

2 Einleitung

2.1 Hypovolämie, hämorrhagischer Schock

Schock ist definiert als ein Zustand, in dem die Gewebepерfusion unzureichend ist. Das hat zwei schwerwiegende Folgen: zum einen ist der Transport von Sauerstoff und energiereichen Substraten zum Gewebe zu gering und zum anderen kommt es zum Versagen des Abtransportes metabolischer Abbauprodukte. Bei einem akuten Blutverlust am wachen Patienten in einer Notfallsituation oder während einer Operation in Allgemeinanästhesie stehen einem intakten Organismus eine Vielzahl afferenter und efferenter neuraler, hormoneller und physikalischer Mechanismen zur Verfügung, um einer Hypotension und einem Abfall des Herzzeitvolumens entgegenzuwirken. So kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit gleichzeitiger Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) und zur Ausschüttung von Vasopressin, mit der Folge, dass durch eine periphere Vasokonstriktion und einer Zunahme der kardialen Inotropie der Hypotension und der Abnahme des Herzzeitvolumens entgegengewirkt wird. Zusätzlich wird in den verschiedenen Stadien des Schocks die Aktivität der sympathischen und parasympathischen Nerven differenziert moduliert. Es kommt ausserdem zu einem Flüssigkeitstransfer von extrazellulärer Flüssigkeit in den Intravasalraum. Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei einem akuten Blutverlust ist der Flüssigkeitsersatz in Form von kristalloiden, kolloiden Lösungen oder von Blutprodukten. Es stehen jedoch in einigen Situationen keine oder nicht genügend Volumenersatzmittel zur Verfügung, um einen massiven Blutverlust adäquat auszugleichen. In der vorliegende Arbeit werden unter anderem die physiologischen und pathophysiologischen Regulationsmechanismen bei akutem Blutverlust und deren Modifikation durch verschiedene Formen der Allgemeinanästhesie beschrieben und diskutiert. Weiterhin wird die vorliegende Arbeit untersuchen, welche hämodynamischen und hormonellen Veränderungen nach schneller Retransfusion des verloren gegangenen Blutes stattfinden.

2.1.1 Häodynamische und hormonelle Regulation im hämorrhagischen Schock

Die häodynamischen Veränderungen bei akutem Blutverlust bis zum manifesten Schock können in drei Phasen eingeteilt werden:

Phase I: sympathoexzitatorische Kompensation

Phase II: sympathoinhibitorische Dekompensation

Phase III: irreversibler Schock

Phase I: sympathoexzitatorische Kompensation

Diese Phase ist durch einen Anstieg der Herzfrequenz ohne wesentlichen Blutdruckabfall gekennzeichnet. Die Zunahme der peripheren Vasokonstriktion beruht dabei auf einer Abnahme der Vagusaktivität (Sander-Jensen et al. 1988) und einer Zunahme der kardialen Sympathikusaktivität (Hintze und Vatner 1982). Vermittelt werden diese Effekte durch die arteriellen Barorezeptoren und Volumenrezeptoren im Niederdrucksystem. Die Ausprägung des Anstiegs der Herzfrequenz weist deutliche Speziesunterschiede auf. So ist dieser Anstieg bei wachen Ratten kaum nachweisbar (Darlington et al. 1986), an wachen Patienten (Sander-Jensen et al. 1988) und an wachen Hunden (Hintze und Vatner 1982) jedoch deutlich sichtbar. Zusätzlich kommt es zu einer sympathikusvermittelten Vasokonstriktion im Skelettmuskel und Splanchnikusgebiet (Evans et al. 2001) und zu einer Zunahme der renalen Sympathikusaktivität (Malpas et al. 1998).

In den meisten Spezies [Mensch (Sander-Jensen et al. 1988), Hund (Engeland et al. 1981), Kaninchen (Schadt und Gaddis 1985)] außer bei Ratten (Darlington et al. 1986) kommt es in dieser Phase zu einer Ausschüttung von Noradrenalin aus den postganglionären sympathischen Neuronen bzw. aus dem Nebennierenmark. Dies äußert sich in einigen Studien in einem Anstieg des systemisch vaskulären Widerstandes. Adrenalin und Vasopressin scheinen in der Phase I (Normotonie) eine untergeordnete Rolle zu spielen, da die Plasmaspiegel dieser Hormone in den genannten Studien unverändert bleiben.

Dem RAAS dagegen kommt eine entscheidende Rolle in dieser Phase der Kreislaufregulation zu. So konnte eine erhöhte RAAS Aktivität u.a. bei Probanden (Sander-Jensen et al. 1988) und bei wachen Hunden (Wang et al. 1983) gemessen werden, noch bevor es zu einem Blutdruckabfall kam. Der Volumenmangel wird frühzeitig von den arteriellen Barorezeptoren detektiert und äußert sich in einer

Abnahme der Entladungsrate (Evans et al. 2001). Kardiale Afferenzen scheinen für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks dagegen eine untergeordnete Rolle zu spielen, da bei chronisch kardial-denervierten Hunden (Shen et al. 1990) und Kaninchen (Schadt und Ludbrook 1991) die hämodynamische Antwort unbeeinflusst bleibt, oder durch alternative Mechanismen ersetzt worden ist.

Während einer Allgemeinanästhesie kommt es zur Unterdrückung der kardiovaskulären Reflexe, was die Ausprägung der Phase I abschwächen kann. Der Grad der Abschwächung ist von den verwendeten Medikamenten abhängig.

Inhalationsanästhetika oder intravenöse Anästhetika (z.B. Propofol) vermindern die Vasokonstriktion in Phase I. Opioide hingegen beeinflussen den Verlauf der Phase I kaum und zögern das Auftreten von Phase II hinaus (Evans et al. 2001).

Phase II: sympathoinhibitorische Dekompensation

Bei einem Blutverlust von mehr als 25% kommt es zu einer Abnahme der Herzfrequenz bis zur Bradykardie, zum Blutdruckabfall und zu einer peripheren Vasodilatation. Ursächlich für die Dekompensation scheint die Vasodilatation zu sein, welche durch eine Abnahme der Sympathikusaktivität zu erklären wäre. Einen indirekten Hinweis darauf liefert die Abnahme der renalen Sympathikusaktivität bei schwerer Hypovolämie (Morita und Vatner 1985, Victor et al. 1989). Dagegen spricht, dass die Konzentration von Adrenalin in der Phase II deutlich ansteigt (Schadt und Gaddis 1985, Darlington et al. 1986, Sander-Jensen et al 1988, Victor et al. 1989). So kommt es bei anästhesierten Ratten zu einer deutlichen Zunahme der adrenalen Sympathikusaktivität. Aus dem Nebennierenmark werden nicht nur Adrenalin sondern auch Noradrenalin freigesetzt. Das aus dem Nebennierenmark stammende Noradrenalin maskiert dabei die abnehmende Noradrenalinfreisetzung aus den postganglionäre Neuronen (Untersuchung an adrenaletomierten, Schadt und Gaddis 1988). Die gemessene PlasmanoradrenalinKonzentration bleibt gleich. Es wurde angenommen, dass die hohen Adrenalin Spiegel zur Erhaltung des Blutdruckes wesentlich beitragen, was jedoch durch Hintze und Vatner bereits 1982 widerlegt wurde. Bei Blockade der β_1 und β_2 Rezeptoren ändert sich der Verlauf des Blutdruckabfalls nach Blutverlust nicht.

Eine weitere Ursache für die hämodynamische Dekompensation könnte die Abnahme der Herzfrequenz sein. In neueren Veröffentlichungen zeigte sich, dass es in Phase II zu einer Aktivierung von δ_1 Opioidrezeptoren im Hirnstamm kommt, und

alternative Neurotransmittersysteme, wie 5-Hydroxytryptamin oder weitere Opioidrezeptoren (κ oder μ) aktiviert werden, und nicht nur die Abnahme der Sympathikusaktivität für die Bradykardie ursächlich ist (Evans et al. 2001). In der Phase II nimmt die Stimulation des RAAS weiter zu, die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und die Angiotensin II (AngII) Konzentration steigen weiter an [u.a. Spielman et al. 1975 (wache Hunde)]. Die Blockade des RAAS mittels eines Angiotensin II Rezeptorantagonisten (Saralasin) führte zu einer schwereren Hypotension und zu einer verzögerten Erholung nach hypotensivem Blutverlust (Spielman et al. 1975). Neben dem RAAS kommt in der Phase II dem Vasopressin eine bedeutende Rolle zu. Die Vasopressinplasmakonzentration steigt stark an und durch eine Aktivierung der vasalen V_1 -Rezeptoren wird die Vasokonstriktion induziert (Schadt und Ludbrook 1991).

Als afferente Mechanismen kommen in der Phase II die vagalen kardialen Afferenzen (C-Fasern) zum Tragen (Öberg und Thoren 1972), die durch eine Herzfrequenzabnahme eine Schutzfunktion übernehmen könnten, indem sie durch eine Verlangsamung der Herzfrequenz eine bessere kardiale Füllung gewährleisten, die durch den verminderten venösen Rückfluss während der Hämorrhagie deutlich beeinträchtigt sein kann. Dieser Mechanismus konnte bisher jedoch nur bei Katzen (Öberg und Thoren 1972) und bei Ratten (Schadt und Ludbrook 1991) eindeutig bewiesen werden. In allen anderen Spezies sind die Daten nicht eindeutig.

Übersicht über die Aktivierung der efferenten und afferenten Mechanismen in Phase I und II des Schocks (in Anlehnung an Schadt und Ludbrook 1991):

Efferente Mechanismen

	Phase I				Phase II			
	pSNS	NN (Adr)	ADH	AngII	pSNS	NN (Adr)	ADH	AngII
Mensch	+	0	0	+	-	+	+	+
Hund	+	0	+	+	-	+	+	+
Ratte	±	0	0	+	-	+	+	+
Kaninchen	+	0	0	+	-	+	+	+

pSNS, peripheres sympathisches Nervensystem; NN (Adr), Nebenniere (Ausschüttung von Adrenalin); ADH, antidiuretisches Hormon; AngII, Angiotensin II. +, erhöhte Aktivität; -, verminderte Aktivität; 0, keine Änderung; ± widersprüchliche Daten

Afferente Mechanismen

	Phase I	Phase II
Mensch	arterielle Barorezeptoren kardiopulmonale Rezeptoren	unbekannt
Hund	arterielle Barorezeptoren	unbekannt
Ratte	arterielle Barorezeptoren	vagale Afferenzen
Kaninchen	arterielle Barorezeptoren	kardiale Rezeptoren

Phase III: irreversibler Schock

Wie oben beschrieben, ist Schock im Sinne der Markozirkulation allgemein definiert als ein Zustand, in dem die Gewebepfusion unzureichend ist. Diese Phase zeichnet sich aus hämodynamischer Sicht durch eine manifeste Tachykardie bei weiter sinkendem Blutdruck aus. Die vorher aktiven vagalen kardialen Afferenzen werden inaktiviert (Öberg und Thoren 1972), und lassen eine erneute Tachykardie zu. Zusätzlich kommt es zur Bildung freier Sauerstoffradikale. Dieser Zustand ist irreversibel und endet im Herzstillstand (Evans et al. 2001).

2.2 Rezeptorblockade vasoaktiver Hormone

2.2.1 Angiotensin II Rezeptorblockade

Ein wichtiger Schritt bei der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems ist die Bindung von Angiotensin II am Angiotensin (AT) Rezeptor. Derzeit sind drei verschiedene Rezeptorsubtypen bekannt: AT₁, AT₂ und AT₃. AT₁ und AT₂ gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die sieben transmembranöse Anteile besitzen. Der AT₁-Rezeptor ist in der Niere, im Herzen, an der glatten Gefäßmuskelzelle, im Gehirn, in der Nebenniere, an Thrombozyten, an Fettzellen und in der Plazenta lokalisiert worden (u.a. Burnier und Brunner 2000). Der AT₂-Rezeptor ist während der fetalen Entwicklung von großer Bedeutung, bei

Erwachsenen dagegen nur in geringem Maße zu finden, u.a. in der Nebenniere, im zentralen Nervensystem, im Herzen und in der Niere und scheint vor allem antiproliferative und zelldifferenzierende Wirkung zu zeigen. AT₃-Rezeptoren sind Subtypen, die nicht durch spezifische Rezeptorantagonisten hemmbar und bei Amphibien und in Neuroblastomzellen nachweisbar sind. Die klinische Relevanz von AT₂- und AT₃-Rezeptoren ist derzeit noch unklar. Die Funktion der AT₁-Rezeptoren hingegen ist intensiv untersucht worden. So induziert Angiotensin II über diesen Rezeptor neben vielen anderen Wirkungen eine Vasokonstriktion vorrangig an koronaren, renalen und cerebralen Gefäßen, eine Natriumretention durch verstärkte Aldosteronausschüttung, eine Wasserretention durch eine verstärkte Vasopressinausschüttung, eine Myozyten- und glatte Gefäßmuskelzellhypertrophie, eine Sympathikusaktivierung durch eine verstärkte Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenenden und eine Endothelinausschüttung (u.a. Timmermans et al. 1993, Burnier und Brunner 2000, Kaschina und Unger 2003).

Losartan ist der Prototyp der hochselektiven Angiotensin II-AT₁-Rezeptorantagonisten, der in den später 80iger Jahren entwickelt wurde (Chiu et al. 1990). Losartan, das Natriumsalz von 2-Butyl-4-chlor-1-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}imidazol-5-methanol, wurde zur Leitsubstanz in der Entwicklung weiterer AT₁-Rezeptorantagonisten, deren gemeinsames Strukturmerkmal der Biphenyltetrazolring ist. Durch Carboxylierung wird der aktive Metabolit EXP3174 gebildet, der als nicht-kompetitiver Antagonist eine im Vergleich zum Losartan 10fach höhere Affinität zu AT-Rezeptoren hat. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit ist EXP3174 teilweise an der Wirkung des Losartans beteiligt, vor allem bei Menschen und Ratten. Bei Hunden wirkt Losartan nur kurz, da es schnell biliär ausgeschieden wird und nur zu einem geringen Teil in EXP3174 umgewandelt wird (Wong et al. 1991).

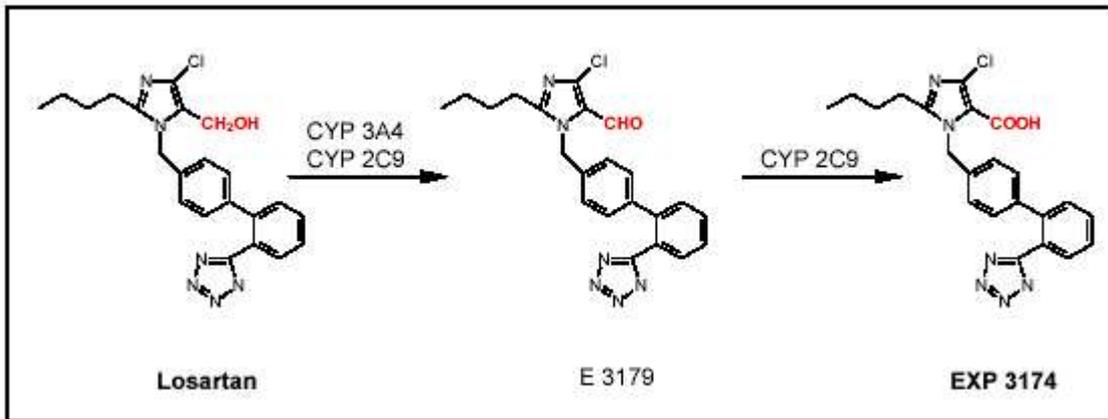


Abbildung 1: Schema der oxidativen Biotransformation von Losartan zum aktiven Metaboliten EXP 3174 (Stearns et al. 1995)

In *vivo* blockiert Losartan unter anderem die Angiotensin II induzierte periphere Vasokonstriktion, die Freisetzung von Aldosteron und Adrenalin aus der Nebennierenrinde, von Noradrenalin aus den sympathischen Ganglien und den Angiotensin II induzierten Durst (u.a. Wong et al. 1990). AT₁-Rezeptorantagonisten schwächen dosisabhängig die Wirkung von intravenös verabreichtem Angiotensin II, reduzieren den Blutdruck an hypertensiven Tieren und Menschen, reduzieren die kardiale Hypertrophie bei bestehendem Hypertonus und verbessern die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz (Goa und Wagstaff 1996). Diese Wirkungen macht man sich im klinischen Alltag zu nutze. Losartan wird seit einigen Jahren erfolgreich zur Therapie des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz eingesetzt (u.a. Goa und Wagstaff 1996). Die einzelnen Hauptwirkungen und Begleitwirkungen von AT₁-Rezeptorantagonisten sind bereits intensiv untersucht worden. Bisher ist jedoch weder beim Menschen noch im Ganztiermodell mit intakten Regulationsmechanismen die Wirkung von AT₁-Antagonisten auf die hämodynamische und hormonelle Regulation nach akutem Blutverlust und Retransfusion an wachen und anästhesierten Individuen beschrieben worden.

2.2.2 Endothelin-A Rezeptorblockade

Endothelin-1 (ET-1) ist einer der stärksten bekannten Vasokonstriktoren. Es wurde 1988 von Yanagisawa et al. entdeckt, indem der Überstand von Einschichtkulturen der Aorta isoliert wurde und dieser nach Injektion in Koronargefäße eine starke

Kontraktion auslöste. Bisher sind 3 wichtige Isoformen von Endothelin bekannt: ET-1, ET-2 und ET-3 (Inoue et al. 1989). ET-1 wird aus dem Preproendothelin 1 gebildet, welches nach Abspaltung eines Basenpaares durch Endopeptidasen zu Proendothelin oder Big-Endothelin-1 umgewandelt wird. Dieses wird durch das Endotheli-Converting-Enzyme (ECE) zu ET-1 umgebaut. Endotheline werden vor allem im Gefäßendothel und in glatten Muskelzellen, aber auch in der Lunge, Gehirn, Magen, Leber und Dünndarm gebildet, wohingegen die ET-1 mRNA, die als Marker für die Endothelinsynthese gilt, im Herzen, in der Niere, Nebenniere und Milz nur in geringem Ausmass zu finden ist (Review Webb und Strachan 1998). Die Halbwertszeit des ET-1 beträgt nur ca. 5 min, wobei der Abbau vor allem durch Rezeptorbindung und Metabolisierung in der Lunge, der Leber und der Niere bestimmt ist (Dupuis et al. 1996, Dupuis et al. 1999). Endothelin wird eher als parakriner und autokriner Mediator, denn als endokrines Hormon angesehen. Die Sekretion erfolgt von endothelialen Zellen bis zu 80% abluminal, d.h., in die Gefäßwand (Morganti et al. 2000). Damit ist die Konzentration im Blut normalerweise niedrig und Plasmaspiegel sollten kritisch bewertet werden. Nur ein geringer Teil wird intrazellulär gespeichert, so dass ein Anstieg der Konzentration im Plasma auf eine erhöhte Produktion schliessen läßt.

Endotheline binden an zwei Rezeptorsubtypen: ET_A und ET_B. ET-1 hat die gleiche Bindungsaffinität zu ET_A-und ET_B-Rezeptoren. Die Affinität von ET-2 und ET-3 zum ET_A-Rezeptor ist dagegen deutlich geringer. Die Affinität der drei Endotheline zum ET_B-Rezeptor ist gleich stark (u.a. Webb und Strachan 1998). ET_A-Rezeptor mRNA kann in vielen Geweben und Organen nachgewiesen werden, wobei die höchste Expressionsrate in der Aorta, dem Herzen und der Niere nachzuweisen ist (Webb und Strachan 1998). ET_A-Rezeptoren finden sich vor allem an glatten Gefäßmuskelzellen und vermitteln die vasokonstriktorische Wirkung des ET-1 an kleinen und großen Blutgefäßen über die Zunahme des intrazellulären Kalziums (u.a. Davenport und Maguire 1994, Webb und Strachan 1998). ET_B-Rezeptoren finden sich vor allem in endothelialen Zellen und glatten Gefäßmuskelzellen vorrangig im Gehirn, der Lunge, der Niere und der Aorta (Webb und Strachan 1998, Hoffman et al. 2000). Bei Stimulation des ET_B-Rezeptors durch ET-1 an endothelialen Zellen wird die Produktion von vasodilatatorischen Substanzen, wie Prostaglandinen und NO verstärkt und somit der Tonus der Gefäße vermindert. Zu einem geringeren

Anteil kann eine vasokonstriktorische Wirkung auch über ET_B-Rezeptoren an glatten Gefäßmuskelzellen vermittelt werden (Webb und Strachan 1998).

Seit Anfang der 90er Jahre stehen eine Reihe spezifischer und unspezifischer ET-Rezeptorantagonisten zur Verfügung, deren Wirkungen sich vor allem aus den physiologischen Effekten des ET-1 ableiten. Im Vordergrund steht die vasodilatatorische Wirkung der ET_A-Rezeptorantagonisten. Außerdem fanden sich bei Herzinsuffizienz erhöhte ET-1 Plasmaspiegel. Daraus leitete sich die Hypothese ab, bei Krankheitsbildern, die mit einer verstärkten Vasokonstriktion oder einem Vasospasmus einhergehen, wie zum Beispiel arterieller oder primär pulmonaler arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, akutes Nierenversagen, Subarachnoidalblutung durch den Einsatz eines ET-Antagonisten positive Effekte zu erzielen (Webb und Strachan 1998).

Bei Patienten mit primär pulmonaler arterieller Hypertonie wird der unspezifische ET-Rezeptorantagonist Bosentan bereits klinisch eingesetzt (Sitbon et al. 2003, Galie et al. 2004). Ebenso zeigt sich eine erhöhte hämodynamische Stabilität bei Patienten mit chronischer und dekompensierter Herzinsuffizienz im Sinne von zunehmendem Herzzeitvolumen und reduziertem systemischen und pulmonalvaskulärem Widerstand nach intravenöser und oraler Gabe von unspezifischen ET-Rezeptorantagonisten (Krum und Liew 2003, Torre et al. 2003).

Der Einsatz eines ET-Rezeptorantagonisten bei arterieller Hypertonie zeigte nach 4 Wochen Therapie den gleichen antihypertensiven Effekt wie ein Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Inhibitor (Krum et al. 1998). Es muss kritisch bemerkt werden, dass der Vergleich immer an die Verwendung von Inhibitoren des RAAS gekoppelt war. Diese haben einen nachgewiesenen positiven Effekt und die Nebenwirkungen der ACE Inhibitoren sind intensiv untersucht. Zudem konnte an Ratten gezeigt werden, dass der antihypertensive Effekt von Bosentan nur in der Initialphase der Hypertonie nachweisbar war. Bei längerem Einsatz war die kardiale Hypertrophie geringer ausgeprägt als bei den Kontrolltieren unabhängig vom Blutdruck (Ficai et al. 2001). So hat sich der Einsatz der ET-Blocker als Monotherapie bei hypertensiven Patienten bisher nicht durchgesetzt, zur Kombinationstherapie werden derzeit viele Studien durchgeführt.

Die aktuelle Datenlage läßt jedoch nicht erkennen, über welchen der beiden ET-Rezeptoren diese Wirkung zu erklären ist, da vorwiegend unspezifische Rezeptorantagonisten verwendet wurden. In den vorliegenden Untersuchungen

wurde ein spezifischer ET_A-Rezeptorantagonist (ABT-627) verwendet, da dieser Rezeptor bei der akuten hämodynamischen Regulation die bedeutendere Rolle zu spielen scheint. Zur Sicherstellung einer kompletten ET_A-Rezeptorhemmung wurde das Medikament kontinuierlich intravenös verabreicht. In vorangehenden Untersuchungen der Arbeitsgruppe konnte die adäquate Dosierung an Hunden ermittelt werden. Dabei wurde die Dosis so gewählt, dass ein durch ET-1 induzierbarer Blutdruckanstieg ausblieb (Francis et al. 2004, Abbildung 2).

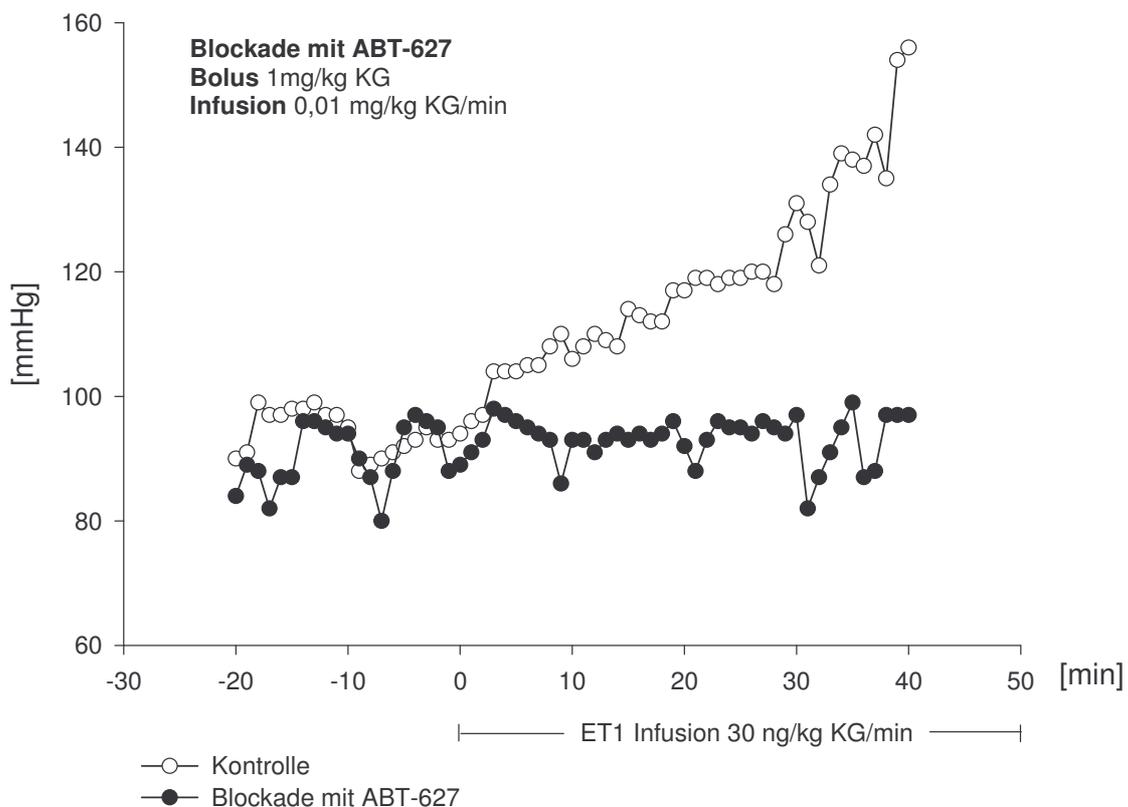


Abbildung 2: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks bei ET Infusion mit und ohne ET_A-Rezeptorblockade (Einzelbeispiel)

Physikochemische Eigenschaften von ABT-627 (Opgenorth et al. 1996):

ABT-627 ist das aktive Enantiomer des Racemats A-127722. Die Strukturformel zeigt Abbildung 3. Das HCl Salz dieser Substanz hat ein Molekulargewicht von 547 g/mol. In wässriger Lösung hat ABT-627 eine hohe Stabilität und seine Wasserlöslichkeit steigt mit alkalischem pH.

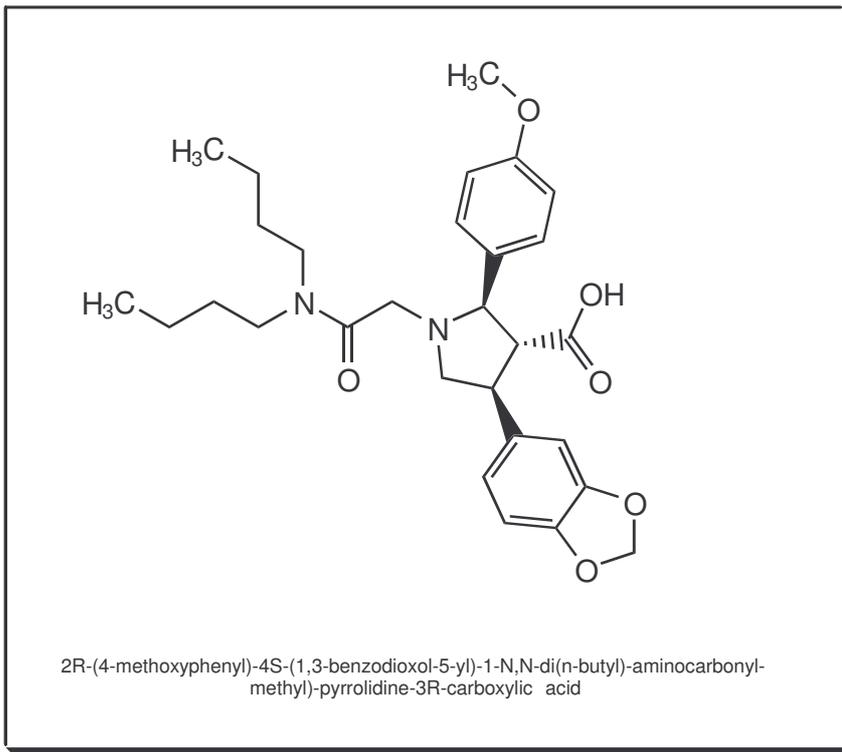


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von ABT-627

Der therapeutische Ansatz, in das Endothelinsystem einzugreifen, ist auf drei verschiedenen Wegen möglich: eine unspezifische Doppelblockade beider ET-Rezeptoren, eine spezifische Blockade einer der beiden ET-Rezeptoren oder die Blockade des Endothelin-Converting-Enzyms. Wie oben erwähnt, erscheinen einige Therapieoptionen einen positiven Effekt zu haben. So werden im klinischen Alltag in der Anästhesie zunehmend Patienten zur Narkosevorbereitung und Durchführung vorgestellt, die mit einem ET-Antagonisten dauerhaft therapiert werden. Welche Auswirkungen diese Therapie bei plötzlich auftretendem Blutverlust in einer Notfallsituation oder während einer Allgemeinanästhesie auf die hämodynamischen Regulationsvorgänge und den damit verbundenen hormonellen Interaktionen hat, ist bisher weder beim Menschen noch an einem Ganztiermodell beschrieben.

2.3 Allgemeinanästhesie

In der Anästhesie kommt heutzutage überwiegend die balancierte Narkosetechnik zum Einsatz. Das bedeutet Anästhetika und Analgetika werden während der Narkose kombiniert. Dadurch lassen sich die jeweiligen Dosen der einzelnen Pharmaka und damit deren Nebenwirkungen reduzieren.

So wurden in den vorliegenden Experimenten entsprechend der klinischen Anwendung Isofluran als inhalatives Anästhetikum entweder mit Lachgas oder mit dem Opioid Remifentanil als Analgetikum kombiniert. Des Weiteren wurde Xenon als Narkosegas mit dem häufig im klinischen Alltag verwendeten Remifentanil kombiniert.

2.3.1 Isofluran

Isofluran ist das Strukturisomer von Enfluran (fluorierter Äther) und ist eine klare, farblose, nicht brennbare Flüssigkeit von ätherartigem Geruch.

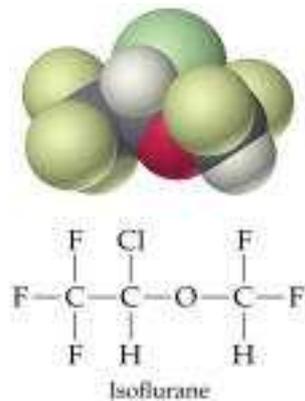


Abbildung 4 Strukturformel von Isofluran

Es weist einen niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 1,4 auf, was eine schnelle An- und Abflutung bei der Ein- und Ausleitung einer Narkose ermöglicht. Die Metabolisierungsrate liegt bei 0,2% des absorbierten Isoflurans. Der MAC Wert (minimale alveoläre Konzentration) beträgt bei Hunden 1,5 Vol%, beim Menschen dagegen 1,2 in 100% Sauerstoff. Inhalationsanästhetika, wie z.B. Isofluran, senken den arteriellen Blutdruck, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen zwischen den verschiedenen Anästhetika unterschiedlich ausgeprägt sind. Bei Isofluran ist die Abnahme der linksventrikulären Nachlast führend, die sich in einem verminderten systemisch vaskulären Widerstand äußern kann. In geringerem Maße vermindert

Isofluran aber auch die Kontraktilität des Myokards sowohl in *vitro* als auch in *vivo* (Pagel und Warltier 1995). Dieser negativ inotrope Effekt zeigt sich durch eine Abnahme der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit, der maximal zu erreichenden Kraft und der maximal zu erreichenden Kraftentwicklung während isotoner Kontraktionen an isolierten Papillarmuskeln (Katze) (Kemnatsu et al. 1973). Die Wirkungen beruhen auf der Änderung des intrazellulären Kalziumgleichgewichts an verschiedenen subzellulären Strukturen. So hemmt Isofluran unter anderem dosisabhängig den transsarkolemmalen Kalziumgradienten durch Wirkung an den L- und T-Typ Kalziumkanälen und verändert die Funktion der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (Lynch 1997). Zusätzlich kann Isofluran eine Baroreflex-vermittelte Erhöhung der Herzfrequenz verursachen (Kotrly et al. 1984) und damit das Herzzeitvolumen aufrechterhalten, trotz zeitgleicher Abnahme von Schlagvolumen und myokardialer Kontraktilität.

Isofluran hemmt außerdem die prä- und postganglionäre efferente Sympathikusaktivität (Seagard et al. 1983), was sich unter anderem in der Abnahme der PlasmanoradrenalinKonzentrationen widerspiegeln kann.

Eine additive Wirkung von Lachgas und Isofluran ist allgemein akzeptiert. Die minimal alveoläre Konzentration von Isofluran, um chirurgische Manipulationen durchführen zu können, ist beim Hund 1,5 Vol% und eine Beimischung von 70% Lachgas reduziert den MAC von Isofluran auf 1,1 Vol% (Eger et al. 1965).

2.3.2 Xenon

Xenon wurde 1951 erstmals als Anästhesiegas bei Patienten eingesetzt (Cullen und Gross 1951). Xenon ist ein ideales Narkosegas: es ist nicht explosiv, ist nicht entzündbar, hat einen niedrigen Blut-Gas-Koeffizienten, hat eine niedrige Toxizität, wird nicht metabolisiert und hat bisher keine nachgewiesenen teratogenen Effekte. Xenon als Edelgas findet trotz der relativ hohen Kosten aufgrund seiner minimalen kardiovaskulären Effekte und der daraus resultierenden hämodynamischen Stabilität der Patienten zunehmendes Interesse in der Anästhesie. Zudem konnten die Kosten durch die Verwendung eines geschlossenen Narkosesystems (in dieser Arbeit der "Physioflex" Respiator, Fa. Dräger, Lübeck) gering gehalten werden.

Die Frage, auf welcher zellulären Ebene Xenon wirkt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich ist die Hemmung der N-methyl-D-Aspartase (NMDA)

Rezeptoren der zugrundeliegende Wirkungsmechanismus (Franks et al. 1998), über den derzeit auch die hypnotische Wirkung von Xenon erklärt wird (Gruss et al. 2004). Das genaue Bindungsverhalten am NMDA Rezeptor ist bisher noch unbekannt. Sousa et al. (2000) zeigten, dass Xenon als Glutamatantagonist am NMDA-Rezeptor binden kann, vergleichbar zum Ketamin. Hierüber wäre möglicherweise auch die analgetische Potenz von Xenon zu erklären.

Eine Narkose mit Xenon zeichnet sich durch gute hämodynamische Stabilität aus. Dies wurde 1993 erstmals von Luttrupp et al. beschrieben. Es konnte an Patienten eine unveränderte linksventrikuläre Funktion mittels transösophagealer Echokardiographie nachgewiesen werden. Diese unveränderte myokardiale Funktion war auch an Hunden (Zhang et al. 1995, Hettrick et al. 1998) und an isolierten Organen (Stowe et al. 2000) nachweisbar. Xenon hat, im Gegensatz zu allen anderen Inhalationsanästhetika, keinen Effekt auf Kalziumionenkanäle (Stowe et al. 2000), was eine mögliche Erklärung für die unveränderte myokardiale Funktion und die fehlende Vasodilatation wäre.

Xenon soll desweiteren im Vergleich zu Isofluran/Lachgas die Herzfrequenzvariabilität vermindern und scheint den Vagotonus aufrechtzuerhalten. Außerdem unterdrückt Xenon die Baroreflexaktivität bei Hypo- oder Hypertension im Vergleich zu Isofluran/Lachgas, d.h., Xenon scheint die Sympathikusaktivität zu unterdrücken und/oder hält den Vagotonus bei Patienten aufrecht (Ishiguro et al. 2000).

Xenon erhöht den Sauerstoffverbrauch bei Hunden, die eine Kombination aus Isofluran (1 MAC) und 70% Xenon erhielten, wobei die hämodynamischen Parameter inklusive des HZV unverändert blieben. Dieser Anstieg des Sauerstoffverbrauchs kann entweder einer zunehmenden Aktivität des Sympathikus zugeschrieben werden. Der Sympathikus wurde aber in dieser Studie blockiert, so dass die Autoren einen direkten Effekt auf die Metabolisierungsrate auf zellulärer Ebenen vermuten (Picker et al. 2002).

Das Gas Xenon hat eine hohe Dichte und eine hohe Viskosität, was zu einem erhöhten Atemwegsdruck und Atemwegswiderstand führen kann (Calzia et al. 1999, Baumert et al. 2002). Dies hat jedoch im Tiermodell (Schweine) keinerlei Effekt auf die Oxygenierung, so dass diese Tatsache bisher als klinisch irrelevant eingestuft wird. Zudem muss das Beatmungsgerät diesen Widerstand überwinden.

2.3.3 Lachgas

Lachgas ist ein farb- und geschmackloses, nicht reizendes Gas, welches durch Erhitzung von Ammoniumnitrat gewonnen wird. Die Strukturformel von Lachgas lautet:



Lachgas ist ein Inhalationsanästhetikum mit schwacher hypnotischer und mäßiger analgetischer Potenz. Es hat einen schlechten Löslichkeitskoeffizienten im Blut und im Gewebe. So wird bei der Narkoseeinleitung relativ wenig Lachgas benötigt, um die Partialdrucke zu equilibrieren und damit ein Gleichgewicht herzustellen. Lachgas wird im Organismus nicht metabolisiert und nur durch Abatmung über die Lunge ausgeschieden. Heute wird Lachgas als Trägergas und Analgetikum bei "balancierten" Narkosen in Kombination mit einem Inhalationsanästhetikum oder einem intravenösen Anästhetikum eingesetzt (Schirmer 1998) mit dem Vorteil, geringere Dosen des jeweiligen Anästhetikums verwenden zu können (Jackobsson et al. 1999). Der MAC Wert beim Hund beträgt 188 ± 35 Vol% (Eger et al. 1965).

Zwei kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind bekannt und in allen Spezies in gleicher Ausprägung nachweisbar: 1. eine negativ inotrope Wirkung durch die Hemmung der Zytochrom-C-Oxygenase und des transsarkolemmalen Kalziumeinstroms; 2. Stimulierung des Sympathikus mit indirekt positiv inotroper Wirkung (Schirmer 1998).

Lachgas allein scheint als klinisch sichtbaren Effekt sowohl einen leichten Anstieg der Herzfrequenz, des Schlagvolumens als auch des MAP als Zeichen der Sympathikusstimulation zu bewirken (Kawamura et al. 1980). Die Abnahme des Blutdrucks unter Isoflurannarkose durch die Abnahme der Sympathikusaktivität kann unter Umständen durch die Zugabe von Lachgas und die damit verbundene Stimulation des Sympathikus abgeschwächt werden (Cahalan et al. 1991).

Desweiteren kann Lachgas den pulmonalarteriellen Druck und pulmonalvaskulären Widerstand erhöhen, zum einen aufgrund der bereits erwähnten Hemmung des Kalziumeinstroms an der Gefäßmuskelzelle, zum anderen auch durch eine Hemmung der pulmonalen Aufnahme von Noradrenalin, was durch eine erhöhte Plasmakonzentration in den Pulmonalgefäßen nachgewiesen wurde (Rorie et al. 1986).

2.3.4 Remifentanyl

Remifentanylhydrochlorid ist ein hochpotenter, selektiver μ -Opioidagonist und gehört zu den Fentanylderivaten, ist jedoch durch seine Esterstruktur einzigartig unter den Opioiden. Durch die schnelle extrahepatische Hydrolysierung durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen ist Remifentanyl ein kurzwirksames Opioid, welches zunehmend bei Allgemeinanästhesien verwendet wird. Die Pharmakokinetik von Remifentanyl ist gekennzeichnet durch ein kleines Verteilungsvolumen, eine rasche Verteilungsphase, eine hohe Plasma-Clearance und eine extrem kurze Eliminationsphase, die bei Hunden bei 4-8 min liegt (Hoke et al. 1997). Die Kontext-sensitive Halbwertszeit ist unabhängig von der Dauer der Infusion. Die analgetische Potenz entspricht der von Fentanyl, die hypnotische Potenz jedoch ist sehr gering (Jhaveri et al. 1997), so dass Remifentanyl im Rahmen einer Allgemeinanästhesie immer mit einem intravenösen Hypnotikum oder einem Inhalationsanästhetikum kombiniert werden muss.

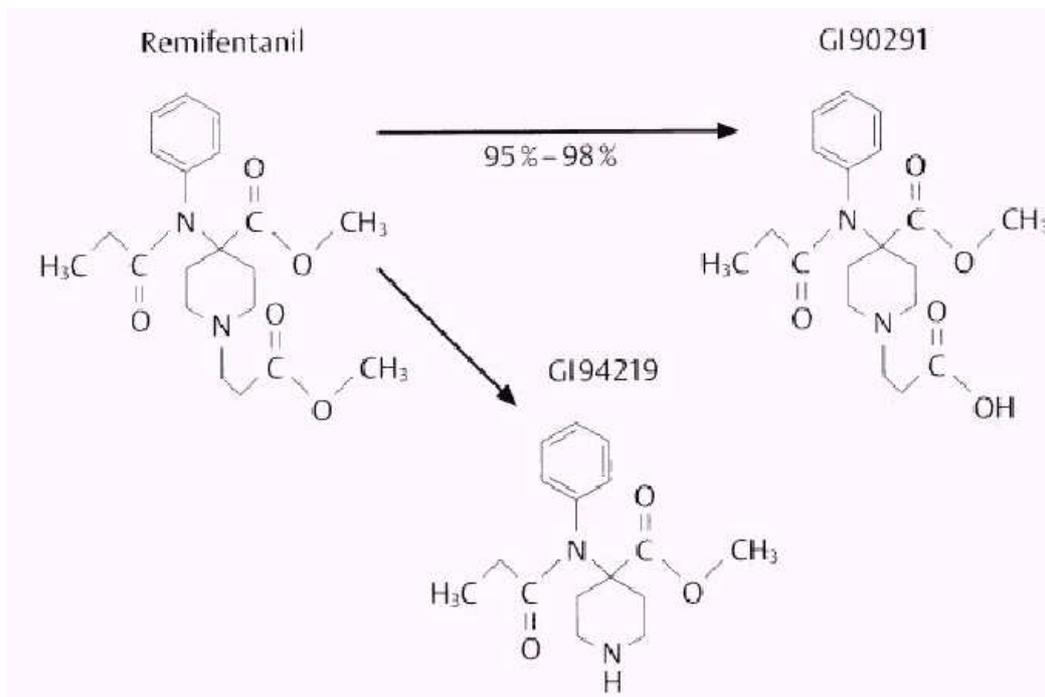


Abbildung 5 Strukturformel von Remifentanyl und der Abbau zu seinen Metaboliten GI94219 und GI90291.

Remifentanyl wirkt an zentralen und peripheren Opioidrezeptoren (G Protein gekoppelt), was sich in einer Hemmung der Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern äußert. Postsynaptisch kommt es zu einer Hemmung des cAMP,

Hemmung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen und zu einer Hyperpolarisation durch erhöhte Kaliumleitfähigkeit (u.a. Atcheson und Lambert 1994).

Remifentanyl reduziert den Bedarf u.a. an Isofluran (Lang et al. 1996). An hämodynamischen Effekten ist die Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks um 10-40% bekannt. Die Abnahme der Herzfrequenz wird über eine Stimulation des Nervus vagus vermittelt. Die blutdrucksenkende Wirkung ist von den Barorezeptoren unabhängig und wird sowohl über zentrale als auch periphere Opioidrezeptoren vermittelt. Die periphere vasodilatatorische Wirkung, die in verschiedenen experimentellen Modellen unterschiedlich stark ausgeprägt ist, beruht auf einer endothelabhängigen Wirkung (Aktivierung von Prostazyklin und/oder NO) und einer endothelunabhängigen Wirkung durch die Hemmung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen (Ünlügenc et al. 2003). Die blutdrucksenkende Wirkung scheint beim Menschen bei einer Infusionsrate von $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ maximal zu sein, eine weitere Dosiserhöhung verstärkt diese kardiovaskulären Effekte nicht (Glass et al. 1999), was auch bei Hunden nachweisbar ist (Michelsen et al. 1996).

2.4 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Hilfe komplexer Versuche an wachen und narkotisierten Beagle-Hunden folgende Fragen zu beantworten:

1. Welche hormonellen Systeme werden am wachen Hund nach Hämorrhagie aktiviert? Welche hormonellen Mechanismen werden bei verschiedenen Narkoseverfahren allein und nach Hämorrhagie aktiviert? In welchem Maße ist diese Aktivierung ausreichend zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes und des Herzzeitvolumens?
2. Welches Narkoseverfahren geht mit der besten hämodynamischen Stabilität nach akutem Blutverlust und nach Retransfusion einher?
3. Welche Auswirkungen hat eine Angiotensin II Rezeptorblockade und eine Endothelin-A Rezeptorblockade auf die hämodynamische und hormonelle Regulation im hypotonen-hypovolämen Schock und nach Retransfusion beim wachen und narkotisierten Hund?
4. Hat eine kombinierte Angiotensin II und Endothelin-A Rezeptorblockade eine additive kreislaufdepressive Wirkung im hypotonen-hypovolämen Schock und nach Retransfusion beim wachen und narkotisierten Hund?
5. Wie stark ist die renale Ausscheidungsfunktion und die glomeruläre Filtrationsrate unter den verschiedenen Narkosebedingungen, nach akutem Blutverlust und nach Retransfusion beeinträchtigt?