

Simone Weis
Dr. med.

Effekt einer zusätzlichen Periduralanästhesie auf die Thrombozytenfunktion bei gefäßchirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie

Geboren am 07.02.1972 in Herbolzheim
Reifeprüfung am 21.06.1991 in Kenzingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2002
Physikum am 14.03.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Erlangen
Staatsexamen am 29.10.2002 an der Universität Erlangen-Nürnberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. André Gries, DEAA

Komplikationen nach peripheren gefäßchirurgischen Operationen wie Blutungen, Bypassverschlüsse und Thrombosen sind keine Seltenheit. Da Thrombozyten eine zentrale Rolle bei pathophysiologischen Vorgängen der arteriellen Thrombose spielen, ist neben der Erfassung der plasmatischen Gerinnung hier auch eine exakte Beurteilung der Thrombozytenfunktion von großer Bedeutung. Da dem Anästhesieverfahren in früheren Studien eine wichtige Rolle bezüglich der perioperativen Thrombozytenfunktion zugeschrieben wurde, war das Ziel dieser Studie den Effekt einer zusätzlichen Periduralanästhesie auf die Thrombozytenfunktion bei peripheren Bypass-Operationen (femoro-popliteale und cross-over Bypässe) zu untersuchen. 24 Patienten unterzogen sich einer Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie plus Periduralanästhesie = ITN/PDA-Gruppe) und 28 Patienten erhielten nur eine Allgemeinanästhesie (ITN-Gruppe). Den Patienten wurde zu folgenden Zeiten Blut für die labortechnischen Untersuchungen entnommen: PRE (vor der Narkoseeinleitung), T15 (15 min nach Narkoseeinleitung), T120 (perioperativ, zwei Stunden nach OP-Beginn), POST (6 Stunden postoperativ).

Zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion wurde die photometrische ADP- bzw. Kollagen-induzierte Aggregometrie angewandt. Es wurde sowohl die Aggregationsgeschwindigkeit, als auch die maximale Aggregation untersucht. Die Fibrinogenbindung (FI) am GP IIb/IIIa-Rezeptor und die P-Selektin-Expression (PS) auf der Thrombozytenoberfläche wurden flowzytometrisch erfasst. Außerdem wurde die In-vitro-Blutungszeit, stimuliert mit Kollagen/ADP (Platelet Function Analyzer, PFA-100), bestimmt. Zur Beurteilung des fibrinolytischen Systems wurden zu jedem Zeitpunkt die t-PA-(tissue-Plasminogenaktivator) und PAI- (Plasminogenaktivatorinhibitor) Plasmaspiegel gemessen. Um den Einfluss der während der Anästhesie verwendeten Substanzen auf die Thrombozytenfunktion zu untersuchen, wurden in In-vitro-Untersuchungen Etomidat, Thiopental und diverse Muskelrelaxanzien in verschiedenen Konzentrationen getestet. Außerdem wurde der Ex-vivo-Effekt von Thiopental und Etomidat genauer betrachtet.

Die beiden Gruppen zeigten in der Thrombozytenaggregation einen signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf ($p < 0.05$, GLM-Test). In der ITN/PDA-Gruppe war nach Einleitung der Narkose keine Veränderung der Thrombozytenaggregation gegenüber dem Ausgangswert zu beobachten (Aggregation [°] mit ADP: $100 \pm 6\%$, Aggregation [%] mit ADP: $101 \pm 11\%$, Aggregation [°] mit Kollagen: $107 \pm 8\%$, Aggregation [%] mit Kollagen: $103 \pm 12\%$), wobei in der ITN-Gruppe eine Hemmung der Aggregation bzw. der Aggregationsgeschwindigkeit nach Narkoseeinleitung zu beobachten war (Aggregation [°] mit ADP: $90 \pm 3\%$, Aggregation [%] mit ADP: $74 \pm 4\%$, Aggregation [°] mit Kollagen: $90 \pm 3\%$, Aggregation [%] mit Kollagen: $79 \pm 5\%$). Im weiteren Verlauf (T120) zeigte sich in der Gruppe der Kombinationsanästhesie eine Zunahme der Aggregation (Aggregation [°] mit ADP: $110 \pm 5\%$, Aggregation [%] mit ADP: $121 \pm 10\%$, Aggregation [°] mit Kollagen: $120 \pm 7\%$, Aggregation [%] mit Kollagen: $121 \pm 11\%$), in der Gruppe der Allgemeinanästhesie ohne PDA war die Aggregation weiter inhibiert (Aggregation [°] mit ADP: $93 \pm 4\%$, Aggregation [%] mit ADP: $91 \pm 4\%$, Aggregation [°] mit Kollagen: $94 \pm 5\%$, Aggregation [%] mit Kollagen: $91 \pm 6\%$). Sechs Stunden postoperativ lagen in beiden Gruppen die Werte wieder beim Ausgangsniveau. Auch die In-vitro-Blutungszeit zeigte bei Stimulation mit ADP und Kollagen einen hochsignifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf ($p < 0.001$, GLM-Test). Analog den Ergebnissen der Aggregometrie zeigte sich kurz nach Einleitung in der ITN/PDA-Gruppe eine Abnahme der In-vitro-Blutungszeit um 10% (T15 = $90\% \pm 8$). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine weitere leichte Abnahme der Blutungszeit in dieser Gruppe (T120 = $89\% \pm 7$, POST = $88\% \pm 10$). Anders in der Gruppe der Allgemeinanästhesie ohne PDA: hier zeigte sich zwar eine Stagnation der Blutungszeit kurz nach Einleitung (T15 = $101\% \pm 8$), jedoch zwei Stunden nach OP-Beginn eine Blutungszeitverlängerung bzw. eine Inhibition der Thrombozytenaggregation um 22% (T120 = $122\% \pm 11$), welche postoperativ auf 126% (POST = $126\% \pm 21$) zum Ausgangswert anstieg. Es zeigte sich weder bei der P-Selektin-Expression, noch bei der Fibrinogenbindung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Fibrinolytisches System: Die Messung des tissue-Plasminogenaktivators zeigte perioperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch bei der Messung des Plasminogenaktivatorinhibitor war zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied zu beobachten. Die Muskelrelaxanzien zeigten kein Effekt auf die Thrombozytenfunktion. Thiopental hemmt in vitro die Thrombozytenaggregation und die P-Selektin-Expression nur bei supratherapeutischen Konzentrationen, die in vivo normalerweise nach Einleitung der Anästhesie nicht zu beobachten sind. Jedoch konnte man in unseren Beobachtungen eine thiopental-induzierte Ex-vivo-Hemmung der Thrombozytenaggregation kurz nach Einleitung der Anästhesie beobachten ($75 \pm 16\%$ (T15) gegenüber $89 \pm 17\%$ (PRE), $P < 0.05$). Etomidat und sein fetthaltiges Lösungsmittel hemmen in vitro die Thrombozytenaggregation jeweils konzentrationsabhängig. Jedoch konnte man bezüglich der Aggregation keinen signifikanten Unterschied zwischen Etomidat und seinem Lösungsmittel beobachten. Ein Hinweis dafür, dass sich Etomidat trotzdem hemmend auf die Thrombozyten auswirkt, ist die Hemmung der P-Selektin-Expression, die durch Etomidat ex vivo, wie auch in vitro gezeigt werden konnte. Ex vivo zeigte sich ebenso wie bei Thiopental eine Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Etomidat kurz nach Einleitung der Anästhesie ($61 \pm 19\%$ (T15) gegenüber $87 \pm 17\%$ (PRE), $p < 0.05$). Der t-PA und PAI-Plasmaspiegel wurde durch die Hypnotika nicht beeinflusst.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass in der vorliegenden Studie bei Patienten, die sich einer gefäßchirurgischen Operation unterzogen und eine alleinige

Allgemeinanästhesie erhielten, eine intraoperative Hemmung der Thrombozytenfunktion zu beobachten war, während sich eine Kombinationsanästhesie intraoperativ aggregationssteigernd auswirkte. Die Ergebnisse könnten durch die zusätzliche Periduralanästhesie selbst oder durch ein verändertes Narkosemanagement der Allgemeinanästhesie in der ITN/PDA-Gruppe verursacht worden sein. Die Periduralanästhesie selbst bewirkt eine Abschwächung der operativen Stressantwort, die Freisetzung von Serotonin und Vasopressin und setzt eine Verabreichung von Lokalanästhetika in den Periduralraum voraus. Diese Faktoren könnten zu dem vorliegenden Ergebnis beigetragen haben. Die Allgemeinanästhesie in der ITN/PDA-Gruppe unterschied sich im Vergleich zu einer alleinigen Allgemeinanästhesie (ITN-Gruppe) hauptsächlich in der Einsparung von thrombozytenhemmender Anästhetika (Narkosegas). Dies könnte ebenfalls einen Einfluss auf die intraoperative Aggregationssteigerung in der ITN/PDA-Gruppe gehabt haben. Frühere Untersuchungen zeigten jedoch eine reaktive Hyperaggregation einer alleinigen ITN zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt. Andererseits scheint in vorherigen Studien eine zusätzliche PDA diese postoperative überschießende Reaktion einer reaktiven Hyperaggregation der Thrombozyten abzuschwächen. In der vorliegenden Studie erwies sich der beobachtete postoperative Zeitraum als zu kurz, um eine Aussage über eine postoperative Antwort der Thrombozytenfunktion machen zu können. Inwieweit sich die gewonnenen Ergebnisse auf die längerfristige postoperative Zeit auswirken und inwieweit eine postoperative Hyperaggregation tatsächlich stattfindet, könnte Inhalt weiterer Studien sein, die sich unserem Studiendesign anschließen und einen längeren postoperativen Zeitraum einschließen. In unserer Studie zeigte sich die In-vitro-Blutungszeit (PFA) als ein Verfahren, das zur Messung der Thrombozytenaggregation für den klinischen Alltag praktikabel wäre. Durch einen solchen Test könnte man besonders in der kritischen postoperativen Zeit Veränderungen der Thrombozytenaggregation erkennen und darauf reagieren.