

Aus der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Pannen

**Über die Herzfrequenzregulation  
während Inhalationsanästhesie:**

**Bedeutung von Sympathikus und Blutdruckniveau**

- Eine Studie an wachen und narkotisierten Hunden -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Sven Warkus

2008

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

gez.:  
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Picker, MBA  
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Jens W. Fischer

Meiner Familie

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	4
<b>Einleitung</b>	5
<b>Material und Methoden</b>	7
Versuchstiere	7
Operationen und Training	7
Messungen	8
Versuchsprotokoll	13
Statistik	18
<b>Ergebnisse</b>	19
<b>Diskussion</b>	33
Methodenkritik	33
Ergebnisdiskussion	36
<b>Literaturverzeichnis</b>	40
<b>Danksagungen</b>	44
<b>Lebenslauf</b>	45
<b>Zusammenfassung</b>	46

## **Einleitung**

Ziel dieser Studie war die Klärung der Frage, welche Bedeutung das sympathische Nervensystem sowie der Blutdruck für die Herzfrequenzregulation während Inhalationsanästhesie haben.

Unter physiologischen Bedingungen wird die Herzfrequenz (HR) überwiegend durch den Vagus reguliert [1]. Es hat sich gezeigt, dass dieses Grundprinzip auch in Narkose mit heute gängigen Inhalationsanästhetika gilt [2]. Der Anstieg der Herzfrequenz während Inhalationsanästhesie resultiert demnach aus einer Vagolyse, deren Ausmaß von der Dosis des applizierten Anästhetikums abhängt.

Dennoch ist unklar, ob neben der Abnahme der Vagusaktivität noch andere Mechanismen für die Herzfrequenzregulation während einer Inhalationsanästhesie verantwortlich sind.

Unter physiologischen Bedingungen interagieren Blutdruckniveau und Herzfrequenz über regulatorisch wirkende vegetative Barorezeptoren im Karotissinus und im Aortensinus. Ein Abfall des arteriellen Blutdrucks führt über diesen Reflexbogen zu einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz.

Sämtliche Inhalationsanästhetika führen dosisabhängig zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall bei gleichzeitiger Tachykardie. Es stellt sich also die Frage, ob diese Tachykardie eine Folge des Blutdruckabfalls im Sinne einer Reflextachykardie darstellt oder ob sie lediglich durch eine dosisabhängige Vagolyse verursacht wird.

Darüber hinaus führt Desfluran - im Gegensatz zu anderen üblichen Inhalationsanästhetika - zu einer Steigerung der muskulären Sympathikusaktivität [3-5] und in niedriger Konzentration auch der renalen Sympathikusaktivität [6]. Diese Sympathikusaktivierung könnte eine weitere Erklärung für den Anstieg der Herzfrequenz sein. Dagegen spricht, dass der renale Sympathikotonus bei höheren

Desfluran-Konzentrationen abnimmt [6], während gleichzeitig der frequenzsteigernde Effekt am stärksten ist [2]. Einerseits setzt Desfluran intramyokardial Katecholamine frei [7], andererseits ändert sich die Plasmakonzentration von Noradrenalin während Desfluran-Narkose nicht [8]. Bei isolierten Herzen führt Desfluran, wie alle volatilen Anästhetika, zu einem Herzfrequenzabfall [9]. Somit ist die Bedeutung der Sympathikusaktivität insbesondere während einer Desfluran-Anästhesie bislang unklar.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Bedeutung des sympathischen Nervensystems sowie des Blutdruckabfalls für die Herzfrequenzregulation während einer Inhalationsanästhesie zu klären.

Dazu wurde an sechs Hunden der Effekt von Desfluran auf die Herzfrequenz in Narkose *per se*, in Narkose bei gleichzeitiger  $\beta$ -Blockade sowie in Narkose bei gleichzeitiger Vagolyse untersucht.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Effekte der gängigen volatilen Anästhetika Sevofluran, Enfluran und Halothan auf die Herzfrequenz und die Baroreflexsensitivität von sechs Hunden untersucht, wobei der Blutdruck durch Phenylephrin auf dem Niveau vor Anästhesie konstant gehalten wurde. Als Kontrolle diente eine historische Gruppe von sieben Hunden, die Sevofluran, Enfluran und Halothan, aber kein Phenylephrin erhalten hatten.

## **Material und Methoden**

### **Versuchstiere**

Mit Genehmigung der Bezirksregierung Düsseldorf wurden die Daten an sechs ausgewachsenen, trainierten und chronisch instrumentierten Foxhounds (beiderlei Geschlecht, 24-34 kg Gewicht) gewonnen. Die Hunde wurden in der universitätseigenen Tierversuchsanlage gehalten und mit Standardnahrung (Medium adult 1<sup>®</sup>, Royal Canin, Aimargues, France) gefüttert. Während der gesamten Studiendauer waren die Hunde körperlich gesund und bezüglich ihres Verhaltens unauffällig. An Hündinnen im Oestrus wurden wegen der vorübergehend veränderten Stoffwechsellage keine Versuche durchgeführt.

### **Operationen und Training**

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

Zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und für intermittierende Blutentnahmen wurden die Karotiden freipräpariert und in Hautschlingen vorverlagert [10].

In einer zweiten Operation wurde zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens über eine linksseitige Thorakotomie ein Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer (Serie S, 20-24 mm mit silikonummanteltem U-Reflektor, Transonic<sup>®</sup> Systems Inc., Ithaca, NY, USA) um die Pulmonalarterie implantiert. Das Anschlusskabel wurde nach Durchtritt durch das Thoraxskelett subkutan bis zum Rücken getunnelt, wo es zwischen den Schulterblättern austrat.

In den folgenden Wochen der Abheilung der Operationswunden wurden die Hunde an die Experimentatoren und den Versuchsraum gewöhnt und abgerichtet, um ruhig und entspannt in Rechtsseitenlage auf dem Versuchstisch zu liegen.

## **Messungen**

Die folgenden Variablen wurden während der Experimente kontinuierlich mit einem 8-Kanal-Schreiber (RS 3800, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) aufgezeichnet und gleichzeitig (nach analog-digitaler Konvertierung mit einer Frequenz von 1 kHz pro Kanal) mit der Software Chart® 4.0 (Powerlab, ADInstruments, Castle Hill, Australien) zur weiteren Auswertung digital erfasst.

### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mittels eines Standard-EKGs bestimmt, welches über Oberflächenelektroden abgeleitet wurde. Die kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz diente später der Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) und somit der Bestimmung der Aktivität des autonomen Nervensystems.

### Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wurde mittels elektromanometrischer Druckwandler (Statham P-23ID®, Elk Grove, IL, USA) gemessen. Die Druckwandler wurden auf den Dornfortsatz des 7. Halswirbels des Hundes in Rechtsseitenlage adjustiert und mit dem Quecksilber-Eichmanometer nach Gauer (HSE Druckeichgerät Typ 367, Hugo Sachs Elektronik, March, Deutschland) geeicht.

Zur Messung des arteriellen Blutdrucks wurde ein mit Kochsalzlösung gefüllter Katheter (Vygon Leader Cath. REF 115.11, Durchmesser 1,2 mm, 18 G, Länge 100 mm) über eine Karotis in die Aorta ascendens eingeführt.

Der Druck im Karotissinus wurde über einen zweiten Katheter, welcher rostral über die kontralaterale Karotis vorgeschoben wurde, gemessen.

Der arterielle Blutdruck sowie der Druck im Karotissinus wurden durch Integration der Originalsignale ermittelt.

### Herzzeitvolumen

Der Fluss in der Pulmonalarterie wurde kontinuierlich mit einem Ultraschall-Transitzeit-System (T106, Transonic® Systems Inc., Ithaca, NY, USA) gemessen.

Die Flussaufnehmer (Transducer der Serie S, 20-24 mm, silikonummantelter U-Reflektor, Transonic®) wurden auf zwei Arten geeicht [11]: *In vitro* vor Implantation mit definierten Flüssen einer entgasten NaCl-Lösung sowie *in vivo* frühestens drei Wochen nach Implantation, hier mit Hilfe des Fick'schen Prinzips als dem Quotienten von Sauerstoffverbrauch ( $\dot{V}O_2$ ) und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ( $C_{a-\bar{v}}O_2$ ).

Die Messgenauigkeit derart implantierter Flussaufnehmer beträgt  $\pm 2 \%$  und bleibt bis zum Funktionsverlust der Sonden, teilweise über mehrere Jahre, erhalten [12].

### Atemfrequenz

In der Wachphase wurde die Atemfrequenz kontinuierlich mittels eines selbst hergestellten Whitney-Gauges (Quecksilber-gefüllter Silikonschlauch), welcher um den Thorax des Hundes gelegt war, gemessen. Während Inhalationsanästhesie wurden die Tiere mit konstanter Frequenz beatmet.

### Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität wurde als Maß der Aktivität des autonomen Nervensystems entsprechend aktuellen Empfehlungen bestimmt [13].

Sowohl in der Wachphase als auch in Narkose wurde nach dem Erreichen von Steady-state-Bedingungen ein exakt fünf Minuten dauernder Zeitraum des Original-EKGs analysiert (CHART®), aberrierende EKG-Komplexe und Artefakte wurden ausgeschlossen.

Die Herzfrequenzvariabilität wurde als Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) sowie - nach Fast Fourier Transformation - als Spektraldichteverteilung analysiert, wobei Aktivität im hohen Frequenzbereich (HF, 0,15-0,5 Hz) ausschließlich vagale Aktivität repräsentiert, im niedrigen (LF, 0,04-0,15 Hz) hingegen Vagus- und Sympathikusaktivität [13].

## Baroreflexsensitivität

Um den Einfluss des Blutdrucks auf die Herzfrequenz (im Sinne einer Baroreflex-vermittelten Frequenzänderung bei Blutdruckänderung) zu klären, wurde die Empfindlichkeit des arteriellen Baroreflexes bestimmt [14]. Hierzu wurden die vorverlagerten Karotiden am Ende jeder einzelnen Intervention mit eigens hergestellten aufblasbaren Silikonmanschetten für exakt 45 sec verschlossen, dies führte zu einem Abfall des Drucks im Karotissinus und zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Die Baroreflexsensitivität wurde danach bestimmt als Quotient aus Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck im Karotissinus (Abb. 1).

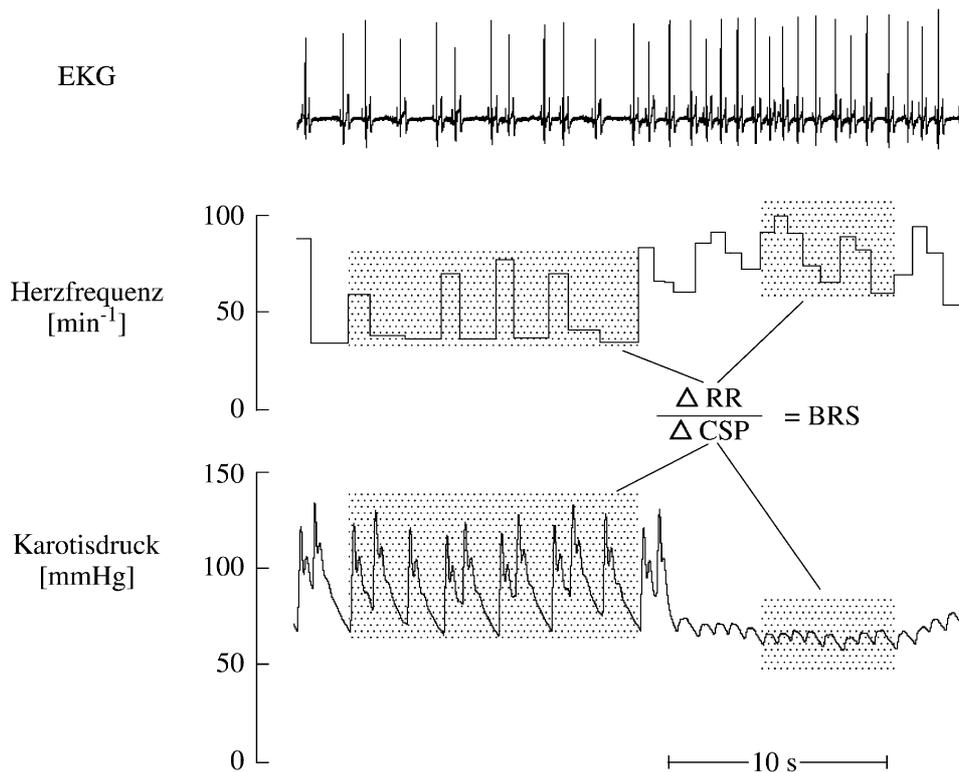


Abbildung 1: Baroreflexsensitivität (BRS), berechnet als Quotient aus Änderung von Herzfrequenz (gemessen als RR-Intervalle) und Blutdruck im Karotissinus (CSP) ( $BRS = \frac{\Delta RR}{\Delta CSP}$ ).

### Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich rektal gemessen und im für Hunde physiologischen Bereich von 37,0-38,5 °C gehalten. Dazu wurde die Raumtemperatur reguliert ( $24 \pm 1$  °C, thermoneutrale Indifferenztemperatur für Hunde [15]) sowie ggf. der Rumpf der Hunde bedeckt.

### Atemgas- und Anästhetikakonzentration

Die in- und expiratorischen Atemgas- und Anästhetikakonzentrationen wurden am Y-Stück des Endotrachealtubus kontinuierlich mit einem kalibrierten Multigas-Monitor (Capnomac<sup>®</sup>, Ultima SV, Datex-Engström, Helsinki, Finnland) gemessen. Die Dauer der einzelnen Interventionen genügte, um einen Angleich von inspiratorischer und expiratorischer Anästhetikakonzentration zu erreichen.

### Arterielle Blutgase

Es wurden intermittierend arterielle Blutgase, Sauerstoffsättigung, pH (ABL-3, Radiometer<sup>®</sup>, Kopenhagen, Dänemark) sowie Hämatokrit bestimmt.

## **Versuchsprotokoll**

Alle Versuche begannen um 8.00 h mit wachen Hunden unter Grundumsatzbedingungen (Nahrungskarenz von mindestens 12 h bei freiem Zugang zu Wasser) und unter standardisierten Versuchsbedingungen (Tiere in Rechtsseitenlage auf gepolstertem Untersuchungstisch, schallgedämpftes und leicht abgedunkeltes Labor bei thermoneutraler Raumtemperatur von 24 °C [15]).

Die Versuche wurden in randomisierter Reihenfolge an jedem Hund durchgeführt, wobei zwischen zwei Versuchen am gleichen Tier ein Abstand von mindestens einer Woche eingehalten wurde, um eine vollständige Elimination der verabreichten Substanzen sicherzustellen.

Zu Beginn jedes Versuches wurden die beiden Karotiden wie zuvor beschrieben punktiert. Mit einer peripheren Venenverweilkanüle wurde eine Vorderlaufvene punktiert (Venenkatheter Vasofix®, Braun, Melsungen, Deutschland, Durchmesser 1,4 mm, Länge 45 mm). Nach Anschluss der Hunde an die Registrierungssysteme wurde 30 Minuten lang bis zur vollständigen Beruhigung der Tiere abgewartet, um während der anschließenden Aufzeichnung alle Variablen unter Grundumsatzbedingungen messen zu können. Die eigentlichen Experimente begannen mit der Aufzeichnung der Kontrollphase für weitere 30 Minuten. Danach wurden an den Hunden die folgenden Interventionen in randomisierter Reihenfolge durchgeführt:

## *Sympathikus*

### Desfluran (Kontrollgruppe, n=6)

Nach der Kontrollphase wurden die Hunde zur Einführung des Endotrachealtubus mit  $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Propofol 1 % narkotisiert und anschließend mit Sauerstoff angereicherter Luft (30 %  $\text{O}_2$  in  $\text{N}_2$ ) kontrolliert beatmet (Starling-Ventilator, Braun®, Melsungen, Deutschland). Die Beatmungsfrequenz wurde konstant bei  $14 \text{ min}^{-1}$  gehalten. Falls nötig, wurde das Atemzugvolumen zur Aufrechterhaltung der Normokarbie korrigiert. Dem Beatmungsgemisch wurde Desfluran (Suprane®, Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Deutschland) mit Hilfe eines Standard-Verdampfers (Dräger, Lübeck, Deutschland) zugesetzt und eine endexpiratorische Konzentration von 1 MAC (7,0 Vol% [16]) aufrechterhalten. Nach 30 min wurde die endexpiratorische Konzentration auf 2 MAC erhöht und für weitere 20 min aufrechterhalten. Die Zeitspanne von 30 min unter 1 MAC Desfluran wurde unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik von Propofol (Halbwertszeit der  $\alpha$ -Phase von 2 min [17]) gewählt, um eine möglichst weitgehende Elimination zu gewährleisten.

### Propranolol/Desfluran (n=6)

Zur Blockade der kardialen Sympathikusaktivität wurde den wachen Tieren im Anschluss an die Kontrollphase Propranolol (P 0884®, Sigma, Taufkirchen, Deutschland) intravenös injiziert ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  als Initialdosis, gefolgt von  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Nach weiteren 30 min wurde das Protokoll der Kontrollversuche (1 und 2 MAC Desfluran) durchgeführt. Zur Überprüfung der  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade wurde den Tieren am Ende der Experimente  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  Orciprenalin intravenös injiziert. Diese Dosis steigerte in Vorversuchen die Herzfrequenz um etwa  $15 \text{ min}^{-1}$  bei einem gleichzeitigen Blutdruckabfall um etwa 25 mmHg, wohingegen nach vorhergehender Propranolol-Injektion beide Effekte ausblieben.

### Atropin/Desfluran (n=6)

Zur Blockade der kardialen Vagusaktivität wurde den wachen Tieren im Anschluss an die Kontrollphase Atropin ( $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  als Initialdosis, gefolgt von  $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) intravenös injiziert. Nach weiteren 30 min wurde das Protokoll der Kontrollversuche (1 und 2 MAC Desfluran) durchgeführt. Zur Überprüfung der Vagusblockade wurde den Tieren am Ende der Experimente zusätzlich 1,0 mg Atropin intravenös injiziert ohne ersichtlichen Effekt auf die Herzfrequenz.

## *Blutdruckniveau*

### Sevofluran/Phenylephrin (n=6)

Nach der Kontrollphase wurden die Hunde zur Einführung des Endotrachealtubus mit  $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Propofol 1 % narkotisiert und anschließend mit Raumluft kontrolliert beatmet (Starling-Ventilator, Braun<sup>®</sup>, Melsungen, Deutschland). Die Beatmungsfrequenz wurde konstant bei  $14 \text{ min}^{-1}$  gehalten. Falls nötig, wurde das Atemzugvolumen zur Aufrechterhaltung der Normokarbie korrigiert. Unmittelbar nach Einleitung der Narkose wurde der Beatmungsluft Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) zugesetzt und schnellstmöglich eine endexpiratorische Konzentration von 1 MAC (2 Vol% [16]) erreicht und für 30 Minuten aufrechterhalten. Im Anschluss wurde die endexpiratorische Sevofluran-Konzentration auf 2 MAC und nach weiteren 30 Minuten entsprechend auf 3 MAC erhöht. Während der Inhalationsanästhesie wurde der arterielle Blutdruck konstant auf dem Niveau der Kontrollphase gehalten, indem den Tieren kontinuierlich Phenylephrin injiziert wurde ( $0,4\text{-}0,6 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 1 MAC,  $0,65\text{-}0,8 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 2 MAC und  $1,1\text{-}1,7 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 3 MAC).

### Enfluran/Phenylephrin (n=6)

Nach der Kontrollphase und der Narkoseeinleitung wurde der Beatmungsluft Enfluran (Ethrane<sup>®</sup>, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) zugesetzt und schnellstmöglich eine endexpiratorische Konzentration von 1 MAC (1,6 Vol% [18]) erreicht und aufrechterhalten. Nach 30 Minuten wurde die endexpiratorische Enfluran-Konzentration auf 2 MAC und nach weiteren 30 Minuten auf 2,5 MAC erhöht. In Vorversuchen hatte Enfluran bei einer Konzentration von 3 MAC bei einigen Tieren zu einer nicht tolerablen Kreislaufdepression geführt, dies erforderte eine Beschränkung der Maximalkonzentration auf 2,5 MAC. Während der Narkose wurde

der arterielle Blutdruck auf dem Niveau der Kontrollphase gehalten, indem den Tieren kontinuierlich Phenylephrin injiziert wurde ( $0,4-0,65 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 1 MAC,  $0,45-1,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 2 MAC und  $0,6-2,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 2,5 MAC).

#### Halothan/Phenylephrin (n=6)

Nach der Kontrollphase und der Einleitung wurde der Beatmungsluft Halothan (Halothan ASID, Rüscher, Böblingen, Deutschland) zugesetzt und schnellstmöglich eine endexpiratorische Konzentration von 1 MAC (0,8 Vol% [19]) erreicht und aufrechterhalten. Nach 30 Minuten wurde die endexpiratorische Halothan-Konzentration auf 2 MAC und nach weiteren 30 Minuten auf 3 MAC erhöht. Den Tieren wurde während der Inhalationsanästhesie kontinuierlich Phenylephrin injiziert ( $0,5-1,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 1 MAC,  $0,6-1,6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 2 MAC und  $1,1-2,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  bei 3 MAC), hierdurch wurde der arterielle Blutdruck auf dem Niveau der Kontrollphase stabilisiert.

## **Statistik**

Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardfehler des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ ). Die Effekte der jeweiligen Anästhetika auf Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (als SDNN und Spektraldichteverteilung im HF- und LF-Bereich) wurden innerhalb sowie zwischen den einzelnen Gruppen mittels einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) und anschließendem Fisher's Protected Least Square Difference (PLSD) post-hoc-Test verglichen. Der lineare Korrelationskoeffizient zwischen Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz wurde nach logarithmischer Transformation der Ergebnisse berechnet, die Regressionslinien der einzelnen Gruppen wurden mittels F-Test verglichen. Eine statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen.

## **Ergebnisse**

### *Studie I: Rolle des sympathischen Nervensystems*

Zur Klärung der Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Herzfrequenzregulation während einer Inhalationsanästhesie wurden sowohl das parasympathische als auch das sympathische Nervensystem blockiert.

### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz betrug vor Beginn der eigentlichen Experimente in allen drei Gruppen etwa  $60 \text{ min}^{-1}$  und blieb auch nach Injektion von Propranolol unverändert ( $64 \pm 2 \text{ min}^{-1}$ ). Atropin hingegen führte zu einem deutlichen Frequenzanstieg auf  $147 \pm 5 \text{ min}^{-1}$  (Abb. 2). Beim Übergang vom Wachzustand zur Anästhesie mit Desfluran stieg die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe dosisabhängig bis auf  $118 \pm 2 \text{ min}^{-1}$  an. Ebenso steigerte Desfluran nach vorhergehender Sympathikusblockade die Herzfrequenz (1 MAC), wobei lediglich unter 2 MAC diese um etwa  $12 \text{ min}^{-1}$  niedriger als in der Kontrollgruppe lag. Im Gegensatz dazu fiel die Herzfrequenz in der Atropin-Gruppe von  $147 \pm 5 \text{ min}^{-1}$  auf  $114 \pm 3 \text{ min}^{-1}$  ab. Somit beeinflusst die Blockade des sympathischen Nervensystems nicht den Verlauf der Herzfrequenz, wohl aber die Blockade des Parasympathikus.

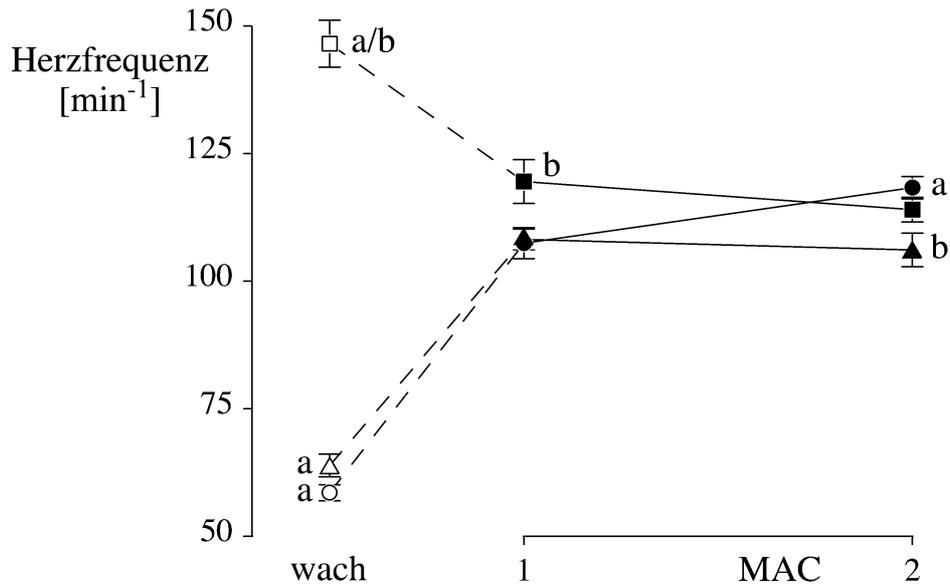


Abbildung 2: Herzfrequenz in der Wachphase und während Desfluran-Anästhesie (1 und 2 MAC) in der Kontrollgruppe (○●), nach  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade mit Propranolol ( $\Delta$ ▲) und nach Vagolyse mit Atropin (□■). Mittelwerte  $\pm$  SEM von sechs Hunden. (a)  $p < 0,05$  verglichen mit 1 MAC innerhalb der jeweiligen Gruppe, (b)  $p < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### Herzfrequenzvariabilität

Parallel zum Anstieg der Herzfrequenz fiel sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Propranolol-Gruppe die Herzfrequenzvariabilität im HF-Bereich (als Maß für die vagale Aktivität) deutlich und ohne Unterschied zwischen den Gruppen ab (Abb. 3). In der Atropin-Gruppe hingegen war die HF-Aktivität von Beginn an vollständig aufgehoben. Ebenso fiel die Herzfrequenzvariabilität im LF-Bereich während Anästhesie in Kontroll- und Propranolol-Gruppe vergleichbar ab. Die Hunde der Atropin-Gruppe zeigten allerdings bereits im Wachstadium eine im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich geringere Aktivität im LF-Bereich, die auch in Narkose weiter absank.

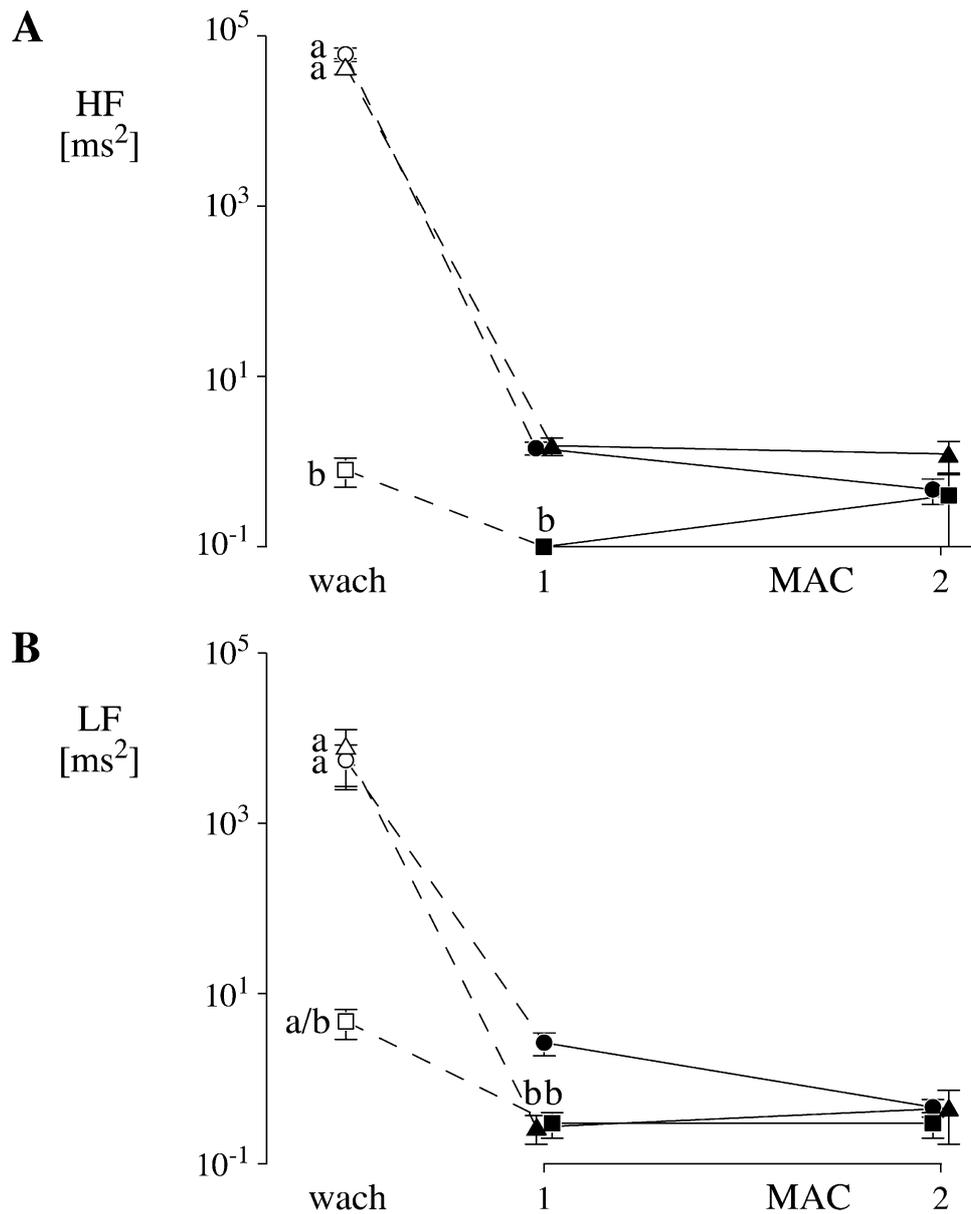


Abbildung 3: Analyse der Herzfrequenzvariabilität als Spektraldichteverteilung im hohen (A, HF) und niedrigen (B, LF) Frequenzbereich in der Wachphase sowie während Desfluran-Anästhesie (1 und 2 MAC) in der Kontrollgruppe (○●), nach  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade mit Propranolol ( $\Delta$ ▲) und nach Vagolyse mit Atropin (□■). Mittelwerte  $\pm$  SEM von sechs Hunden je Gruppe. (a)  $p < 0,05$  verglichen mit 1 MAC innerhalb der jeweiligen Gruppe, (b)  $p < 0,05$  im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Wie bereits angedeutet, korrelierte die Herzfrequenz während Desfluran-Anästhesie eng mit der Vagusaktivität (Aktivität im HF-Bereich), und zwar unabhängig von Narkosetiefe und Sympathikusaktivität, mit identischen Regressionslinien in Kontroll- ( $r^2=0,95$ ) und Propranolol-Gruppe ( $r^2=0,93$ ). Nach vorhergehender vollständiger Vagolyse hingegen war diese Beziehung aufgehoben (Abb. 4).

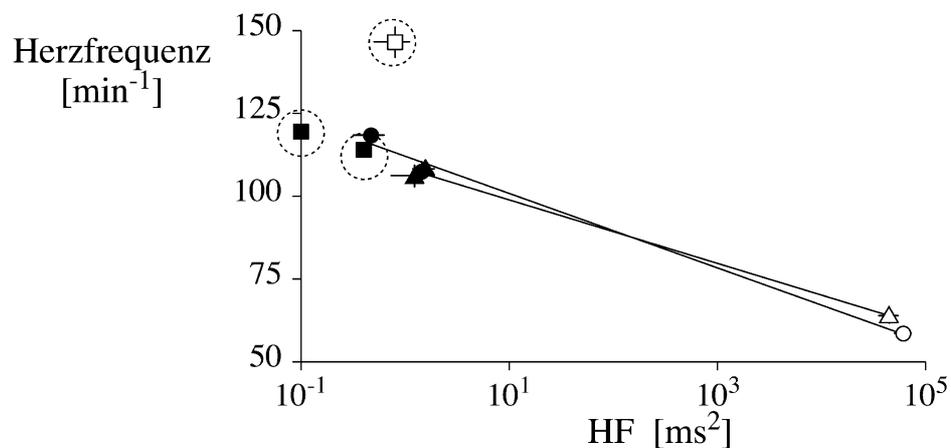


Abbildung 4: Korrelation zwischen Vagusaktivität und Herzfrequenz in der Wachphase und während Desfluran-Anästhesie (1 und 2 MAC) in der Kontrollgruppe (○●,  $r^2=0,95$ ), nach  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade mit Propranolol (Δ▲,  $r^2=0,93$ ) und nach Vagolyse mit Atropin (□■). Die Vagusaktivität wurde durch Analyse der Herzfrequenzvariabilität als Spektraldichteverteilung im hohen Frequenzbereich (HF) bestimmt. Die Vagusaktivität korrelierte in der Kontrollgruppe und nach  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade ohne Unterschied zwischen den Gruppen signifikant mit der Herzfrequenz ( $p < 0,05$ ). Nach Vagolyse korrelierten die untersuchten Variablen nicht.

## Baroreflexsensitivität

Die Baroreflexsensitivität im Karotissinus war während der Wachphase in allen Gruppen gleich und lag bei etwa  $12 \text{ ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$  (Abb. 5). Während die  $\beta$ -Blockade keinen Einfluss auf die Baroreflexsensitivität hatte, war diese nach Vagolyse weitgehend aufgehoben ( $1 \pm 0 \text{ ms}\cdot\text{mmHg}^{-1}$ ). Unter Inhalationsanästhesie mit Desfluran (1 und 2 MAC) lag sie in allen Gruppen fast vollständig bei null, ein Hinweis darauf, dass ein Blutdruckabfall in Narkose nicht durch eine Reflextachykardie kompensiert wird. Die Atemfrequenzen der wachen Hunde unterschieden sich kaum, in Narkose wurden die Tiere mit einer kontinuierlichen Frequenz von  $14 \text{ min}^{-1}$  beatmet. Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 1.

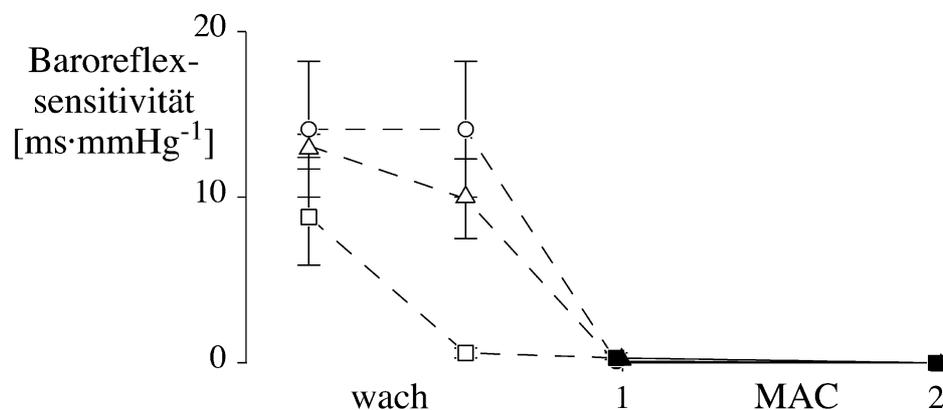


Abbildung 5: Baroreflexsensitivität (BRS) in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Desfluran (1 und 2 MAC) in der Kontrollgruppe (○●), nach  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade mit Propranolol (Δ▲) und nach Vagolyse mit Atropin (□■). Mittelwerte  $\pm$  SEM von sechs Hunden je Gruppe.

Tabelle 1: Hämodynamische Variablen, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, pH sowie Baroreflexsensitivität

Gruppe	Phase	MAD [mmHg]	HZV [ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	pCO <sub>2</sub> [mmHg]	pO <sub>2</sub> [mmHg]	pH	BRS [ms·mmHg <sup>-1</sup> ]
Kontrolle	wach	92 ± 2	86 ± 7	37 ± 1	102 ± 4	7.36 ± 0,01	14 ± 4
	1 MAC	76 ± 3	96 ± 6	38 ± 1	142 ± 3	7.35 ± 0,01	0 ± 0
	2 MAC	63 ± 4	79 ± 3	40 ± 1	124 ± 5	7.30 ± 0,01	0 ± 0
Propranolol	wach	91 ± 3	86 ± 9	37 ± 1	102 ± 5	7.31 ± 0,01	13 ± 1
	Block	93 ± 3	85 ± 11	36 ± 1	102 ± 4	7.32 ± 0,01	10 ± 2
	1 MAC	63 ± 1 <sup>a</sup>	92 ± 8	37 ± 1	142 ± 4	7.30 ± 0,01	0 ± 0
	2 MAC	42 ± 3 <sup>a</sup>	50 ± 4 <sup>a</sup>	39 ± 1	125 ± 4	7.26 ± 0,01	0 ± 0
Atropin	wach	97 ± 5	87 ± 13	37 ± 1	95 ± 6	7.29 ± 0,01	9 ± 3
	Block	109 ± 5 <sup>ab</sup>	108 ± 12 <sup>b</sup>	36 ± 1	103 ± 3	7.32 ± 0,01	1 ± 0
	1 MAC	79 ± 8	92 ± 11	39 ± 1	124 ± 9	7.28 ± 0,01	0 ± 0
	2 MAC	57 ± 2 <sup>b</sup>	66 ± 7 <sup>a</sup>	37 ± 1	121 ± 6	7.27 ± 0,01	0 ± 0

MAD: arterieller Mitteldruck, Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden je Gruppe

<sup>a</sup>p < 0,05 vs. Kontrollgruppe, <sup>b</sup>p < 0,05 vs. Propranolol-Gruppe

## *Studie II: Bedeutung des Blutdruckniveaus*

Zur Klärung der Bedeutung des arteriellen Blutdrucks für die Herzfrequenzregulation während einer Inhalationsanästhesie wurde dieser auf dem Niveau vor Anästhesie konstant gehalten.

### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz stieg sowohl in den aktuellen Versuchen bei konstant gehaltenem Blutdruck als auch in den Kontrollen unter Sevofluran, Halothan und Enfluran deutlich an. Gleichzeitig nahmen die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexsensitivität unter allen Anästhetika vergleichbar ab.

Ausgehend von nahezu identischen Herzfrequenzen von etwa  $67 \text{ min}^{-1}$  in der Wachphase stieg die Herzfrequenz bei konstantem Blutdruck dosisabhängig und ohne substanzspezifische Unterschiede an und erreichte bei einer Sevofluran- und Halothan-Konzentration von 3 MAC mit etwa  $112 \text{ min}^{-1}$  ihr Maximum (Enfluran  $107 \pm 1 \text{ min}^{-1}$  bei 2,5 MAC) (Abb. 6). Dabei wurde der Blutdruck durch kontinuierliche Infusion von Phenylephrin auf dem Niveau der Wachphase von etwa 95 mmHg konstant gehalten.

In der historischen Kontrollgruppe mit alleiniger Sevofluran-, Enfluran- bzw. Halothan-Anästhesie stieg die Herzfrequenz auf  $109 \pm 4$ ,  $100 \pm 4$  bzw.  $81 \pm 5$  an, hierbei sank der Blutdruck bis auf 40 mmHg bei 3 MAC (Abb. 7).

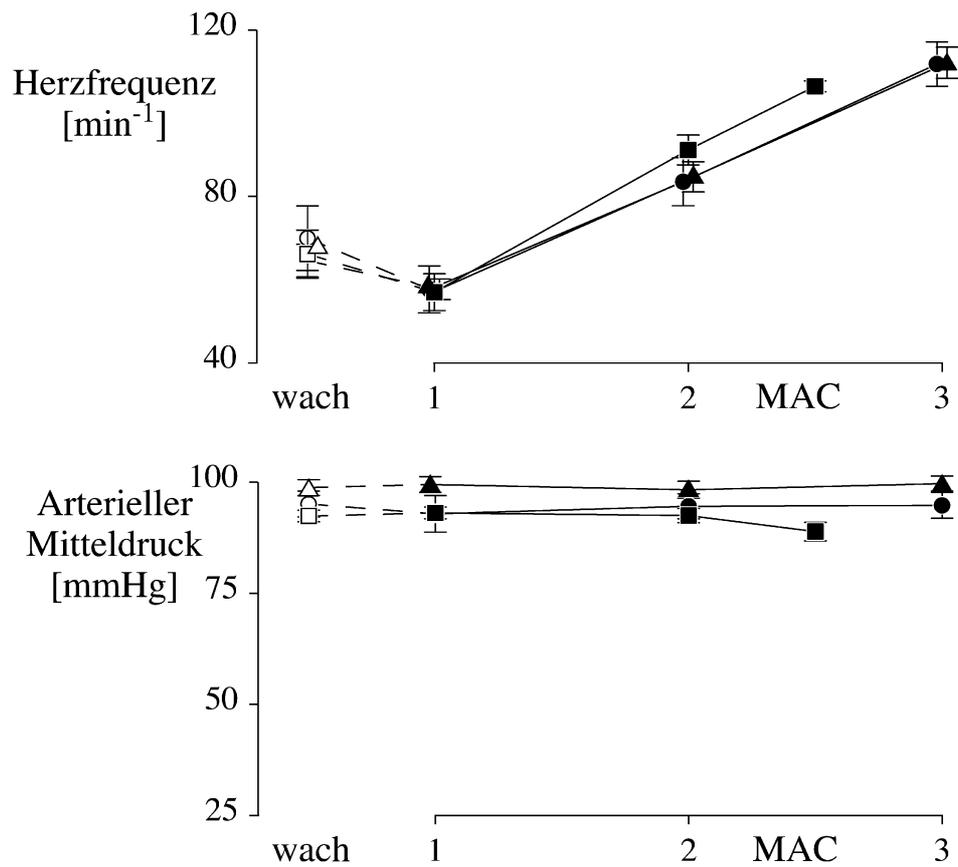


Abbildung 6: Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran ( $\Delta$ ), Enfluran ( $\square$ ) und Halothan ( $\circ$ ) (1, 2 und 3 MAC, Enfluran 1, 2 und 2,5 MAC). Mittelwerte  $\pm$  SEM von sechs Hunden je Gruppe. Der arterielle Mitteldruck wurde hier durch Gabe von Phenylephrin auf dem Niveau der Wachphase von etwa 95 mmHg gehalten.

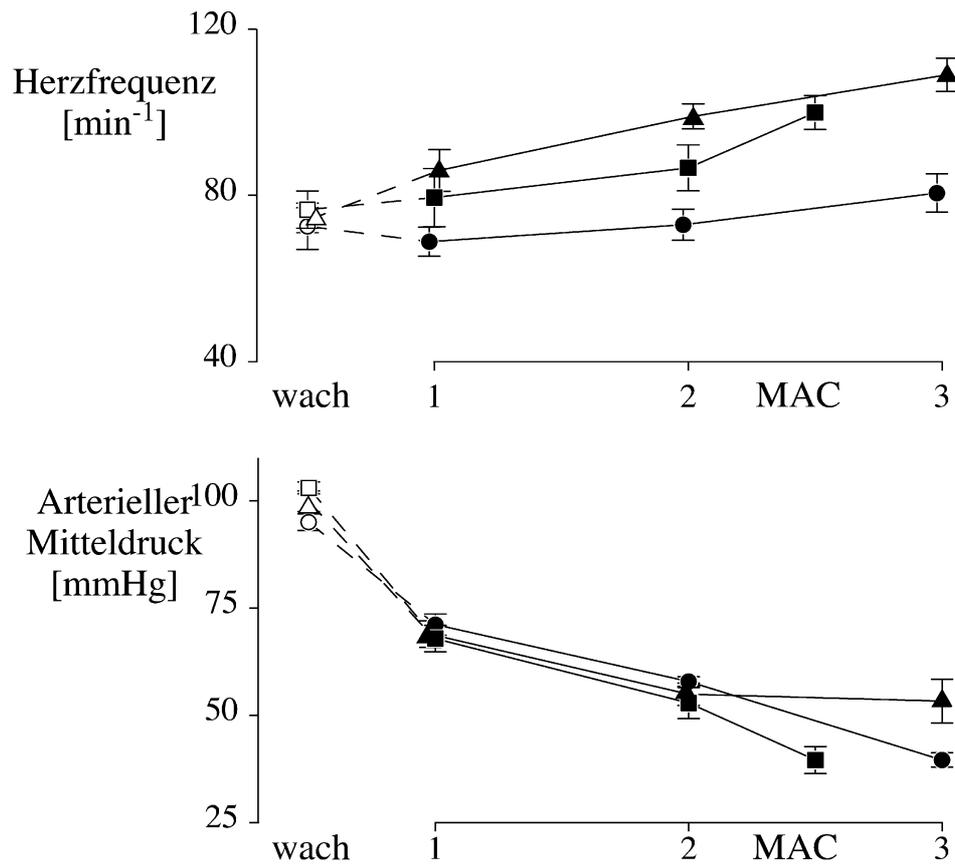


Abbildung 7: Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran ( $\blacktriangle$ ), Enfluran ( $\blacksquare$ ) und Halothan ( $\bullet$ ) (1, 2 und 3 MAC, Enfluran 1, 2 und 2,5 MAC). Mittelwerte  $\pm$  SEM von sieben Hunden je Gruppe.

## Herzfrequenzvariabilität

Ausgehend von der Wachphase wurde die Herzfrequenzvariabilität (SDNN, HF und LF) während der anschließenden Anästhesie bei gleichzeitiger Gabe von Phenylephrin von allen Anästhetika dosisabhängig und ohne substanzspezifische Unterschiede reduziert, bis schließlich bei 3 MAC (Enfluran 2,5 MAC) diese fast völlig aufgehoben war (Abb. 8).

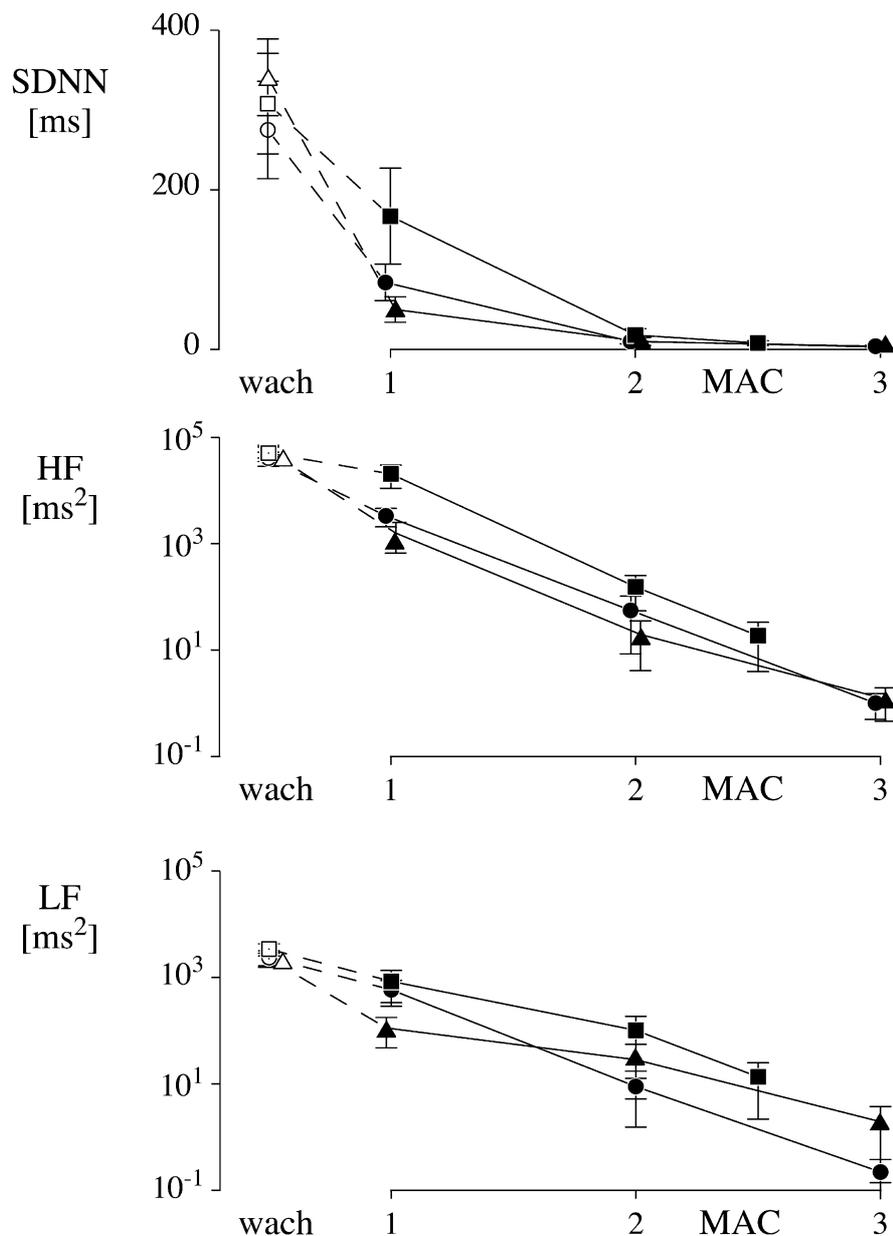


Abbildung 8: Analyse der Herzfrequenzvariabilität als SDNN sowie als Spektraldichteverteilung im hohen (HF) und niedrigen (LF) Frequenzbereich in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran (Δ▲), Enfluran (□■) und Halothan (○●) (1, 2 und 3 MAC, Enfluran 1, 2 und 2,5 MAC) bei konstantem Blutdruck auf dem Niveau der Wachphase von etwa 95 mmHg. Mittelwerte ± SEM von sechs Hunden je Gruppe.

Auch unter alleiniger Narkose mit Sevofluran, Enfluran und Halothan nahm die Herzfrequenzvariabilität (SDNN, HF und LF) ausgehend von der Wachphase mit steigender Narkosetiefe deutlich ab (Abb. 9). Der Effekt war ebenfalls dosisabhängig und ohne wesentliche Unterschiede zwischen den verwendeten Narkosegasen.

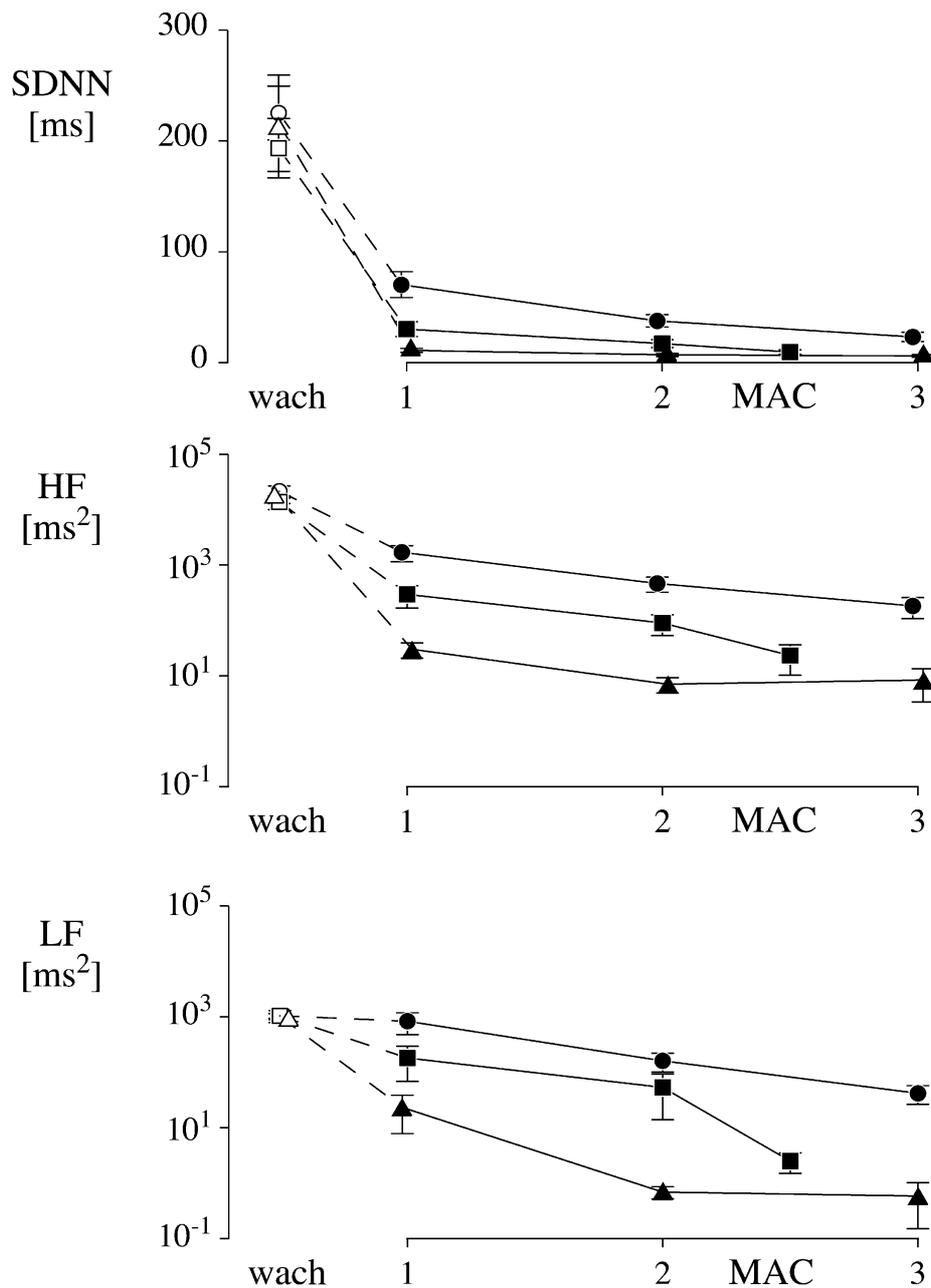


Abbildung 9: Analyse der Herzfrequenzvariabilität als SDNN sowie als Spektraldichteverteilung im hohen (HF) und niedrigen (LF) Frequenzbereich in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran (Δ▲), Enfluran (□■) und Halothan (○●) (1, 2 und 3 MAC, Enfluran 1, 2 und 2,5 MAC). Mittelwerte ± SEM von sieben Hunden je Gruppe.

Die Herzfrequenz korrelierte sowohl bei konstantem Blutdruck als auch in der Kontrollgruppe eng mit der Herzfrequenzvariabilität (SDNN:  $r^2=0,9/0,88$ ; HF:  $r^2=0,88/0,88$ ; LF:  $r^2=0,93/0,75$ ), die Regressionsgeraden unterschieden sich nicht signifikant (Abb. 10).

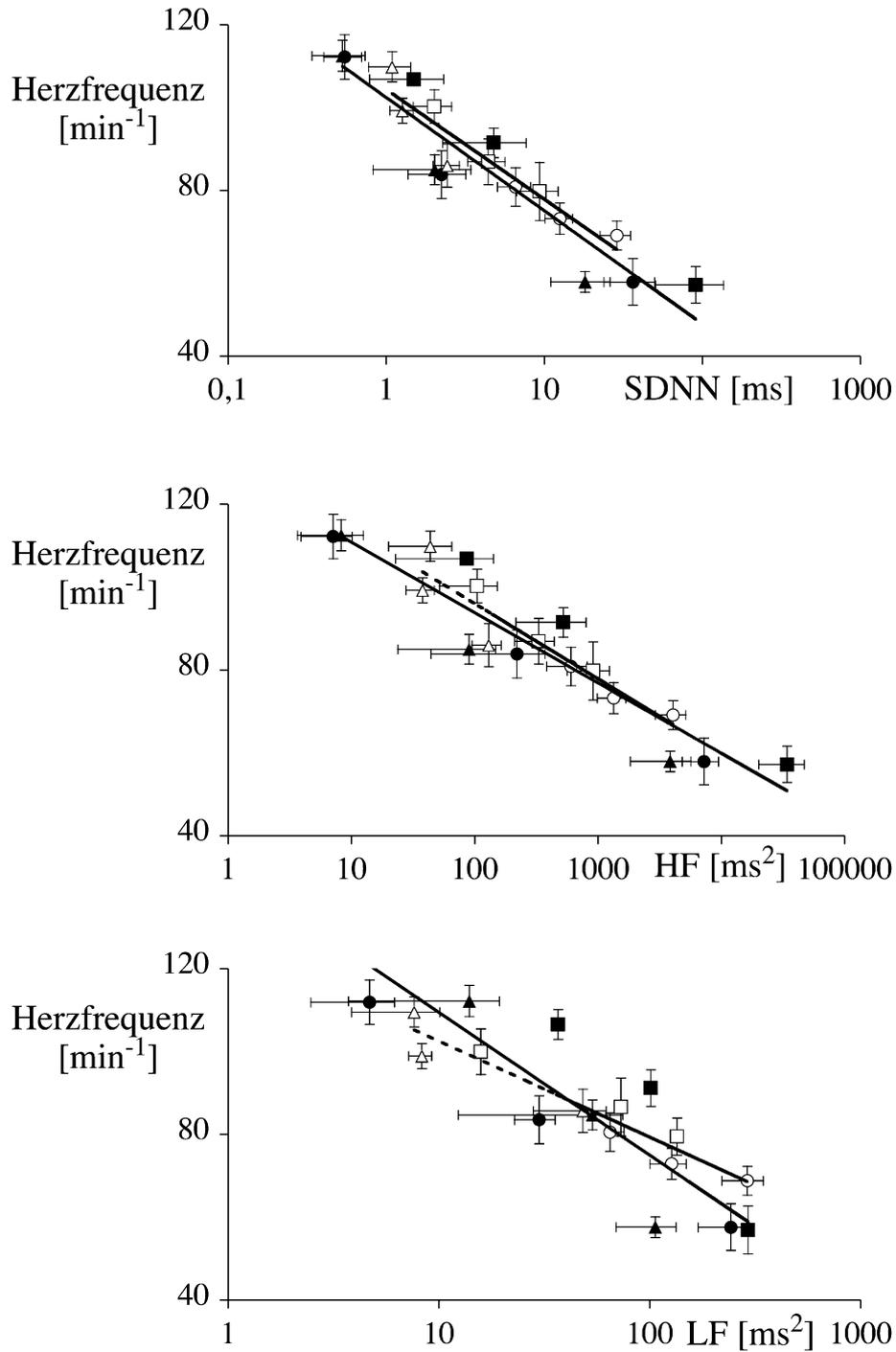


Abbildung 10: Korrelation zwischen Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität, analysiert als SDNN sowie als Spektraldichteverteilung im hohen (HF) und niedrigen (LF) Frequenzbereich während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran ( $\Delta$ ), Enfluran ( $\square$ ) und Halothan ( $\circ$ ) mit ( $\blacktriangle$ ,  $\blacksquare$ ,  $\bullet$ ) und ohne ( $\Delta$ ,  $\square$ ,  $\circ$ ) Phenylephrin.

## Baroreflexsensitivität

Auch die Baroreflexsensitivität nahm ausgehend von der Wachphase dosisabhängig und ohne Unterschied zwischen den verwendeten Substanzen deutlich ab und war ebenfalls bei einer Narkosetiefe von 3 MAC bzw. 2,5 MAC (Enfluran) weitgehend aufgehoben (Abb. 11). Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 2.

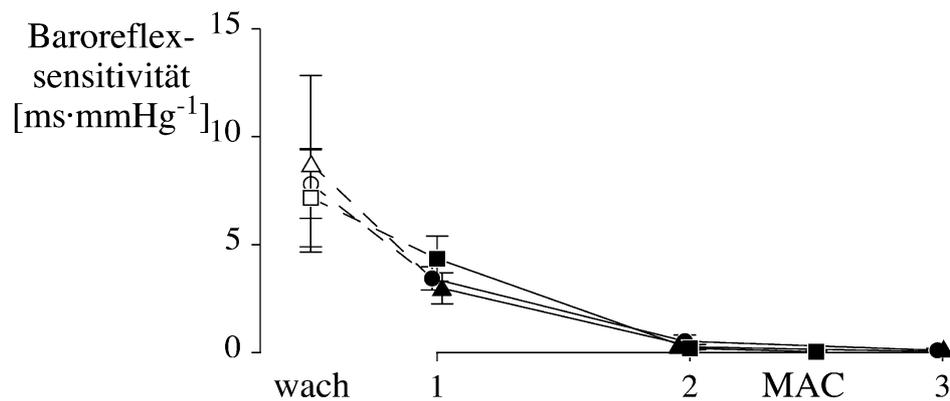


Abbildung 11: Baroreflexsensitivität (BRS) in der Wachphase und während Inhalationsanästhesie mit Sevofluran ( $\Delta$ ▲), Enfluran ( $\square$ ■) und Halothan ( $\circ$ ●) (1, 2 und 3 MAC, Enfluran bis 2,5 MAC). Der arterielle Mitteldruck wurde durch gleichzeitige Injektion von Phenylephrin auf dem Ausgangsniveau konstant gehalten (~ 95 mmHg).

Tabelle 2: Hämodynamische Variablen, Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (SDNN, HF, LF)

Gruppe	Phase	MAD [mmHg]	HZV [ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	HR [m <sup>-1</sup> ]	SDNN [ms]	HF [ms <sup>2</sup> ]	LF [ms <sup>2</sup> ]
Sevofluran/PHE	wach	99 ± 2	90 ± 6	65 ± 4	341 ± 48	55924 ± 15019	2242 ± 597
	1 MAC	100 ± 2	58 ± 5	58 ± 3	50 ± 16	1584 ± 920	112 ± 65
	2 MAC	98 ± 2	63 ± 7	85 ± 4	10 ± 5	20 ± 16	29 ± 27
	3 MAC	100 ± 2	62 ± 7	112 ± 4	4 ± 1	1 ± 1	2 ± 2
Enfluran/PHE	wach	92 ± 1	90 ± 10	66 ± 6	308 ± 63	50406 ± 15334	3409 ± 866
	1 MAC	93 ± 1	60 ± 7	57 ± 4	167 ± 60	20492 ± 9453	843 ± 509
	2 MAC	93 ± 2	55 ± 6	91 ± 4	18 ± 8	154 ± 100	102 ± 84
	2,5 MAC	89 ± 2	40 ± 3	107 ± 1	8 ± 3	19 ± 15	14 ± 11
Halothan/PHE	wach	95 ± 3	96 ± 12	70 ± 8	275 ± 61	40551 ± 12074	2355 ± 813
	1 MAC	93 ± 4	53 ± 8	58 ± 6	84 ± 23	3329 ± 1261	584 ± 297
	2 MAC	95 ± 3	48 ± 7	84 ± 6	10 ± 3	56 ± 47	9 ± 4
	3 MAC	95 ± 3	36 ± 6	112 ± 5	4 ± 1	1 ± 1	0 ± 0
Sevofluran	wach	100 ± 2	107 ± 6	74 ± 3	216 ± 19	15379 ± 2492	1012 ± 122
	1 MAC	69 ± 3	75 ± 7	86 ± 5	11 ± 2	30 ± 9	23 ± 15
	2 MAC	55 ± 3	60 ± 6	99 ± 3	7 ± 1	7 ± 2	1 ± 0
	3 MAC	53 ± 5	56 ± 9	110 ± 4	6 ± 1	8 ± 5	1 ± 0
Enfluran	wach	103 ± 1	107 ± 9	77 ± 5	193 ± 27	13742 ± 3733	1037 ± 251
	1 MAC	68 ± 3	73 ± 7	80 ± 7	30 ± 7	296 ± 128	181 ± 113
	2 MAC	53 ± 4	57 ± 6	87 ± 6	17 ± 3	90 ± 37	53 ± 39
	2,5 MAC	40 ± 3	40 ± 4	100 ± 4	10 ± 2	23 ± 13	3 ± 1
Halothan	wach	95 ± 2	101 ± 5	73 ± 6	225 ± 24	21482 ± 5361	1045 ± 105
	1 MAC	71 ± 2	71 ± 6	69 ± 4	70 ± 12	1697 ± 545	830 ± 352
	2 MAC	58 ± 1	56 ± 4	73 ± 4	38 ± 6	464 ± 140	161 ± 60
	3 MAC	40 ± 2	35 ± 4	81 ± 5	23 ± 4	182 ± 75	42 ± 15

MAD: arterieller Mitteldruck, HR: Herzfrequenz, PHE: Phenylephrin

Mittelwerte ± SEM von sechs (Phenylephrin-Gruppe) bzw. sieben Hunden (Kontrollgruppe)

## **Diskussion**

Die eigenen Versuche zur Klärung der Rolle von Sympathikus und Blutdruckniveau bei der Regulation der Herzfrequenz während einer Inhalationsanästhesie liefern folgende wesentliche Ergebnisse:

1. Während einer Inhalationsanästhesie mit Desfluran (1-3 MAC) steigt die Herzfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Herzfrequenzvariabilität unabhängig davon, ob der Sympathikus blockiert ist oder nicht. Eine Vagolyse führt *per se* zu einem Anstieg der Herzfrequenz, die anschließende Inhalationsanästhesie mit Desfluran verstärkt diesen Effekt nicht.
2. Auch bei konstantem Blutdruckniveau steigt die Herzfrequenz während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran, Halothan (jeweils 1-3 MAC) und Enfluran (1-2,5 MAC) deutlich an, gleichzeitig nehmen die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexsensitivität dosisabhängig unter allen verwendeten volatilen Anästhetika vergleichbar ab.
3. Die Regulation der Herzfrequenz während Inhalationsanästhesie ist demnach weitgehend unabhängig von Sympathikusaktivität, Blutdruckniveau und Baroreflexsensitivität.

## **Methodenkritik**

Diese Ergebnisse setzen aus Methoden-kritischen Gesichtspunkten eine ausreichende Blockierung von Vagus bzw. Sympathikus voraus. Des Weiteren muss eine Bestimmung der Aktivität des autonomen Nervensystems durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität möglich sein. Die Versuchsbedingungen der aufeinander folgenden Experimente an ein und demselben Tier müssen möglichst identisch sein.

Der Sympathikus wurde mit Propranolol in einer Dosierung von  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  als Initialdosis und anschließender Dauerinfusion von  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  blockiert. Der verwendete  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonist blockiert  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren, ohne an diesen Rezeptoren agonistisch zu wirken [20]. Die gewählte Dosierung entspricht Empfehlungen für die Sympathikusblockade bei Hunden [21]. Die Vollständigkeit der  $\beta$ -Blockade wurde durch Injektion von  $0,5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  des  $\beta$ -Agonisten Orciprenalin überprüft, dies führte zu keiner Änderung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Die Dosierung des  $\beta$ -Agonisten hatte in Vorversuchen an Hunden, deren Sympathikus nicht blockiert war, zu einem Anstieg der Herzfrequenz um etwa  $15 \text{ min}^{-1}$  und zu einem Blutdruckabfall um etwa 25 mmHg geführt.

Der Parasympathikus wurde durch i.v.-Injektion von  $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  Atropin als Initialdosis und weiteren  $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  als Dauerinfusion blockiert. Man kann von einer vollständigen Vagusblockade ausgehen, da sich zum einen in Vorversuchen eine weitere Erhöhung der Atropin-Konzentration nicht in einer weiteren Änderung der Herzfrequenz der Hunde auswirkte und zum anderen in der aktuellen Studie die Injektion von 1,0 mg Atropin bei Versuchsende nicht in einer Änderung der Herzfrequenz resultierte.

Die Aktivität des vegetativen Nervensystems des Herzens äußert sich *per definitionem* in Aktionspotentialen kardialer sympathischer und vagaler Neuronen.

Eine direkte Ableitung an den entsprechenden Nervenfasern ist jedoch am lebenden Hund, gerade wenn dieser in mehreren Versuchen eingesetzt wird, nicht möglich.

Alternativ lässt sich die vegetative Aktivität über eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität ermitteln. Änderungen der Herzfrequenz, die nach Analyse der Spektraldichteverteilung im hohen Frequenzbereich und damit unter dem Einfluss der Atmung liegen (0,15-0,5 Hz, HF), spiegeln ausschließlich vagale Aktivität wider [13].

Die Herzfrequenz ändert sich zusätzlich durch Fluktuationen im arteriellen Druck

(Frequenzspektrum 0,04-0,15 Hz, LF). Diesem Niedrigfrequenzbereich wurde früher einzig eine sympathische Aktivität zugeschrieben, mittlerweile geht man jedoch von sympathischer und parasympathischer Aktivität aus [13, 22, 23]. Die eigene Studie stützt diesen Standpunkt, da das Vorkommen von Frequenzänderungen im LF-Bereich unter Vagusblockade abnahm, so dass der LF-Bereich nicht ausschließlich den Sympathikus repräsentieren kann. Die Herzfrequenzvariabilität unterliegt dem Einfluss von PaCO<sub>2</sub>, Atemfrequenz und Atemzugvolumen [24, 25]. Da das Atemzugvolumen im Vergleich zur Atemfrequenz unter diesem Aspekt eine eher geringe Rolle spielt [24, 25], wurden die Hunde mit einer konstanten Frequenz beatmet, und nur das Atemzugvolumen wurde - wenn nötig - zur Aufrechterhaltung der Normokarbie variiert.

Die applizierten Dosierungen von Propranolol bzw. Atropin führten demnach zu einer vollständigen Blockierung von Sympathikus bzw. Parasympathikus. Des Weiteren ist es möglich, die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus durch Analyse der Herzfrequenzvariabilität zu bestimmen. Zwischen zwei Versuchen an ein und demselben Hund wurde ein Abstand von mindestens einer Woche eingehalten, um eine vollständige Elimination der verabreichten Substanzen sicherzustellen.

Die gewählten standardisierten Versuchsbedingungen waren folglich geeignet, die Rolle von Sympathikus und Blutdruckniveau bei der Regulation der Herzfrequenz während Inhalationsanästhesie zu klären.

## **Ergebnisdiskussion**

Desfluran führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme der Herzfrequenzvariabilität - und zwar unabhängig davon, ob der Sympathikus blockiert ist oder nicht. Wird der Herzvagus hingegen blockiert, so ist dieser Effekt aufgehoben. Somit ist nicht die Sympathikusaktivität, sondern höchstwahrscheinlich die zunehmende Inhibition des Herzvagus unter Desfluran-Anästhesie für den Anstieg der Herzfrequenz verantwortlich.

Auch eine Anästhesie mit Sevofluran, Halothan und Enfluran steigerte die Herzfrequenz bei gleichzeitiger und dosisabhängiger Abnahme der Herzfrequenzvariabilität. Die Herzfrequenz korrelierte dabei unter allen Bedingungen, d.h. mit und ohne Stabilisierung des Blutdrucks, eng mit der SDNN sowie mit der Aktivität im HF- und LF-Bereich. Die Stabilisierung des arteriellen Mitteldrucks auf dem Niveau der Wachphase (~ 95 mmHg) wirkte sich dabei weder auf den frequenzsteigernden Effekt einer Inhalationsanästhesie noch auf die Reduktion der Herzfrequenzvariabilität aus. Auch die Baroreflexsensitivität nahm unter allen Anästhetika vergleichbar ab und war bei 2 MAC fast vollständig aufgehoben. Demnach stellt der Anstieg der Herzfrequenz während einer Anästhesie mit Sevofluran, Enfluran und Halothan keine reflektorisch vermittelte Tachykardie, ausgelöst durch den Blutdruckabfall, dar. Auch bei konstantem Blutdruck hängt der Herzfrequenzanstieg während Inhalationsanästhesie vom Ausmaß des vagolytischen Effekts des jeweiligen Anästhetikums ab.

Sowohl beim Menschen [3] als auch beim Hund [2, 6] steigt die Herzfrequenz während einer Inhalationsanästhesie dosisabhängig an. Dies gilt insbesondere für Desfluran, welches bezogen auf den Herzfrequenzanstieg den stärksten Effekt hat. Gleichzeitig steigert Desfluran die Sympathikusaktivität in Skelettmuskulatur [3]. Diese Effekte sind während der schnellen Vertiefung einer Desfluran-Anästhesie

deutlicher ausgeprägt als bei konstanten Desfluran-Konzentrationen und niedrigen Dosen [26].

Das sympathische Nervensystem scheint verstärkend auf den Anstieg der Herzfrequenz unter Desfluran-Anästhesie bis zu einer Konzentration von 1 MAC zu wirken, eine  $\beta$ -Blockade schwächt die Frequenzsteigerung ab [26]. Auch die direkte Ableitung sympathischer renaler Fasern bei Hunden ergab eine Zunahme der Sympathikusaktivität bis zu einer Desfluran-Konzentration von 1 MAC, bei höheren Konzentrationen nahm die Sympathikusaktivität hingegen deutlich ab [6].

Auf den ersten Blick stehen die eigenen Ergebnisse dazu im Widerspruch, da die Herzfrequenzvariabilität im LF-Bereich bereits bei einer Desfluran-Konzentration von 1 MAC deutlich abfiel, wenngleich der Effekt in der Propranolol-Gruppe, also bei ausgeschaltetem sympathischen Nervensystem, ausgeprägter war als in der Kontrollgruppe. Da allerdings die LF-Aktivität sowohl sympathische als auch vagale Aktivität repräsentiert, ist dies wohl überwiegend auf eine Reduktion der vagalen Aktivität zurückzuführen. Unabhängig davon scheint jedoch dieser Effekt für die Regulation der Herzfrequenz unbedeutend zu sein, da die Herzfrequenz bei 1 MAC Desfluran in beiden Gruppen identisch war.

In der Kontroll- und der Propranolol-Gruppe korrelierte die Herzfrequenz während Desfluran-Anästhesie eng mit der Vagusaktivität (Abb. 4). Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ergab eine Abnahme der Verteilungsdichte im LF-Bereich während Desfluran-Anästhesie, der Herzfrequenzanstieg lässt sich somit keinesfalls über eine gesteigerte Sympathikusaktivität erklären.

Aller Wahrscheinlichkeit nach verbleibt demnach die Hemmung der Vagusaktivität als Ursache für den Anstieg der Herzfrequenz während Desfluran-Anästhesie. Gestützt wird diese Beobachtung dadurch, dass Hunde der Atropin-Gruppe, bei denen eine vollständige Vagolyse sichergestellt war, keinen Anstieg der Herzfrequenz aufwiesen.

Die Herzfrequenz sank in dieser Gruppe bei 1 MAC Desfluran sogar noch leicht, dies lässt sich durch eine Hemmung der verbliebenen Sympathikusaktivität erklären.

Während einer Desfluran-Konzentration von 2 MAC war die Herzfrequenz in Kontroll- und Atropin-Gruppe identisch, in der Propranolol-Gruppe lag sie um etwa 12 min<sup>-1</sup> niedriger.

Eine Sympathikusaktivierung als Ursache ist hier ebenfalls unwahrscheinlich, da direkte Nervenableitungen eindeutig eine weitgehende Sympathikolyse bei dieser Desfluran-Konzentration belegt haben [6] und die Aktivität im LF-Bereich in der aktuellen Studie in allen drei Gruppen gleichermaßen reduziert war. Die niedrigere Herzfrequenz in der Propranolol-Gruppe lässt sich demnach nicht durch eine Sympathikusaktivierung erklären, wenngleich die genaue Ursache dieses Unterschiedes unklar bleibt. Unter  $\beta$ -Blockade und damit ausgeschalteter Sympathikusaktivität waren das Herzzeitvolumen und der arterielle Blutdruck bei einer Desfluran-Konzentration von 2 MAC offensichtlich stärker vermindert als während alleiniger Desfluran-Anästhesie. Man kann zurückhaltend spekulieren, dass hier parasymphatische Afferenzen aktiviert wurden, die unter kompromittierten Kreislaufbedingungen zu einem weiteren Abfall der Herzfrequenz führen [27]. In Ausblutungsversuchen hatte sich gezeigt, dass ab einem bestimmten Schwellenwert des arteriellen Blutdrucks die Herzfrequenz parallel zum Blutdruckabfall sank [28, 29].

Es ist bekannt, dass Desfluran *in vitro* intramyokardiale Katecholamine freisetzt [7]. Dagegen führt es (wie alle verwandten volatilen Anästhetika gleichermaßen) konzentrationsabhängig zu einer Abnahme der Herzfrequenz isolierter Herzen [9], und es hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Katecholaminen [8]. Daher ist anzunehmen, dass die intramyokardiale Katecholaminausschüttung beim Lebenden eine eher geringe Rolle bei der Herzfrequenzregulation spielt.

Ebenso lässt sich ein Anstieg der Herzfrequenz während Desfluran-Anästhesie nicht über eine Aktivierung des Baroreflexes im Karotissinus erklären, da Desfluran, wie alle volatilen Anästhetika, die Baroreflexsensitivität verringert [30, 31]. Dieser Effekt stimmt mit den Ergebnissen der zweiten Versuchsreihe mit konstantem Blutdruck während Anästhesie mit Sevofluran, Enfluran und Halothan überein.

Obwohl es Hinweise auf eine Sympathikusaktivierung in Skelettmuskulatur und Nieren unter Desfluran gibt, legen die Ergebnisse dieser Studie eine andere Erklärung für den beobachteten Herzfrequenzanstieg nahe. Der vergleichbare Anstieg der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe und der Propranolol-Gruppe schließen einen substantiellen Einfluss des Sympathikus aus. Im Gegenzug hatte Desfluran bei der mit Atropin komplett vagolysierten Gruppe keine herzfrequenzsteigernde Wirkung mehr.

Die Regulierung der Herzfrequenz während Inhalationsanästhesie scheint somit überwiegend vom Vagus bzw. von dessen Inhibition abzuhängen, ein Einfluss des arteriellen Blutdrucks und des Sympathikus war in den eigenen Experimenten nicht nachweisbar.

## Literaturverzeichnis

1. Scher AM, Young AC. Reflex control of heart rate in the unanesthetized dog. *Am J Physiol* 1970; **218**: 780-789
2. Picker O, Scheeren TWL, Arndt JO. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 748-754
3. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; **79**: 444-453
4. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 1995; **83**: 88-95
5. Ebert TJ, Perez F, Uhrich TD, Deshur MA. Desflurane-mediated sympathetic activation occurs in humans despite preventing hypotension and baroreceptor unloading. *Anesthesiology* 1998; **88**: 1227-1232
6. Pac-Soo CK, Ma D, Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Specific actions of halothane, isoflurane, and desflurane on sympathetic activity and A delta and C somatosympathetic reflexes recorded in renal nerves in dogs. *Anesthesiology* 1999; **91**: 470-478
7. Gueugniaud PY, Hanouz JL, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B. Effects of desflurane in rat myocardium: comparison with isoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997; **87**: 599-609
8. Kersten J, Pagel PS, Tessmer JP, Roerig DL, Schmeling WT, Warltier DC. Dexmedetomidine alters the hemodynamic effects of desflurane and isoflurane in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993; **79**: 1022-1032

9. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 1992; **76**: 775-780
10. van Leersum E. Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. *Pflügers Arch* 1911; **142**: 377-395
11. Picker O, Schindler A, Scheeren TWL. Accuracy and reproducibility of long-term implanted transit-time ultrasound flow probes in dogs. *Intensive Care Med* 2000; **26**: 601-607
12. 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**: 767-774
13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; **93**: 1043-1065
14. Ohsumi H, Sakamoto M, Yamazaki T, Okumura F. Effects of fentanyl on carotid sinus baroreflex control of circulation in rabbits. *Am J Physiol* 1989; **256**: R625- R631
15. Hammel HT, Wyndham CA, Hardy JD. Heat production and heat loss in the dog at 8 - 36° C environmental temperature. *Am J Physiol* 1958; **194**: 99-108
16. Doorley BM, Waters SJ, Terrell RC, Robinson JL. MAC of I-653 in beagle dogs and New Zealand white rabbits. *Anesthesiology* 1988; **69**: 89-91
17. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; **81**: 1005-1043
18. Cullen, D. Anesthetic depth and MAC. In: Miller R, ed. *Anesthesia*. New York: Churchill Livingstone, 1986; 553-580

19. Eger E II, Brandstater B, Saidman LJ, Regan MJ, Severinghaus JW, Munson ES. Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluroxene, cyclopropane, xenon, and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1965; **26**: 771-777
20. AHFS Drug Information. Cardiovascular Drugs. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1996: 1202-1209
21. Takamura M, Parent 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**: 2041-2048
22. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; **50**: 249-261
23. Berntson GG, Bigger Jr JT, Eckberg DL, *et al.* Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiol* 1997; **34**: 623-648
24. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; **241**: H620-H629
25. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; **75**: 2310-2317
26. Weiskopf RB, Eger EI, Daniel M. Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1994; **81**: 1350-1355
27. Vogt A, Thämer V. Vagal and sympathetic reflexes of left ventricular origin on the efferent activity of cardiac and renal nerves on anaesthetized cats. *Basic Res Cardiol* 1980; **75**: 635-645
28. Skoog P, Mansson J, Thoren P. Changes in renal sympathetic outflow during hypotensive haemorrhage in rats. *Acta Physiol Scand* 1985; **125**: 655-660

29. Ullman J. Influence of neurohumoral blockade on heart rate and blood pressure responses to haemorrhage in isoflurane anaesthetized rats. *Acta Pysiol Scand* 2000; **169**: 189-194
30. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, *et al.* The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor - sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg* 1996; **82**: 342-348
31. Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995; **82**: 919-925

## **Danksagungen**

Ich möchte Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Picker herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit danken sowie für seine wertvolle Unterstützung und Beratung. Mein besonderer Dank gilt Frau Birgitt Berke, die in ihrer fachlichen und menschlichen Kompetenz und Hilfsbereitschaft unersetzbar ist.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

---

Name	Sven Warkus
Geburtsdaten	28.10.1977 in Mechernich
Staatsangehörigkeit	deutsch
Religion	römisch-katholisch
Familienstand	verheiratet, ein Kind

### **Berufliche Laufbahn**

---

01/2006 - 12/2006	Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein- u. Viszeralchirurgie, St. Bonifatius Hospital Lingen
seit 01/2007	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Euregio-Klinik Hannoverstraße GmbH Nordhorn

### **Schul- und Hochschullaufbahn**

---

1984 - 1988	Petrus-Canisius-Grundschule, Weeze
1988 – 1997 06/1997	Collegium Augustinianum Gaesdonck, Goch Abitur
08/1997 - 08/1998	Zivildienst, Wilhelm-Anton-Hospital Goch
10/1998 - 09/1999	Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
10/1999 - 11/2005	Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
03/2003	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08/2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2005	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2005	Approbation als Arzt

## **Über die Herzfrequenzregulation während Inhalationsanästhesie: Bedeutung von Sympathikus und Blutdruckniveau**

Zur Klärung der Rolle von Sympathikus und Blutdruckniveau bei der Herzfrequenzregulation während Inhalationsanästhesie wurden in zwei Versuchsreihen 36 Versuche an sechs chronisch instrumentierten Hunden in randomisierter Reihenfolge an verschiedenen Tagen durchgeführt.

In der ersten Versuchsreihe erhielten die Tiere nach einer Wachphase entweder eine alleinige Anästhesie mit Desfluran, eine Desfluran-Anästhesie bei gleichzeitiger  $\beta$ -Blockade oder eine Desfluran-Anästhesie bei gleichzeitiger Vagolyse.

In der zweiten Versuchsreihe erhielt jeder Hund nach einer Wachphase eine Narkose mit Sevofluran, Enfluran oder Halothan mit gleichzeitiger Applikation von Phenylephrin zur Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks. Als Kontrolle dienten sieben Hunde, die in Vorversuchen lediglich Sevofluran, Enfluran oder Halothan erhalten hatten.

Sowohl unter Kontrollbedingungen als auch nach vorhergehender  $\beta$ -Blockade steigerte Desfluran die Herzfrequenz deutlich, wohingegen nach Atropin-Gabe kein weiterer Frequenzanstieg beobachtet wurde. Parallel dazu fielen die Herzfrequenzvariabilität im HF-Bereich und die Baroreflexsensitivität in der Kontrollgruppe und unter  $\beta$ -Blockade mit steigender Desfluran-Konzentration gleichermaßen ab, in der Atropin-Gruppe waren diese Parameter von Anfang an weitgehend aufgehoben.

Auch ohne begleitenden Blutdruckabfall stieg die Herzfrequenz während einer Anästhesie mit Sevofluran, Enfluran und Halothan dosisabhängig an. Hierzu parallel nahmen die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexsensitivität mit steigender Narkosetiefe deutlich ab. Die Herzfrequenz korrelierte unter allen Bedingungen mit und ohne Phenylephrin eng mit der SDNN sowie mit der Aktivität im HF- und LF-Bereich.

Der Anstieg der Herzfrequenz während Inhalationsanästhesie ist demnach unabhängig von der Sympathikusaktivität und auch nicht reflektorisch vermittelt durch den begleitenden Blutdruckabfall. Somit ist auch während Inhalationsanästhesie die Regulation der Herzfrequenz durch den Vagus vermittelt.