

6 Zusammenfassung

Die hämodynamische Regulation im hämorrhagischen Schock ist abhängig von der Funktion und Interaktion des vegetativen Nervensystems und vasoaktiver Hormone, wie Angiotensin II, Vasopressin oder Endothelin. Diese Hormone tragen dazu bei, den Abfall des Blutdruckes und des Herzzeitvolumens nach akutem Blutverlust zu vermindern und damit die Durchblutung lebenswichtiger Organe aufrechtzuerhalten. Patienten werden zunehmend mit Angiotensin II Rezeptorantagonisten zur Therapie des Hypertonus oder der Herzinsuffizienz behandelt oder mit Endothelin-Rezeptorantagonisten zur Therapie des pulmonalen Hypertonus. Tritt bei diesen Patienten ein Blutverlust nach einem Unfall oder während einer Allgemeinanästhesie auf, so wird durch die Anästhesie per se die Hypotension durch die anästhesiebedingte periphere Vasodilatation und durch die Verminderung der kardialen Kontraktilität verstärkt. Es fehlt in beiden Situationen die Möglichkeit, mittels Angiotensin II oder Endothelin einem Blutdruckabfall entgegenzuwirken.

Der hämodynamische Einfluss von Anästhetika ist unterschiedlich ausgeprägt. So ist bekannt, dass Isofluran als Inhalationsanästhetikum einen stärkeren Blutdruckabfall hervorruft, als zum Beispiel Xenon, welches als Edelgas auch eine hypnotische Wirkung hat und durch seine potentiell hämodynamisch günstigen Eigenschaften möglicherweise ein Anästhetikum der Zukunft darstellt. Trotz intensiver Forschung ist derzeit nicht bekannt, in welchem Ausmass verschiedene Anästhesieregime die hämodynamischen und hormonellen Regulationsmechanismen während der Anästhesie per se, nach akutem Blutverlust und nach Retransfusion beeinträchtigen. So hatte die vorliegende Arbeit mehrere Ziele:

1. Welche hormonellen Systeme werden am wachen Hund und während der verschiedenen Narkoseverfahren nach Hämorrhagie aktiviert? Ist diese Aktivierung ausreichend zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes und des Herzzeitvolumens?
2. Welches Narkoseverfahren geht mit der besten hämodynamischen Stabilität nach akutem Blutverlust und nach Retransfusion einher?
3. Welche Auswirkungen hat eine Angiotensin II (AT_1) Rezeptorblockade und eine Endothelin-A Rezeptorblockade auf die hämodynamische und hormonelle Regulation im hypovolämen Schock und nach Retransfusion beim wachen und narkotisierten Hund?

4. Hat eine kombinierte Angiotensin II und Endothelin-A Rezeptorblockade eine additive kreislaufdepressive Wirkung im hypovolämen Schock und nach Retransfusion beim wachen und narkotisierten Hund?
5. Wie stark ist die Nierenfunktion unter den verschiedenen Narkosebedingungen, nach akutem Blutverlust beeinträchtigt?

Insgesamt 112 Experimente wurden an 28 Beagle-Hunden durchgeführt. Die Haltung und Ernährung der Hunde waren hochstandardisiert. Es wurden vier experimentelle Protokolle entworfen, die jeweils ca. 4 Stunden dauerten:

1. Kontrollversuche
2. Angiotensin II (AT₁) Rezeptorblockade mit Losartan®
3. Endothelin-A Rezeptorblockade mit ABT-627
4. Doppelblockade mit beiden Rezeptorantagonisten

Diese Protokolle wurden an wachen Hunden (n=10), an Isofluran (1 MAC) /Lachgas anästhesierten Hunden (n=6), an Xenon/Remifentanil anästhesierten Hunden (n=6) und an Isofluran (1 MAC)/Remifentanil anästhesierten Hunden (n=6) durchgeführt. Vor dem Experiment erhielten die Hunde einen intravenösen Zugang (Kreatinininfusion zur exogenen Kreatininclearance und GFR Berechnung), einen Blasenkatheter (Ausscheidungsparameter), einen arteriellen Zugang (arterielle Drucke, Blutgasanalysen, Blutentnahmen), über eine Schleuse einen pulmonalarteriellen Katheter (pulmonalarterielle Drucke, HZV-Messung, gemischt-venöse Blutgasanalysen) und eine zweite Schleuse zum Blutentzug. Nach Anlage der Katheter und einer Ruhephase begann die „Kontrollperiode wach“, an die sich bei den drei Narkoseprotokollen eine Stunde „Kontrolle-Anästhesie“ anschloß. Danach wurden allen Hunden innerhalb von 5 min 20ml/kg KG Blut entzogen und die Hunde anschliessend über eine Stunde beobachtet. Abschließend wurde den Hunden das entnommene Blut zügig retransfundiert. Die hämodynamischen Parameter wurden kontinuierlich erfasst. Das Herzzeitvolumen, arterielle und gemischt-venöse Blutgasanalysen, Hormonparameter (Plasmareninaktivität, Angiotensin II Konzentration, Plasmaaldosteronkonzentration, Vasopressin, Adrenalin, Noradrenalin, Endothelin, Atriales Natriuretisches Peptid), Plasmaelektrolyte (Natrium, Kalium) und Laktat wurden am Ende jeder Versuchsperiode bestimmt.

Die Mittelwerte der verschiedenen Versuchsperioden wurden innerhalb jedes Protokolls und zwischen zeitgleichen Versuchsperioden der jeweiligen Rezeptorblockade mittels einer globalen Varianzanalyse (GLM ANOVA) auf Unterschiede getestet. Die Protokolle Isofluran/Lachgas und Isofluran/Remifentanil Narkose wurden ausserdem gegen das Protokoll Xenon/Remifentanil Narkose getestet. Ergaben sich hier signifikante Unterschiede, schloss sich für den entsprechenden Parameter eine Folgeanalyse in Form gepaarter t-Teste nach Student mit Bonferroni Korrektur an.

Aufgrund des Umfangs der Ergebnisse wird an dieser Stelle auf den Ergebnisteil und den Tabellenanhang der Arbeit verwiesen.

An wachen Hunden ohne Rezeptorblockade war die hormonelle Antwort auf akuten Blutverlust mittels Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und des Vasopressins suffizient, um den Blutdruck im normotonen Bereich aufrechtzuerhalten, das Herzzeitvolumen fiel jedoch um 50% ab. Die beiden Narkoseverfahren mit Isofluran rufen per se eine mäßige Hypotension bei gleichzeitiger Stimulation des RAAS und des Vasopressins hervor. Unter Xenonnarkose dagegen bleibt der Blutdruck unverändert, begleitet von einer starken Stimulation aller hormoneller Vasokonstriktoren inklusive des Anstiegs der Katecholamine. Nach Hämorrhagie sind die Narkoseverfahren Xenon/Remifentanil und Isofluran/Remifentanil dem Verfahren mit Isofluran/Lachgas im Hinblick auf die Blutdruckstabilität überlegen. Im Fall Xenon/Remifentanil Narkose werden dabei erneut sehr hohe Katecholaminspiegel beobachtet.

Eine AT_1 -Rezeptorblockade verschlechtert die kurz- und mittelfristige hämodynamische Regulation nach akutem Blutverlust sowohl an wachen Hunden, als auch unter den hier untersuchten Anästhesieregimen. Durch die ausgeprägte Vasodilatation nach AT_1 -Blockade sind sowohl der Blutdruck als auch das Herzzeitvolumen beeinträchtigt, wobei, wie bereits für die Kontrollversuche beschrieben wurde, die hämodynamische Beeinträchtigung durch einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruck unter Xenon/Remifentanil Narkose weniger stark ausgeprägt war, als unter Isofluran/Lachgas oder Isofluran/Remifentanil Narkose. Alternative endogene Vasopressoren, wie Vasopressin und Adrenalin werden schnell, Noradrenalin und Endothelin langsamer aktiviert, um einer Hypotension

entgegenzuwirken. So ist im klinischen Alltag mit einem vermehrten Einsatz von exogenen Vasopressoren bei Patienten zu rechnen, die mit einem AT_1 -Rezeptorantagonisten vorbehandelt sind und einen akuten Blutverlust nach einem Unfall oder unter einer Allgemeinanästhesie mit Isofluran erleiden. Dies gilt sogar, wenn der kurzfristig entstandene Blutverlust zügig durch Volumentherapie/Retransfusion ausgeglichen wird.

Während Endothelin-A Rezeptorblockade war die hämodynamische und hormonelle Regulation unter den hier vorgestellten Anästhesieregimen nicht beeinträchtigt. Kam es jedoch zu einem akuten Blutverlust, hatte Endothelin einen mittelfristig wichtigen blutdruckstabilisierenden Effekt, denn unter ET_A -Rezeptorblockade kam es zu einem stark erhöhten ADH Spiegel im Vergleich zur Kontrolle und die Blockade äußerte sich in einem etwas niedrigeren Blutdruck eine Stunde nach Hämorrhagie und nach Retransfusion, zumindest in den Protokollen mit Isoflurannarkose. So muss bei klinischem Einsatz von ET-Antagonisten mittelfristig (Stunden) mit einer Beeinträchtigung der hämodynamischen Gegenregulationsmechanismen gerechnet werden. Wir können annehmen, dass Patienten mit einer Dauertherapie eines spezifischen ET_A -Antagonisten bei langanhaltenden Hypotonien nach schwerem Blutverlust und zügiger Retransfusion eine kompromitierte Kreislaufregulation und damit einen erhöhten Vasopressorenbedarf haben.

Unter kombinierter Blockade der AT_1 - und ET_A -Rezeptoren waren der Abfall des Blutdruckes und des systemischen Widerstandes unter allen Narkoseregimen und nach akutem Blutverlust an wachen and narkotisierten Hunden am deutlichsten ausgeprägt. Die Blockade der AT_1 -Rezeptoren scheint die wichtigere Rolle im Vergleich zur ET_A -Rezeptorblockade zu spielen, wobei ein deutlich additiver Effekt nachweisbar ist. Der ET_A -Blockade kommt in der Kombination mit der AT_1 -Rezeptorblockade eine größere Rolle zu, als unter alleiniger ET_A Blockade. Als hormonelle Gegenregulation kam es schnell zu einer Steigerung der Vasopressin und Katecholaminkonzentration, mittelfristig zu einer Erhöhung der Endothelinspiegel. Diese Gegenregulationsmechanismen scheinen nicht auszureichen, insbesondere was die Aufrechterhaltung des MAP betrifft. So muss bei Patienten, falls es zur Einführung eines Dualblockers in die klinische Praxis kommt, mit einer deutlichen Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität nach akutem Blutverlust und nach Retransfusion an wachen, aber vor allem an anästhesierten Patienten gerechnet werden.

Unabhängig vom Narkoseregime war die Nierenfunktion im Sinne einer Reduktion des Harnvolumens und der GFR unter Allgemeinanästhesie eingeschränkt. Bei zusätzlicher Blockade der AT₁-Rezeptoren war die GFR noch deutlicher vermindert, was sich jedoch nicht in einer Abnahme des Harnvolumens widerspiegelte. Nach einem akuten Blutverlust war die Nierenfunktion unter AT₁-Blockade am deutlichsten reduziert. Nach Retransfusion dagegen gewann die ET_A-Blockade an Bedeutung, hier war der Wiederanstieg der GFR vermindert im Vergleich zur Kontrolle. So ist bei Patienten, die mit einem AT₁-Rezeptorantagonisten vorbehandelt sind, mit einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion unter Anästhesie und zusätzlichem Blutverlust zu rechnen und bei einer zusätzlichen ET_A-Blockade kann zudem die Wiederherstellung der glomerulären Filtration nach akutem Blutverlust eingeschränkt sein.