

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verstärkt eine Dauertherapie mit Angiotensin-Converting-
Enzyme-Inhibitoren die Blutdrucksenkung während einer
totalen intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol
während kleinerer und mittlerer chirurgischer Eingriffe bei
älteren Patienten?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Danuta Krystyna Ziegler

aus Swietochlowice

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. W. Boemke
2. Prof. Dr. med. K. Lewandowski
3. Priv.-Doz. Dr. med. D. Pappert

Datum der Promotion:

04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Anästhesie	1
1.2 Arterielle Hypertonie	3
1.3 Altersspezifische physiologische Veränderungen des kardiovaskulären Systems	4
1.4 Renin-Angiotensin-System	5
1.5 Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren	6
1.6 Totale intravenöse Anästhesie	6
1.6.1 Remifentanyl	6
1.6.2 Propofol	7
2. Fragestellung	9
3. Methodik	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Patientenmanagement und Messzeitpunkte	11
3.3 Labormethodik	14
3.4 Statistische Analysen	15
4. Resultate	17
4.1 Mittlerer, systolischer und diastolischer Blutdruck	17
4.2 Die Herzfrequenz	20
4.3 Plasmareninkonzentration	21
4.4 Angiotensin-II-Konzentration	21
4.5 Vasopressinkonzentration	22
4.6 Plasmaosmolalität	22
4.7 Noradrenalinkonzentration	23
4.8 Adrenalinkonzentration	23
4.9 Infusionsmenge und Vasopressormenge	24

5.	Diskussion	27
6.	Zusammenfassung.....	37
7.	Anhang	39
7.1	Normwerte der gemessenen Parameter	39
7.2	Zustimmung der Ethikkommission	40
7.3	Zustimmung der Krankenhausleitung der Havellandklinik Nauen	42
7.4	Patientenaufklärungsbogen (Muster).....	43
7.5	Einverständniserklärung	45
8.	Literaturverzeichnis.....	47
9.	Lebenslauf.....	59
10.	Selbständigkeitserklärung.....	61
11.	Danksagung	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Biometrische und klinische Daten.	16
Tabelle 2:	Aufteilung der Patienten nach den chirurgischen Fachgebieten sowie Anästhesiedauer.	16
Tabelle 3:	Mittlerer Blutdruck (mmHg) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung.	17
Tabelle 4:	Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung.	18
Tabelle 5:	Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) 5 Minuten vor und 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach „Schnitt“	19
Tabelle 6:	Herzfrequenz (Schläge pro Minute) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung.	20
Tabelle 7:	Plasmareninkonzentration (pg ml^{-1}).	21
Tabelle 8:	Angiotensin-II-Konzentration (pg ml^{-1}).	21
Tabelle 9:	Vasopressinkonzentration (pg ml^{-1}).	22
Tabelle 10:	Plasmaosmolalität ($\text{mosmol kg H}_2\text{O}^{-1}$)	22
Tabelle 11:	Noradrenalkonzentration (pg ml^{-1})	23
Tabelle 12:	Adrenalkonzentration (pg ml^{-1}).	23
Tabelle 13:	Menge der infundierten Kristalloiden vor der Narkoseeinleitung in ml.	24
Tabelle 14:	Menge infundierter Elektrolytlösung und Vasopressormenge während der Narkoseeinleitung.	25

1. Einleitung

Die Aufgabe einer Anästhesie besteht u. a. darin, das Bewusstsein auszuschalten und vor allem eine übermäßige Stressreaktion auf Intubation und chirurgische Stimulation zu unterdrücken. Gleichzeitig soll die Anästhesie stabile Kreislaufverhältnisse gewährleisten und gefährliche arterielle Hypotonien vermeiden. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, aber auch eine Vorbehandlung mit kreislaufwirksamen Pharmaka können die physiologischen Kreislaufregulationen behindern und/oder negativ beeinflussen. Auf der endokrinen Ebene kommt es bei einem Blutdruckabfall zur Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und damit zur Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin, die Hypophyse schüttet das antidiuretische Hormon (Vasopressin), das somatotrope Hormon sowie das adrenocorticotrope Hormon aus, die Nebennierenrinde das Cortisol. Darüber hinaus kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). Abgesehen davon, dass das Angiotensin II einer der potentesten körpereigenen Vasopressoren ist, spielt das RAS auch eine wichtige Rolle in der Langzeit- und der Kurzzeitregulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und Natriumbestands.

1.1 Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Anästhesie

Viele Patienten, die sich derzeit einem chirurgischen Eingriff unterziehen, nehmen zur Behandlung eines arteriellen Bluthochdrucks oder eines erworbenen Herzfehlers Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEI) ein. Mit der Hemmung der Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II wird durch ACEI ein wichtiger Faktor des endogenen Systems der Blutdruckregulation deaktiviert (Colson et al. 1999; Behnia et al. 2003). Die kompensatorische Effektivität der anderen Regulationssysteme ist von zahlreichen Faktoren wie Alter, Begleitkrankheiten, Co-Medikation und vor allem vom Grad der präoperativen Hypovolämie abhängig (Colson et al. 1999).

In zahlreichen klinischen Studien wurde untersucht, welchen Einfluss die präoperative Gabe von ACE-Hemmern auf den arteriellen Blutdruck während einer Allgemeinanästhesie hat. Dabei zeigten die mit ACEI behandelten Patienten unter Anästhesie häufig eine signifikant deutlichere Blutdrucksenkung als die Kontrollgruppe (Colson et al. 1992; Kataja et al. 1989). Diese Ergebnisse konnten dagegen in einer Studie von Licker et al. (1996) nicht bestätigt werden. Brabant

(1999) verglich die Stärke des Blutdruckabfalls in Abhängigkeit von der verwendeten Medikamentengruppe: die stärkste Blutdrucksenkung verursachten die Angiotensin-II-Rezeptorblocker, gefolgt von ACE-Inhibitoren, Calciumkanalblockern und β -Blockern. Coriat et al. (1994) forderten deshalb, die ACE-Hemmer präoperativ abzusetzen. Dagegen fanden Ryckwaert und Colson (1997) den durch die ACE-Blockade begünstigten Blutdruckabfall nicht so schwerwiegend und mit Vasopressoren problemlos therapierbar. Eyraud und Mitarbeiter schlugen in diesem Zusammenhang bei ACEI-behandelten Patienten die intravenöse Verabreichung von Angiotensin II bzw. Terlipressin zur Blutdruckerhöhung vor (Eyraud et al. 1998 und 1999). In den neuesten Arbeiten wird präoperativ ein differenzierter Umgang mit ACEI und Angiotensin-II-Antagonisten empfohlen: Schirmer und Schürmann verglichen 2007 den Blutdruck von Patienten, die ihre ACEI-Dosis präoperativ letztmalig am Abend vor einem geplanten chirurgischen Eingriff einnahmen, mit denen, die diese Medikamente noch am Morgen mit der Prämedikation erhielten. Sie konnten zeigen, dass die Tendenz zur arteriellen Hypotonie in der Gruppe mit der abendlichen ACEI-Einnahme signifikant niedriger war als bei den Patienten mit der morgendlichen Einnahme. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Comfere und Mitarbeiter 2005. Sie betonten jedoch, dass auch bei Patienten, die ihre blutdrucksenkenden Medikamente am Morgen des Operationstages eingenommen hatten, keine schwerwiegenden Blutdruckabfälle beobachtet werden konnten. Ebenso benötigten die Patienten beider Gruppen vergleichbare Vasopressoren-mengen. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 verglichen Raja und Fida elf randomisierte Studien, die ACEI-Patienten unter Narkose untersuchten. Der Vergleich ergab, dass die präoperative Therapie mit ACEI zu einer systemischen „Vasoplegie“ während einer Anästhesie führt. Um diesen Effekt zu vermeiden, müssten ACE-Inhibitoren wegen ihrer Langzeitwirkung bereits einige Tage vor dem geplanten chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Gegenwärtig gibt es keine eindeutigen Empfehlungen zum präoperativen Absetzen von ACE-Inhibitoren.

Das Design der zitierten Studien ist heterogen: es unterscheidet sich in Bezug auf die Patientenauswahl, die Art des chirurgischen Eingriffs und die Narkoseart. Die Patienten wurden meistens kardiochirurgischen (Ryckwaert und Colson 1997; Ryckwaert et al. 2001; Schuetz et al. 1998; Wagner et al. 2003), seltener allgemeinchirurgischen Eingriffen (Colson et al. 1992; Kataja et al. 1989) unterzogen. Sie erhielten in der Regel eine Allgemeinanästhesie als Kombination von Opioiden und Benzodiazepinen mit volatilen Anästhetika und Lachgas (Colson et al. 1992; Kataja et al. 1989; Ryckwaert und Colson 1997; Licker et al. 1996; Bertrand et al. 2001; Brabant et al. 1999; Oh et al. 2006; Comfere et al. 2005). Höhne et al. untersuchten 2003 den Einfluss

einer Dauermedikation mit ACEI auf die Hämodynamik während einer Spinalanästhesie. In der Literaturrecherche fanden sich jedoch keine Untersuchungen an Patienten, die sich einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Remifentanyl und Propofol unterziehen mussten und unter einer Dauermedikation ausschließlich mit einem ACEI standen. Die meisten Patienten mit Bluthochdruck werden nicht nur mit ACEI behandelt, sondern erhalten zusätzlich andere Antihypertensiva wie β -Blocker, Calciumantagonisten oder Diuretika. Ebenfalls gibt es bisher kaum Studien, die die komplexe hormonelle Kreislaufregulation bei Patienten mit einer ACEI-Therapie unter TIVA mit Propofol und Remifentanyl beschreiben.

In der hier vorliegenden Dissertation untersuchten wir Patienten (59 Jahre und älter), die ausschließlich mit einer ACEI-Langzeit-Monotherapie behandelt wurden und eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl bei kleinen und mittelgroßen Eingriffen ohne größeren Volumenverlust erhielten. Wir vermieden so u. a. die Kontamination der Messergebnisse durch andere kreislaufwirksame Medikamente. Es wurden Blutdruckveränderungen während der Narkoseeinleitung und während des chirurgischen Eingriffs erfasst. Zusätzlich wurden Blutplasmaspiegelveränderungen einiger wichtiger an der Blutdruckregulation beteiligter Hormone wie Renin, Angiotensin II, Vasopressin und Katecholamine gemessen. Auch wurden die prä- und intraoperative Flüssigkeitszufuhr und der Bedarf an Vasopressoren erfasst.

1.2 Arterielle Hypertonie

Der arterielle Hypertonus stellt bei der Bevölkerung der Industrieländer ein wichtiges gesundheitliches Problem dar. Deutschland weist mit 55,5 % die höchste Hypertonieprävalenz unter den Ländern Europas, Kanadas und den USA auf (Wolf-Maier et al. 2003). Die Ergebnisse der HYDRA-Studie aus dem Jahr 2001 zeigen, dass bei 65 % der über 65-jährigen Patienten in Arztpraxen Bluthochdruck diagnostiziert wurde. Mit dem Lebensalter nimmt der Blutdruck kontinuierlich zu und erreicht um das 80. Lebensjahr die höchsten Werte. Nach Festlegung der Expertengremien der WHO und der International Society of Hypertension gilt ein Blutdruck ab dem Wert von 140/90 mmHg als hyperten. Der Bluthochdruck stellt eine Ursache für zahlreiche Folgeerkrankungen in Organen wie Herz, Nieren, Gefäße und Augen dar. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Retinaschäden, arterielle Verschlusskrankheit und Niereninsuffizienz führen zu einer Verkürzung der Lebensdauer (Zanchetti et al. 1993). In den 90er-Jahren wurden mehrere Studien durchgeführt, die die Wirksamkeit der antihypertensiven Thera-

pie für eine verbesserte Lebensqualität und höhere Lebenserwartung bei älteren Menschen zeigten (Staessen et al. 1999; SHEP Cooperative Research Group 1991; Dahlöf et al. 1991). Viele ältere Patienten sprechen gut auf eine Behandlung mit ACE-Hemmern an.

1.3 Altersspezifische physiologische Veränderungen des kardiovaskulären Systems

Einer Definition der Weltgesundheitsorganisation zufolge gelten Menschen nach dem vollendeten 60. Lebensjahr als „älter“. Die Altersgruppe der über 65-Jährigen ist von 5 % im Jahr 1905 auf derzeit 19,97 % gestiegen (Statistisches Bundesamt 2006). Obwohl in der medizinischen Praxis das biologische und nicht das kalendarische Alter entscheidend ist, besteht zurzeit keine andere etablierte Methode als die, das Lebensalter zur Beschreibung der Alterungsprozesse zugrunde zu legen.

Die Veränderungen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems spielen im Alter eine bedeutende Rolle. Nach Kannel (1997) sind in der westlichen Welt 70 % der Todesfälle bei über 75-Jährigen auf Herz- und Gefäßerkrankungen zurückzuführen.

Mit zunehmendem Alter unterliegen die Kardiomyozyten einer weitgehenden Hypertrophie (Lakatta 1990); gleichzeitig sinkt die Kardiomyozytenzahl (Olivetti et al. 1991). Die reduzierte Aktivität der Calcium-ATPase verschlechtert die Kontraktilität des Herzmuskels (Ribera-Casado 1999); die fortschreitende Rigidität des linken Ventrikels und die Reduktion der diastolischen Füllung sind die Folgen. Die reduzierte Compliance des linken Ventrikels erlaubt in Ruhe eine unveränderte Funktion, hat aber bei Belastung eine verminderte Kompensationsfähigkeit zur Folge. Veränderungen des intravasalen Volumens und Vasodilatation können deshalb bei eingeschränkter Inotropie und Chronotropie zur Dekompensation führen (Priebe 2000; Rodeheffer et al. 1984). Darüber hinaus ist eine Steigerung des Herzzeitvolumens über Stimulation der β -Rezeptoren trotz erhöhter Aktivität des sympathischen Nervensystems und vermehrter Ausschüttung von Noradrenalin nur eingeschränkt möglich. Die gesamte β -Rezeptorendichte bleibt zwar im Alter eher unverändert, ihre Empfindlichkeit gegenüber der Katecholaminen ist jedoch im Vergleich mit der jüngerer Menschen deutlich reduziert. Dagegen scheint die Funktion der α -1-Rezeptoren auch im fortgeschrittenen Alter unverändert zu sein. Dies erlaubt eine gezielte Anwendung der α -Rezeptoren-Agonisten zur Therapie der intraoperativ auftretenden Hypotonien (Scarpace et al. 1991; Jones et al. 2001). Im Reizleitungssystem verringert sich die Anzahl der

Schrittmacherzellen und der Anteil des Bindegewebes in den Leitungsfasern nimmt zu. Dadurch treten u. a. vermehrt Herzrhythmusstörungen auf (Gupta et al. 2002). Ähnliche Veränderungen sind in den Gefäßen zu beobachten: die glatte Muskulatur atrophiert und wird teilweise durch kollagenhaltiges Gewebe ersetzt. Dies führt zur Verminderung der Elastizität und somit zum erhöhten Widerstand der Gefäßwand. Ein erhöhter systolischer Blutdruck ist die Folge (Kitzmann et al. 1990). Gleichzeitig kann der Kreislauf älterer Menschen die reduzierte Elastizität der Gefäße nur bedingt mit Hilfe des Barorezeptorenreflex bei Volumen- und Lageveränderungen kompensieren (Ebert et al. 1992). In Verbindung mit verminderter Flüssigkeitsaufnahme kommt es bei alten Menschen häufiger zur Exsikkose (Miller et al. 1982). Darüber hinaus werden im Alter Verschiebungen in den Verteilungskompartimenten beobachtet. Der Fettanteil nimmt bis 35 % zu, dagegen nehmen Plasmavolumen, Gesamtkörperwasser und Extrazellulärflüssigkeit ab (Cooper und Gardner 1989). Dies verändert die Pharmakokinetik der eingesetzten Medikamente.

1.4 Renin-Angiotensin-System

Das Renin-Angiotensin-System gehört zu den wichtigsten körpereigenen Regulatoren, die den Blutdruck während einer akuten Hypovolämie aufrechterhalten. Renin ist ein im juxtaglomerulären Apparat der Niere produziertes proteolytisches Enzym. Es ermöglicht die Bildung von Angiotensin I aus dem in der Leber synthetisierten α -Globulin Angiotensinogen. Anschließend wandelt das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Angiotensin I in Angiotensin II um. ACE findet sich in mehreren Körperorganen, vor allem im Endothel der Lungengefäße, aber auch in kleineren Mengen in den Nieren, Nebennierenrinden, im Herzmuskel und im Gehirn. Angiotensin II ist das eigentliche Vasokonstriktorhormon des RAS. Es beeinflusst den Kreislauf insbesondere durch eine direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, eine Stimulation der Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde, die inotrope Wirkung auf den Herzmuskel und eine Steigerung des Sympathikotonus. Zu den wichtigsten Stimuli, die das RAS in der perioperativen Phase aktivieren können, gehören Vasodilatation und der Verlust von Flüssigkeitsvolumen (Andrews et al. 1981; Hopf et al. 1992). Zusätzlich wird die Reninfreisetzung durch die Katecholamine und die Stimulation der β -Rezeptoren im juxtaglomerulären Apparat beeinflusst (Johnson et al. 1971).

1.5 Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren

Die Entdeckung des Angiotensin-Converting-Enzyms gelang Svegg 1956. In den 70er-Jahren wurde die Funktion von ACE aufgeklärt. Der erste ACE-Inhibitor konnte kurz danach synthetisiert werden. 1981 folgte die Markteinführung des Medikaments Captopril und die Zulassung zur Therapie des arteriellen Hypertonus.

Die ACEI sind in ihrer chemischen Struktur Analoga einer terminalen Peptidkette des Angiotensins I. Sie bilden mit dem Angiotensin-Converting-Enzyme über eine Verbindung zwischen dem ACE-Zink-Ion und eigener Sulfhydryl- Carboxyl- oder einer Phosphorylgruppe feste Komplexe. So werden die ACE-Moleküle blockiert, und das Angiotensin I kann nicht zum Angiotensin II gespalten werden. Die blutdrucksteigernden Mechanismen des Angiotensin II wie die Erhöhung des peripheren Widerstandes, die Steigerung der Wandspannung des Herzes oder die Sympathikusstimulation werden vermindert. Somit kommt es bei der ACE-Hemmung nicht nur zur Blutdrucksenkung, sondern auch zu einer Kardioprotektion, was bei Therapie der Herzinsuffizienz erwünscht ist (Kostis et al. 1996).

1.6 Totale intravenöse Anästhesie

1.6.1 Remifentanil

Der in den 90er-Jahren zugelassene ultrakurzwirkende, hochpotente, selektive μ -Opiat-Rezeptor-Agonist unterscheidet sich in seinen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von anderen Opioiden. Wie Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil gehört Remifentanil zu der Anilinopiperidingruppe. Dank der Anbindung des Propionsäuremylesters an seinen Anilinopiperidinring wird die Esterbindung plasmacholinesterasenunabhängig, durch unspezifische Esterasen in Blut und Gewebe hydrolysiert (Glass 1995). Die Eliminationsverhältnisse während einer kontinuierlichen Zufuhr eines Pharmakons werden mittels der kontextsensitiven Halbwertszeit ermittelt (Huges et al. 1992). Die kontextsensitive Halbwertszeit wird als die Zeit, die für einen 50 %igen Konzentrationsabfall der Substanz in Abhängigkeit von der Dauer der Infusion notwendig ist, definiert. Die kontextsensitive Halbwertszeit von Remifentanil beträgt unabhängig von der Infusionsdauer 3 bis 3,65 Minuten (Westmoreland et al. 1993). Im Vergleich dazu beträgt die kontextsensitive Halbwertszeit von Fentanyl nach einer zweistündigen Infusion 90 Minuten (Egan et al. 1993). Die effektive Wirkung von Remifentanil während einer kontinu-

ierlichen Infusion beginnt abhängig von Dosis, Alter und Morbidität des Patienten nach 2 bis 5 Minuten. Die Empfehlungen zur Anfangsdosis variieren zwischen $0,1$ und $1 \mu\text{g kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$; bei älteren Patienten bewährte sich eine Gabe von $0,1$ bis $0,25 \mu\text{g kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Ein wichtiger altersabhängiger Faktor scheint hier eine höhere Sensitivität des zentralen Nervensystems älterer Patienten auf die analgesedierende Wirkung von Remifentanyl zu sein (Minto et al. 1997). Bereits 1992 wurde tierexperimentell beobachtet, dass unter einer Analgesie mit Remifentanyl die Hämodynamik negativ beeinflusst wird. 1992 zeigten James et al. an anästhestisierten Hunden eine dosisabhängige Kreislaufdepression, die sich in einer Bradykardie, einer Senkung des arteriellen Blutdrucks sowie in einem erniedrigten Herzzeitvolumen manifestierte. Da diese Symptome nach einer Antagonisierung mit Naloxon zumindest gemildert werden könnten, vermuteten die Autoren, dass die kardiodepressive Wirkung von Remifentanyl über eine Aktivierung der μ -Opiatrezeptoren vermittelt wird. Auch zahlreiche Studien an Patienten zeigten ähnliche hämodynamische Veränderungen (Maguire et al. 2001), zumindest aber einen Abfall der Herzfrequenz (Hall et al. 2000). Allerdings lassen sich die meisten schweren kardiovaskulären Ereignisse vermeiden, wenn Remifentanyl langsam und niedrig dosiert angewendet wird (Elliot et al. 2000).

1.6.2 Propofol

Propofol, ein rasch und kurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Wirkung, wurde im Jahr 1988 zugelassen. Chemisch handelt es sich hier um ein lipophiles Phenolderivat: 2,6 Diisopropylphenon. Die Darreichungsform liegt als Öl-in-Wasser-Emulsion zur intravenösen Anwendung vor. Die Emulsionlösung enthält Sojabohnenöl, Glycerol und Eilezithin und ist in 1 %iger sowie in 2 %iger Form verfügbar. Seine pharmakokinetischen Eigenschaften zeichnen sich durch ein großes Verteilungsvolumen, eine schnelle Elimination und eine sehr kurze Halbwertszeit aus. Daraus resultiert der prompte Wirkungseintritt, gute Steuerbarkeit und schnelles Aufwachen aus der Narkose. Die kontextsensitive Halbwertszeit von Propofol beträgt bei einer Infusionsdauer von bis 10 Stunden maximal 40 Minuten (Hughes et al. 1992). Für den Wirkungsmechanismus von Propofol sind wahrscheinlich unspezifische Interaktionen auf den Lipidmembranen sowie im Bereich des ZNS Natrium-Kanalproteine verantwortlich (Frenkel und Urban 1992). Eine Bolusinjektion von Propofol in der für Narkoseeinleitungen empfohlenen Dosierung von circa 2 mg kg^{-1} führt meistens zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks. In einer Arbeit aus dem Jahr 1991 beschreiben Seitz und Mitarbeiter bei koronarkranken Patienten einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) nach Bolusinjektion von Propofol um 28,7 % des Aus-

gangswerts. Allerdings normalisierten sich die Blutdruckwerte unter kontinuierlicher Zufuhr des Anästhetikums sowie infolge der Intubation und chirurgischer Stimuli, ohne den MAD-Ausgangswert zu überschreiten. Wilhelm et al. empfehlen die Propofoldosierung bei älteren sowie koronarkranken Patienten zu reduzieren. Unter der EEG-Kontrolle lässt sich ein „steady-state“ erreichen, der eine ausreichende Narkosetiefe und gleichzeitig eine sichere Hämodynamik gewährleistet (Outtara et al. 2003).

2. Fragestellung

Das Ziel der Arbeit war es zu ermitteln, ob eine dauerhafte Einnahme eines Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitors eine Blutdrucksenkung während einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl bei älteren Patienten verstärkt. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

Verursacht eine Langzeitbehandlung mit ACEI bei diesen Patienten einen signifikanten Blutdruckabfall während einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl im Vergleich zur Kontrollgruppe?

Gibt es zwischen den beiden Gruppen Unterschiede in der hormonellen Gegenregulation der anästhesiebedingten arteriellen Hypotonie?

Gibt es zwischen den beiden Gruppen einen Unterschied im Vasokonstriktoren- und Flüssigkeitsbedarf beim Auftreten einer klinisch relevanten arteriellen Hypotonie?

3. Methodik

Die Ethikkommission des Landes Brandenburg bewilligte das Studienprotokoll. Es erfüllt die Anforderungen der Deklaration von Helsinki. Die Krankenhausleitung der Havellandklinik Nauen, an der diese Studie durchgeführt wurde, erteilte für diese Studie die Genehmigung. Alle Patienten wurden über den Studienablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

3.1 Studiendesign

Diese prospektive klinische Studie umfasst 36 ASA-I- bis III-Patienten, die sich im Zeitraum vom Januar 2003 bis Juni 2005 an der Havellandklinik Nauen einem elektiven operativen Eingriff unter einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) unterzogen haben. Es wurden 19 Frauen und 17 Männer im Alter zwischen 59 und 85 Jahren untersucht. Die Patienten der ACEI-Gruppe wurden ambulant bereits seit mindestens 4 Wochen mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor (ACEI) behandelt, jedoch mit keinem anderen die Hämodynamik beeinflussenden Medikament. In der Kontrollgruppe befanden sich Patienten, die keine kreislaufwirksamen Medikamente einnahmen. Geschäftsunfähige Patienten wurden in die Studie nicht eingeschlossen.

Der Zielmesswert war der mittlere arterielle Blutdruck (MAD). Zu den weiteren gemessenen Variablen gehörten: systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Plasmanin-konzentration, Plasmaosmolalität, Plasmakonzentration von Angiotensin II, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, das Volumen der infundierten Kristalloide sowie die Dosis des verabreichten Vasokonstriktors (Cafedrin-HCl 200 mg + Theodrenalin-HCl 10 mg = Akrinor[®] 2 ml Injektionslösung, AWD Pharma, Dresden, Deutschland).

3.2 Patientenmanagement und Messzeitpunkte

Prämedikation

Jeder Patient wurde am Abend der Operation und am Morgen des Operationstages mit 0,35 mg kg⁻¹ Dikaliumclorazepat (Tranxilium[®], Sanofi Synthelabo, Berlin, Deutschland) oral prämediziert. Die ambulante Medikation mit ACEI wurde beibehalten und mit der Prämedikation am OP-Tag verabreicht.

Narkoseführung

Im Vorbereitungsraum der Anästhesie wurde vor der Narkoseeinleitung bei den Patienten eine 18-G- oder 20-G-Verweilkanüle in eine periphere Vene eingeführt und ein Standardmonitoring (EKG, nicht invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie; Siemens SC 9000, München, Deutschland) angeschlossen. Zur Kontrolle der Narkosetiefe wurde der EEG-Monitor „Narkotrend“ (Narkotrend[®] TM Monitor, MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Deutschland) verwendet. Die Patienten erhielten 30 Minuten vor der Einleitung der Narkose eine Elektrolytlösung (Tutofusin[®], Baxter Deutschland, Unterschleißheim, Deutschland; Zusammensetzung: Natrium 140 mmol l⁻¹, Kalium 5 mmol l⁻¹, Calcium 2,5 mmol l⁻¹, Magnesium 1,5 mmol l⁻¹, Chlorid 153 mmol l⁻¹ in Wasser für Injektionszwecke, theoretische Osmolalität 309 mosmol kg H₂O⁻¹, pH 5,0 bis 7,0). Das Infusionsvolumen betrug 2 % der nach der Schizgal (1983) -Formel errechneten extrazellulären Körperflüssigkeit:

$$ECW = TBW - ICW$$

$$TBW \text{ (Männer)} = 0,7945 \times \text{kg KG} - 0,0024 \times \text{KG}^2 - 0,0015 \times \text{Alter}$$

$$TBW \text{ (Frauen)} = 0,6981 \times \text{kg KG} - 0,0026 \times \text{KG}^2 - 0,0012 \times \text{Alter}$$

$$ICW \text{ (Männer)} = 0,623 \times TBW - 0,0016 \times \text{Alter} \times TBW$$

$$ICW \text{ (Frauen)} = 0,553 \times TBW - 0,0007 \times \text{Alter} \times TBW$$

TBW = gesamte Körperflüssigkeit

ECW = extrazelluläre Körperflüssigkeit

ICW = intrazelluläre Körperflüssigkeit

KG = Körpergewicht

Nachfolgend wurde eine kontinuierliche Infusion von 10 ml kg⁻¹ h⁻¹ der gleichen Elektrolytlösung über eine Infusionspumpe (Infusomat[®], MC Medizintechnik GmbH, Alzenau, Deutschland) zugeführt.

Es erfolgte eine standardisierte Einleitung einer TIVA: kontinuierliche Infusion Remifentanyl (Ultiva[®] 5 mg, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland) $0,2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, 5 Minuten später ein intravenöser Propofol-Bolus (Disoprivan[®] 2 % Emulsion, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) von 2 mg kg^{-1} über 2 Minuten, es folgte eine kontinuierliche Propofolinfusion von $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$. Beide Gaben erfolgten über eine TIVA-Infusionspumpe (Asena[®] Alaris Medical System Inc. San Diego, CA, USA). Im weiteren Verlauf wurde die Narkosemitteldosierung den EEG-Anzeigen der Narkosetiefe angepasst. In der Minute 8 wurden die Patienten nach einer ausreichenden Oxygenierung und Relaxierung mit $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ Rocuronium (Esmeron[®], Organon GmbH, Oberschleißheim, Deutschland) orotracheal intubiert und an das Narkosegerät (Kion[®], Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) angeschlossen. Die Patienten wurden mit einem PEEP von 5 mbar und einem Sauerstoff-Luft-Gemisch (1 : 1) druckkontrolliert beatmet, sodass die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration zwischen 35 und 45 mmHg lag. Für die postoperative Schmerztherapie erhielten die Patienten circa eine Stunde vor dem geplanten Operationsende $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$ Piritramid (Dipidolor[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) intravenös, sowie 2 g Metamizol (Berlosin[®] inject, Berlin-Chemie, Berlin, Deutschland) als Kurzinfusion. Bei Bedarf erfolgte eine Nachrelaxierung mit 10 bis 20 mg Rocuronium. Die Zufuhr von Propofol wurde circa 15 Minuten vor dem Operationsende unterbrochen. Remifentanyl wurde bis zum Wundverschluß infundiert. In der Regel konnten die Patienten etwa 5 Minuten später extubiert werden. Bei Bedarf wurde die Wirkung des Relaxans mit Pyridostigmin (Kalymin[®] forte, Temmler Pharma GmbH, Marburg/Lahn, Deutschland) antagonisiert. Anschließend erfolgte eine Verlegung des Patienten in den Aufwachraum.

Meßzeitpunkte

Der mittlere, systolische und diastolische arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung wurden zu folgenden Zeiten protokolliert:

1. nach Verabreichung der berechneten präoperativen Flüssigkeitsmenge (Basiswert),
2. alle 60 Sekunden zwischen der Minute 1 (Beginn der Remifentanyl-Infusion) und der Minute 18,
3. alle 5 Minuten während des Operationsverlaufs.

Für die statistischen Analysen wurden die Herzfrequenz und die Blutdruckwerte folgender Zeitpunkte verwendet:

- Minute 0 nach dem Erhalt der individuell berechneten Basisinfusionsmenge,
- Minute 5, 8, 10 und 15 nach dem Beginn der Narkoseeinleitung,
- 5 Minuten vor der chirurgischen Inzision,
- 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach der chirurgischen Inzision.

Ein klinisch relevanter Blutdruckabfall wurde als 25 %ige Senkung des MAD definiert. Ein MAD-Abfall, der einen Wert von 25 % des Basis-MAD überschritt, wurde mit einem α -Mimeticum, dem aus Cafedrin und Theodrenalin zusammengesetzten Akrinor behandelt. Der Patient erhielt alle 60 Sekunden einen Bolus von Cafedrin 40 mg und Theodrenalin 2 mg intravenös, bis mindestens 90 % des MAD-Basiswertes erreicht war. Darüber hinaus wurde bis zum Erreichen des gewünschten MAD-Werts die Elektrolyt-Infusionsrate auf $15 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ erhöht.

3.3 Labormethodik

Die Blutentnahme für die Bestimmung der Konzentration von Plasmarenin, Angiotensin II, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin sowie der Plasmaosmolalität erfolgten unmittelbar vor der Narkoseeinleitung und 10 Minuten nach der Intubation. Zusätzlich wurde vor der Narkoseeinleitung Blut für die Bestimmung von Hämatokrit, Natrium, Kalium und Kreatinin abgenommen.

Die Bestimmung von Hämatokrit, Natrium, Kalium und Kreatinin im Serum fand im Labor der Havellandklinik statt.

Die Blutproben für die Hormonanalysen wurden in vorgekühlte Na-EDTA-Röhrchen verbracht und im Labor der Havellanklinik Nauen bei $+4^\circ$ Celsius und 3 000 U/Min über 20 Minuten zentrifugiert. Das zentrifugierte Plasma wurde nach dem Einfrieren auf -28° Celsius in mit Trockeneis gefüllten Kühlgefäßen in das Labor des Instituts für Experimentelle Anästhesiologie der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Virchow-Klinikum, gebracht. Hier erfolgte die Aufbewahrung der Proben bis zu den Analysen für die Osmolarität bei $+4^\circ$ Celsius, für die Adrenalin- und NoradrenalinKonzentration bei -80° Celsius und für die Plasmarenin, Angiotensin II- sowie Vasopressinkonzentration bei -22° Celsius.

Die Plasmaosmolalität wurde mit einem Mikroosmometer unter Verwendung der Gefrierpunktniedrigungstechnik (Firma Roebling, Berlin, Deutschland) bestimmt.

Die Messung der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentration erfolgte mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeit-Chromatografie (HPLC, Chromosystems, München, Deutschland).

Für die übrigen Laboranalysen wurden immunometrische Assays verwendet:

- für die Plasmeninkonzentration ein Radioimmunoassay, in dem monoklonale Antikörper gegen die aktive Form von Renin eingesetzt werden, Intra-Assay-Variation 0,6 bis 4,5 %, Inter-Assay-Variation 2,7 bis 14,5 % (Sanofi Diagnostics Pasteur, Redmond, USA);
- für die Angiotensin-II-Konzentration ein Radioimmunoassay mit Anwendung von anti-Angiotensin-II-Antikörpern und ^{125}I -markiertem Angiotensin II, Intra-Assay-Variation 3,0 bis 3,3 %, Inter-Assay-Variation 3,9 bis 4,8 % (Euro-Diagnostica, Malmö, Schweden);
- für die Vasopressinkonzentration ein Radioimmunoassay unter Anwendung der Methode der Doppelantikörper-Trennung mit ^{125}I -markiertem Vasopressin, Intra-Assay-Variation 2,6 bis 11,2 %, Inter-Assay-Variation 4,4 bis 12 % (Bühlmann AG, Bad Nauheim, Deutschland).

3.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS-Programm für Windows (SPSS 16.0, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle Parameter wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) oder als absolute Zahlen angegeben. Für den Vergleich der demografischen und klinischen Parameter wurden der Student's-Test und der χ^2 -Test angewendet. Der Zeitverlauf der gemessenen Werte wurde mit der Varianzanalyse für Messwiederholungen (General Linear Model GML Anova) überprüft. Der folgende Vergleich der Mittelwerte und die Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Die statistische Signifikanz der Resultate wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Im Rahmen der Studie wurden Patienten mit und ohne ACEI-Dauermedikation unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und ASA-Status verglichen. Zu der ACEI-Gruppe gehörten 10 Frauen und 7 Männer, zu der Kontrollgruppe 9 Frauen und 10 Männer. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der biometrischen Parameter der untersuchten Patienten (Tab. 1).

Tabelle 1: Biometrische und klinische Daten

Merkmale	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
Alter (Jahre)	67 ± 5	66 ± 5	n. s.
Geschlecht (M/F)	M7/F10	M10/F9	n. s.
Größe (cm)	167 ± 11	168 ± 6	n. s.
Gewicht (kg)	77 ± 14	78 ± 8	n. s.
ASA Status I/II/III	0/15/2	5/13/1	n. s.

Mittelwerte mit SD oder absolute Zahlen. n. s. = nicht signifikant

Auch die durchgeführten chirurgischen Operationen und die Dauer der Narkosen waren in beiden Patientengruppen ähnlich (Tab. 2).

Tabelle 2: Aufteilung der Patienten nach den chirurgischen Fachgebieten sowie Anästhesiedauer

Chirurgisches Fachgebiet	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
Abdominalchirurgie	6	9	
Gynäkologie	2	7	
Urologie	2	1	
Orthopädie	3	2	
Schilddrüsenchirurgie	4	0	
Anästhesiedauer (Minuten)	113 ± 54	92 ± 37	n. s.

Mittelwerte mit SD oder absolute Zahlen. n. s. = nicht signifikant.

4. Resultate

4.1 Mittlerer, systolischer und diastolischer Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck

Zu Beginn der Untersuchung lag der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) bei den ACEI-Patienten bei 98 ± 10 mmHg und sank in der Minute 8 – d. h. direkt vor der Intubation – auf 70 ± 12 mmHg. Auch in der Kontrollgruppe wurde ein ähnlicher MAD-Verlauf beobachtet: Abfall von 96 ± 8 mmHg auf 72 ± 15 mmHg in der Minute 8 ($p < 0,05$). In beiden Gruppen fanden sich jeweils 4 Patienten, die das Akrinor bereits vor der Intubation erhielten, davon ein ACEI-Patient und 2 Patienten der Kontrollgruppe wurden in der 5 Minute, unmittelbar vor dem Verabreichen von Propofol, mit Akrinor behandelt. Der Vergleich zwischen beiden Patientengruppen ließ keine statistisch relevanten Unterschiede erkennen (Tab. 3)

Tabelle 3: Mittlerer Blutdruck (mmHg) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung

Messzeit (Minute)	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
0	98 ± 10	96 ± 8	n. s.
5	89 ± 8	84 ± 12	n. s.
8	70 ± 12	$72 \pm 15^*$	n. s.
10	75 ± 17	83 ± 18	n. s.
15	85 ± 17	87 ± 18	n. s.

Mittelwerte mit SD, * = $p < 0,05$ vs. Basiswert.

Der systolische und der diastolische arterielle Blutdruck

Die systolischen und die diastolischen Blutdruckwerte zeigen einen dem MAD vergleichbaren Verlauf. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Innerhalb der Patientengruppen sank sowohl der systolische als auch der diastolische Druck von der Minute 0 bis der Minute 8 ($p < 0,05$) (Tab. 4)

Tabelle 4: Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung

Messzeit (Minute)	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
Systolischer arterieller Blutdruck			
0	128 ± 10	129 ± 8	n. s.
5	127 ± 17	120 ± 16	n. s.
8	97 ± 18	98 ± 21	n. s.
10	103 ± 22	112 ± 23	n. s.
15	119 ± 26	109 ± 35	n. s.
Diastolischer arterieller Blutdruck			
0	74 ± 7	78 ± 8	n. s.
5	70 ± 6	71 ± 12	n. s.
8	59 ± 12*	63 ± 16*	n. s.
10	62 ± 12*	72 ± 17	n. s.
15	68 ± 11	71 ± 16	n. s.

Mittelwerte mit SD, * = $p < 0,05$ vs. Basiswert.

Blutdruck nach der Inzision

Auch während des chirurgischen Eingriffs gab es in den beiden Patientengruppen keine relevanten Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (Tab. 5)

Tabelle 5: Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) 5 Minuten vor und 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach „Schnitt“

Messzeit (Minute)	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
-5	89 ± 14	94 ± 19	n. s.
5	87 ± 12	89 ± 17	n. s.
10	89 ± 16	89 ± 19	n. s.
15	86 ± 17	81 ± 22	n. s.
20	87 ± 18	84 ± 19	n. s.
25	85 ± 13	89 ± 19	n. s.
30	85 ± 12	86 ± 16	n. s.

Mittelwerte mit SD.

4.2 Die Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war vor der Narkoseeinleitung in der ACEI-Gruppe mit 71 ± 12 Schlägen pro Minute höher als in der Kontrollgruppe (64 ± 9 Schläge pro Minute) ($p < 0,05$). 5 Minuten nach Beginn der Narkoseeinleitung kam es bei den ACEI-Patienten zu einer Senkung der Herzfrequenz von 71 ± 12 auf 63 ± 13 Schläge pro Minute ($p < 0,05$) und in der 15. Minute auf 62 ± 8 Schläge pro Minute ($p < 0,05$). Weder im Herzfrequenzverlauf in der Kontrollgruppe noch zwischen den beiden Gruppen gab es Unterschiede (Tab. 6).

Tabelle 6: Herzfrequenz (Schläge pro Minute) vor (Min. 0) und nach der Narkoseeinleitung

Messzeit (Minute)	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
0	71 ± 12	64 ± 9	$< 0,05$
5	$63 \pm 11^*$	60 ± 9	n. s.
8	65 ± 13	61 ± 11	n. s.
10	66 ± 11	66 ± 13	n. s.
15	$62 \pm 8^*$	62 ± 17	n. s.

Mittelwerte mit SD, * = $p < 0,05$ vs. Basiswert.

4.3 Plasmareninkonzentration

Die Plasmareninkonzentration lag vor dem Beginn der Narkose bei den ACEI-Patienten mehr als vierfach höher als in der Kontrollgruppe ($16,5 \pm 17,3$ vs. $3,7 \pm 1,8$ pg ml^{-1}). 10 Minuten nach der Intubation stieg der Wert in der ACEI-Gruppe zusätzlich um ungefähr das Dreifache an ($p < 0,05$). Die Plasmareninkonzentration in der Kontrollgruppe stieg nach der Intubation ebenfalls, aber nur geringfügig, an ($p < 0,05$). Der Vergleich der Plasmareninkonzentration zwischen den beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) im Basiswert und im Wert 10 Minuten nach der Intubation (Tab. 7).

Tabelle 7: Plasmareninkonzentration (pg ml^{-1})

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	$16,5 \pm 17,3$	$3,7 \pm 1,8$	$< 0,01$
10 Min. nach Intubation	$53,8 \pm 63,0^*$	$5,2 \pm 3,2^*$	$< 0,01$

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$ des Basiswerts.

4.4 Angiotensin-II-Konzentration

Die Basiskonzentration des Angiotensin II war in beiden Untersuchungsgruppen gleich und betrug in der ACEI-Gruppe $6,5 \pm 2,1$ pg ml^{-1} vs. $6,2 \pm 2,2$ pg ml^{-1} in der Kontrollgruppe. 10 Minuten nach der Intubation fand sich hier nur in der Kontrollgruppe eine Steigerung auf $9,6 \pm 3,5$ pg ml^{-1} ($p < 0,05$) (Tab. 8).

Tabelle 8: Angiotensin-II-Konzentration (pg ml^{-1})

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	$6,5 \pm 2,1$	$6,2 \pm 2,2$	n. s.
10 Min. nach Intubation	$8,7 \pm 4,3$	$9,6 \pm 3,5^*$	n. s.

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; * $p < 0,05$ des Basiswerts

4.5 Vasopressinkonzentration

In der Tabelle 9 werden die gemessenen Konzentrationen des Vasopressins für beide Gruppen verglichen. Die Werte lagen mit $1,1 \pm 0,9 \text{ pg ml}^{-1}$ in der ACEI-Gruppe und mit $0,6 \pm 0,1 \text{ pg ml}^{-1}$ in der Kontrollgruppe in einer vergleichbaren Größenordnung. 10 Minuten nach der Intubation kam es zu keinerlei Veränderungen in der Vasopressinkonzentration.

Tabelle 9: Vasopressinkonzentration (pg ml^{-1})

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	$0,7 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	n. s.
10 Min. nach Intubation	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	n. s.

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; $p < 0,05$ des Basiswerts

4.6 Plasmaosmolalität

Die Plasmaosmolalität war vor der Narkoseeinleitung in beiden Gruppen gleich und unterlag im weiteren Verlauf keinen Schwankungen (Tab. 10)

Tabelle 10: Plasmaosmolalität ($\text{mosmol kg H}_2\text{O}^{-1}$)

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	$299 \pm 3,2$	$297 \pm 3,5$	n. s.
10 Min. nach Intubation	$298 \pm 3,0$	$297 \pm 3,7$	n. s.

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; $p < 0,05$ des Basiswerts

4.7 NoradrenalinKonzentration

Die NoradrenalinKonzentration fiel 10 Minuten nach der Intubation in beiden Patientengruppen signifikant ab: von $292 \pm 166 \text{ pg ml}^{-1}$ auf $67 \pm 33 \text{ pg ml}^{-1}$ in der ACEI-Gruppe und von $241 \pm 146 \text{ pg ml}^{-1}$ auf $75 \pm 35 \text{ pg ml}^{-1}$ in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es nicht (Tab. 11).

Tabelle 11: NoradrenalinKonzentration (pg ml^{-1})

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	292 ± 166	241 ± 146	n. s.
10 Min. nach Einleitung	$67 \pm 33^*$	$75 \pm 35^*$	n. s.

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; $*p < 0,05$ des Basiswerts

4.8 AdrenalinKonzentration

Die Konzentration des Adrenalins veränderte sich in beiden Gruppen 10 Minuten nach der Intubation nur unwesentlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 12).

Tabelle 12: AdrenalinKonzentration (pg ml^{-1})

Messpunkt	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
vor Einleitung	$20,0 \pm 6,9$	$13,8 \pm 1,3$	n. s.
10 Min. nach Intubation	$15,0 \pm 5,2$	$21,6 \pm 7,1$	n. s.

Mittelwerte \pm SD; n. s. = nicht signifikant; $p < 0,05$ des Basiswerts

4.9 Infusionsmenge und Vasopressormenge

Vor dem Beginn der Narkoseeinleitung erhielten alle Patienten eine nach der Shizgal-Formel vorberechnete Menge einer Elektrolytlösung infundiert. Es ergaben sich keine Unterschiede in der Infusionsmenge zwischen den beiden Patientengruppen (Tab. 13).

Tabelle 13: Menge der infundierten Kristalloiden vor der Narkoseeinleitung in ml.

ACEI n = 17	nicht-ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
460 ± 82	465 ± 50	n. s.

Mittelwerte mit SD

Die Gabe von Kristalloiden lag während der Narkoseeinleitung (Minute 0 bis 18) bei 254 ± 50 ml (ACEI-Gruppe) bzw. bei 261 ± 37 ml (Kontrollgruppe) (Tab. 14). Während des chirurgischen Eingriffs wurden 17 ± 3 ml min⁻¹ (ACEI-Gruppe) und 15 ± 5 ml min⁻¹ (Kontrollgruppe) an Kristalloiden infundiert. Kolloide wurden weder bei der Narkoseeinleitung noch während des chirurgischen Eingriffs verabreicht.

Während der Narkoseeinleitung wurden 15 ACEI-Patienten und 18 Patienten der Kontrollgruppe mit Akrinor® (Cafedrinhydrochlorid + Theodrenalinhydrochlorid) behandelt; sie erhielten durchschnittlich 160 mg Cafedrinhydrochlorid / 8 mg Theodrenalinhydrochlorid vs. 130 mg Cafedrinhydrochlorid / 7 mg Theodrenalinhydrochlorid. Während des chirurgischen Eingriffs wurde bei neun Patienten der ACEI-Gruppe und bei acht Patienten der Kontrollgruppe Akrinor® verabreicht. Die Dosis des Medikaments betrug in beiden Gruppen im Durchschnitt 90 mg Cafedrinhydrochlorid / 5 mg Theodrenalinhydrochlorid. Weder die Zahl der mit dem Vasokonstriktor behandelten Patienten noch die verabreichte Akrinor-Menge zeigten statistisch relevante Unterschiede (Tab. 14).

Tabelle 14: Menge infundierter Elektrolytlösung und Vasopressormenge während der Narkoseeinleitung

	ACEI n = 17	nicht ACEI n = 19	p ACEI vs. nicht ACEI
Elektrolytinfusionsmenge (ml gesamt)	254 ± 50	261 ± 37	n. s.

	ACEI n = 15 von 17	nicht ACEI n = 18 von 19	p ACEI vs. nicht ACEI
Akrinor-Menge (mg gesamt) (bezogen auf Cafedrinhydrochlorid)	159 ± 103	127 ± 86	n. s.

Mittelwerte mit SD

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Langzeittherapie mit ACE-Inhibitoren die durch eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl induzierte arterielle Hypotonie signifikant verstärkt. Ferner sollte herausgefunden werden, in welchem Umfang eine Langzeittherapie mit ACE-Hemmern die Vasopressin-, Adrenalin- und Noradrenalin- sowie die Plasminogen- und Angiotensin-II-Konzentrationen unter TIVA-Bedingungen beeinflusst. Die Resultate der Studie zeigen, dass eine dauerhafte Behandlung mit ACE-Inhibitoren während einer totalen intravenösen Anästhesie bei kleinen und mittleren chirurgischen Eingriffen bei älteren Patienten nicht zu häufigeren oder stärkeren Blutdruckabfällen führt.

Blutdruck

Arterielle Hypotonie und Bradykardie bei Narkoseeinleitung sind die häufigsten Nebenwirkungen einer TIVA mit Remifentanyl und Propofol. Das Propofol besitzt ausgeprägte sympatholytische und damit vasodilatative Eigenschaften (Seitz et al. 1991). Die Sympathikusblockade kann jedoch auch als ein positiver Aspekt betrachtet werden (Stephan et al. 1986), da sie gewünscht die Wirkung der chirurgischen Stimuli besonders in Kombination mit einer adäquaten Analgesie blockiert.

Während einer Anästhesie mit Propofol tritt ein interessantes Phänomen auf: auf einen Blutdruckabfall folgt in der Regel kein kompensatorischer Anstieg der Herzfrequenz. Colson et al. (1988) erwägen eine direkte Wirkung von Propofol auf die Aktivität des Sinus atrialis.

In anderen Studien wurden eine Abnahme der Baroreflexaktivität sowie eine negative Inotropie unter Propofol nachgewiesen (Larsen et al. 1994; Brüssel et al. 2003). Nach Jones et al. sind diese negativen Auswirkungen des Propofols auf den Kreislauf besonders bei alten Patienten ausgeprägt (Jones et al. 2001). Larsen und Mitarbeiter fanden jedoch zwischen Propofol und Etomidat bei Patienten über 65 Jahre keine wesentlichen Unterschiede in den hämodynamischen Auswirkungen (Larsen et al. 1988).

Die blutdrucksenkenden Eigenschaften von Propofol addieren sich während einer TIVA zu denen des Remifentanyl. Dabei bewirkt das Remifentanyl eine arterielle Hypotonie sowohl durch eine Aktivierung des μ -Rezeptors als auch über eine zentrale Vagusstimulation (Maguire et al. 2001).

In unserer Studie konnten wir die bekannten hämodynamischen Wirkungen einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl bei älteren Patienten bestätigen. Es kam jedoch zu keinen ernsthaften kardiovaskulären Problemen. Der Basisblutdruckwert war in der ACEI-Patientengruppe und der Kontrollgruppe vergleichbar hoch. Der mittlere arterielle Blutdruck sank nach dem Beginn der Narkoseeinleitung kontinuierlich und erreichte in der 8. Minute in beiden Patientengruppen seinen niedrigsten Wert (25 % bzw. 29 % unterhalb des Basiswerts). In beiden Patientengruppen trat bei jeweils 4 Patienten bereits vor der Intubation, d. h. vor der 8. Minute, ein relevanter Blutdruckabfall auf, davon bei einem ACEI-Patienten und bei 2 Patienten der Kontrollgruppe noch vor der Propofolinjektion in der 5. Minute. Der Blutdruckabfall konnte jedoch mit Injektionen von Akrinor[®] und Infusion einer Elektrolytlösung erfolgreich behandelt werden. Auch gab es dabei keine Unterschiede im Blutdruckverlauf zwischen der ACEI-Patientengruppe und der Kontrollgruppe. Bei einem ähnlichen Verlauf während des chirurgischen Eingriffs blieb der Blutdruck in beiden Patientengruppen stabil. Die Basis-Herzfrequenz lag dagegen bei den ACEI-Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In der 5. Minute nach Beginn der Narkoseeinleitung sankt die Herzfrequenz in der ACEI-Gruppe signifikant ab, jedoch nicht unter 40 Schläge pro Minute.

Wir fanden in der Literatur keine vergleichbare Untersuchung, die sich mit der hormonellen Regulation des Blutdrucks bei ACEI-Patienten während einer TIVA mit Propofol und Remifentanyl beschäftigt. Es gibt jedoch eine Studie, die die Kreislaufregulation bei Patienten unter einer Langzeittherapie mit ACEI nach einer Anästhesieeinleitung mit Propofol und Fentanyl untersucht. Malinowska-Zaprzalka et al. 2005 beschreiben einen geringfügig deutlicher ausgeprägten Blutdruckabfall 3 Minuten nach der Einleitung der Narkose bei Patienten, die regelmäßig mit ACEI behandelt werden. Diese Autoren postulieren eine additive blutdrucksenkende Wirkung von Propofol und ACEI.

Während unserer Arbeit ließen sich die Narkosen im Vergleich zu vielen aus der Literatur bekannten Studien nebenwirkungsarm führen. Das hing wahrscheinlich mit der im Studiendesign festgelegten, EEG-gesteuerten niedrigen Dosierung von Propofol zusammen. Die Anfangsdosis von Remifentanyl entsprach den Empfehlungen für geriatrische Patienten und lag damit um 50 % niedriger als die Dosierung für junge Menschen (Wilhelm et al. 2003). Ebenfalls wurden bei der kontinuierlichen Infusionsrate des Remifentanils die kardiovaskulären Besonderheiten der älteren Patienten berücksichtigt: Die Infusion des Opiats für die Narkoseeinleitung dauerte länger und ermöglichte so eine adäquate Anpassung des Kreislaufs. Auf diese Weise konnte die kumu-

lative blutdrucksenkende Wirkung von Propofol, Remifentanyl und ACE-Inhibitoren auf ein Mindestmaß gesenkt werden.

Noradrenalin und Adrenalin

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin werden in der Nebennierenrinde, Noradrenalin aber auch in den postganglionären synaptischen Nervenendigungen synthetisiert. Gesteuert durch zahlreiche Faktoren wie körperliche Aktivität, Hypo- und Hyperthermie, Schmerz, Blutdruckabfall, Hypovolämie, psychische Belastung werden die Katecholamine in die Blutbahn freigesetzt. Ebenso stimuliert ein chirurgisches Trauma eine Katecholaminausschüttung (Adams und Hempelmann 1991; Chernov et al. 1987). Aber auch körpereigene Hormone wie das Angiotensin II können die Noradrenalinsekretion stimulieren (Plouin et al. 1988). Die Wirkung der Katecholamine auf das Herz-Kreislauf-System ist von besonderer Bedeutung. Vermittelt durch die β_1 -Rezeptoren wird die Herzfrequenz und das Herzschlagvolumen erhöht. Die Aktivierung der α -Rezeptoren in den Blutgefäßen verursacht eine Vasokonstriktion. In der Folge wird der Blutdruck erhöht. Zahlreiche Studien beschäftigten sich ebenfalls mit dem Problem der Blutdrucksenkung und den Veränderungen der Katecholaminspiegel in Abhängigkeit von spezifischen Narkosenarten.

In der vorliegenden Arbeit lagen die basalen Plasmakatecholaminwerte im Normbereich oder wichen nur leicht von der Norm ab. 10 Minuten nach der orotrachealen Intubation fiel dagegen die Noradrenalkonzentration in beiden Gruppen signifikant ab. Dabei gab es zwischen den beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede. Ebenso veränderte sich in beiden Gruppen die Plasmakonzentration von Adrenalin nur unwesentlich.

Bereits im Jahr 1994 konnten Adams und Mitarbeiter erniedrigte Noradrenalin- und Adrenalin-konzentrationen nach einer Narkoseeinleitung unter Anwendung von Propofol und Fentanyl feststellen. Sie hielten dieses Narkoseverfahren auf Grund seiner guten Steuerbarkeit als besonders für Patienten mit kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen geeignet. Ähnlich verliefen Untersuchungen unter TIVA mit Propofol und Remifentanyl. Brockmann und Mitarbeiter beobachteten 2000, dass Katecholamine während einer TIVA nicht anstiegen. Sie sahen in dem fehlenden Katecholaminanstieg eine Hemmung des üblicherweise aktivierten sympathischen Nervensystems, und damit eine Möglichkeit, die Auswirkung der chirurgischen Stimuli auf die Ausschüttung der sympathikusabhängigen Hormone zu reduzieren. Diese Erkenntnis bestätigen

auch Ihn et al. 2009. Ein Vergleich zwischen TIVA mit Propofol und Remifentanyl sowie einer balancierten Anästhesie mit Sevofluran zeigte ebenfalls, dass sich während einer TIVA die auf einen chirurgischen Reiz folgende hormonelle Stressreaktion besser beherrschen ließ (Ledowski et al. 2005). Es gibt jedoch auch andere Organe als das sympathische Nervensystem, die Katecholamine in die Blutbahn freisetzen. Im Jahr 2005 wurde eine Arbeit vorgestellt, in der die Autoren die Freisetzung von Katecholaminen unter unterschiedlich hoher Dosierung von Opiaten und in Korrelation zum Umfang der chirurgischen Stimulation beobachteten. Während des Untersuchungszeitraums blieben die Adrenalin Spiegel konstant, was für eine Unterdrückung des Sympathikus spricht. Es gab jedoch unabhängig von der Opiatmenge Unterschiede beim Noradrenalin Spiegel. Dieser stieg parallel zum Anlegen eines Pneumoperitoneums und blieb auch während des Eingriffs weiter erhöht. Offensichtlich führte der chirurgische Stimulus zu einer lokalen Freisetzung des in diesem Gewebe gespeicherten Noradrenalins, während es aber zu keiner allgemeinen Aktivierung des Sympathikus kam (Myre et al. 2003). Die aus der Literaturrecherche bekannten Studien unterscheiden sich stark bezüglich der Art der beschriebenen chirurgischen Eingriffe, des Alters der Patienten, der Morbidität sowie der medikamentösen Behandlung. Daten, die die komplexe hormonelle Kreislaufregulation bei Patienten mit einer alleinigen ACEI-Therapie unter TIVA mit Remifentanyl und Propofol beschreiben, fehlen hingegen.

Die Patienten unserer Studie waren durchschnittlich 67 ± 5 (ACEI) bzw. 66 ± 5 (Kontrollgruppe) Jahre alt. Möglicherweise ist dies auch ein Grund für den etwas erhöhten basalen Noradrenalinwert. Wie Kaye und Esler 2005 feststellten, nimmt im Alter die allgemeine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu und die Noradrenalinwiederaufnahme in den Nervenendigungen ab. Das Ergebnis ist ein bis zu 15 % erhöhter Noradrenalin Spiegel. Unter der Gabe von Propofol wird die Noradrenalinausschüttung auf Grund einer Sympathikusdepression jedoch deutlich abgeschwächt (Deegan et al. 1991; Adams et al. 1994). Adrenalin wird dagegen im Alter sowohl in Ruhe als auch während einer Stresssituation aus bisher unbekanntem Grund nur verringert freigesetzt (Esler et al. 2002).

Vasopressin

Das Polypeptid Vasopressin beeinflusst den arteriellen Blutdruck indirekt, indem es die Rückresorption des Wassers in den Sammelrohren der Nieren steigert. Darüber hinaus wirkt Vasopressin als starker Vasokonstriktor direkt auf die glatte Muskulatur der Arteriolen, insbesondere im Bereich des Splanchnikus-, aber auch an den Nieren- und Koronargefäßen. (Philbin und Coggins

1980). In der aktuellen Studie konnten wir weder zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen noch innerhalb dieser Patientengruppen signifikante Unterschiede bei den Vasopressinspiegeln feststellen. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Angaben zu Vasopressinwerten aus einer Arbeit von Adams und Mitarbeitern (2000) überein, in der der Verlauf von Plasmakonzentrationen verschiedener Hormone nach der Einleitung einer TIVA mit Propofol, Fentanyl und Midazolam gemessen wurde. Bereits im Jahr 1994 untersuchte die gleiche Autorengruppe die Reaktion des Menschen auf den Stress einer Narkose. Sie verglichen den Einfluss einer totalen intravenösen Anästhesie und einer balancierten Anästhesie mit Isofluran bei Patienten auf die Freisetzung von verschiedenen vasoaktiven Hormonen. Dabei unterschieden sich weder die beiden Gruppen mit den verschiedenen Narkoseverfahren untereinander, noch die Patienten innerhalb der jeweiligen Gruppe bezüglich der Plasma-Vasopressinkonzentration. Murakawa und Mitarbeiter zeigten in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 1989, dass die Art des chirurgischen Eingriffs maßgeblich die Sekretion von Vasopressin beeinflusst. Unter vergleichbaren Narkosebedingungen (Sevofluran[®], Lachgas) stieg die Vasopressinkonzentration bei abdominalen Operationen an, nicht aber bei orthopädischen Eingriffen. Einen starken Anstieg der Vasopressinkonzentration nach der Eröffnung der Bauchdecken bei Patienten, die entweder eine balancierte Anästhesie mit Isofluran[®] und Fentanyl, oder in Kombination mit einer Periduralanästhesie erhielten, beobachteten ebenfalls Goldmann et al. 2008.

Neben Änderungen der Osmolarität gehört der arterielle Blutdruck als indirekter Indikator des Volumenstatus des Patienten zu den wichtigsten physiologischen Faktoren, die die Vasopressinfreisetzung beeinflussen können. Er wird durch die Barorezeptoren des Sinus carotis perzipiert, das Blutvolumen durch die Volumenrezeptoren im linken Vorhof und die Plasmaosmolalität durch die Osmorezeptoren im Hypothalamus. Der weitere Informationstransfer erfolgt dann zur Hypophyse. Eine Verbesserung des Volumenstatus der häufig über mehr als 8 Stunden nüchternen Patienten wurde während der aktuellen Studie vor Induktion der Narkose durch eine körpergewichtsbezogene Infusion einer Elektrolytlösung herbeigeführt. Ein Blutdruckabfall während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose wurde entsprechend des Studiendesigns bereits 60 Sekunden nach der Feststellung einer relevanten arteriellen Hypotonie (25 % Abfall vom Basiswert) durch die Gabe von Akrinor[®] weitgehend kuptiert. Dies war u. a. auch eine Vorgabe der Ethikkommission. Da in der Folge der Blutdruck schnell auf beinahe Basiswerte korrigiert wurde, war ein Eingreifen der endogenen neurohumoralen Systeme nicht mehr in voller Ausprägung notwendig.

Die Plasmaosmolalität hat ebenfalls starken Einfluss auf die Vasopressinkonzentrationen. In einer Studie (Andrews und Brenner 1981) an narkotisierten Hunden konnte gezeigt werden, dass Vasopressin an der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks bei Hypovolämie beteiligt ist. Eine normovoläme Hämodilution beeinflusst dagegen die Höhe des Vasopressinspiegels nicht, und zwar unabhängig vom Grad der Hämodilution – vorausgesetzt, die Plasmaosmolalität bleibt im Normbereich (Philbin und Coggins 1978). Die Osmolarität des Plasmas befand sich bei unseren Patienten wie erwartet vor der Narkoseeinleitung und auch 10 Minuten nach Intubation im Normbereich. Zwischen den beiden Patientengruppen gab es keine Unterschiede. Die stabilen Volumen- und Plasmaosmolalitätsverhältnisse trugen zu unveränderten Vasopressinwerten unserer Probanden bei.

Renin- und Angiotensin-II-Konzentration

Renin wird bei der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems aus den juxtaglomerulären Zellen freigesetzt. Die Stimulation des RAS kann auf mehreren Wegen erfolgen. So senkt ein verminderter Perfusionsdruck der Niere die Spannung der Gefäßwände in den afferenten Arteriolen des Glomerulus. Diese besitzen eine Art Barorezeptorenfunktion. Als Folge davon wird, abhängig vom Grad des Blutdruckabfalls, Renin freigesetzt (Peters et al. 1994). Daneben sind die Zellen der Macula densa in der Lage, die Veränderungen der NaCl-Konzentration im distalen Tubulus wahrzunehmen: es besteht eine negative Rückkopplung zwischen der dortigen NaCl-Konzentration und der Reninsekretion (Jan Dancer und Deinum 2005). Auch das sympathische Nervensystem beeinflusst die Reninliberierung. Die Stimulation von β_1 -adrenergen Rezeptoren des juxtaglomerulären Apparates über den Sympathikus erhöht ebenfalls die Reninfreisetzung. Dagegen vermindert eine fehlende Stimulation, zum Beispiel bei der β -Blockade, die Freisetzung von Renin (Förstermann 2005). In zahlreichen Studien mit unterschiedlichem Studiendesign wurden RAS-aktivierende Prozesse beschrieben. Quail und Mitarbeiter untersuchten 1987 die Art des Informationstransfers bei einer Hypovolämie. In einer tierexperimentellen Studie verursachten die Autoren bei Kaninchen eine akute Hämorrhagie und schalteten die kardialen und arteriellen Barorezeptoren aus. Bereits nach einem 15 %igen Blutverlust stieg bei den Tieren bei fehlender Funktion der Barorezeptoren die Reninaktivität deutlich an. In anderen Arbeiten wurde die Intensität der RAS-Aktivierung und der Anstieg von Reninaktivität und Angiotensin-II-Konzentration während einer experimentell ausgelösten arteriellen Hypotonie untersucht. Dabei zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Hypotonie und der freigesetzten

Reninmenge (Sander-Jensen et al. 1986 und 1988). Auch die Rolle des Sympathikus bei der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems ist gut erforscht. In tierexperimentellen Studien wurde durch die Deaktivierung des Sinus carotis die renale Sympathikusaktivität erhöht, und es ließ sich dabei nachweisen, dass die Stimulation der renalen β -Rezeptoren zu der Erhöhung der Reninsekretion beiträgt (Gross et al. 1981; Hasser und Bishop 1988). Während einer Allgemeinanästhesie kommt es häufig zu einer Blutdrucksenkung, die sowohl mit der direkten Wirkung der Anästhetika und Analgetica als auch mit einer intraoperativen Hypovolämie zusammenhängen kann (Oyama et al. 1979). Es folgen eine erhöhte RAS-Aktivität und anschließend ein Anstieg der Renin- und Angiotensin-II-Werte (Goldmann et al. 2008). In der vorliegenden Studie wurde ein gruppenabhängig unterschiedlicher Verlauf der RAS-Hormone beobachtet. In der Kontrollgruppe schien das Renin-Angiotensin-System aktiviert zu sein. In umgekehrter Korrelation mit der Blutdrucksenkung nahm die Konzentration des Angiotensin II zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme im Vergleich mit den Basiswerten signifikant zu. Diese Ergebnisse entsprechen denen der Untersuchungen an Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie mit einer Anwendung von Midazolam und Sufentanil (Oh et al. 2006) oder einer Spinalanästhesie (Höhne et al. 2003) unterzogen haben. Der nicht signifikante Anstieg der Angiotensin-II-Konzentration in der ACEI-Patientengruppe kann auf eine nur inkomplette Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems hinweisen. Seine Ursache liegt möglicherweise aber auch in der kompensatorischen Wirkung einer gesteigerten pulmonalen ACE-Aktivität und in der Produktion von pro-Renin-Substraten (Schunkert et al. 1993). Alternative Wege der Angiotensinproduktion, wie über die von Wolny und Mitarbeitern 1997 beschriebene Serin-Protease Chymase, sollten auch in Betracht gezogen werden. Die erwartungsgemäß hohen Ausgangs-Plasmareninwerte bei den ACEI-Patienten spiegeln die Unterbrechung der negativen Feedback-Regulation zwischen Renin und Angiotensin II bei Langzeitbehandlung mit ACEI (Schunkert et al. 1993) wider.

Infusionsmengen und Vasokonstriktoren

Ein Blutdruckabfall kann die Organenperfusion gefährden und ist eine relativ häufige, unerwünschte Nebenwirkung einer TIVA mit Propofol und Remifentanil. Stephan et al. untersuchten 1986 sowohl die kardiovaskuläre Hämodynamik als auch den myokardialen Blutfluss und den myokardialen Metabolismus während einer Propofol/Fentanyl-Anästhesie. Sie konnten zeigen, dass eine bei Propofolanwendung auftretende Hypotonie mit einer relevanten Senkung des myokardialen Blutflusses (um 26 % vom Ausgangswert) und mit einem um 31 % reduzierten Sauer-

stoffverbrauch des Herzes einhergehen kann. Ein starker chirurgischer Reiz, z. B. bei der Sternotomie, kann allerdings in Verbindung mit einer suffizienten Analgesie die Ausgangswerte häufig fast wieder herstellen. Um Kreislaufinstabilitäten so gut wie möglich vorzubeugen, müssen die Narkosemittel individuell und an den Bedürfnissen des einzelnen Patienten orientiert dosiert (Wilhelm et al. 2003) sowie ein adäquates prä- und intraoperatives Infusionsmanagement beachtet werden. Für die Behandlung von Blutdruckabfällen stehen zahlreiche Vasokonstriktoren zur Verfügung. Zusätzlich finden auch Infusionen von kolloiden Lösungen Anwendung. Dabei steht der ausgeglichene Flüssigkeitshaushalt bei Patienten während der perioperativen Vorbereitung gerade vor großen chirurgischen Eingriffen im Vordergrund. Denn er ermöglicht ein gesteigertes Sauerstoffangebot für die lebenswichtigen Organe und verbessert so das Outcome der Patienten (Wilson et al. 1999). Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass eine Normovolämie der präoperativ obligatorisch nüchternen Patienten nach Bedarf durch Infusionen von balancierten Kristalloidlösungen gewährleistet ist. In diesem Zusammenhang gab es diverse Versuche, eine adäquate präoperative Flüssigkeitsmenge zu ermitteln. Dabei konnten Sinclair et al. 1997 nach einer Untersuchung von Patientengruppen mit unterschiedlichen präoperativen Flüssigkeitsregimen als Ergebnis lediglich feststellen, dass die optimierte Volumentherapie zu einer schnelleren Erholung nach der Narkose und zu einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer führt. Zu einer ähnlichen Aussage kommen Studien von Price et al. 2002 und Holte et al. 2004. In einer Übersichtsarbeit stellen Zausig und Mitarbeiter 2006 fest, dass eine allgemeine Empfehlung zu der Menge, Art und Dauer der präoperativen Flüssigkeitstherapie bisher nicht formuliert werden konnte. Die Patienten unserer Studie erhielten vor der Narkoseeinleitung eine Infusion einer balancierten Elektrolytlösung (E153), deren Menge auf 2 % der errechneten extrazellulären Körperflüssigkeit festgelegt wurde. Parallel zu der Infusion von kristalloiden Lösungen wurde bei einem anästhesiebedingten Blutdruckabfall über 25 % des Basiswertes der Vasopressor Akrinor[®] verabreicht.

In mehreren Studien wurden diverse Vasopressoren wie Ephedrin, Akrinor[®], Etilefrin, Noretilefrin verglichen und für die Anwendung während einer Narkose im Bedarfsfall empfohlen (Boldt et al. 1986; Müller et al. 1985). Einige Autoren untersuchten andere Medikamente, um sie möglicherweise als Alternative für die Behandlung therapieresistenter Blutdruckabfälle einsetzen zu können. So prüften Eyraud und Mitarbeiter den Einsatz des Vasopressinagonisten Terlipressin bei der Narkose von Patienten unter einer ACEI-Langzeittherapie. Sie verglichen die Wirkung von Adrenalin, Phenylepinephrin und einer Kombination dieser Medikamente mit Terlipressin.

In der Patientengruppe, in der eine Kombination mit Terlipressin angewendet wurde, normalisierten sich die Blutdruckwerte schneller. Diese Ergebnisse konnten Meersschaert et al. 2002 in einer Studie bestätigen. Eine andere Möglichkeit, die intraoperative arterielle Hypotonie bei ACEI-Patienten zu behandeln, erforschten Eyraud et al. 1998: die gefährlichen Blutdruckabfälle unter Narkose ließen sich problemlos mit intravenös verabreichtem Angiotensin II behandeln.

In unserer Studie erhöhten wir bei einem Blutdruckabfall von über 25 % des Basiswerts die Infusionsgeschwindigkeit der balanzierten Elektrolytlösung auf $15 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ und verabreichten parallel dazu Akrinor[®]. Dieses Medikament ist ein seit 1963 in Deutschland zugelassenes Sympathomimeticum und setzt sich aus Cafedrin und Theodrenalin zusammen. Es führt zu einer schnellen Verbesserung der Herzmuskelkontaktilität, einer Steigerung des Herzzeitvolumens und etwas geringer ausgeprägt zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Medikaments wird zusätzlich durch die Mobilisierung des intravasalen Volumens aus dem Venensystems erhöht (Müller et al. 1985). In einer Studie verglichen Schirmer und Schürmann den Bedarf an Akrinor[®] bei Patienten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor Narkosebeginn ihre letzte ACEI-Medikation eingenommen hatten. Die Patienten, denen ihre Blutdruckmedikamente am Morgen des Operationstages verabreicht worden waren, zeigten einen signifikant höheren Verbrauch an Akrinor[®] als die, die ihre letzte ACEI-Gabe am Abend vor der Operation erhalten haben. In der vorliegenden Studie konnte dagegen kein signifikanter Unterschied in der Menge des verabreichten Akrinor[®] zwischen den ACEI-Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Das Akrinor[®] wurde während der Narkoseeinleitung bei 15 ACEI-Patienten und bei 18 Patienten der Kontrollgruppe verabreicht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten jedoch nicht signifikant weniger Akrinor[®] als die Patienten der ACEI-Gruppe. Diese Beobachtung ließ möglicherweise darauf schließen, dass sich der Blutdruck bei nicht mit ACEI behandelten Patienten etwas schneller „erholt“. Während des chirurgischen Eingriffs zeigte weder die Zahl der mit Akrinor[®] behandelten Patienten noch die ihnen verabreichte Menge an Akrinor[®] statistisch relevante Unterschiede. Der Blutdruck konnte in beiden Patientengruppen mit Akrinor problemlos stabilisiert werden. Wie bereits Kanaya et al. 2002 festgestellt haben: obwohl es unter Propofol oft zu einer stark ausgeprägten Hypotonie kommt, lässt sich diese mit Vasokonstriktoren schnell beheben. Diese Meinung konnten wir bestätigen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben folgende Schlussfolgerungen:

Nach der Einleitung einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol und Remifentanil kommt es häufig sowohl bei gesunden als auch bei langfristig mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren behandelten Patienten zu einer klinisch relevanten arteriellen Hypotonie. Eine Langzeittherapie mit ACEI verstärkt diese Hypotonie jedoch nicht.

Eine wesentliche Aktivierung der körpereigenen, blutdruckregulierenden hormonellen Mechanismen konnte in der Zeit zwischen dem Beginn der Narkoseeinleitung und der chirurgischen Inzision nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem intakten Renin-Angiotensin-System kam es zwar zu einem signifikanten Anstieg des Angiotensin II, dieser war jedoch nicht ausreichend, um die kreislaufdepressive Wirkung von Propofol und Remifentanil zu kompensieren.

Das Ausbleiben des Katecholamin- und Vasopressinanstiegs lag möglicherweise an der schnellen Wiederherstellung des Ausgangsblutdrucks durch das verabreichte Akrinor[®].

Die unter TIVA auftretende arterielle Hypotonie kann zuverlässig behoben werden, indem ein exogener Vasokonstriktor und vermehrt Flüssigkeit als Infusion verabreicht werden. Zu den exogenen blutdruckstabilisierenden Faktoren gehören außerdem der Stimulus während einer trachealen Intubation sowie die chirurgische Inzision.

Fazit

Das hämodynamische Verhalten beider Patientengruppen war während der Untersuchung ähnlich.

Die totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanil kann daher bei kleinen und mittleren chirurgischen Eingriffen ohne absehbar großen Volumenumsatz unter Einsatz des in dieser Studie gewählten Narkoseregimes für langfristig mit ACE-Inhibitoren behandelte ältere Patienten empfohlen werden.

6. Zusammenfassung

Die ACE-Inhibitoren gehören auf Grund der hohen Prävalenz der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere der arteriellen Hypertonie, zu den bei Patienten im fortgeschrittenen Alter häufig angewendeten Medikamenten. Während einer Anästhesie müssen die eventuellen Interaktionen und verstärkten Nebenwirkungen zwischen Narkosemitteln und der Dauermedikation der Patienten berücksichtigt werden. Remifentanyl und Propofol zeichnen sich durch einen schnellen metabolischen Abbau, der in einer kurzen Aufwachphase resultiert, aus. Es kommt jedoch während einer Narkose mit diesen Medikamenten häufig zu relativ starken Blutdrucksenkungen.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Langzeittherapie mit ACE-Inhibitoren die durch eine totale intravenöse Anaesthetie (TIVA) induzierte arterielle Hypotonie signifikant verstärkt. Ferner sollte herausgefunden werden, ob eine unter diesen Bedingungen aufgetretene Hypotonie zu einer hormonellen Gegenregulation durch die Freisetzung der Hormone Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin sowie Renin und Angiotensin II führt.

An der Studie nahmen 36 Patienten im Alter von mindestens 59 Jahren, die sich einem kleinen oder mittleren chirurgischen Eingriff unterzogen, teil. 17 Patienten wurden dauerhaft mit ACEI, jedoch nicht mit anderen Antihypertonika behandelt. 19 Patienten, die keine antihypertensive Therapie erhielten, bildeten die Kontrollgruppe. Alle Patienten erhielten am Morgen des OP-Tages eine Prämedikation mit Dikaliumchlorazepat, die ACEI-Patienten zusätzlich ihren ACE-Hemmer. 30 Minuten vor der Narkoseeinleitung wurde eine standardisierte Menge einer Elektrolytlösung verabreicht. Die Basiswerte des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden vor der Narkoseeinleitung erfasst. Die nichtinvasive Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgte während der Narkoseeinleitung alle 60 Sekunden, während der Aufrechterhaltung der Narkose alle 5 Minuten. Vor Narkosebeginn sowie 10 Minuten nach Intubation wurde Blut für die Bestimmung der Plasmarenin-, Vasopressin-, Angiotensin-II-, Adrenalin- und Noradrenalin-konzentrationen sowie der Osmolarität gewonnen.

Während der Narkoseeinleitung fiel der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) signifikant in beiden Patientengruppen ab. Ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen gab es bezüglich der Herzfrequenz, des systolischen und des diastolischen Blutdrucks, der kumulierten Menge an Akrinor[®] und der Menge infundierter Elektrolytlösung, sowohl während der Narkoseeinleitung als auch während der Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Die Plasmanreninkonzentration war sowohl als Basiswert vor der Einleitung der TIVA als auch danach in der ACEI-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Der Unterschied könnte mit der Unterbrechung der negativen Renin-Angiotensin-Rückkopplung durch die ACE-Inhibitoren erklärt werden.

Die Angiotensin-II-Konzentration stieg nur in der Kontrollgruppe ($6,2 \pm 2,2 \text{ pg ml}^{-1}$ vor vs. $9,6 \pm 3,5 \text{ pg ml}^{-1}$ nach der Narkoseeinleitung, $p < 0,05$) an.

Die NoradrenalinKonzentration im Blutplasma sank in den beiden Patientengruppen von circa 250 pg ml^{-1} vor der Induktion der Narkose auf circa 70 pg ml^{-1} 10 Minuten nach Intubation. Die Konzentration von Vasopressin und Adrenalin blieb in beiden Patientengruppen unverändert. Der Osmolaritätswert befand sich sowohl vor der Narkoseeinleitung als auch danach in beiden Patientengruppen im Normbereich.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine ACEI-Langzeittherapie bei älteren Patienten die Blutdruckdepression während einer totalen intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol bei kleinen und mittleren chirurgischen Eingriffen nicht verstärkt.

7. Anhang

7.1 Normwerte der gemessenen Parameter

Osmolalität 280 bis 300 mosmol kg H₂O⁻¹

Vasopressin 0,4 bis 4,0 pg ml⁻¹

Plasmarenin 0,1 bis 16,1 pg ml⁻¹

Adrenalin bis 464 pg ml⁻¹

Noradrenalin 185 bis 275 pg ml⁻¹

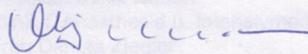
7.2 Zustimmung der Ethikkommission

Hauptgeschäftsstelle Dreifertstraße 12 03044 Cottbus Telefon (0355) 78 01 00 Telefax (0355) 7 80 10 36		 LANDESÄRZTEKAMMER BRANDENBURG <small>Körperschaft des öffentlichen Rechts</small>	
e-mail: post@laekb.de http://www.laekb.de			
Landesärztekammer Brandenburg, Körperschaft des öffentlichen Rechts Hauptgeschäftsstelle, Postschließfach 10 14 45, 03014 Cottbus			
Havellandklinik Nauen Klinik f. Anästhesie u. Intensivmedizin Frau Danuta Ziegler Ketzinerstraße 21 14641 Nauen			
Ihr Zeichen	Ihre Nachricht vom	Unser Zeichen	Datum
		S 11/2002	17.12.2002
<p>Studie Veränderungen der Hämodynamik bei mit ACE-Hemmer behandelten Patienten während einer Totalen Intravenösen Anästhesie mit Remifentanil und Propofol hier: Schreiben der Charité Berlin vom 04.12.2002, nebst aktuellem Studienprotokoll</p> <p>unser Zeichen: S 11/2002</p>			
<p>Sehr geehrte Frau Ziegler,</p> <p>die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Brandenburg hat in der Sitzung am 13. Dezember 2002 über die oben bezeichnete Studie beraten.</p> <p>Gegen den Beginn der Studie bestehen nunmehr aufgrund der Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien keine ethischen Bedenken. Wir bewerten sie daher zustimmend unter der Voraussetzung, dass entsprechender Versicherungsschutz besteht.</p> <p>Des weiteren gehen wir davon aus, dass Sie den an der Studie beteiligten Prüfarzten unser Votum zur Kenntnis bringen.</p> <p>Die ärztliche und juristische Verantwortung des Prüfleiters bleibt durch die Stellungnahme der Ethik-Kommission unberührt.</p> <p>Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg orientiert sich an den ICH-GCP-Richtlinien.</p> <p>Über alle schwerwiegenden und unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, bitten wir gemäß AMG § 40 Abs. 1 Satz 4 sofort informiert zu werden. (Bitte Bewertung des jeweiligen Ereignisses hinsichtlich Schwere und Kausalzusammenhang durch den Prüfleiter sowie eine Mitteilung über eventuell eingeleitete oder geplante Maßnahmen oder Schlussfolgerungen beifügen).</p>			
<small>Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztebank e.G. Berlin, Konto-Nr. 0003048411, BLZ 100 906 03</small>			

Des weiteren bitten wir, über alle nachträglichen Änderungen des Prüfplans mit Ausnahme rein formaler Änderungen und seiner Anhänge sowie einen Abbruch der Studie unterrichtet zu werden.

Für einen Kurzbericht über das Ergebnis der Prüfung wären wir Ihnen dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. F. v. Bruchhausen
Vors. d. Ethikkommission der LÄKB

Studie: Veränderungen der Hämodynamik bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer totalen intracoronären Aortebypass mit Aortenklappen- und Propäde
Herz-Schrittm. für Chagas Berlin vom 04.12.2002, ersetzt aktuellem Studienprotokoll
unser Zeichen: S 11/2002

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg hat in der Sitzung am
13. Dezember 2002 über die oben bezeichnete Studie beraten

Gegen den Beginn der Studie bestehen nunmehr aufgrund der Präzisierung der Ein- und
Ausschlusskriterien keine ethischen Bedenken.
Wir erteilen sie daher zustimmend unter der Voraussetzung, dass erforderlicher
Vorentscheidungsprozess besteht.

Des weiteren gehen wir davon aus, dass Sie den an der Studie beteiligten Patienten unser
Votum mitteilen werden.

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg ist für die Dauer der Studie
zur Verfügung und jederzeit über die Durchführung der Studie informiert.

Die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg orientiert sich an den
ICH-GCP-Richtlinien.

Über alle schwerwiegenden und erwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der
Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie
beeinträchtigen könnten, bitten wir gemäß AMG § 40 Abs. 1 Satz 4 sofort
informiert zu werden.

(Bitte Bewertung des jeweiligen Ereignisses hinsichtlich Schwere und
Kausalzusammenhang durch den Prüfer sowie eine Mitteilung über eventuell eingeleitete
oder gezielte Maßnahmen oder Schlussfolgerungen beifügen).

7.3 Zustimmung der Krankenhausleitung der Havellandklinik Nauen

HAVELAND KLINIKEN GMBH
Krankenhausleitung

Nauen, 20.01.03

Frau
Danuta Ziegler
Klinik für Anaesthesie/Intensivmedizin

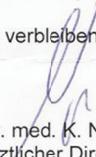
Sehr geehrte Frau Ziegler,

wir freuen uns, dass Sie eine Dissertation in Angriff nehmen möchten und haben die Rekrutierung von entsprechenden Patienten an der Havellandklinik keine Einwände.

Wir bestätigen, dass die Probanden im Rahmen der Patientenversorgung mitversichert sind.

Mit den besten Wünschen für einen erfolgreichen Abschluss verbleiben


J. Grigolet
Verwaltungsdirektor


Dr. med. K. Nogai
Ärztlicher Direktor

7.4 Patientenaufklärungsbogen (Muster)

Sehr geehrte Patientin,

Sehr geehrter Patient,

In der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin unseres Krankenhauses wird zur Zeit eine klinische Untersuchung mit dem Thema:

„Wie beeinträchtigt eine dauerhafte medikamentöse Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems die Hämodynamik während einer Totalen Intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl/Propofol bei älteren Patienten?“

durchgeführt.

Das Ziel der Studie ist zu ermitteln, inwieweit beeinflusst eine chronische Einnahme von ausgewählten Medikamenten (sog. ACE-Hemmer – Medikamente die in der Behandlung des Bluthochdruckes, der Herzschwäche und der koronaren Herzkrankheit oft eingesetzt werden) den Blutdruck und die Herzfrequenz (Herzschlag) während einer Vollnarkose, die mit einem Schmerzmittel „Remifentanyl“, das morphiumähnlich wirkt, sowie mit einem Schlafmittel „Propofol“ eingeleitet und aufrecht erhalten wird. Die Ergebnisse werden mit den Daten von Patienten die keine ACE-Hemmer einnehmen verglichen. Die erwähnten Narkosemittel sind bereits seit vielen Jahren bekannt und werden während Routine-Narkosen verwendet.

Der Ablauf der Narkose ist für alle Patienten, unabhängig von der Teilnahme an unserer Untersuchung, gleich. Falls Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Ihnen vor der Narkose und während der Narkose jeweils ca. 30 ml Blut abgenommen. Durch die Blutentnahme entstehen für Sie keine zusätzlichen Narkoserisiken. Der Ablauf der Behandlung Ihrer Krankheit wird dadurch ebenfalls nicht beeinträchtigt. Gelegentlich kann es an der Punktionsstelle zu Entzündungen oder Hämatomen kommen. Das entnommene Blut wird auf Hormone, die den menschlichen Kreislauf regulieren, untersucht. Die Daten werden anonym mit anderen Studienergebnissen verglichen und veröffentlicht. Sie haben jederzeit, auch wenn Sie bereits der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben, das Recht, ohne Angaben von Gründen, Ihre Einwilligung zurück zu ziehen. Es entstehen für Sie dadurch keine Nachteile in Bezug auf Ihre Behandlung.

7.5 Einverständniserklärung

Ich,.....

geb. am.....

erkläre hiermit freiwillig meine Teilnahme an der oben genannten Untersuchung. Ich bestätige, dass ich durch die Narkoseärztin ausführlich über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt wurde. Alle meine Fragen bezüglich der Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich nehme zu Kenntnis, dass ich meine Einwilligung jederzeit zurück ziehen kann, ohne dass für mich dadurch Nachteile entstehen. Ich erkläre mich ferner mit einer anonymisierten Veröffentlichung der während der Studie an mir erhobenen Daten einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift der Ärztin

8. Literaturverzeichnis

Adams HA, Hempelmann G. Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1991;26:294–305.

Adams HA, Vonderheit G, Schmitz CS, Hecker H. Sympathoadrenerge, Kreislauf- und Streßreaktionen bei Co-Induktion mit Propofol und Midazolam. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000;35:293–299.

Adams HA, Schmitz CS, Baltes-Götz B. Endokrine Stressreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten bei totaler intravenöser und Inhalationsanästhesie. Propofol versus Isofluran. *Der Anaesthesist.* 1994;43:730–737.

Andrews Jr. CE, Brenner BM. Relative contributions of arginine vasopressin and angiotensin II to maintenance of systemic arterial pressure in the anesthetized water-deprived rat. *Circ Res.* 1981;48:254–258.

Behnia R, Molteni A, Iqic R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: mechanism of action and implications in anesthesia practice. *Curr Pharm Des.* 2003;9:763–776.

Bertrand M, Godet G, Meerschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg.* 2001;92:26–30.

Boldt J, Müller H, Börner U, Kiling D, Moosdorf R, Hempelmann G. Isolated modification of the vascular system by vasopressor agents (akrinor, etilefrin, ephedrine, norenefrine, amezinium) during extarcorporeal circulation in man. *Der Anästhesist.* 1986;35:93–98.

Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg.* 1999;89:1388–1392.

Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg.* 1989;69:35–40.

Brockmann C, Raas MW, Bastian C. Verhalten endokriner Stress-parameter bei remifentanil- oder sufentanilgestützter TIVA. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2000;35:658–691.

Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med.* 1987;147:1273–1278.

Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin Angiotensin System Antagonists and Anesthesia. *Anesth Analg.* 1999;89:1143–1164.

Colson P, Saussine M, Seguin JR, Cuchet D, Chaptal PA, Roquefeuil B. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg.* 1992;74:805–808.

Colson P, Barlet H, Roquefeuil B, Eledjam JJ. Mechanism of propofol bradycardia. *Anesth Analg.* 1998;67:906–907.

Cooper JK, Gardner C. Effects of aging on serum albumin. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37:1039–1042.

Comfere T, Sprung J, Kumar MM et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg.* 2005;100:636–644.

Coriat P, Richer C, Douraki T et al. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. *Anesthesiology.* 1994;81:299–307.

Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet.* 1991;23:1281–1285.

Deegan R, He HB, Wood AJ, Wood M. Effects of anesthesia on norepinephrine kinetics. Comparison of propofol and halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1991;75:481–488.

Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, Denahan T, Smith JJ. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol.* 1992;263:798–803.

Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29:80–94.

Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881–892.

Elliott P, O'Hare R, Moyna Bill K, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK. Severe Cardiovascular Depression with Remifentanyl. *Anesth Analg.* 2000;91:58–61.

Esler M, Lambert G, Kaye D, Rumantir M, Hastings J, Seals DR. Influence of ageing on the sympathetic nervous system and adrenal medulla at rest and during stress. *Biogerontology* 2002;3:45–49.

Eyraud D, Brabant S, Nathalie D et al. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patient chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg.* 1999;88:980–984.

Eyraud D, Mouren S, Teugels K, Bertrand M, Coriat P. Treating anesthesia-induced hypotension by angiotensin II in patients chronically treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg.* 1998;86:259–263.

Frenkel C, Urban BW. Molekulare Wirkprofile intravenöser Anästhetika. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1992;27:101–108.

Förstermann U. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS). In: Aktories K, U. Förstermann U, Hofman F, Starke K (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Urban & Fischer Verlag, 9.Ausgabe, 2005;450–458.

Glass PSA. Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anaesth.* 1995;Suppl.10:73–74.

Goldmann A, Hoehne C, Fritz GA et al. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit.* 2008;14:445–452.

Gross R, Hackenberg HM, Hackenthal E, Kirchheim H. Interaktion between perfusion pressure and sympathetic nerves in renin release by carotid baroreflex in conscious dogs. *J Physiol.* 1981;313:237–250.

Gupta AK, Maheshawari A, Tresch DD, Thakur RK. Cardiac Arrhythmias in Elderly. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6:120–128.

Hall AP, Thompson JP, Leslie NA, Fox AJ, Kumar N, Rowbotham DJ. Comparison of different doses of remifentanil on the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2000;84:100–102.

Hasser EM, Bishop VS. Neurogenic and humoral factors maintaining arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1988;255:693–698.

Holte K, Klarskov B, Christensen DS et al. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann Surg.* 2004;240,892–899.

Hopf HB, Arand D, Peters J. Sympathetic blockade by thoracic epidural anaesthesia suppresses renin release in response to hypotension, but activates the vasopressin system. *Eur J Anaesthesiol.* 1992;9:63–69.

Höhne C, Meier L, Boemke W, Kaczmarczyk G. ACE inhibition does not exaggerate the blood pressure decrease in the early phase of spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:891–896.

Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–341.

Ihn CH, Joo JD, Choi JW et al. Comparison of Stress Hormone Response, Interleukin-6 and Anaesthetic Characteristics of Two Anaesthetic Techniques: Volatile Induction and Maintenance of Anaesthesia using Sevoflurane versus Total Intravenous Anaesthesia using Propofol and Remifentanyl. *J Int Med Res.* 2009;37:1760–1771.

Jan Danser AH, Deinum J. Renin, Prorenin and the Putative (Pro)renin Receptor. *Hypertension* 2005;46:1069–1076.

James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;263(1): 84–91,

Jones PP, Shapiro LF, Keisling GA et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men. *Circulation* 2001;104:2424–2429.

Johnson JA, Davis JO, Witty RT. Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. *Circ Res.* 1971;29:646–653.

Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res.* 2004;94:1533–1542.

Kanaya N, Satoh H, Seki S, Nakayama M, Namiki A. Propofol Anesthesia Enhances the Pressor Response to Intravenous Ephedrine. *Anesth Analg.* 2002;94:1207–1211.

Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Coron Artery Dis.* 1997;8:565–575.

Kaufmann H, Oribe E, Miller M, Knott P, Wiltshire-Clement M, Yahr MD. Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1992;42:590–593.

Kataja JH, Kaukinen S, Viinamäki OV, Metsä-Ketelä TJ, Vapaatalo H. Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. *J Cardiothorac Anesth.* 1989;3:425–432.

Kaye D, Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;66:256–264.

Kitzman DW, Edwards WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol.* 1990;45:33–39.

Kostis JB, Shelton B, Gosselin G et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J.* 1996;131:350–355.

Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J.* 1990;11 Suppl C:22–29.

Lakatta EG. Similar myocardial effects of aging and hypertension. *Eur Heart J.* 1990;Suppl G:29–38.

Lansche G, Mittelstaedt H, Gehrlein M, Fiedler F. Physiologische Veränderungen im Alter: Was ist von notfallmedizinischer Relevanz? *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2001;42:741–746.

Larsen B, Büch U, Wilhelm W, Larsen R. Wirkungen von Propofol und Fentanyl auf die Baroreflexaktivität geriatrischer Patienten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1994;29:408–412.

Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988;43 Suppl:25–31.

Ledowski T, Bein B, Hanss R et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 2005;101:1700–1705.

Licker M, Neidhart P, Lustenberger S et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1996;84:789–800.

Maguire AM, Kumar N, Parker JL, Rowbotham DJ, Thompson JP. Comparison of effects of remifentanyl and alfentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in hypertensive patients. *Br J Anaesth.* 2001;86:90–93.

Malinowska-Zaprzalka M, Wojewodzka M, Dryl D, Grabowska SZ, Chabielska E. Hemodynamic effect of propofol in enalapril-treated hypertensive patients during induction of general anesthesia. *Pharmacol Rep.* 2005;57:675–678.

Meerschaert K, Brun L, Gourdin M et al. Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: a prospective, randomized, double-blinded, crossover study. *Anesth Analg.* 2002;94:835–840.

Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO. Hypodipsia in geriatric patients. *Am J Med.* 1982;73:354–356.

Murakawa T, Kudo T, Kudo M, Matsuki A, Oyama T. Effects of surgical intervention on plasma levels of antidiuretic hormone and alpha-human atrial natriuretic polypeptide under sevoflurane anesthesia. *Masui* 1989;38:1195–1200.

Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24–33.

Müller H, Brähler A, Börner U, Boldt J, Stoyanow M, Hempelmann G. Hämodynamische Veränderungen nach Bolusgabe verschiedener Vasopressiva zur Blutdruckstabilisierung bei Periduralanästhesie. *Reg Anaesth.* 1985;8:43–49.

Myre K, Raeder J, Rostrup M, Buanes T, Stockland O. Catecholamine release during laparoscopic fundoplikation with high and low doses of remifentanal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:267–273.

Oh YJ, Lee JH, Nam SB, Shim JK, Song JH, Kwak YL. Effects of chronic angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatments on neurohormonal levels and haemodynamics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2006;97:792–798.

Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reaktive cellular hypertrophy. *Circ Res.* 1991;68:1560–1568.

Ouattara A, Boccard G, Lemaire S et al. Target-controlled infusion of propofol and remifentanal in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations. *Br J Anaesth.* 2003;90:617–622.

Oyama T, Taniguchi K, Jin T, Satone T, Kudo T. Effects of anaesthesia and surgery on plasma aldosterone concentration and renin activity in man. *Br J Anaesth.* 1979;51:742–752.

Peters TK, Kaczmarczyk G. Plasma renin activity during hypotensive responses to electrical stimulation carotid sinus nerves in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994;21:1–8.

Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255–3264.

Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth.* 2000;85:763–78.

Philbin DM, Coggins CH. Plasma vasopressin levels during cardiopulmonary bypass with and without profound haemodilution. *Can Anaesth Soc J.* 1978;25:282–285.

Philbin DM, Coggins CH. The effects of anesthesia on antidiuretic hormone. *Contemp Anesth Pract.* 1980;3:29–38.

Plouin PF, Chatellier G, Rougeot MA, Comoy E, Ménard J, Corvol P. Plasma renin activity in pheochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J. Hypertens.* 1988;6:579–585.

Price J, Sear J, Venn R. Perioperative fluid volume optimization following proximal femoral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1:CD003004.

Quail AW, Woods LR, Korner PL. Cardiac and arterial baroreceptor influences in release of vasopressin and renin during hemorrhage. *Am J Physiol.* 1987;252:H1 120–126.

Raja SG, Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilatation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:470–475.

Ribera-Casado, JM. Ageing and the cardiovascular system. *Z Gerontol Geriatr.* 1999;32:412–419.

Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984;69:203–213.

Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg.* 1997;84 :945–949.

Ryckwaert F, Colson P, Ribstein J, Boccara G, Guillon G. Haemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat during coronary artery bypass graft surgery in patients with ischaemic heart dysfunction. *Br J Anaesth.* 2001;86:169–175.

Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A et al. Angiotensin II attenuates reflex decrease in heart rate and sympathetic activity in man. *Clin Physiol.* 1988;8:31–40.

Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A et al. Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol.* 1986;251:742–748.

Scarpace PJ, Tumer N, Mader SL, Beta-adrenergic function in aging. Basic mechanisms and clinical implications. *Drugs Aging* 1991;1:116–129.

Schuetz WH, Lindner KH, Georgieff M et al. The effect of i.v. enalaprilat in chronically treated hypertensive patients during cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:929–935.

Seitz W, Lübke N, Schaps D, Haverich A, Kirchner E. Propofol zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Hypnose bei koronarchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1991;40:145–152.

Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Br Med J.* 1997;315:909–912.

Schirmer U, Schürmann W. Zur perioperativen Gabe von ACE-Hemmern. *Anaesthesist* 2007;56:557–561.

Schmucker DL, Vessey DA, Wang RK, James JL, Maloney A. Age-dependent alterations in the physiochemical properties of rat liver microsomes. *Mech Ageing Dev.* 1984;27:201–217.

Schunkert H, Ingelfinger JR, Hirsch AT et al. Feedback regulations of angiotensin converting enzyme activity and mRNA levels by angiotensin II. *Circ Res.* 1993;72:312–318.

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, 2006.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L, Fagard R. Overview of the outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13:859–863.

Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, Kettler D, Khambatta HJ. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth.* 1986;58:969–975.

Wagner F, Yeter R, Bisson S, Siniawski H, Hetzer R. Beneficial hemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat following coronary artery bypass surgery complicated by left ventricular dysfunction. *Crit Care Med.* 2003;31:1421–1428.

Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug Jr. CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893–903.

Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanyl. Eine Bestandsaufnahme. *Anaesthesist* 2003;52:473–494.

Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ.* 1999;318:1099–1103.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363–2369.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10–17.

Wolny A, Clozel JP, Rein J. Functional and biochemical analysis of angiotensin II-forming pathways in the human heart. *Circ Res.* 1997;80:219–227.

Zanchetti A, Sleight P, Birkenhäger WH. Evaluation of organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:875–882.

Zausig Y, Weigand M, Graf B. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement. Eine Analyse der aktuellen Studienlage. *Anaesthesist* 2006;55:371–390.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Selbständigkeitserklärung

Ich, Danuta Krystyna Ziegler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verstärkt eine Dauertherapie mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren die Blutdrucksenkung während einer totalen intravenösen Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol während kleinerer und mittlerer chirurgischer Eingriffe bei älteren Patienten?“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 03.05.2010

Danuta Krystyna Ziegler

11. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. W. Boemke für die engagierte Betreuung, die verlässliche Unterstützung und die vielen wissenschaftlichen Anregungen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. G. Kaczmarczyk für ihre Hilfe bei der Auswahl des Themas und für die wertvolle fachliche Beratung während der klinischen Arbeit.

Frau Dr. E. Schulte und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe für Experimentelle Anästhesie danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten sowie bei der Durchführung der Laboruntersuchungen.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie sowie des Medizinischen Labors der Havellandklinik Nauen möchte ich für die erwiesene Hilfe und ihr Verständnis während der Durchführung der klinischen Studie mein Dank aussprechen.

Und nicht zuletzt danke ich meinem Freund Thomas, der mich in meiner Arbeit immer bestärkt und mir stets Mut zugesprochen hat, für seine Unterstützung.