Aus der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow

Blutdruckstabilisierende Systeme während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran: Bedeutung des Endothelins gegenüber Vasopressin und Angiotensin

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jens Greve
2005

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

Gez.:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang Raab Dekan der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Referent:	Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Picker
Koreferent:	Prof. Dr. rer. nat. Jochen D. Schipke

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 4

Versuchstiere und Meßmethoden 6

Operationen 6

Messungen 7

Pharmaka zur Rezeptor-Blockade 11

Versuchsprotokoll 12

Statistik 15

Ergebnisse 16

Diskussion 23

Ergebnisdiskussion 26

Klinischer Bezug 29

Literaturverzeichnis 31

Danksagungen 35

Lebenslauf 36

Zusammenfassung 37

Einleitung

Seit der Entdeckung des Endothelins (ET) [1] als bislang stärkstes endogenes vasokonstriktorisches Peptid wurde versucht, dessen Bedeutung unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen zu klären. Im Wachzustand ist Endothelin an der Steuerung des vasomotorischen Tonus und darüber hinaus auch an der Regulation des Blutdrucks beteiligt [2, 3]. Erhöhte Endothelin-Konzentrationen wurden bei essentiellem und pulmonalem Bluthochdruck, sowie bei Herzinsuffizienz [4] gefunden, so dass bei diesen Erkrankungen die Blockade der Endothelin-Rezeptoren eine therapeutische Alternative darstellt [5].

Mit Blick auf die Blutdruckaufrechterhaltung während verschiedener Anästhesieformen ist es daher von besonderem Interesse, die Bedeutung des Endothelin-Systems sowohl während einer Regional- als auch während einer Inhalationsanästhesie zu kennen.

Bisher konnte gezeigt werden, dass Endothelin während einer Regionalanästhesie zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks beiträgt [6]. Darüber hinaus deuten steigende Plasmakonzentrationen von Endothelin bei pharmakologisch induzierter Hypotension [7] auf eine mögliche Aktivierung des Systems bei schwerwiegenden Blutdruckabfällen hin. Dessen ungeachtet ist in Bezug auf die Inhalationsanästhesie unbekannt, ob und in welchem Ausmaß endogenes Endothelin zur Blutdruckstabilisierung beiträgt, und ob das System aktiviert wird zum Ausgleich eines weitergehenden Blutdruckabfalls, wie er konzentrationsabhängig bei jeder Inhalationsanästhesie auftritt. Zusätzlich zum Endothelin müssen aber noch weitere endogen gebildete Peptide wie das Vasopressin und das Renin-Angiotensin-System berücksichtigt werden, da für diese ebenfalls eine Beteiligung an der Blutdruckregulation unter Inhalationanästhesie vermutet wird [8-10]. Deren

Bedeutung für die Blutdruckaufrechterhaltung während einer Inhalationsanästhesie ist insbesondere von Interesse, da Endothelin-, Angiotensin- und vielleicht auch Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten entweder in der antihypertensiven Therapie schon im Einsatz sind oder es in naher Zunkunft sein werden. Um zu klären, in wieweit Endothelin an der Blutdruckregulation unter Inhalationsanästhesie im Vergleich zu Vasopressin und Angiotensin beteiligt ist, wurde der Effekt einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran auf die Hämodynamik während Endothelin-Rezeptor-Blockade im Vergleich zu alleiniger Sevofluran-Anästhesie und Sevofluran-Anästhesie nach vorhergehender Vasopressin- oder Angiotensin-Rezeptor-Blockade untersucht.

Versuchstiere und Meßmethoden

Die Versuche (n=24) wurden an 6 gesunden, trainierten und chronisch instrumentierten Hunden (Fox-Hounds unterschiedlichen Geschlechts, Gewicht 28-35 kg) in randomisierter Reihenfolge mit Genehmigung der Bezirksregierung Düsseldorf durchgeführt. Jeder Hund hatte zwischen zwei aufeinanderfolgenden Experimenten eine Pause von mindestens zwei Wochen zur vollständigen Elimination der verabreichten Pharmaka. Die Hunde lebten in der universitätseigenen Tierversuchsanlage und wurden mit Standardnahrung (Medium adult 1®, Royal Canin, Aimargues, Frankreich) gefüttert. Des Weiteren waren die Hunde über den gesamten Versuchszeitraum körperlich gesund und vom Verhalten her unauffällig. An Hündinnen im Oestrus wurden wegen der dabei veränderten Stoffwechsellage keine Versuche durchgeführt.

Operationen

Einige Wochen vor Beginn der eigentlichen Experimente wurden die Hunde unter Allgemeinanästhesie (Enfluran/Stickoxydul und Fentanyl) und aseptischen Bedingungen operiert.

Zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und für intermittierende Blutentnahmen wurden beide Arteriae carotidae aus ihrer Umgebung freipräpariert und in Hautschlingen vorverlagert [11].

Ein Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer (T101, Transonic Systems, Ithaka, NY) wurde für die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens in einer weiteren Operation über eine linksseitige Thorakotomie um die Pulmonalarterie implantiert. Das Verbindungskabel wurde auf dem Rücken in Höhe der Schulterblätter

ausgeleitet und dauerhaft durch einen Verband und eine Weste geschützt. In den nächsten Wochen der Abheilung der Operationswunden wurden die Tieren täglich trainiert, um sie an die Experimentatoren und Räumlichkeiten zu gewöhnen, damit sie später ruhig und entspannt in Rechtsseitenlage auf dem Versuchstisch verharrten.

Messungen

Während der Versuche wurden die Daten kontinuierlich mit einem Acht-Kanal-Schreiber (RS 3800, Gould Inc., Cleveland, OH) aufgezeichnet und gleichzeitig, nach vorhergehender analog-digital Umwandlung mit einer Frequenz von 1 kHz pro Kanal, auf der Festplatte eines Computers für weitere Analysen gespeichert. Die weitere Auswertung wurde mit Hilfe des Programms Chart 4.0 (Powerlab, ADInstruments, Castle Hill, Australien) durchgeführt.

Mittlerer arterieller Blutdruck, Karotissinus-Druck und zentralvenöser Druck

Der mittlere arterielle Blutdruck und der zentralvenöse Druck wurden direkt mittels flüssigkeitsgefüllter Katheter, die über die Arteria carotis in die Aorta ascendens sowie über die Vena cava inferior zum rechten Vorhof vorgeschoben wurden, elektromechanisch gemessen (Druckwandler Modell P23 ID, Gould Statham®, Elk Grove, USA). Die korrekte Position des zentralvenösen Katheters, welcher über eine Hinterlaufvene vorgeschoben worden war, wurde radiologisch sowie anhand des Verlaufes der Druckkurve überprüft. Der Druck im Karotissinus wurde über einen zweiten Katheter, welcher rostral über die zweite Arteria carotis vorgeschoben worden war, gemessen. Die Druckwandler wurden auf die halbe Thoraxhöhe, das heißt den Processus spinosus des 7. Halswirbels des liegenden Hundes justiert und

mit einem Wassersäulen-, bzw. Quecksilbermanometer nach Gauer (HSE Druckeichgerät Typ 367, Hugo Sachs Elektronik, March) vor jedem Experiment geeicht. Der arterielle sowie zentralvenöse Mitteldruck wurden über Integration des Orginalsignals ermittelt.

Herzzeitvolumen

Mit Hilfe eines um die Pulmonalarterie implantierten Ultraschall-Transitzeit-Fluss-aufnehmers (T-101, Transonic®, Ithaka, USA) wurde das Herzzeitvolumen kontinuierlich gemessen. Die Flussaufnehmer (Transducer der Serie S, 20-24 mm, silikonummantelter U-Reflektor, Transonic®) wurden auf zwei Arten geeicht [12]: *in vitro* vor Implantation mit definierten Flüssen einer entgasten Kochsalzlösung und nach Implantation, *in vivo*, mit Hilfe des Fick´schen Prinzips, aus dem Quotienten von Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) und arterio-gemischtvenöser Sauerstoff-Gehaltsdifferenz ($C_{a-\bar{v}}O_2$).

Die Messgenauigkeit derart implantierter Flussaufnehmer beträgt ±2% und blieb bis zum Funktionsverlust der Sonden, teilweise über mehrere Jahre, erhalten [13].

Der systemische Gefäßwiderstand wurde als Quotient des arterio-venösen Druckgradienten (mittlerem arteriellen Blutdruck – zentralvenösem Druck) und des Herzzeitvolumens berechnet ($SVR = \frac{MAD - ZVD}{HZV}$).

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde über ein Standard-Oberflächen-EKG bestimmt.

Karotissinus-Baroreflexsensitivität

Um zu überprüfen, ob Unterschiede im Blutdruckverhalten zwischen den Gruppen mit verursacht werden durch Interferenzen der untersuchten Hormonsysteme mit der Regulation der Herzfrequenz, wurde die Sensitivität des arteriellen Baroreflexes gemessen [14]. Dafür wurden beide Karotisarterien gleichzeitig für die Dauer von 45 Sekunden mit selbst hergestellten, aufblasbaren Manschetten verschlossen, was zu einem Abfall des Drucks im Karotissinus und einem Anstieg der Herzfrequenz führte.

Die Baroreflexsensitivität wurde anschließend berechnet als Quotient aus Änderung der Herzfrequenz (RR-Intervall) zu Änderung des Drucks im Karotissinus ($BRS = \frac{\Delta RR}{\Delta CSP}$).

Körpertemperatur

Die Versuche wurden durchgeführt in Räumen mit einer Temperatur von 24±1°C, entsprechend der thermoneutralen Indifferenztemperatur für Hunde [15]. Die kontinuierlich rektal gemessene Körpertemperatur wurde mit Hilfe von Decken innerhalb des für Hunde physiologischen Bereichs von 37,0- 38,5 °C gehalten.

Atemgas- und Narkosedampfkonzentrationen

Die in- und exspiratorischen Atemgas- und Narkosedampf-Konzentrationen wurden während der Anästhesie kontinuierlich mit einem kalibrierten Narkosegas-Monitor (Capnomac® Ultima SV, Datex-Engström) im Nebenstrom gemessen.

Plasmakonzentrationen

Die Plasmakonzentrationen von Vasopressin, Endothelin, Big-Endothelin und Renin wurden am Ende der Kontrollphase und jeder Intervention bestimmt. Dazu wurden 7 ml Blut in gekühlte EDTA-Röhrchen entnommen und sofort auf Eis gelagert. Das Plasma wurde anschließend durch Zentrifugation abgetrennt und bei -20 °C bis zur endgültigen Analyse aufbewahrt.

Die Vasopressin-Konzentration wurde mit Hilfe eines Radioimmunassays (RIA, Bühlmann Laboratories AG, Allschwil, Schweiz) unter Verwendung von Kaninchen-Anti-Vasopressin-Antiserum bestimmt. Die Vasopressin-Konzentration konnte nicht nach Injektion des V_{1a}-Rezeptor-Antagonisten bestimmt werden, da dieser mit dem Testansatz interferiert. Die Endothelin- und Big-Endothelin-Konzentrationen wurden mittels eines Enzymimmunassays (EIA; Endothelin, R&D Systems, Minneapolis, USA; Big-Endothelin, Biomedica, Wien, Österreich) unter Verwendung von gereinigten polyklonalen gebundenen Antikörpern und einem monoklonalen Nachweis-Antikörper bestimmt. Big-Endothelin wurde bestimmt, da dieses als unmittelbare Vorstufe des aktiven Endothlins eine genauere Aussage über eine Aktivierung des Endothelin-Systems zuläßt [16]. Der Anstieg der Endothelin-Plasmakonzentration nach Injektion von Tezosentan wurde nicht weiter analysiert, da dieser auch durch die Verdrängung des vorhandenen Endothelins von dessen Rezeptor hervorgerufen werden kann und daher nicht auf eine Aktivierung des Endothelin-Systems schliessen lässt [6].

Die Renin-Konzentration wurde in einem automatisierten Verfahren mit Hilfe eines Chemolumineszenzimmunoassays (Nichols Advantage®, Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, Kalifornien, USA) gemessen. Renin wurde bestimmt, um

eine zusätzliche Aussage über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zu bekommen.

Bestimmung der Blutgase

Weiterhin wurden intermittierend die arteriellen Blutgasspannungen, die Sauerstoffsättigung und der pH-Wert als Doppelbestimmung gemessen (ABL-3, Radiometer®, Kopenhagen, Dänemark).

Pharmaka zur Rezeptor-Blockade

Blockade der Endothelin-Rezeptoren

Während der jeweiligen Experimente wurden die Endothelin-Rezeptoren 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), einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten mit hoher Affinität zu ET_A- und ET_B- Rezeptoren [17], blockiert. Tezosentan wurde in einer Dosis von 3 $mg \cdot kg^{-1}$ initial, gefolgt von 3 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ infundiert. Das Ausmaß der Endothelin-Rezeptor-Blockade wurde in Kontrollversuchen an wachen Hunden durch Gabe von 2,5 und 5 µg $Endothelin^{-1}$ (E-7764, Sigma Chemicals, Australien) überprüft. Hierbei stieg der mittlere arterielle Blutdruck um 22±1 mmHg an, blieb aber nach vorheriger Rezeptor-Blockade konstant (+1±3 mmHg).

Blockade der Vasopressin-Rezeptoren

Die Vasopressin(V_{1a})-Rezeptoren wurden mit β-mercapto-β-β-cyclo-penta-methylene-propionyl-O-Me-Tyr-Arg-Vasopressin (V 2255, Sigma Chemicals, Australien) [18], einem selektiven und kompetitiven $Vasopressin_1$-Rezeptor-Blocker,

in einer Dosis von 40 $\mu g \cdot kg^{-1}$ geblockt. Die Ausprägung der Vasopressin-Rezeptor-Blockade wurde durch Injektion von 200 und 400 mU Arginin-Vasopressin (V-0377, Sigma Chemicals, Australien) an wachen Hunden kontrolliert. Diese Dosis Vasopressin steigerte den Blutdruck ohne Rezeptor-Blockade um 20±2 mmHg und war wirkungslos nach vorheriger Rezeptor-Blockade (-2±2 mmHg).

Blockade der Angiotensin-Rezeptoren

Eine Angiotensin-Rezeptor-Blockade wurde mit Hilfe von Losartan (2-n-butyl- 4-chloro- 5-hydroxymethyl- 1-[2'-(1H-tetr4azol-5-yl) biphenyl- 4-yl-methyl]-imidazole, (Merck, Sharp&Dohme, GB)), einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten [19], durchgeführt. Die Infusionsrate dieses Blockers betrug 6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$. Die Rezeptor-Blockade wurde durch Gabe von 10 und 20 $ng \cdot kg^{-1}$ Angiotensin II (A-9525, Sigma Chemicals, Australien) ebenfalls in Kontrollversuchen getestet. Dabei betrug der Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks 15±3 mmHg und blieb konstant nach Injektion von Losartan (+1±2 mmHg).

Versuchsprotokoll

Alle Experimente wurden ab 8:00 Uhr morgens mit wachen Hunden unter Grundumsatzbedingungen (Nahrungskarenz von mindestens 12 h bei freiem Zugang zu Wasser) und unter standardisierten Versuchsbedingungen (die Tiere in rechter Seitenlage auf einem gepolsterten Untersuchungstisch, schallgedämpftes und leicht abgedunkeltes Labor mit thermoneutraler Raumtemperatur von 24°C für Hunde) durchgeführt.

Zu Beginn jedes Versuches wurden Katheter über beide Karotisarterien in den Karotissinus und den Aortenbogen vorgeschoben (Vygon Leader Cath. REF 115.11, Durchmesser 1,2 mm, 18G, Länge 100 mm). Hierüber wurden der Blutdruck im Karotissinus und in der Aorta gemessen und arterielle Blutproben entnommen. Des Weiteren wurde mit einer Venenverweilkanüle eine Vorderlaufvene punktiert (Venenkatheter Vasofix®, Braun Melsungen, Durchmesser 1,4 mm, Länge 45 mm) und über eine Hinterlaufvene ein Katheter (Cavafix, Braun Melsungen, 0,5x0,9 mm, 20G, Länge 70 cm) in die Vena cava inferior bis zum rechten Herzvorhof zur Messung des zentralvenösen Blutdrucks vorgeschoben. Nachdem die Tiere an die Registrierungssysteme angeschlossen worden waren, wurde 30 Minuten abgewartet bis die Hunde sich vollständig beruhigt hatten. Die eigentlichen Experimente begannen mit der Aufzeichnung der Kontrollperiode für weitere 30 Minuten. Danach wurden an den Hunden die folgenden Interventionen in randomisierter Reihenfolge durchgeführt:

Sevofluran; n=6:

Die wachen Hunde wurden zur Einführung des Endotracheltubus mit 3 mg · kg^{-1} Propofol anästhesiert und anschließend kontrolliert beatmet (30% O_2; Starling-Ventilator, Braun®, Melsungen). Die Beatmungsfrequenz wurde konstant bei 15 min^{-1} gehalten. Bei Bedarf wurde das Atemzugvolumen zur Aufrechterhaltung der Normokarbie korrigiert. Sevofluran wurde unmittelbar nach Einleitung der Anästhesie dem Atemgas zugesetzt, um schnellstmöglich eine endexpiratorische Anästhetika-Konzentration von 1 MAC (2 Vol%) zu erreichen. Nach 30 Minuten wurde die Sevofluran-Konzentration auf 2 MAC und nach weiteren 30 Minuten auf 3 MAC erhöht, so dass sich inspiratorische und endexspiratorische Konzentration des Anästhetikums anglichen.

Vasopressin/Sevofluran (AVP-Rezeptor-Block); n=6:

Der Vasopressin(V_{1a})-Rezeptor-Antagonist wurde den wachen Hunden injiziert, um die Bedeutung des Vasopressins zunächst unter Grundumsatzbedingungen beurteilen zu können. Nach 30 Minuten wurden die Hunde dem gleichen Protokoll wie unter alleiniger Sevofluran-Anästhesie unterzogen, nur dass die Konzentrationsstufen für Sevofluran bei 1, 2, und 2,5 MAC lagen.

Angiotensin/Sevofluran (AT-II-Rezptor-Block); n=6:

Auch der Angiotensin-Rezeptor-Blocker wurde den wachen Hunden verabreicht. Nach 30 Minuten wurde das gleiche Protokoll wie bei den Versuchen ohne Antagonisten wiederholt. Es wurden Konzentrationstufen von 1, 1,5 und 2 MAC Sevofluran eingestellt.

Endothelin/Sevofluran (ET-Rezeptor-Block); n=6:

Ebenso wurde der Endothelin-Rezeptor-Blocker den wachen Hunden injiziert, um den Einfluß von Endothelin unter Ruhebedingungen zu überprüfen. Nach 30 Minuten wurde auch hier das gleiche Protokoll wie bei den Versuchen ohne Antagonisten durchgeführt. Hierbei wurden Konzentrationsstufen von 1, 2 und 3 MAC Sevofluran eingestellt.

Unter Ruhebedingungen und kurz vor Ende jeder Intervention wurden arterielle Blutproben für die Bestimmung der Blutgasspannungen, der Sauerstoffsättigung und der Plasmakonzentrationen von Endothelin, Big-Endothelin, Vasopressin und Renin entnommen.

Um die Hunde durch eine Kreislaufdepression während hoher Sevofluran-Konzentrationen in Anwesendheit der jeweiligen Blocker nicht zu gefährden, wurde die Narkose mit Sevoflurane nur soweit vertieft, dass der arterielle Mitteldruck nicht unter 35 mmHg sank. Daher betrugen die höchsten Sevofluran-Konzentrationen in der AVP-Rezeptor-Block-Gruppe 2,5 MAC und in der AT-Rezeptor-Block-Gruppe 2,0 MAC.

Um eine vollständige Elimination der einzelnen Blocker und des Anästhetikums zu gewährleisten, wurde eine Pause von mindestens zwei Wochen zwischen aufeinander folgenden Versuchen für ein und dasselbe Tier eingehalten.

Statistik

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes und wurden verglichen mit Hilfe einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA), gefolgt von einem Fisher´s Protected Least Square Difference (PLSD) post-hoc Test. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit den Ergebnissen aus der Kontrollphase und den Narkosegas-Konzentrationen 1 und 2 MAC durchgeführt. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bewertet, sobald $p<0,05$ war.

Ergebnisse

Die endogenen Peptidhormone Endothelin und Vasopressin sowie das Renin-Angiotensin-System tragen in unterschiedlichem Ausmaß zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran bei. Allerdings wird nur das Vasopressin-System bei hohen Anästhetika-Konzentrationen zusätzlich aktiviert, um weitere Blutdruckabfälle zu verhindern.

Dies verdeutlichen die Abbildungen 1 und 2, in welchen der Verlauf des arteriellen Mitteldrucks, des Herzzeitvolumens und des systemischen Gefäßwiderstandes dargestellt ist.

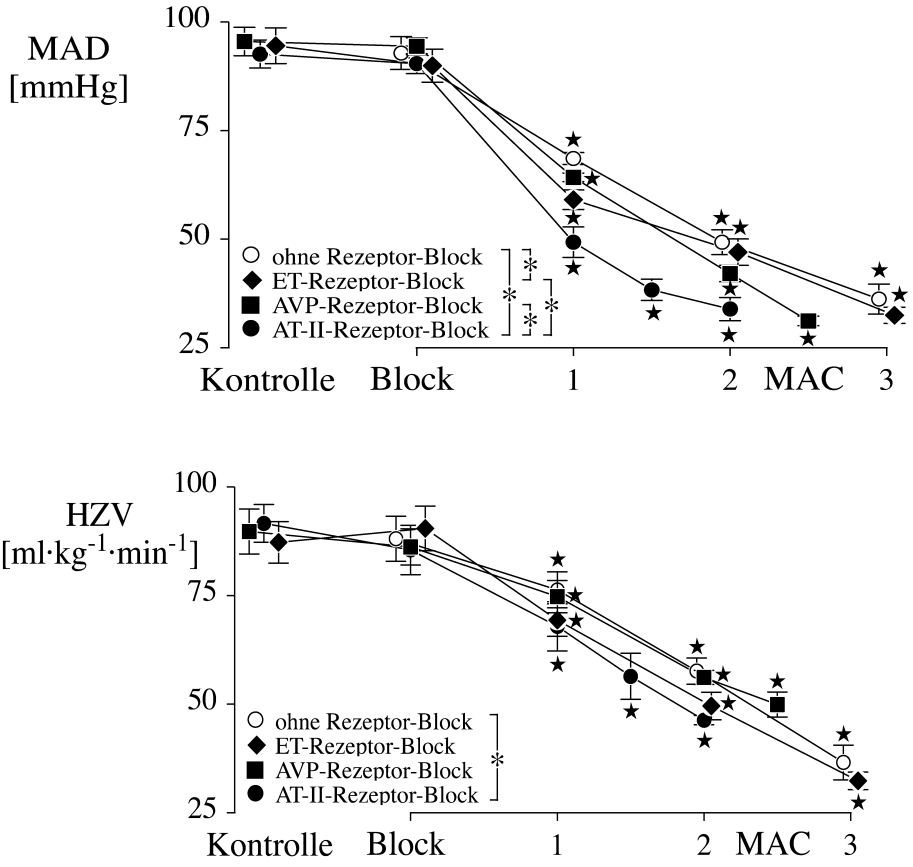


Abbildung 1: Zeitverlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) und des Herzzeitvolumens (HZV) im Wachzustand und während Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP) - oder Angiotensin (AT-II) – Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden (★ = $p < 0,05$ im Vergleich zu Kontrollbedingungen, * = $p < 0,05$ im Vergleich zwischen den Gruppen).

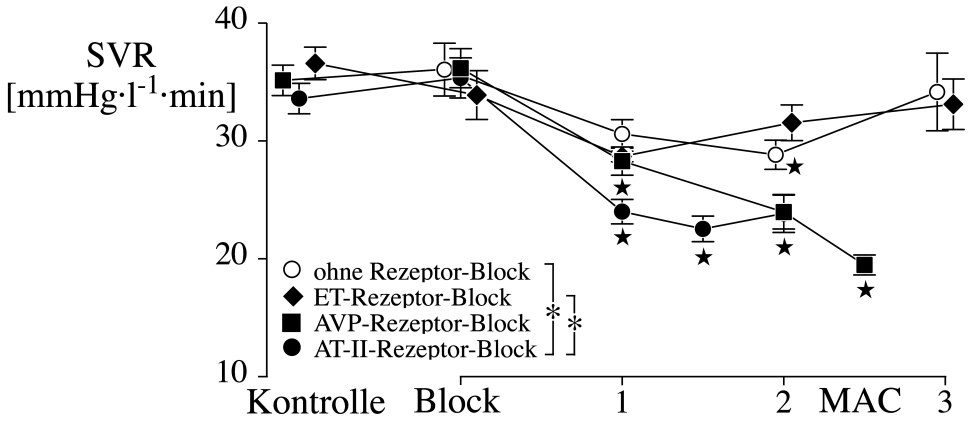


Abbildung 2: Zeitverlauf des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) im Wachzustand und während Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP) - oder Angiotensin (AT-II) – Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden (★ = $p < 0,05$ im Vergleich zu Kontrollbedingungen, * = $p < 0,05$ im Vergleich zwischen den Gruppen).

Dabei ist die Übereinstimmung der Ausgangswerte zu Beginn der Experimente hervorzuheben als Hinweis auf vergleichbare Ausgangsbedingungen in aufeinanderfolgenden Versuchen.

Mit Beginn der Sevofluran-Anästhesie fällt der Blutdruck (Abb. 1) in allen Gruppen ab, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. So fällt der mittlere arterielle Blutdruck in der Gruppe mit AT-II-Rezeptor-Block am stärksten ab und erreicht bereits bei 2 MAC Sevofluran sein Minimum mit 34±3 mmHg. Der Blutdruckabfall ist geringer ausgeprägt in der AVP-Rezeptor-Block-Gruppe und in der ET-Rezeptor-Block-Gruppe, er erreicht ein Minimum von 31±1 mmHg bei 2,5 MAC beziehungsweise von 36±3 mmHg bei 3 MAC. Am wenigsten fällt der Blutdruck unter alleiniger Sevofluran-Anästhesie (33±2 mmHg) ab. Ursächlich für den Abfall des Blutdrucks ist sowohl eine Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV) (Abb. 1) als auch des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) (Abb. 2). Allerdings sinkt das HZV in allen Gruppen gleich stark ab. Lediglich in der AT-II-Rezeptor-Block-Gruppe werden niedrigere Werte

erreicht, so dass Unterschiede im Blutdruck-Verlauf nicht auf Unterschiede im Herzzeitvolumen zurückzuführen sind. Die Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstandes spiegeln den Verlauf des arteriellen Mitteldrucks recht genau wider.

Bei genauerer Untersuchung fällt auf, dass bei Anästhetika-Konzentrationen größer 1 MAC der systemische Gefäßwiderstand in allen Gruppen annähernd konstant bleibt, außer in der AVP-Rezeptor-Block-Gruppe. Nach Vasopressin-Rezeptor-Blockade allerdings fällt der systemische Gefäßwiderstand in Abhängigkeit von der Narkosetiefe bis auf 20±1 $mmHg \cdot l^{-1} \cdot min$ bei 2,5 MAC ab, als Hinweis darauf, dass bei hohen Sevofluran-Konzentrationen endogenes Vasopressin zur Aufrechterhaltung des systemischen Gefäßwiderstandes, und damit des Blutdrucks freigesetzt wird.

Diese Annahme wird bestätigt durch den Verlauf der Plasmaspiegel von Vasopressin, Big-Endothelin, Endothelin und Renin (Abb. 3, Tab. 1).

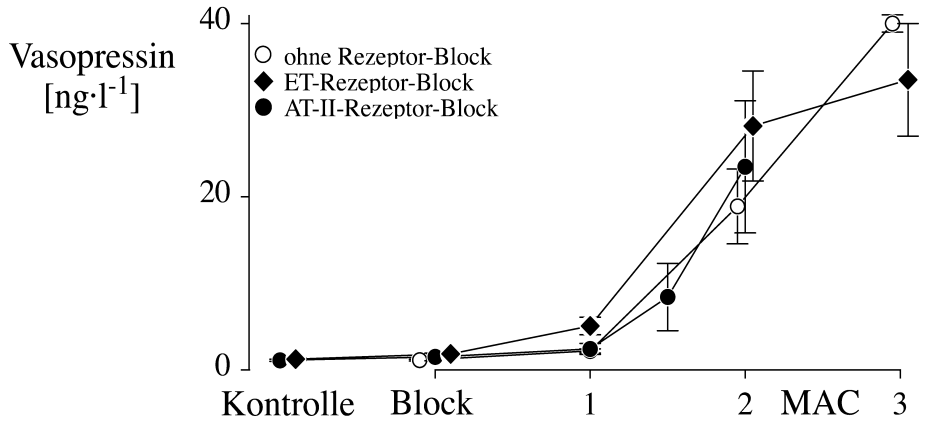


Abbildung 3: Vasopressin-Plasmakonzentration im Wachzustand und während Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) - oder Angiotensin (AT-II) – Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden ($p < 0,05$ für alle Vasopressin-Plasmaspiegel, bei Sevofluran-Konzentrationen $\geq$ 2 MAC in allen Gruppen im Vergleich zu Kontrollbedingungen, ohne Unterschiede zwischen den Gruppen).

		ohne Rezeptor-Block	ET-Rezeptor-Block	AVP-Rezeptor-Block	AT-II-Rezeptor Block
Renin [ng·l^{-1}]	Kontrolle	2,5 ± 1,4	3,1 ± 1,2	5,3 ± 2,7	4,7 ± 2,5
	Block		3,2 ± 1,3	5,0 ± 2,6	4,4 ± 2,2
	1 MAC	2,9 ± 1,8	3,1 ± 1,3	5,5 ± 3,0	4,5 ± 2,4
	1,5 MAC				5,7 ± 2,5
	2 MAC	2,7 ± 1,6	2,9 ± 1,6	5,7 ± 2,9	4,7 ± 2,3
	2,5 MAC			6,5 ± 2,8	
	3 MAC	4,1 ± 1,8	2,7 ± 1,4		
Big Endothelin [fmol·l^{-1}]	Kontrolle	3,9 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,3
	Block		3,5 ± 0,4	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,1
	1 MAC	4,0 ± 0,4	3,5 ± 0,3	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,3
	1,5 MAC				3,9 ± 0,2
	2 MAC	3,9 ± 0,1	3,6 ± 0,3	4,2 ± 0,2	4,1 ± 0,3
	2,5 MAC			4,0 ± 0,2	
	3 MAC	3,6 ± 0,2	4,0 ± 0,2		
Endothelin [ng·l^{-1}]	Kontrolle	<0,16	<0,16	<0,16	<0,16
	Block		n.g.	<0,16	<0,16
	1 MAC	<0,16	n.g.	<0,16	<0,16
	1,5 MAC				<0,16
	2 MAC	<0,16	n.g.	<0,16	<0,16
	2,5 MAC			<0,16	
	3 MAC	<0,16	n.g.		

Tabelle 1: Plasmakonzentration von Renin, Big-Endothelin und Endothelin im Wachzustand und während steigender Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP) – oder Angiotensin (AT-II) – Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden. (n.g.= nicht gemessen).

Während die Plasmaspiegel von Renin, Big-Endothelin und Endothelin in allen Versuchsreihen und während aller Interventionen unverändert bleiben, steigt die Konzentration von Vasopressin bei zunehmender Narkosetiefe von ~ 0,5 ng·l^{-1} auf ~40 ng·l^{-1} an.

Um die Effekte der einzelnen Hormonsysteme auf den mittleren arteriellen Blutdruck während einer Sevofluran-Anästhesie vergleichen zu können, werden die Blutdruckabfälle bei 1 MAC Sevofluran gegenüber den jeweiligen Kontrollbedingungen berechnet (Abb. 4).

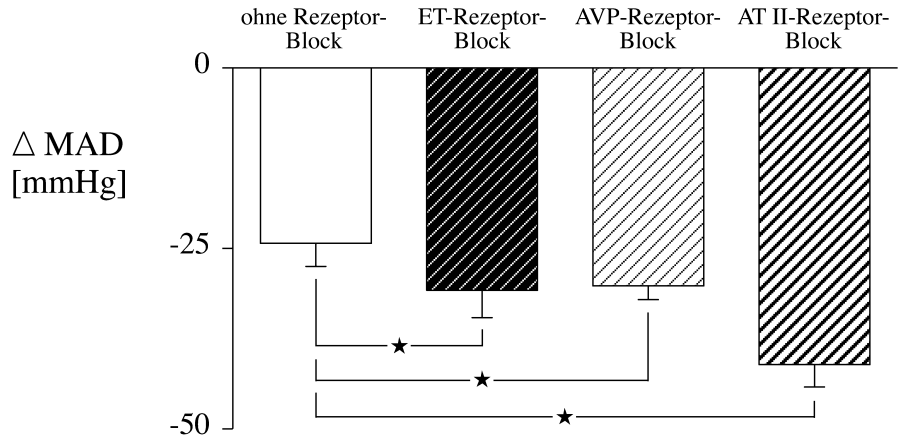


Abbildung 4: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) beim Übergang vom Wachzustand zu einer Narkosetiefe von 1 MAC Sevofluran ohne vorherige Rezeptor-Blockade und nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP)- oder Angiotensin (AT-II) – Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden (★ = $p < 0,05$ im Vergleich zwischen den Gruppen).

1 MAC Sevofluran wird für den Vergleich gewählt, da bei dieser Narkosetiefe die Vasopressin-Spiegel nahezu unverändert sind, so dass die alleinigen Effekte der Hormonsysteme unter Narkose, ohne zusätzliche Kompensationsmechanismen (angestiegene Vasopressin-Plasmakonzentrationen) bestimmt werden können. Beim Übergang vom Wachzustand zu 1 MAC Sevofluran fällt der Blutdruck unter alleiniger Sevofluran-Narkose am geringsten (-24±1 mmHg) und am stärksten in der AT-II-Rezeptor-Block-Gruppe (-41±3 mmHg). Ein mittlerer Blutdruckabfall wird in der ET- (-31±4 mmHg) und AVP- (-30±2 mmHg) Rezeptor-Block-Gruppe beobachtet.

Unterschiede im Verlauf des MAD beruhen ebenfalls nicht auf Unterschieden in der Empfindlichkeit des arteriellen Baroreflexes, da während einer Sevofluran-Anästhesie die Baroreflexsensitivität in allen Gruppen gleich stark unterdrückt wird, nämlich von 7 ms·mmHg^{-1} auf ~0 ms·mmHg^{-1} (Abbildung 5).

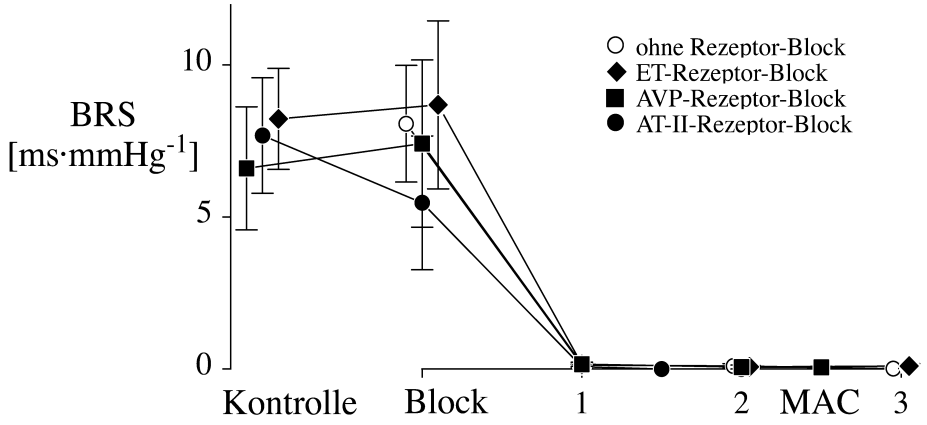


Abbildung 5: Baroreflex-Sensitivität, berechnet als Quotient aus Änderung der Herzfrequenz zu Änderung des Karotissinus-Drucks nach gleichzeitigem Verschluß beider Karotisarterien für die Dauer von 45 Sekunden im Wachzustand und während Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP)- oder Angiotensin (AT-II)- Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden in jeder Gruppe.

Die Ergebnisse der Blutgasanalysen, wie Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffsättigung, Kohlendioxidpartialdruck und pH, sind in Tabelle 2 dargestellt. Alle Parameter bleiben im physiologischen Bereich, auch während Sevofluran-Anästhesie bis 3 MAC. Nur der pH-Wert nimmt von 7,32±0,01 in der AT-II-Rezeptor-Block-Gruppe und von 7,34±0,01 in allen anderen Gruppen auf 7,27±0,01 bei 3 MAC in der Gruppe ohne Rezeptor-Blockade und in der ET-Rezeptor-Block-Gruppe ab. Diese Abnahme

ist allerdings hauptsächlich verursacht durch einen leichten Anstieg der endtidalen CO_2-Konzentration im Blut.

		ohne Rezeptor-Block	ET-Rezeptor-Block	AVP-Rezeptor-Block	AT-II-Rezeptor Block
pH	Kontrolle	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,32 ± 0,01
	Block		7,35 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01
	1 MAC	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,34 ± 0,01
	1,5 MAC				7,31 ± 0,02
	2 MAC	7,30 ± 0,01	7,31 ± 0,01	7,33 ± 0,01	7,29 ± 0,01
	2,5 MAC			7,30 ± 0,01	
	3 MAC	7,27 ± 0,01*	7,27 ± 0,01*		
pO_2 [mmHg]	Kontrolle	105 ± 5	108 ± 4	103 ± 4	104 ± 10
	Block		106 ± 1	102 ± 2	113 ± 7
	1 MAC	107 ± 7	101 ± 4	100 ± 2	107 ± 9
	1,5 MAC				99 ± 3
	2 MAC	102 ± 9	105 ± 10	97 ± 3	105 ± 9
	2,5 MAC			93 ± 2	
	3 MAC	95 ± 4	91 ± 6		
SAT [%]	Kontrolle	96 ± 1	96 ± 1	96 ± 1	94 ± 2
	Block		96 ± 1	96 ± 1	96 ± 1
	1 MAC	96 ± 1	96 ± 1	96 ± 1	96 ± 1
	1,5 MAC				95 ± 1
	2 MAC	95 ± 1	95 ± 1	95 ± 1	95 ± 1
	2,5 MAC			94 ± 1	
	3 MAC	94 ± 1	93 ± 1		
pCO_2 [mmHg]	Kontrolle	37 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	38 ± 2
	Block		36 ± 1	38 ± 1	37 ± 1
	1 MAC	37 ± 1	37 ± 1	36 ± 1	37 ± 1
	1,5 MAC				39 ± 1
	2 MAC	40 ± 1	39 ± 1	38 ± 1	40 ± 1
	2,5 MAC			39 ± 1	
	3 MAC	41 ± 1	41 ± 1		

Tabelle 2: pH, Blutgasspannungen und arterielle Sauerstoffsättigung (SAT) im Wachzustand und während steigender Sevofluran-Anästhesie (1-3 MAC) alleine oder nach vorheriger Gabe eines Endothelin (ET) -, Vasopressin (AVP)- oder Angiotensin (AT-II)-Rezeptor-Antagonisten. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden (* = $p < 0,05$ im Vergleich zu Kontrollbedingungen).

Diskussion

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

1. Während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran (1-3 MAC) tragen die endogenen Hormone, Endothelin, Renin und Vasopressin, zur Blutdruckaufrechterhaltung in unterschiedlichem Ausmaß bei.
2. Bei hohen Sevofluran-Konzentrationen wird allerdings nur das Vasopressin-System zusätzlich aktiviert, um weitergehende Blutdruckabfälle zu kompensieren, wohingegen die Plasmakonzentrationen von Big-Endothelin, Endothelin und Renin unverändert bleiben

Aus Methoden-kritischen Gesichtspunkten beruhen diese Schlussfolgerungen auf einer ausreichenden Blockade des Endothelin-, Vasopressin- und Renin-Angiotensin-Systems und auf möglichst identischen Versuchsbedingungen in aufeinander folgenden Experimenten an ein und demselben Tier.

In der Literatur sind nur wenige Hinweise vorhanden, welche Dosierung von Tezosentan für eine ausreichende Endothelin-Rezeptor-Blockade bei Hunden erforderlich ist. Allerdings verhindert Tezosentan (3 $mg \cdot kg^{-1}$ initial, gefolgt von 3 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$) in dieser, wie auch in anderen Studien [20], einen Blutdruckanstieg nach i.v.-Injektion von $Endothelin^{-1}$, welches in Kontrollexperimenten den Blutdruck beträchtlich steigert. Ferner ist die Dosierung von Tezosentan (3 $mg \cdot kg^{-1}$ initial, gefolgt von 3 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$), die bei den eigenen Versuchen verwendet wurde,

vergleichbar mit derjenigen, die schon andere Experimentatoren zur Blockierung der Endothelin-Rezeptoren bei Hunden benutzten [6, 21, 22].

Der vasokonstriktorische Effekt von Vasopressin wird über V_{1a}-Rezeptoren vermittelt. Diese Wirkung wird durch den hier verwendeten V_{1a}-Rezeptor-Antagonisten in einer Einzeldosis von 40 $\mu g \cdot kg^{-1}$ nahezu vollständig blockiert [23]. Dieses konnte zusätzlich dadurch belegt werden, dass durch Injektion von 200-400 mU Arginin-Vasopressin in Anwesenheit des Antagonisten keine Blutdrucksteigerung erzielt wurde, wohingegen der Blutdruck ohne Antagonisierung um 20±2 mmHg anstieg.

Losartan ist ein spezifischer Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist und blockiert die durch das Renin-Angiotensin-System hervorgerufene Vasokonstriktion. Die hier verwendete Dosierung von Losartan (6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$) ist vergleichbar derjenigen von anderen Experimentatoren, die ebenfalls wache Hunde untersuchten [2, 19]. Darüber hinaus steigerte Angiotensin II (10 bzw. 20 $ng \cdot kg^{-1}$) den Blutdruck um 15 mmHg, wohingegen der Blutdruckanstieg vollständig verhindert wurde nach vorheriger Rezeptor-Blockade in den eigenen Experimenten.

Folglich waren die hier gewählten Dosierungen der Vasopressin-, Endothelin- und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten für eine suffiziente Blockade ausreichend.
Des Weiteren wurde zwischen aufeinanderfolgenden Versuchen an ein und demselben Tier ein Zeitraum von mindestens zwei Wochen eingehalten, um eine nahezu vollständige Eliminierung der Blockersubstanzen zu erreichen und somit eine Interaktion zwischen den Substanzen auszuschließen.

Demnach waren die gewählten Rahmenbedingungen der eigenen Experimente geeignet, um in wiederholten Versuchen an chronisch instrumentierten Hunden die Bedeutung der Hormonsystem Endothelin, Renin und Vasopressin für die Blutdruckregulation während einer Sevofluran-Anästhesie beurteilen zu können.

Ergebnisdiskussion

Blutdruckabfälle während einer Inhalatiosanästhesie können durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, zum Beispiel durch eine Abnahme des Herzzeitvolumens oder des systemischen Gefäßwiderstandes.

In den eigenen Experimenten steuern beide Faktoren in beträchtlichem Ausmaß zu dem beobachteten Blutdruckabfall bei. Allerdings resultieren die Blutdruckunterschiede zwischen den Gruppen nicht aus einem unterschiedlichen Verlauf des Herzminutenvolumens, welches außer in der AT-II-Rezeptor-Block-Gruppe in gleichem Maße reduziert wurde. Veränderungen der Baroreflexsensitivität können als Kofaktor für Unterschiede zwischen den Gruppen ebenfalls ausgeschlossen werden, da die Baroreflexsensitivität schon bei einer Narkosetiefe von 1 MAC Sevofluran vollständig und in allen Gruppe gleichsam unterdrückt wurde [25]. Folglich resultieren Unterschiede im Blutdruckverlauf zwischen den Versuchsgruppen hauptsächlich aus einem unterschiedlichen Verlauf des Gefäßwiderstandes (SVR).

Die physiologische Bedeutung von endogenem Endothelin bei der Regulation des arteriellen Blutdrucks war lange ungeklärt, da zum Beispiel eine Endothelin-Rezeptor-Blockade bei anästhesierten Hunden wirkungslos war [26]. Inzwischen ist aber bekannt, dass Endothelin unter Ruhebedigungen an der Regulation des arteriellen Blutdrucks beteiligt ist, da eine Endothelin-Rezeptor-Blockade den Blutdruck senkt, und zwar sowohl bei gesunden Probanden [3] als auch bei wachen Hunden [2, 6]. In Übereinstimmung mit den eigenen Versuchsergebnissen geht dieser Blutdruckabfall mit einer leichten Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes als Ausdruck eines sinkenden vasomotorischen Tonus einher. Dieses kann durch die Tatsache erklärt werden, dass Widerstandsarterien, die

entscheidend für den vasomotorischen Tonus verantwortlich sind, sehr empfindlich auf Endothelin reagieren [27]. Im Gegensatz dazu ist unbekannt, in wieweit Endothelin an der Kompensation eines Blutdruckabfalls beteiligt ist. Da allerdings Endothelinplasmaspiegel bei pharmakologisch induzierten Blutdruckabfällen [7] anstiegen, könnte endogenem Endothelin auch eine Bedeutung bei der Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks während Inhalationsanästhesie zukommen. Diese Wirkung kann aber durch die eigenen Ergebnisse nur teilweise bestätigt werden, da zwar der durch 1 MAC Sevofluran hervorgerufene Blutdruckabfall in Anwesenheit des Endothelin-Rezeptor-Antagonisten stärker ausgeprägt ist als ohne vorherige Rezeptor-Blockade, aber weder die Plasmakonzentrationen von Big-Endothelin, noch von Endothelin ansteigen. Folglich schwächt das Endothelinsystem zwar den Abfall des arteriellen Blutdrucks während Sevofluran-Anästhesie in gewissem Maße ab, wird aber nicht gesondert aktiviert, um einen stärkeren Blutdruckabfall zu kompensieren.

Ebenso wirkt das Renin-Angiotensin-System teilweise einem Abfall des Blutdrucks während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran entgegen. Das geschieht sogar in einem weit größeren Ausmaß, erkennbar am stärksten Abfall des Blutdrucks während Sevofluran-Anästhesie nach vorheriger Angiotensin-Rezeptor-Blockade. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit anderen Experimenten an Ratten [9] und Menschen [10], bei denen der Blutdruck ebenfalls stärker nach vorheriger Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisierung im Vergleich zu alleiniger Isofluran-Anästhesie abfiel. Wiederum wird auch das Renin-Angotensin-System, wie schon das Endothelin-System, nicht weiter aktiviert, um einen weitergehenden Blutdruckabfall zu verhindern, was durch die unveränderten Renin-Plasmakonzentrationen während aller Interventionen widergespiegelt wird. Dieses Ergebnis steht aber im Gegensatz zu anderen Versuchen, bei denen die Renin-

Aktivität während Inhalationsanästhesie mit 1,5 MAC Desfluran, sowie mit 1,5 MAC Isofluran [8] ansteigt. Dieser vermeintliche Widerspruch könnte darauf beruhen, dass nur während Inhalationsanästhesie mit Isofluran und Desfluran [28] die Sympathikusaktivität gesteigert ist, welche für eine Renin-Freisetzung notwendig ist, wohingegen die sympathische Aktivität durch alle anderen Inhalationsanästhetika konzentrationsabhängig gehemmt wird [29]. Dessen ungeachtet trägt das Renin-Angiotensin-System in den eigenen Experimenten überwiegend zur Blutdruckstabilisierung bei.

Im Gegensatz dazu trägt Vasopressin nur unwesentlich zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter physiologischen Bedingungen bei. Die meisten direkten vaskulären Wirkungen des Vasopressins werden durch die Aktivierung der Barorezeptoren aufgehoben und erst nach vollständiger Denervierung dieser [30] oder nach experimenteller Ausschaltung des zentralen Nervensystems [31] sichtbar. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen [32, 33] zeigte sich auch in den eigenen Versuchen, dass die alleinige Blockade der V_{1a}-Rezeptoren nicht ausreicht, um die kardiovaskulären Effekte von Vasopressin zu zeigen. Während niedriger Sevofluran-Konzentrationen (1 MAC) steigt die Vasopressin-Plasmakonzentration nicht an, als Hinweis darauf, dass erst ein bestimmtes Blutdruckniveau unterschritten werden muß, um das Vasopressin-System zusätzlich zu aktivieren. Daher wurden die Effekte von Angiotensin und Endothelin auf den arteriellen Blutdruck bei einer Sevofluran-Konzentration von 1 MAC verglichen, da bei dieser Narkosetiefe das Vasopressin-System gerade noch nicht aktiviert wird, so dass zusätzliche Blutdruckabfälle durch Angiotensin- oder Endothelin-Rezeptor-Blockade einzig und allein durch die jeweilige Rezeptor-Blockade ausgelöst werden. Bei höheren Sevofluran-Konzentrationen stiegen die Vasopressin-Spiegel im Blut an und zwar

parallel zum Blutdruckabfall. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass zur Kompensation stärkerer Blutdruckabfälle die Vasopressin-Freisetzung aktiviert wird, erkennbar an steigenden Vasopressin-Plasmaspiegeln, und dies nicht nur in unseren Experimenten während Inhalationsanästhesie, sondern auch während Epiduralanästhesie [6] und während größerer Blutverluste [34, 35]. Die Freisetzung von Vasopressin hängt einerseits von kardiopulmonalen Afferenzen der arteriellen Barorezeptoren [36] und andererseits von Änderungen der Herzfüllung [35] ab. Die fehlende Vasopressin-Freisetzung nach sinuaortaler Denervierung während eines zunehmenden Blutdruckabfalls [36], im Gegensatz zu einem unverändertem Anstieg des Vasopressin-Plasmaspiegels nach alleiniger kardiopulmonaler Denervierung, deutet darauf hin, dass die sinuaortalen Rezeptoren hauptsächlich für die Vasopressin-Freisetzung verantwortlich sind. Diese Ergebnisse stehen teilweise im Gegensatz zu den eigenen, bei denen die Baroreflexsensitivität schon bei 1 MAC Sevofluran vollständig unterdrückt war. Dies bedeutet aber nur, dass die durch den Baroreflex unterdrückte Regulation der Herzfrequenz unabhängig ist von einer Vasopressin-gesteuerten Regulierung des arteriellen Blutdrucks zur Verhinderung eines schweren Blutdruckabfalls.

Klinischer Bezug

Die eigenen Ergebnisse können von möglichem Interesse für die klinische Praxis sein, da Endothelin-, Angiotensin- und vielleicht auch Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten entweder schon als Antihypertensivum im Einsatz sind oder es in naher Zukunft sein könnten. Folglich ist es möglich, dass bei diesen Patienten während einer Inhalationsanästhesie besonders schwere Blutdruckabfälle auftreten, wie es schon bei Patienten, die unter einer Hypertonie-Behandlung mit einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker standen, beschrieben wurde [10]. Dieser Effekt sollte dann aber

bei Vasopressin- und Endothelin-Rezeptor-Blockade geringer ausgeprägt sein. Darüber hinaus liefert diese Studie zusätzliche Informationen darüber, welche Medikamente (Rezeptor-Antagonisten) vor einer Inhalationsanästhesie abgesetzt werden müssen und welche nicht. Grundsätzlich wurde aber zum ersten Mal gezeigt, dass während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran bei Hunden die endogenen, vasokonstriktorisch wirksamen Polypeptide Endothelin, Angiotensin und Vasopressin in unterschiedlichem Ausmaß einen Blutdruckabfall kompensieren, wobei aber nur Vasopressin zusätzlich freigesetzt wird, um einem weiteren Blutdruckabfall entgegen zu wirken und damit eine schwerwiegende Hypotension zu verhindern.

Literaturverzeichnis

1. **Yanagisawa, M., et al.,** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells, Nature. 1988. 411-5.
2. **Munter, K., H. Ehmke, and M. Kirchengast,** Maintenance of blood pressure in normotensive dogs by endothelin. Am J Physiol, 1999. 276: H1022-7.
3. **Weber, C., et al.,** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. Clin Pharmacol Ther, 1996. 60: 124-37.
4. **Goldie, R.G.,** Endothelins in health and disease: an overview. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1999. 26: 145-8.
5. **Haynes, W.G. and D.J. Webb,** Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. J Hypertens, 1998. 16: 1081-98.
6. **Picker, O., A.W. Schindler, and T.W. Scheeren,** Endogenous endothelin and vasopressin support blood pressure during epidural anesthesia in conscious dogs. Anesth Analg, 2001. 93: 1580-6.
7. **Cernacek, P., D.J. Stewart, and M. Levy,** Plasma endothelin-1 response to acute hypotension induced by vasodilating agents. Can J Physiol Pharmacol, 1994. 72: 985-91.
8. **Zubicki, A., et al.,** Comparison of the haemodynamic actions of desflurane/N2O and isoflurane/N2O anaesthesia in vascular surgical patients. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. 42: 1057-62.
9. **Ullman, J.,** Vasopressin and angiotensin II in blood pressure control during isoflurane anesthesia in rats. Acta Anaesthesiol Scand, 1999. 43: 860-5.

10. **Brabant, S.M., et al.,** The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists, in Anesth Analg. 1999. 1388-92.
11. **Leersum, v.E.,** Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. Pflügers Arch, 1911. 142: 377-395.
12. **Picker, O., A. Schindler, and T.W. Scheeren,** Accuracy and reproducibility of long-term implanted transit-time ultrasound flow probes in dogs. Intensive Care Med, 2000. 26: 601-7.
13. **Picker, O., et al.,** Determination of total blood volume by indicator dilution: a comparison of mean transit time and mass conservation principle. Intensive Care Med, 2001. 27: 767-74.
14. **Ohsumi, H., et al.,** Effects of fentanyl on carotid sinus baroreflex control of circulation in rabbits. Am J Physiol, 1989. 256: R625-31.
15. **Hammel, H.e.a.,** Heat production and heat loss in the dog at 8-36℃ enviromental temperature. Am J Physiol, 1958. 194: 99-108.
16. **Nelson, J.B., et al.,** Perioperative plasma endothelin-1 and Big endothelin-1 concentrations in elderly patients undergoing major surgical procedures. Anesth Analg, 1999. 88: 898-903.
17. **Clozel, M., et al.,** Pharmacology of tezosentan, new endothelin receptor antagonist designed for parenteral use. J Pharmacol Exp Ther, 1999. 290: 840-6.
18. **Kruszynski, M., et al.,** [1-beta-Mercapto-beta,beta-cyclopentamethylenepropionic acid),2-(O-methyl)tyrosine]argine-vasopressin and [1-beta-mercapto-beta,beta-cyclopentamethylenepropionic acid)]argine-vasopressine, two highly potent antagonists of the vasopressor response to arginine-vasopressin. J Med Chem, 1980. 23: 364-8.

19. **Christ, D.D., et al.,** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium (DuP 753/MK 954) in the dog. J Pharmacol Exp Ther, 1994. 268: 1199-205.

20. **Sandgaard, N.C. and P. Bie,** Natriuretic effect of non-pressor doses of endothelin-1 in conscious dogs. J Physiol, 1996. 494: 809-18.

21. **Takamura, M., et al.,** Influence of dual ET(A)/ET(B)-receptor blockade on coronary responses to treadmill exercise in dogs. J Appl Physiol, 2000. 89: 2041-8.

22. **Tune, J.D., et al.,** Adenosine is not responsible for local metabolic control of coronary blood flow in dogs during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. 278: H74-84.

23. **Howl, J. and M. Wheatley,** Molecular pharmacology of V1a vasopressin receptors. Gen Pharmacol, 1995. 26: 1143-52.

24. **Mikat, M., et al.,** Whole body oxygen consumption in awake, sleeping, and anesthetized dogs. Anesthesiology, 1984. 60: 220-7.

25. **Tanaka, M. and T. Nishikawa,** Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. Br J Anaesth, 1999. 82: 350-4.

26. **Teerlink, J.R., et al.,** Role of endogenous endothelin in normal hemodynamic status of anesthetized dogs. Am J Physiol, 1995. 268: H432-40.

27. **Cocks, T.M., et al.,** Endothelin is blood vessel selective: studies on a variety of human and dog vessels in vitro and on regional blood flow in the conscious rabbit. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1989. 16: 243-6.

28. **Ebert, T.J. and M. Muzi,** Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. Anesthesiology, 1993. 79: 444-53.

29. **Picker, O., T.W. Scheeren, and J.O. Arndt,** Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. Br J Anaesth, 2001. 87: 748-54.

30. **Montani, J.P., et al.,** Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. Circ Res, 1980. 47: 346-55.

31. **Cowley, A.W., Jr.,** Vasopressin and blood pressure regulation. Clin Physiol Biochem, 1988. 6: 150-62.

32. **Bussien, J.P., et al.,** Does vasopressin sustain blood pressure of normally hydrated healthy volunteers? Am J Physiol, 1984. 246: H143-7.

33. **Peters, J., et al.,** Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs. Anesthesiology, 1990. 73: 694-702.

34. **Wang, B.C., et al.,** Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. Am J Physiol, 1988. 254: R204-11.

35. **Hofbauer, K.G., et al.,** The significance of vasopressin as a pressor agent. J Cardiovasc Pharmacol, 1984. 6/2: S429-38.

36. **Thrasher, T.N., H.G. Chen, and L.C. Keil,** Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. 278: R469-75.

Danksagungen

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. O. Picker herzlich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung und Beratung.

Besonders danken möchte ich Frau B. Berke, die mir mit ihrer tatkräftigen Hilfe während des Experimentierens, der Datenauswertung und der Anfertigung der Diagramme und Tabellen stets zur Seite stand.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Jens Greve
Geburtsdatum:	14.03.1978
Geburtsort:	Münster
Nationalität:	deutsch

SCHULBILDUNG

1984-1988	Katholische Ludgerusgrundschule in Münster
1988-1990	Immanuel-Kant-Gymnasium in Münster
1990-1995	Immanuel-Kant-Gymnasium in Bad Oeynhausen
1995-1997	Gymnasium am Moltkeplatz in Krefeld
	Schulabschluss im Juni 1997 mit der allgemeinen Hochschulreife

ZIVILDIENST

Sept. 1997 - Okt. 1998	Zivildienst in der Krankenpflege im Klinikum Krefeld

HOCHSCHULBILDUNG

WS 1998/99	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
WS 1999/2000	Wechsel an die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
März 2001	Ärztliche Vorprüfung
März 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Seit Juli 2005	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Uniklinik Düsseldorf

Zusammenfassung

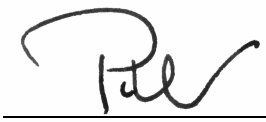
Blutdruckstabilisierende Systeme während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran: Bedeutung des Endothelins gegenüber Vasopressin und Angiotensin

Um die Bedeutung des Endothelins im Vergleich zu Vasopressin und Angiotensin bei der Blutdruckregulation während einer Inhalationsanästhesie mit steigenden Sevofluran-Konzentrationen zu klären, wurden 24 Versuche an verschiedenen Tagen an 6 chronisch instrumentierten Hunden durchgeführt. Nach einer Wachphase wurden an jedem Hund, in randomisierter Reihenfolge, die folgenden Versuchsprogramme durchgeführt: alleinige Sevofluran-Anästhesie, Sevofluran-Anästhesie entweder nach Endothelin-Rezeptor-Blockade, nach Vasopressin(V_{1a})-Rezeptor-Blockade oder nach Angiotensin-Rezeptor-Blockade.

Der mittlere arterielle Blutdruck fällt während aller Interventionen abhängig von der Sevofluran-Konzentration ab. Bei 1 MAC ist dieser Blutdruckabfall am stärksten während zusätzlicher Angiotensin-Rezeptor-Blockade ausgeprägt (-41±3 mmHg), am geringsten während alleiniger Sevoflurananästhesie (-24±1 mmHg), und ein mittlerer Blutdruckabfall findet sich während Vasopressin- und Endothelin-Rezeptor-Blockade (-30±2 mmHg und -31±4 mmHg). Die Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstandes spiegeln die des arteriellen Mitteldrucks recht genau wider, wohingegen das Herzzeitvolumen in allen Gruppen gleichermaßen abfällt. Die Plasmaspiegel von Renin, Big-Endothelin und Endothelin bleiben während aller Interventionen unverändert, nur die Vasopressin-Konzentration steigt von ~ 0,5 $ng \cdot l^{-1}$ im Wachzustand auf ~40 $ng \cdot l^{-1}$ bei 3 MAC Sevofluran an.

Bei einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran trägt Angiotensin in größerem Maße als Endothelin und Vasopressin zur Blutdruckaufrechterhaltung bei. Bei höheren Sevofluran-Konzentrationen aber wird nur das Vasopressin zusätzlich aktiviert um einen noch stärkeren Blutdruckabfall teilweise zu kompensieren.

Gesehen und genehmigt



Priv.-Doz. Dr. Olaf Picker