

Aus der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow

**L-NAME zur Stabilisierung des Kreislaufs während
rückenmarksnaher Leitungsanästhesie – Wechselwirkungen des
NO-Synthasehemmers mit den blutdruckstabilisierenden
Systemen Vasopressin, Endothelin und Angiotensin**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christopher Beck

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Picker

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Sunderdiek

Meiner Familie

Die Untersuchungen wurden gefördert durch die
Deutsche Forschungsgemeinschaft
(SCHE 479/1-1)

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Material und Methoden	5
Methoden.....	5
Operationen	5
Messungen.....	6
Periduralanästhesie.....	8
Blockade der Endothelinrezeptoren (EB).....	9
Blockade der Vasopressinrezeptoren (VB).....	10
Blockade der Angiotensinrezeptoren (AB).....	10
Versuchsprotokoll	10
Statistik.....	14
Ergebnisse	15
Hemmung der NO-Synthase mit und ohne Periduralanästhesie	15
Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Endothelinrezeptor-Blockade.....	17
Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Vasopressinrezeptor-Blockade.....	19
Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Angiotensinrezeptor-Blockade.....	21
Kontrollversuche zu zeitgangabhängigen Effekten (n=4) und Stereospezifität des NO- Synthasehemmers (n=5).....	23
Diskussion	24
Ergebnisdiskussion.....	28
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	35
Lebenslauf	38

Einleitung

Mit Experimenten an wachen Hunden sollte die Frage beantwortet werden, in welchem Ausmaß das vasodilatierende Stickstoffmonoxid (NO) während einer hohen Periduralanästhesie mit den vasokonstriktorisches Systemen Endothelin, Vasopressin und Angiotensin interagiert, mit Blick auf den möglichen Einsatz eines NO-Synthasehemmers zur Blutdruckstabilisierung während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie.

Rückenmarksnaher Leitungsanästhesien, die Spinalanästhesie ebenso wie die Periduralanästhesie, gehen einher mit einer Sympathikolyse. Hierbei wird eine vollständige Sympathikolyse erzielt, sofern die oberen thorakalen Segmente ausgeschaltet sind. Neben dem Ausfall der sympathischen Aktivität kommt es jedoch während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie auch zu einem Funktionsverlust des vom Nierenperfusiondruck abhängigen Renin-Angiotensin-Systems [1, 2]. Demnach fallen bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie die beiden wichtigsten Systeme zur Blutdruckstabilisierung aus. Darüber hinaus ist auch die Empfindlichkeit des arteriellen Barorezeptorreflexes unter hoher Periduralanästhesie stark herabgesetzt [3, 4], womit ein zusätzliches System zur Aufrechterhaltung eines für die Organdurchblutung hinreichenden Blutdruckniveaus nur unvollständig arbeitet.

Als ein weiteres vasokonstriktorisches System könnte daher dem endogenen Peptidhormon Endothelin (ET) eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter Periduralanästhesie zukommen. So trägt Endothelin nicht nur unter Ruhebedingungen [5] sowohl beim Menschen [6] als auch bei wachen Hunden [7] zur Kreislaufstabilisierung bei, sondern es kommt besonders bei kreislaufbelastenden Situationen wie Hypovolämie [8], mesenterialer Ischämie [9] oder pharmakologisch ausgelöster Hypotension [10] zu einem

Anstieg der Endothelin-Plasmakonzentration. Endothelin trägt auch unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie zur Blutdruckstabilisierung bei, allerdings wird das System hierbei nicht zusätzlich aktiviert, um weitere Blutdruckabfälle zu verhindern.

Auch Vasopressin ist als endogener Vasokonstriktor an der Blutdruckregulation beteiligt, wobei dessen Bedeutung allerdings physiologischerweise nicht deutlich wird, sondern erst, wenn das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-System bereits nicht mehr funktionstüchtig sind [11]. Vermittelt wird die blutdruckunterstützende Wirkung des Vasopressins über spezifische Bindungsstellen an der glatten Gefäßmuskulatur, den V_1 -Rezeptoren [12], wohingegen die antidiuretische Wirkung über V_2 -Rezeptoren an der Niere reguliert wird [13]. Besonders unter Periduralanästhesie scheint Vasopressin somit eine wichtige Rolle zu spielen, wie deutliche Anstiege der Vasopressin-Plasmakonzentration zeigen. Dies lässt vermuten, dass Vasopressin als Reservesystem fungiert und besonders bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie zur Blutdruckstabilisierung beiträgt [14].

Im Zusammenhang mit der Blutdruckregulation während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie könnte dem endogenen Stickstoffmonoxid (NO) ein entscheidender Anteil zukommen. Einerseits über eine direkt blutdrucksenkende Wirkung an den Gefäßen selber sowie andererseits über die modulierenden Effekte auf die oben genannten vasokonstriktorisches Systeme Endothelin, Vasopressin und Angiotensin [15-18]. Durch die Sympathikolyse kommt es in den denervierten Gefäßabschnitten zum Verlust des autonomen Gefäßtonus und damit zur Vasodilatation, welche zu einem gesteigerten Blutfluss in den betroffenen Körperregionen führt. Da die periphere NO-Freisetzung über endotheliale NO-Synthasen (eNOS) vermittelt wird und diese von der Scherrate und damit dem Blutfluss abhängig sind, wirkt dieser Effekt noch verstärkend auf die hypotone Wirkung der rückenmarksnahen Leitungsanästhesie.

Neben den direkten vasodilatierenden Effekten des NO gibt es unter physiologischen Bedingungen ebenfalls Hinweise auf vielfältige Interaktionen mit den endogenen vasokonstriktorisches Substanzen. Zum einen wird die Freisetzung von Endothelin unter physiologischen Bedingungen durch NO gehemmt [19, 20], zum anderen ist die Wirksamkeit von Angiotensin gesteigert nach Blockade der NO-Synthase [21] sowie nach Entfernung des Endothels als Syntheseort des NO [22]. Die genauen Wechselwirkungen zwischen NO und Vasopressin sind jedoch bisher noch unklar, da es sowohl über V₁-Rezeptoren [23, 24] als auch über V₂-Rezeptoren [16, 25-27] zu einer Freisetzung von NO zu kommen scheint.

Demnach könnte durch Hemmung der NO-Synthase möglicherweise auch unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie eine Blutdrucksteigerung einerseits erzielt werden durch den Wegfall des vasodilatierenden NO selbst sowie andererseits durch eine gesteigerte Wirkung der endogenen vasokonstriktorisches Hormonsysteme Endothelin, Angiotensin oder Vasopressin.

Vor diesem Hintergrund wurde an chronisch instrumentierten wachen Hunden der dosisabhängige Effekt des nicht-selektiven NO-Synthasehemmers L-NAME auf den Kreislauf untersucht, speziell den arteriellen Mitteldruck und den systemischen Gefäßwiderstand, sowie seine möglichen kreislaufstabilisierenden Wirkungen unter Periduralanästhesie. Dies geschah unter Berücksichtigung der Interaktion des Stickstoffmonoxids mit anderen kreislaufwirksamen Hormonsystemen, des Endothelin-, Vasopressin- und des Renin-Angiotensin-Systems.

Material und Methoden

Methoden

An 8 wachen, chronisch instrumentierten Hunden (Foxhounds beiderlei Geschlechts, 24-34 kg) wurden mit Genehmigung der Bezirksregierung insgesamt 43 Versuche in zufälliger Reihenfolge durchgeführt, wobei jeder Hund als seine eigene Kontrolle diente. Zwischen aufeinanderfolgenden Versuchen an einem Tier wurde ein Abstand von mindestens zwei Wochen eingehalten, um Interaktionen der verwandten Pharmaka auszuschalten sowie zur vollständigen Elimination des NO-Synthase-Inhibitors [28]. Die Tiere lebten in der universitätseigenen Tierversuchsanlage und wurden mit Standardnahrung (Medium adult 1[®], Royal Canin, Aimargues, Frankreich) gefüttert. Die Versuche begannen regelmäßig um 8 Uhr morgens, nach mindestens 12 stündiger Nahrungskarenz und bei freiem Zugang zu Wasser. Während der Versuchsreihen waren die Hunde körperlich gesund und verhaltensmäßig unauffällig, wobei Hündinnen, die sich im Oestrus befanden, von den Versuchen ausgeschlossen wurden.

Operationen

Mehrere Wochen vor den eigentlichen Versuchen wurden die Hunde unter Allgemeinanästhesie (Enfluran/Stickstoff + Fentanyl) und sterilen Bedingungen operiert. Hierbei wurden beide Carotisarterien aus ihrer Umgebung isoliert und in Hautschlingen vorverlagert [v. Leersum, 1911], um eine direkte Blutdruckmessung sowie arterielle Probenentnahmen zu ermöglichen. Ferner wurde zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens, in einer zweiten Operation, ein Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer durch eine linksseitige Thorakotomie um die A. pulmonalis implantiert. Das Datenkabel des Flussaufnehmers wurde zwischen den Schulterblättern herausgeführt und kontinuierlich durch eine Spezialweste geschützt. Während der Erholungsphase wurden die Tiere täglich trainiert,

um ruhig und ohne Zwang in Rechtsseitenlage auf dem Untersuchungstisch zu verweilen und sich an den Versuchsablauf und die Experimentatoren zu gewöhnen.

Messungen

Herzzeitvolumen

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sowie zur Berechnung des systemischen Gefäßwiderstandes wurde der Blutfluss durch die Pulmonalarterie mittels eines Ultraschall-Flussaufnehmers (T101, Transonic Systems, Ithaca, NY) kontinuierlich gemessen.

Jeder Flusskopf (20-24 mm, S-Series mit Silicon ummantelten Reflektoren, Transonic) wurde zuvor in vitro sowie frühestens 3 Wochen nach Implantation über das Fick'sche Prinzip geeicht, als Quotient aus Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und gemischt venösem Sauerstoffgehalt ($C_{a-v}O_2$). Die Messgenauigkeit derart implantierter und kalibrierter Flusssonden blieb bis zum Funktionsverlust der Sonden, teilweise über mehrere Jahre, erhalten [29]. Dadurch war eine genaue Bestimmung des Herzzeitvolumens, auch über mehrere Monate, an ein und demselben Tier gewährleistet.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz und die RR-Intervalle wurden über ein Standard Oberflächen EKG bestimmt, getriggert auf die R-Zacke, um eine kontinuierliche Aufzeichnung des RR-Intervalls zu erreichen.

Arterieller Mitteldruck (MAD) und zentralvenöser Druck (ZVD)

Durch flüssigkeitsgefüllte Katheter, die über die A. carotis in die Aorta ascendens sowie über eine Hinterlaufvene in den rechten Vorhof vorgeschoben wurden, wurden alle Drücke elektromanometrisch (Statham P-23 ID) gemessen. Alle Druckaufnehmer wurden zuvor auf

Höhe des Processus spinosus des 7. Halswirbels mittels Quecksilber-, bzw. Wassersäulenmanometer (Eichwaage nach Gauer) geeicht und der mittlere Druck über Integration des Originalsignals ermittelt.

Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Der systemische Gefäßwiderstand, als Maß für den Vasomotorentonus, wurde online berechnet als Quotient des arterio-venösen Druckgradienten (MAP-ZVD) und des Herzzeitvolumens (HZV) nach analog-digitaler Signalumwandlung (Powerlab[®], ADInstruments, Castle Hill, Australien).

Alle Variablen wurden kontinuierlich auf einem Acht-Kanal Schreiber (RS 3800, Gould Inc. Cleveland, OH) aufgezeichnet und gleichzeitig, nach vorhergehender analog-digital Umwandlung, mit einer Frequenz von 400 Hz pro Kanal auf einem konventionellen Computer gespeichert. Die weitere Auswertung erfolgte computergestützt über das Programm Chart 4.0 (Powerlab[®], ADInstruments, Castle Hill, Australien).

Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Die Herzfrequenzvariabilität, als Maß für die Aktivität des autonomen Nervensystems, insbesondere der Vagusaktivität, wurde allgemeinem Standard entsprechend bestimmt [30]. Dazu wurde das original EKG-Signal über drei Klebeelektroden abgeleitet, die auf der zuvor rasierten Haut befestigt wurden; links oberhalb des Ellenbogens, auf der linken seitlichen Brustwand in Höhe der Herzbasis und oberhalb des Kniegelenkes. Analysiert wurden die letzten fünf Minuten jeder Intervention, frei von Extrasystolen und Artefakten (Chart[®] 4.0, ADInstruments, Castle Hill, Australien). Die Herzfrequenzvariabilität wurde in der Zeitdomäne berechnet und als Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) bestimmt.

Periduralanästhesie

Jedem Hund wurde mindestens zwei Stunden vor den eigentlichen Experimenten, unter Kurznarkose mit Propofol ($3-4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), ein Katheter in den Periduralraum vorgeschoben. Der Katheter wurde unter sterilen Bedingungen perkutan durch eine 16-G Tuohy-Nadel in Höhe des 4. oder 5. Lendenwirbels eingeführt und unter Röntgenkontrolle auf Höhe des 10. Brustwirbels vorgeschoben, wobei besonders beachtet wurde, dass die Katheterlage sich an ein und demselben Hund, in verschiedenen Experimenten, um nicht mehr als eine Wirbelkörperhöhe unterschied. Nach Vorinjektion von 2 ml Lidocain (Lidocain 1 %, Braun Melsungen) über den Periduralkatheter, zum Ausschluss einer Fehllage, wurden 9-13 ml Lidocain individuell angepasst und binnen zwei Minuten injiziert. Es folgte eine Nachinfusion von $6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Die durch die thorakale Periduralanästhesie erzielte vollständige Sympathikolyse wurde nach 30 Minuten an Hand folgender Kriterien, in Anlehnung an frühere Studien [11, 14], verifiziert:

Nickhautvorfall

Als Zeichen der kompletten Leitungsblockade waren die dritten Augenlider (Nickhäute), die über sympathische Efferenzen aus den ersten drei Thorakalsegmenten innerviert werden [31], bei allen Tieren stets paralytisch und vorgefallen.

Zwerchfellatmung

Alle Hunde zeigten als Folge der partiellen Paralyse der Interkostalmuskulatur, bei intakten Nn. Phrenici und suffizienter Atmung, eine ausgeprägte Zwerchfellatmung.

Paralyse der willkürlichen Extremitätenbeweglichkeit

Die Hintergliedmaßen waren stets vollständig gelähmt, die Motorik der Vordergliedmaßen jedoch weitgehend nicht beeinträchtigt, was jeweils über schmerzinduzierte Fluchreflexe verifiziert wurde.

Somatosensorik

Die sensorische Blockade wurde durch kurzfristige Berührung mit einer Injektionskanüle überprüft und reichte in der Regel etwa bis auf Höhe des ersten Thorakalsegmentes.

Sympathische Vasokonstriktion

Unter Periduralanästhesie war der über sympathische Efferenzen vermittelte Anstieg des Blutdrucks, bei manuellem Verschluss der Halsschlagadern, nicht mehr auslösbar.

Blockade der Endothelinrezeptoren (EB)

Endothelin_A- und Endothelin_B-Rezeptoren wurden durch Injektion von Tezosentan[®] (RO 61-0612; 5-isopropyl-pyridine-2-sulfonic acid 6-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methoxy-phenoxy)-2-(2-1*H*-tetrazol-5yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamid, Actelion LTD) blockiert. Der Endothelinrezeptor-Blocker (EB) Tezosentan[®] wurde in einer Dosis von 3 mg·kg⁻¹ initial gefolgt von 3 mg·kg⁻¹·h⁻¹ injiziert. Die Ausprägung der Endothelinrezeptor-Blockade wurde am Ende jedes Versuches durch Gabe von 2,5 µg und 5 µg Endothelin (E-7764, Sigma Chemicals) überprüft. Unter Kontrollbedingungen steigerte diese Dosis den arteriellen Mitteldruck um ca. 25 mmHg und senkte die Herzfrequenz um ca. 15 min⁻¹, wohingegen beide Variablen nach vorheriger Blockade unverändert blieben.

Blockade der Vasopressinrezeptoren (VB)

Vasopressin-Rezeptoren wurde durch Gabe des selektiven und kompetitiven Vasopressin₁-Rezeptor-Blockers (VB) β -mercapto- β - β -cyclo-penta-methylene-propionyl-O-Me-Tyr-Arg-Vasopressin (V 2255, Sigma Chemicals), in einer Dosierung von $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ gehemmt. Die Ausprägung der Vasopressinrezeptor-Blockade (VB) wurde durch Injektion von 200 mU und 400 mU Arg-Vasopressin (V 0377, Sigma Chemicals) im Anschluss an den Versuch überprüft. Diese Dosis Vasopressin steigerte in Kontrollexperimenten den arteriellen Mitteldruck um 20 mmHg und senkte die Herzfrequenz um ca. 10 min^{-1} , blieb jedoch wirkungslos nach vorhergehender Vasopressinrezeptor-Blockade.

Blockade der Angiotensinrezeptoren (AB)

Angiotensin-Rezeptoren wurde durch die kontinuierliche Gabe des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Losartan[®] (2-n-butyl- 4-chloro- 5-hydroxymethyl- 1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl-methyl]- imidazole, (Merck Sharp&Dohme, GB)) gehemmt, in einer Dosierung von $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Die Rezeptorblockade wurde durch die Gabe von $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ bzw. $20 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ Angiotensin II (A9525, Sigma Chemicals) im Anschluss an den Versuch getestet, welche in Kontrollexperimenten den arteriellen Mitteldruck um 20 mmHg steigerte, nach vorhergehender Blockade jedoch wirkungslos blieb.

Versuchsprotokoll

Alle Versuche wurden an wachen Hunden durchgeführt. Die Laborbedingungen waren standardisiert (abgedunkeltes Labor, für Hunde thermoneutrale Temperatur von 24° C [32]), die Versuche begannen regelmäßig um 8 Uhr morgens und die Tiere lagen ohne Zwang auf der rechten Seite auf einem gepolsterten Versuchstisch.

Nach der Anlage des Periduralkatheters (Perifix[®]-Katheter, Braun Melsungen, Durchmesser $0,6\times 1,05 \text{ mm}$, Länge 1000 mm) hatten die Tiere mindestens 60 Minuten Zeit zur Erholung.

Zu Beginn jedes Versuches wurden beide Carotisarterien punktiert und Katheter in den Aortenbogen und den Carotissinus vorgeschoben (Vygon Leader Cath. REF 115.11, Durchmesser 1,2 mm, 18G, Länge 100 mm). Hierüber wurden der Blutdruck in der Aorta und im Carotissinus kontinuierlich gemessen sowie arterielle Blutproben entnommen. Darüber hinaus wurde zur Messung des zentralvenösen Blutdrucks ein Katheter über eine Hinterlaufvene bis zur Vena cava inferior vorgeschoben (Cavafix[®], Braun Melsungen, 0,5x0,9 mm, Länge 32 cm, 20G) und eine Vorderlaufvene für die Anlage einer periphervenösen Venenverweilkanüle punktiert (Venenkatheter Vasofix[®], Braun Melsungen, Durchmesser 1,4 mm, Länge 45 mm).

Im Anschluss an eine 30 minütige Kontrollphase durchliefen die Hunde in randomisierter Reihenfolge die folgenden Versuchsgruppen:

Hemmung der NO-Synthase (n = 8)

Die NO-Synthase wurde mit N^Ω-nitro-L-arginin Methyl Ester (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) (L-NAME) gehemmt. Hierzu wurde L-NAME in aufsteigenden Dosierungen von 0,3 – 1,0 – 3,0 – 10,0 und 50,0 mg·kg⁻¹ alle 30 Minuten injiziert. Sämtlich Kreislaufvariablen wurden am Ende jeder Intervention über 5 Minuten gemittelt und ausgewertet.

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie (n = 8)

Nach Anlage der Periduralanästhesie, gefolgt von einer 30 minütigen Kontrollphase, wurde L-NAME in aufsteigenden Dosierungen von 0,3 – 50,0 mg·kg⁻¹ alle 30 Minute injiziert.

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Endothelinrezeptor-Blockade (n = 6)

Nach Anlage der Periduralanästhesie, gefolgt von einer 30 minütigen Kontrollphase, wurden die Endothelinrezeptoren blockiert (siehe oben). Im Anschluss daran wurde L-NAME in aufsteigenden Dosierungen von 0,3 – 50,0 mg·kg⁻¹ im Abstand von 30 Minuten injiziert.

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Vasopressinrezeptor-Blockade (n = 6)

Nach Anlage der Periduralanästhesie, gefolgt von einer 30 minütigen Kontrollphase, wurde eine Vasopressinrezeptor-Blockade, wie oben beschrieben, durchgeführt. Im Anschluss daran wurde L-NAME in aufsteigenden Dosierungen von 0,3 – 50,0 mg·kg⁻¹ im Abstand von 30 Minuten injiziert.

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Angiotensinrezeptor-Blockade (n = 6)

Nach Anlage der Periduralanästhesie, gefolgt von einer 30 minütigen Kontrollphase, wurden Angiotensinrezeptoren, wie oben beschrieben, blockiert. Im Anschluss daran wurde L-NAME in aufsteigenden Dosierungen von 0,3 – 50,0 mg·kg⁻¹ im Abstand von 30 Minuten injiziert.

Peridurale Injektion von Kochsalz (n = 4)

Um alleinige Effekte basierend auf dem zusätzlichen periduralen Volumen auszuschließen, wurde physiologische Kochsalzlösung (Dosis individuell angepasst; 9-13 ml) in den Periduralraum injiziert.

Testung der Stereospezifität von L-NAME durch Gabe von D-NAME (n = 5)

Die Stereospezifität der beobachteten Effekte wurde durch die einmalige Gabe von $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ D-NAME, des Stereoisomers des NO-Synthasehemmers L-NAME, überprüft.

Statistik

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben. Hierbei wurden folgende Nullhypothesen getestet:

1. L-NAME hat keinen Effekt auf die Kreislaufvariablen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (Periduralanästhesie bzw. Periduralanästhesie und bestehende Rezeptorblockaden). Diese Hypothese wurde durch eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) überprüft, gefolgt von einem Fisher's Protected Least Square Difference (PLSD) post-hoc Test.
2. Die Maximaleffekte von L-NAME auf die Kreislaufvariablen unterscheiden sich nicht zwischen den Versuchsgruppen. Diese Hypothese wurde durch einen gepaarten t-Test überprüft.

Die Nullhypothese wurde verworfen und eine statistische Signifikanz angenommen, wenn $p < 0,05$ war.

Da sich nach Abschluss der Versuche zeigte, dass die Gabe der höchsten Dosierung von L-NAME ($50,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) zu teilweise starken Blutdruckabfällen führte, wurden in allen Gruppen die Effekte von L-NAME nur bis zu einer maximalen Dosierung von $10,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ analysiert.

Ergebnisse

Hemmung der NO-Synthase mit und ohne Periduralanästhesie

Die Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie führte zu prinzipiell gleichartigen Veränderungen der Kreislaufvariablen wie unter Kontrollbedingungen. So steigerte L-NAME alleine den arteriellen Mitteldruck (MAD) dosisabhängig von 97 ± 4 mmHg auf ein Maximum von 118 ± 3 mmHg, unter Periduralanästhesie von 85 ± 3 mmHg auf 115 ± 4 mmHg (Abb. 1). Zurückzuführen ist der Blutdruckanstieg in beiden Gruppen auf eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes (von 33 ± 2 mmHg·min·l⁻¹ auf 76 ± 9 mmHg·min·l⁻¹ sowie von 32 ± 3 mmHg·min·l⁻¹ auf 66 ± 3 mmHg·min·l⁻¹).

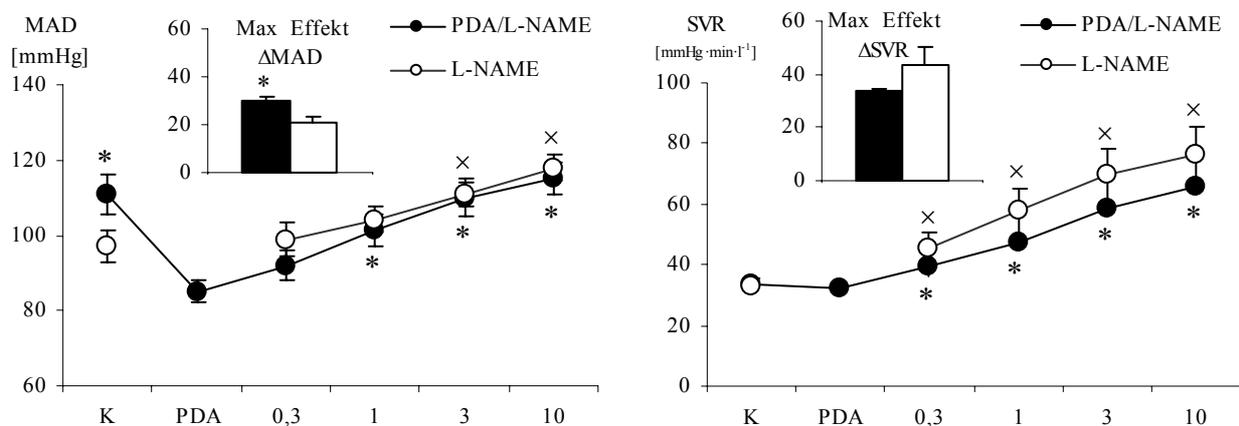


Abbildung 1: Effekte von L-NAME ($0,3-10$ mg·kg⁻¹) mit (PDA/L-NAME) und ohne (L-NAME) vorhergehende Periduralanästhesie auf den arteriellen Mitteldruck (MAD) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) sowie die jeweiligen Maximaleffekte (Δ MAD/ Δ SVR). Mittelwerte \pm SEM von 8 Hunden (* / x = p < 0,05 im Vergleich zu Kontrollbedingungen (K bzw. PDA)).

Dieser Blutdruckanstieg war begleitet von einer Halbierung des Herzzeitvolumens in beiden Gruppen (Abb. 2), das bei unverändertem Schlagvolumen aus einem Abfall der Herzfrequenz resultierte (von 80 ± 3 min⁻¹ auf 39 ± 4 min⁻¹ bei L-NAME sowie von 82 ± 6 min⁻¹ auf 48 ± 3 min⁻¹

bei PDA/L-NAME). Allerdings fiel die Herzfrequenz in Gegenwart der Periduralanästhesie deutlich geringer ab als unter Kontrollbedingungen.

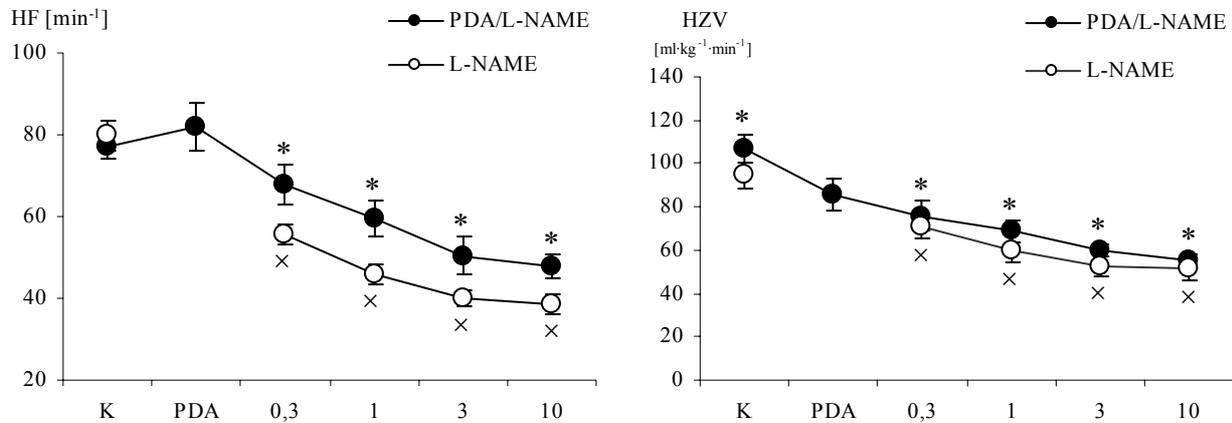


Abbildung 2: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) mit (PDA/L-NAME) und ohne (L-NAME) vorhergehende Periduralanästhesie auf die Herzfrequenz (HF) und das Herzzeitvolumen (HZV). Mittelwerte \pm SEM von 8 Hunden (* $/x = p < 0,05$ im Vergleich zu Kontrollbedingungen (K bzw. PDA)).

L-NAME erhöhte die Herzfrequenzvariabilität (SDNN) sowohl unter vorbestehender Periduralanästhesie (von $194\pm 38 \text{ ms}$ auf $530\pm 54 \text{ ms}$) als auch ohne (von $139\pm 55 \text{ ms}$ auf $541\pm 52 \text{ ms}$).

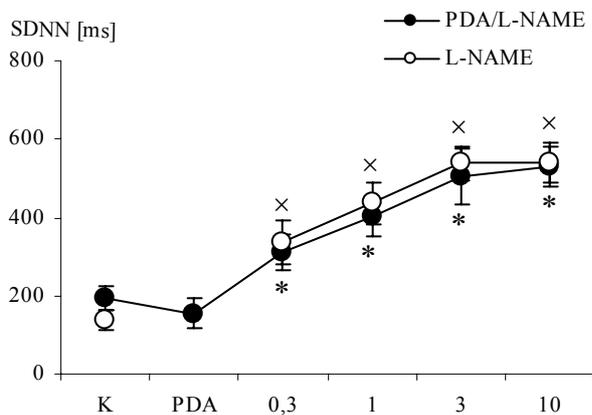


Abbildung 3: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) mit (PDA/L-NAME) und ohne (L-NAME) vorhergehende Periduralanästhesie auf die Herzfrequenzvariabilität (SDNN). Mittelwerte \pm SEM von 8 Hunden (* $/x = p < 0,05$ im Vergleich zu Kontrollbedingungen (K bzw. PDA)).

Demnach konnte der durch die Periduralanästhesie induzierte Abfall des arteriellen Mitteldrucks (MAD) durch L-NAME ab einer Dosierung von $1,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ wieder ausgeglichen werden, bei geringer ausgeprägten Effekten von L-NAME auf die Herzfrequenz

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Endothelinrezeptor-Blockade

L-NAME steigerte den arteriellen Mitteldruck sowohl mit als auch ohne vorhergehende Endothelinrezeptor-Blockade. Allerdings war die vasokonstriktorische Wirkung von L-NAME nach Endothelinrezeptor-Blockade deutlich abgeschwächt. So steigerte L-NAME in beiden Versuchsgruppen den arteriellen Mitteldruck, unter bestehender Endothelinrezeptor-Blockade lediglich um 17 mmHg gegenüber 30 mmHg unter Kontrollbedingungen (Abb. 4). Verursacht wurde dieser Blutdruckanstieg durch eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes, welcher allerdings nach vorhergehender Endothelinrezeptor-Blockade abgeschwächt war ($17\pm 2 \text{ mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{l}^{-1}$ bzw. $34\pm 1 \text{ mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{l}^{-1}$).

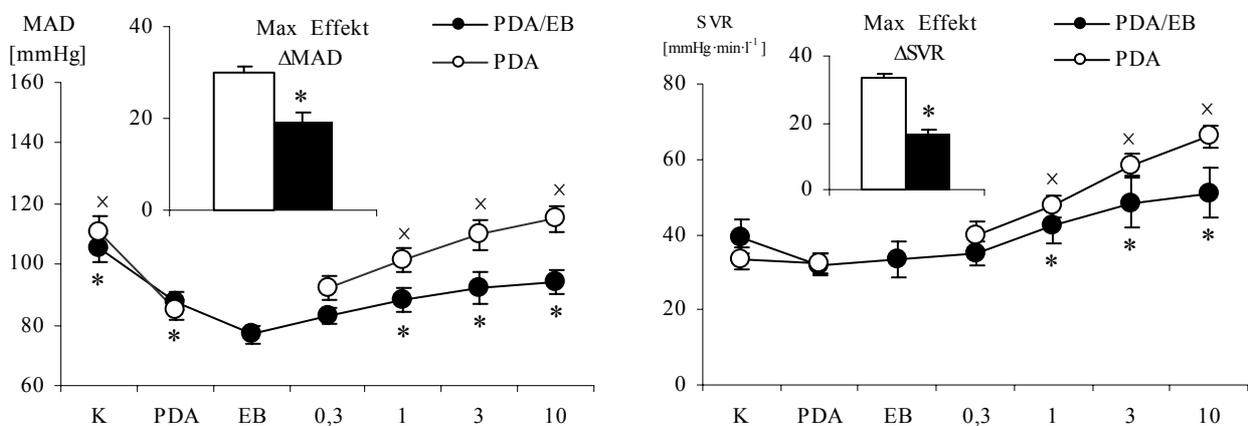


Abbildung 4: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/EB) und ohne (PDA) vorhergehende Endothelinrezeptor-Blockade auf den arteriellen Mitteldruck (MAD) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) sowie die jeweiligen Maximaleffekte ($\Delta\text{MAD}/\Delta\text{SVR}$); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (* / x = $p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. EB) bzw. zwischen den Gruppen).

Begleitet wurde der Blutdruckanstieg von einem Abfall der Herzfrequenz, von $82 \pm 6 \text{ min}^{-1}$ auf $48 \pm 3 \text{ min}^{-1}$, der unter Endothelinrezeptor-Blockade weniger stark ausgeprägt war (von $87 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ auf $66 \pm 6 \text{ min}^{-1}$). Parallel hierzu fiel das Herzzeitvolumen ab, wobei sich jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (Abb. 5).

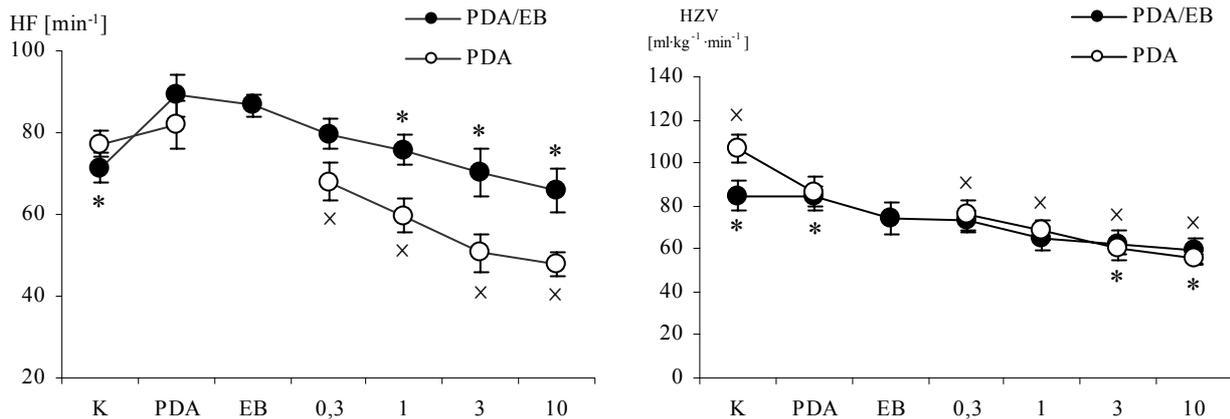


Abbildung 5: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/EB) und ohne (PDA) vorhergehende Endothelinrezeptor-Blockade auf die Herzfrequenz (HF) und das Herzzeitvolumen (HZV); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (*/*x = $p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. EB)).

In Übereinstimmung mit der geringeren Bradykardie unter gleichzeitiger Endothelinrezeptor-Blockade war auch der Anstieg der Herzfrequenzvariabilität (SDNN) unter bestehender Endothelinrezeptor-Blockade deutlich abgeschwächt (Abb. 6).

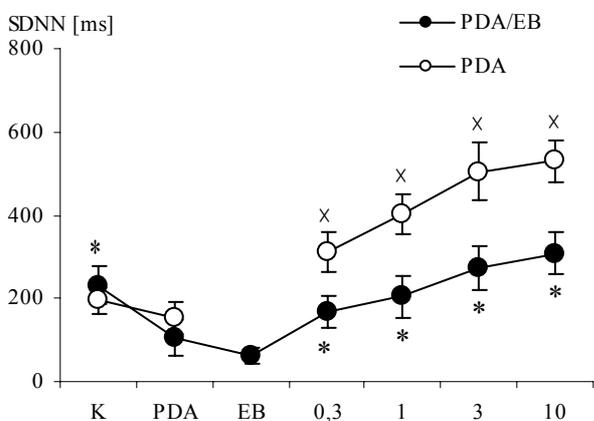


Abbildung 6: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/EB) und ohne (PDA) vorhergehende Endothelinrezeptor-Blockade auf die Herzfrequenzvariabilität (SDNN); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (*/*x = $p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. EB)).

Hemmung der NO-Synthase unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Vasopressinrezeptor-Blockade

L-NAME steigerte den arteriellen Mitteldruck sowohl mit als auch ohne vorhergehende Vasopressinrezeptor-Blockade. Die vasokonstriktorische Wirkung von L-NAME war nach vorhergehender Vasopressinrezeptor-Blockade nahezu unverändert, erkennbar an dem annähernd identischen Verlauf des Blutdrucks und des systemischen Widerstandes in beiden Gruppen (Abb. 7). Die maximalen Effekte von L-NAME erschienen verstärkt, allerdings hauptsächlich bedingt durch den Abfall des systemischen Widerstandes und des arteriellen Mitteldrucks (von $32 \pm 2 \text{ mmHg} \cdot \text{min}^{-1}$ auf $29 \pm 2 \text{ mmHg} \cdot \text{min}^{-1}$ sowie von $89 \pm 2 \text{ mmHg}$ auf $79 \pm 3 \text{ mmHg}$) nach Vasopressinrezeptor-Blockade.

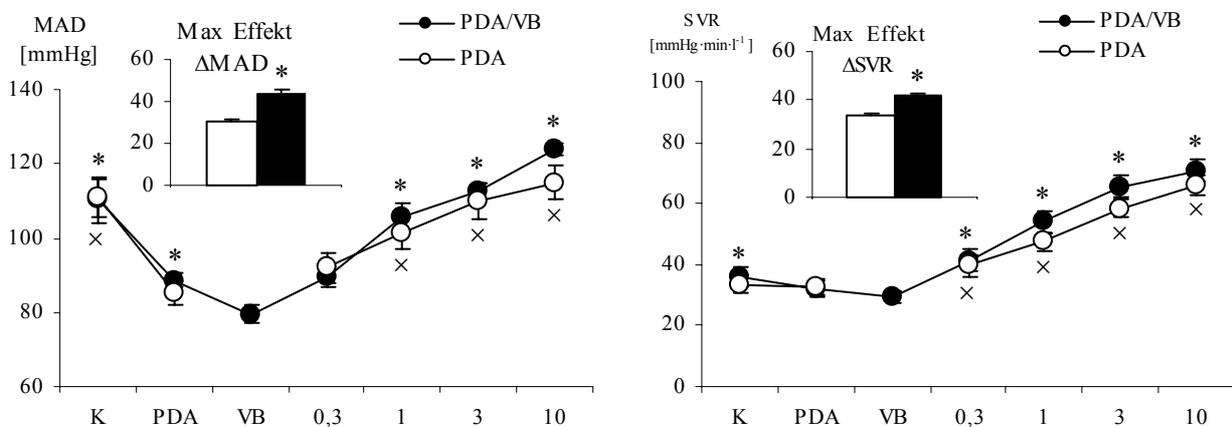


Abbildung 7: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/VB) und ohne (PDA) vorhergehende Vasopressinrezeptor-Blockade auf den arteriellen Mitteldruck (MAD) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) sowie die jeweiligen Maximalerhöhungen ($\Delta\text{MAD}/\Delta\text{SVR}$); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (*/*x = $p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. VB) bzw. zwischen den Gruppen).

L-NAME senkte ebenfalls die Herzfrequenz gleichartig in beiden Gruppen. So fiel die Herzfrequenz ab, auf Werte von $50 \pm 2 \text{ min}^{-1}$ bzw. $48 \pm 3 \text{ min}^{-1}$, begleitet von einem Anstieg der Herzfrequenzvariabilität, als Zeichen der Vagusaktivierung, von $63 \pm 27 \text{ ms}$ auf $510 \pm 34 \text{ ms}$

bzw. von 155 ± 38 ms auf 530 ± 52 ms (Abb. 8). Auch beim Herzzeitvolumen kam es zu einer Verringerung auf identische Werte von 59 ± 6 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ bzw. 56 ± 2 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

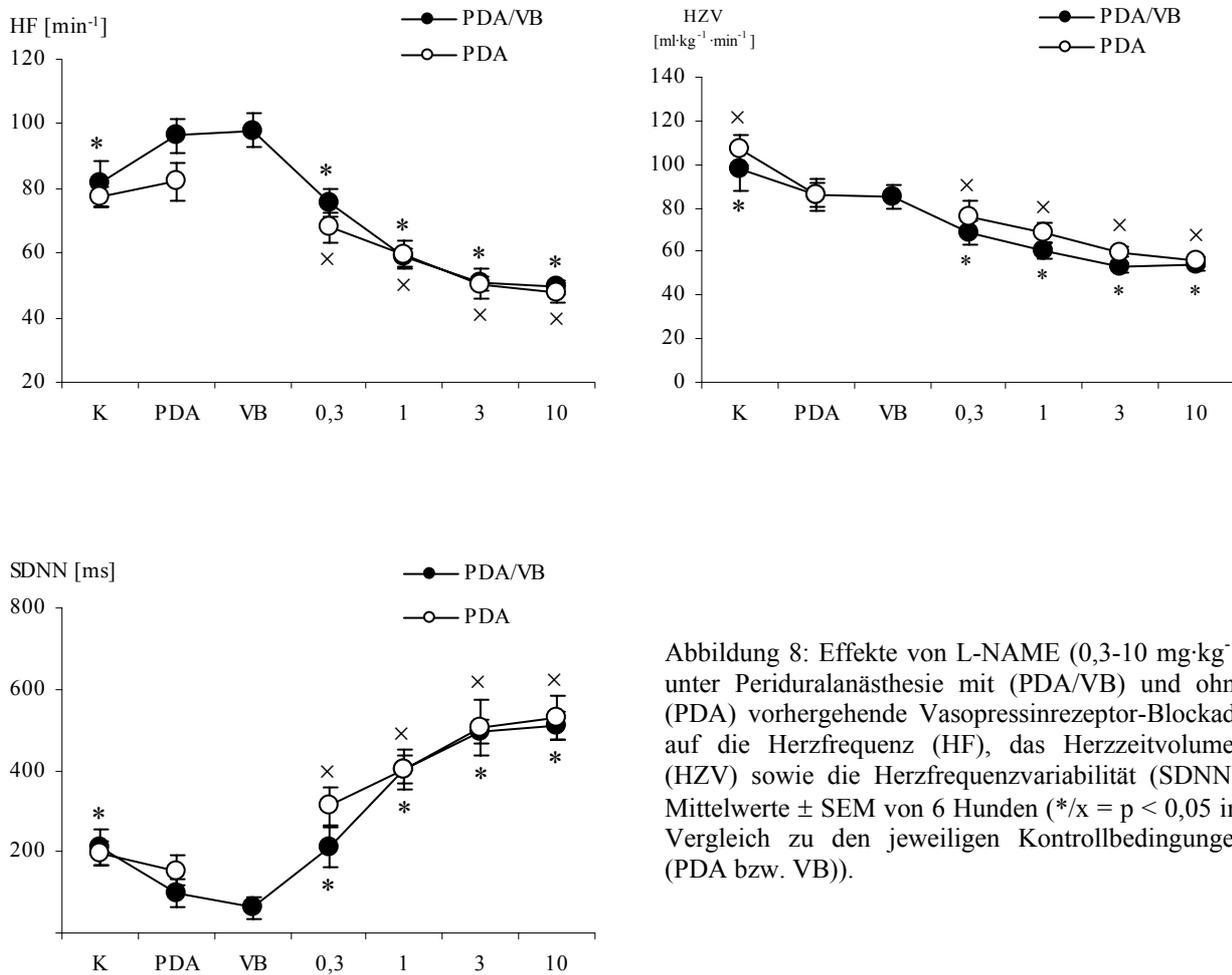


Abbildung 8: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/VB) und ohne (PDA) vorhergehende Vasopressinrezeptor-Blockade auf die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV) sowie die Herzfrequenzvariabilität (SDNN); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (*/ $x = p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. VB)).

Demnach scheint die vasokonstriktorische Wirkung von L-NAME unabhängig von der Wirkung des Vasopressin-Systems zu sein.

Hemmung der NO-Synthese unter Periduralanästhesie und zusätzlicher Angiotensinrezeptor-Blockade

Die Angiotensinrezeptor-Blockade reduzierte den systemischen Gefäßwiderstand, von 34 ± 1 $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$ auf 31 ± 1 $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$, und somit auch den arteriellen Mitteldruck (von 87 ± 1 mmHg auf 79 ± 2 mmHg).

Die Wirkung von L-NAME zeigte keine Abhängigkeit von einer vorhergehenden Angiotensinrezeptor-Blockade sowohl beim arteriellen Mitteldruck, dem systemischen Gefäßwiderstand, der Herzfrequenz, dem Herzzeitvolumen als auch bei der Herzfrequenzvariabilität (Abb. 9 und 10).

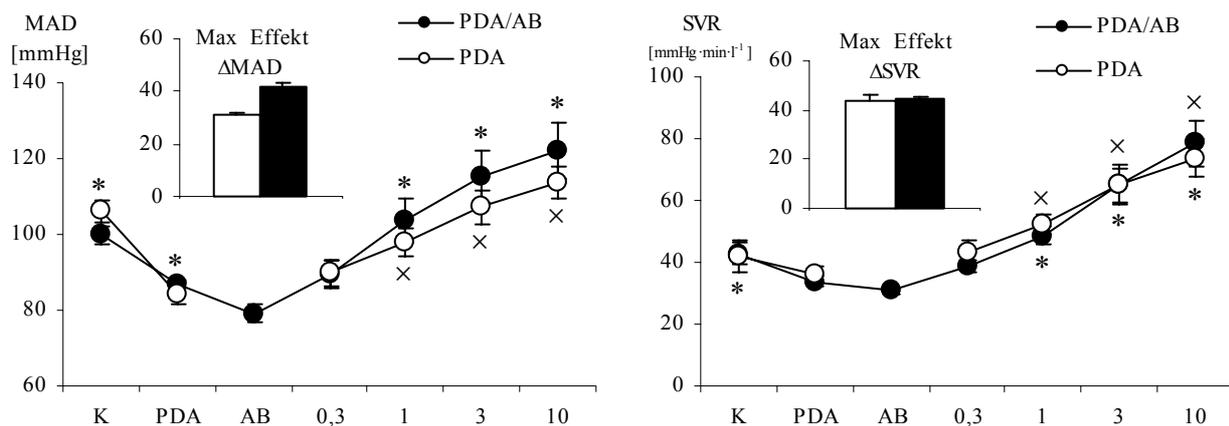


Abbildung 9: Effekte von L-NAME ($0,3-10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/AB) und ohne (PDA) vorhergehende Angiotensinrezeptor-Blockade auf den arteriellen Mitteldruck (MAD) und den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) sowie die jeweiligen Maximaleffekte ($\Delta\text{MAD}/\Delta\text{SVR}$); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden (*/ $x = p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. AB)).

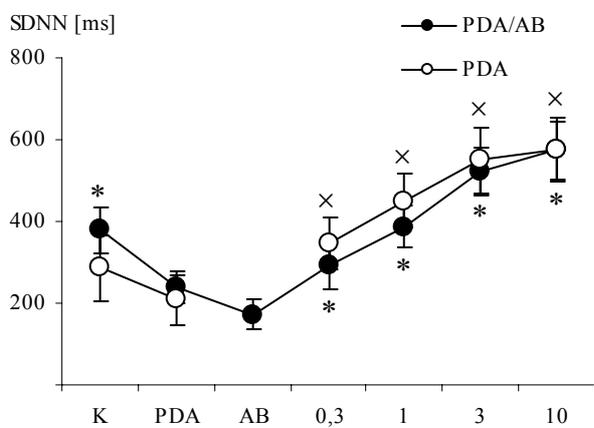
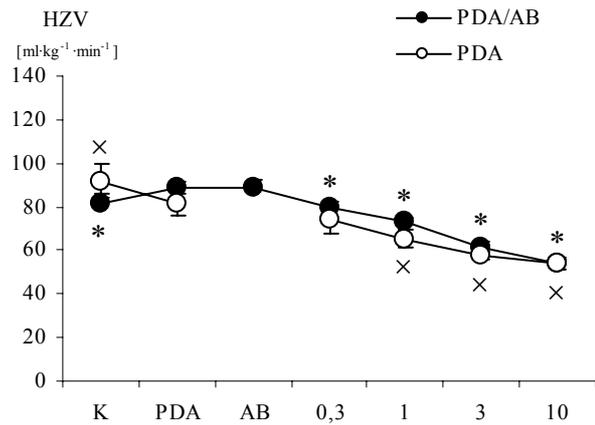
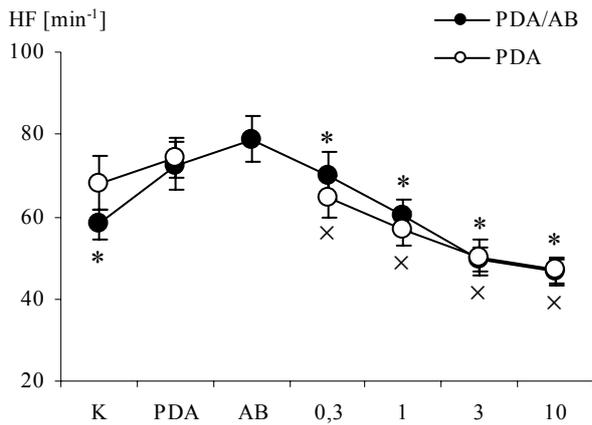


Abbildung 10: Effekte von L-NAME ($0,3\text{-}10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) unter Periduralanästhesie mit (PDA/AB) und ohne (PDA) vorhergehende Angiotensinrezeptor-Blockade auf die Herzfrequenz (HF), das Herzzeitvolumen (HZV) und die Herzfrequenzvariabilität (SDNN); Mittelwerte \pm SEM von 6 Hunden. (* / x = $p < 0,05$ im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollbedingungen (PDA bzw. AB)).

Demnach werden die Effekte von L-NAME sowohl auf den systemischen Gefäßwiderstand und damit den arteriellen Mitteldruck als auch auf die Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität nicht durch endogenes Angiotensin modifiziert.

Kontrollversuche zu zeitgangabhängigen Effekten (n=4) und Stereospezifität des NO-Synthasehemmers (n=5)

Sowohl die individuell angepasste peridurale Kochsalzinjektion (9-13 ml gefolgt von 6 ml·h⁻¹) als auch die intravenöse Gabe von 50,0 ml·kg⁻¹ D-NAME führte zu keiner Veränderung der beobachteten Kreislaufvariablen (Tab. 1).

Intervention	Zeit [min]	MAD [mmHg]	SVR [mmHg·min ⁻¹ ·l ⁻¹]	HF [min ⁻¹]
Kontrollbedingungen	0	103±5	39±4	64±1
NaCl (peridural)	30	100±3	39±4	61±3
	60	106±5	41±5	60±5
	90	102±3	43±6	55±5
	120	110±3	40±4	63±5
	150	110±3	39±3	66±5
Kontrollbedingungen	0	103±4	35±2	69±10
D-NAME 50,0 ml·kg ⁻¹	30	109±3	35±1	62±7

Tabelle 1: Kontrollversuche unter Kontrollbedingungen sowie während peridural injiziertem Kochsalz (NaCl peridural; 9-13 ml + 6 ml·h⁻¹) (n=4). Zusätzlich die Wirkung von 50,0 ml·kg⁻¹ intravenös appliziertem D-NAME (n=5); Mittelwerte ± SEM.

Diskussion

Mit Blick auf die eingangs gestellten Fragen liefern die eigenen Versuche zwei wesentliche Ergebnisse:

1. Das vasodilatierende Stickstoffmonoxid (NO) interagiert auch während hoher Periduralanästhesie mit dem vasokonstriktorischem Hormonsystem Endothelin; in der Art, dass endogenes Stickstoffmonoxid auch unter Periduralanästhesie die vasokonstriktorisches Wirkung des Endothelinsystems abschwächt.
2. Der blutdrucksenkende Effekt einer hohen Periduralanästhesie kann durch Hemmung der endogenen NO-Synthase aufgehoben werden, wobei die dabei erzielte Vasokonstriktion sowohl auf einer verminderten Dilatation durch NO beruht als auch auf einer gesteigerten konstringierenden Wirkung des endogenen Endothelins.

Unter methodenkritischen Gesichtspunkten sind bei der Deutung der eigenen Versuchsergebnisse besonders die experimentellen Rahmenbedingungen zu beachten. Hierbei basiert die Interpretation auf folgenden Prämissen:

1. Die efferent-sympathischen Einflüsse auf die Kreislaufregulation werden durch die Periduralanästhesie vollständig ausgeschaltet.
2. Die intravenös applizierten Blockersubstanzen des Endothelins, Vasopressins und Angiotensins hemmen suffizient die Wirkung der endogenen Hormonsysteme.

3. Die Wahl der experimentellen Rahmenbedingungen ist geeignet, sekundäre Einflüsse auf die Kreislaufvariablen zu minimieren und weitgehend identische Kontrollbedingungen in aufeinanderfolgenden Versuchen zu gewährleisten.
4. Vom Zeitgang abhängige Einflüsse auf die Versuchsergebnisse wurden durch Randomisierung der Interventionen und der Versuchstiere gleichmäßig auf alle Studiengruppen verteilt.

1. Ausbreitung der Sympathikolyse:

Efferente sympathische Einflüsse werden nahezu komplett durch die hohe Periduralanästhesie ausgeschaltet (siehe oben). Sollte dies dennoch nicht vollständig gewesen sein, so spiegelt es sich jedoch in allen Versuchsgruppen in gleichem Maße wider, da an ein und demselben Hund jeweils identische Mengen des Lokalanästhetikums verwandt wurden. Somit stellt sich allenfalls eine quantitative, nicht jedoch eine qualitative Beeinträchtigung der Versuchsergebnisse dar.

2. Vollständigkeit der Endothelin-, Vasopressin- und Angiotensin-Rezeptorblockade:

Es besteht in der Literatur weiterhin Unklarheit, welche Dosis Tezosentan[®] beim Hund benötigt wird, um eine komplette Hemmung der Endothelinrezeptoren zu erzielen. Allerdings führte in Kontrollexperimenten die intravenöse Applikation von 2,5 µg und 5 µg Endothelin zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks um ca. 25 mmHg und einem Abfall der Herzfrequenz um ca. 15 min⁻¹. Diese Veränderungen unterblieben nach vorhergehender

Blockade der Endothelinrezeptoren durch Infusion von $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ initial gefolgt von $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ Tezosentan[®]. Da auch andere Experimentatoren eine ähnliche Dosis zur Blockierung der Endothelinrezeptoren bei Hunden benutzen [33] und keine zusätzliche hämodynamische Wirkung durch exogen zugeführtes Endothelin mehr zu beobachten war, ist die Rezeptorblockade als vollständig anzusehen.

Die in allen Versuchen von uns verwendete Einzeldosis ($40 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ i.v.) des Vasopressin- (V_1)-Rezeptorantagonisten blockierte die über V_1 -Rezeptoren vermittelte Wirkung von Arginin-Vasopressin ($200\text{-}400 \text{ mU}$ i.v.) [34]. Dies wurde im Anschluss an jeden Versuch verifiziert, jeweils durch Injektion von $200\text{-}400 \text{ mU}$ Arginin-Vasopressin. Diese Dosis Vasopressin steigerte in Kontrollexperimenten den Blutdruck um 20 mmHg und senkte die Herzfrequenz um ca. 10 min^{-1} , blieb jedoch wirkungslos nach vorhergehender Vasopressinrezeptor-Blockade [11].

Auch die Hemmung der Angiotensin-Rezeptoren war nach einer kontinuierlichen Infusion von $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ des Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Losartan[®] nahezu komplett ausgeprägt. Dies zeigte sich wiederum in der ausbleibenden hämodynamischen Reaktion nach einer Testdosis von $10 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ bzw. $20 \text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ Angiotensins, welche in Kontrollexperimenten ohne vorhergehende AT-II Rezeptorblockade den arteriellen Mitteldruck um ca. 20 mmHg steigerte.

Demnach waren die gewählten Dosierungen ausreichend für eine suffiziente Blockade der jeweiligen Rezeptoren und zur Quantifizierung der Interaktionen zwischen endogenem Stickstoffmonoxid und den vasokonstriktorisches Systemen Endothelin, Vasopressin und Angiotensin während hoher Periduralanästhesie.

3. Experimentelle Rahmenbedingungen:

Alle Experimente wurden ausnahmslos in einem schallgedämpften, abgedunkelten Raum, unter Grundumsatzbedingungen [35] durchgeführt. Für die Versuche wurden nur Tiere herangezogen, die wach, abgerichtet und mit dem Labor, dem Versuchsablauf sowie den Experimentatoren vertraut waren. Somit wurden störende Einflüsse wie beispielsweise Kältezittern, Schmerzen oder Angst minimiert. Diese Voraussetzungen manifestierten sich in weitgehend identischen und relativ niedrigen Herzfrequenzen und Blutdrücken in den jeweiligen Kontrollphasen. Daher sind Veränderungen in den beobachteten Variablen den Versuchsinterventionen zuzuordnen.

4. Zeitabhängige Zufallseffekte:

Trotz strikter Einhaltung der experimentellen Rahmenbedingungen lassen sich gerade bei Versuchen an wachen Tieren unspezifische Effekte wie Veränderungen in der Aufmerksamkeit der Tiere sowie Gewöhnungseffekte der Tiere an den Versuchsablauf bei wiederholten Versuchen kaum vermeiden. Um diesen Einfluss dennoch zu minimieren, wurden die jeweiligen Versuche an ein und demselben Tier in randomisierter Reihenfolge durchgeführt, wobei mindestens zwei Wochen zwischen aufeinanderfolgenden Versuchen lagen. Da dieses Phänomen jedoch bei allen Tieren in ähnlicher Ausprägung zu erwarten ist und die jeweiligen Ergebnisse sich auf Gruppenvergleiche stützen, ist das Versuchskonzept als geeignet anzusehen, Veränderungen der Variablen auf die Versuchsinterventionen zurückzuführen.

Ergebnisdiskussion

Während einer rückenmarksnahen Leitungsanästhesie fallen verschiedene für die Blutdruckstabilisierung verantwortliche Systeme aus oder werden stark beeinträchtigt. Durch eine hohe Periduralanästhesie wird eine nahezu vollständige Sympathikolyse erzielt [36, 37], sofern die oberen thorakalen Segmente ausgeschaltet sind. Dieser Verlust des autonomen Gefäßtonus führt zur Vasodilatation in den denervierten Gefäßabschnitten und damit zu einem reduzierten venösen Rückstrom des Blutes, bis hin zu einem bedrohlichen kardialen Füllungsdefizit [38]. Der induzierten Vasodilatation gegenüber stehen die endogenen vasokonstriktorisches Hormonsysteme Renin-Angiotensin, Endothelin und Vasopressin. Diesen könnte somit besonders unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie ein entscheidender Anteil bei der Blutdruckstabilisierung zukommen [14]. Doch auch hier zeigt sich eine Beeinträchtigung während einer hohen Periduralanästhesie. So wird das Renin-Angiotensin-System, welches unter physiologischen Bedingungen ein wichtiges vasokonstriktorisches System darstellt, nicht zusätzlich aktiviert [1, 2] und auch Endothelin ist in seiner Funktionsweise eingeschränkt. Während unter physiologischen Bedingungen die Endothelin-Plasmakonzentration als Reaktion auf kreislaufbelastende Situationen wie Hypovolämie [8], mesenterialer Ischämie [9] oder pharmakologisch induzierter Hypotension [10] ansteigt, wird unter Periduralanästhesie dieses Hormonsystems nicht aktiviert. Demnach ist unter hoher Periduralanästhesie, nach dem weitgehenden Ausfall oben genannter vasokonstriktorisches Systeme, das endogene Vasopressinsystem entscheidend für die Kreislaufstabilisierung verantwortlich [11]. Hierbei scheint es insbesondere als Reservesystem zu fungieren, da seine Bedeutung unter physiologischen Bedingungen eher in den Hintergrund tritt und erst nach Ausfall des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems zum Vorschein kommt [11]. Gestützt wird diese Vermutung von der Beobachtung, dass besonders unter Periduralanästhesie die Vasopressin-Plasmakonzentration

ansteigt [14], wahrscheinlich vermittelt durch einen Abfall des systolischen Blutdrucks [39] am arteriellen Barorezeptor [40].

Diesen Vasokonstriktoren steht das endogene Stickstoffmonoxid (NO) als Vasodilatator gegenüber, welches unter physiologischen Bedingungen sowohl lokal eine blutdruckregulierende Wirkung ausübt als auch systemisch [41, 42]. Für eine systemische Wirkung spricht die Existenz von neuronalen NO-Synthasen (nNOS) in Hirngebieten mit enger Beziehung zur Kreislaufregulation, beispielsweise in der Medulla oblongata, dem für die Baroreflexregulation wichtigen Nucleus tractus solitarius, dem Hypothalamus sowie in Kerngebieten mit enger Beziehung zum Vasopressinsystem [43]. In der lokalen Zirkulation kommt NO ein entscheidender Anteil bei der Regulation des Blutflusses zu. Da die endotheliale NO Produktion von der Scherrate abhängig ist, werden hierdurch vasokonstriktorische Effekte abgeschwächt [44], die über eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit zu einer erhöhten Scherrate und somit NO-Freisetzung führen.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, im Einklang mit anderen [45], dass unter hoher Periduralanästhesie der Blutdruck durch Gabe des NO-Synthase Inhibitors L-NAME uneingeschränkt gesteigert werden konnte, verglichen mit den Effekten unter physiologischen Bedingungen. Obwohl es Hinweise für NO-Synthasen in sympathischen Nervenfasern gibt [15], welche hemmend auf die Sympathikusaktivität wirken [46, 47], scheint dieser Regulationsmechanismus für die akute (bis zu 8 Stunden) Einstellung des arteriellen Blutdrucks von untergeordneter Bedeutung zu sein. Sowohl in den eigenen Ergebnissen als auch bei chronisch instrumentierten Ratten [48] war die akut blutdrucksteigernde Wirkung von L-NAME bei Funktionsuntüchtigkeit des sympathischen Nervensystems uneingeschränkt vorhanden, wohingegen eine längere (6 Tage) Applikation von L-NAME zu einem signifikant verminderten Blutdruckanstieg führte [48].

Demnach ist die vasokonstriktorische Wirkung von L-NAME auch unter hoher Periduralanästhesie uneingeschränkt vorhanden.

Auch in Gegenwart einer Angiotensinrezeptor-Blockade waren die Wirkungen von L-NAME während Periduralanästhesie sowohl auf den arteriellen Mitteldruck, den systemischen Gefäßwiderstand, das Herzzeitvolumen als auch die Herzfrequenzvariabilität unverändert. Die eigenen Ergebnisse unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie stehen hierbei im Einklang mit Beobachtungen unter physiologischen Bedingungen [49]. Obwohl der vasokonstriktorische Effekt von ANG II verstärkt ist, wenn das Endothel als Syntheseort des NO entfernt [22], bzw. die NO-Synthase inhibiert worden ist [21], scheint dieser Mechanismus für die blutdrucksteigernde Wirkung von L-NAME während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie offenkundig von untergeordneter Bedeutung zu sein. Somit besteht während Periduralanästhesie, genau wie unter physiologischen Bedingungen, keine relevante Interaktion von NO und dem Angiotensin-System.

Speziell beim Ausfall des sympathischen Nervensystems kommt dem endogenen Vasopressin ein entscheidender Anteil bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks zu [11], da die Vasopressin-Plasmakonzentration in Abhängigkeit des Blutdruckniveaus anstieg. Da allerdings in den eigenen Experimenten L-NAME den Blutdruck auch während gleichzeitiger Blockade der Vasopressinrezeptoren nahezu unverändert steigerte, scheint keine Interaktion von NO und endogenem Vasopressin während hoher Periduralanästhesie zu bestehen. Dies ist gegensätzlich zu Beobachtungen unter physiologischen Bedingungen, bei denen appliziertes Vasopressin sowohl über eine zentrale Inhibition der Sympathikusaktivität als auch über eine lokale Freisetzung von NO zu einer Vasodilatation führte [16, 25-27, 50, 51]. Allerdings basieren die oben genannte Beobachtungen zum einen auf einer exogenen Applikation von

Vasopressin bei funktionstüchtigem Sympathikussystem, zum anderen ist bekannt, dass die Effekte von Vasopressin auf den Gefäßwiderstand konzentrationsabhängig sind [16].

Insofern ist besonders endogenes Vasopressin für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie bedeutsam, da Vasopressin nicht nur zusätzlich freigesetzt wird, um schwerwiegende Blutdruckabfälle zu verhindern, sondern zudem die Wirkung von Vasopressin nicht durch NO gehemmt, bzw. durch zusätzlich freigesetztes NO abgeschwächt wird (im Gegensatz zu Endothelin, s.u.).

Die Wirkung von L-NAME unter Periduralanästhesie ist hingegen deutlich abgeschwächt unter vorbestehender Endothelinrezeptor-Blockade. Dies verdeutlicht, dass die Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes und damit auch des arteriellen Mitteldrucks nicht ausschließlich auf dem Wegfall der vasodilatierenden Wirkung des Stickstoffmonoxids beruht, sondern dass eine gesteigerte Wirksamkeit des endogenen Endothelinsystems maßgeblich zu den Blutdruck- und Widerstandseffekten der NO-Synthasehemmung beiträgt. Dabei ist das Ausmaß dieser Interaktion beträchtlich, da in Anwesenheit der Endothelinrezeptor-Blockade der Blutdruckanstieg durch L-NAME um ein Drittel, der Widerstandsanstieg sogar um die Hälfte reduziert war. Demnach interagieren Stickstoffmonoxid und Endothelin höchst wahrscheinlich auch unter hoher Periduralanästhesie ähnlich wie unter physiologischen Bedingungen [20]. So übt endogenes NO zum einen eine direkt inhibitorische Wirkung auf die Endothelinfreisetzung aus [19], zum anderen kommt es nach Stimulation von Endothelin-B-Rezeptoren zu einer über Stickstoffmonoxid vermittelten Vasodilatation [52].

L-NAME wirkt somit unter Periduralanästhesie blutdrucksteigernd sowohl über eine Inhibition des direkt vasodilatierenden Stickstoffmonoxids als auch über eine gesteigerte vasokonstriktorische Wirksamkeit des endogenen Endothelinsystems.

Neben den Effekten auf den systemischen Gefäßwiderstand und damit den arteriellen Mitteldruck, führte L-NAME über eine Vagusaktivierung zu einer starken Bradykardie [53], wahrscheinlich vermittelt über im zentralen Nervensystem gelegene NO-Synthasen [53]. Während einer hohen Periduralanästhesie, also mit Wegfall der sympathischen Aktivität, war dieser Effekt nicht gesteigert, sondern im Gegenteil sogar abgeschwächt. Demnach scheint für die Herzfrequenzeinstellung unter Periduralanästhesie die Gabe von L-NAME zu keiner zusätzlichen Bradykardie zu führen. Mit Blick auf die Interaktionen der vasokonstriktorischen Hormonsysteme und des endogenen NO-Systems zeigen die eigenen Ergebnisse, dass die Effekte von L-NAME auf die Herzfrequenz, die Herzfrequenzvariabilität und das Herzzeitvolumen unabhängig sind von einer vorbestehenden Blockade des Vasopressin- und Angiotensinsystems. Auch während einer Endothelin-Rezeptorblockade waren die Herzfrequenzeffekte prinzipiell gleichartig ausgeprägt, allerdings im gleichen Ausmaß abgeschwächt wie auch die vasokonstriktorischen Effekte. Demnach scheint auch das endogene Endothelinsystem bezüglich der Herzfrequenzregulation wahrscheinlich nicht mit dem endogenen NO zu interagieren. Somit beruhen die vasokonstriktorischen Wirkungen von NO und Endothelin während Periduralanästhesie lediglich auf lokalen Effekten und Interaktionen beider Systeme an der Gefäßmuskulatur und werden nicht modifiziert durch zusätzliche zentrale Effekte.

Zusammenfassend liefern unsere Versuche die Erkenntnis, dass unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie der Kreislauf durch Inhibition der NO-Synthase stabilisiert werden kann. Hierbei bestehen enge Interaktionen mit dem vasokonstriktorischen Endothelinsystem. Dessen gesteigerter Wirksamkeit kommt ein entscheidender Anteil zu bei der Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes und somit auch des arteriellen Mitteldrucks. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen könnte durch eine Hemmung der NO-Synthase ein neues klinisches Konzept zur Behandlung von Hypotensionen während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie entstehen.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Experimente dienten der Klärung bislang unbekannter Fragen der Kreislaufregulation während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie. Im Einzelnen wurde untersucht, in wieweit das endogene Stickstoffmonoxid (NO) mit den vasokonstriktorisches Hormonsystemen Endothelin, Vasopressin und Angiotensin interagiert, mit Blick auf den möglichen Einsatz von Hemmstoffen der NO-Synthase zur Blutdruckstabilisierung während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie.

Dazu wurden insgesamt 43 Versuche durchgeführt an chronisch instrumentierten wachen Hunden, welche sowohl unter Periduralanästhesie als auch unter physiologischen Bedingungen wiederholt untersucht wurden. Vor Beginn der eigentlichen Versuche wurde den Tieren zur Messung des Herzzeitvolumens ein Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer um die Pulmonalarterie implantiert sowie beide Carotisarterien in Hautschlingen vorverlagert, zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und für intermittierende Blutabnahmen.

Die Aussagen stützen sich auf die Analyse der hämodynamischen Variablen, insbesondere des arteriellen Mitteldrucks und des Herzzeitvolumens, während dosisabhängiger Inhibition der NO-Synthase (L-NAME 0,3 – 50 mg·kg⁻¹) unter Periduralanästhesie, jeweils mit und ohne vorhergehender Blockade des Endothelin- (Tezosentan[®]), Vasopressin- ([d(CH₂)₅Tyr(Me²)]AVP) oder Angiotensin-Systems (Losartan[®]). Zusätzlich wurde als Maß der autonomen Aktivität, insbesondere der Vagusaktivität, die Herzfrequenzvariabilität in der Zeitdomäne, als Standardabweichung der RR-Abstände, bestimmt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie eine Hemmung der NO-Synthase zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstandes führt. Beide Effekte waren

vermindert nach vorhergehender Endothelin-Rezeptorblockade, als Hinweis auf eine Abschwächung der Endothelinwirksamkeit durch endogenes NO während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie. Unbeeinflusst von einer vorhergehenden Endothelin-Rezeptorblockade hingegen waren die Wirkungen des NO-Synthasehemmers sowohl auf die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und auch die Vagusaktivität.

Es bestehen hingegen unter Periduralanästhesie keinerlei Wechselwirkungen zwischen Stickstoffmonoxid und dem endogenen Vasopressin- bzw. Angiotensin-System.

Demnach kann durch Hemmung der NO-Synthase während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie der arterielle Mitteldruck stabilisiert werden, wobei enge Wechselwirkungen des NO-Systems mit dem endogenen Endothelinsystem bestehen. Dieser Blutdruckanstieg beruht dabei zum einen auf dem Wegfall des vasodilatierenden NO selbst sowie zum anderen auf einer gesteigerten Wirksamkeit des vasokonstriktorisches Endothelins.

Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen könnte durch eine Hemmung der NO-Synthase ein neues klinisches Konzept zur Behandlung von Hypotensionen während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie entstehen.

Literaturverzeichnis

1. Hopf H.-B., S.R., Peters J., *Sympathetic neural blockade by thoracic epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension*. *Anesthesiology*, 1994. **80**: p. 992-999.
2. Hasser E.M., B.V.S., *Neurogenic and humoral factors maintaining arterial pressure in conscious dogs*. *Am. J. Physiol.*, 1988. **255**: p. R693-698.
3. Goertz A., H.H., Seeling W., *Baroreflex control of heart rate during high thoracic epidural anaesthesia. A randomised clinical trial on anaesthetised humans*. *Anaesthesia*, 1992. **47**: p. 984-987.
4. Matsumura K., A.I., Tsuchihashi T., Fujishima M., *Central nitric oxide attenuates the baroreceptor reflex in conscious rabbits*. *Am J. Physiol.*, 1998. **247**: p. R1142-1149.
5. Yanagisawa H., K.S., Kimura Y., Tomobe M., Kobayashi Y., Mitsui Y., Yazaki K., Masaki G.T., *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells*. *Nature*, 1988. **332**: p. 411-415.
6. Weber C., S.R., Birnboeck H., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects*. *Clin Pharmacol Therapeut*, 1996. **60**: p. 124-137.
7. Munter K., E.H., Kirchengast H., *Maintenance of blood pressure in normotensive dogs by Endothelin*. *Am J Physiol*, 1999. **45**: p. H1022-1027.
8. Notarius CF., E.F., Stewart D., Magder S., *Effect of baroreceptor activation and systemic hypotension on plasma endothelin 1 and neuropeptide Y*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1995. **73**: p. 1136-1143.
9. Schlichting E., A.T., Grotmol T., Lyberg T., *Endothelin and hemodynamic responses to superior mesenteric artery occlusion shock and hemorrhagic shock in pigs*. *Shock*, 1995. **3**: p. 109-115.
10. Cernacek P., S.D., Levy M., *Plasma endothelin-1 response to acute hypotension induced by vasodilating agents*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1994. **72**: p. 985-991.
11. Peters J., R. Schlaghecke, H. Thouet, J.O. Arndt, *Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs*. *Anesthesiology*, 1990. **73**: p. 694-702.
12. Altura, B., Altura BT, *Actions of vasopressin, oxytocin, and synthetic analogs on vascular smooth muscle*. *Fed Proc*, 1984. **43**: p. 80-86.
13. Kinter LB., H.W., Stassen FL., *Antagonists of the antidiuretic activity of vasopressin*. *Am J Physiol*, 1988. **254**: p. F165-177.
14. Picker O., S.A.W., Scheeren T.W.L., *Endogenous endothelin and vasopressin support blood pressure during epidural anesthesia in conscious dogs*. *Anesth. Analg.*, 2001. **93**: p. 1580-1586.
15. Klimaschewski, L. and B.M. W. Kummer, J.Y. Couraud, U. Preissler, B. Philippin, C. Heym, *Nitric oxide synthase in cardiac fibers and neurons of rat and guinea pig heart*. *Circ Res.*, 1992. **71**: p. 1533-1537.
16. Tagawa T., I.T., Endo T., Shiramoto M., Hirooka Y., Ando S., Takeshita A., *Vasodilatory effect of arginine vasopressin is mediated by nitric oxide in human forearm vessels*. *J Clin Invest*, 1993. **92**: p. 1483-1490.
17. Baylis C., *Acute interactions between endothelin and nitric oxide in the control of renal haemodynamics*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999. **26**: p. 253-257.

18. Cachofeiro V., M.R., Rodrigo E., Navarro J., Ruilope LM., Lahera V., *Nitric oxide and prostaglandins in the prolonged effects of losartan and ramipril in hypertension*. Hypertension, 1995. **26**: p. 236-243.
19. Boulanger C., L.T., *Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide*. J Clin Invest, 1990. **85**: p. 587-590.
20. Qiu C., E.K., Baylis C., *Endothelin modulates the pressor actions of acute systemic nitric oxide blockade*. J Am Soc Nephrol, 1995. **6**: p. 1476-1481.
21. Ito S., J.C., Carretero OA., *Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole*. J Clin Invest, 1991. **87**: p. 1656-1663.
22. Gruetter CA., R.E., Lemke SM., Bailly DA., Fox MK., Schoepp DD., *Endothelium-dependent modulation of angiotensin II-induced contraction in blood vessels*. Eur J Pharmacol, 1988. **146**: p. 85-95.
23. Schini VB., K.Z., Vanhoutte PM., *Neurohypophyseal peptides and tachykinins stimulate the production of cyclic GMP in cultured endothelial cells*. J Pharmacol Exp Ther., 1990. **255**: p. 994-1000.
24. Walker BR., H.J.J., Wang HL., Voelkel NF., *Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats*. Am J Physiol, 1989. **257**: p. H415-422.
25. Hirsch AT., D.V., Majzoub JA., Creager MA., *Vasopressin-mediated forearm vasodilation in normal humans: evidence for a vascular V2 receptor*. J Clin Invest, 1989. **84**: p. 418-426.
26. Yamada K., N.M., Nakano H., Mimura N., Yoshida S., *Endothelium-dependent vasorelaxation evoked by desmopressin and involvement of nitric oxide in rat aorta*. J Physiol, 1993. **264**: p. E203-207.
27. Liard JF., *L-NAME antagonizes vasopressin V2-induced vasodilation in dogs*. Am J Physiol, 1994. **266**: p. H99-106.
28. Tabrizi-Fard M., F.H., *Pharmacokinetics, plasma protein binding and urinary excretion of N-omega-nitro-L-arginine in rats*. Br J Pharmacol, 1994. **111**: p. 394-396.
29. Picker O., W.G., Scheeren TW., Arndt JO., *Determination of total blood volume by indicator dilution: a comparison of mean transit time and mass conservation principle*. Intensive Care Med., 2001. **27**: p. 767-774.
30. Electrophysiology, T.F.o.t.E.S.o.C.t.N.A.S.o.P., *Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use*, in *Circulation*. 1996. p. 1043-1065.
31. Evans H.E., C.G., *Millar's anatomy of the dog*. W.B. Saunders. 1979, Philadelphia.
32. Hammel HT., *Heat production and heat loss in the dog at 8-36°C environmental temperature*. Am J Physiol, 1958. **194**: p. 99-108.
33. Takamura M., P.R., Cernacek P, Lavallee M., *Influence of dual ET(A)/ET(B)-receptor blockade on coronary responses to treadmill exercise in dogs*. J Appl Physiol, 2000. **89**: p. 2041-2048.
34. Howl J., W.M., *Molecular pharmacology of V1a vasopressin receptors*. Gen Pharmacol, 1995. **26**: p. 1143-1152.
35. Mikat M, P.J., Zindler M, Arndt JO, *Whole body oxygen consumption in awake, sleeping and anesthetized dogs*. Anesthesiology, 1984. **60**: p. 220-227.
36. Peters J., K.L., Arndt JO., *Effects of segmental thoracic extradural analgesia on sympathetic block in conscious dogs*. Br J Anaesth, 1989. **63**: p. 470-476.
37. Hogan QH, S.A., Stekiel TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP., *Effects of epidural and systemic lidocaine on sympathetic activity and mesenteric circulation in rabbits*. Anaesthesiology, 1993. **79**: p. 1250-1260.
38. Pollard B.J., *Cardiac arrest during spinal anesthesia: Common mechanisms and strategies for prevention*. Anesth. Analg., 2002. **92**: p. 252-256.

39. Thrasher TN., K.L., *Systolic pressure predicts plasma vasopressin responses to hemorrhage and vena caval constriction in dogs.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**: p. R1035-1042.
40. Thrasher TN., C.H., Keil LC., *Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **278**: p. R469-475.
41. Baylis C., H.P., Engels K., *Endothelial derived relaxing factor (EDRF) controls renal hemodynamics in the normal rat kidney.* J Am Soc Nephrol, 1990. **1**: p. 875-881.
42. Moncada S., P.R., Higgs EA., *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology.* Pharmacol Rev, 1991. **43**: p. 109-142.
43. Vincent S.R., K.H., *Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain.* Neurosci., 1992. **46**: p. 755-784.
44. Fleming I., B.R., *NO: the primary EDRF.* J Mol Cell Cardiol, 1999. **31**: p. 5-14.
45. Booke M., W.R., Van Aken H., Bone HG., Meissner A., Prien T., Meyer J., *Effects of sympathetic nerve blockade on vasoconstrictive properties of nitric oxide synthase inhibition in sheep.* Cardiovascular Research, 1997. **36**: p. 111-117.
46. Hu ZW., M.J., Hoffman BB., *Induction of enhanced release of endothelium-derived relaxing factor after prolonged exposure to alpha-adrenergic agonists: role in desensitization of smooth muscle contraction.* J Cardiovasc Pharmacol, 1994. **23**: p. 337-343.
47. Goodson AR., L.J., Gutterman DD., *Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats.* Am J Physiol, 1994. **267**: p. H1272-1278.
48. Sander M., H.J., Victor RG., *The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initiation of the hypertension induced by N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester.* Hypertension, 1997. **30**: p. 64-70.
49. Baylis C., E.K., Samsell L., Harton P., *Renal effects of acute endothelial-derived relaxing factor blockade are not mediated by angiotensin II.* Am J Physiol, 1993. **264**: p. F74-78.
50. Hirata Y., H.H., Kakoki M., Tojo A., Suzuki E., Nagata D., Kimura K., Goto A., Kikuchi K., Nagano T., Hirobe M., Omata M., *Receptor subtype for vasopressin-induced release of nitric oxide from rat kidney.* Hypertension, 1997. **29**: p. 58-64.
51. Hasser EM., C.J., Sullivan MJ., Curtis KS., Blaine EH., Hay M., *Area postrema and sympathetic nervous system effects of vasopressin and angiotensin II.* Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. **27**: p. 432-436.
52. Verhaar MC., S.F., Newby DE., Cruden NL., Koomans HA., Rabelink TJ., Webb DJ., *Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade.* Circulation, 1998. **97**: p. 752-756.
53. Picker O., S.T., Arndt JO., *Nitric oxide synthases in vagal neurons are crucial for the regulation of heart rate in awake dogs.* Basic Res Cardiol, 2001. **96**: p. 395-404.

Lebenslauf

Name: Christopher Beck

Geburtsdatum: 5. März 1977

Geburtsort: Bielefeld

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

1983 – 1987 Grundschule, Stiftsschule Bielefeld

1987 – 1996 Gymnasium, Marienschule der Ursulinen zu Breslau in Bielefeld

1997 – 2003 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

2002 United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step I

2003 United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step II

2003 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen-Wilhelms-Universität
Münster

2004 Ärztliche Approbation

2005 – 2005 Pre-Registration House Officer, Portsmouth, England

Christopher Beck

**L-NAME zur Stabilisierung des Kreislaufs während rückenmarksnaher
Leitungsanästhesie – Wechselwirkungen des NO-Synthasehemmers mit den
blutdruckstabilisierenden Systemen Vasopressin, Endothelin und Angiotensin**

(Gefördert durch die DFG: SCHE 479/1-1)

Die vorliegenden Experimente dienen der Klärung bislang unbekannter Fragen der Kreislaufregulation während rückenmarksnaher Leitungsanästhesien. Im Einzelnen wurde untersucht, in wieweit das endogene Stickstoffmonoxid (NO) mit den vasokonstriktorisches Hormonsystemen Endothelin, Vasopressin und Angiotensin interagiert, mit Blick auf den möglichen Einsatz von Hemmstoffen der NO-Synthase zur Blutdruckstabilisierung während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie.

Die Ergebnisse stammen von insgesamt 43 Versuchen, durchgeführt an chronisch instrumentierten (Ultraschall Flussaufnehmer um die Pumonalarterie zur Messung des Herzzeitvolumens) wachen Hunden, welche sowohl unter Periduralanästhesie als auch unter physiologischen Bedingungen wiederholt untersucht wurden.

Die Aussagen stützen sich auf die Analyse der hämodynamischen Variablen, insbesondere des arteriellen Mitteldrucks und des Herzzeitvolumens, während dosisabhängiger Inhibition der NO-Synthase unter Periduralanästhesie. Dies geschah jeweils mit und ohne vorhergehender Blockade des Endothelin-, Vasopressin- oder Angiotensin-Systems.

Die wesentlichen neuen Ergebnisse sind folgende:

1. Sowohl unter physiologischen Bedingungen als auch bei rückenmarksnaher Leitungsanästhesie führt eine Hemmung der NO-Synthase zu einem Anstieg des arteriellen Mitteldrucks und des systemischen Gefäßwiderstandes. Während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie waren beide Effekte vermindert nach vorhergehender Endothelin-Rezeptorblockade, als Hinweis auf eine Abschwächung der Endothelinwirksamkeit durch endogenes Stickstoffmonoxid.
2. Unbeeinflusst von einer vorhergehenden Endothelin-Rezeptorblockade hingegen waren die Wirkungen des NO-Synthasehemmers sowohl auf die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und auch die Vagusaktivität.
3. Es bestehen unter Periduralanästhesie keinerlei Wechselwirkungen zwischen Stickstoffmonoxid und dem endogenen Vasopressin- bzw. Angiotensin-System.

Demnach kann durch Hemmung der NO-Synthase während rückenmarksnaher Leitungsanästhesie der arterielle Mitteldruck stabilisiert werden, wobei enge Wechselwirkungen des NO-Systems mit dem endogenen Endothelinsystem bestehen. Dieser Blutdruckanstieg beruht dabei zum einen auf dem Wegfall des vasodilatierenden NO selbst sowie zum anderen auf einer gesteigerten Wirksamkeit des vasokonstriktorisches Endothelins.

Referent: Priv. -Doz. Dr. med. Olaf Picker