

Mattias Roser

Dr. med.

## **Fiberoptische Messung und therapeutische Beeinflussung des intramukosalen PCO<sub>2</sub> bei Endotoxinämie im Kleintiermodell**

Geboren am 22.04.1976 in Ludwigshafen am Rhein

Reifeprüfung am 20.06.1995

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/1996 bis SS 2002

Physikum am 31.03.1998 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bruchsal, Chicago/USA, Kapstadt/Südafrika

Staatsexamen am 07.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Johann Motsch

Die Pathogenese des SIRS und der Sepsis ist sehr komplex und schließt die Interaktion multipler Systeme im Gesamtorganismus ein. Der Darm spielt in der Pathogenese der septischen Krankheitsbilder als „Motor des Multiorganversagens“ eine besondere Rolle.

Ursache dafür ist die Minderperfusion der Darmmukosa während des septischen Schockgeschehens, was zum Verlust der Barriere zwischen Darmlumen und Blutbahn und nachfolgend zur bakteriellen Translokation mit Initiierung bzw. Aggravierung der Sepsis führen kann.

Ein Monitoringverfahren, das die adäquate Messung der Perfusion und der Sauerstoffversorgung der Darmmukosa ermöglicht, könnte eine entscheidende Aussage über das Ausmaß der gastrointestinalen Beeinträchtigung ermöglichen und vor einer möglichen Schädigung der Mukosabarriere warnen. Darüber hinaus ließe sich die potentiell protektive oder schädigende Wirkung diverser Medikamente auf die Darmmukosa während einer Sepsis überprüfen.

Über den Einsatz vasoaktiver Substanzen bezüglich ihrer Wirkung auf die Darmmukosa im Rahmen der Sepsis gibt es bislang keine eindeutigen Empfehlungen. Generell wird die Gabe von

vasopressorisch wirksamen Katecholaminen wie z.B. Adrenalin und Noradrenalin zur Verbesserung der systemischen Hämodynamik im septischen Schock empfohlen. Über ihre Wirkung auf die Mikrozirkulation und insbesondere auf die Perfusion der Darmmukosa während der Sepsis ist hingegen nur sehr wenig und zum Teil widersprüchliches bekannt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit der fiberoptischen intestinalmukosalen  $p\text{CO}_2$ -Messung in einem etablierten Ratten-Sepsis-Modell zu prüfen. Des Weiteren galt es herauszufinden, ob sich der intramukosale  $p\text{CO}_2$  ( $pi\text{CO}_2$ ) als Zielparameter durch den Einsatz kardiozirkulatorisch-aktiver Substanzen, den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin sowie dem Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer Milrinon, günstig beeinflussen lässt.

Es wurden 75 Versuchstiere (männliche Wistar-Ratten) auf fünf Gruppen (jeweils  $n = 15$ ) verteilt: eine Kontrollgruppe, die nur Natrium-Chlorid-Infusionen erhielt, eine Endotoxingruppe, die zur Induktion einer Endotoxinämie E. coli Lipopolysaccharide (LPS) erhielt, sowie drei Therapie-Gruppen, die nach Induktion einer Sepsis mit LPS die entsprechende vasoaktive Substanz (Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon) in klinisch verwendeter Dosierung erhielten.

In der Kontroll-Gruppe blieben alle makro- und mikrohemodynamischen Parameter wie mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV), portalvenöser Blutfluss,  $pi\text{CO}_2$  und  $p\text{CO}_2$ -Lücke ( $= pi\text{CO}_2 - pa\text{CO}_2$ ) konstant. Die Aufzeichnung der makrohämodynamischen Parameter in der Endotoxin-Gruppe zeigte einen für den septischen Schock typischen Verlauf. Nach initialer hämodynamischer Kompensation sanken die makrohämodynamischen Parameter MAD und HZV nach etwa 300 Minuten Endotoxinämie signifikant gegenüber der Kontroll-Gruppe ab. Auf mikrozirkulatorischer Ebene konnte schon nach 60 Minuten ein signifikanter Anstieg des  $pi\text{CO}_2$  und der  $p\text{CO}_2$ -Lücke registriert werden. Erhöhte Blut-Laktatwerte konnten hingegen erst nach 180 Minuten gemessen werden, und auch der portalvenöse Fluss wies frühestens nach 240 Minuten Endotoxinämie eine Abnahme auf. In den Therapie-Gruppen konnte Adrenalin gegenüber den anderen beiden Substanzen den mittleren arteriellen Blutdruck länger aufrechterhalten. Durch Milrinon zeigte sich keine signifikante Verbesserung der makrohämodynamischen Parameter im Vergleich zur Endotoxin-Gruppe. Noradrenalin konnte zwar ebenfalls keine statistisch relevante Verbesserung der Makrohämodynamik erzielen, tendenziell lag jedoch in dieser Gruppe sowohl der mittlere arterielle Druck, als auch das Herzzeitvolumen vor allem in den letzten beiden Stunden über den Werten der Endotoxin- und Milrinon-Gruppe. Auf mikrozirkulatorischer Ebene waren weder

Milrinon noch Adrenalin in der Lage, den intramukosalen CO<sub>2</sub>-Partialdruck verglichen mit der reinen LPS-Gruppe zu verbessern. Lediglich durch Norardenalin konnte der endotoxin-induzierte Anstieg des piCO<sub>2</sub> deutlich abgeschwächt werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß die fiberoptische Messung des intramukosalen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks bereits kurzfristige piCO<sub>2</sub>-Veränderungen präzise und zeitgleich erfassen kann und somit frühzeitig auf mögliche gastrointestinale Perfusionsstörungen hinweist.

Durch therapeutische Maßnahmen, wie der Applikation vasoaktiver Substanzen, konnte der gemessene piCO<sub>2</sub>-Wert zum Teil positiv beeinflusst werden. Von den drei untersuchten Substanzen war lediglich das Katecholamin Noradrenalin in der Lage, die gastrointestinale Mikrozirkulation, gemessen anhand des piCO<sub>2</sub>-Wertes, signifikant zu verbessern.