

## 5 Diskussion

### 5.1 Hämodynamische und hormonelle Regulation unter Allgemeinanästhesie und nach akutem Blutverlust

Der folgende Teil der Arbeit soll die hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgänge am wachen und narkotisierten Hund beschreiben. Trotz einer Vielzahl von bereits existierenden Studien bleibt die Thematik unübersichtlich mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen.

Folgende Fragen sollen in diesem ersten Teil beantwortet werden:

1. Welches Narkoseverfahren bietet die beste hämodynamische Stabilität ohne weitere Intervention und nach akutem Blutverlust?
2. Welche hormonellen Systeme werden am wachen Hund bzw. während der verschiedenen Narkoseverfahren und nach Hämorrhagie aktiviert? Ist diese Aktivierung suffizient zur Erhaltung des Blutdruckes und des Herzzeitvolumens?

#### 5.1.1 Hämodynamische Regulation und Allgemeinanästhesie

Isofluran erhöht die Herzfrequenz abhängig von der Konzentration des Gases (Picker et al. 2001), wobei dieser Effekt in unseren Versuchen (Isofluran/Lachgas) nur gering ausgeprägt war (Anstieg der Hf von 88 auf 98/min). Gleichzeitig kann sich die Herzfrequenzvariabilität reduzieren, was einen Hinweis auf eine vagolytische Wirkung des Inhalationsanästhetikums liefert. Das HZV bei Hunden liegt in einer Untersuchung von Picker et al. (2001) bei 1MAC Isofluran bei 2,6 l/min, die Hf bei 82 /min, was unseren Daten weitgehend entspricht (Abbildung 11). Demgegenüber steht die hämodynamische Situation bei einer Xenon/Remifentanil Narkose. Hier kommt es durch den vagusstimulierenden Opioideneffekt des Remifentanils zu einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz und damit des HZVs. Zeitgleich stieg der SVR als rechnerische Größe um mehr als das Doppelte an, in dessen Nenner das HZV einfließt. Im Gegensatz dazu änderte sich der SVR während Isofluran/Lachgas Narkose nicht und stieg während Isofluran/Remifentanil Narkose leicht an. Zur Klärung, ob der HZV Effekt bei der Xenon/Remifentanil Narkose allein durch das Remifentanil hervorgerufen wird, wurde das Protokoll mit Isofluran/Remifentanil durchgeführt, um die einzelnen Effekte isolieren zu können. Dabei zeigte sich, dass

die Herzfrequenz opioidbedingt um etwa 25 Schläge/min abfiel (Tabelle 3) und das HZV damit niedriger war als bei einer Isofluran/Lachgas Narkose. Remifentanyl allein kann die Herzfrequenz bei Hunden dosisabhängig bis zu 35% - mit einem Maximum bei  $0,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  - vermindern, eine weitere Dosiserhöhung verstärkte die Herzfrequenzabnahme nicht, wie an Hunden von Michelsen et al. (1996) gezeigt wurde. Der Abfall der Hf in unserer Untersuchung unter Xenonnarkose mit etwa 35 Schlägen/min und des HZV war jedoch deutlich ausgeprägter im Vergleich zu den beiden anderen Narkoseregime. In Untersuchungen an Hunden fiel eine geringfügige Abnahme der Herzfrequenz unter Xenonnarkose auf (Picker et al. 2002, Nakata et al. 1999), was auf eine erhöhte vagale Aktivität zugeführt werden kann. In einer Studie von Preckel et al. (2002) konnte ausserdem gezeigt werden, dass dies auf einen geringfügigen aber anhaltenden negativ chronotropen Effekt zurückgeführt werden kann. Trotz hämodynamischer Stabilität, unveränderten koronaren Flüssen und kardialen Wandbewegungen war die Reduktion der Herzfrequenz messbar. Auch in einer großen Multicenterstudie zur Anwendung und Effektivität von Xenon zeigte sich eine leicht verminderte Herzfrequenz und ein leicht erhöhter Blutdruck. Die Autoren führten dies auf einen durch den Baroreflex vermittelten erhöhten Vagotonus zurück (Rossaint et al. 2003).

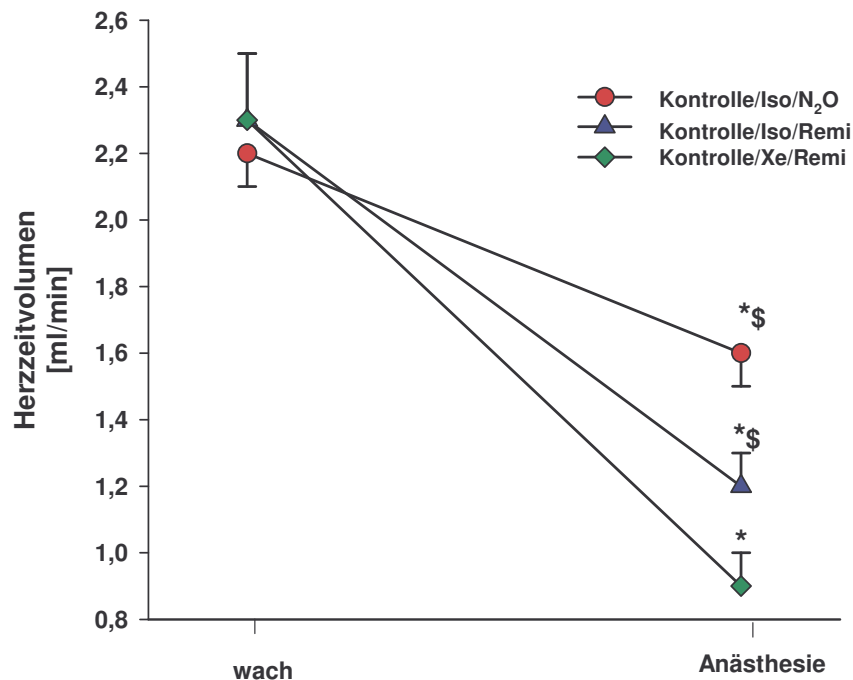


Abbildung 11: Herzzeitvolumen wach versus Anästhesie unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

In beiden Protokollen mit Isofluran fiel der MAP unter Narkose deutlich ab (Tabelle 1, Abbildung 12). Bei 1 MAC Isofluran und 70% Lachgas betrug der MAP bei Hunden in einer Studie von Picker et al. (2001) ~67mmHg, was gut mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Im Gegensatz dazu änderte sich der MAP unter Xenon/Remifentanil Narkose nicht. Auch bei Patienten ändert Xenon (70%) den MAP im Vergleich zu 70% Lachgas nicht (Boomsma et al. 1990). Bei Pentobarbital-anästhesierten Schweinen blieben der Herzindex, der ZVD, der MAP und der SVR bei Zumischung von 30-70% Xenon unverändert (Marx et al. 1997). Auch bei Chloralose-anästhesierten Hunden veränderte 70% Xenon weder die Hf noch den MAP (Zhang et al. 1995). In unseren Versuchen war die MAP Stabilität kombiniert mit einem Anstieg des SVR auf das Doppelte (Abbildung 13), was teilweise auf den ausgeprägten Abfall des HZVs zurückzuführen ist, begleitet von einer starken Aktivierung aller vasoaktiven Hormone: Angiotensin II, Vasopressin, Adrenalin und Noradrenalin (s.u.).

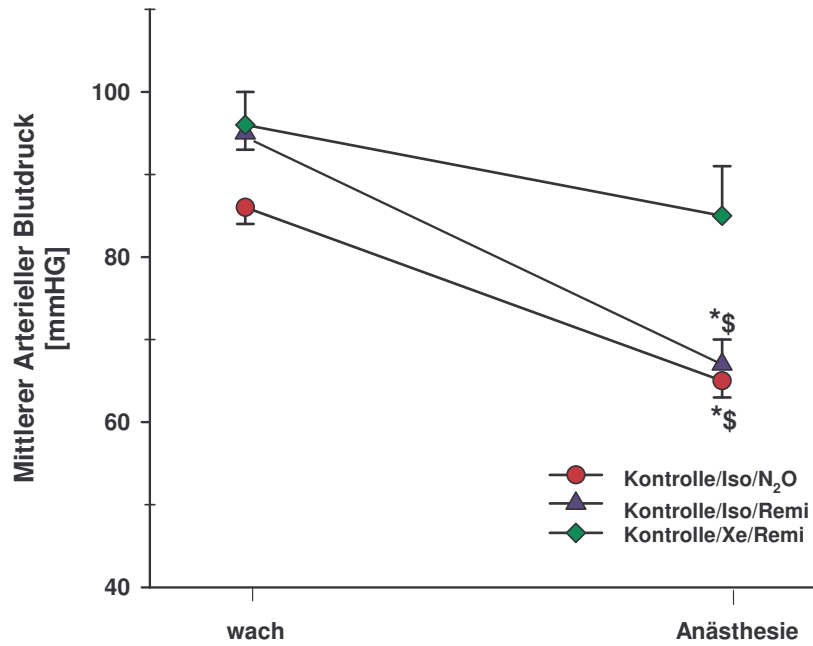


Abbildung 12: Mittlerer arterieller Blutdruck wach versus Anästhesie unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

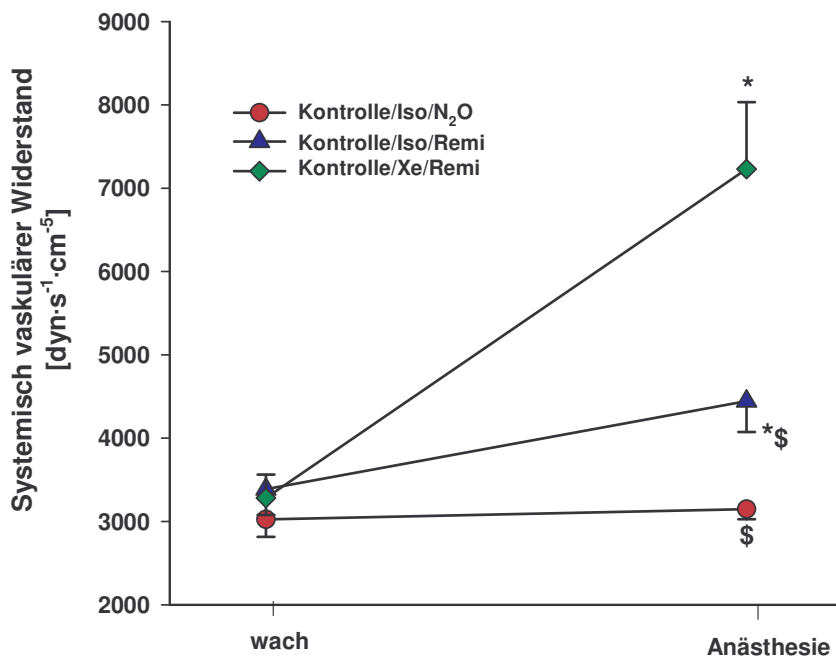


Abbildung 13: Systemisch vaskulärer Widerstand wach versus Anästhesie unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck stieg unter Xenonnarkose in unserer Untersuchung um 4 mmHg an, während er bei den anderen beiden Narkosearten unverändert blieb. Gleichzeitig stieg der PVR unter Xenon Narkose um das Doppelte an, was u.a. auf die Abnahme des HZVs zurückgeführt werden kann. In anderen Untersuchungen (z.B. Zhang et al. 1995 an Hunden) konnten bei Verwendung von 70% Xenon keine Veränderungen an den pulmonalen Gefäßen nachgewiesen werden. In diesen Versuchen wurde die Narkose mit Chloralose supplementiert. Ein Vergleich unserer Ergebnisse zu hämodynamischen, systemischen und pulmonalvaskulären Veränderungen unter Xenon Narkose mit anderen Studien wird erschwert, da meist neben Xenon ein weiteres Hypnotikum verwendet wurde. In unseren Untersuchungen kam es unter Xenon/Remifentanyl Narkose zu einer starken Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Dies stabilisiert den MAP, bewirkt aber auch einen Anstieg des peripheren und des pulmonalvaskulären Widerstandes. Somit fällt das HZV aus zwei Gründen: Herzfrequenzabnahme und erhöhter Gefäßwiderstand. Wahrscheinlich kommt es durch diese beiden Faktoren zu einem Anstieg der Vorlast, sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels, was sich in einem erhöhten ZVD und PCWP unter Xenon Narkose im Vergleich zu den beiden anderen Narkosearten äußert. Additiv könnte eine vasokonstriktive Wirkung der Katecholamine an den venösen Kapazitätsgefäßen den Anstieg des ZVDs unter Xenon Narkose bewirken. Weiterhin ist bekannt, dass bei Verwendung von PEEP (4 cmH<sub>2</sub>O in der vorliegenden Untersuchung) ein Anstieg des ZVD messbar ist [ZVD steigt um ein Drittel des PEEP (Wildsmith und Marshall 1978)]. Einen Anstieg um 1-2 cmH<sub>2</sub>O können wir in beiden Isofluranprotokollen messen (Tabelle 6). Dieser Effekt ist sicher auch am Anstieg des ZVD unter Xenon Narkose (5 cmH<sub>2</sub>O) beteiligt. Die Modulation des HZV und der vaskulären Gefäßwiderstände scheint auf den alleinigen Einsatz von Xenon als Hypnotikum zurückzuführen zu sein. Auch bei Boomsma et al. (1990) (Xenon/Fentanyl) kommt es zumindest in geringem Maße zu einer Stimulation der Katecholaminausschüttung. Zu den weiteren vasoaktiven Hormonen werden jedoch keine Aussagen gemacht. Demgegenüber steht eine Studie an Schweinen (Schmidt et al. 2001; Xenon plus Pentobarbital), bei denen sich weder Hf, MAP, HZV, noch regionale Organperfusion unter Xenon Narkose ändert. Leider werden auch hier keine Angaben zu vasoaktiven Hormonen gemacht.

### **5.1.2 Hormonelle Regulation und Allgemeinanästhesie**

Es ist bekannt, dass eine Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil das RAAS stimuliert. Wir konnten in unseren Versuchen erhöhte PRA, AngII (Abbildung 14) und Aldosteronkonzentrationen messen, was u.a. mit Daten bei Menschen und bei Ratten in Allgemeinanästhesie übereinstimmt (Kataya et al. 1988, Ullman 1999). Ein Anstieg der AngII Konzentration kann durch die vasokonstriktive Wirkung von AngII einem Blutdruckabfall entgegenwirken (Kataya et al. 1988).

Zusätzlich wurde in unseren Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Experimenten die Vasopressinausschüttung in vasokonstriktorisch wirksamer Konzentration stimuliert, was mit Ergebnissen an anästhesierten Ratten (Isofluran) übereinstimmt (Ullman 1999). Ob dabei ein direkter Effekt auf die Hormonsekretion vorliegt oder aber sekundäre Effekte aufgrund des Blutdruckabfalls und damit einhergehender verminderten Aktivität der Barorezeptoren während der Narkose eine Rolle spielen, können wir anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig klären. Ein möglicher Stimulus für die Vasopressinausschüttung wäre ein Abfall der Plasmaosmolarität, der sich in unseren Versuchen zu diesem Zeitpunkt nicht zeigte (Tabelle 20) und damit als Ursache ausgeschlossen werden kann.

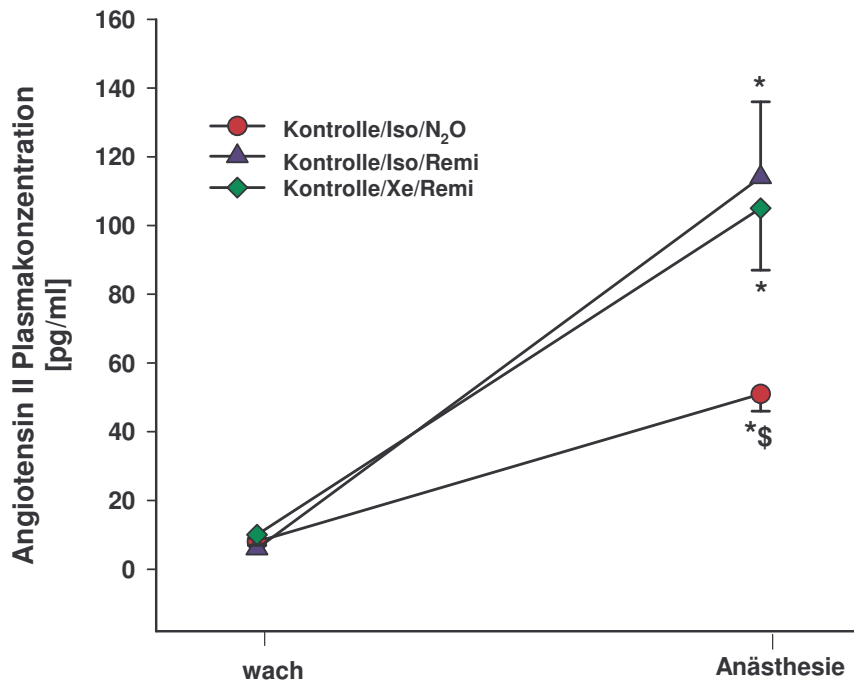


Abbildung 14: Angiotensin II Plasmakonzentration wach versus Anästhesie unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Als weitere Vasokonstriktoren stehen die Katecholamine zur Verfügung. Isofluran jedoch hemmt die prä- und postganglionäre efferente Sympathikusaktivität (Seagard et al. 1983). Isofluran vermindert die Ausschüttung von Noradrenalin (Deegan et al. 1993), was sich in unseren Versuchen in einer leichten Abnahme der Noradrenalkonzentration unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose widerspiegelte. Der Blutdruckabfall stimulierte unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose nur das RAAS und die Vasopressinausschüttung. Wohingegen eine Xenonnarkose zu einer ubiquitären Stimulation aller vasoaktiven Hormonsysteme: des RAAS, des Vasopressinsystems und des sympathischen Nervensystems führte. Über hormonelle Veränderungen bei Xenonnarkose sind bisher wenig Daten in der Literatur zu finden. So konnten Boomsma et al. (1990) einen stärkeren Anstieg der Noradrenalkonzentration unter Xenon/Fentanyl Narkose im Vergleich zur Lachgas/Fentanyl Narkose zeigen. Bei Schweinen zeigte sich ein Abfall der Katecholaminkonzentration, wobei diese Tiere neben 70% Xenon auch noch kontinuierlich Pentobarbital erhielten (Marx et al. 1997). Das steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, bei denen sich eine Verzehnfachung der

Adrenalin-Konzentration und eine Vervierfachung der Noradrenalin-Konzentration nachweisen ließ. Zusätzlich stiegen PRA, AngII, Aldosteron und ADH deutlich über die Werte unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose an. Bei Patienten fanden sich sowohl nach niedrig- als auch nach hochdosierter Remifentanilgabe unveränderte Katecholaminspiegel trotz Stress durch Intubation oder chirurgischen Stimulus (Myre et al. 2003). Da Opioide eher den Sympathikus hemmen, ist der ausgeprägte Anstieg der Katecholamine in unseren Versuchen am ehesten auf das Xenon zurückzuführen. Ausserdem zeigten sich im Protokoll Isofluran/Remifentanil deutlich niedrigere Katecholamin-Konzentrationen im gesamten Versuchsverlauf, so dass hier der sympathikushemmende Effekt deutlich zum Tragen kam.

Über die Ursache der unterschiedlichen Hormonantwort auf Narkose kann nur spekuliert werden. Isofluran entwickelt seine anästhetische Wirkung hauptsächlich über die Aktivierung des gamma-Aminobuttersäure (GABA) Rezeptors und hemmt den Kalziumeinstrom in Muskelzellen (glatte Gefäßmuskulatur, Myozyten; u.a. Gruss et al. 2004). Dies führt, wie oben diskutiert, durch eine periphere Vasodilatation und einem Blutdruckabfall zu einer Stimulation des RAAS und des Vasopressins. Xenon dagegen hemmt den NMDA-Rezeptor (Gruss et al. 2004) und kann den spannungsabhängigen Kaliumausstrom hemmen (Hüneke et al. 2004). Ketamin hemmt ebenfalls den NMDA-Rezeptor (u.a. Sousa et al. 2002) und stimuliert stark die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (u.a. Kienbaum et al. 2000). Kienbaum et al. (2000) hypothetisieren, dass Ketamin mehr die Metabolisierung und die Wiederaufnahme der Katecholamine beeinträchtigt, als das es das sympathische Nervensystem stimuliert. Interessanterweise ist auch bei Ketamininjektion der Anstieg der Adrenalin-Konzentration ausgeprägter als der von Noradrenalin, vergleichbar mit unseren Ergebnissen unter Xenonnarkose.

Der ZVD stieg unter Isofluran/Lachgas Narkose (1 cmH<sub>2</sub>O) und Isofluran/Remifentanil Narkose (2 cmH<sub>2</sub>O) geringer an als unter Xenon/Remifentanil Narkose (4 cmH<sub>2</sub>O). Der Anstieg des ZVD ist ein starker Stimulus zur Freisetzung von ANP durch die Dehnung des rechten Vorhofes (Kaczmarczyk et al. 1996). Damit lässt sich der leichte Anstieg des ANP unter Xenonnarkose erklären. Die geringe Veränderung der ANP bei beiden Protokollen unter Isoflurannarkose geht einher mit einem nahezu unveränderten ZVD.



### **5.1.3 Hämodynamische Regulation nach Hämorrhagie und Retransfusion bei wachen und anästhesierten Hunden**

Wie in der Einleitung beschrieben, zeichnet sich der Verlauf des hämorrhagischen Schocks durch 3 Phasen aus, die abhängig von der Menge des Blutverlustes sind. Bei den wachen und den Isofluran/Lachgas anästhesierten Hunden führte die Hämorrhagie innerhalb von 5 min zu dem erwarteten Abfall des MAP, der unter Narkose ausgeprägter war (-22% wach vs. -31% Isofluran/Lachgas, Abbildung 15). Dies stimmt mit anderen Daten an wachen Hunden (Engeland et al. 1981, Goetz et al. 1984, Shen et al. 1990), sowie an Isofluran anästhesierten Ratten (Ulmann 2000) und Hunden überein (Stulak et al. 2000). Betrachtet man den Verlauf des MAP in unseren Versuchen, so wird deutlich, dass aufgrund der Hypotonie (wach 70 mmHg, Isofluran/Lachgas 45 mmHg) die Phase II des Schocks erreicht wurde, was mit Daten an wachen (Goetz et al. 1984, Shen et al. 1990) und an Pentobarbital anästhesierten Hunden (Kimura et al. 1992) übereinstimmt. Im Verlauf von einer Stunde nach dem akuten Blutverlust kommt es zu einer spontanen Erholung des MAP unter Isofluran/Lachgas Narkose auf das prähämorrhagische Niveau, ohne dass eine externe Flüssigkeitszufuhr erfolgte. Das ist vor allem auf den Anstieg der Plasmakonzentrationen der verschiedenen vasokonstriktiven Hormone (s.u.) zurückzuführen, aber auch auf eine Flüssigkeitsverschiebung vom extravasalen in den intravasalen Raum. Rothe und Drees (1976) zeigten, dass bei anästhesierten Hunden etwa 3-8 ml/kg Plasmavolumen nach schwerer Hämorrhagie durch solche Volumenverschiebung mobilisiert werden konnte.

Unter Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Narkose zeigte sich ein anderer Verlauf des MAP nach Hämorrhagie (Abbildung 15). So blieb der MAP nach Hämorrhagie unverändert (Tabelle 1), obwohl das gleiche Blutvolumen (20 ml/kg) im gleichen Zeitraum (5 min) entnommen wurde. Bei beiden Narkosearten wurde das HZV trotz Blutverlust auf dem prähämorrhagischen Niveau gehalten, d.h., aufgrund der langsamen Herzfrequenz in den beiden Remifentanilprotokollen scheint sich das Herz ausreichend füllen zu können und hat zudem ausreichend Zeit, das notwendige Schlagvolumen auszuwerfen (Tabelle 3). Dies spiegelt sich auch in den höheren Schlagvolumina (Tabelle 4) wieder. Unter Isofluran/Lachgas Narkose stieg die Hf hingegen deutlich an, bei gleichzeitig stark abfallenden Schlagvolumina. Zudem war der periphere Widerstand unter Isofluran/Remifentanil Narkose deutlich höher im

Vergleich zur Isofluran/Lachgas Narkose, was zu einem höheren zentralen Blutvolumen führen dürfte und zusätzlich die MAP Stabilität erklären kann. Beachtenswert scheint, dass unter Xenon/Remifentanil Narkose die Konzentration der Katecholamine sehr hoch war und dies zur stärkeren Vasokonstriktion beizutragen scheint. Anders bei Isofluran/Remifentanil Narkose, hier scheint der „Isofluran sparende“ Effekt des Remifentanil die MAP Stabilität zu generieren. Die end-expiratorische Isoflurankonzentration lag im Isofluran/Lachgas Protokoll bei 1,3 Vol% um 1 MAC bei Hunden sicherzustellen, bei Verwendung von Remifentanil reduzierte sich der Bedarf an Isofluran auf 0,8 Vol%. Somit war die vasodilatatorische Wirkung des Isofluran geringer ausgeprägt.

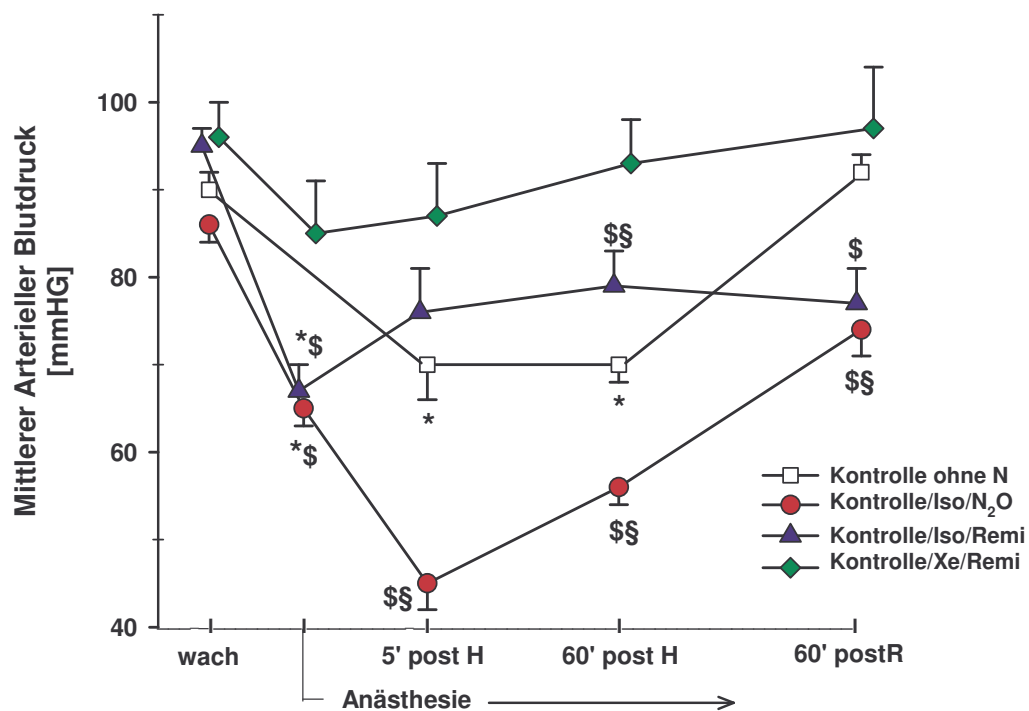


Abbildung 15: Mittlerer arterieller Blutdruck nach Hämorrhagie bei wachen Hunden (Kontrolle ohne N, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Schwierig ist im Kontext der Phasenzuordnung des Schocks der Verlauf des systemischen Widerstandes in unseren Experimenten zu diskutieren. Dieser stieg in allen vier Protokollen 5 min nach dem Blutverlust an und blieb auf diesem hohem Niveau nach Hämorrhagie über 60 min relativ konstant (Tabelle 5,

Abbildung 16). So lässt sich in unseren Experimenten keine exakte Zuordnung zu einer einzelnen Phase des Schocks durchführen. Die Schwelle zum Übergang von Phase I der sympathoexitorischen Kompensation zur Phase II der sympathoinhibitorischen Dekompensation liegt bei einem Blutverlust von 25-30% des Gesamtblutvolumens (Evans et al. 2001) und ist sicher fließend und abhängig vom Versuchsdesign, z. B. von der Geschwindigkeit der Blutentnahme. So spricht der hohe systemische Widerstand für eine anhaltende sympathische Aktivität, hervorgerufen durch die hohen Katecholaminspiegel kombiniert mit den hohen Plasmaspiegeln anderer Vasokonstriktoren, auf die später noch eingegangen werden wird. Einen Anstieg des SVR konnten bereits Vatner 1974 und Goetz et al. 1984 an wachen Hunden bei einem Blutverlust von 20 - 30 ml/kg beobachten. Shen et al. 1990 berichteten, dass der hämorrhagiebedingte Anstieg des SVR bei einer Denervation der sinuortalen Rezeptoren ausblieb. Shen et al. (1990) machten einen möglichen Anstieg von vasokonstriktiven Hormonen bei den sinuortal-denervierten Hunden dafür verantwortlich, wobei in den zitierten Studien keine Hormonanalysen durchgeführt wurden.

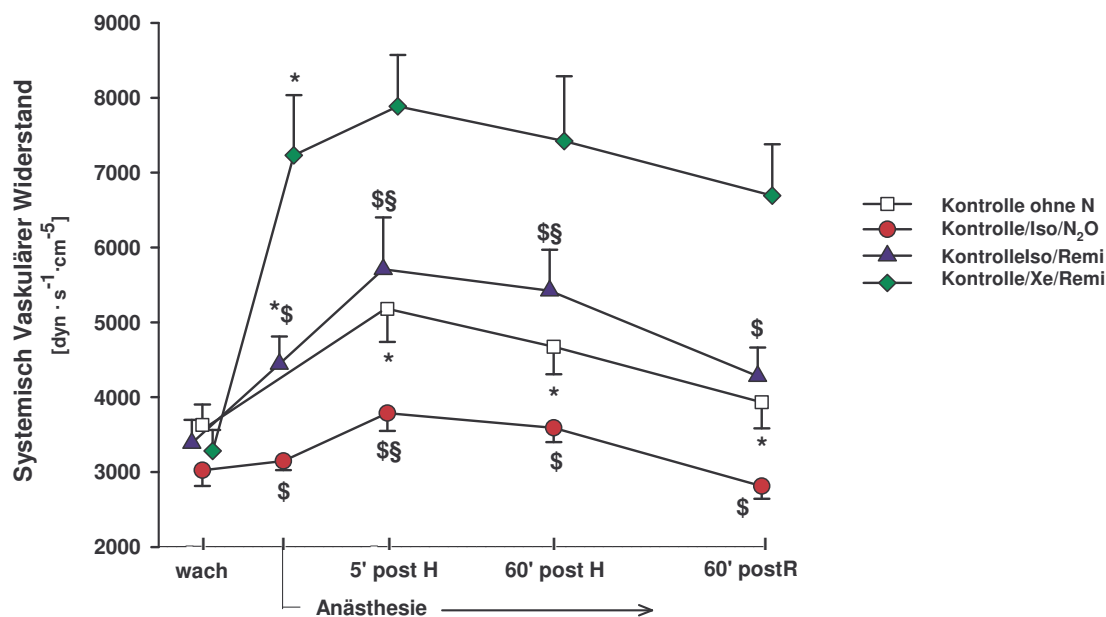


Abbildung 16: Systemisch vaskulärer Widerstand nach Hämorrhagie bei wachen Hunden (Kontrolle ohne N, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Ein weiterer hämodynamischer Parameter, der die Phasen des Schocks kennzeichnet, ist die Herzfrequenz. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ändert sich auch die Herzfrequenz im hypovolämischen Schock abhängig von der Menge des Blutverlustes. An anästhesierten Hunden (Kawase et al. 2000) zeigte sich, dass die Tiere individuell mit einer Bradykardie oder Tachykardie auf einen beginnenden Blutverlust reagierten unter Modulation der sympathischen und parasympathischen Aktivität. Wobei bei einem MAP um 50 mmHg einheitlich eine Tachykardie vorlag (Kawase et al. 2000). Diese Tendenz konnten wir in unseren Ergebnissen nur an Isofluran/Lachgas anästhesierten Hunden nachweisen, bei denen die Herzfrequenz nach Blutentzug um 10/min anstieg. Bei unverändertem Schlagvolumen (Tabelle 4) fiel das HZV ab (Tabelle 2), die Herzfrequenzsteigerung reichte somit nicht aus, dass HZV aufrechtzuerhalten. Zusätzlich kam es nach Blutentzug zu einer Abnahme der Inotropie (Hintze und Vatner 1982) wahrscheinlich durch die verminderte Vordehnung der Ventrikel, die eine höhere Ejektionsfraktion verhindert. Bei Verwendung von Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil Narkose änderten sich die Herzfrequenz und das HZV (Abbildung 17) nach Blutentzug nicht,

obwohl in allen Protokollen die gleiche Menge Blute entnommen wurde. Hier bestanden jedoch bereits vor der Hämorrhagie sehr niedrige Herzfrequenzen und HZV-Werte, die sich nach Hämorrhagie nur noch minimal veränderten.

Auch bei wachen Hunden blieb die Herzfrequenz in unseren Versuchen nach Blutentzug unverändert. Bei raschem Blutentzug kam es nach einer passageren Tachykardie zur Rückkehr zur normalen Frequenz oder zu einer „relativen“ Bradykardie, wie sie häufig bei einem Blutverlust von etwa 30% nachweisbar ist (Evans et al. 2001). Das steht im Gegensatz zu Ergebnissen von Shen et al. 1990, die einen Anstieg der Herzfrequenz um 20 Schläge/min nach 20 ml/kg Blutverlust messen konnten. Gleichzeitig wurde bei ihnen ein deutlich niedrigerer MAP von nur 40 mmHg gemessen, was eventuell auf die Splenektomie ihrer Hunde zurückgeführt werden kann. Die Splenektomie bei Hunden vermindert deutlich die Toleranz auf akuten Blutverlust (Vatner 1974), somit ist die Vergleichbarkeit in Bezug auf die Herzfrequenz mit unseren Ergebnissen erschwert.

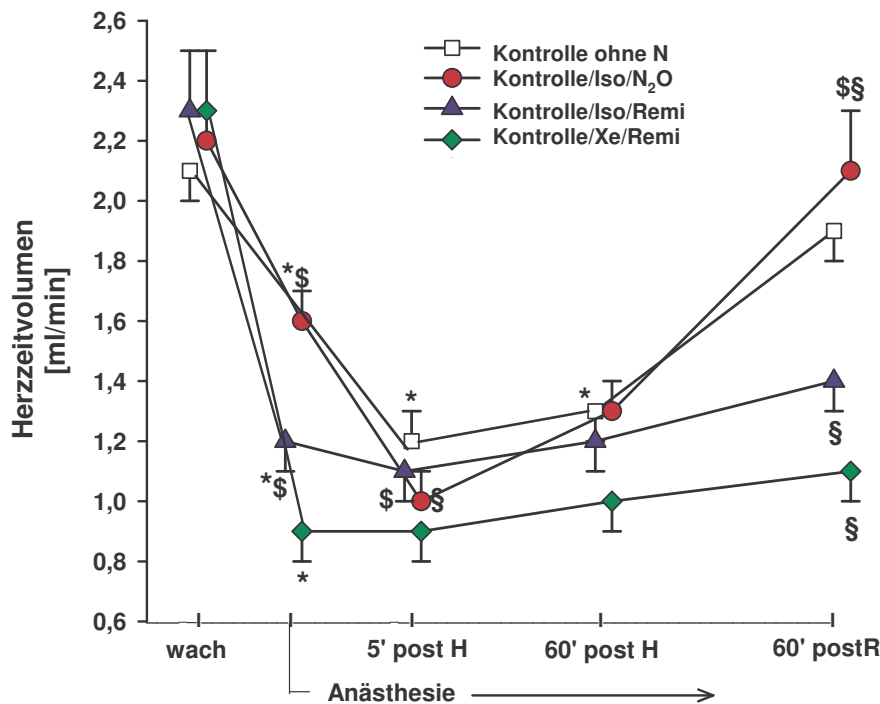


Abbildung 17: Herzzeitvolumen nach Hämorrhagie bei wachen Hunden (Kontrolle ohneN, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Nach Retransfusion zeigte sich unter Isofluran/Lachgas Narkose ein deutlicher Anstieg des HZV als Folge eines Anstiegs der Herzfrequenz. Das ist wahrscheinlich auf die schnelle Retransfusion des entnommenen Blutes in ein vasokonstringiertes Gefäßbett zu erklären. Dieses Phänomen der Hypervolämie-induzierten Tachykardie wurde bereits 1915 von Bainbridge an anästhesierten Hunden beobachtet (Bainbridge Reflex), und bewirkt durch die Zunahme des Schlagvolumens bzw. der Herzfrequenz die Reduktion der kardialen Vorlast. Während Xenon/Remifentanil Narkose und Isofluran/Remifentanil Narkose blieb dieser tachykarde Effekt aufgrund der prä-hämorrhagisch bestehenden Vagusstimulation und der damit verbundenen Bradykardie aus. Es kam jedoch in allen drei Narkoseprotokollen zu einem Anstieg des HZV durch Retransfusion. Die Zunahme des Blutflusses könnte in dieser Situation vorteilhaft sein, um der durch die Hämorrhagie entstandenen metabolischen Azidose entgegenzuwirken und durch Reperfusion Metabolite aus den „Drosselgebieten“ zu entfernen. Desweiteren wäre es vorstellbar, dass durch

Kontakt mit dem Fremdmaterial (Blutbeutel) Komplementkaskaden aktiviert wurden, die ihrerseits Leukozyten und eine Zytokinfreisetzung stimulieren können. Dies wiederum kann hämodynamisch systemische Wirkungen haben. So konnten bei Patienten erhöhte Spiegel von Zytokinen (IL-6, IL-8, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) nach autologer Transfusion nachgewiesen werden, bei denen das Blut aus dem OP Gebiet entnommen und nach Aufbereitung retransfundiert wurde (Arnestad et al. 1994).

#### **5.1.4 Hormonelle Regulation nach Hämorrhagie und Retransfusion an wachen und anästhesierten Hunden**

Nach einem akuten Blutverlust kommt es als Zeichen der Stimulation von efferenten Mechanismen in Phase I zur Aktivierung des RAAS, welche in Phase II noch zunimmt. Die starke Stimulation des RAAS konnten wir sowohl an wachen, als auch an Isofluran/Lachgas und an Isofluran/Remifentanil anästhesierten Hunden anhand hoher PRA, AngII- (Abbildung 18) und Aldosteronkonzentrationen nachweisen, wobei die Konzentrationen aller Hormone des RAAS bereits durch die Narkose per se deutlich erhöht waren. Aufgrund der Allgemeinanästhesie ist das RAAS demnach bereits vorstimuliert, so dass eine noch stärkere Stimulation des RAAS notwendig ist, um effektiv einer Hypotension entgegenzuwirken. Das entspricht einer Reihe von Ergebnissen anderer Studien an Hunden (Wang et al. 1983, Goetz et al. 1984, Michailov et al. 1987, Kimura et al. 1992,), an wachen Kaninchen (Schadt und Graddis 1990) und an Ratten (Fejes-Toth et al. 1988). In dieser Situation kommen zwei Stimulationsmechanismen zur erhöhten Reninfreisetzung zum Tragen: 1. die Aktivitätszunahme des renalen Sympathikus (RSNA) während der Phase I des Schocks (u.a. Nelson und Osborn 1993, Koyama et al. 1993) und 2. der Abfall des renalen Perfusionsdrucks (Barorezeptormechanismus) (Kirchheim et al. 1987).

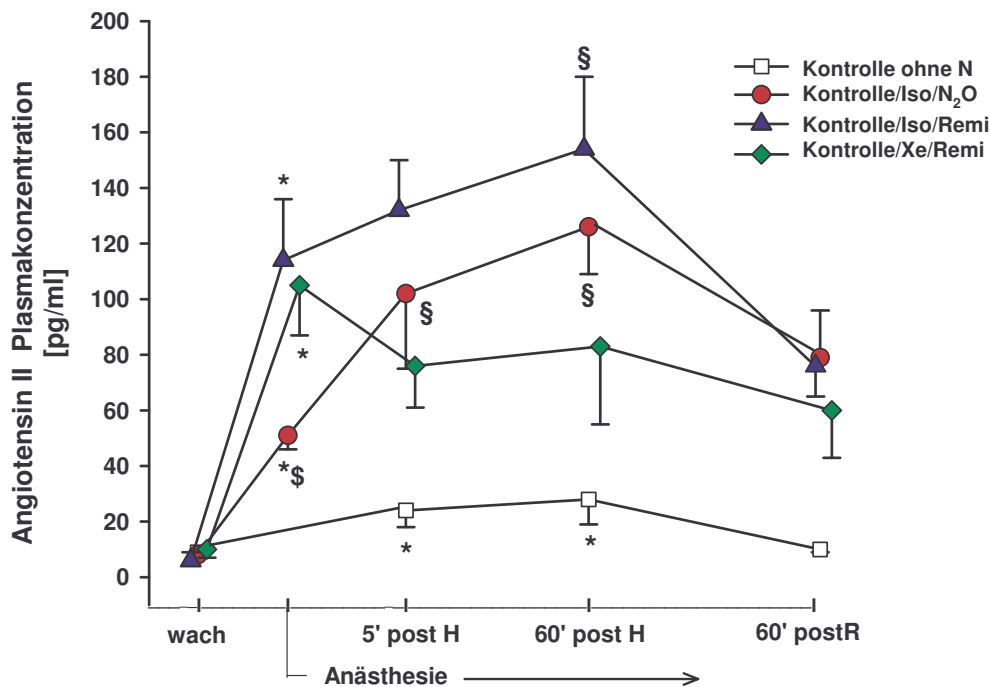


Abbildung 18: Plasma Angiotensin II Konzentration nach Hämorrhagie bei wachen Hunden (Kontrolle ohne Narkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanyl Narkose (Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanyl Narkose (Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanyl.

Als weiterer efferenter Mechanismus bei Hämorrhagie steht dem Organismus die Ausschüttung der Katecholamine zur Verfügung. So spiegeln die Veränderungen der Katecholaminkonzentrationen nach Hämorrhagie zum Teil die Aktivität des Sympathikus wieder. In der Phase I des hämorrhagischen Schocks konnte ein Anstieg der Noradrenalin-Konzentration in verschiedenen Spezies als Zunahme der peripheren Sympathikusaktivität gemessen werden (Schadt und Ludbrook 1991). Während in der Phase II die Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere deutlich ansteigt und die Noradrenalinausschüttung wieder abnimmt (Schadt und Ludbrook 1991). Diese scharfe Trennung konnten wir in unseren Versuchen sowohl an den wachen Tieren, als auch in Isofluran/Lachgas Narkose und Isofluran/Remifentanyl Narkose nicht nachweisen. So kam es in den Kontrollprotokollen wach und Isofluran/Lachgas 5 min nach Hämorrhagie zu einem deutlichen Anstieg der Adrenalin-Konzentration. Unter Isofluran/Remifentanyl Narkose jedoch wurde das Adrenalin erst 60 min nach Hämorrhagie um das Vierfache erhöht gemessen. Nach einer Stunde konnte in allen Protokollen ein Anstieg der Noradrenalin-Konzentration



gefunden werden. Die Nebennieren schütten neben Adrenalin zu 20% auch Noradrenalin aus, was bei Stimulierung der Nebenniere in Phase II des Schocks auch zu leicht erhöhten Noradrenalinspiegeln führen kann. Eine Sonderstellung nehmen in der vorliegenden Arbeit die Versuche unter Xenonnarkose ein. Hier kam es allein durch die Narkose zu einem ausserordentlichen Anstieg der Katecholamine. Nach Blutentzug kam es zu einem schnellen Anstieg der Katecholaminkonzentrationen bis auf das Doppelte der prä-hämorrhagischen Werte. Interessanterweise wurde das RAAS, welches sonst als erstes Hormonsystem reagiert, nach Hämorrhagie unter Xenonnarkose nicht weiter stimuliert. Als dritter wichtiger efferenter Regulationsmechanismus steht die Vasopressinausschüttung zur Verfügung. In unseren Experimenten stieg Vasopressin 5 min nach Hämorrhagie deutlich an, wobei an wachen Hunden der Anstieg weniger ausgeprägt war als unter Isofluran/Lachgas, Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Narkose (Tabelle 15). So kann es unter Anästhesie zu einer erhöhten Freisetzung von Vasopressin zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes kommen. Unsere Daten entsprechen Ergebnissen an wachen und anästhesierten Ratten (Leskinen et al. 1994) und wachen Hunden in anderen Studien (Thrasher und Keil 1998), bei denen die Vasopressin Plasmaspiegel nach 20 ml/kg Blutentzug bei etwa 25 pg/ml lagen. Der Mediatormechanismus scheint bei einer Hypovolämie eine verminderte Aktivität der arteriellen Barorezeptoren zu sein, wie Thrasher und Keil 1998 und 2000 nachweisen konnten. Eine verminderte Aktivität von Vorhof- oder eine erhöhte Aktivität von ventrikulären Rezeptoren konnte in diesen Versuchen (Thrasher und Keil 1998, 2000) durch verschiedene Denervierungsstrategien ausgeschlossen werden. Im Gegensatz dazu zeigten Wang et al. 1988 und Goetz et al. 1984 einen Zusammenhang zwischen der Stimulation vor allem von kardialen/ventrikulären Rezeptoren, weniger der sinuortalen Barorezeptoren, und der Vasopressin Freisetzung nach Hämorrhagie an wachen Hunden. Und auch an Pentobarbital- anästhesierten Hunden zeigte sich nach Blutverlust ein Anstieg des Vasopressins, der erheblich ausgeprägter war, wenn die Tiere nicht kardial denerviert waren, was wiederum für einen kardialen Mechanismus spricht (Shiraishi et al. 1990). Wie bereits in der Einleitung diskutiert, sind die Daten zu den kardialen Mechanismen nach Hämorrhagie allgemein inkonsistent und erlauben derzeit keine schlüssige Aussage, die diese Unterschiede erklären könnten.

Die Endothelin-1 Plasmakonzentration stieg 60 min nach Hämorrhagie bei wachen und Xenon/Remifentanil anästhesierten Hunden um 0,2 pg/ml, bei Isofluran/Remifentanil anästhesierten Hunden um 0,3 pg/ml und bei Isofluran/Lachgas anästhesierten Hunden um 0,4 pg/ml an. Das steht im Gegensatz zu Pentobarbital anästhesierten Hunden, bei denen nach Blutentzug von 240 ml (12 kg schwere Hunde) die ET-1 Konzentration von  $1,5 \pm 0,1$  auf  $13 \pm 1$  pg/ml anstieg, wobei der MAP nach Hämorrhagie bei 50 mmHg lag. Die Ausgangsherzfrequenz betrug allerdings 140 Schläge/min vor Hämorrhagie und 200 Schläge/min nach Hämorrhagie (Chang et al. 1993). Der MPAP und das HZV lagen deutlich unter unseren Werten. Die Autoren machen eine verminderte Clearance durch die Lunge und die Niere für den Anstieg der ET-Konzentration verantwortlich. In unseren Versuchen waren die Zunahmen der Gefäßwiderstände und Abnahme der Drucke zwischen den einzelnen Narkosearten unterschiedlich ausgeprägt bei relativ gleichartiger Änderung der ET-1 Spiegel, so dass dies die Diskrepanz zwischen den Studien nicht erklärt. Möglicherweise zieht die sehr hohe Herzfrequenz in Kombination mit einem niedrigen HZV (0,6 l/min) in der Studie von Chang et al. (1993) durch eine relative koronare Ischämie eine kardiale Endothelifreisetzung nach sich, wie auch nach Herzinfarkten erhöhte ET-1 Spiegel gemessen wurden (Webb und Strachan 1998). In einer Studie an Chloralose-anästhesierten Hunden zeigte sich nach milder Hämorrhagie und Hypotension ein Anstieg des ET-1 von 2 auf  $2,8 \pm 0,5$  pg/ml (Notarius et al. 1995), ein Bereich der mit unseren Werten in etwa vergleichbar ist. Auch an anästhesierten Ratten stieg die ET-1 Konzentration geringfügig 30 min nach Hämorrhagie (Leskinen et al. 1994, Zimmerman et al. 1994). Interessanterweise ist die Endothelifreisetzung bei Hypotension offensichtlich nicht an die Funktion der Barorezeptoren gekoppelt, sondern wird durch den verminderten Blutfluß und den damit verminderten Scheerstress an den Gefäßwänden induziert. Es konnte gezeigt werden, dass ein abnehmender Scheerstress die Expression von prepro-ET-1 erhöht (Malek et al. 1993), was in einem Anstieg der ET-1 Plasmakonzentration resultieren kann. Das würde auch erklären, dass nicht die unterschiedlich ausgeprägte Hypotension bei den verschiedenen Narkosearten die Endothelifreisetzung stimuliert, sondern die unterschiedliche Abnahme des HZVs und damit des Blutflusses, welche zwischen unseren Protokollen keine starken Unterschiede aufweist.

Nach Blutverlust sind der Vorhofdruck und die Vorhofwandspannung stark gemindert, so dass es zu einem Abfall der ANP Konzentration sowohl bei wachen, als auch bei Xenon/Remifentanyl und Isofluran/Remifentanyl anästhesierten Hunden kam. Im Gegensatz dazu blieb die ANP Konzentration nach Hämorrhagie unter Isofluran/Lachgas Narkose unverändert. An wachen und anästhesierten Ratten konnte ähnliches beobachtet werden, wobei die Autoren eine verminderte Plasma-Clearance für die unveränderten ANP Konzentrationen unter schwerer Hypotonie und Allgemeinanästhesie nach Hämorrhagie verantwortlich machten (Leskinen et al. 1994). Der ZVD fiel im Isofluran/Lachgas Protokoll am wenigsten (-0,6 cmH<sub>2</sub>O) ab im Gegensatz zu den anderen Protokollen (bis -4 cmH<sub>2</sub>O, Tabelle 6), so dass hier die Wandspannung weniger vermindert war und den Unterschied zwischen den Protokollen erklären könnte.

Nach Retransfusion stieg zwar in den vorliegenden Kontrollprotokollen der ZVD, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß wieder an, doch die ANP Konzentrationen ändern sich nur geringfügig. Wahrscheinlich ist der retransfusionsbedingte Anstieg des Vorhofdruckes nur passager. Die zu erwartenden Änderungen des ANP traten so möglicherweise vor Ablauf der einstündigen Versuchsperiode auf.

## **5.2 Hämodynamische und hormonelle Regulation nach akutem Blutverlust während Angiotensin II und /oder Endothelin-A Rezeptorblockade**

Angiotensin II wirkt nicht nur natriumretinierend, sondern ist dosisabhängig ein starker Vasokonstriktor. Es ist damit an der Aufrechterhaltung des Blutdruckes und des Blutflusses unmittelbar beteiligt. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Angiotensin II Rezeptorblockade die Blutdruckregulation z.B. unter Allgemeinanästhesie oder nach akutem Blutverlust beeinträchtigt (u.a. Burnier und Brunner 2000, Kaschina und Unger 2003).

Endothelin-1 kann als starker Vasokonstriktor neben Angiotensin II zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes und des Blutflusses beitragen (u.a. Webb und Strachan 1998). Es liegen in der Literatur bisher wenige Daten vor, in welchem Ausmaß hämodynamische und hormonelle Regulationen durch eine AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade, eine Endothelin-A Rezeptorblockade oder einer Doppelblockade beider Rezeptoren beeinträchtigt werden.

Es gibt viele Hinweise auf Interaktionen der beiden vasokonstriktorisches Hormone Angiotensin II und Endothelin-1. So verstärkt ET-1 den vasokonstriktiven Effekt von AngII, wohingegen eine AngII induzierte Hypertonie (Ficai et al. 2001) und renale Vasokonstriktion durch Hemmung von endogenem ET vermindert werden kann. Durch die Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren kann der vasokonstriktorisches Effekt des AngII (Anstieg des SVR und PVR) abgeschwächt werden, wobei die Wirkung am Niederdrucksystem (Abnahme des ZVD und des PCWP) ausgeprägter ist, als im Hochdrucksystem (MAP) (Boemke et al. 2001).

Zur Evaluierung des Stellenwertes von Endothelin-1 im Vergleich zu Angiotensin II bei der Blutdruckregulation an wachen Hunden und unter verschiedenen Anästhesieformen (Isofluran/Lachgas, Isofluran/Remifentanyl, Xenon/Remifentanyl) wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Welche Rezeptorblockade (Angiotensin II (AT<sub>1</sub>), Endothelin-A) beeinträchtigt die hämodynamische Regulation im hypovolämen Schock am wachen und am narkotisierten Hund am stärksten?
2. Welche Rezeptorblockade führt in welchem Ausmass zu Aktivierung anderer hormoneller Regulationsmechanismen nach akutem Blutverlust sowohl am wachen als auch am narkotisiertem Hund? Und wie suffizient sind diese Regulationsmechanismen?
3. Welche Rezeptorblockade beeinträchtigt die Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität nach Retransfusion am stärksten?

### **5.2.1 Hämodynamische Regulation, Anästhesie, Hämorrhagie und Retransfusion unter Angiotensin II und/oder Endothelin-A Rezeptorblockade**

Die Gabe des AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Losartan bei wachen Hunden verminderte in unseren Experimenten den MAP und den SVR im Vergleich zur Kontrolle, während das HZV weiter im Bereich der Kontrolle blieb. Ein blutdrucksenkender Effekt war in der Wachphase vor Anästhesieeinleitung nicht durchgängig nachweisbar, was u.U. auf die kürzere Wachphase von nur 30 min im Gegensatz zu einer Stunde in den Wachprotokollen zurückgeführt werden kann. Der hypotensive Effekt des AT<sub>1</sub>-Antagonisten war jedoch nach einer Stunde Isofluran/Lachgas (MAP Abfall -42%) und Isofluran/Remifentanyl (MAP Abfall -47%) Narkose deutlich

nachweisbar, was den Befunden an anästhesierten Ratten bei Gabe eines unspezifischen AT-Rezeptorantagonisten (Ullman 1999) entspricht. Auch unter Xenon/Remifentanil Narkose und Losartan fiel der MAP (-28%) (Tabelle 5) ab und war niedriger als in der Kontrolle. Dieser Abfall des MAP ging mit einer Verdopplung des SVR einher. Da sich das HZV in allen Protokollen wie in den Kontrollversuchen verhielt, war der Abfall des MAP allein auf die fehlende vasokonstriktive Wirkung des Angiotensin II durch die spezifische AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade zurückzuführen.

Die vasokonstriktiven Effekte des Endothelins werden sowohl über die ET<sub>A</sub> als auch über ET<sub>B</sub>-Rezeptoren, die vasodilatative Wirkung über die ET<sub>B</sub>-Rezeptoren vermittelt. Bei wachen, Isofluran/Lachgas, Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil anästhesierten Hunden hatte eine ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade in unseren Versuchen keinen messbaren Einfluss auf die Kreislaufparameter. Bei Pentobarbital anästhesierten Hunden zeigt sich dagegen nach 2 h ein signifikant niedrigerer MAP unter kontinuierlicher ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>-Rezeptorblockade (Donckier et al. 1995). Wir können nicht ausschließen, dass nach 2h ohne weitere Intervention ein blutdrucksenkender Effekt messbar gewesen wäre. Andererseits könnte auch die unspezifische Rezeptorblockade bei Donckier et al. (1995) Ursache für die verschiedenen Ergebnisse sein. Anders als Donckier et al. (1995) konnten Teerlink et al. (1995) an Halothan-anästhesierten Hunden keine Änderung von MAP oder SVR durch eine unspezifische Blockade beider ET-Rezeptoren nachweisen. Die erste Messung wurde dabei bereits ebenfalls nach ca. 30 min durchgeführt. Auch bei anästhesierten Ratten konnte bei einer intravenösen Gabe eines ET<sub>A</sub>-Antagonisten (Bolus und Dauerinfusion) keine Änderung des MAP und HZV gefunden werden (Palacios et al. 2002, Jochem et al. 2003).

Bei Blockade beider Rezeptoren – AT<sub>1</sub> und ET<sub>A</sub> – war der Blutdruck in unseren Experimenten sowohl unter Wachbedingungen als auch unter den verschiedenen Narkoseregimen niedriger als in den entsprechenden Kontrollprotokollen und tendenziell niedriger als bei alleiniger AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade (Tabelle 1). So hatte die Doppelblockade einen additiven hypotensiven Effekt, wie auch an wachen hypertensiven Hunden (Massart et al. 1998) und wachen, hypertensiven Ratten (Gardiner et al. 1995) gezeigt werden konnte. Dieser Effekt war jedoch bei den hypertensiven Hunden (Massart et al. 1998) erst nach 2 Stunden signifikant, so dass

in unseren Versuchen nach 30 min der Wachphase der Effekt eventuell noch nicht vollständig ausgeprägt sein könnte. Die Hypotension unter Doppelblockade ging in unseren Versuchen in der Narkosephase in allen Gruppen mit einem verminderten SVR im Vergleich zur Kontrolle einher, der jedoch den Werten mit alleiniger AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade entsprach. Das steht im Gegensatz zu Ergebnissen an Schweinen mit chronischer Herzinsuffizienz, bei denen eine Doppelblockade einen additiven vasodilatativen Effekt hatte (Brent et al. 2000). In diesem Modell erzeugte jedoch eine alleinige chronische AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade keinen Abfall des SVR.

Nach Hämorrhagie war der Abfall des MAP an wachen Hunden mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade stärker als in der Kontrolle (Abbildung 19). Zudem äußerte sich die fehlende vasokonstriktive Angiotensin II Wirkung in einem verminderten Anstieg des SVR 5 min nach Hämorrhagie, wobei das HZV bei den wachen Hunden innerhalb des Bereiches der Kontrollwerte blieb. Die Hemmung der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren beeinträchtigte die hämodynamische Regulation unter Isofluran/Lachgas Narkose am deutlichsten, gefolgt von der Isofluran/Remifentanil Narkose. Unter Isofluran/Lachgas Narkose fiel der MAP 5 min nach Hämorrhagie auf  $30 \pm 2$  mmHg ab, bei Isofluran/Remifentanil Narkose auf  $47 \pm 7$  mmHg. In unseren Versuchen mit Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade war neben einem niedrigeren SVR der Abfall des HZV etwas stärker im Vergleich zur Kontrolle. Ryckwaert et al. (2002) fanden bei Isofluran anästhesierten Schweinen unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade im Gegensatz zu unseren Ergebnissen nur einen Abfall des SVR, der MAP und das HZV blieben nach 20% Blutverlust in dieser Untersuchung unbeeinträchtigt. In der Studie von Ryckwaert et al. (2002) kam es allerdings zum Anstieg der Herzfrequenz um 20-30%, so dass bei gleichzeitigem Abfall des SV das HZV aufrecht erhalten werden konnte. Die fehlende Wirkung auf den MAP ist durch eine in dieser Studie (Ryckwaert et al. 2002) sehr niedrig gewählte Dosierung des Rezeptorantagonisten kombiniert mit einer Einmalgabe erklärbar. Die Hemmung der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren nach Gabe von AngII betrug nur 75% nach 30 min und nach 120 min nur noch 43%. In unseren Versuchen war eine intravenöse Gabe von AngII am Ende des Experimentes ohne jede hämodynamische Antwort, was eine komplette Blockade der Rezeptoren während des gesamten Versuchsverlaufes beweist. Der hypotensive Effekt von Losartan nach akutem Blutverlust wird sowohl über die peripheren AT<sub>1</sub>-Rezeptoren als auch zu einem

gewissen Teil über zentrale AT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt, die nach intrazerebrospinaler Gabe von Losartan einen deutlichen Blutdruckabfall an Ratten induzieren können (Lee et al. 1995). Die Beeinträchtigung der Hämodynamik durch einen akuten Blutverlust und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade war unter Xenon/Remifentanil Narkose nicht nachweisbar. Der MAP, SVR und das HZV bleiben nach Blutentzug und gleichzeitiger AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade auf dem Niveau vor dem Blutentzug, was möglicherweise erneut auf die extrem hohen endogenen Katecholaminspiegel zurückzuführen war.

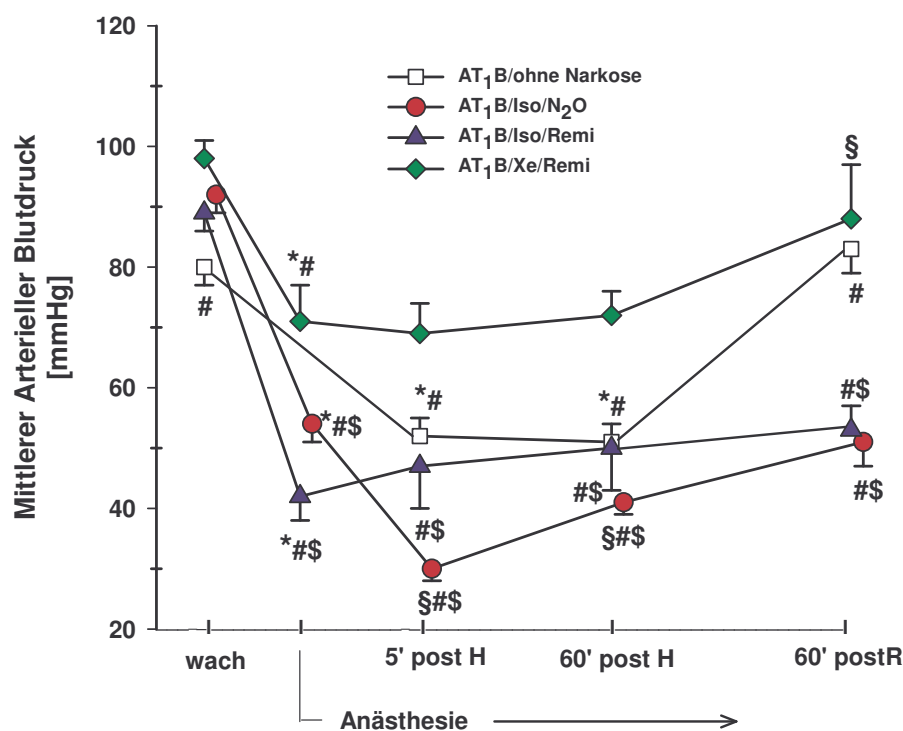


Abbildung 19: Mittlerer arterieller Blutdruck bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (AT<sub>1</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (AT<sub>1</sub>/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

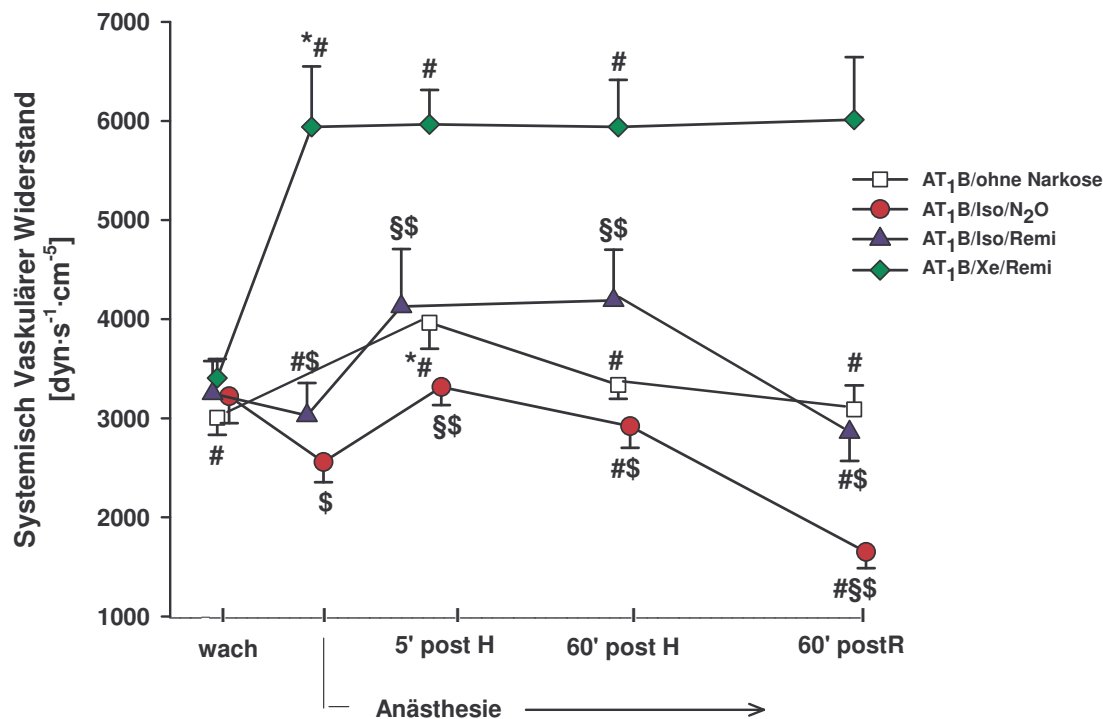


Abbildung 20: Systemisch vaskulärer Widerstand bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (AT<sub>1</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (AT<sub>1</sub>B/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Die ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hatte in der frühen Phase nach Hämorrhagie keinen Einfluss auf die hämodynamischen Parameter an den wachen Tieren oder während der drei verschiedenen Narkoseregime. In der später Phase nach Hämorrhagie (60 min) war während Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose der MAP unter ET<sub>A</sub>-Blockade um 7 mmHg niedriger als in der Kontrolle (Tabelle 1). Gleichzeitig stiegen die ET-1 Spiegel um 50% an und könnten durch eine Aktivierung der ET<sub>B</sub>-Rezeptoren diese Vasodilatation verursacht haben (Verhaar et al. 1998). Nach Hämorrhagie scheint den ET<sub>A</sub>-Rezeptoren im Vergleich zu den ET<sub>B</sub>-Rezeptoren die bedeutendere Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks zuzukommen, wie sich an anästhesierten Ratten zeigte (Jochem et al. 2003). Denn bei Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren kommt es unter hypotensiver Hämorrhagie nach Gabe von ET-1 nicht zu einem Anstieg des MAP und die Überlebensrate ist deutlich



kürzer im Vergleich zu nicht-blockierten und zu ET<sub>B</sub> blockierten Ratten (Jochem et al. 2003). Die oben genannten hämodynamischen Veränderungen in unseren Versuchen stehen im Gegensatz zu Ergebnissen an anästhesierten Ratten (Palacios et al. 2002), bei denen eine ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade die Hypotension bereits 10 min nach Blutentzug (17,5 ml/kg) verstärkte. In dieser Arbeit werden keine Absolutwerte genannt. Es wird mitgeteilt, dass der MAP in der Kontrolle um 17 mmHg und in der ET<sub>A</sub>-Blockadegruppe um 37 mmHg abfällt. Nach einer Stunde war dieser Effekt deutlich schwächer (MAP nur noch um 26 mmHg zum Ausgangsdruck vermindert). Das HZV nahm dabei im gleichen Ausmaß ab, wie in der Kontrolle und blieb über eine Stunde unverändert. In einer weiteren häufig zitierten Studie an anästhesierten Ratten (Barbituratnarkose) wird 20 min nach Hämorrhagie ein im Vergleich zur Kontrolle um 10 mmHg verminderter MAP unter ET<sub>A</sub>-Blockade beschrieben, der nach 30 min nicht mehr nachweisbar sei (Zimmerman et al. 1994). Der verminderte SVR bleibt während der 30 min Beobachtungszeit konstant, das HZV dagegen ändert sich nicht. Hier wurde jedoch allen Tieren die gleiche Menge Blut entzogen bei sehr unterschiedlichem Körpergewicht. Möglicherweise muss die Diskrepanz der einzelnen Ergebnisse erneut auf Methoden- und Speziesunterschiede und unterschiedliche Narkosemedikation (Barbiturate bei den Ratten) zurückgeführt werden.

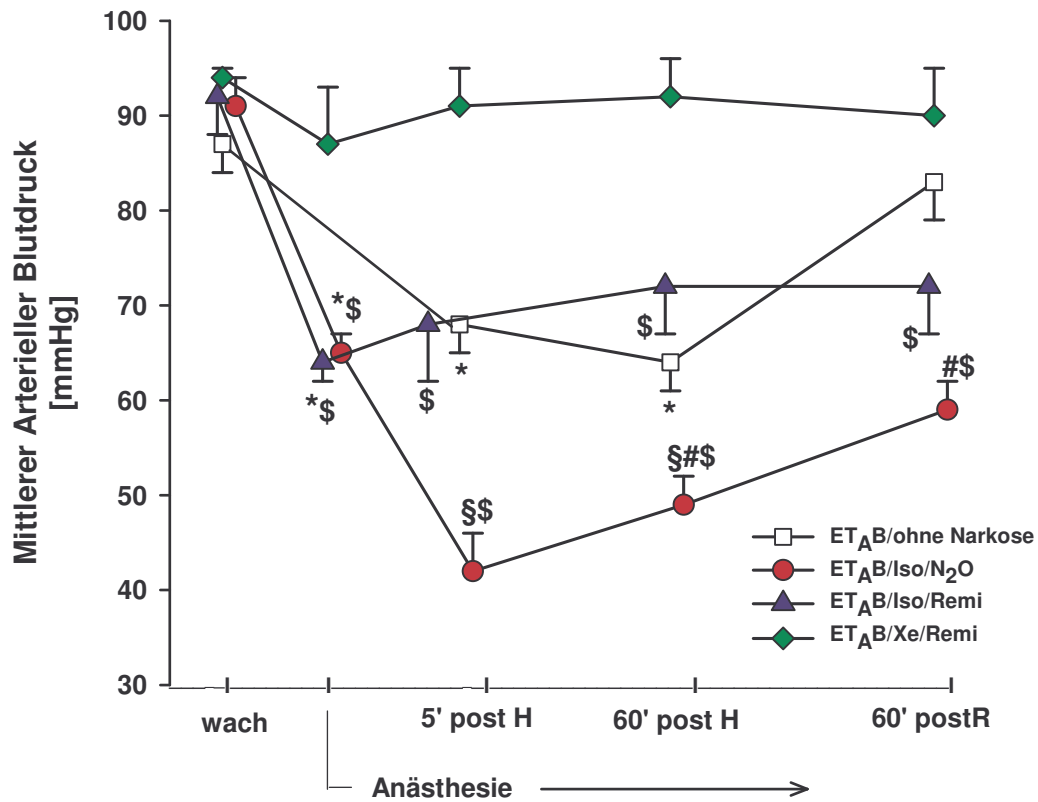


Abbildung 21: Mittlerer arterieller Blutdruck bei ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (ET<sub>A</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (ET<sub>A</sub>B/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (ET<sub>A</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (ET<sub>A</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

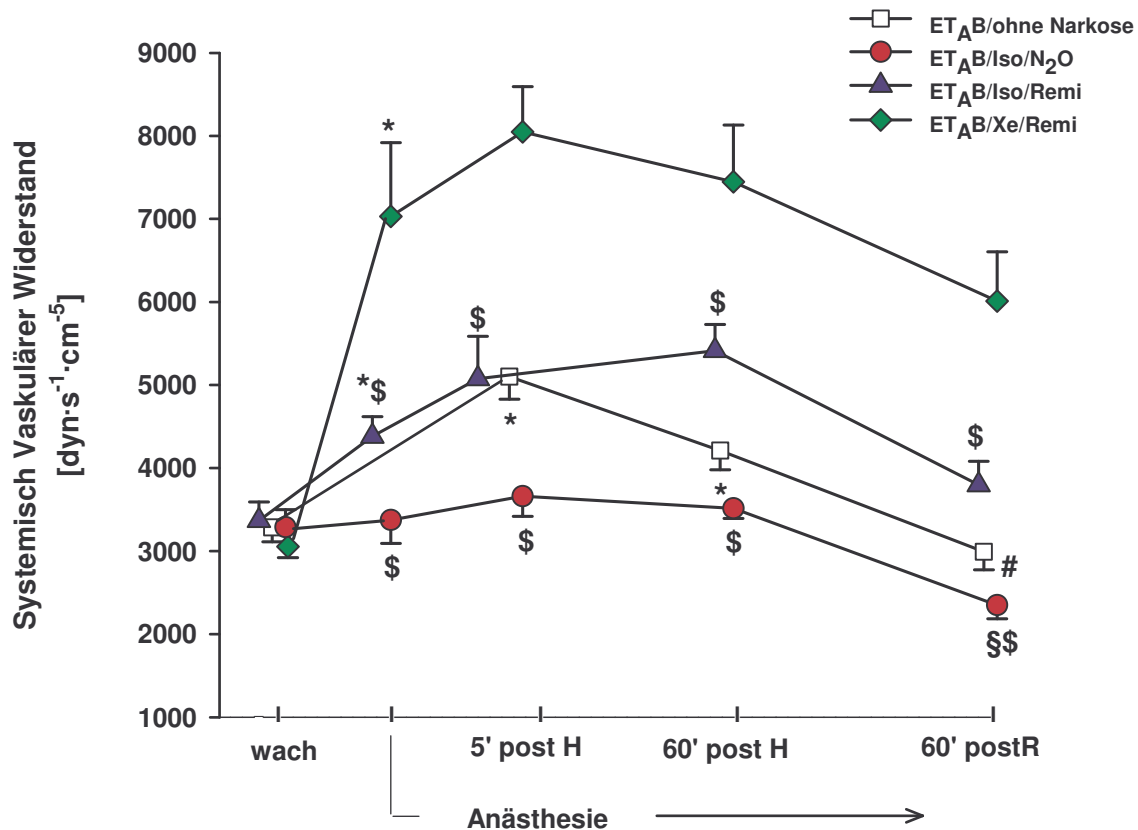


Abbildung 22: Systemisch vaskulärer Widerstand bei ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (ET<sub>A</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (ET<sub>A</sub>B/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (ET<sub>A</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Während der Doppelblockade war der MAP in allen Protokollen (Abbildung 23) sowohl unter Wachbedingungen als auch unter den verschiedenen Narkoseregimen deutlich niedriger, als in der Kontrolle, 60 min nach Hämorrhagie auch niedriger als bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade allein. Hinzu kam ein deutlich verminderter SVR unter Doppelblockade (Abbildung 24) und Isofluran/Lachgas bzw. Remifentanil Narkose nach Hämorrhagie im Vergleich zu den Kontrollprotokollen und tendenziell zu AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade allein. So konnten wir nach Hämorrhagie einen additiven Effekt der beiden Rezeptorblockaden verzeichnen.

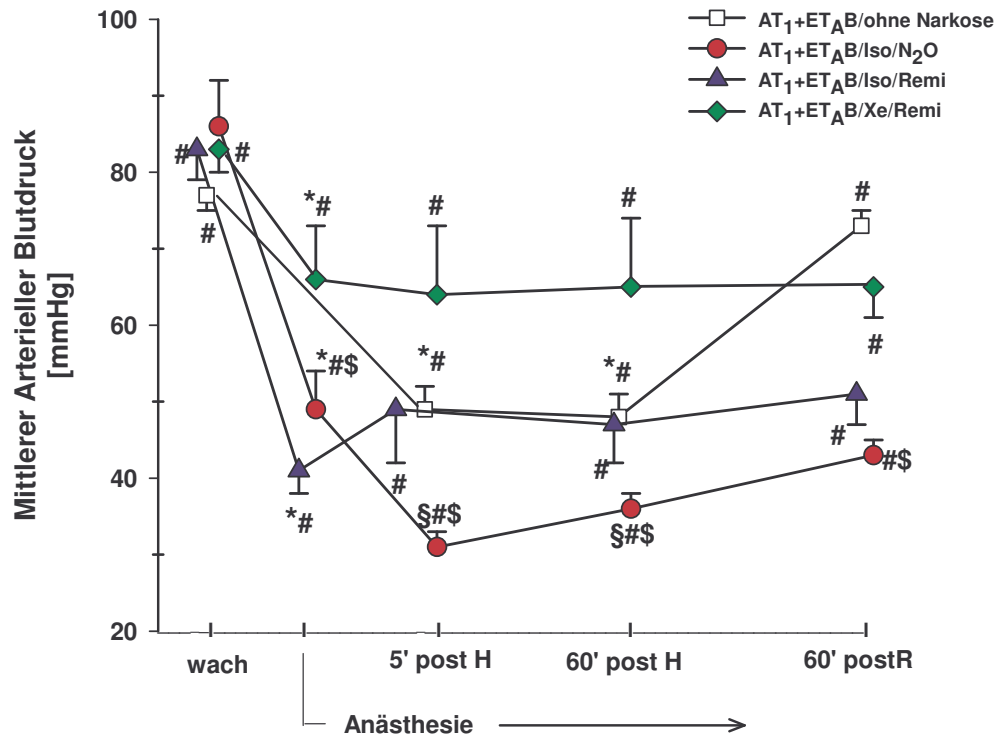


Abbildung 23: Mittlerer arterieller Blutdruck bei AT<sub>1</sub>- und ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (ET<sub>A</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

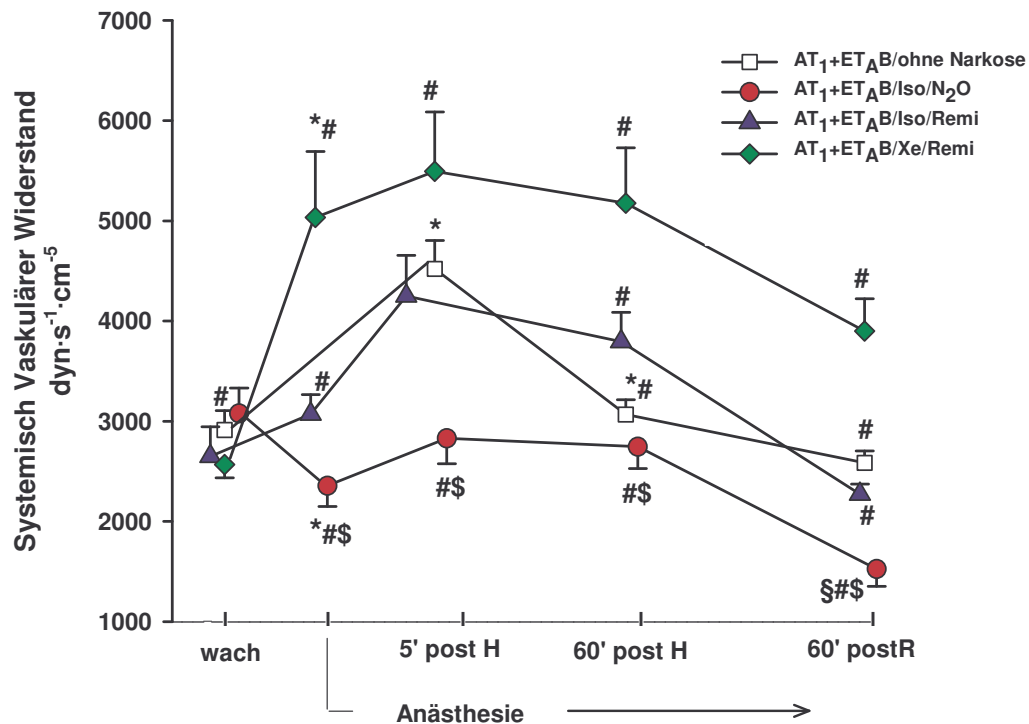


Abbildung 24: Systemisch vaskulärer Widerstand bei AT<sub>1</sub>- und ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade wach, unter Anästhesie, nach Hämorrhagie (5 und 60 min postH) und nach Retransfusion (60min postR) bei wachen Hunden (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/ohneNarkose, n=10), unter Isofluran/Lachgas Narkose (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/Iso/N<sub>2</sub>O, n=6), unter Isofluran/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>+ET<sub>A</sub>B/Iso/Remi, n=6) und unter Xenon/Remifentanil Narkose (AT<sub>1</sub>B/Xe/Remi, n=6). Mittelwerte±SEM, \* p < 0,05 vs. wach, § p < 0,05 vs. Anästhesie, # p < 0,05 vs. Kontrolle, \$ p < 0,05 vs. Xenon/Remifentanil.

Nach Retransfusion und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade erreichten die MAP und HZV-Werte sowohl bei wachen Hunden als auch während Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose das prähämorrhagische Niveau (Abbildung 19, Tabelle 2). Der SVR (Abbildung 20) fiel noch unter das prähämorrhagische Niveau ab. Dies ist zum einen auf den relativ höheren Anstieg des HZV im Vergleich zum MAP zu erklären, die rechnerische Größe SVR wird durch das höhere HZV im Nenner kleiner. Zum anderen war die Azidose nach Hämorrhagie und AT<sub>1</sub>-Blockade ausgeprägter als in allen Kontrollprotokollen, so dass, eine mögliche Vasodilatation durch saure Metabolite die Ursache sein könnte. Dagegen steht der unveränderte SVR und MAP unter Xenon/Remifentanil Narkose nach Retransfusion, da hier trotz gleicher bzw. stärkerer Azidose diese Vasodilatation nicht nachweisbar war. Hier scheinen die hohen Spiegel der vasokonstriktischen Hormone diese mögliche Vasodilatation zu kompensieren.

Nach Retransfusion und ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade blieben der MAP und das HZV sowohl bei wachen als auch bei Isofluran/Lachgas anästhesierten Hunden deutlich unter dem Niveau der Kontrollgruppe, wohingegen sich der ohnehin höhere MAP während Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Narkose nach der Retransfusion nicht veränderte (Abbildung 21). In der Literatur sind derzeit keine Daten zur Retransfusion in Kombination mit ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade zu finden. Die vorliegenden Daten unserer Experimente waren jedoch eindeutig, Endothelin trug maßgeblich zur Kreislaufstabilisierung nach Retransfusion bei, aber nur, wenn Blutdruck und Blutfluß durch einen akuten Blutverlust stark kompromittiert waren. Gelang es dem Organismus, durch suffiziente hormonelle Gegenregulation den Kreislauf nach Hämorrhagie stabil zu halten, wurde zwar auch Endothelin vermehrt im Plasma messbar, aber eine ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade änderte nichts an MAP, HZV oder SVR. Der additive Effekt durch den Wegfall der vasokonstriktorischen Wirkung durch ET<sub>A</sub>-Blockade kombiniert mit der durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelten Vasodilatation kam in der Situation schwerer Hypotension deutlich zum Tragen. Interessanterweise fielen nach Retransfusion alle wichtigen vasoaktiven Hormone ab, da der Stimulus der schweren Hypotension wegfiel. Zeitgleich bestand die Blockade des relativ trägen Endothelinsystems, die offensichtlich erst nach schweren hämodynamischen Beeinträchtigung relevant wurde.

Nach Retransfusion und Doppelblockade stieg zwar der MAP bei den wachen Hunden und bei Isofluran/Lachgas Narkose auf das prähämorrhagische Niveau an, das Gefäßsystem schien aber in allen Protokollen weiterhin nicht ausreichend vasokonstringieren zu können, da der SVR deutlich unter den Werten der Kontrollprotokolle und auch unter der AT<sub>1</sub>-Rezeptoreinzelblockade blieb. Bei einer Doppelblockade war somit die Kompensationsfähigkeit nach Retransfusion deutlich eingeschränkter als unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade allein.

Ein Vergleich mit Daten aus der Literatur war für dieses Protokoll mit Doppelblockade und Hämorrhagie nicht möglich, da eine solche Untersuchung von uns erstmalig durchgeführt wurde.

### **5.2.2 Hormonelle Regulation, Anästhesie, Hämorrhagie und Retransfusion unter Angiotensin II und/oder Endothelin-A Rezeptorblockade**

Im Folgenden werden die Veränderungen der vasoaktiven Hormone des RAAS, der Katecholamine, des Vasopressins und des Endothelins diskutiert.

Während  $AT_1$ -Rezeptorblockade und Doppelblockade finden sich in allen Protokollen in der Wachperiode erhöhte PRA (Tabelle 10) und AngII Konzentrationen (Tabelle 11) aufgrund der Hemmung des negativen Feedback Mechanismus (Kim und Iwao 2000). Die erhöhten AngII Konzentrationen könnten durch eine Verdrängung des Losartans am Rezeptor die Wirkung des Medikamentes abschwächen und außerdem die  $AT_2$ -Rezeptoren aktivieren. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen im Zusammenhang mit akuten Regulationsmechanismen ist derzeit unklar. Weiterhin sind die Aldosteronkonzentrationen in der Wachphase in allen Protokollen mit  $AT_1$ -Rezeptorblockade und Doppelblockade im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert (Tabelle 12), was auf die Hemmung der  $AT_1$ -Rezeptoren in der Nebennierenrinde zurückzuführen ist (Wong et al. 1990). Auch der Aldosteronanstieg bei Isofluran/Lachgas, Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Narkose allein und nach Hämorrhagie ist bei bestehender  $AT_1$ -Rezeptorblockade und bei Doppelblockade deutlich geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (Tabelle 12).

ET-1 hemmt die Reninfreisetzung an isolierten Rattennieren (Scholz et al. 1995) und eine  $ET_A$ -Rezeptorblockade kann die Reninfreisetzung an wachen Hunden von 0,4 auf 0,8 ngAngII/ml/h nach 1,5 h stimulieren, wobei ein minimaler Abfall des MAP die Ursache für eine druckabhängige Reninfreisetzung sein kann (Berthold et al. 1999). In unseren Protokollen an wachen und an allen anästhesierten Hunden blieb die PRA bei  $ET_A$ -Rezeptorblockade im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert. In beiden Situationen unterschied sich der MAP nicht zwischen den Kontrollen und den  $ET_A$ -blockierten Hunden. Nach dem Blutentzug (60min) war der MAP bei den Isofluran/Lachgas anästhesierten Hunden niedriger als in der Kontrollgruppe (49 vs. 56mmHg), was eine stimulierende Wirkung auf die Reninfreisetzung hatte (Tabelle 10). Wahrscheinlich ist die Abnahme des renalen Perfusionsdrucks die Ursache, aber auch eine direkte Wirkung des  $ET_A$ -Rezeptorantagonisten an den juxtaglomerulären Zellen wird diskutiert (Berthold et al. 1999). In den beiden anderen Narkoseprotokollen fiel der MAP nach Hämorrhagie nicht ab, und die PRA stieg demzufolge nicht an. Die Änderungen der PRA spiegeln sich auch in den AngII Plasmakonzentrationen wieder. So unterschieden sich die Plasmaspiegel bei wachen Hunden während des gesamten Versuchsverlaufes nicht von der Kontrollgruppe. Während Isofluran/Lachgas Narkose zeigten sich 60 min nach

Hämorrhagie bei ET<sub>A</sub>-Blockade und auch nach Retransfusion erhöhte AngII Plasmaspiegel (Tabelle 11) im Vergleich zur Kontrolle, was in der anderen beiden Narkoseregime nicht nachweisbar war.

ET-1 kann die Freisetzung von Aldosteron stimulieren, dieser Mechanismus ist durch ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hemmbar (Rossi et al. 1997, Boemke et al. 2001). Diesen Effekt konnten wir weder an wachen noch an anästhesierten Hunden nachweisen. So scheint die Stimulation des gesamten RAAS unter Narkose eine übergeordnete Rolle gegenüber der Wirkung der ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade zu spielen. Der intakte Organismus aktiviert auch hier, wie in der Kontrollgruppe, die hormonellen Gegenregulationsmechanismen bei Anästhetika-bedingtem Blutdruckabfall. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade bezüglich seines Einflusses auf das RAAS an wachen und anästhesierten Hunden eine untergeordnete Rolle spielt.

Angiotensin II verstärkt die Freisetzung von Noradrenalin (NA) aus den sympathischen Nervenenden durch die Aktivierung von präsynaptischen AT<sub>1</sub>-Rezeptoren. Losartan kann den AngII vermittelten Anstieg der NA Synthese, Freisetzung und Wiederaufnahme hemmen (Kimura et al. 1992, Kaschina und Unger 2003, Jezova et al. 2003). In der vorliegenden Studie konnte diese Wirkung unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade oder Doppelblockade weder an wachen noch an narkotisierten Hunden oder nach akutem Blutverlust nachgewiesen werden. Im Gegenteil, es kam zu einem deutlichen Anstieg der Noradrenalin- und Adrenalinkonzentrationen bereits 5 min nach Hämorrhagie, was sich bis 60 min nach Hämorrhagie fortsetzte. Das steht im Gegensatz zu Ergebnisse von Kimura et al. 1992, die eine Hemmung der Katecholaminfreisetzung nach Hämorrhagie und gleichzeitiger ACE Blockade an anästhesierten Hunden zeigten. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. So könnten der höhere MAP (50mmHg) und die Hemmung des Bradykininabbaus (ACE Hemmung) bei Kimura et al. eine Ursache sein. Zum einen hat der MAP in unseren Versuchen während Isofluran/Lachgas Narkose (30-35mmHg) eine starke Adrenalinfreisetzung aus der Nebenniere induziert. Desweiteren kann Bradykinin die NA Freisetzung sowohl verstärken als auch, wie z.B. am Herzen, inhibieren, wie u.a. Cox et al. 2000 an isolierten Vorhöfen (Maus) zeigen konnten.



Es ist bekannt, dass ET-1 die Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere durch eine direkte Wirkung an den chromaffinen Zellen stimuliert. Dieser Effekt kann durch Gabe eines ET<sub>A</sub>-Antagonisten abgeschwächt (Yamaguchi 1997) bzw. gehemmt werden (Nagayama et al. 2000). So werden bei Patienten, die intravenös einen unspezifischen ET-Antagonisten erhalten, verminderte Adrenalin Spiegel im Plasma gemessen (Schalcher et al. 2001). Auch bei Pentobarbital-anästhesierten Hunden zeigte sich nach ET<sub>A</sub>-Blockade eine verminderte und nach ET<sub>B</sub>-Blockade eine vermehrte Katecholaminfreisetzung (Hosokawa et al. 2000, Nagayama et al. 2000), wobei dieser Effekt sowohl durch exogenes als auch endogenes Endothelin-1 vermittelt wurde. Möglicherweise kommt es bei isolierter ET<sub>A</sub>-Blockade zu einer Stimulation der ET<sub>B</sub>-Rezeptoren durch endogenes Endothelin, wodurch die Abnahme der Katecholaminfreisetzung vermittelt wird. Unter Ruhebedingungen können wir diesen Effekt nicht nachweisen. Die Ausgangswerte der Katecholamine unterschieden sich zwischen den Kontrolltieren und den ET<sub>A</sub> blockierten Tieren nicht (Tabelle 13, Tabelle 14). Bemerkenswert war, dass sich im Protokoll 3 (wache Hunde) die Katecholaminantwort auf die Hämorrhagie umkehrt im Vergleich zur Kontrolle (Protokoll 1), d.h., die Plasmanoradrenalin Konzentration stieg an, während die Adrenalin Konzentration konstant blieb. Aus der Nebenniere werden 80% Adrenalin und 20% Noradrenalin freigesetzt. Durch die Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren scheint nach Hämorrhagie die Adrenalinfreisetzung aus der Nebennierenschale gehemmt zu sein. Als Alternative kann Noradrenalin aus den peripheren Nervenenden freigesetzt werden und in der vorliegenden Situation die führende Rolle als endogener Vasokonstriktor übernehmen. Diese These wird durch Ergebnisse von Nakamura et al. (2003) unterstützt, die an sympathischen Nervenenden im Rattenmagen, die mit ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren ausgestattet sind, eine ET-1 vermittelte Hemmung der Noradrenalinfreisetzung nachwies. Diese Hemmung der Noradrenalinfreisetzung wurde durch ET<sub>A</sub>-Blockade aufgehoben. Somit könnte die Noradrenalinfreisetzung aus den peripheren Nervenenden unter ET<sub>A</sub>-Blockade erleichtert sein.

Diese Umkehr der Katecholaminantwort beim wachen Hund liess sich unter allen drei Narkoseregimen bei gleichzeitiger ET<sub>A</sub>-Blockade nicht mehr nachweisen. Sowohl die leichte Abnahme der Katecholamin Konzentrationen unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanyl Narkose als Zeichen der Sympathikushemmung (Seagard et al. 1983) als auch der starke Anstieg der Adrenalin Konzentration nach akutem

Blutverlust wurden durch die ET<sub>A</sub>-Blockade nicht beeinflusst. Und auch der Anstieg beider Katecholamine während Xenon/Remifentanil Narkose wurde durch die ET<sub>A</sub>-Blockade nicht verändert. Interessant ist jedoch, dass unter Narkose der Anstieg der NoradrenalinKonzentration nach Hämorrhagie bereits nach fünf Minuten nachweisbar war, während dies in den Kontrollprotokollen erst nach 60 Minuten der Fall war. So dass hier erneut die Freisetzung von Noradrenalin aus den peripheren Nervenenden als alternativer Weg möglich erscheint.

Angiotensin II kann die Freisetzung von ADH aus der Hypophyse stimulieren, Losartan hemmt diesen Mechanismus (Review Culman et al. 2002). Bei wachen Hunden war dieser Effekt nicht messbar, da die Ausgangswerte sehr niedrig sind. Unter allen drei Narkoseregimen und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade stiegen die ADH Konzentrationen deutlich an (Tabelle 15), so dass der o.g. Mechanismus eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Die ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade hatte unter Wachbedingungen oder unter Narkose keinen Einfluss auf die ADH Freisetzung, unter Doppelblockade war die Freisetzung von ADH während Narkose jedoch am stärksten.

Kurz nach dem Blutverlust stieg sowohl unter Wachbedingungen als auch unter verschiedenen Anästhesiebedingungen bei gleichzeitiger AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade die ADH Konzentration stark an, was die kurzfristige vasopressorische Bedeutung von ADH unterstützt. Im Isofluran/Lachgas Protokoll und AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade stieg die ADH Konzentration auch noch 60 min nach Hämorrhagie weiter an. So scheint in dieser Situation ein mittelfristiger Bedarf an alternativen endogenen Vasopressoren zu bestehen, wenn der AT<sub>1</sub>-Rezeptor durch die Blockade funktionsuntüchtig ist. Das unterstreicht die Ergebnisse von Wall et al. (1997), die eine ADH Freisetzung bei Hypovolämie beobachteten und eine Blockade der V<sub>1</sub>-Rezeptoren den Abfall des Blutdruckes noch verstärkt, obwohl alternative Vasopressoren (AngII, Katecholamine) aktiviert werden. Ist jedoch das RAS blockiert, erlangt die ADH Wirkung einen noch höheren Stellenwert. Das wird von Daten an anästhesierten Ratten (Ullman 1999) unterstützt, die zeigen, dass die Blockade des RAAS zu Blutdruckabfällen führt, während andererseits eine Blockade des Vasopressins hämodynamisch erst zum Tragen kommt, wenn auch der Sympathikus und/oder das RAAS blockiert sind. In den Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Protokollen bleibt dieser weitere Anstieg der ADH Freisetzung 60min nach Hämorrhagie aus. Hier ist der MAP nach Blutentzug auch weniger stark bzw. gar

nicht abgefallen, was den Bedarf an Vasopressin zur Blutdruckregulation zu reduzieren scheint.

Vasopressin als starker Vasokonstriktor wurde 5 min nach Hämorrhagie bei gleichzeitiger ET<sub>A</sub>-Blockade sowohl bei wachen Hunden als auch bei den verschiedenen Narkoseeregimen in höheren Konzentrationen gemessen (Tabelle 15), als in der Kontrolle oder bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade, wobei eine statistische Signifikanz nicht erreicht wurde. Eine direkte Interaktion von Vasopressin und ET-Rezeptoren ist vorstellbar (Nakamoto et al. 1991). Niedrigdosiertes ET-1 senkt in dieser Studie den MAP und die ADH Konzentration, hochdosiertes ET-1 erhöht beide Parameter. In der vorliegenden Untersuchung ist ein direkter Effekt aufgrund der relativ niedrigen Plasmaspiegel unwahrscheinlich. Es ist vorstellbar, dass durch die ET<sub>A</sub>-Blockade der MAP zwar nicht messbar beeinträchtigt ist, aber alle wichtigen vasokonstriktorisches Hormone (AngII, Katecholamine) und hier vor allem Vasopressin benötigt und ausgeschüttet werden, um einem weiteren Abfall des MAP entgegenzuwirken. An dieser Stelle wäre es interessant, die Vasopressinrezeptoren gleichzeitig zu blockieren, um den Stellenwert evaluieren zu können. Dies ist in Anschlussstudien geplant.

Die Vasopressinkonzentration waren unter Doppelblockade bei allen getesteten Narkoseregimen am höchsten (Tabelle 15). Diese Tendenz setzte sich auch nach Hämorrhagie fort, so dass hier eine additive Wirkung der beiden Rezeptorblockaden zu verzeichnen ist. Der Grund dürfte darin zu sehen sein, dass der MAP und SVR in den Protokollen mit Doppelblockade am geringsten waren.

Endothelin-1 selbst - als ein weiterer Vasokonstriktor - blieb zwar unter Anästhesiebedingungen und AT<sub>1</sub>-Blockade unverändert, stieg jedoch 60 min nach Blutverlust in allen Protokollen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade an (Tabelle 16). Auch wenn, wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, die Plasmakonzentration von Endothelin nur mit Einschränkungen die Aktivität des Hormons widerspiegelt, so legt dieser Anstieg dennoch die Schlussfolgerung nahe, dass Endothelin-1 zur mittelfristigen Blutdruckstabilisierung beiträgt.

Bei Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren konnten wir in allen vier Protokollen erhöhte ET-1 Plasmaspiegel messen (Tabelle 16). Das stimmt mit Beobachtungen bei Hunden, aber auch bei Menschen überein. Hier fanden sich nach oraler Gabe von ABT-627

erhöhte ET-1 Plasmaspiegel (Verhaar et al. 2000). Dies kann zum einen auf eine vermehrte ET-1 Sekretion durch ein fehlendes negatives Feedback, aber auch auf einer Verdrängung des ET-1 vom Rezeptor durch den Rezeptorantagonisten zurückzuführen sein. Bei hoher Dosierung eines ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten kann zudem der ET<sub>B</sub>-Rezeptor partiell blockiert sein. Der ET<sub>B</sub>-Rezeptor gilt als Clearance Rezeptor in der Lunge (Dupuis et al. 1996). Seine Funktion wird durch den ET-Antagonisten eingeschränkt.

60 min nach Hämorrhagie lässt sich in der vorliegenden Untersuchung sowohl in den Kontrollen als auch in den Protokollen mit ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade ein Anstieg der ET-1 Konzentration nachweisen, bei den wachen Tieren ist der Anstieg in beiden Protokollen etwa gleich stark ausgeprägt (0,2 vs. 0,6 pg/ml). Bei Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose verdoppelt sich die ET-1 Konzentration in den ET<sub>A</sub>-Blockade Protokollen (1,5/1,4 pg/ml (Kontrolle) vs. 3,0/2,9 pg/ml) nach Hämorrhagie. Dies kann durch einen additiven Effekt aufgrund eines höheren Bedarfs an Vasokonstriktoren zusammen mit einem fehlenden negativen Feedback verursacht sei. Durch die erhöhten ET-1 Spiegel könnten 60 min nach Hämorrhagie die ET<sub>B</sub>-Rezeptoren aktiviert sein und eine Vasodilatation hervorrufen, die sich in einem um 7 mmHg niedrigeren MAP im Vergleich zur Kontrolle äußerte.

Unter Xenon/Remifentanil Narkose und ET<sub>A</sub>-Blockade sind entsprechend den anderen Narkoseversuchen die Ausgangswerte der ET-1 Werte erhöht.

Interessanterweise gibt es jedoch nach Hämorrhagie keinen Anstieg der ET-1 Plasmaspiegel. Entweder besteht kein Bedarf an Endothelinen oder durch die hohen Katecholaminspiegel wird die Freisetzung von Endothelin gehemmt.

Die Plasmaendothelinkonzentration (Tabelle 16) bei Rezeptordoppelblockade entsprach unter Wach- und Narkosebedingungen der alleinigen ET<sub>A</sub>-Blockade. Eine Stunde nach akutem Blutverlust war der Anstieg der ET-1 Konzentration unter Isofluran/Remifentanil und Xenon/Remifentanil Narkose unter Doppelblockade stärker ausgeprägt als unter ET<sub>A</sub>-Einzelblockade und nach Retransfusion war die ET-1-Konzentration höher unter Doppelblockade als unter ET<sub>A</sub>-Einzelblockade in allen Narkoseprotokollen. So scheint dem Endothelin bei schwerer Hypotension eine Rolle als mittelfristiger Blutdruckmodulator zuzukommen, wobei die Doppelblockade durch die ausgeprägte Hypotension einen additiven Effekt auf die ET-Freisetzung hat.

### **5.3 Nierenfunktion während Hämorrhagie und Retransfusion mit und ohne Angiotensin II und/oder Endothelin-A Rezeptorblockade an wachen und anästhesierten Hunden**

An **wachen** Hunden nahm die Urinausscheidung nach hypotensiver Hämorrhagie um 56% ab, wohingegen die GFR unverändert blieb. Das stimmt mit anderen Versuchen an wachen Hunden überein (Nelson und Osborn 1993). Die untere renale Autoregulationsschwelle für die GFR liegt bei Hunden bei ca. 80 mmHg (Kirchheim et al. 1987), wohingegen der RBF bis zu einem Druck von 65 mmHg autoreguliert wird. Unterhalb dieser Schwelle ist der Filtrationsdruck dann vom MAP linear abhängig. Dennoch blieb die GFR (berechnet anhand der exogenen Kreatininclearance) in unseren Versuchen konstant, wenn der MAP nach Blutentzug auf 70 mmHg abfiel. Bei sinkenden renalen Perfusionsdrücken mit verminderter Filtration von Natrium und Chlorid wird zum einen der Macula densa Mechanismus und zum anderen der Barorezeptormechanismus aktiviert. Beide führen zur vermehrten AngII Produktion, was eine Konstriktion der efferenten Arteriole bewirkt. Das heißt, hier wird die GFR aufrechterhalten, offensichtlich aber mehr Flüssigkeit tubulär rückresorbiert, um dem Volumenmangel entgegenzuwirken. Das kann durch die hohen AngII Konzentrationen vermittelt werden, die eine Natrium- und Wasserretention direkt (Stimulation der Natriumreabsorption im proximalen Tubulus und Veränderung der peritubulären Kapillardrücke) und indirekt (Stimulation der Aldosteronkonzentration) fördern.

Die Natriumausscheidung und die fraktionelle Natriumexkretion änderten sich nach Hämorrhagie nicht messbar (Tabelle 37, Tabelle 39), die Kaliumausscheidung stieg jedoch an, was durch die erhöhten Aldosteronspiegel erklärt werden kann. Trotzdem sank die Urinosmolarität nach Hämorrhagie leicht (Tabelle 40), gleichzeitig nahm die Plasmaosmolarität (Tabelle 20) ab. Dem zugrunde liegt ein Flüssigkeitsshift von interstitiell nach intravasal, der bei Hunden nachgewiesen werden konnte (Rothe und Drees 1976) und der einen geringen positiven Volumeneffekt und einen Verdünnungseffekt hervorrufen kann, der sich in den verminderten Plasmaosmolaritäten widerspiegelt. Normalerweise würde eine Abnahme der Plasmaosmolarität eine Abnahme der ADH Konzentrationen bewirken (Bourque und Oliet 97). Hier überwiegt jedoch der Stimulus der Hypotension gegenüber der Hemmung durch die Abnahme der Osmolarität.

Nach Retransfusion stiegen die Urinausscheidung und die GFR leicht und die Natrium- und Kaliumausscheidung deutlich über das prähämorrhagische Niveau an. Durch die rasche Retransfusion entstand die Notwendigkeit, die erhöhte kardiale Vorlast und den Anstieg des Drucks im rechten Vorhof zu reduzieren. Dies kann unter anderem durch den Abfall des ADH vermittelt werden (Kaczmarczyk et al. 1983) und erklärt die gesteigerte Wasser- und Elektrolytausscheidung. Die Unterschiede im Zeitverlauf zwischen den einzelnen Parametern ( $UV$ ,  $GFR$ ,  $U_{NaV}$ ,  $U_{KV}$ ) könnte durch eine unterschiedliche zeitliche Dynamik bei der Regulation verursacht sein. Den unterschiedliche Zeitverlauf des „overshoot“ für verschiedene Ausscheidungsparameter nach Ausgleich einer milden Hämorrhagie beschrieben Stulak et al. (2000). Sie führten dieses Phänomen allerdings auf die verschiedenen Volumenersatzmittel zurück.

Die **Narkose** allein kann die Ausscheidungsrate von Wasser, Natrium und Kalium bereits herabsetzen. So vermindert Isofluran bei Patienten das Harnvolumen bei gleichzeitiger Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (Malhotra und Diwan 2000). Wir konnten an den Hunden zeigen, dass unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose die Urinausscheidung um 76% bzw. 73% abnahm und die GFR um 50% bzw. 25%, was auf die Abnahme des MAP auf 65 mmHg zurückzuführen war. Die Autoregulationsschwelle der GFR (80mmHg) und der Reninausschüttung (95 mmHg) (Kirchheim et al. 1987) war deutlich unterschritten. Bei Xenon/Remifentanil Narkose blieb der MAP konstant, aber das HZV nahm deutlich ab. Auch hier fielen das Harnvolumen und die GFR deutlich ab. So können wir spekulieren, dass durch die erhöhten Vasopressin, Angiotensin II und Aldosteronkonzentrationen während der verschiedenen Anästhesieregime die Wasserausscheidung, die Natriumausscheidung sowie die Urinosmolarität vermindert war (Tabelle 37, Tabelle 40). Aufgrund der niedrigeren Filtration unter Xenon/Remifentanil Narkose war auch die Kaliumausscheidung deutlich reduziert und der stimulierende Effekt des Aldosterons auf die tubuläre Kaliumausscheidung kam nicht zum Tragen. Der verminderte Blutfluss bei Xenonnarkose scheint somit eine ähnlich einschränkende Wirkung auf die renale Funktion haben, wie ein verminderter Blutdruck.

Nach hypotensiver Hämorrhagie unter Isofluran/Lachgas Narkose war die Urinausscheidung deutlich reduziert. Das Harnvolumen ging fast auf Null zurück und

die GFR sank nochmals um 50% im Vergleich zur Narkose allein (Tabelle 36, Tabelle 41). Dieser Effekt war unter Isofluran/Remifentanil Narkose geringer ausgeprägt. Die Schwere der Hypotension und der damit verminderte renale Blutfluss scheinen hierbei die bestimmenden Faktoren zu sein.

Nach Retransfusion stiegen in den Kontrollprotokollen (Iso/N<sub>2</sub>O, Iso/Remi und Xe/Remi) die Urinausscheidung und die GFR über das prähämorrhagische Niveau hinaus an (Tabelle 41). Durch die Retransfusion stieg ausserdem der MAP über das prähämorrhagische Niveau hinaus an, gleichzeitig sanken die Plasmakonzentrationen der Wasser- und Natrium- retinierenden Hormone (AngII, ADH, Aldosteron), ähnlich wie bei den wachen Hunden (s.o.). Interessanterweise kehrte sich hier der Effekt im Vergleich zu den wachen Hunden um, die GFR stieg weniger stark an als die Urinausscheidung. Möglicherweise kommt hier die Narkosewirkung zum Tragen, durch welche die GFR per se eingeschränkt war. Die Filtrationsleistung war aufgrund der höheren AngII Spiegel (41 pg/ml unter Isofluran/Lachgas Narkose, 10 pg/ml bei den wachen Hunden 60 min nach Retransfusion) weiterhin reduziert, und der Stimulus für die Flüssigkeitsrückresorption im Tubulussystem im Sinne einer Volumenerhaltung (niedrige ADH Spiegel) schien innerhalb einer Stunde nach Retransfusion abgenommen zu haben.

### **AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade**

An den wachen Tieren zeigte sich in allen Protokollen eine deutlich höhere Urinausscheidung bei Losartaninfusion im Vergleich zu den jeweiligen Kontrolltieren, wohingegen die glomeruläre Filtrationsrate, die Natrium- und Kaliumausscheidung unverändert blieb. Losartan als AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist bewirkt eine 45% Zunahme des renalen Blutflusses (RBF) an Rattennieren, die GFR bleibt dabei unverändert (u.a. Treeck et al. 2002). Die Autoren schlussfolgern, dass Losartan zu einer postglomerulären Dilatation führt, die im inneren Anteil der Rinde ausgeprägter ist als im äußeren Anteil. Der glomeruläre Kapillardruck wird jedoch konstant gehalten, indem der pre- und postglomeruläre Widerstand ausbalanciert wird. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Beobachtungen an wachen Hunden, bei denen unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade eine Zunahme der Diurese, Natriurese und der fraktionellen Natriumexkretion nach zwei Stunden beschrieben worden ist (Andersen et al. 2002). Möglicherweise war in der 30 bzw. 60 min Beobachtungsphase die

renale Wirkung des Losartan in unseren Versuchen noch nicht ausgeprägt und äußerte sich erst in der Retransfusionsphase bei den wachen Hunden mit einer im Vergleich zur Kontrollgruppe verstärkten Urin-, Natrium und Kaliumausscheidung. Die Analyse der renalen Parameter sind unter Anästhesiebedingungen erschwert. Durch den Abfall des MAP während Isofluran/Lachgas Narkose nahmen die Urin- und Elektrolytausscheidung stark ab. Es ist bekannt, dass Isoflurannarkose den renalen Blutfluss (RBF) bei Schafen (Ullman et al. 2001a) um 60% reduziert, Losartangabe jedoch eine Zunahme des RBF bewirken kann (Ullman et al. 2001). Der MAP veränderte sich nach Losartangabe in diesen Experimenten nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass die erhöhten Angiotensin II Konzentrationen im Plasma während Isoflurannarkose die Abnahme des RBF herbeiführen und der Rezeptorantagonist die gegenteilige Wirkung hervorruft. Bei Hunden und Katzen unter Isoflurananästhesie (keine Rezeptorblockade) zeigte sich keine Änderung des RBF (Merin et al. 1991). Wir müssen in unseren Versuchen bei der Bewertung der GFR von einer überwiegenden Anästhetikawirkung ausgehen. Die erhöhten Angiotensin II Spiegel waren aufgrund der Rezeptorblockade unwirksam und können die Abnahme der GFR nicht erklären. So bleiben die verminderten Blutdrucke und – flüsse, welche die verminderten GFR im Vergleich zur Kontrolle hervorrufen. Die weiteren Ausscheidungsparameter waren in allen Narkoseprotokollen mit gleichzeitiger AT<sub>1</sub>-Blockade im gleichen Maße wie in der Kontrollgruppe vermindert. Nach Hämorrhagie war die Ausscheidungsfunktion der Niere unabhängig von der Anästhesie oder der AT<sub>1</sub>-Blockade auf ein Minimum reduziert. Erst nach Retransfusion wurde die Losartanwirkung wieder sichtbar. Bei unseren wachen Hunden zeigte sich, wie oben beschrieben, eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Wasser-, Natrium und Kaliumexkretion durch die fehlenden vasokonstriktive Wirkung des Angiotensin II an der afferenten und efferenten Arteriole des Glomerulum. Diese Wirkung war unter Anästhesiebedingungen aufgehoben. Unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose blieb die Wasser-, Natrium- und Kaliumausscheidung auch nach Retransfusion im Niveau deutlich unter der der Kontrollgruppe, was wiederum auf die verminderten MAP Werte zurückgeführt werden könnte. Anders unter Xenon/Remifentanil Narkose, hier erreichte die Wasser- und Elektrolytausscheidung prähämorrhagische Werte, die sich nicht von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Die Aldosteronspiegel waren gleichzeitig etwas niedriger als unter Isofluran/Lachgas Narkose, die ANP Konzentrationen



dagegen unverändert. Vasopressin als weiterer Modulator der Nierenfunktion war sogar tendenziell höher als bei den anderen Narkoseverfahren. Somit scheinen die hormonellen Faktoren nur einen nicht messbaren, modulierenden Effekt auf die Ausscheidungsparameter nach Retransfusion unter Xenonnarkose zu haben und der stabile MAP die Nierenfunktion hauptsächlich zu bestimmen.

### **ET<sub>A</sub>-Rezeptorblockade**

Endothelin-1 beeinflusst die Wasser- und Natriumausscheidung der Niere. ET-1 wird in kultivierten Zellen gebildet, die aus dem Tubulussystem, dem Mesangium, dem glomerulären Endothel und aus dem Interstitium entnommen wurden. Bei immunhistochemischer Analyse zeigte sich eine vermehrte ET-1 Aktivität in der Medulla im Vergleich zum Kortex (Pollock 2001). Die Endothelinrezeptoren liegen nahe dem Synthesort, wie z. B. in der inneren Medulla. ET<sub>A</sub>-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich an Gefäßstrukturen, ET<sub>B</sub>-Rezeptoren dagegen vor allem an Tubuluszellen (Review Pollock 2001). So kann ET-1 als Vasokonstriktor durch die Stimulation der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren an den pre- und postglomerulären Gefäße den renalen Blutfluss und die GFR vermindern. Es gibt zudem Hinweise, dass ET<sub>A</sub>-Rezeptorantagonisten die Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe durch die Hemmung der Vasokonstriktion der afferenten und efferenten Arteriole verbessern, bzw. den renalen Blutfluss aufrechterhalten (Pollock et al. 1997). In unseren Versuchen an wachen Hunden schienen diese Mechanismen eine untergeordnete Rolle zu spielen, wie schon in den Versuchen von Boemke et al. (2001) gezeigt werden konnte. Die Wasser-, Natrium- und Kaliumausscheidung und die GFR unterschieden sich nicht zwischen der Kontrolle und den ET<sub>A</sub> blockierten Hunden (Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 41). Auch die deutliche Abnahme aller Ausscheidungsparameter nach Hämorrhagie war in diesen beiden Gruppen gleich (Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38). Nach Retransfusion zeigte sich jedoch unter ET<sub>A</sub>-Blockade eine Zunahme der Wasser-, Natrium- und Kaliumausscheidung bei unverändert verminderter GFR (Tabelle 41). Dies ist möglicherweise auf die erhöhte ET-1 Plasmakonzentration (Tabelle 16) zurückzuführen, die an den ET<sub>A</sub>-Rezeptoren durch die Blockade nicht wirksam werden konnte, aber die durch die Stimulation der ET<sub>B</sub>-Rezeptoren am tubulären Epithel die Natrium- und Wasserausscheidung fördern könnte (Pollock 2001). Dieser Mechanismus wurde an anästhesierten Ratten nachgewiesen, wobei sowohl eine ET<sub>B</sub>-Rezeptorblockade als auch eine NO

Synthasehemmung die diuretische und natriuretische Wirkung von ET-1 hemmen kann, was auf einen kombinierten ET<sub>B</sub>/NO Mechanismus rückschließen lässt (Hoffman et al. 2000). Die diuretischen und natriuretischen Effekte waren unter Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanyl Narkose in unseren Versuchen trotz erhöhter ET-1 Spiegel nicht mehr nachweisbar, was auf die ohnehin eingeschränkte Nierenfunktion unter Narkose durch die Abnahme des MAP und damit des renalen Perfusionsdrucks zurückgeführt werden kann. Das entspricht Ergebnissen von Cernacek et al. (1998), die bei intrarenaler Infusion eines ET<sub>A</sub>-Antagonisten an anästhesierten Hunden keine renale Funktionsänderung nachweisen konnten, jedoch bei wachen Ratten unabhängig vom Blutdruck eine verminderte Wasser- und Natriumausscheidung fanden. Diese Diskrepanz lässt sich aber auch auf die Rezeptorverteilung bei verschiedenen Spezies zurückführen.

### **Doppelblockade**

Das Harnvolumen war unter Doppelblockade in allen Protokollen während der Wachphase höher als in der Kontrolle (Tabelle 36). Alle anderen Nierenfunktionsparameter unterschieden sich nicht. Allein durch die Allgemeinanästhesie waren die Wasser- und Elektrolytausscheidung und die GFR deutlich beeinträchtigt. Die von anderen Autoren z.B. an hypertensiven Ratten beschriebene Verbesserung der Nierenfunktion (GFR) unter Doppelblockade (Pollock et al. 2000) konnten wir sowohl unter Wachbedingungen als auch unter Narkosebedingungen nicht nachweisen.

Eine mögliche renale Interaktion von Endothelin und Angiotensin konnte bei AngII Infusion nachgewiesen werden, wobei die renale Vasokonstriktion durch ET-Blockade abgeschwächt wurde. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass der AngII Effekt an den Nierengefäßen partiell Endothelin-vermittelt sein kann (Riggleman et al. 2001).

Nach Hämorrhagie und Doppelblockade waren die Urinausscheidung und die GFR unabhängig vom Narkoseregime auf ein Minimum reduziert, ähnlich wie bei alleiniger AT<sub>1</sub> Rezeptorblockade. Nach Retransfusion war die Erholung der Nierenfunktion bei Doppelblockade am schlechtesten unabhängig von Narkoseregime.

## 5.4 Änderungen des Säure-Basen Haushaltes und des Sauerstoffverbrauches während Allgemeinanästhesie und nach Hämorrhagie

Das Sauerstoffangebot (Tabelle 32) (Produkt aus HZV und Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut) und der Sauerstoffverbrauch (Tabelle 34) (Produkt aus HZV und arterio-venöser Sauerstoffdifferenz) nahmen während aller Narkoseformen im Vergleich zum Wachzustand aufgrund des Abfalls des HZVs ab. Dies entspricht früheren Untersuchungen u.a. an Isofluran anästhesierten Hunden (Weiskopf et al. 1981) und Xenon anästhesierten Hunden (Picker et al. 2002), die zeigten, dass mit steigender Anästhesietiefe Sauerstoffverbrauch und HZV parallel abnehmen. Dies wird mehr auf einen reduzierten Ganzkörpermetabolismus zurückgeführt als auf eine direkte Nebenwirkung der Anästhetika (Scheeren et al. 1999). Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz (Tabelle 33) (Differenz zwischen arteriellem und gemischt-venösen Sauerstoffgehalt) stieg nur während der Xenonnarkose um das Doppelte an. In der Studie von Picker et al. (2002) zeigte sich bei reiner Xenonnarkose eine etwas höhere  $avDO_2$  im Vergleich zu einer reinen Isoflurannarkose, wobei in dieser Studie das HZV unter Isofluran niedriger war als unter Xenon. Es wurde jedoch nur Xenon verwendet, so dass die Hunde unter Umständen nicht in ausreichend tiefer Narkose waren und damit der HZV-senkende Effekt des Xenon nicht zum Tragen kam. Desweiteren messen Picker et al. (2002) einen erhöhten Sauerstoffverbrauch bei Verwendung von Xenon bei Zumischung zu Isofluran, so dass dann die Narkosetiefe ausreichend ist. Dieser erhöhte Sauerstoffverbrauch lässt sich auch unter Sympathikusblockade messen, so dass eine erhöhter Metabolismus die Ursache zu sein scheint (Picker et al. 2002). In unserer Untersuchung stieg die  $VO_2$  (Produkt aus HZV und  $avDO_2$ ) nicht an. Das HZV fiel unter Xenon/Remifentanil Narkose um 61% ab, die  $avDO_2$  stieg jedoch um 109%. So kam es auch in der vorliegenden Untersuchung zu einer erhöhten peripheren Sauerstoffausschöpfung (erhöhte  $avDO_2$ ) unter Xenonnarkose. Da das HZV jedoch unter Xenon niedriger als unter Isoflurannarkose war, ergab sich rechnerisch ein gleich großer Sauerstoffverbrauch in allen Narkoseprotokollen.

Ein hämorrhagischer Schock geht mit Gewebeminderperfusion einher. Die daraus resultierende zellulärer Hypoxie führt unter anderem zur anaeroben Glykolyse, zum Laktatanstieg und letztlich zu einer metabolischen Azidose. In unseren Experimenten spiegeln sich diese Änderungen in einem post-hämorrhagischen Abfall des

arteriellen (Tabelle 24) und gemischt-venösen pH (Tabelle 31), des base-excess (Tabelle 25) und des Standardbikarbonates (Tabelle 26) in allen Protokollen wieder. Das erklärt sich durch die Abnahme der peripheren Gewebepfusion (Abfall von MAP und CO und Anstieg des SVR) und die daraus resultierende erhöhte Aktivität von anaeroben, energie-produzierenden Systemen und durch eine zeitgleiche verminderte Aktivität der aeroben Energiesysteme (leichter Anstieg des Plasmalaktates nach Blutentzug in allen Gruppen mit Isofluran/Lachgas Narkose). Unter Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil Narkose trat kein Anstieg des Plasmalaktats auf, was bei gleichermaßen vermindertem HZV auf den unveränderten MAP unter Xenonnarkose und den weniger starken Abfall des MAP unter Isofluran/Remifentanil Narkose zurückgeführt werden könnte.

In diesem Zusammenhang sollten auch die Veränderungen der Plasmaelektrolyte betrachtet werden. Die metabolische Azidose ging in den Isofluran/Lachgas Versuchen mit einer signifikanten Hyperkaliämie (Tabelle 19) einher, die auf einen Austausch von  $K^+/H^+$  Ionen von intra- nach extrazellulär zurückzuführen ist (u.a. Bia und DeFronzo 1981). Zeitgleich waren die Plasmanatriumkonzentration (Tabelle 18) und die Plasmaosmolarität (Tabelle 20) vermindert, was auf der Flüssigkeitsverschiebung von extra- nach intravasal beruhte und einen der zugrundeliegenden Kompensationsmechanismen nach akutem Blutverlust darstellt. Eine Gewebhypoxie während eines hämorrhagischen Schocks ist organabhängig (Ba et al. 2000). Normalerweise ist der Sauerstoffverbrauch durch die metabolische Gewebeaktivität determiniert und unabhängig vom Sauerstoffangebot. Kommt es aber zu einer kritischen Abnahme des Sauerstoffangebots nimmt der Sauerstoffverbrauch linear mit dem Angebot ab. In unseren anästhesierten Hunden konnten wir in allen Protokollen zeigen, dass das Sauerstoffangebot unabhängig vom Sauerstoffverbrauch ist. Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) sank nach Hämorrhagie im Isofluran/Lachgas Protokoll vor allem aufgrund der Abnahme des HZV, bei dem bereits prä-hämorrhagische verminderten HZV im Isofluran/Remifentanil und im Xenon/Remifentanil Protokoll blieb das Sauerstoffangebot unverändert (Tabelle 32). Der Hb als weiterer Hauptparameter der  $DO_2$  blieb in unseren Experimenten aufgrund der Speicherkapazität der Hundemilz (s. Methodendiskussion) konstant. Der Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) blieb nach hämorrhagischem Schock in allen Protokollen unverändert, wobei zum Teil eine erhöhte periphere Sauerstoffausschöpfung (Zunahme der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, Tabelle

33) sowohl an den wachen als auch an den anästhesierten Tieren messbar war. Das heißt, der u.a. von Van der Linden an Isofluran anästhesierten Hunden evaluierte kritische Punkt des Sauerstoffangebotes ( $9 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), ab dem  $\text{DO}_2$  und  $\text{VO}_2$  parallel abnehmen, war in unseren Versuchen noch nicht erreicht ( $11\text{-}13 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) und damit die Gewebhypoxie wahrscheinlich deutlich geringer. Ein weiterer Hinweis für die Schwere der Gewebhypoxie wäre die Stärke des Anstiegs des gemischt-venösen  $\text{PCO}_2$  und der Abfall der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung, den wir ihn in unseren Versuchen nach Hämorrhagie nur in geringem Umfang beobachten konnten (Tabelle 29, Tabelle 30). Der Anstieg des gemischt-venösen  $\text{PCO}_2$  ist zum einen auf den verminderten Blutfluss und damit verminderten Abtransport zurückzuführen, aber auch als Zeichen der Hypoxie zu werten, da intrazellulär durch den Abbau von ATP zu ADP vermehrt Wasserstoffionen anfallen, die durch Bikarbonat gepuffert werden müssen und damit  $\text{CO}_2$  vermehrt gebildet wird (u.a. Van der Linden et al. 1995).

An den wachen Hunden zeigte sich nach Hämorrhagie eine kompensierte metabolische Azidose, die sich in einer Abnahme des Standardbikarbonates und des Basenüberschusses äußerte. Interessant ist, dass die metabolische Komponente der Säure-Basen Haushaltsstörung nach Hämorrhagie, messbar als negativerer Basenüberschuss (Tabelle 25) in allen Protokollen (wach und Anästhesie) gleich war, aber der pH in den Anästhesieprotokollen deutlich azidotischer war (Tabelle 24). Dies war auf die respiratorische Kompensation der wachen Hunde (vermindertes  $\text{P}_a\text{CO}_2$ , Tabelle 23) zurückzuführen. Zudem fiel der pH bereits in der Anästhesieperiode leicht ab. Die Differenzen zwischen wachen und anästhesierten Tieren konnten u.a. Alfaro et al. 1999 an Ratten aufzeigen. Sie beschrieben eine eingeschränkte Toleranz des Säure-Basen-Gleichgewichtes nach unterschiedlich schwerer Hämorrhagie an anästhesierten im Vergleich zu wachen Tieren. Die Änderungen des Säure-Basen Haushaltes und des Sauerstoffmetabolismus sind unabhängig von jeder Rezeptorblockade. Insgesamt kann gesagt werden, dass der Grad der Gewebhypoxie und die daraus resultierende Azidose in allen Protokollen gering ausgeprägt waren.

## **5.5 Methodendiskussion**

### **5.5.1 Tiermodell**

Tierexperimente eröffnen die Möglichkeit, komplexe physiologische Zusammenhänge zu untersuchen, haben aber für den klinischen Alltag oft nur eine eingeschränkte Aussagekraft. So geht zum Beispiel der hämorrhagische Schock beim Patienten nicht nur mit einer Hypotension, sondern häufig auch mit Hypothermie, Hypoxie oder schweren Organverletzungen einher. Diese Situation erschwert auf der einen Seite die Übertragbarkeit der experimentellen Daten auf die klinische Situation, andererseits können aufgrund der hohen Variabilität zwischen den Patienten nur bei sehr hohen Fallzahlen valide Daten erhoben werden, die Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Regulationsmechanismen zulassen. Da diese Regulationsmechanismen unzureichend bekannt sind, wurde für diese Arbeit ein hoch-standardisiertes Tiermodell gewählt.

### **5.5.2 Hämorrhagischer Schock bei Hunden**

In der vorliegenden Arbeit wurden den Hunden 20 ml/kg KG Blut entzogen, was bei einem Gesamtkörperblutvolumen von 80 ml/kg einem Blutverlust von 25% entspricht. Damit wird die sympathoinhibitorische Dekompensationsphase (Phase II) des Volumenmangelschocks, die theoretisch durch einen Abfall des MAP und des SVR und einer Bradykardie gekennzeichnet ist, erreicht. Da die Milz von Hunden eine hohe Blutspeicherfähigkeit hat, kann sie bei akutem Blutverlust entspeichern und wäre damit ein Einflussfaktor bei der Gegenregulation. Andererseits zeigte sich, dass nach Splenektomie nur ein Drittel Blutverlust toleriert wurde im Vergleich zu intakten Tieren (Vatner 1974). In der Literatur werden Hunde bei entsprechenden Experimenten in 50% der Studien splenektomiert. Wir haben bewusst alle Regulationsmechanismen der Tiere in der vorliegenden Studie intakt gelassen. Der Abfall des MAP entspricht unter diesen Bedingungen weitestgehend der Phase II des Volumenmangelschocks, wie sie auch in einer großen Untersuchung an wachen Hunden von Thrasher und Keil (1998) beschrieben wurde (s. Kapitel 5.1.3).

### **5.5.3 Herzzeitvolumenmessung**

Die Genauigkeit der HZV Messung per Thermodilution, wie wir sie in unseren Experimenten verwendet haben, ist bei niedrigen Flussbedingungen kritisch zu betrachten. So ist es möglich, dass durch die schnelle Injektion von kalter Flüssigkeit in den rechten Vorhof das Schlagvolumen durch die Erhöhung der Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus) kurzfristig ansteigen kann. Dies macht sich vor allem bei niedrigen Herzzeitvolumina bemerkbar, wie in einer Studie von Tournadre et al. (1997) an anästhesierten Hunden gezeigt werden konnte. Fazit ist, dass diese Messmethode falsch hohe HZV Werte bei Niedrigflussbedingungen liefern kann. Da wir in unseren Experimenten immer die gleiche Messmethode verwendet haben, können wir diesen systemischen Fehler nicht ausschließen, die Aussage der Änderungen des HZV im Vergleich zwischen den Gruppen sollte dadurch nicht beeinträchtigt sein.

### **5.5.4 Anästhetika zur Einleitung und Erhaltung der Narkose**

Propofol ist ein häufig zur Narkoseeinleitung verwendetes Hypnotikum, welches einen negativ inotropen (Wouters et al. 1995) und damit hypotensiven Effekt hat. Nach der Einleitung mit Propofol (7,5 mg/kg) wird ein Abfall des MAP von 20 mmHg mit einem Minimum nach 5 min an chronisch instrumentierten Hunden beschrieben (Wouters et al. 1995). Bei anschließender Isoflurannarkose fällt der MAP um ca. 30 mmHg bei Hunden (Bufalari et al. 1998). Die additive hypotensive Wirkung zum Isofluran ist nach ca. 30 min nicht mehr nachweisbar. Propofol hat eine Halbwertszeit von 10 min. Deshalb entschieden wir uns, die Anästhesieperiode eine Stunde andauern zu lassen, weil am Ende dieser Periode keine Wirkungen des Propofolbolus auf die Hämodynamik oder die hormonellen Parameter mehr zu erwarten ist.

Viele der in dieser Arbeit zitierten Studien zu hämodynamischen und hormonellen Regulationen nach Hämorrhagie sind zwar an anästhesierten Tieren durchgeführt worden, die Narkose wurde aber relativ oft nur durch Bolusgaben von intravenösen Anästhetika aufrechterhalten worden. Da diese Boli häufig erst nach einer Wachreaktion der zu untersuchenden Tiere gegeben wurde, führte dies zur endogenen Freisetzung von Stresshormonen, u.a. von Katecholaminen. So ist die Wertigkeit dieser Ergebnisse deutlich eingeschränkt. Wir haben uns für eine im anästhesiologischen Alltag übliche kontinuierliche Applikation der Narkosemittel

entschieden. Das Regime Isofluran/Lachgas ist eine sehr kostengünstige und weit verbreitete Variante einer Allgemeinanästhesie, wobei hierzu bereits einige Daten in der Literatur vorliegen. Im Gegensatz zu Xenon, dessen Einführung in die anästhesiologische Praxis bevorsteht. Auswirkungen der Xenonnarkose auf die hormonelle Regulation sowohl unter alleiniger Anästhesie als auch nach Hämorrhagie sind in der Literatur kaum zu finden. Eine Allgemeinanästhesie mit Xenon wird häufig mit Remifentanil – einem kurzwirksamen Opioid – supplementiert. Da auch über die Wirkung des Remifentanil vor allem auf die hormonellen Veränderungen wenig Daten in der Literatur vorliegen, haben wir als drittes Anästhesieprotokoll Isofluran/Remifentanil ausgewählt, um die Effekte des Xenons per se besser herausarbeiten zu können.

Der MAC von Xenon beträgt bei Patienten 50-60% (Goto et al. 2002), bei Hunden ist der MAC theoretisch berechnet 119% (Eger et al. 1965). Bei Schweinen liegt der MAC von Xenon ebenfalls > 100%. Das erschwert die alleinige Untersuchung von Xenon im Tiermodell. Deshalb wird in der Literatur häufig ein Opioid oder auch ein weiteres Hypnotikum zeitgleich verwendet, was wiederum die Diskussion der einzelnen kardiovaskulären Effekte deutlich erschwert. In unseren Experimenten erhielten die Hunde 70% Xenon zur Hypnose, zur Gewährleistung einer ausreichenden Sauerstoffgabe eine  $F_{iO_2}$  von ca. 0,26 und zusätzlich Remifentanil, ein Opioid, welches in der Anästhesie zur balancierten Narkose verwendet wird. Die ausreichende Narkosetiefe wurde, wie im Methodikteil (Kapitel 3.3.2) beschrieben, mittels Schwanzklemme (Eger et al. 1965a) einmal stündlich verifiziert.

## **5.6 Aussichten**

In der vorliegenden Arbeit wurden ausführlich die hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgänge nach akutem Blutverlust beschrieben und interpretiert. Der nächste Schritt wird nun sein, in einem ähnlichen Modell suffiziente Therapiestrategien zu entwickeln: Welche Volumenersatzmittel oder Vasopressoren stellen die optimale Behandlung dar? Soll man sich am Herzeitvolumen oder am Blutdruck orientieren? Denn offensichtlich stellt der Organismus die Aufrechterhaltung des Blutflusses über die des Blutdruckes.