

Eckehard Alfred Erwin Stuth
Dr. med.

Dose-dependent Effects of Halothane on the Phrenic Nerve Responses to Carotid Body Chemoreceptor Stimulation by Acute Hypoxia or Carbon Dioxide in Vagotomized Dogs

Geboren am 9.01.1959 in Sindelfingen, Baden-Württemberg
Reifeprüfung (Baccalaureat International) am 1. Juli 1977 in St. Donat's Castle, U.K.
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1977 bis SS 1983
Physikum am 28.9.1979 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 19.10.1983 an der Universität Heidelberg (Klinikum Mannheim)

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med H. Böhler

Einleitung: Bisherige Untersuchungen am Hund wie auch am Menschen konnten zeigen, daß der durch Hypoxie und Kohlendioxid (CO₂) über die Carotis-Chemorezeptoren verstärkte Atemantrieb bereits durch subanästhetische Halothankonzentrationen beeinträchtigt und durch anästhetische Konzentrationen komplett unterdrückt wird. Um die Reizantwort des Nervus phrenicus auf einen akuten hypoxischen Reiz oder CO₂-Reiz via der Carotis-Chemorezeptoren besser charakterisieren zu können, haben wir die folgenden Untersuchungen in einem Hundemodell mit offener Rückkoppelungsschleife durchgeführt. Die Amplitude der Aktivität des Nervus phrenicus, welche eng mit dem Atemzugvolumen unter Spontanatmung korreliert, gilt in diesem Modell als Maß für den zentralnervösen Atemantrieb.

Methoden: Die Wirkung anästhetischer Konzentrationen von Halothan auf die Reizantwort des Nervus phrenicus auf einen kurzen, potenten Stimulus an den Carotis-Chemorezeptoren wurde in zwei Versuchsreihen an insgesamt 30 Hunden untersucht. In der ersten Versuchsreihe (14 Hunde) wurden die Carotis-Chemorezeptoren durch einen isokapnischen hypoxischen Reiz von einer Minute Dauer stimuliert. Der Sauerstoffpartialdruck betrug dabei minimal 36-38 mm Hg. In der zweiten Versuchsreihe (16 Hunde) bestand der Carotis-Chemorezeptorenreiz aus einer 1-1,5 Sekunden langen Infusion von 100% CO₂ gesättigter, isotoner Kochsalzlösung in die autoperfundierten Arteriae carotides communes. Alle Experimente wurden an mechanisch beatmeten, nicht prämedizierten, vagotomierten Hunden unter Halothan/Muskelrelaxans Narkose durchgeführt. Innerhalb der beiden Versuchsreihen wurden jeweils drei Versuchsprotokolle eingesetzt. Im ersten Protokoll wurde die Wirkung der Halothandosis (0,5-2,0 MAC) auf die Reizantwort des Nervus phrenicus unter konstanten hyperkapnischen Bedingungen (isokapnische Hyperkapnie mit arteriellem CO₂-Partialdruck von 60-65 mm Hg) untersucht. Im zweiten Protokoll wurde die Wirkung unterschiedlicher arterieller CO₂-Konzentrationen auf die Reizantwort des Nervus phrenicus unter konstanter Halothannarkose (1,0 MAC) untersucht. Im dritten Protokoll wurde durch Denervierung der Carotis-Chemorezeptoren die Rezeptorspezifität für die beiden Stimuli bestätigt.

Ergebnisse: *Protokoll 1:* Die maximale Amplitude der elektrischen Aktivität des Nervus phrenicus wurde durch beide Arten der Carotis-Chemorezeptorenreizung im Vergleich zu den

isokapnischen Ausgangswerten signifikant erhöht. Die Reizantwort wurde dosisabhängig von der Halothankonzentration abgeschwächt, aber selbst durch hohe Halothankonzentrationen nicht völlig unterdrückt.

Protokoll 2: Die Reizantwort des Nervus phrenicus auf die beiden Carotis-Chemorezeptorenreize zeigte trotz unterschiedlicher basaler arterieller CO₂-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede. *Protokoll 3:* Beidseitige Denervierung der Carotis-Chemorezeptoren verhinderte die Entwicklung einer Reizantwort des Nervus phrenicus in beiden Versuchsreihen.

Schlußfolgerungen: Die Reizantwort des Nervus phrenicus sowohl auf einen akuten isokapnischen hypoxischen Reiz, als auch auf eine kurze hochkonzentrierte CO₂-Infusion in die Aa. carotides communes konnte dosisabhängig durch Halothan abgeschwächt werden, aber selbst durch hohe Halothankonzentrationen (> 1 MAC) nicht vollständig unterdrückt werden. Die Wirkung beider Carotis-Chemorezeptorenstimuli auf die Reizantwort des Nervus phrenicus erwies sich nur als additiv, aber nicht als synergistisch zur basalen CO₂-Spannung im arteriellen Blut. Die basale arterielle CO₂-Spannung spiegelt unter den experimentellen *hyperoxischen Ausgangsbedingungen* hauptsächlich den durch die (im Hirnstamm lokalisierten) *zentralen Chemorezeptoren* vermittelten Atemtrieb wieder. Die relative Abschwächung der Phrenicusaktivität durch eine Dosiserhöhung des Halothan um 1,0 MAC erreichte während der hypoxischen Stimulation bzw. des CO₂-Bolusreizes (d.h. bei Stimulation der *peripheren Carotis-Chemorezeptoren*) und während den *hyperoxischen* Ausgangsbedingungen (im wesentlichen ein Maß der Stimulierung der *zentralen Chemorezeptoren*) ein vergleichbares Ausmaß. Somit lassen unsere Versuche nicht den Schluß auf eine *selektive* Abschwächung der Carotis-Chemorezeptoren im Vergleich zu den zentralen Chemorezeptoren durch Halothan zu. Da in unseren vagotomierten Hunden eine beidseitige Denervierung der Carotis-Chemorezeptoren zu einer kompletten Unterdrückung der Reizantwort des Nervus phrenicus auf beide Reizarten (Hypoxie und CO₂ Bolus) führte, läßt sich folgern, daß beide Reizarten spezifisch für den Carotis-Chemorezeptor sind. Zusammenfassend zeigen unsere Untersuchungen wesentliche Unterschiede in der Wirkung des Halothan auf die peripheren Carotis-Chemorezeptoren zwischen Hund und Menschen auf. Beim Menschen führen bereits sedative Konzentrationen von Halothan zu einer starken, relativ selektiven Abschwächung und Konzentrationen von 1 MAC Halothan zur völligen Blockade der peripheren Chemorezeptoren.