Auswirkungen volatiler Anästhetika bei septischen Patienten ist wenig bekannt. Insbesondere über deren Einfluss auf die Durchblutung der Dünndarmmukosa gibt es bislang keine Untersuchungen.

Ziel dieser Arbeit war es, in einem etablierten Ratten-Sepsismodell die Auswirkungen der volatilen Anästhetika Halothan, Isofluran, Sevofluran und Desfluran auf die Mikrohämodynamik der Dünndarmmukosa mit der Intravitalmikroskopie zu untersuchen. Zur Gewährleistung vergleichbarer Bedingungen wurden makrohämodynamische Parameter zu vorgegeben Zeitpunkten erfasst.

Jeweils zehn Tiere erhielten eine Anästhesie mit Halothan, Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Zur Induktion und Aufrechterhaltung der Narkose verabreichten wir 1,5 MAC (endtidal) des jeweiligen volatilen Anästhetikums. Nachdem stabile Anästhesiebedingungen erreicht waren, wurden die Tiere tracheotomiert, druckkontrolliert beatmet sowie mit arteriellen und venösen Kathetern ausgestattet. Nach einer Laparotomie wurde ein Ileumsegment ausgelagert, antimesenterial eröffnet und die Mukosa für die weitere Untersuchung unter dem Intravitalmikroskop beobachtet. Nach Erfassung der Hämodynamik und des Säure-Basenhaushaltes (Ausgangsparameter) erhielten alle Tiere über den Zeitraum von 120 Minuten eine kontinuierliche i.v.-Infusion mit 2 mg/kg/h Lipopolysacchariden (LPS) von *E. coli* zur Induktion einer Sepsis. Zu den Messzeitpunkten ($t = 0, 60, 120$ min) wurden

folgende Messparameter registriert: mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (Hf), Herzminutenvolumen (HMV) und Blutgasanalyse. Die intavitalmikroskopische Bestimmung der Arterioldurchmesser (D_A) und der Blutflussgeschwindigkeit markierter Erythrozyten (V_{Ery}) in den Dünndarmvilli erfolgte anhand der Auswertung der Videoaufzeichnungen mithilfe eines speziellen computerunterstützten Bildverarbeitungsprogrammes. Aus dem Arterioldurchmesser und der Flussgeschwindigkeit errechnete sich der villöse Blutfluss (BV_{Villus}). Durch die kontinuierliche i.v.-Infusion mit 2 mg/kg/h Lipopolysacchariden (LPS) gelang es bei den Tieren das frühe Stadium einer Sepsis zu induzieren. Dabei kam es bei allen Tieren zu vergleichbaren Auswirkungen auf die Hämodynamik. Das Herzminutenvolumen blieb über die Versuchsdauer in allen vier Gruppen konstant. Unter stabilen Anästhesiebedingungen führte Desfluran im Vergleich mit den anderen untersuchten Inhalationsanästhetika durch die initial Sympathikus-stimulierenden Eigenschaften zu der geringsten Kreislaufdepression. Daher war der mittlere arterielle Druck in der Desfluran-Gruppe höher als bei den anderen untersuchten Anästhetika. Unter Halothananästhesie wiesen die Tiere ein niedrigeres Herzminutenvolumen als unter den anderen Anästhetika auf. Abgesehen von den Tieren unter Sevofluran, bei denen nach 60 Minuten ein Blutdruckabfall zu beobachten war, blieb der mittlere arterielle Druck im Beobachtungszeitraum konstant. Vor LPS-Gabe lag der villöse Blutfluss unter Desflurananästhesie höher im Vergleich zu den anderen untersuchten Anästhetika, statistisch signifikant aber nur zu den mit Halothan anästhesierten Tieren. Nach einer Stunde LPS-Infusion nahm der Blutfluss in allen Gruppen ab, in der Desfluran-Gruppe jedoch signifikant geringer. Die untersuchten Inhalationsanästhetika hatten nach 120 Minuten LPS-Infusion vergleichbare Auswirkungen auf den villösen Blutfluss der Darmmukosa.

Die gefundenen Ergebnisse zeigen, dass im Rahmen einer Sepsis Desfluran im Vergleich zu den anderen untersuchten volatilen Anästhetika initial die Durchblutung der Darmmukosa signifikant geringer vermindert. Die Reduktion des villösen Blutflusses trat unter Desfluran verzögert im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika ein. Die volatilen Anästhetika waren nicht in der Lage, über die Versuchsdauer die sepsisbedingte Minderperfusion aufzuheben. Auch wenn die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen nicht einfach auf den Menschen übertragbar sind, so konnte mit Hilfe des hier verwendeten Modells die Beobachtung gemacht werden, dass der Einsatz von Desfluran bei Patienten mit Sepsis aufgrund der geringeren Beeinflussung der villösen Perfusion der Dünndarmmukosa bei Ratten von Vorteil sein könnte.