

Aus dem  
CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
Campus Virchow-Klinikum / Campus Charité Mitte  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies

## **Habilitationsschrift**

# **Analyse und Vergleich der Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran im Hinblick auf Endothelin- und Angiotensin II-abhängige Mechanismen der Kreislaufregulation beim hämorrhagischen Schock**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

von

**Dr. med. Roland C. E. Francis**

Eingereicht:	Mai 2011
Dekanin:	Univ.-Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Roewer
2. Gutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Thea Koch

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung: Der hämorrhagische Schock</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Die klinische Relevanz des hämorrhagischen Schocks</b>	<b>6</b>
	<i>Akute Blutungen bei Schwerverletzten</i>	6
	<i>Akute Blutungen sind outcome-relevant</i>	6
	<i>Traumatische Blutungen sind häufig</i>	6
	<i>Andere Ursachen akuter Blutungen</i>	7
<b>1.2</b>	<b>Die Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks</b>	<b>7</b>
<b>1.3</b>	<b>Endogene Kompensationsmechanismen</b>	<b>8</b>
	<i>Sympathische Reflexe</i>	9
	<i>Angiotensin</i>	10
	<i>Vasopressin</i>	11
	<i>Endothelin</i>	12
	<i>Weitere Kompensationsmechanismen</i>	12
	<i>Irreversibilität</i>	12
<b>1.4</b>	<b>Therapie-relevante Aspekte</b>	<b>13</b>
	<i>Allgemeine Therapie des hämorrhagischen Schocks</i>	13
	<i>Auswirkungen der Allgemeinanästhesie bei akuten Blutungen</i>	14
<b>1.5</b>	<b>Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Eigene Arbeiten</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Stellenwert von Angiotensin II und Endothelin-1 beim hämorrhagischen Schock im Wachzustand</b>	<b>17</b>
	<i>Zielsetzung</i>	17
	<i>Hintergrund</i>	17
	<i>Hämodynamischer Stressor</i>	18
	<i>Vorbehandlung</i>	18
	<i>Zielparameter</i>	18
	<i>Resultate</i>	18
	<i>Interpretation</i>	19
<b>2.2</b>	<b>Hämodynamische Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran</b>	<b>20</b>
	<i>Zielsetzung</i>	20

<i>Hintergrund</i> .....	20
<i>Hämodynamischer Stressor</i> .....	20
<i>Vorbehandlung</i> .....	20
<i>Zielparameter</i> .....	20
<i>Resultate</i> .....	20
<i>Interpretation</i> .....	22
<b>2.3 Stellenwert von Endothelin für die Kompensation der hämodynamischen Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran</b> .....	<b>23</b>
<i>Zielsetzung</i> .....	23
<i>Hintergrund</i> .....	23
<i>Hämodynamischer Stressor</i> .....	23
<i>Vorbehandlung</i> .....	23
<i>Zielparameter</i> .....	23
<i>Resultate</i> .....	24
<i>Interpretation</i> .....	24
<b>2.4 Stellenwert von Endothelin für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran</b> .....	<b>26</b>
<i>Zielsetzung</i> .....	26
<i>Hintergrund</i> .....	26
<i>Hämodynamischer Stressor</i> .....	26
<i>Vorbehandlung</i> .....	26
<i>Zielparameter</i> .....	26
<i>Resultate</i> .....	27
<i>Interpretation</i> .....	28
<b>2.5 Stellenwert von Angiotensin II für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran</b> .....	<b>29</b>
<i>Zielsetzung</i> .....	29
<i>Hintergrund</i> .....	29
<i>Hämodynamischer Stressor</i> .....	29
<i>Vorbehandlung</i> .....	29
<i>Zielparameter</i> .....	29
<i>Resultate</i> .....	29

	<i>Interpretation</i> .....	30
<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>32</b>
	<i>Zielsetzungen</i> .....	32
	<i>Tierexperimentelles Modell</i> .....	32
	<i>Hämorrhagisches Schockmodell</i> .....	33
	<i>Ausmaß des Blutvolumenmangels</i> .....	33
	<i>Auswahl des Allgemeinanästhesieverfahrens</i> .....	35
	<i>Sympathische Aktivierung unter Xenon/Remifentanil-Narkose</i> .....	36
	<i>Bench-to-Bedside</i> .....	37
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>46</b>

## Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT1	Angiotensin-Rezeptorsubtyp 1
ET <sub>A</sub>	Endothelin-Rezeptorsubtyp A
ISS	Injury Severity Score
MOV	Multi-Organversagen
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
V1	Vasopressin-Rezeptorsubtyp 1
V2	Vasopressin-Rezeptorsubtyp 2
ZVD	zentraler Venendruck

## **1 Einleitung: Der hämorrhagische Schock**

### **1.1 Die klinische Relevanz des hämorrhagischen Schocks**

#### ***Akute Blutungen bei Schwerverletzten***

Weltweit sind akute Verletzungen die häufigste Todesursache von jungen Menschen im Alter zwischen 5 und 44 Jahren [23]. Sind Verletzungen, Schädigungen und Wunden durch Gewalteinwirkung entstanden, so werden sie als Trauma bezeichnet. Jedes Jahr verletzen sich in Deutschland bis zu 38.000 Menschen so schwer, dass die Schwere des entstandenen Traumas nach *Injury Severity Score* (ISS: min 0, max 75 Punkte) auf > 15 Punkte eingestuft werden kann. Aus der Jahresstatistik 2008 des *Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie* geht hervor, dass die Verletzten im Durchschnitt 45 Jahre alt waren, 73% waren Männer. Der mittlere ISS betrug 24,9 Punkte; 76% der Patienten waren schwerverletzt (ISS>15), in der Mehrzahl durch ein stumpfes Trauma (96%). Ganze 7% aller Traumapatienten starben innerhalb der ersten 24 Stunden (sog. „Frühletalität“).

#### ***Akute Blutungen sind outcome-relevant***

Es wird geschätzt, dass bis zu 50% der früh eintretenden Todesfälle („Frühletalität“) im Zusammenhang mit einem Trauma auf eine akute Blutung mit hämorrhagischem Schock zurückzuführen sind [38]. Das Vorliegen eines hämorrhagischen Schocks bei einem verletzten Patienten hat einen hohen prädiktiven Wert für ein schlechtes Outcome, d.h. für das Eintreten des Todes am Unfallort oder im Krankenhaus. Darüber hinaus ist eine durch Blutung verursachte Hypotension am Unfallort oder während der Initialversorgung im Krankenhaus mit dem Auftreten von Multi-Organversagen und sekundären Infektionen wie Pneumonie und Sepsis assoziiert [8, 15] und trägt somit zu weiteren im Behandlungsverlauf auftretenden Todesfällen bei („Spätletalität“).

#### ***Traumatische Blutungen sind häufig***

Nach den Angaben des deutschen *Traumaregisters* lag im Jahre 2008 bei etwa 20% aller Traumapatienten initial am Unfallort ein Kreislaufschock mit einem systolischen arteriellen Blutdruckabfall unter 90 mmHg vor, und ebenfalls 20% der Patienten erhielten während der Versorgung im Schockraum eine Bluttransfusion. Gleichzeitig entwickelten 40% der Patienten im weiteren Verlauf ein (Multi-) Organversagen und 14 % verstarben (Krankenhausletalität). Demzufolge ist die traumatische Blutung mit hämorrhagischem

Schock, welcher zu konsekutivem Multi-Organversagen, Sepsis und Tod beiträgt, ein häufiges Ereignis. Daher ist die Behandlung des hämorrhagischen Schocks in der initialen Versorgungsphase ein wichtiger, lebensrettender Therapiebaustein, der zur Verminderung der Früh- und Gesamtleitfähigkeit von Traumapatienten im Krankenhaus beitragen kann.

#### ***Andere Ursachen akuter Blutungen***

Außer traumatischen Blutungen können in einem Krankenhaus weitere für einen hämorrhagischen Schock ursächliche Blutungen vorkommen, z.B. perioperative Blutungen in der chirurgischen Medizin, sowie gastrointestinale Blutungen, gynäkologische, geburts- und schwangerschaftsassozierte Blutungen, Aneurysmablutungen, Tumorblutungen, sowie Blutungen im Rahmen von Koagulopathien oder antithrombotischer Therapie. Gleich welcher Ursache, zeichnet sich ein hämorrhagischer Schock durch pathophysiologische Auswirkungen in Bezug auf Organperfusion, Ischämie-Reperfusionsschaden, Inflamationsreaktion, Organversagen und andere Komplikationen aus. Eine erfolgreiche Therapie erfordert in der Regel ein multidisziplinäres Vorgehen, welches u.a. spezifische chirurgisch-operative, anästhesiologische, intensivmedizinische, transfusionsmedizinische, hämatologische, hämostaseologische, sowie interventionell-radiologische Überlegungen und Therapiemaßnahmen beinhaltet.

### **1.2 Die Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks**

Die pathophysiologischen Veränderungen beim hämorrhagischen Schock betreffen 1) das Herz als Zentralorgan des Kreislaufs, 2) das Gefäßsystem, 3) das Immunsystem, sowie 4) das Blutgerinnungssystem. Zwischen diesen vier Systemen existieren komplexe pathophysiologische Zusammenhänge, die nur teilweise mit Hilfe der klassischen System- oder Organphysiologie beschrieben werden können. Durch moderne klinische und experimentelle Forschung sind die pathophysiologischen Veränderungen jedoch in zunehmendem Maße auch auf zellulärer und molekularer Ebene verstanden und beschrieben worden [1].

Allgemein ist der hämorrhagische Schock definiert als ein Zustand, in dem es auf Grund einer akuten Blutung zu einer Imbalance zwischen dem systemischen Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf gekommen ist [4]. Eine schwere akute Blutung führt in der Regel schrittweise zu hämodynamischer Instabilität (niedriger systemarterieller Blutdruck,

niedriges Herzzeitvolumen) und Beeinträchtigung der Blutgerinnung (z.B. im Rahmen einer Verbrauchs- oder Verlustkoagulopathie). Die in diesem Zustand eingeschränkte Gewebepfusion vermindert das lokale Sauerstoffangebot und verursacht zelluläre Hypoxie. Diese Veränderungen betreffen vor allem die Organe des Splanchnicusgebietes, die Skelettmuskulatur und die Haut, und bereiten den Boden für eine systemische Inflammationsreaktion, welche zur Dysfunktion weiterer lebenswichtiger Organe und zum Multi-Organversagen führen kann [22].

Der genaue pathogenetische Mechanismus, über den ein hämorrhagischer Schock zu systemischer Inflammation und Organversagen führt, ist nicht vollständig bekannt. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die Translokation von Bakterien und bakteriellen Endotoxinen ins Organparenchym, sowie die nach Ischämie und Reperfusion ablaufenden zellulären und molekularen Prozesse zur Aktivierung von Leukozyten und Makrophagen (insbesondere hepatische Kupffer-Zellen) führt [5]. Durch Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen, reaktiven Sauerstoffspezies und NO verursachen diese Entzündungszellen oxidativen Stress und tragen zur Bildung freier Radikale bei. Unter erhöhtem oxidativen Stress können schließlich anatomische und funktionelle Organschädigungen eintreten [1, 18]. Zusätzlich werden die pathophysiologischen Prozesse beim hämorrhagischen Schock auch durch Alter, Geschlecht und genetische Bedingungen mitbestimmt.

### **1.3 Endogene Kompensationsmechanismen**

Etwa 10% des Gesamtblutvolumens können einem intakten Organismus entnommen werden, ohne eine signifikante Abnahme des arteriellen Blutdrucks oder des Herzzeitvolumens zu verursachen. Höheren Blutverluste reduzieren jedoch den Füllungsdruck des Gefäßsystems so sehr, dass der venöse Rückstrom des Blutes zum Herzen abnimmt. In der Folge kommt es zunächst zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens und schließlich zum Blutdruckabfall. Ein unbehandelter Verlust von 35 – 45 % des Gesamtblutvolumens führt in der Regel innerhalb kurzer Zeit zu einem kompletten Sistieren des Kreislaufs [10].

Es existieren verschiedene endogenen Mechanismen, die zur Reversierung des hämorrhagischen Schocks beitragen [10]. Diese sog. negativen Feedback-Mechanismen des



Kreislaufs sind darauf ausgerichtet, das Herzzeitvolumen und den arteriellen Blutdruck zu normalisieren:

### ***Sympathische Reflexe***

Der bei einem hämorrhagischen Schock auftretende Blutdruckabfall, sowie der verminderte Füllungsdruck im intrathorakalen Niederdrucksystem (Vena cava, rechtes Atrium, rechter Ventrikel, Pulmonalgefäße), induziert eine starke sympathische Reflexantwort, die durch die arteriellen Barorezeptoren im Aortenbogen und im Glomus caroticum, sowie durch die Dehnungsrezeptoren im rechten Vorhof und rechten Ventrikel ausgelöst werden. Diese Reflexantwort induziert eine systemische Sympathikusstimulation mit drei wichtigen Effekten:

- Die Arteriolen der meisten Stromgebiete konstringieren und erhöhen dadurch den totalen periphere Gefäßwiderstand
- Die venösen Kapazitätsgefäße konstringieren und tragen dadurch zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden venösen Rückstroms von Blut zum Herzen bei
- Die Herzfrequenz steigt an und trägt dadurch zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens bei

Durch diese sympathische Reflexantwort kann der arterielle Blutdruck in der Regel länger aufrechterhalten werden als das Herzzeitvolumen. Dies liegt daran, dass der sympathisch vermittelte Anstieg des peripheren Widerstandes eher der Steigerung des Blutdrucks, nicht jedoch der Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens zuträglich ist. Andererseits stellt der erhöhte venöse Rückstrom durch Venokonstriktion den wichtigsten Faktor zur Stabilisierung des Herzzeitvolumens dar. Zur Sicherstellung der lebenswichtigen Perfusion von Herz und des Gehirn ist das koronare und zerebrale Stromgebiet von der sympathischen Vasokonstriktion ausgenommen; hier wird der Blutfluss durch lokale Autoregulationsmechanismen gesteuert.

Das sympathische Nervensystem spielt eine zentrale Rolle in der Kreislaufregulation beim hämorrhagischen Schock. Wird ein Volumenmangel von den im Körper vorhandenen Sensoren festgestellt, so tritt eine efferente sympathische Aktivierung bereits innerhalb

weniger Sekunden ein. Zu den afferenten, die sympathische Aktivierung auslösenden Mechanismen gehören:

- Der Barorezeptorreflex (peripherer Blutdrucksensor)
- Der Dehnungsrezeptorreflex (periphere Volumensensor)
- Der zentral-nervöse ischämische Reflex

Eine zerebrale Ischämie löst eine weitaus größere efferente sympathische Aktivierung aus als die peripheren Sensoren. Dies kommt jedoch erst signifikant zum Tragen, wenn der arterielle Blutdruck unter 50 mmHg gefallen ist.

Die efferente sympathische Aktivierung beinhaltet

- Nervale Mechanismen: Zunahme der sympathischen Nervenaktivität am Herzen und an den Gefäßen (Tachykardie, Vasokonstriktion)
- Humorale Mechanismen: Zunahme der sympathoadrenalen Nervenaktivität mit Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark

### **Angiotensin**

Zu den in der Frühphase einer akuten Blutung einsetzenden Kompensationsmechanismen gehört neben dem sympathischen Nervensystem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Es wird innerhalb weniger Minuten maximal aktiviert. Die Aktivierung beginnt mit einer über extra- und intrarenale Mechanismen gesteuerten Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren [11].

- Systemischer Barorezeptor

Die im Karotissinus ausgelöste sympathische Reflexantwort beinhaltet eine gesteigerte renale sympathische Nervenaktivität sowie erhöhte Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin und stimuliert auf diese Weise die renale,  $\beta_1$ -Rezeptor-abhängige Reninfreisetzung.

- Renaler Barorezeptor

Der vom renalen Perfusionsdruck im Vas afferens abhängige intrinsische renale Baroreflex induziert eine non-adrenerge, rezeptorunabhängige Reninfreisetzung.

- Macula densa

Eine Abnahme der renal tubulären Chloridkonzentration führt ebenfalls zu einer gesteigerten Reninfreisetzung

Renin spaltet aus dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen das Angiotensin I ab, welches dann durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor, indem es den auf glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen vorhandenen AT1-Rezeptor stimuliert. Es trägt bei einem hämorrhagischen Schock zum Anstieg des peripheren Widerstandes und zur Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks bei. Wenn die Nierendurchblutung abnimmt, ist Angiotensin II für die Aufrechterhaltung der glomerulären Filtration verantwortlich, indem es die Konstriktion der renalen Vas efferens auslöst. Darüber hinaus ist Angiotensin II an der Retention von Wasser und Elektrolyten (Rückresorption aus dem Primärharn) und somit entscheidend an der Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes beteiligt. In der Nebennierenschale führt Angiotensin II zur Freisetzung des Hormons Aldosteron, welches durch Rückresorption von Natrium und Wasser ebenfalls den Salz-Wasser-Haushalt reguliert. In der Hypophyse führt Angiotensin II zur Freisetzung des vasokonstriktorisch und antidiuretisch wirkenden Hormons Vasopressin.

Alle genannte Effekte von Angiotensin II stellen wichtige Kompensationsmechanismen dar, die dem Voranschreiten eines hämorrhagischen Schocks entgegen wirken [10].

### ***Vasopressin***

Vasopressin wird von den Nervenzellen des Hypothalamus produziert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert [12]. Wird Vasopressin ins Blut sezerniert, so bindet es an die membranständigen V2-Rezeptoren der Epithelzellen der renalen Sammelrohre und führt dort zu vermehrter Translation von Aquaporinen, welche die Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn steigern. Dies ist einer der wichtigsten endogenen Mechanismen zur Retention von Wasser und zur Osmoregulation. Darüber hinaus bewirkt Vasopressin über die Stimulation von vaskulären V1-Rezeptoren eine Konstriktion von Arterien und Venen und ist dadurch an der Regulation des peripheren Widerstandes und des venösen Rückstroms bei einem hämorrhagischen Schock beteiligt. Für die Freisetzung des antidiuretisch, vasokonstriktorisch und osmoregulatorisch wirksamen Vasopressins aus der Hypophyse sind folgende Signalgeber bedeutsam:

- Hypothalamische Osmorezeptoren
- (Baro-) Rezeptoren im Aortensinus, Karotissinus, und linken Ventrikel
- Kardiopulmonale Rezeptoren im Niederdrucksystem

- Angiotensin II

Eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens von weniger als 10% steigert die Vasopressinfreisetzung kaum. Jenseits dieser Schwelle steigt die Plasma-Vasopressinkonzentration jedoch exponentiell an. Für eine vollständige Aktivierung des Vasopressinmechanismus bei einem hämorrhagischen Schock bedarf es mehrerer Minuten bis zu einer Stunde [10].

#### ***Endothelin***

Die im Gefäßendothel gebildeten Endotheline (Endothelin-1, -2 und -3, ggf. weitere) sind die stärksten bisher bekannten Vasokonstriktoren. Das für das Herz-Kreislauf-System besonders bedeutsame Endothelin-1, ist etwa einhundertmal so stark vasokonstriktorisch wie Noradrenalin. Die Vasokonstriktion durch Endothelin-1 wird über den auf der glatten Gefäßmuskulatur vorhandenen  $ET_A$ -Rezeptor vermittelt. Stimulation von  $ET_B$ -Rezeptoren kann ebenfalls zu Vasokonstriktion ( $ET_{B2}$ ) oder aber zu Vasodilation durch endotheliale NO-Freisetzung ( $ET_{B1}$ ) führen. Endothelin-1 ist wegen seiner potenten vasokonstriktorisches Eigenschaften für die Kompensationsmechanismen beim hämorrhagischen Schock bedeutsam [26].

#### ***Weitere Kompensationsmechanismen***

Zu den endogenen Kompensationsmechanismen, die darauf abzielen, das Blutvolumen zu normalisieren, gehören darüber hinaus

- Absorption von Flüssigkeit aus dem Intestinaltrakt
- Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium in die Kapillaren
- Renale Retention von Wasser und Elektrolyten
- Durst und „Salzappetit“

Diese Mechanismen sind für die langfristige Adaptation und den Ausgleich eines Volumenmangels verantwortlich. Sie sind jedoch erst nach mehrere Stunden bis Tagen vollständig ausgeprägt und effektiv.

#### ***Irreversibilität***

Abhängig vom Ausmaß und der Dauer des Volumenmangels ist der hämorrhagische Schock entweder durch endogene Kompensationsmechanismen reversibel oder irreversibel.

Diese Einteilung geht auf tierexperimentelle Studien der 60er Jahre zurück, die dafür sprechen, dass es eine kritische Blutverlustmenge gibt, bei deren Überschreiten die endogenen Kompensationsmechanismen unzureichend sind [6]. In diesem Zustand schaukeln sich bestimmte pathophysiologische Prozesse auf und führen zur Aggravierung des Schocks („Teufelskreis“). Zum irreversiblen Schock tragen folgende positive Feedback-Mechanismen bei:

- **Herzinsuffizienz**  
Durch die kritische Abnahme der koronaren Perfusion bei schwerer Hypotension ist die myokardiale Sauerstoffversorgung und Pumpfunktion eingeschränkt. Folge: weiterer Blutdruckabfall und Schock.
- **Versagen des Kreislaufzentrums**  
Infolge einer kritischen Reduktion der Hirndurchblutung in einer späten Schockphase, kann es zur Depression des Kreislaufzentrums kommen (Medulla oblongata). Folge: Verminderung oder Sistieren der von hier aus gesteuerten sympathischen Reflexantwort; Vasodilation und Schock.
- **Mikroperfusionsstörungen**  
Durch lokale Gewebsazidose entstehender Blut-„Sludge“ und Mikrothrombosen schränken die Mikrozirkulation weiter ein und verstärken die lokale Minderperfusion, Gewebshypoxie und -azidose
- **Kapillarpermeabilität**  
Die durch kapilläre Hypoxie und Mangel an Substraten erhöhte Kapillarpermeabilität erhöht die Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum (Transsudat). Folge: Zunahme des intravasalen Flüssigkeitsmangels und Abnahme des Herzzeitvolumens
- **Endotoxine**  
Durch vermehrte Bildung und Absorption von Endotoxinen kommt es zu einer Endotoxin-vermittelten Zunahme des zellulären Energie- und Sauerstoffbedarfs. Folge: Verstärkung der Imbalance von Sauerstoffangebot und -bedarf
- **Azidose**
- **Zelltod**

#### **1.4 Therapie-relevante Aspekte**

##### ***Allgemeine Therapie des hämorrhagischen Schocks***

Eine wichtige Therapiemaßnahmen bei einer akuten Blutung ist die Behandlung der Blutungsursache. Dies beinhaltet in vielen Fällen eine chirurgische oder interventionell-radiologische Beseitigung der Blutungsquelle, sowie ein geeignetes Gerinnungsmanagement und die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur. Die symptomatische Therapie des Volumenmangels beinhaltet Flüssigkeitssubstitution und

Bluttransfusionen, mit dem Ziel, die Perfusion und Oxygenierung der Organgewebe aufrechtzuerhalten. Bei Schwerverletzten basiert das Volumenmanagement oftmals auf einer massiven Flüssigkeitssubstitution durch Bluttransfusionen [33, 40]. Solche Massivtransfusionen sind jedoch mit der Entwicklung von Multi-Organversagen (MOV), langer Krankenhausverweildauer und hoher Mortalität assoziiert [30]. Leider sind präventive Maßnahmen zur Vermeidung von akuten Blutungen mit hämorrhagischem Schock bei Schwerverletzten nur eingeschränkt möglich. Es gilt daher, die typischen Komplikationen im Rahmen der traditionellen Schocktherapie zu erkennen (irreversibler Schock, protrahierte Hypotension, Multi-Organversagen), und Behandlungsstrategien zu entwickeln, mit deren Hilfe derartige Komplikationen vermieden werden können. In diesem Zusammenhang sollten auch die hämodynamischen Auswirkungen einer Allgemeinanästhesie abgewogen werden, da diese bei unterschiedlichen Anästhetika unterschiedlich stark ausgeprägt sein können.

#### ***Auswirkungen der Allgemeinanästhesie bei akuten Blutungen***

Die kausale Therapie einer schweren Blutung bei einem Patienten (z.B. chirurgische Versorgung) erfordert in den meisten Fällen eine Allgemeinanästhesie. Umgekehrt können schwere akute Blutungen auch durch chirurgische Eingriffe oder andere Interventionen entstehen, bei denen der Patient bereits in Narkose ist. In der Anästhesie kommen heutzutage überwiegend balancierte Narkoseverfahren vor, bei denen die Narkose durch eine Kombination von Anästhetika (Hemmung des Bewusstseins, z.B. durch Inhalationsanästhetika wie Isofluran, Xenon, u.a.) und Analgetika (starke Schmerzmedikamente, i.d.R. Opiate wie Fentanyl, Remifentanyl, etc.) aufrechterhalten wird. Die meisten Anästhetika beeinflussen jedoch den Tonus der Gefäßmuskulatur, die Kontraktilität des Herzens oder die Reflexe des autonomen Nervensystems (sympathischer Baroreflex) [17, 24, 35, 37], sowie die Nierenfunktion [3] und können daher eine erhebliche Beeinträchtigung der endogenen Mechanismen zur Kompensation eines hämorrhagischen Schocks darstellen.

Das Edelgas Xenon jedoch ist ein Narkosegas, welches sich in experimentellen und klinischen Studien durch minimale hämodynamische Nebenwirkungen auszeichnet. Bei Patienten, die mit Xenon narkotisiert wurden, war echokardiographisch praktisch keine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion nachweisbar [20, 29]. Auch im Tierexperiment und an isolierten Organen bewirkte Xenon im Gegensatz zu anderen Inhalationsanästhetika keine klinisch signifikante Reduktion des Blutdrucks oder der

myokardialen Kontraktilität [16, 31, 41, 43]. Andere tierexperimentelle Daten sprechen jedoch dafür, dass Xenon die parasympathische Nervenaktivität steigern, die Herzfrequenzvariabilität beeinträchtigen und die Sensibilität des Baroreflexes reduzieren kann [21]. Darüber hinaus gibt es aus klinischen und tierexperimentellen Studien widersprüchliche Berichte darüber, ob die Plasma-Katecholaminkonzentration während einer Xenonnarkose abfällt [31], unverändert bleibt oder sogar ansteigt [2].

### **1.5 Problemstellung und wissenschaftliche Zielsetzung**

Es ist unzweifelhaft, dass Allgemeinanästhesieverfahren die endogenen Kompensationsmechanismen bei einem hämorrhagischen Schock auf unterschiedliche Art und Weise beeinträchtigen können. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Anästhesieverfahren bei einem hämorrhagischen Schock potentiell „outcome-relevant“ ist. Mit einer genaueren Kenntnis der unterschiedlichen hämodynamischen Risikoprofile der Allgemeinanästhetika, böte sich die Möglichkeit, bei einem hämorrhagischen Schock ein bestimmtes Anästhesieverfahren gezielt und situationsgerecht auszuwählen. Es erscheint sinnvoll, dasjenige Narkoseverfahren zu wählen, welches mit der geringsten Beeinträchtigung von endogenen Kompensationsmechanismen bzw. mit der geringsten hämodynamischen Beeinträchtigung und der besten Gewebsoxygenierung einhergeht.

**Die in der vorliegenden Synopsis zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten sind mit dem Ziel entstanden, die hämodynamischen Risikoprofile von Xenon- und Isofluran-basierten Allgemeinanästhesieverfahren in einem tierexperimentellen Modell des hämorrhagischen Schocks zu analysieren und zu vergleichen. Die Analyse bezieht sich insbesondere auf Angiotensin- und Endothelin-vermittelte Mechanismen der Kreislaufregulation, da sie eine zentrale Rolle für die endogene Kompensation des hämorrhagischen Schocks und für die Wiederherstellung von Blutdruck und Blutvolumen spielen.**

Gleichwohl scheint Angiotensin II an der Entwicklung des Ischämie-Reperfusionsschadens beteiligt zu sein: Im Tierversuch vermindert die Downregulation von Angiotensin II und AT1-Rezeptoren die nach einer traumatischen Blutung einsetzende intestinale Inflammationsreaktion. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine therapeutische Anwendung

von AT1-Rezeptorantagonisten beim Endotoxinschock die Darmperfusion verbessert und das intestinale Sauerstoffangebot erhöht. Andererseits wurde eine AT1-Rezeptorblockade in einem hämorrhagischen Schockmodell an Ratten mit unerwünschten Wirkungen, nämlich erhöhter Kapillarpermeabilität und gesteigertem Ischämie-Reperfusionsschaden, in Verbindung gebracht.

Unabhängig von einem eventuellen therapeutischen Nutzen von AT1-Rezeptorblockern beim hämorrhagischen Schock, kommen im klinischen Alltag immer wieder Patienten vor, die auf Grund einer anderen Indikation AT1-Rezeptorblocker eingenommen haben, z.B. zur Behandlung einer Herzinsuffizienz oder essentiellen Hypertonie. Gleiches gilt für Patienten, die z.B. wegen einer pulmonalarteriellen Hypertonie mit einem ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten behandelt worden sind [34]. Bei beiden Patientengruppen muss davon ausgegangen werden, dass auf Grund der Vormedikation eine partielle oder komplette Beeinträchtigung der Angiotensin- oder Endothelin-vermittelten endogenen Mechanismen zur Kompensation eines hämorrhagischen Schocks vorliegt. Erleiden diese Patienten eine schwere akute Blutung, so ist eine hämodynamische Stabilisierung oft erschwert. Ein fundiertes Verständnis der hämodynamischen Auswirkung von Allgemeinanästhetika und deren Interaktionen mit dem Angiotensin- und Endothelinsystem ist notwendig, um die Durchführung einer Allgemeinanästhesie im Rahmen der interdisziplinären Behandlung dieser Patienten sicherer zu machen.



## 2 Eigene Arbeiten

Die im Folgenden aufgeführten wissenschaftlichen Arbeiten analysieren Angiotensin II- und Endothelin-vermittelte Mechanismen der Kreislaufregulation in einem experimentellen hämodynamischen Modell an wachen und anästhesierten Hunden. Die hierbei kontrollierten hämodynamischen Stressfaktoren beinhalten die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie, die akute, atraumatische, volumen-kontrollierte Blutentnahme (hämorrhagischer Schock), sowie die Re-Transfusion des zuvor entnommenen Blutes. Durch Vorbehandlung mit AT<sub>1</sub>- oder ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten wurden die Angiotensin II- bzw. Endothelin-vermittelten endogenen hämodynamischen Kompensationsmechanismen der Hunde gezielt blockiert. Als abhängige Variablen wurde hämodynamische Parameter (Blutdruck, Herzzeitvolumen, Füllungsdrücke, Herzfrequenz, systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand etc.), endokrine Parameter (kreislaufaktive Hormone: Angiotensin, Endothelin, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, u.a.), sowie renale Parameter (glomeruläre Filtrationsrate, Urinvolumen, u.a.) betrachtet.

### 2.1 Stellenwert von Angiotensin II und Endothelin-1 beim hämorrhagischen Schock im Wachzustand

Francis RCE, Höhne C, Kaczmarczyk G, Boemke W. Effect of angiotensin II and endothelin-1 receptor blockade on the haemodynamic and hormonal changes after acute blood loss and after retransfusion in conscious dogs. Acta Physiol Scand. 2004 Apr;180(4):319-28.

#### *Zielsetzung*

- Bestimmung des quantitativen Stellenwertes von Angiotensin II und Endothelin-1 für die hämodynamische Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels im Wachzustand

#### *Hintergrund*

Auf Grund der Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks ist davon auszugehen, dass außer dem sympathischen Nervensystem die Hormone Angiotensin II und Endothelin-1 eine Schlüsselrolle in der endogenen Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels spielen (vgl. Kapitel 1.3 und 1.4). Bevor die Auswirkungen einer Allgemeinanästhesie auf Angiotensin II- und Endothelin-abhängige Kompensationsmechanismen beim hämorrhagischen Schock untersucht werden können, bedarf es zunächst einmal der

Untersuchung und Kenntnis der Angiotensin II- und Endothelin-abhängigen Mechanismen im Wachzustand, d.h. ohne den Einfluss einer Narkose. Hierbei sollte auch der relative quantitative Stellenwert von Angiotensin und Endothelin-1 für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks im Wachzustand analysiert werden.

#### ***Hämodynamischer Stressor***

- Akuter Blutvolumenmangel (venöse Entnahme von 20 ml Blut pro kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten), Beobachtungszeitraum 60 Minuten
- Anschließend: Re-Transfusion (20 ml/kg Körpergewicht innerhalb von 10 Minuten), Beobachtungszeitraum 60 Minuten

#### ***Vorbehandlung***

- AT1-Rezeptorblockade mittels kontinuierlicher Infusion von *Losartan*
- ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade mittels Bolusinfusion von *ABT-627*
- Kombinierte AT1- und ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade

#### ***Zielparameter***

- Hämodynamische Parameter
- Vasokonstriktorisches wirksame Hormone (Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, etc.)
- renale Parameter

#### ***Resultate***

Eine akute Blutentnahme von 20 ml/kg – das entspricht ca. 25% des Gesamtblutvolumens – führte zu einer Abnahme des arteriellen Mitteldrucks um 25%, einer Reduktion des Herzzeitvolumens um 40%, einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin, einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes, sowie einer Abnahme der Urinausscheidung unter Aufrechterhaltung einer normalen glomerulären Filtrationsrate (GFR). Durch Re-Transfusion des entnommenen Blutes nach einer Stunde waren sämtliche mit dem hämorrhagischen Schock einhergehende Veränderungen reversibel. Eine AT1-Rezeptorblockade reduzierte den arteriellen Ruhe-Mitteldruck normovolämer Tiere um ca. 10% und erhöhte den durch die akute Blutentnahme verursachten Blutdruckabfall von 25 auf 40%. Zusätzlich zur

Abnahme der Urinausscheidung kam es beim hämorrhagischen Schock unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zu einer Abnahme der GFR. Eine Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren beeinträchtigte die hämodynamische Rekompensation nach Re-Transfusion, so dass der arterielle Mitteldruck nicht vollständig wiederhergestellt werden konnte. Darüber hinaus bewirkte ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade eine signifikante Änderung in Bezug auf kreislaufaktive Hormone. So steigerte ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade den hämorrhagie-bedingten Anstieg der Plasmakonzentration von Vasopressin, und verminderte den unter Normalbedingungen sehr ausgeprägten Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentration zu Gunsten eines signifikanten Anstiegs der Noradrenalin-Konzentration im Plasma.

#### ***Interpretation***

Im Wachzustand hat Angiotensin II für den Ruhe-Mitteldruck sowie für die kurzfristige Regulation des Vasotonus und des arteriellen Blutdrucks beim hämorrhagischen Schock einen größeren Stellenwert als Endothelin. Endothelin-1 spielt hingegen für die komplette Reversierung des hämorrhagischen Schocks durch Re-Transfusion eine wichtige Rolle. Eine Blockierung der Endothelinwirkung am ET<sub>A</sub>-Rezeptor bewirkt eine quantitative und qualitative Änderung der Vasopressin-, Adrenalin- und Noradrenalin-Antwort beim hämorrhagischen Schock.

## 2.2 Hämodynamische Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

Francis RCE, Höhne C, Klein A, Theruvath I, Donaubaueer B, Busch T, Boemke W, Reyle-Hahn MS. The haemodynamic and catecholamine response to xenon/remifentanil anaesthesia in Beagle dogs. *Laboratory Animals*. 2008Jul;42(3):338-49.

### **Zielsetzung**

- Vergleich der hämodynamischen und hormonellen Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

### **Hintergrund**

Aus den Ausführung in Kapitel 1.4 wird deutlich, dass unterschiedliche Allgemeinanästhetika unterschiedliche Auswirkungen auf verschieden Elemente der endogenen Kreislaufregulation entfalten können. Bevor die Auswirkungen der Allgemeinanästhesie auf die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks untersucht werden, sollten zunächst diejenigen hämodynamischen Effekte untersucht werden, die allein durch die verschiedenen Allgemeinanästhetika Xenon und Isofluran unter Normovolämie induziert werden.

### **Hämodynamischer Stressor**

- Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Lachgas (N<sub>2</sub>O)
- Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Remifentanil
- Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil

### **Vorbehandlung**

- keine

### **Zielparameter**

- Hämodynamische Parameter
- Vasokonstriktorisches wirksame Hormone (Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, etc.)

### **Resultate**

Die Allgemeinanästhesie mit Isofluran/N<sub>2</sub>O oder Isofluran/Remifentanil reduzierte den arteriellen Mitteldruck um 20 bis 30 mmHg gegenüber dem Wachzustand und ging im Falle

von Isofluran/N<sub>2</sub>O mit einer Tachykardie, im Falle von Isofluran/Remifentanil mit einer Bradykardie einher, und verminderte dabei das Herzzeitvolumen um 27 bzw. 47%. Der bei beiden Narkoseformen beobachtete Blutdruckabfall aktivierte das Renin-Angiotensin-System: die Plasma-Reninaktivität und die Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Aldosteron stiegen an. Dieser Anstieg war unter Isofluran/N<sub>2</sub>O-Narkose jedoch geringer ausgeprägt. In beiden Fällen kam es zu einem signifikanten, aber moderaten Anstieg der Vasopressinkonzentrationen im Plasma (<20 pg/ml). Dies ist derjenige Konzentrationsbereich, in dem das Vasopressin noch keine vasokonstriktorische Wirkung entfaltet. Die Endothelin-, Adrenalin-, und Noradrenalin-Konzentrationen blieben während Isofluran-Narkose unverändert gegenüber dem Wachzustand. Somit ist der kompensatorische Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes (4% unter Isofluran/N<sub>2</sub>O-Narkose bzw. 30% unter Isofluran/Remifentanil-Narkose) hauptsächlich auf die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zurückzuführen. Es handelt sich jedoch um eine unvollständige Kompensation, da der arterielle Mitteldruck ja gegenüber dem Wachzustand abgefallen ist.

Im Gegensatz dazu verursachte eine Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil keinen signifikanten Abfall des arteriellen Mitteldruck. Die Endothelin-Plasmakonzentration stieg kaum an. Während die Plasmakonzentration von Angiotensin II auf ein vergleichbares Niveau wie unter Isofluran/Remifentanil-Narkose anstieg, so verursachte die Xenon/Remifentanil-Narkose einen vielfach höheren Anstieg der Vasopressinkonzentration (vasokonstriktorisches Bereich), sowie eine extreme Erhöhung der Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmakonzentrationen. Gleichzeitig nahm der systemische Gefäßwiderstand um 120% zu, und die Füllungsdrücke im Niederdrucksystem stiegen an. Während diese konzertierte Aktivierung von vasokonstriktorisches Kompensationsmechanismen den arteriellen Blutdruck aufrechterhielt, führte die Zunahme des Gefäßwiderstandes zusammen mit einer durch die Narkose ausgelösten Bradykardie zu einer drastischen Abnahme des Herzzeitvolumens um 61%. Somit war die Reduktion des Herzzeitvolumens stärker ausgeprägt als unter Isofluran-Narkose.

Der Sauerstoff-Angebots-/Verbrauchs-Quotient war unter Xenon/Remifentanil- und Isofluran/Remifentanil-Narkose vergleichbar, und dabei etwas niedriger als unter Isofluran/N<sub>2</sub>O-Narkose.

### ***Interpretation***

Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil hat keine signifikanten Auswirkungen auf den arteriellen Mitteldruck und ist somit anderen Allgemeinanästhesika hinsichtlich der Vermeidung von anästhesie-induzierter Hypotension überlegen. Dennoch ist Xenon/Remifentanil-Narkose nicht als hämodynamisch neutral zu bezeichnen, da diese Narkose mit einer ausgeprägten Verminderung des Herzzeitvolumens einherzugehen scheint. Darüber hinaus verursacht Xenon/Remifentanil-Narkose in diesem tierexperimentellen Modell eine drastische Stimulation des sympathischen Nervensystems mit extrem hohen Plasma-Katecholaminkonzentrationen. Die bei einem eingeschränkten Herzzeitvolumen potentiell verminderte lokale Organperfusion, sowie die übermäßige Sympathikusaktivierung können als unerwünschte Nebenwirkungen dieser Narkoseform betrachtet werden.

## 2.3 Stellenwert von Endothelin für die Kompensation der hämodynamischen Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

Francis RCE, Höhne C, Klein A, Donaubaue B, Kaisers U, Boemke W. Endothelin-A receptor blockade does not debilitate the cardiovascular and hormonal adaptation to xenon or isoflurane anesthesia in dogs. *Exp Biol Med.* 2006;231(6):834-9.

### **Zielsetzung**

- Bestimmung des Stellenwertes von Endothelin-1 für die Kompensation der hämodynamischen Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

### **Hintergrund**

Die in Kapitel 2.2 vorgestellte Arbeit hatte gezeigt, dass Xenon/Remifentanil-Narkose keinen signifikanten Blutdruckabfall auslöst und dabei mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Angiotensin II, Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin einhergeht, nicht jedoch von Endothelin-1. Gleichwohl ist Endothelin-1 der stärkste bekannte Vasokonstriktor (etwa 100mal so potent wie Noradrenalin) und kann als parakrin wirkendes Hormon signifikant an der Regulation des Vasotonus beteiligt sein, ohne dass es dazu einer laborchemisch fassbaren Erhöhung der Endothelinkonzentration im zirkulierenden Plasma bedarf [27]. Daher erfolgte als nächstes die spezifische Blockade von ET<sub>A</sub>-Rezeptoren, um den relativen Beitrag von Endothelin-1 an der Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks unter Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil zu untersuchen.

### **Hämodynamischer Stressor**

- Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Remifentanil
- Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil

### **Vorbehandlung**

- ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade mittels Bolusinfusion von *ABT-627*

### **Zielparameter**

- Hämodynamische Parameter
- Vasokonstriktorisches wirksame Hormone (Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, etc.)

### **Resultate**

ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hatte keinen Einfluss auf den arteriellen Ruhe-Mitteldruck im Wachzustand. Unabhängig davon, ob die ET<sub>A</sub>-Rezeptoren blockiert waren oder nicht, fiel der arterielle Mitteldruck unter Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Remifentanil in gleichem Maße ab. Im Gegensatz dazu blieb der arterielle Mitteldruck konstant, wenn die Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil durchgeführt wurde, und zwar sowohl mit als auch ohne gleichzeitige ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade. Ebenfalls unabhängig von der ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade, war der Anstieg des systemischen Gefäßwiderstands und der Abfall des Herzzeitvolumens unter Xenon/Remifentanil-Narkose deutlicher ausgeprägt als unter Isofluran/Remifentanil-Narkose. Ohne ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade fiel das Herzzeitvolumen um 47% (Isofluran/Remifentanil) bzw. 61% (Xenon/Remifentanil) ab, mit ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade um 52% bzw. 59%.

Die unter den jeweiligen Narkoseformen beobachtete Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, sowie die Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin war mit und ohne ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade quantitativ und qualitativ gleichartig. Lediglich die Endothelin-1-Plasmakonzentration war infolge der ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade bereits im Wachzustand sowie unter Narkose gegenüber unbehandelten Tieren erhöht, da ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade einen negativen Feedback-Mechanismus auf die Endothelinfreisetzung inhibiert.

ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hatte keinen Einfluss auf die unter Xenon/Remifentanil-Narkose beobachtete Venokonstriktion mit Anstieg der Füllungsdrucke im Niederdrucksystem (zentraler Venendruck, pulmonal-kapillärer Verschluss-(wedge) Druck). Daher ist die Venokonstriktion unter Xenon/Remifentanil-Narkose am ehesten Ausdruck einer gesteigerten Plasmakonzentration von Vasopressin und/oder Katecholaminen.

Darüber hinaus war der unter Xenon/Remifentanil-Narkose beobachtete Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldrucks mit und ohne ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade vorhanden.

### **Interpretation**

Die durch Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil ausgelösten hämodynamischen und hormonelle Veränderungen werden durch eine ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade weder verstärkt noch abgemildert. Daher spielt Endothelin-1 für die Kompensation der hämodynamischen Effekte einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran eine untergeordnete Rolle. Es ist somit unwahrscheinlich, dass eine therapeutische



Anwendung von  $ET_A$ -Rezeptorblockern (z.B. im Rahmen der Therapie einer pulmonalarteriellen Hypertonie) die hämodynamischen Kompensationsmechanismen unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran beeinträchtigt.

## 2.4 Stellenwert von Endothelin für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

Francis RCE, Höhne C, Klein A, Kaisers UX, Pickerodt PA, Boemke W. Endothelin receptor subtype A blockade does not affect the haemodynamic recovery from haemorrhage during xenon/remifentanil or isoflurane/remifentanil anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2010.37:258-268

### **Zielsetzung**

- Charakterisierung der hämodynamischen und hormonellen Auswirkungen eines akuten Blutvolumenmangels unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran
- Bestimmung des Stellenwertes von Endothelin-1 für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

### **Hintergrund**

Nachdem zunächst der Stellenwert von Angiotensin II und Endothelin beim hämorrhagischen Schock im Wachzustand bestimmt worden war (Kapitel 2.1), sowie die hämodynamischen Auswirkungen einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran (Kapitel 2.2) und deren Abhängigkeit von Endothelin-1-vermittelten Mechanismen der Kreislaufregulation (Kapitel 2.3) charakterisiert worden waren, stellte sich die übergeordnete Frage nach dem Stellenwert von Endothelin-1 für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie.

### **Hämodynamischer Stressor**

- Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil oder Isofluran/Remifentanil
- Anschließend: Akuter Blutvolumenmangel (venöse Entnahme von 20 ml Blut pro kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten), Beobachtungszeitraum 60 Minuten

### **Vorbehandlung**

- ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade mittels Bolusinfusion von *ABT-627*

### **Zielparameter**

- Hämodynamische Parameter
- Vasokonstriktorisches wirksame Hormone (Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, etc.)

### **Resultate**

Die Xenon/Remifentanil-Narkose hatte andere hämodynamische Auswirkungen als die Isofluran/Remifentanil-Narkose. So war der arterielle Mitteldruck unter Xenon/Remifentanil um ca. 20 mmHg höher, das Herzzeitvolumen jedoch etwa 25% niedriger als unter Isofluran/Remifentanil-Narkose. Darüber hinaus waren die Tiere unter Xenon/Remifentanil deutlich bradykarder (ca. 40/min) als unter Isofluran/Remifentanil-Narkose (ca. 52-54/min). Zusätzlich zu der unter Isofluran/Remifentanil beobachteten Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Angiotensin und Vasopressin, verursachte Xenon/Remifentanil einen Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmakonzentrationen und führte zu einer stärkeren Freisetzung von Vasopressin. Somit war die Aktivierung von Vasokonstriktoren unter Xenon/Remifentanil stärker ausgeprägt als unter Isofluran/Remifentanil, und führte zu einem signifikant höheren systemischen Gefäßwiderstand, zu Venokonstriktion, und zu einem Anstieg der Füllungsdrücke im Niederdrucksystem (ZVD, PCWP).

Eine akute Blutentnahme von 20ml/kg unter Isofluran/Remifentanil-Narkose führte zu einem Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentration und ließ die unter Narkose bereits erhöhten Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Vasopressin noch weiter ansteigen. Unter Xenon/Remifentanil verursachte die akute Blutentnahme hingegen einen weiteren Anstieg der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Vasopressin, nicht jedoch von Angiotensin II. In beiden Fällen wurde die akute Blutentnahme jedoch nicht mit einer signifikanten Abnahme des arteriellen Mitteldrucks oder des Herzzeitvolumens beantwortet. Im Gegensatz dazu hatte eine akute Blutentnahme von 20 ml/kg in früheren Untersuchungen an wachen (Kapitel 2.1) oder mit Isofluran/N<sub>2</sub>O narkotisierten Hunden [19] zu einem Abfall des Blutdrucks um 25-30% und des Herzzeitvolumen um ca. 40% geführt. Dass die Füllungsdrücke (ZVD, PCWP) bei einer akuten Blutentnahme unter Xenon/Remifentanil- oder Isofluran/Remifentanil-Narkose nur geringfügig abnehmen und der arterielle Mitteldruck aufrechterhalten wird, ist möglicherweise auf zwei ineinandergreifende vasokonstriktorische Komponenten zurückzuführen. Zum einen existiert eine erhebliche Präkonstriktion der arteriellen und venösen Gefäßbette. Dieser als „reverse stress-relaxation“ bezeichnete Mechanismus [10] beschreibt, dass sich das Gefäßsystem um das verminderte Blutvolumen herum kontrahiert, um so eine bessere Füllung des Kreislaufsystems sicherzustellen. Zum anderen kommt es infolge der Blutentnahme unter Xenon/Remifentanil- oder Isofluran/Remifentanil-Narkose zu einer stärkeren Aktivierung

von Vasokonstriktoren als es bei Tieren im Wachzustand oder unter Isofluran/N<sub>2</sub>O-Narkose beobachtet werden konnte. Dies macht die „reverse stress-relaxation“ noch effektiver und könnte an der Aufrechterhaltung des arteriellen Mitteldrucks wesentlich beteiligt sein.

ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hatte keinen signifikanten Einfluss auf die hämodynamischen Veränderungen und die hormonellen Regulationsmechanismen, die bei einer akuten Blutentnahme unter Xenon/Remifentanil- oder Isofluran/Remifentanil-Narkose beobachtet wurden. Lediglich die Endothelin-1-Plasmakonzentration war infolge der ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade bereits während Narkose sowie nach erfolgter Blutentnahme gegenüber unbehandelten Tieren erhöht, da ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade einen negativen Feedback-Mechanismus auf die Endothelinfreisetzung inhibiert.

#### ***Interpretation***

Die durch eine akute Blutentnahme unter Xenon/Remifentanil- und Isofluran/Remifentanil-Narkose ausgelösten hämodynamischen und hormonelle Veränderungen werden durch eine ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade weder verstärkt noch abgemildert. Daher spielt Endothelin-1 für die Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels während einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran eine untergeordnete Rolle. Es ist somit unwahrscheinlich, dass eine therapeutische Anwendung von ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockern (z.B. im Rahmen der Therapie einer pulmonalarteriellen Hypertonie) die Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran beeinträchtigt.

## 2.5 Stellenwert von Angiotensin II für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

Francis RCE, Philippi-Höhne C, Klein A, Pickerodt PA, Reyle-Hahn MS, Boemke W. Xenon/remifentanil anesthesia protects against adverse effects of Losartan on hemodynamic challenges induced by anesthesia and acute blood loss. Shock. 2010. 34(6):628-35.

### **Zielsetzung**

- Bestimmung des Stellenwertes von Angiotensin II für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran

### **Hintergrund**

Nachdem der Stellenwert von Angiotensin II beim hämorrhagischen Schock im Wachzustand (Kapitel 2.1), die hämodynamischen Auswirkungen einer Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran (Kapitel 2.2), sowie die hämodynamischen Auswirkungen eines akuten Blutvolumenmangels unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Isofluran (Kapitel 2.4) bestimmt worden waren, stellte sich die Frage nach dem Stellenwert von Angiotensin II für die Kompensation eines hämorrhagischen Schocks unter Allgemeinanästhesie.

### **Hämodynamischer Stressor**

- Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil oder Isofluran/Remifentanil
- Anschließend: Akuter Blutvolumenmangel (venöse Entnahme von 20 ml Blut pro kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten), Beobachtungszeitraum 60 Minuten

### **Vorbehandlung**

- AT1-Rezeptorblockade mittels kontinuierlicher Infusion von *Losartan*

### **Zielparameter**

- Hämodynamische Parameter
- Vasokonstriktorisches wirksame Hormone (Angiotensin II, Endothelin-1, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, etc.)

### **Resultate**

Bei Hunden, die mit dem AT1-Rezeptorblocker vorbehandelt waren, induzierte die Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Remifentanil einen stärkeren Abfall des systemischen

Gefäßwiderstandes und des arteriellen Mitteldrucks ( $\Delta 50$  mmHg) als bei unbehandelten Kontrolltieren ( $\Delta 20$  mmHg). Darüber hinaus führte die AT1-Rezeptorblockade auch dazu, dass der systemische Gefäßwiderstand und der arterielle Mitteldruck unter Xenon/Remifentanil-Narkose abfiel ( $\Delta 15$  mmHg) und nicht wie bei unbehandelten Hunden aufrechterhalten wurde. Demzufolge betrug der arterielle Mitteldruck bei AT1-Rezeptorblockierten Tieren unter Xenon/Remifentanil-Narkose 80 mmHg, unter Isofluran/Remifentanil-Narkose jedoch nur etwa 40 mmHg. Andererseits hatte die AT1-Rezeptorblockade keine Auswirkungen auf die unter Xenon/Remifentanil- sowie Isofluran/Remifentanil-Narkose beobachtete Abnahme des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz.

Der anschließend durchgeführte akute Blutentverlust von 20 ml/kg KG führte zu keiner weiteren Beeinträchtigung des Blutdrucks, der Herzfrequenz oder des Herzzeitvolumens. Dies entspricht den in Kapitel 2.4 diskutierten Auswirkungen eines akuten Blutverlustes unter Xenon- oder Isofluran-Narkose.

Sowohl die Allgemeinanästhesie per se, als auch der anschließend durchgeführte Blutverlust erhöhte die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin und Vasopressin in der für die jeweilige Anästhesieform typischen Weise (siehe auch Kapitel 2.4). Dies geschah unabhängig davon, ob die AT1-Rezeptoren blockiert waren oder nicht. Lediglich die Plasma-Reninaktivität und die Angiotensin II-Plasmakonzentration war unter AT1-Rezeptorblockade höher als bei unbehandelten Kontrolltieren. Dies liegt daran, dass die Bildung von Angiotensin II einem AT1-Rezeptor-abhängigen negativen Feedback-Mechanismus unterliegt, welcher durch AT1-Rezeptorblockade inhibiert wird und so zu einer überschießenden Bildung von Angiotensin II führt. Darüber hinaus ging die AT1-Rezeptorblockade unter Isofluran/Remifentanil-Narkose mit einer verminderten Plasmakonzentration von Aldosteron einher, welches für die renale und intestinale Elektrolyt- und Wasserresorption (-retention) und somit für den längerfristigen Ausgleich des Volumenmangels bedeutsam ist.

### ***Interpretation***

Die hämodynamischen Veränderungen und hormonellen Regulationsvorgänge, die bei einer akuten Blutentnahme unter Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil oder Isofluran/Remifentanil einsetzen, werden durch eine Vorbehandlung mit einem AT1-Rezeptorblocker nicht beeinträchtigt. Gleichwohl aber verstärkt eine AT1-Rezeptorblockade

die unter Normovolämie durch Isofluran/Remifentanil induzierte anästhesie-assoziierte Hypotension, und beeinträchtigt so die hämodynamischen Ausgangsbedingungen bereits bevor ein Blutvolumenmangel aufgetreten ist.

Insbesondere ist es pathophysiologisch bedeutsam, dass es zu keiner kompensatorischen Aktivierung eines anderen Vasokonstriktors kommt, wenn die physiologischen Wirkungen von Angiotensin II durch AT1-Rezeptorblockade inhibiert werden. Daher spielt Angiotensin II für die Adaptation des Kreislaufs an die hämodynamischen Veränderungen, die durch Allgemeinanästhesie und/oder einen akuten Blutvolumenmangel ausgelöst werden, eine wichtige, unersetzliche Rolle.

Abschließend scheint die Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil besser als andere Narkoseformen dazu geeignet, einen anästhesie- oder blutungsassoziierten Blutdruckabfall zu vermeiden, wenn ein akuter Blutvolumenmangel droht oder bereits existiert; insbesondere dann, wenn das Renin-Angiotensin-System pharmakologisch blockiert ist.

### 3 Diskussion

#### *Zielsetzungen*

Die in Kapitel 2 vorgestellten wissenschaftlichen Arbeiten sind mit dem Ziel entstanden, die hämodynamischen Auswirkungen eines akuten Blutvolumenmangels unter Allgemeinanästhesie mit Xenon oder Remifentanil zu charakterisieren. Dabei ging es insbesondere um die Frage, inwiefern die Allgemeinanästhesie endogene Kompensationsmechanismen beeinträchtigt und die hämodynamischen Auswirkungen eines akuten Blutvolumenmangels verstärkt. Die Analyse bezieht sich insbesondere auf den Stellenwert von Angiotensin- und Endothelin-vermittelten Mechanismen der Kreislaufregulation.

Einer chronologischen Systematik folgend, wurden folgende Teilaspekte untersucht:

1. Hämodynamische Auswirkungen und endogene Kompensationsmechanismen beim akuten Blutvolumenmangel im Wachzustand (Kapitel 2.1)
2. Stellenwert von Angiotensin und Endothelin für die Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels im Wachzustand (Kapitel 2.1)
3. Anästhetika-induzierte hämodynamische Veränderungen und deren endogene Kompensation (Kapitel 2.2)
4. Stellenwert von Angiotensin und Endothelin für die Kompensation anästhetika-induzierter hämodynamischer Veränderungen (Kapitel 2.3, 2.5)
5. Hämodynamische Auswirkungen und endogene Kompensationsmechanismen beim akuten Blutvolumenmangel unter Allgemeinanästhesie (Kapitel 2.4, 2.5)
6. Stellenwert von Angiotensin und Endothelin für die Kompensation eines akuten Blutvolumenmangels unter Allgemeinanästhesie (Kapitel 2.4, 2.5)

#### *Tierexperimentelles Modell*

Die Untersuchungen erfolgten in einem tierexperimentell erprobten Modell an Beagle-Hunden. Beagles sind intelligente Tiere, die sich besonders für Untersuchungen im Wachzustand eignen, da mit ihnen bestimmte Prozeduren gezielt trainiert und anschließend durch immer denselben Untersucher für das Tier stressfrei durchgeführt werden können.



### ***Hämorrhagisches Schockmodell***

Das hier verwendete hämorrhagische Schockmodell beinhaltet eine Entnahme von 20 ml Blut pro kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten über eine Schleuse in der Vena jugularis externa. Dieses Verfahren wird als atraumatische, volumen-kontrollierte Hämorrhagie bezeichnet. Andere Schockmodelle verwenden eine druck-kontrollierte Hämorrhagie, bei der über einen bestimmten Zeitraum immer so viel Blut entnommen oder zugeführt wird, dass der arterielle Blutdruck auf einem definierten Niveau annähernd konstant gehalten wird [32]. Darüber hinaus existieren unkontrollierte Hämorrhagiemodelle [32], bei denen meist eine traumatische Blutung (z.B. Inzision der Leber oder ein anderes Trauma) herbeigeführt wird, ohne die Blutung anschließend aktiv zu stillen oder zu beenden. Die druck-kontrollierten Hämorrhagiemodelle sind nicht nur technisch aufwendig, sondern auch sehr artifiziell, da kaum eine klinische Situation denkbar ist, bei der es gerade immer so viel blutet, dass ein konstanter niedriger Blutdruck aufrechterhalten wird [28]. Die traumatischen Hämorrhagiemodelle sind klinisch relevanter, da sie die Situation eines traumatisch blutenden Patienten widerspiegeln. Sie ermöglichen aber meistens kein kontrolliertes Blutungsende durch Versorgung der Blutungsquelle im Tierexperiment. In den hier vorgestellten eigenen Arbeiten wurde daher ein volumen-kontrolliertes Hämorrhagiemodell angewendet. Es imitiert die klinische Situation einer akuten Blutung bei einem Patienten mit anschließender effektiver Blutstillung und einer gewissen Latenzzeit bis zur Blutvolumensubstitution. Im klinischen Alltag sind viele Situationen denkbar, bei denen eine akute Blutungsquelle durch Notfallmaßnahmen bereits gestillt worden ist, bevor Blutprodukte zur Transfusion bereit gestellt werden können. Gleichwohl handelt es sich hier um ein atraumatisches Hämorrhagiemodell, welches die zusätzlichen pathophysiologischen Auswirkungen eines Traumas hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs (sekundäre Schäden wie Organversagen, Sepsis, Tod, verlängerte Krankenhausverweildauer, etc.) [36] nicht berücksichtigt. Die Auswirkungen eines Traumas auf diese sekundären Schäden und Komplikationen bei einem hämorrhagischen Schock liegen außerhalb der Zielsetzung der vorliegenden Arbeiten.

### ***Ausmaß des Blutvolumenmangels***

Abhängig vom Ausmaß und der Dauer eines Blutvolumenmangels kann ein hämorrhagischer Schock irreversibel sein, obwohl Therapiemaßnahmen (Bluttransfusion,

Volumensubstitution) durchgeführt werden [10]. In den hier vorgestellten eigenen Arbeiten wurde ein Blutvolumenmangel durch Entnahme von 20 ml Blut pro kg Körpergewicht erzeugt und für ein Stunde aufrechterhalten. In einigen Fällen wurde das entnommene Blut nach einer Stunde retransfundiert. Der Blutvolumenmangel führte zu einer Abnahme von Blutdruck und Herzzeitvolumen. Endogene Kompensationsmechanismen setzten ein und stabilisierten die hämodynamischen Parameter auf diesem niedrigeren Niveau oder führten zu einer geringgradigen Zunahme von Blutdruck und Herzzeitvolumen. Es handelte sich hierbei also um einen kompensierten Schock, der innerhalb des Beobachtungszeitraums von einer Stunde mit annähernd stabilen hämodynamischen Verhältnissen assoziiert war. Durch Retransfusion des entnommenen Blutes konnte in den meisten Fällen das hämodynamische Ausgangsniveau wiederhergestellt werden. Somit handelte es sich hier um ein reversibles Schockmodell. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein größerer Blutvolumenmangel zu einer größeren hämodynamischen Beeinträchtigung und ggf. Irreversibilität des hämorrhagischen Schocks geführt hätte. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei einem größeren Blutvolumenmangel die anästhetika-induzierte Hypotension stärker ins Gewicht gefallen wäre, oder Angiotensin, Endothelin und die anderen Vasokonstriktoren einen anderen Stellenwert für die Kreislaufregulation eingenommen hätten. In diesem Fall wären möglicherweise auch die Auswirkungen der Allgemeinanästhesie auf Angiotensin- und Endothelin-abhängige Kompensationsmechanismen anders zu bewerten gewesen. Insbesondere die Beobachtung, dass die Entnahme von 20 ml Blut pro kg unter Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil-Narkose weder den Blutdruck noch das Herzzeitvolumen vermindert, sollte nur unter Berücksichtigung der Größe des Blutvolumenmangels bewertet werden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass ein größerer Blutverlust auch bei den mit Xenon/Remifentanil oder Isofluran/Remifentanil anästhesierten Tieren zu einer signifikanten Reduktion von Blutdruck und Herzzeitvolumen hätte führen können. Die o.g. allgemeine Schlussfolgerung, dass Xenon/Remifentanil besser als andere Narkoseformen dazu geeignet ist, einen anästhesie- oder blutungs-assoziierten Blutdruckabfall zu vermeiden, gilt daher nur für kompensierte, reversible Blutvolumenmangelzustände wie in dem hier verwendeten hämorrhagischen Schockmodell.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Ausmaß des Blutvolumenmangels und der hämodynamischen Beeinträchtigung während Allgemeinanästhesie kann Gegenstand zukünftiger kontrollierter Untersuchungen sein.

### ***Auswahl des Allgemeinanästhesieverfahrens***

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Untersuchungen legen nahe, dass eine Anästhesie mit Xenon/Remifentanil zu einer – wenn überhaupt – nur sehr geringen anästhetika-induzierten Reduktion des arteriellen Blutdrucks führt und selbst bei einem akuten Blutverlust von 20 ml/kg in Narkose mit normotonen Blutdruckwerten einhergeht. Dies ist insbesondere auch dann der Fall, wenn die für die endogenen Kompensationsmechanismen wichtigen physiologischen Wirkungen von Angiotensin II pharmakologisch blockiert wurden. Xenon/Remifentanil-Narkose könnte daher unter den untersuchten Bedingungen besser als andere Narkoseformen dazu geeignet sein, normotone Blutdruckwerte zu gewährleisten. Xenon-Narkose ist auch in anderen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen mit einer nur sehr geringen Beeinträchtigung der Hämodynamik in Zusammenhang gebracht worden [16, 20, 29, 41] (vgl. Kapitel 1.4). Außer wegen seiner geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen ist Xenon auch auf Grund von neuroprotektiven Eigenschaften [7] als Anästhetikum propagiert worden. Obwohl mehrere multizentrische Studien gezeigt haben, dass eine Xenon-Narkose bei Patienten sicher und effektiv durchgeführt werden kann [39, 42], ist sie in der klinischen Anästhesie nicht sehr verbreitet. Dies liegt an den hohen Kosten, die mit der Herstellung von Xenon für medizinische Zwecke verbunden sind. Außerdem müssen für eine Xenon-Narkose spezielle Narkoseapparate verwendet werden, die durch Rezirkulation (geschlossenes Beatmungssystem) die Entstehung von überschüssigem Gas verhindern. Im Zuge von technischen Weiterentwicklungen im Bereich der Narkoseapparate, sind in Fachkreisen neue Hoffnungen entstanden, dass die Xenon-Narkose bald breiteren Einzug in den Alltag der klinischen Anästhesie erhält. Die Charité – Universitätsmedizin Berlin nimmt in diesem Zusammenhang an einem Qualitätsmanagement-Projekt zur Xenon-Narkose teil.

Somit ist die Durchführung einer Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil keine rein experimentelle oder gar alltagsferne Option. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die Xenon-Narkose auf Grund des kardiovaskulären und neuroprotektiven Wirkungsprofils zunehmend klinisch relevant sein wird.

Eine Narkose mit Isofluran/Remifentanil ist ein heute in der Anästhesie weit verbreitetes Verfahren. Neuerdings wird Remifentanil vor allem mit moderneren Inhalationsanästhetika wie Sevofluran oder Desfluran kombiniert.

### ***Sympathische Aktivierung unter Xenon/Remifentanil-Narkose***

In den hier vorgestellten Untersuchungen induzierte eine Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil eine sympathische Aktivierung – gemessen anhand der Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin – die um mindestens eine Zehnerpotenz größer war als unter Isofluran/Remifentanil-Narkose. Ein akuter Blutvolumenmangel unter Allgemeinanästhesie führte zu einer weiteren Steigerung der Katecholamin-Plasmakonzentrationen.

Die hier gemessenen Adrenalin-Konzentrationen waren weitaus höher als die von anderen Untersuchern bei Xenon-anästhesierten Hunden gemessenen Werte [14]. Es handelte sich dort jedoch um Foxhounds, die zusätzlich mit Fentanyl und Midazolam anästhesiert wurden. Auch bei anderen Spezies wurde beobachtet, dass Xenon zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Adrenalin führt. So senkte Xenon die Adrenalin-Konzentrationen bei barbiturat-anästhesierten Schweinen [31]. Bei Patienten führte die Verwendung von Xenon im Vergleich zu Lachgas zu niedrigeren perioperativen Adrenalin-Plasmakonzentrationen [2]. Ferner reduzierte Xenon den durch Hautschnitt induzierten Anstieg der Adrenalin-Plasmakonzentration bei Sevofluran-anästhesierten Patienten [25]. Vermutlich handelt es sich in den meisten o.g. Fällen um eine Reduktion von schmerzbedingter Adrenalin-Freisetzung (Sympathikusaktivierung), die mit dem starken analgetischen Effekt von Xenon erklärbar ist.

Solch ein analgesie-abhängiger Mechanismus könnte signifikant ins Gewicht fallen, wenn Xenon mit einem weiteren starken Analgetikum, wie z.B. Remifentanil kombiniert wird – so wie in den vorliegenden eigenen Arbeiten. Bei Patienten, die sich einem Hochrisikoeingriff an der Bauchaorta unterzogen, führte Xenon/Remifentanil-Narkose zu geringerer Sympathikus- und höherer Parasympathikusaktivität als unter totaler intravenöser Narkose [13]. Somit könnte es sich bei dem starken Anstieg der Katecholamin-Plasmakonzentrationen unter Xenon/Remifentanil-Narkose in den vorliegenden eigenen Arbeiten auch um einen spezies-spezifischen Effekt handeln.

Um auszuschließen, dass die hohem Katecholaminwerte in den eigenen Arbeiten auf einem methodisch-analytischen Messfehler basieren, wurde neben der HPLC-Methode auch ein Radio-Immunoassay etabliert und durchgeführt. Die Ergebnisse der verschiedenen Messverfahren zeigten eine gute Übereinstimmung [9].

Auf Grund der gegensätzlichen Ergebnisse aus tierexperimentellen und klinischen Studien, sollten zukünftige klinische Untersuchungen zur Sicherheit und Effektivität einer

Xenon-Narkose am Patienten speziell die Frage nach den Auswirkungen von Xenon auf das autonome Nervensystem und die Plasma-Katecholaminkonzentrationen beinhalten. Eine genauere Charakterisierung der sympathischen Aktivierung unter Xenon-Narkose ist notwendig, um diejenige Patientengruppen besser zu definieren, die im Hinblick auf Kardio- und Neuroprotektion am ehesten von einer Xenon-Narkose profitieren bzw. um die Indikationen und Kontraindikationen für eine Xenonanästhesie herauszuarbeiten.

#### ***Bench-to-Bedside***

Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen sollte im Hinblick auf Ihre klinische Relevanz grundsätzlich mit Vorsicht interpretiert werden. Somit ist es nicht möglich, aus den vorliegenden tierexperimentellen Arbeiten eine direkte Schlussfolgerung für die Behandlung von Patienten abzuleiten. Das hier untersuchte hämorrhagischen Schockmodell imitiert die klinische Situation einer akuten Blutung (5 Minuten Blutungszeit, volumen-kontrolliert) mit anschließender Blutstillung und nachfolgendem Volumenersatz (Retransfusion). Unter diesen experimentellen Bedingungen ergab sich die Schlussfolgerung, dass Xenon/Remifentanil besser als andere Narkoseformen dazu geeignet scheint, einen anästhesie- und blutungs-assoziierten Blutdruckabfall zu vermeiden, wenn ein akuter Blutvolumenmangel droht oder bereits existiert. Dies galt insbesondere dann, wenn das Renin-Angiotensin-System pharmakologisch blockiert war.

Mit dieser allgemeinen Schlussfolgerung legen die vorgestellten Arbeiten einen Grundstein für eine detaillierte Evaluierung der hämodynamischen Effekte einer Xenon/Remifentanil-Narkose bei Patienten, die entweder akut bluten oder blutungsgefährdet sind. Auf Grund der vorgestellten Ergebnisse, könnte Xenon/Remifentanil-Narkose insbesondere bei Patienten, die Angiotensin-Rezeptorantagonisten eingenommen haben, im Vergleich zu anderen Narkoseverfahren besser vor einer anästhesie- oder blutungsinduzierten Hypotension schützen.

Die vorliegenden Arbeiten beschäftigen sich mit dem akuten Blutverlust während einer Narkose, sie beantworten jedoch nicht die Frage, wie eine Narkose eingeleitet werden soll, wenn bereits ein akuter Volumenmangel vorliegt. Ebenso wenig wurde die Frage gestellt, wieviel Katecholamine exogen zugeführt werden müssen, um unter Narkose bei einem Blutvolumenmangel einen bestimmten normotonen Blutdruckwert aufrechtzuerhalten. Es

bedarf weiterer zukünftiger Untersuchungen, um zu klären, ob Xenon/Remifentanil unter diesem Aspekt eine besser geeignete Narkoseform darstellt.

Die Hypotension ist zwar das akute, führende Symptom bei einem akuten Volumenmangel und ein wichtiger Zielparameter bei der klinischen Behandlung; sie ist aber keineswegs die einzige, und möglicherweise auch nicht die wichtigste hämorrhagie-assoziierte Komplikation. Die Entstehung eines Kapillarlecks, die Beeinträchtigung der endothelialen Barrierefunktion, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, sowie hyperinflammatorische, immunologische Prozesse sind pathophysiologisch bedeutsame Komplikationen, die das Outcome beeinflussen [1]. Mit Hilfe experimenteller Modelle, die auf die Prävention und Therapie derartige Komplikationen fokussieren, ließe sich die Bedeutung dieser Komplikationen für das Outcome weiter charakterisieren. Ob die Xenon/Remifentanil-Narkose über die Vermeidung einer Hypotension hinausgehende günstige Effekte auf inflammatorische, metabolische Komplikationen bei einem hämorrhagischen Schock hat, müssen zukünftige Studien beantworten.

Während der Fokus der vorliegenden Arbeiten auf den globalen hämodynamischen Parametern und den kreislaufaktiven Hormonen liegt, sind in Zukunft spezifischere Parameter der Gewebeoxygenierung, der lokalen und systemischen Inflammation, des Redox-Gleichgewichts u.v.m. wichtig, um den Stellenwert von Xenon/Remifentanil für die Vermeidung anderer hämorrhagie-assoziiierter Komplikationen zu bewerten.

#### 4 Zusammenfassung

Weltweit ist der hämorrhagische Schock die führende Todesursache bei schwerverletzten Patienten. Eine kausale Therapie (z.B. chirurgische Blutstillung) erfordert in den meisten Fällen eine Allgemeinanästhesie. Schwere akute Blutungen können aber auch durch chirurgische Eingriffe oder andere Interventionen entstehen, bei denen der Patient bereits in Narkose ist. Gleichwohl können Allgemeinanästhesieverfahren die bei einem hämorrhagischen Schock einsetzenden endogenen Kompensationsmechanismen auf unterschiedliche Art und Weise beeinträchtigen.

Die in der vorliegenden Synopsis zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten sind mit dem Ziel entstanden, die hämodynamischen Risikoprofile von Xenon- und Isofluran-basierten Allgemeinanästhesieverfahren in einem tierexperimentellen Modell eines volumen-kontrollierten hämorrhagischen Schocks an Hunden zu analysieren und zu vergleichen. Es werden insbesondere Angiotensin- und Endothelin-vermittelte Mechanismen der Kreislaufregulation analysiert.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass *im Wachzustand* Angiotensin II für den Ruhe-Mitteldruck sowie für die kurzfristige Regulation des Vasotonus und des arteriellen Blutdrucks beim hämorrhagischen Schock einen größeren Stellenwert hat als Endothelin. Endothelin ist hingegen für die komplette Reversierung des hämorrhagischen Schocks während Bluttransfusion wichtig.

Hinsichtlich der allein durch Anästhetika induzierten hämodynamischen Effekte ist eine Xenon/Remifentanil-Narkose besser als eine Isofluran-basierte Narkose dazu geeignet, eine anästhesie-induzierte Hypotension zu vermeiden. Xenon/Remifentanil-Narkose beeinträchtigt nicht den Ruhe-Blutdruck, geht jedoch mit einer ausgeprägten Verminderung des Herzzeitvolumens und einer extremen Aktivierung des sympathischen Nervensystems einher.

Unter Isofluran/Remifentanil-Narkose ist Angiotensin II, nicht aber Endothelin-1 für die endogene Kompensation der anästhetika-induzierten Hypotension unersetzlich. So verstärkt eine Blockade der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren, den durch Isofluran induzierten Blutdruckabfall und die durch einen nachfolgenden akuten Blutvolumenmangel bestehende Hypotension. Unter Xenon/Remifentanil-Narkose führt weder eine Blockade der AT<sub>1</sub>- noch der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren zum Auftreten einer anästhetika-induzierten Hypotension, da die jeweilige Blockade hierbei durch andere endogenen Kreislaufregulationsmechanismen (Sympathikus, Vasopressin)

vollständig kompensiert werden kann. Darüber hinaus können mittels Xenon/Remifentanil-Narkose in diesem Modell auch während des nachfolgend ausgelösten Blutvolumenmangels normotone arterielle Blutdruckwerte gewährleistet werden. Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil besser als andere Narkoseformen dazu geeignet ist, einen anästhesie- oder blutungsassoziierten Blutdruckabfall zu vermeiden, insbesondere dann, wenn das Renin-Angiotensin-System pharmakologisch blockiert ist.

Damit bereiten die vorliegenden Arbeiten das Feld für klinische Untersuchungen an Patienten, bei denen ein möglicherweise protektiver Effekt einer Xenon/Remifentanil-Narkose auf die hämorrhagie-induzierte Hypotension und Minderperfusion sowie auf andere hämorrhagie-assoziierte Komplikationen (Kapillarleck, oxidativer Stress, Inflammationsreaktion, etc.) überprüft werden müssen. Zusätzlich legen die vorgestellten Untersuchungen nahe, dass die Auswirkungen einer Xenon-Narkose auf das autonome Nervensystem (sympathische Aktivierung, Freisetzung von Katecholaminen) am Patienten systematisch untersucht werden sollten.

Somit ergänzen die vorgestellten Untersuchungen unser Verständnis über die hämodynamischen Auswirkung von Allgemeinanästhetika und deren Interaktionen mit dem Angiotensin- und Endothelinsystem, und könnte auf diese Weise dazu beitragen, die Durchführung einer Allgemeinanästhesie im Rahmen der interdisziplinären Behandlung einer akuten Blutung sicherer zu machen.



## 5 Literaturverzeichnis

1. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: latest results in hemorrhagic shock. *Critical care (London, England)*. 2008; 12(4):218.
2. Boomsma F, Rupreht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia*. 1990; 45(4):273-278.
3. Burchardi H, Kaczmarczyk G. The effect of anaesthesia on renal function. *Eur J Anaesthesiol*. 1994; 11(3):163-168.
4. Cairns CB. Rude unhooking of the machinery of life: metabolic approaches to hemorrhagic shock. *Current opinion in critical care*. 2001; 7(6):437-443.
5. Chaudry IH, Zellweger R, Ayala A. The role of bacterial translocation on Kupffer cell immune function following hemorrhage. *Progress in clinical and biological research*. 1995; 392:209-218.
6. Crowell JW, Guyton AC. Evidence favoring a cardiac mechanism in irreversible hemorrhagic shock. *The American journal of physiology*. 1961; 201:893-896.
7. Dickinson R, Franks NP. Bench-to-bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection. *Critical care (London, England)*. 2010; 14(4):229.
8. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple organ failure in trauma patients. *The Journal of trauma*. 2003; 55(4):608-616.
9. Francis RC, Pickerodt PA, Salewski L, Boemke W, Hohne C. Detection of catecholamines and metanephrines by radio-immunoassay in canine plasma. *Vet J*. 2010; 183(2):228-231.
10. Guyton AC, Hall JE: Circulatory Shock and Physiology of Its Treatment. In: *Textbook of Medical Physiology*. Edited by Guyton AC, Hall JE, 10. edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
11. Guyton AC, Hall JE: Dominant Role of the Kidney in Long-Term Regulation of Arterial Pressure and in Hypertension: The Integrated System for Pressure Control. In: *Textbook of Medical Physiology*. Edited by Guyton AC, Hall JE, 10. edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
12. Guyton AC, Hall JE: Regulation of Extracellular Fluid Osmolarity and Sodium Concentration. In: *Textbook of Medical Physiology*. Edited by Guyton AC, Hall JE, 10. edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
13. Hanss R, Bein B, Turowski P, Cavus E, Bauer M, Andretzke M, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH. The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications. *Br J Anaesth*. 2006; 96(4):427-436.

14. Hartlage MA, Berendes E, Van Aken H, Fobker M, Theisen M, Weber TP. Xenon improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg*. 2004; 99(3):655-664, table of contents.
15. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, Copass MK, Harlan JM, Rice CL, Maier RV. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *The Journal of trauma*. 1998; 45(3):545-549.
16. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, Georgieff M, Warltier DC. Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology*. 1998; 89(5):1166-1173.
17. Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. *Anesthesiology*. 1996; 85(2):403-413.
18. Hierholzer C, Billiar TR. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2001; 386(4):302-308.
19. Höhne C, Vogler P, Frerking I, Francis RC, Swenson ER, Kaczmarczyk G, Boemke W. Hemorrhage during isoflurane-nitrous oxide anesthesia: effects of endothelin-A or angiotensin II receptor blockade or both. *Anesthesiology*. 2004; 100(4):885-893.
20. Ishiguro Y. Cardiovascular effects of xenon. *Int Anesthesiol Clin*. 2001; 39(2):77-84.
21. Ishiguro Y, Goto T, Nakata Y, Terui K, Niimi Y, Morita S. Effect of xenon on autonomic cardiovascular control--comparison with isoflurane and nitrous oxide. *J Clin Anesth*. 2000; 12(3):196-201.
22. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P. Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches (Review). *International journal of molecular medicine*. 1999; 4(6):575-583.
23. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *The Journal of trauma*. 2006; 60(6 Suppl):S3-11.
24. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S. Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology*. 1973; 39(5):470-477.
25. Kobayashi S, Katoh T, Bito H, Sato S. Effect of xenon on catecholamine and hemodynamic responses to surgical noxious stimulation in humans. *J Clin Anesth*. 2006; 18(5):343-348.
26. Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiological reviews*. 2011; 91(1):1-77.
27. Leppaluoto J, Ruskoaho H. Endothelin peptides: biological activities, cellular signalling and clinical significance. *Annals of medicine*. 1992; 24(3):153-161.

28. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* (Augusta, Ga. 2005; 24 Suppl 1:33-39.
29. Luttrupp HH, Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O. Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study. *Anaesthesia*. 1993; 48(12):1045-1049.
30. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *The Journal of trauma*. 2003; 54(5):898-905; discussion 905-897.
31. Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth*. 1997; 78(3):326-327.
32. Moochhala S, Wu J, Lu J. Hemorrhagic shock: an overview of animal models. *Front Biosci*. 2009; 14:4631-4639.
33. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, West M, Shapiro MB, Bankey P, Freeman B, Harbrecht BG, Johnson JL *et al*. Inflammation and the Host Response to Injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. III. Guidelines for shock resuscitation. *The Journal of trauma*. 2006; 61(1):82-89.
34. O'Callaghan DS, Yaici A, Natali D, Jais X, Parent F, Simonneau G, Sitbon O, Savale L, Montani D, Humbert M. Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011.
35. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Warltier DC. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology*. 1995; 83(5):1021-1035.
36. Pfeifer R, Tarkin IS, Rocos B, Pape HC. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients--has anything changed? *Injury*. 2009; 40(9):907-911.
37. Preckel B, Mullenheim J, Hoff J, Obal D, Heiderhoff M, Thamer V, Schlack W. Haemodynamic changes during halothane, sevoflurane and desflurane anaesthesia in dogs before and after the induction of severe heart failure. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21(10):797-806.
38. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Neugebauer E, Spahn DR. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock* (Augusta, Ga. 2006; 26(4):322-331.
39. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giunta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R *et al*. Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2003; 98(1):6-13.

40. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E *et al.* Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical care* (London, England). 2007; 11(1):R17.
41. Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM, Weigt HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ. Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. *Anesthesiology*. 2000; 92(2):516-522.
42. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, Berendes E, Klein J, Gommers D, Hammerle A *et al.* Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*. 2007; 106(3):463-471.
43. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I. Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1995; 42(6):547-553.

## 6 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Chefin Prof. Dr. Claudia D. Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für ihr stetes Vertrauen in meine wissenschaftliche und klinische Arbeit und ihre zuverlässige Unterstützung in allen Angelegenheiten der Habilitation.

Ich bedanke mich bei meinem langjährigen Lehrer, Mentor, Kollegen und Doktorvater Prof. Dr. Willehad Boemke, Klinik für Anästhesiologie m.S. Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum, für seinen unermüdlichen Antrieb, der mir geholfen hat, mich in beruflichen, wissenschaftlichen und persönlichen Dingen weiterzuentwickeln.

Für die freundliche Zusammenarbeit bei der Durchführung des Forschungsprojektes, welches in der vorliegenden Habilitationsschrift zusammengefasst ist, bedanke mich bei meiner Kollegin Prof. Dr. Claudia Höhne, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Universitätsklinikum Leipzig AöR, den ehemaligen Doktoranden Christina Kipf, Adrian Klein und Pia Vogler, sowie allen anderen wissenschaftlichen Mitarbeitern und den medizinisch-technischen Assistentinnen der Klinik für Anästhesiologie m.S. Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum.

Ich denke mit herzlichem Dank an meine wissenschaftlichen Lehrer Prof. a. D. Dr. Gabriele Kaczmarczyk, ehemalige Leiterin der Abteilung für Experimentelle Anästhesie der Charité am Campus Virchow-Klinikum, Univ.-Prof. a. D. Dr. Konrad J. Falke, ehemaliger Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum, sowie Prof. Dr. Warren M. Zapol, Reginald Jenney Professor für Anästhesie der Harvard Medical School am Anesthesia Center for Critical Care Research, Massachusetts General Hospital, die mich in meiner Arbeit geprägt haben und mir in vielerlei Hinsicht ein Vorbild sind.

Ich finde keine Worte, die groß genug sind, um den liebevollen Rückhalt meiner Eltern, Dorothee und Joseph B. Francis, zu beschreiben, die sich zielsicher immer im richtigen Augenblick entweder eingemischt oder zurückgehalten haben.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

### ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 25. Mai 2011

Dr. med. Roland C. E. Francis