

Aus der  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
des Universitätsklinikums Münster  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

**Einfluss einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die globale  
linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Tim Güß**

aus Georgsmarienhütte

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Schmidt

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Sindermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06. September 2010

**Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin**

**Universitätsklinikum Münster**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA**

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Schmidt

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Sindermann

**Zusammenfassung**

Tim Güß

**Einfluss einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die globale linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

**Einleitung:** Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) kommt es nach Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur pathologischen Konstriktion der großen epikardialen Arterien und der kleinen intramyokardialen Arteriolen. Diese  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -vermittelte Vasokonstriktion kann die koronare Perfusion deutlich einschränken und myokardiale Ischämien auslösen. Eine Blockade des sympathischen Nervensystems durch eine hoch-thorakale Epiduralanästhesie (high thoracic epidural anesthesia; HTEA) kann die pathologische Vasokonstriktion vermindern und hat deshalb einen anti-ischämischen Effekt. Bislang ist nicht geklärt worden ob eine reversible kardiale Sympathektomie durch HTEA aufgrund des anti-ischämischen Effekts bei Patienten mit KHK zu einer Verbesserung der globalen linksventrikulären (LV) Funktion führt. Zur Beantwortung dieser Frage wurden systolische und diastolische LV-Funktion mittels eines neuen Doppler-echokardiographischen Index (Tei-Index; myocardial performance index; MPI) vor und nach kardialer Sympathektomie beurteilt.

**Methode:** Bei 37 Patienten wurde einen Tag vor geplanter koronarer Bypass-Operation ein hoch-thorakaler Epiduralkatheter eingeführt. Echokardiographische und hämodynamische Untersuchungen wurden dann vor und nach HTEA durchgeführt. Der MPI wurde aus den digital abgespeicherten Profilen des transmitralen Blutflusses und des Flussgeschwindigkeitsprofils im linksventrikulären Ausflusstrakt berechnet.

**Ergebnisse:** Die Ausbreitung der epiduralen Blockade umfasste im Mittel die Segmente C7 bis Th7 ( $\pm 3,0$ ). Die HTEA verursachte eine signifikante Verbesserung des MPI von  $0,51 (\pm 0,13)$  auf  $0,35 (\pm 0,13)$ . Die mittlere prozentuale Veränderung des MPI betrug 31%. Die Herzfrequenz (HF) fiel signifikant von  $68 (\pm 12)$  auf  $60 (\pm 10)$  Schläge/min, während der koronare Perfusionsdruck (coronary perfusion pressure; CPP) von  $58 (\pm 8)$  auf  $49 (\pm 11)$  mmHg sank.

**Schlussfolgerung:** Die globale linksventrikuläre Funktion besserte sich durch eine reversible kardiale Sympathektomie trotz eines Abfalls des CPP signifikant. Auch aus diesem Grund kann eine HTEA bei operativen Patienten mit KHK und schlechter LV-Funktion indiziert sei.

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

## 1 Einleitung

1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Effekte des Sympathikus auf die koronare Zirkulation und das myokardiale Sauerstoffangebot	1
1.1.1 Physiologische Effekte des kardialen Sympathikus bei gesunden Menschen	2
1.1.2 Effekte einer Sympathikusaktivierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	3
1.2 Die hoch-thorakale Epiduralanästhesie: Eine Technik zur reversiblen kardialen Sympathektomie	3
1.3 Der myokardiale Performance Index (Synonym: Tei-Index): Ein quantitatives Maß für die globale systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion	4
1.4 Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in der heutigen Zeit und Problemstellung	7

## **2 Material und Methoden**

2.1 Studienaufbau	9
2.1.1 Hoch-thorakale Epiduralanästhesie	12
2.1.1.1 Technik der Epiduralkatheteranlage	12
2.1.2 Monitoring	14
2.1.2.1 Noninvasives Monitoring	14
2.1.2.2 Invasives Monitoring	14
2.1.2.3 Rechtsherzkatheterismus: Swan-Ganz-Katheter	15
2.1.3 Blockade des kardialen Sympathikus	17
2.1.4 Einleitung der Anästhesie	18
2.1.5 Operative myokardiale Revaskularisation	18
2.1.6 Intensivstation und weitere stationäre Behandlung	19
2.2 Studienprotokoll	20
2.2.1 Messzeitpunkte	20
2.2.2 Erhebung der Messgrößen	20
2.2.2.1 Zentrale Hämodynamik	22
2.2.2.2 Hämodynamische Daten	23
2.2.2.3 Echokardiographie	26
2.2.2.4 Echokardiographische Daten	29
2.3 Statistische Auswertung	31

### 3 Ergebnisse

3.1 Ausschlusskriterien	32
3.2 Patientenkollektiv	33
3.3 Auswirkungen einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die linksventrikuläre Funktion: echokardiographische Parameter	41
3.3.1 Myokardialer Performance Index (Tei-Index)	41
3.3.2 Linksventrikuläre Ejektionszeit	44
3.3.3 Isovolumetrische Kontraktionszeit	46
3.3.3.1 Systolischer Quotient der isovolumetrischen Kontraktionszeit und linksventrikulären Ejektionszeit	48
3.3.4 Isovolumetrische Relaxationszeit	49
3.3.4.1 Diastolischer Quotient der isovolumetrischen Relaxationszeit und linksventrikulären Ejektionszeit	51
3.3.5 Intraventrikuläre Flußpropagationsgeschwindigkeit	52
3.4 Auswirkungen einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die linksventrikuläre Funktion: hämodynamische Parameter	53
3.4.1 Herzfrequenz	53
3.4.2 Systemischer Blutdruck	55
3.4.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck	55
3.4.3 Koronarer Perfusionsdruck	57
3.4.4 Pulmonaler Blutdruck	59
3.4.4.1 Mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck	59
3.4.5 Kardiale Vorlast	61
3.4.5.1 Zentralvenöser Druck	61
3.4.5.2 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	63
3.4.6 Kardiale Nachlast	65
3.4.6.1 Pulmonalvaskulärer Widerstand	65
3.4.6.2 Systemvaskulärer Widerstand	67
3.4.7 Volumetrischer Fluss	69
3.4.7.1 Schlagvolumen	69
3.4.7.2 Herzzeitvolumen	71

<b>4 Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>5 Anhang</b>	
5.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	88
5.2 Danksagung	90
5.3 Lebenslauf	91
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b><math>\alpha</math></b>	Alpha
<b><math>\beta</math></b>	Beta
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	Mikrometer
<b><math>\mu\text{g}</math></b>	Mikrogramm
<b>A.</b>	Arteria (Arterie)
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>BSA</b>	Body surface area (Körperoberfläche)
<b>CABG</b>	Coronary artery bypass grafting (koronare Bypässe)
<b>CI</b>	Cardiac Index (Herzindex)
<b>CPP</b>	Coronary perfusion pressure (koronarer Perfusionsdruck)
<b>DAP</b>	Diastolic arterial pressure (diastolischer arterieller Blutdruck)
<b>DCM</b>	Dilated cardiomyopathy (Dilatative Kardiomyopathie)
<b>EDHF</b>	Endothelium-derived hyperpolarizing factor (endothelabhängiger hyperpolarisierender Faktor)
<b>EDRF</b>	Endothelium-derived relaxing factor (endothelabhängiger Gefäßmuskulatur-erschlaffender Faktor)
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>Fr</b>	French (Außendurchmesser; entspricht 1/3mm)
<b>HTEA</b>	High thoracic epidural anesthesia (hoch-thorakale Epiduralanästhesie)
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ICT</b>	Isovolumic contraction time (isovolumetrische Kontraktionszeit)
<b>IRT</b>	Isovolumic relaxation time (isovolumetrische Relaxationszeit)
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht

<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>LV</b>	Linker Ventrikel (linksventrikulär)
<b>LVET</b>	Left ventricular ejection time (linksventrikuläre Ejektionszeit)
<b>MAP</b>	Mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MPAP</b>	Mean pulmonary artery pressure (mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck)
<b>MPI</b>	Myocardial Performance Index (Synonym: Tei-Index)
<b>N.</b>	Nervus (Nerv)
<b>NaCl</b>	Natriumchlorid
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>PAK</b>	Pulmonalarterienkatheter
<b>PAP<sub>diast</sub></b>	Pulmonary artery diastolic pressure (diastolischer pulmonalarterieller Blutdruck)
<b>PAP<sub>syst</sub></b>	Pulmonary artery systolic pressure (systolischer pulmonalarterieller Blutdruck)
<b>POP</b>	Pulmonary artery occlusion pressure (pulmonalarterieller Verschlussdruck)
<b>PTCA</b>	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale koronare Angioplastie)
<b>PVR</b>	Pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand)
<b>SAP</b>	Systemic arterial systolic pressure (systolischer arterieller Blutdruck)
<b>SD</b>	Standard deviation (Standardabweichung)
<b>SVI</b>	Stroke volume index (Schlagvolumenindex)
<b>SVR</b>	Systolic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand)
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>V.</b>	Vena (Vene)
<b>ZVD</b>	Zentralvenöser Blutdruck

# 1 Einleitung

Im Gegensatz zu Gesunden kommt es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur pathologischen Konstriktion der großen epikardialen Koronararterien und der kleineren intramyokardialen arteriolen Gefäße [69]. Die koronare Vasokonstriktion ist durch  $\alpha_1$  ( $\alpha_1$ )- und  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ )-Rezeptoren vermittelt. Die Vasokonstriktion ist so potent, dass sie eine myokardiale Ischämie mit den assoziierten ischämischen Komplikationen auslösen kann. Durch eine reversible Blockade des sympathischen Nervensystems mittels einer hochthorakalen Epiduralanästhesie (high thoracic epidural anesthesia, HTEA) kann die pathologische koronare Vasokonstriktion wirksam antagonisiert werden [35, 74]. Ob eine reversible kardiale Sympathektomie durch eine HTEA in diesem Zusammenhang auch zu einer Verbesserung der globalen linksventrikulären (LV) Funktion führt, blieb bislang ungeklärt. Zur Klärung dieser Frage wurde in der vorliegenden Studie die LV-Funktion mittels eines neuen nicht geometrischen Doppler-echokardiographischen Index (myocardial performance index; MPI) beurteilt.

## 1.1 Physiologie und Pathophysiologie der Effekte des Sympathikus auf die koronare Zirkulation und das myokardiale Sauerstoffangebot

Die Koronarzirkulation wird von verschiedenen Systemen beeinflusst, deren Gleichgewicht unter pathophysiologischen Bedingungen gestört sein kann. Hierzu gehören - neben dem sympathischen Nervensystem - zirkulierende Hormone und lokale, direkt am Widerstandsgefäß agierende Faktoren.

Die Nerven des sympathischen Systems beziehen ihre präganglionären Anteile aus den oberen Thorakalsegmenten des Rückenmarks und versorgen alle Anteile des Herzens nahezu gleichmäßig. Nach Umschaltung in Ganglien des Grenzstrangs, besonders dem Ganglion stellatum, ziehen die postganglionären

Fasern als Nn. cardiaci (Nn. accelerantes) zum Herzen. Außerdem finden sich im Herzen noch subendokardial gelegene dichte Geflechte markloser Fasern mit freien Endigungen, deren afferente Fortsätze im Sympathikus verlaufen. Diese Nerven vermitteln die segmental ausstrahlenden Schmerzen bei Durchblutungsstörungen des Herzen (z.B. bei Angina pectoris, akutem Herzinfarkt) [91].

### 1.1.1 Physiologische Effekte des kardialen Sympathikus bei gesunden Menschen

Unter normalen Bedingungen wird die vasomotorische Steuerung der Koronargefäße über  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren vom sympathischen Nervensystem vermittelt [47]. Sowohl  $\alpha_1$ -, als auch  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren vermitteln eine koronare Vasokonstriktion die einer metabolisch induzierten koronaren Vasodilatation entgegenwirkt, um die Sauerstoff-Versorgung dem myokardialen Bedarf anzupassen [47, 62].

Bei der Verteilung der  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren über die Koronargefäße gibt es eine Anhäufung der  $\alpha_1$ -Adrenorezeptoren in den größeren Gefäßen. Umgekehrt herrschen die  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren in der Mikrozirkulation vor. Der koronare Gefäßwiderstand wird dabei maßgeblich von den kleinen Koronararterien und -arteriolen mit einem Durchmesser  $< 300 \mu\text{m}$  bestimmt [41].

Studien haben gezeigt, dass eine sympathische Aktivierung bei Menschen mit normalem Koronarangiogramm zu einer Vasodilatation der epikardialen Arterien und Mikrogefäße mit einer konsekutiven Erhöhung des koronaren Blutflusses führt. Durch eine  $\alpha$ -Blockade wird dieser Effekt verstärkt [22, 25, 69, 106]. Neben die sympathisch induzierte Vasodilatation tritt die endothelabhängige Vasodilatation, die über den Mediator EDRF (Endothelium derived relaxing factor = Stickstoffmonoxid; NO) vermittelt wird. NO wird aus Endothelzellen durch verschiedene Neurotransmitter und Hormone oder durch thrombozytäre Faktoren (ADP, ATP, Serotonin, Thrombin) liberiert. Auch nach Einwirkung von

Scherkräften auf die koronaren Endothelien kommt es, vermittelt durch Prostacyclin, zur Freisetzung von NO. Unter physiologischen Bedingungen kommt der lokalen endothelabhängigen Vasodilatation die hauptsächliche Bedeutung in der Regulation des koronaren Widerstandes und der Verteilung des koronaren Blutflusses zu [41, 105]. Zusätzlich gibt es den Mechanismus einer NO-unabhängigen Vasodilatation, der besonders in intramyokardialen Gefäßen ausgebildet ist und über EDHF (endothelabhängiger hyperpolarisierender Faktor) vermittelt wird [102].

### **1.1.2 Effekte einer Sympathikusaktivierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

Sobald die morphologische und funktionelle Integrität der Koronargefäße durch Hypercholesterinämie [85], endotheliale Dysfunktion [45], Erschöpfung der Autoregulation [19] oder durch Koronarstenosen [42, 92] verändert ist, kommt es zu einer progressiven Umkehr von Vasodilatation zu Vasokonstriktion während  $\alpha$ -adrenerger Stimulation. Dies betrifft sowohl die großen epikardialen Blutleiter wie auch die kleinen intramyokardialen Widerstandsgefäße [69]. Bei manifester Koronarsklerose kommt es durch sympathisch induzierte Vasokonstriktion zur Auslösung von myokardialen Ischämien und pektanginösen Beschwerden [40, 41]. Diese Effekte werden unter dem Begriff der paradoxen koronaren Vasokonstriktion zusammengefasst.

### **1.2 Die hoch-thorakale Epiduralanästhesie: eine Technik zur reversiblen kardialen Sympathektomie**

Eine Blockade des kardialen Sympathikus hat bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit anti-ischämische und anti-anginöse Effekte [74]. Diese Effekte begründen sich aus Veränderungen der wichtigsten Determinanten der myokardialen Sauerstoffversorgung. Durch einen Abfall von Herzfrequenz, sowie Vorlast und Nachlast des linken Ventrikels fällt der myokardiale Sauerstoffbedarf [9, 10]. Gleichzeitig wird der Durchmesser stenosierter

epikardialer Koronararterien erweitert. An den nicht-stenosierte Segmenten oder den koronaren Arteriolen hat eine Sympathikusblockade keinen Einfluss auf den Gefäßdurchmesser. Somit werden sowohl das globale wie das regionale myokardiale Sauerstoffangebot gesteigert [10].

Die hoch-thorakale Epiduralanästhesie (high thoracic epidural anesthesia; HTEA) ermöglicht eine Blockade des kardialen Sympathikus. Bei Patienten mit klinisch manifester KHK wird dadurch die Sauerstoffversorgung in poststenotischen Regionen des Myokards über eine Umverteilung des Blutflusses gesteigert und so die myokardiale Leistungsfähigkeit verbessert. Eine HTEA, die sich über die thorakalen Segmente Th1-5 ausbreitet, ist zudem in der Lage, eine zuverlässige und anderen Techniken der Schmerztherapie überlegene postoperative Schmerzausschaltung zu garantieren. Sie gewährleistet im perioperativen Einsatz in Verbindung mit einer Allgemeinanästhesie eine verbesserte hämodynamische Stabilität und verringert die postoperative Stressantwort. Sie spart postoperativ vasoaktive und inotrope Medikamente, ermöglicht eine frühere Extubation und schnelleres Verlegen auf periphere Stationen [83]. Experimentelle Studien an Hunden zeigten darüber hinaus, dass durch eine HTEA sogar eine Reduktion der Fläche des infarzierten Myokards möglich scheint [30, 101].

### **1.3 Der myokardiale Performance Index (Tei-Index): ein quantitatives Maß für die globale systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion**

Der myokardiale Performance Index (myocardial performance index; MPI), der nach seinem Erstbeschreiber auch als Tei-Index angesprochen wird [99], ist ein kombinierter Doppler-echokardiographischer Parameter zur Evaluation der globalen systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels [98, 100]. Der Index hat in der kardiologischen [14, 28, 53, 54, 63, 65, 80, 81, 88, 89, 98] aber auch in der anästhesiologischen Literatur [3, 7, 44, 52, 59, 67, 76, 78, 86, 93] der letzten Jahre eine nachhaltige Resonanz gefunden und sich mittlerweile in Ergänzung anderer traditioneller und moderner

echokardiographischer Techniken zur Untersuchung der systolischen und diastolischen LV Funktion einen festen Stellenwert in zahlreichen experimentellen und klinischen Settings erobert [4, 13, 23, 26, 31, 36, 64, 71, 82, 84, 88]. Gängige klinische Praxis ist es bisher, die systolische und die diastolische LV Funktion getrennt voneinander auszudrücken. Da aber bei kardialen Erkrankungen häufig systolische und diastolische Funktionsstörungen koexistieren oder diastolische Funktionsstörungen einer globalen Dysfunktion vorausgehen, erscheint es rein intuitiv betrachtet vorteilhaft, Parameter verfügbar zu haben, die sensitiv sind sowohl gegenüber einer Einschränkung der diastolischen Funktion wie auch gegenüber einer systolischen Funktionsstörung [36]. Im Gegensatz zu den klassischen Werten handelt es sich beim Tei-Index um einen solchen kombinierten systo-diastolischen Parameter [88].

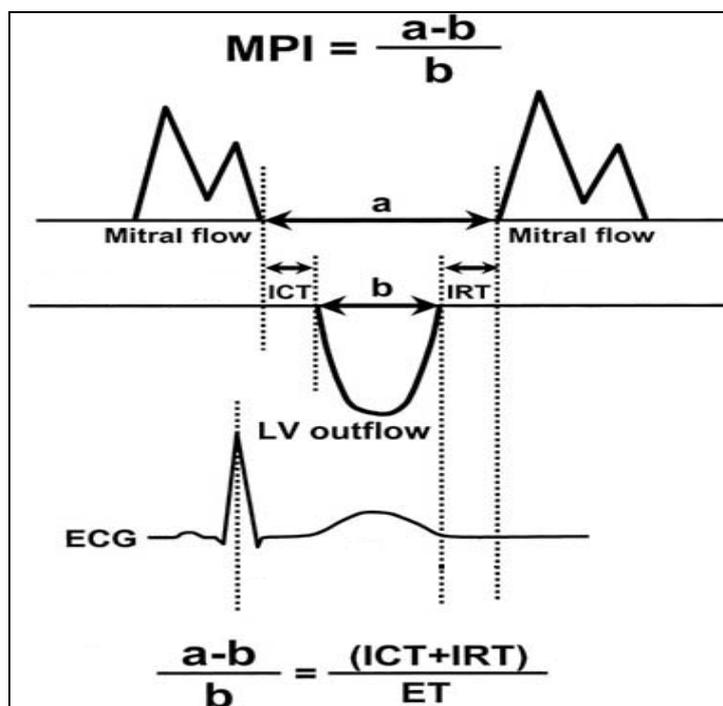
Die Methode zur Messung des MPI ist in Abbildung 1 illustriert. Der Index kann sehr einfach aus zwei Zeitintervallen errechnet werden, die den Doppler echokardiographischen Flußgeschwindigkeitsprofilen des transmitralen Einflusses und des linksventrikulären Ausflusses zu entnehmen und somit während einer standardisierten echokardiographischen Untersuchung zu erfassen sind [81]. Das Zeitintervall „a“ beginnt mit dem Ende des transmitralen Flusses und dauert bis zu dessen Wiedereinsetzen. „a“ umfaßt damit die isovolumetrische Kontraktionszeit (ICT), die linksventrikuläre Ejektionszeit (ET) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IRT). Das Zeitintervall „b“ wird aus dem linksventrikulären Ausflußprofil als ET abgelesen. Der MPI wird dann ausgedrückt als die Summe von ICT und IRT dividiert durch ET (Abb. 1) [90].

Aufgrund seiner Definition - als Summe des „systolischen“ Quotienten  $ICT/ET$  und des „diastolischen“ Quotienten  $IRT/ET$  - beinhaltet der MPI sowohl Eigenschaften des Kontraktionsverhaltens wie auch der Ventrikelrelaxation. Sowohl die Kontraktion als auch die Relaxation sind energie-abhängige, ATP-konsumierende Prozesse [37], weshalb jede systolische und/oder diastolische Dysfunktion zu einer Verlängerung der ICT und/oder IRT führt und damit zu einer Vergrößerung des Tei-Index. Gleichzeitig kommt es bei LV Dysfunktion

auch zu einer Verkürzung der ET, was den MPI weiter vergrößert und sein Diskriminationsvermögen weiter verbessert.

In vorangegangenen Studien zeigte sich der MPI stets reproduzierbar [65], relativ unabhängig von der Herzfrequenz, der LV-Geometrie [82] und der Vorlast [64]. Der Index zeigt eine enge Korrelation mit invasiv gemessenen Parametern der systolischen und diastolischen Funktion des linken und rechten Ventrikels [100]. Er unterscheidet zuverlässig zwischen gesunden Personen und Patienten mit unterschiedlichen Herzerkrankungen [99], ist in der Lage das klinische Ausmaß verschiedener Herzerkrankungen auszudrücken [98, 104] und besitzt einen überragenden prognostischen Wert [26, 80]. Besonders bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt reflektiert der MPI zuverlässig den Schweregrad der myokardialen Dysfunktion und identifiziert Patienten mit erhöhtem Risiko eine dilatative Kardiomyopathie zu entwickeln [65].

### Berechnung des myokardialen Performance Index (Tei-Index)



**Abbildung 1:** Schema zur Berechnung des Tei-Index. Der Tei-Index ist definiert als der Quotient aus der Summe der isovolumetrischen Phasen des Herzzyklus (ICT = isovolumetrische Kontraktionszeit, IRT = isovolumetrische Relaxationszeit) dividiert durch die linksventrikuläre Ejektionszeit (ET). Echokardiographisch lässt sich der Index am einfachsten aus dem Zeitintervall zwischen dem Ende und dem Wiederbeginn des transmitralen Einstroms (a) und der linksventrikulären Ejektionszeit (ET=b) nach der Formel (a-b)/b bestimmen.

#### **1.4 Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in der heutigen Zeit und Problemstellung**

Aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung geht hervor, dass die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in industrialisierten Ländern der westlichen Hemisphäre ist. Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien und stellt ein multifaktorielles Krankheitsbild dar, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt.

Bei Patienten mit operationspflichtiger stenosierender koronarer Herzkrankheit ist nachgewiesen worden, dass es unter dem Einfluss des Sympathikus zur Vasokonstriktion im stenosierten und nicht stenosierten Bereich der epikardialen Gefäße kommt. Dieser Effekt ist so ausgeprägt, dass es akut zur Auslösung myokardiale Ischämien kommen kann. Vor geplanten operativen Eingriffen, also in Situationen, die durch hohen Stress charakterisiert sind, sind die Folgen auf die Koronarzirkulation besonders gefürchtet. Jedes Mittel ist willkommen, das geeignet ist, die sympathische Übererregung von der Koronarzirkulation zu entkoppeln. An diesem Punkt setzt die vorliegende Studie an, in der versucht wird, präoperativ den kardialen Sympathikus reversibel durch eine HTEA auszuschalten.

Bisher wurden noch keine Studien über die Effekte einer regionalen kardial-sympathischen Blockade auf die globale systolische und diastolische LV-Funktion bei ruhenden wachen Patienten mit KHK veröffentlicht. Die vorliegende Studie wurde daher geplant, um die LV-Funktion vor und nach HTEA zu beurteilen.

Wir legten die Hypothese zugrunde, dass durch eine HTEA positive Effekte auf die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit erzielt werden.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Münster genehmigt.

Im Rahmen einer experimentellen klinischen Untersuchung wurden 37 Patienten (29 Männer und 8 Frauen), bei denen die Indikation zur aorto-koronaren Bypass-Operation gestellt worden war, in der präoperativen Phase untersucht. Die Studie wurde im Zeitraum vom 1.1.2000 bis zum 1.7.2000 an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) durchgeführt. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig anhand des Operationsprogramms der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H.H. Scheld).

### 2.1 Studienaufbau

Die Studie wurde als therapiebegleitende prospektive Verlaufsbeobachtung konzipiert. Sie wurde in die unverändert übernommenen Routinen der beteiligten Universitätskliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Van Aken) und für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Scheld) für operative Myokardrevaskularisationen eingebunden. Sämtliche im Zusammenhang mit einer aorto-koronaren Bypass-Operation gültigen klinischen Standards kamen dabei unverändert zum Einsatz. Die klinische Routine wurde lediglich durch zwei transthorakale echokardiographische Untersuchungen ergänzt, die der Bestimmung des MPI dienten.

Bei allen Studienteilnehmern wurde im Anästhesie-Einleitungsraum eine reversible kardiale Sympathektomie mittels regionaler epiduraler Blockade der oberen fünf thorakalen Segmente durchgeführt. Um den Einfluss der HTEA auf die globale systolische und diastolische LV-Funktion zu bestimmen wurden am wachen ruhenden Patienten simultane echokardiographische und

hämodynamische Messungen durchgeführt. Die Messungen wurden direkt vor Induktion der kardialen Sympathektomie (Messzeitpunkt T1, Baseline) und nach Erreichen der gewünschten Ausbreitung der regionalen Blockade (Messzeitpunkt T2, Sympathektomie) durchgeführt (Tab. 1).

Nach Beendigung des Studienprotokolls wurden alle Patienten einer Allgemeinanästhesie und der folgenden elektiven koronaren Bypass-Operation zugeführt.

**Tabelle 1:** Chronologischer Studienablauf

<p><b><u>Vortag der OP</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anlage des hoch-thorakalen Epiduralkatheters</li> </ul>
<p><b><u>OP-Tag (Studientag)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Einleitung des Patienten</li> <li>➤ 1.Messung (Baseline)</li> <li>➤ Reversible Sympathektomie (HTEA)</li> <li>➤ 2. Messung (Sympathektomie)</li> <li>➤ Narkoseeinleitung &amp; OP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EKG, venöse Zugänge, arterielle Druckmessung</li> <li>- Anlage des Pulmonalarterienkatheters</li> <li>- <u>Messzeitpunkt T1 (Baseline)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 1. Kardiopulmonaler Status</li> <li>b) 1. Transthorakale Echokardiographie und computersynchrone Messung der hämodynamischen Parameter</li> </ul> </li> <li>- Anspritzen des Epiduralkatheters mit 0,5% igem Bupivacain</li> <li>- Nach 30 min. Kontrolle der Sympathikusblockade</li> <li>- <u>Messzeitpunkt T2 (Sympathektomie)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 2. Kardiopulmonaler Status</li> <li>b) 2. Transthorakale Echokardiographie und computersynchrone Messung der hämodynamischen Parameter</li> </ul> </li> <li>- Induktion der Narkose</li> <li>- OP</li> </ul>

## 2.1.1 Hoch-thorakale Epiduralanästhesie

Für die Induktion einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie wurde ein epiduraler Katheter (19-gauge; Arrow International Inc., Reading PA) benötigt. Um das Risiko einer epiduralen Blutung zu minimieren, wurde dieser am Vortag der Operation angelegt.

### 2.1.1.1 Technik der Epiduralkatheteranlage

Die Epiduralkatheteranlage erfolgte am wachen, sitzenden Patienten. Dazu wurde der mittlere Zugang gewählt und unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie des Patienten der Zwischenwirbelraum von C7/Th1 oder Th1/2 aufgesucht. Der Vertebra prominens (C7) diente dabei als Orientierung. Der Epiduralraum zwischen Ligamentum flavum und Dura mater spinalis wurde mit Hilfe der „hanging drop-Technik“ aufgesucht.

Alle Interventionen erfolgten unter sterilen Bedingungen. Alle Arbeitsmaterialien wurden steril von einem Assistenten angereicht oder auf einem sterilen Arbeitsfeld vorbereitet. Der Rücken des Patienten wurde großflächig um die geplante Einstichstelle desinfiziert und anschließend mit einem sterilen Loch Tuch abgedeckt. Es erfolgte eine örtliche Betäubung der Haut und des Stichkanals mit Mepivacain (Scandicain®; AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland).

Bei Durchführung der hoch-thorakalen Katheteranlage mit Hilfe der „hanging drop-Technik“ nutzt man den negativen Druck im Epiduralraum der sich nach Überwinden der typischen Widerstände des interspinalen Bandapparates darbietet zur Orientierung. Eine 17-gauge Tuohy-Nadel mit Mandrin wurde über den medianen Zugang in das Ligamentum interspinale eingestochen. Das Band ist als knirschender Widerstand zu spüren in dem die Tuohy-Nadel einen relativ festen Sitz erlangt.

Beim Verschieben bis in die Nähe des Ligamentum flavum entfernt man den Mandrin und füllt die Tuohy-Nadel mit Hilfe einer Spritze mit NaCl 0,9% auf, so dass ein hängender Tropfen am Konnektor der Nadel verbleibt.

Das Ligamentum flavum bietet auf dem Weg zum Epiduralraum den größten Widerstand der nach Durchstechen des Bandes plötzlich abfällt. Durch den epidural vorherrschenden negativen Druck wird der hängende Tropfen in die Tuohy-Nadel eingesogen und markiert damit das Erreichen des Epiduralraums. Das Verschieben der Nadel wird sofort unterbrochen. Die korrekte Nadelposition kann nun durch widerstandsfreie Injektion von Kochsalzlösung oder Luft bestätigt werden.

Der Epiduralkatheter wurde über die Tuohy-Nadel 3cm weit nach kranial vorgeschoben. Um eine extrathekale oder intravasale Lage des Katheters auszuschließen wurde eine Testdosis mit 2ml hyperbaren Bupivacain (5mg/ml) mit Adrenalin (Carbostesin®-Adrenalin hyperbar; AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) verabreicht. Eine korrekte Katheterlage konnte bei allen Studienteilnehmern gewährleistet werden.

Um den Katheter sicher in seiner Lage zu befestigen und um Infektionen der Einstichstelle und des Stichkanals vorzubeugen wurde jeder Katheter subkutan getunnelt und anschließend mit Pflastern und Opsite-Folie® (Smith&Nephew, Schenefeld, Deutschland) am Rücken des Patienten befestigt [50].

Die erstmalige Benutzung des Epiduralkatheters erfolgte am Studien-Tag nach Abschluss der ersten hämodynamischen und echokardiographischen Untersuchungen (Messzeitpunkt Baseline).

## 2.1.2 Monitoring

Alle für die Studie relevanten Untersuchungen wurden vor der geplanten Bypass-Operation in den OP-Einleitungsräumen des Universitätsklinikums Münster durchgeführt und fanden während der üblichen Operationsvorbereitungen statt.

Das Monitoring umfasste ein Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie, manometrische und invasive Blutdruckmessungen sowie die Nutzung eines Rechtherzkatheters.

### 2.1.2.1 Noninvasives Monitoring

Die EKG-Ableitungen I, II, III nach Einthoven, aVR, aVL, aVF nach Goldberger und V5 nach Wilson wurden auf einem System mit automatisierter ST-Streckenanalyse bei J + 60ms zur Abbildung gebracht (Hellige Marquette Solar 8000 Patient Monitor; Marquette Medical Systems, Milwaukee, WI) und parallel zu den Versuchen auf einer Computerfestplatte aufgezeichnet.

Der systolische und diastolische Blutdruck sowie der arterielle Mitteldruck jedes Patienten wurden vor dem weiteren invasiven Vorgehen manometrisch kontrolliert und mit den Daten der Pulsoxymetrie auf dem gleichen Überwachungsmonitor dargestellt.

### 2.1.2.2 Invasives Monitoring

Bei allen Patienten wurde eine periphere Vene kanüliert und eine großlumige Venenverweilkanüle platziert. Zur Kompensation des präoperativen Flüssigkeitsdefizits wurde anschließend mit der kontinuierlichen Infusion einer Natriumchloridlösung (NaCl 0,9%, Dosierung 5ml/kg/KG) begonnen. Zu Beginn der Versuchsreihe wurde die Infusionstherapie gestoppt.

Zur kontinuierlichen Überwachung des arteriellen Blutdrucks wurde bei allen Studienteilnehmern eine invasive Blutdruckmessung angelegt. Dazu wurde bei allen Patienten die Arteria radialis sinistra nach Lokalanästhesie mit Mepivacain mit einer 20G Teflonkanüle punktiert. Der invasiv gemessene arterielle Blutdruck wurde ebenfalls auf dem Überwachungsmonitor kontinuierlich zur Abbildung gebracht. Zur Darstellung kamen dabei der systolische (SAP [mmHg]) und diastolische arterielle Blutdruck (DAP [mmHg]), sowie der arterielle Mitteldruck (MAP [mmHg]). Das Druckmeßsystem bestand aus der intraarteriellen Kanüle, starren Zuleitungen, einem roten Dreiwegehahn zur Entnahme arterieller Blutproben, einem elektromechanischen Transducer und einem Druckspülsystem.

### 2.1.2.3 Rechtsherzkatheterismus: Swan-Ganz-Katheter

Die Anlage des flussgelenkten Pulmonalarterienkatheters (PAK; 7,5 Fr, Baxter Edwards, Irvine, CA) erfolgte am wachen Patienten unter Lokalanästhesie.

Vor Anlage des Katheters erfolgte dessen Kontrolle und Vorbereitung. Es wurde sichergestellt, dass sich der Ballon an der Katheterspitze adäquat entfaltet. Alle Lumina des Katheters wurden mit 0,9%iger NaCl-Lösung luftleer gespült und mit Dreiwegehähnen verschlossen. Der Anschluss des Thermistors wurde vorbereitet. An das distale Lumen wurde eine Druckmessung angeschlossen, über die sich kontinuierlich der Einschwemmvorgang und die Position der Katheterspitze beurteilen ließen.

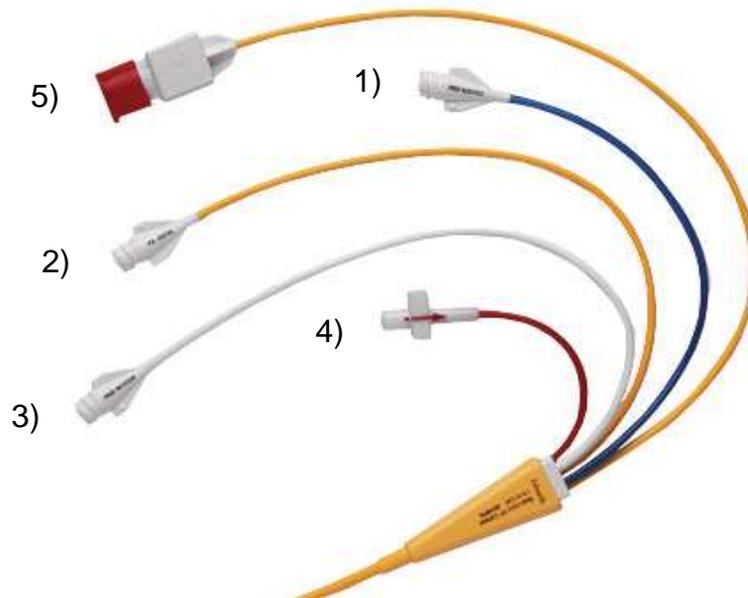
Nach ausreichender Lokalanästhesie mit Mepivacain wurde eine 8,5-Fr-Schleuse unter sterilen Bedingungen in die Vena jugularis interna dextra platziert. Die Punktion erfolgte in Kopftieflage in Seldinger-Technik. Über diese Schleuse wurde dann der PAK eingeschwemmt.

Der PAK (Abb.2.) besitzt 5 distale Anschlüsse sowie entsprechende 4 proximale Lumen:

- 1) proximales Lumen: Öffnung in den rechten Vorhof; kontinuierliches Monitoring des zentralvenösen Druckes (ZVD) bzw. des rechts - atrialen Druckes nach Verbindung mit einem Druckaufnehmer; Injektion kalter Lösung für die Messung des Herzzeitvolumens nach Anschluss eines Thermistors (Thermodilution)
- 2) distales Lumen (Katheterspitze): in A. pulmonalis; Verbindung mit einem Druckaufnehmer (kontinuierliches Monitoring der pulmonalarteriellen Drücke); gemischtvenöse Blutgasanalyse (BGA)
- 3) Infusionslumen: Öffnung zur V. cava superior
- 4) Ballonlumen: Anschluss zur Füllung des Ballons an der Katheterspitze mit Luft (Bestimmung des pulmonalkapillären Verschlussdruckes)
- 5) Thermistorverbindung: zum Anschluss eines Cardiac-Output-Computers an den in der A. pulmonalis gelegenen Temperaturfühler (Bestimmung des Herzzeitvolumens nach der Thermodilutionsmethode; Messung der zentralen Körpertemperatur).

Vor Beginn der Datenerhebungen ließ man die Studienteilnehmer mindestens 15 Minuten zur Ruhe kommen, um den möglicherweise entstandenen Stress durch die Anlage des PAK abzubauen.

**Abbildung 2:** Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheter (PAK; 7,5 Fr, Baxter Edwards)



### 2.1.3 Blockade des kardialen Sympathikus

Nach Aufnahme der echokardiographischen und hämodynamischen Parameter (siehe 2.2 Studienprotokoll) wurde der tags zuvor gelegte Epiduralkatheter erstmals für eine thorakale sympathische Blockade genutzt.

Isobares Bupivacain 0,5% (Carbäthesin®) wurde verwendet, um die kardialen sympathischen Segmente Th1-5 zu blockieren. Die Ausdehnung der sensorischen Blockade wurde 30 Minuten nach epiduraler Injektion mittels Kälte-diskriminierung erfasst. Die Ausdehnung der motorischen Blockade wurde mit Hilfe von Händedruck, Handbeugung und Ellbogenbeugung (Epidural Anesthesia Scoring Scale for Arm Movements, ESSAM) bestimmt [2]. Klinisch verifizierbare Lähmungen des N. phrenicus kamen nach HTEA nicht vor.

Nach vollständiger Blockade der kardialen sympathischen Nerven wurden die echokardiographischen und hämodynamischen Untersuchungen entsprechend des Studienprotokolls wiederholt.

#### **2.1.4 Einleitung der Anästhesie**

Nach Abschluss der für die Studie relevanten Untersuchungen wurde bei allen Patienten die Narkose als modifizierte Neuroleptanästhesie durchgeführt. Die Injektion von Sufentanil (7 - 10 µg/kgKG), Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>, Fa. La Roche) (0,15 mg/kgKG), Etomidate und Pancuroniumbromid (Pancuronium<sup>®</sup>, Fa. Organon Teknika) (0,1 mg/kgKG) induzierte die Narkose. Die Einleitungsphase wurde abgeschlossen durch die Anlage eines Blasenkatheters und einer zweiten großlumigen peripheren Venenverweilkanüle in Narkose. Die Unterhaltung der Narkose bestand in der intermittierenden Nachinjektion von Sufentanil, Midazolam und Pancuroniumbromid nach klinischem Erfordernis und der Supplementierung mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran<sup>®</sup> (Sevoflurane, Abott GmbH Wiesbaden).

#### **2.1.5 Operative myokardiale Revaskularisation**

Alle Patienten die an dieser Studie teilgenommen haben, wurden nach Abschluss der Untersuchungen wie geplant der operativen myokardialen Revaskularisation zugeführt, die von den Ärzten der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Münster (Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H.H. Scheld) durchgeführt wurde.

### **2.1.6 Intensivstation und weitere stationäre Behandlung**

Nach Beendigung der Operation wurden alle Patienten zunächst auf die perioperative Anästhesiestation der Universitätsklinik Münster verlegt.

Alle 37 Patienten konnten innerhalb von 12 Stunden extubiert und innerhalb von 24 Stunden auf die Intensivstation verlegt werden. 36 Patienten konnten nach komplikationslosem Verlauf in die weitere stationäre Behandlung entlassen werden.

Ein Patient verstarb am dritten postoperativen Tag an therapierefraktärem Rechtsherzversagen.

## 2.2 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll sah zwei Messzeitpunkte zur Datenerhebung vor. Es wurden jeweils die hämodynamischen Messwerte, die Ergebnisse von Blutgasanalysen, sowie die echokardiographischen Untersuchungen aufgezeichnet.

### 2.2.1 Messzeitpunkte

Die Aufzeichnung der Daten fand zu zwei definierten Zeitpunkten im Studienablauf statt die bei jedem Patienten reproduzierbar waren und streng eingehalten wurden.

- a) Zeitpunkt T1 (Baseline) – nach Abschluss aller zuvor geschilderten Vorbereitungen (Einschleusen, noninvasives und invasives Monitoring, Anlage des PAK) und vor Anspritzen des thorakalen Epiduralkatheters mit 0,5%igem Bupivacain (Carbostesin®) und somit Induktion der Epiduralanästhesie
- b) Zeitpunkt T2 (Sympathektomie) - nach Wirkungseintritt der regionalen Epiduralanästhesie; ca. 30 Minuten nach Anspritzen des Epiduralkatheters

### 2.2.2 Erhebung der Messgrößen

Die Datenerhebungen mittels PAK, arterieller Blutdruckmessung, arterieller und venöser BGA wurden synchron zu den echokardiographischen Untersuchungen durchgeführt. Die biometrischen Daten jedes Patienten, alle Einzelwerte der Untersuchungen mittels PAK, sowie die Ergebnisse der BGA wurden handschriftlich in einem Protokollbogen dokumentiert (Abb. 3 + 4; Patientenprotokoll, Protokollbogen des Kardio-Pulmonalen Status). Die Ergebnisse der transthorakalen Echokardiographie wurden auf einer S-VHS Videokassette aufgezeichnet und nachträglich ausgewertet. Alle Daten liegen auf einem Datenblatt in Excel für Windows vor.

**Abbildung 3: Patientenprotokoll**

**Patientenprotokoll**

Datum: \_\_\_\_\_ I.D.-Nr. : \_\_\_\_\_

Patientenname : \_\_\_\_\_ Geb-Datum: \_\_\_\_\_

Größe [cm] : \_\_\_\_\_ Gewicht [kg] : \_\_\_\_\_ Geschlecht : \_\_\_\_\_

Körperoberfläche: \_\_\_\_\_

Bypasszeit: \_\_\_\_\_ X-Clampzeit: \_\_\_\_\_

Besonderheiten: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anamnese : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Operateur : \_\_\_\_\_

**Abbildung 4: Kardio-Pulmonaler Status**

**Kardio-Pulmonaler Status**

ID.-Nr.:

Datum:

Patientenname:

Geburtsdatum:

<b>PARAMETER</b>	<b>AUSGANG (BASELINE)</b>	<b>BLOCKADE (PDA)</b>	<b>ANÄSTHESIE</b>	<b>AUNAHME ICU</b>
Größe ( cm )				
Gewicht ( kg )				
Temperatur ( C° )				
HF				
MAD / RR (sys./dia.)				
ZVD				
MPAD				
PCWP				
HZV (3x)				
MHZV				
FiO2				
PaO2				
PaCO2				
SaO2				
PvO2				
SvO2				
Hb				
BSA				
CI				
SVI				
SVRI				
SVR				
PVRI				
PVR				
avDO2				
DO2I				
VO2I				
AaDO2				
Qva/Qt				

### 2.2.2.1 Zentrale Hämodynamik

Mittels radialarteriellem Katheter und PAK wurden die systemischen, pulmonalarteriellen und zentralvenösen Blutdrücke gemessen und kontinuierlich überwacht. Es wurden der systolische (SAP), diastolische (DAP) und mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der systolische ( $PAP_{\text{Syst}}$ ), diastolische ( $PAP_{\text{diast}}$ ) und mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (POP) und der zentralvenöse Druck (ZVD) während der Untersuchungen gemessen. Die Blutdruckkurven wurden mit einem analog/digital-Wandler mit 12-bit Auflösung (Dataq Instruments, Akron, OH) digital verarbeitet und gemeinsam mit einer EKG-Spur auf einem PC gespeichert.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit der Thermodilutionsmethode bestimmt. Dazu wurden 10 ml einer sterilen 4 °C kalten NaCl-Lösung (0,9%) über das proximale Lumen (rechter Vorhof) des PAK injiziert und der Temperaturabfall am distalen Thermistor gemessen. Um Messfehlern vorzubeugen wurde die Prozedur dreimal wiederholt und der Mittelwert dieser drei Messungen ging in die weiteren Berechnungen ein. Die entsprechenden Verdünnungskurven wurden automatisch nach der Stewart-Hamilton-Formel analysiert und das HZV mit Hilfe eines HZV-Moduls des zuvor beschriebenen computerisierten Überwachungssystems berechnet (Tram-Modul 250SL, Hellige Marquette Solar 8000 Patient Monitor, Marquette Medical Systems, Milwaukee, WI). Der Cardiac Index (CI), Schlagvolumenindex (SVI), sowie die systemischen (SVR) und pulmonalen Gefäßwiderstände (PVR) wurden nach Standardformeln berechnet. Die HZV-Messungen wurden simultan zu den Doppler-Aufzeichnungen der LV-Einfluss- und Ausfluss-Geschwindigkeitsprofile durchgeführt.

Der koronare Perfusionsdruck (CPP) wurde aus der Differenz zwischen zentral aortal-diastolischem und LV end-diastolischem Druck berechnet. Bei dieser Studie wurde jedoch keiner dieser beiden Drücke direkt gemessen. Stattdessen wurden der radial gemessene DAP und der POP verwendet.

Die Differenz zwischen radial gemessenem diastolischem Druck und POP wurde als adäquate klinische Näherung des tatsächlichen CPP gewertet und ist geeignet, den Trend der Veränderungen im Verlauf der Untersuchungen zu beurteilen.

#### Steward-Hamilton-Formel (HZV-Berechnung)

$$\text{HZV} = V_I (T_B - T_I) K / \int \Delta T_B dt$$

$V_I$ – Injektatvolumen	[ml]
$T_B$ – Blut (PA) Temperatur	[°C]
$T_I$ – Injektattemperatur	[°C]
$K$ – Computer- und Dichtekonstante	
$\int \Delta T_B dt$ – Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit	

#### 2.2.2.2 Hämodynamische Daten

Über den PAK und die radialarterielle Blutdruckmessung ließen sich die im Folgenden aufgezählten hämodynamischen Parameter registrieren. Die Erhebung dieser Daten erfolgte synchron zu den echokardiographischen Untersuchungen zum Zeitpunkt T1 (Baseline) und T2 (Sympathektomie).

- 1) der zentralvenöse bzw. rechts - atriale Druck (ZVD, [mmHg])
- 2) der systolische pulmonalarterielle Druck ( $PA_{\text{Syst}}$ , [mmHg])
- 3) der diastolische pulmonalarterielle Druck ( $PA_{\text{diast}}$ , [mmHg])
- 4) der pulmonalarterielle Mitteldruck (MPAP, [mmHg])
- 5) der pulmonalarterielle Verschlussdruck (POP, [mmHg])
- 6) die Herzfrequenz (HF, [Schläge/min.])
- 7) das Herzzeitvolumen (HZV, [l/min.])
- 8) der arterielle systolische Blutdruck ( $AP_{\text{Syst}}$ , [mmHg])
- 9) der arterielle diastolische Blutdruck ( $AP_{\text{diast}}$ , [mmHg])
- 10) der arterielle Mitteldruck (MAP, [mmHg])

Weitere hämodynamische Größen wurden aus den direkt gemessenen Werten und den biometrischen Daten jedes Patienten rechnerisch abgeleitet:

1) Herzminutenvolumenindex (Cardiac Index):

$$\mathbf{CI = HZV / BSA}$$

CI	= Cardiac Index, Herzminutenvolumenindex	[l/min/m <sup>2</sup> ]
CO	= Cardiac Output, Herzminutenvolumen	[l/min]
BSA	= Body Surface Area, Körperoberfläche	[m <sup>2</sup> ]

2) Schlagvolumen:

$$\mathbf{SV = LVEDV - LVESV \quad \underline{oder} \quad SV = CO \times 1000\text{ml/l} / \text{HR}}$$

LVEDV	= linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	[ml]
LVESV	= linksventrikuläres endsystolisches Volumen	[ml]
SV	= Stroke Volume, Schlagvolumen	[ml/Schlag]
CO	= Cardiac Output, Herzminutenvolumen	[l/min]
HR	= Heart Rate, Herzfrequenz	[Schläge/min]

3) Schlagvolumenindex:

$$\mathbf{SVI = SV / BSA}$$

SVI	= Stroke Index, Schlagvolumenindex	[ml/Schlag/m <sup>2</sup> ]
SV	= Stroke Volume, Schlagvolumen	[ml/Schlag]
BSA	= Body Surface Area, Körperoberfläche	[m <sup>2</sup> ]

4) systemischer Gefäßwiderstand:

$$\mathbf{SVR = 79.9 \times (MAP - CVP) / CO}$$

SVR	= Systemic Vascular Resistance, systemischer Gefäßwiderstand	[dyn*s*cm <sup>-5</sup> ]
MAP	= Mean Arterial Pressure, mittlerer arterieller Druck	[mmHg]
CVP	= Central Venous Pressure zentralvenöser Druck	[mmHg]
CO	= Cardiac Output, Herzminutenvolumen	[l/min]
79,9	= Umrechnungsfaktor von mmHg in dyn*cm <sup>2</sup>	

5) pulmonaler Gefäßwiderstand:

$$\mathbf{PVR = 79,9 \times (MPAP - PCWP) / CO}$$

PVR	= Pulmonary Vascular Resistance, pulmonaler Gefäßwiderstand	[dyn*s*cm <sup>-5</sup> ]
MPAP	= Mean Pulmonary Artery Pressure mittlerer pulmonalarterieller Druck	[mmHg]
PCWP	= Pulmonary Capillary Wedge Pressure pulmonalkapillärer Verschlussdruck	[mmHg]
CO	= Cardiac Output, Herzminutenvolumen	[l/min]
79,9	= Umrechnungsfaktor von mmHg in dyn*s*cm <sup>2</sup>	

### 2.2.2.3 Echokardiographie

Um die Effekte einer HTEA auf die LV Funktion differenziert darstellen zu können ist transthorakale Doppler-Echokardiographie eingesetzt worden. Es wurden dazu standardisierte zwei-dimensionale- und Doppler-echokardiographische Untersuchungen mit einem System FiVe oder Vivid 7 Ultraschall-Gerät (GE Medical Systems, Milwaukee, WI), ausgerüstet mit einem 2,5 Mhz-Schallkopf, am wachen Patienten durchgeführt.

Zur späteren off-line Analyse wurden die Aufnahmen digital mit Echopac Software gesichert. Synchron dazu wurden die EKG-Ableitung II, der ZVD, der MAP und der MPAP auf der Festplatte des OP-Computers gespeichert. Alle Untersuchungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Die Patienten befanden sich währenddessen in Rückenlage. Bei der off-line Analyse der einzelnen Doppler-Parameter wurden drei aufeinander folgende Herzschläge ausgemessen und jeweils die Mittelwerte errechnet.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der vorliegenden Studie kommt dem MPI massgebliche Bedeutung zu. Die Methode zur Bestimmung des MPI wurde bereits zuvor dargestellt und ist in Abbildung 5 schematisch zusammengefasst. Abbildung 6 zeigt repräsentative Originalaufnahmen wie sie der MPI-Berechnung zugrunde liegen.

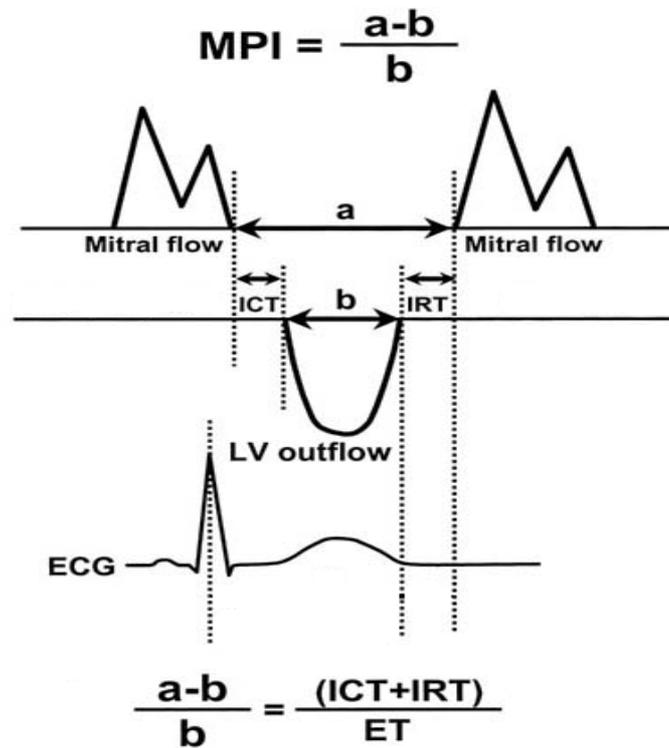
Für die Berechnung des MPI wurde zunächst das Intervall 'a' vom Ende der transmitralen Vorhof-Füllungswelle (A-Wave) bis zum Einsetzen der early-filling-Welle (E-Wave) gemessen. Das transmitrale Einflußprofil wurde aus einer apikalen 4-Kammer Einstellung im gepulsten spektralen Doppler Verfahren abgeleitet. Dazu wurde das Doppler-Signal so lotgerecht wie möglich zur Fläche des mitralen Anulus ausgerichtet. Ein 1-2mm großes Doppler-Sample-Volume wurde während der Diastole zwischen die Spitzen der Mitralsegel positioniert.

Anschließend wurde das Intervall 'b' vom Beginn bis zum Ende des aortalen Ausflusses gemessen. Die LV-Ausflussgeschwindigkeitskurve wurde im apikalen longitudinalen 2-Kammer Blick aufgenommen. Dazu wurde der

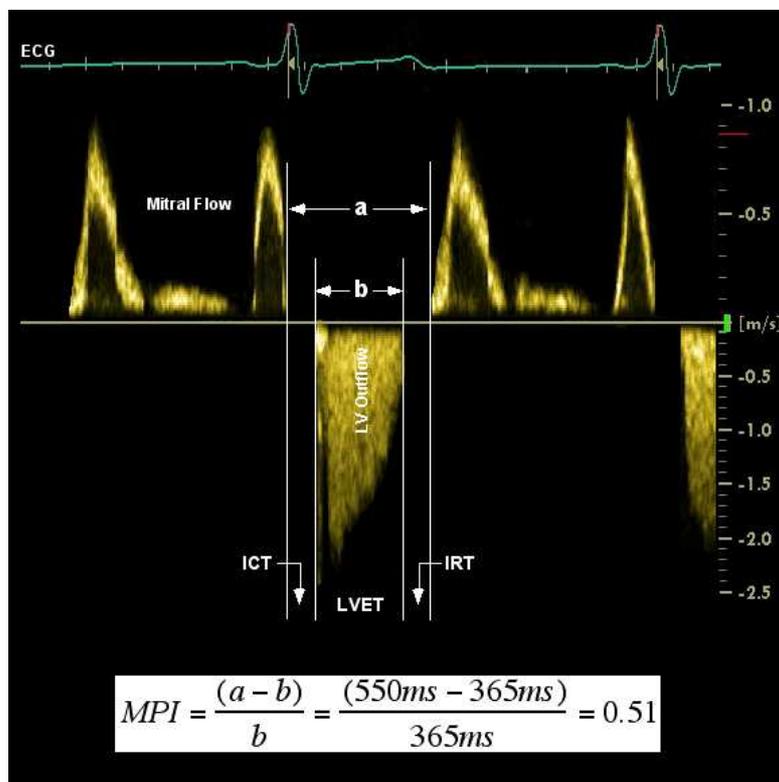
bewegliche gepulste Doppler-Cursor parallel zum Blutfluss exakt auf Höhe des Anulus der Aortenklappe positioniert.

In den Abbildungen 5 und 6 ist dargestellt wie die Teintintervalle 'a' und 'b' aus den Aufnahmen des mitralen Einflusses und LV-Ausflusses aufgenommen und berechnet wurden. Zu Illustrationszwecken wurden die Doppler-Aufzeichnungen des mitralen Einflusses und LV-Ausflusses in Abbildung 6 übereinander kopiert. Für eine optimale Vergleichbarkeit wurde das Doppler-Profil des mitralen Einflusses zusätzlich um die horizontale Achse gedreht.

**Abbildung 5:** Schematische Zeichnung eines Doppler-Intervalls und Berechnung des MPI



**Abbildung 6:** Echokardiographische Originalaufnahme



#### 2.2.2.4 Echokardiographische Daten

Die folgende Serie von 7 echokardiographischen Aufnahmen wurde im Rahmen der Messzeitpunkte T1 (Baseline) und T2 (Sympathektomie) bei jedem Patienten reproduziert. Sie diente während der späteren off-line Analyse der Berechnung des MPI, mit dessen Hilfe eine Bewertung der LV-Funktion jedes Patienten im Rahmen dieser Studie möglich war (Vgl. Abb. 5 und 6).

- 1) apikaler 4-Kammerblick im zweidimensionalen B-Bild (Berechnung der linksventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktion)
- 2) transmitraler Einfluss mittels Pulsed-Wave-Doppler (PWD)-Echokardiographie im apikalen 4-Kammerblick (E/A-Verhältnis, Dezelerationszeit)
- 3) Pulmonalvenenfluss mittels PWD-Echokardiographie im apikalen 4-Kammerblick (S/D-Verhältnis, AR-velocity)
- 4) Flow Propagation im linken Ventrikel von der Mitralklappenöffnungsfläche bis 4cm apikalwärts mittels Color M-Mode (CMM)-Echokardiographie im apikalen 4-Kammerblick (Colour M-mode flow propagation velocity,  $V_p$ )
- 5) Aortenflusssignal mittels Continuous-Wave-Doppler (CWD)-Echokardiographie im apikalen 5-Kammerblick (isovolämische Kontraktionszeit, linksventrikuläre Ejektionszeit, zusammen mit Aortenklappenöffnungsfläche Berechnung des Schlagvolumens und des maximalen Volumenflusses über die Aortenklappe, zusammen mit dem Doppler-Signal des transmitralen Einflusses Berechnung der isovolämischen Relaxationszeit, zusammen mit der digitalen Blutdruckkurve Berechnung der maximalen Power des linken Ventrikels)
- 6) Aortenklappendurchmesser in der kurzen parasternalen Achse (Aortenklappenöffnungsfläche)
- 7) Wandbewegungsprofil des posterioren basalen Myokardsegmentes mittels TDI-Echokardiographie in der kurzen parasternalen Achse ( $E_m$ )

Die konventionellen Doppler Variablen des transmitralen Einflussprofils [5, 21, 71] und die intraventrikuläre Flußpropagation (Colour M-mode flow propagation velocity,  $V_p$ ) [15, 32, 95, 96] wurden herangezogen, um die Auswirkungen einer HTEA auf die diastolische LV Funktion zu bewerten.

Den Empfehlungen der „European Study Group on Diastolic Heart Failure“ folgend [1], wurde auf der Basis der E/A ratio (Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten während der frühen raschen Ventrikelfüllung und während der atrialen Kontraktion) und der Dezelerationszeit (DT; Zeit, in der die frühe Füllungswelle von ihrer maximalen Geschwindigkeit auf Null abfällt) eine Kategorisierung des transmitralen Einstroms in verschiedene Schweregrade der diastolischen Dysfunktion vorgenommen: normal, gestörte Relaxation ( $E/A < 1$  und  $DT > 220$  ms), pseudonormal ( $1,5 > E/A > 1$  und  $220 \text{ ms} > DT > 160$  ms) und restriktive Füllung ( $E/A > 1,5$  und  $DT < 160$  ms). Diese Muster korrespondieren mit der progressiven Verschlechterung der LV-Compliance.

$V_p$  beziffert die Geschwindigkeit, mit der sich die frühe rasche diastolische Füllungswelle von der Ventrikulobasis zum Ventrikulapex ausbreitet.  $V_p$  korreliert sehr gut mit der invasiv gemessenen Relaxationszeitkonstante ( $\tau$ ) [32]. Eine Herzkammer mit normalem Relaxationsverhalten (kleiner Wert für  $\tau$ ) zeigt eine schnelle intraventrikuläre Flußpropagation. Umgekehrt verlangsamt sich  $V_p$  bei Relaxationsstörungen mit großem  $\tau$ , wie es z. B. auch für die perioperative Medizin demonstriert werden konnte [24].

### 2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Tests wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 6.1) System durchgeführt (SPSS Inc. Chicago). Für die einzelnen Variablen wurden ihre Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Der t-Test für abhängige Stichproben wurde dazu verwendet, die Abweichungen der einzelnen Parameter vor und nach HTEA zu analysieren. Die Pearson-Analyse für Korrelationen wurde durchgeführt, um lineare Abhängigkeiten zwischen Veränderungen des CPP, des MPI und der Anzahl der geblockten spinalen Segmente darzustellen.  $p$ -Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Intra- und interobserver-Abweichungen wurden als Mittelwertabweichung berechnet, indem die Differenz zwischen beiden Datensätzen durch den jeweiligen Mittelwert der Untersuchungen geteilt wurde.

## 3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar bis Juli 2000 kamen alle Patienten mit operationspflichtiger koronarer Herzerkrankung grundsätzlich als Probanden in Betracht. Im Rahmen der präoperativen Visite wurde geklärt, ob vorab festgelegte Ausschlusskriterien vorlagen. Die Patienten, die keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden in die Studie aufgenommen wenn sie nach gründlicher Aufklärung über die durchzuführenden Maßnahmen und deren potentielle Komplikationen mündlich und schriftlich ihr Einverständnis erklärt hatten.

### 3.1 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

1. supraventrikuläre oder ventrikuläre Rhythmusstörungen
2. relevante Herzklappenerkrankungen
3. pektanginöse Beschwerden zum Zeitpunkt der Operation
4. Störungen des Gerinnungssystems bzw. eine Medikation, die als Kontraindikation zur Anlage eines Epiduralkatheters gilt
5. eine schwierige Anatomie, bzw. vorangegangene Operationen der zervikalen oder oberen thorakalen Wirbelsäule welche eine Katheteranlage erschweren oder unmöglich machen

Bei 33 Patienten konnte das Studienprotokoll eingehalten werden. Ursprünglich wurden 37 Patienten in die Studie aufgenommen, jedoch waren bei vier Patienten die Daten nicht verwertbar. Diese vier Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen aufgrund einseitiger Ausbreitung der epiduralen Blockade (Patient 1), inkompletter Blockade der oberen zwei Thorakalsegmente (Patient 3), neu aufgetretenem Vorhofflimmern (Patient 23) und des Scheiterns der Anlage des PAK (Patient 34).

### 3.2 Patientenkollektiv

Tabelle 2 beinhaltet die relevanten anamnestischen Informationen, die Ergebnisse der Koronarangiographie sowie die vorbestehende Medikation. Das Patientenkollektiv bestand aus sieben Frauen und 26 Männern im Alter von 55 bis 78 Jahren. Sechs Patienten hatten sich bereits einmal einer kardialen Bypassoperation unterzogen. Bei acht Patienten wurde zuvor eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) durchgeführt. 17 Patienten hatten vor der Operation einen Herzinfarkt erlitten, zwei Patienten hatten einen Re-Infarkt. Mit Ausnahme der Patienten 9 und 10 waren alle auf einen  $\beta$ -Blocker eingestellt. Neun Patienten erhielten Kalzium-Antagonisten, siebzehn lang wirksame Nitrate und zwölf Angiotensin-converting-Enzym (ACE)- Hemmer.

Alle Patienten erhielten am Tag der Studie um 6.30 Uhr ihre gewohnte Medikation. ACE-Hemmer wurden bereits am Vorabend der Operation abgesetzt. Zur Prämedikation wurde am Vorabend 1-2 mg Flunitrazepam oral appliziert und Midazolam (bis zu 0,05mg/kg/KG i.v.) direkt nach Ankunft im OP-Trakt.

**Tabelle 2:** Krankengeschichte, Koronarangiographiebefunde und medikamentöse Vorbehandlung der Patienten vor Aufnahme in die Studie

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Krankengeschichte			Koronarangiographie		Medikamentöse Vorbehandlung		
			Vorherige CABG	Vorherige PTCA	Herzinfarkte	EF (%)	KHK	β-Blocker	Ca <sup>2+</sup> -Blocker	Nitrate
2	M	60	-	+	1	31	3	+	-	-
4	M	75	-	-	-	80	3	+	-	+
5	M	66	-	-	1	55	3	+	+	+
6	M	55	+	-	-	60	3	+	-	+
7	F	65	-	-	1	45	3	+	-	+
8	M	69	-	-	-	75	2	+	-	+
9	M	55	+	-	1	45	3	-	-	+
10	M	65	-	-	-	40	3	-	-	-
11	M	60	-	+	1	34	3	+	-	-
12	F	76	-	-	-	80	3	+	-	+
13	M	72	+	-	2	80	3	+	-	-
14	M	64	+	+	-	67	3	+	+	+
15	M	68	-	-	1	70	3	+	-	+
16	M	74	+	-	-	78	3	+	+	+
17	F	56	-	+	2	30	3	+	+	+
18	F	61	-	-	1	52	2	+	-	-
19	M	69	-	-	-	77	3	+	-	-

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Krankengeschichte			Koronarangiographie		Medikamentöse Vorbehandlung		
			Vorherige CABG	Vorherige PTCA	Herzinfarkte	EF (%)	KHK	β-Blocker	Ca <sup>2+</sup> -Blocker	Nitrate
20	M	77	-	-	-	67	2	+	+	+
21	M	71	-	+	1	20	2	+	-	+
22	M	69	-	-	1	40	2	+	-	-
24	F	71	-	-	-	50	3	+	-	-
25	M	62	-	-	-	78	3	+	+	+
26	M	75	-	-	-	64	3	+	-	-
27	M	60	-	-	-	75	3	+	-	-
28	M	61	-	-	-	71	3	+	+	-
29	M	63	-	-	-	72	3	+	-	+
30	M	71	+	-	1	65	3	+	-	-
31	M	69	-	-	1	70	3	+	-	+
32	M	78	-	-	1	65	3	+	+	+
33	M	77	-	+	-	62	3	+	+	-
35	F	63	-	-	1	83	3	+	-	-
36	M	73	-	+	1	60	2	+	-	-
37	F	60	-	+	1	57	3	+	-	-
Mittelwert		67				61				
SD		7				17				

Bei den Patienten der endgültigen Studiengruppe traten unter HTEA keinerlei Komplikationen auf. Bei allen Patienten wurde eine somatosensorische und motorische Blockade der thorakalen Segmente einhergehend mit einer Lähmung der Interkostalmuskulatur, aber erhaltener adäquater Zwerchfellatmung erreicht. Bei keinem Patienten entwickelte sich ein Horner-Syndrom als Zeichen einer zervikalen sympathischen Blockade.

Zur Blockade der oberen thorakalen Segmente mit einer mittleren Ausbreitung von rostral C7 ( $\pm 1,5$ ) bis kaudal Th7 ( $\pm 1,5$ ) wurden durchschnittlich 6,0 ml ( $\pm 1,0$  ml) Bupivacain 0,5% benötigt. Die individuell titrierten Dosen an Bupivacain und die mittels Kälte-diskriminierung eingeschätzte Ausbreitung der Anästhesie werden in Tabelle 3 zusammen mit dem jeweiligen Gewicht und der Größe der Patienten dargestellt.

Die Ergebnisse der Herzfrequenzmessungen, der hämodynamischen Parameter und des MPI werden in Tabelle 4 zusammengefasst. HTEA verursachte einen signifikanten Abfall der HF von 68 ( $\pm 12$ ) auf 60 ( $\pm 10$ ) Schläge/min ( $p < 0,001$ ). Trotz statistischer Signifikanz ( $p < 0,013$ ) konnte ein geringer Anstieg des SVI von 47 ( $\pm 10\text{ml}\cdot\text{m}^{-2}$ ) auf 49 ( $\pm 10\text{ml}\cdot\text{m}^{-2}$ ) einen Abfall des CI von 3,1 ( $\pm 0,6$ ) auf 2,9 ( $\pm 0,6$ ) l/m<sup>2</sup>; ( $p < 0,002$ ) nicht kompensieren.

Außerdem konnten signifikante Abfälle der systemischen Blutdrücke (SAP, DAP, MAP) beobachtet werden welche eine Verringerung des CPP von 58 ( $\pm 8$ ) auf 49 ( $\pm 11$ ) mmHg ( $p < 0,001$ ) verursachten. Erstaunlicherweise korrelierte der niedrigere CPP nicht mit einer Veränderung des MPI (Pearson-Analyse für Korrelationen;  $r = 0,056$ ). Die Änderungen des CPP und des MPI wurden für jeden Versuchsteilnehmer in Diagramm 1 zusammengefasst.

Die Vorlast der Ventrikel, reflektiert durch den ZVD für das rechte Herz und POP für den linken Ventrikel, veränderte sich nicht signifikant vor und nach kardialer Sympathektomie. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Nachlast in Abhängigkeit von den Gefäßwiderständen eine umgekehrte Reaktion: Der PVR blieb während der gesamten experimentellen Prozedur unverändert, der SVR

zeigte jedoch eine Verringerung von 1258 ( $\pm$  317) auf 1137 ( $\pm$  282) dyne  $\cdot$  s  $\cdot$  cm<sup>-5</sup> ( $p < 0,012$ ).

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen anhand des MPI für jeden Patienten und in Abbildung 8 ist die Verteilung der MPI-Werte als Box-Plot dargestellt. Der MPI war bei allen Studienteilnehmern einfach und reproduktiv zu erfassen.

Eine HTEA verursachte eine signifikante Verbesserung des MPI. Verglichen mit den Baseline-Messungen sank der MPI nach kardialer Sympathektomie von  $0,51 \pm 0,13$  auf  $0,35 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ;  $t$ -Test für gepaarte Stichproben). Im Mittel ergibt das eine Verringerung um 0,16, bzw. eine prozentuale Änderung von 31,4%. Eine Abnahme des MPI konnte bei jedem Patienten festgestellt werden.

Die zur Berechnung des MPI notwendigen Doppler Profile des transmitralen Einstroms und des linksventrikulären Ausstroms konnten bei jedem der eingeschlossenen Patienten gewonnen werden. Das galt auch für Patienten, bei denen die zweidimensionale Bildgebung vom apikalen transthorakalen Schallfenster aus anatomischen Gründen problematisch war.

Intraobserver-Abweichungen wurden bei allen Patienten durch eine wiederholte Off-Line-Analyse der Doppler-Zeitintervalle in einem zeitlichen Abstand von 10 bis 14 Tagen evaluiert. Zur Abschätzung der Interobserver-Abweichungen wurden die Messungen und Berechnungen des MPI von einem zweiten geblindetem Untersucher durchgeführt. Die Intraobserver-Abweichung bei der Messung des MPI betrug  $5,1 (\pm 2,7) \%$  und die Interobserver-Abweichungen  $7,1 (\pm 2,9) \%$ . Jenseits des Aspekts der Praktikabilität der Messung wird die Frage, ob der MPI in der perioperativen Phase sinnvoll einzusetzen ist im entsprechenden Abschnitt der folgenden Diskussion aufgegriffen.

**Tabelle 3:** epidural verabreichte Dosis 0,5% isobaren Bupivacains über den Zwischenwirbelraum Th1-2 oder Th2-3 und resultierende Ausbreitung der sensorischen Blockade nach Evaluation mittels Kälte-diskriminierung

Patient Nr.	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BSA (m <sup>2</sup> )	Dosierung (ml)	Blockierte Segmente (n)
2	176	74	1,90	6.0	5
4	181	78	1,98	6.0	14
5	170	75	1,86	6.0	13
6	176	75	1,91	6.0	11
7	146	44	1,33	3.0	10
8	180	88	2,08	6.0	6
9	176	81	1,99	6.5	11
10	175	78	1,94	6.0	9
11	178	85	2,03	7.0	9
12	158	86	1,87	5.0	7
13	157	66	1,60	5.0	6
14	182	95	2,16	8.0	9
15	170	80	1,92	8.0	11
16	181	104	2,24	7.0	5
17	168	80	1,90	5.0	11
18	174	71	1,85	5.0	7
19	167	71	1,80	6.0	14
20	181	73	1,93	7.0	5
21	181	90	2,10	7.0	7
22	170	60	1,69	5.0	14
24	165	92	1,99	5.0	8
25	182	82	2,03	6.0	6
26	175	85	2,01	6.0	5
27	176	83	2,00	6.0	12
28	177	90	2,07	7.0	6
29	166	75	1,81	5.0	12
30	179	86	2,05	7.0	5
31	161	81	1,85	5.0	6
32	169	84	1,95	6.0	11
33	169	83	1,93	6.0	7
35	158	66	1,67	4.5	11
36	165	69	1,76	6.0	5
37	167	78	1,87	6.0	5
Mittelwert	171	79	1,91	6.0	9
SD	9	11	0,17	1.0	3

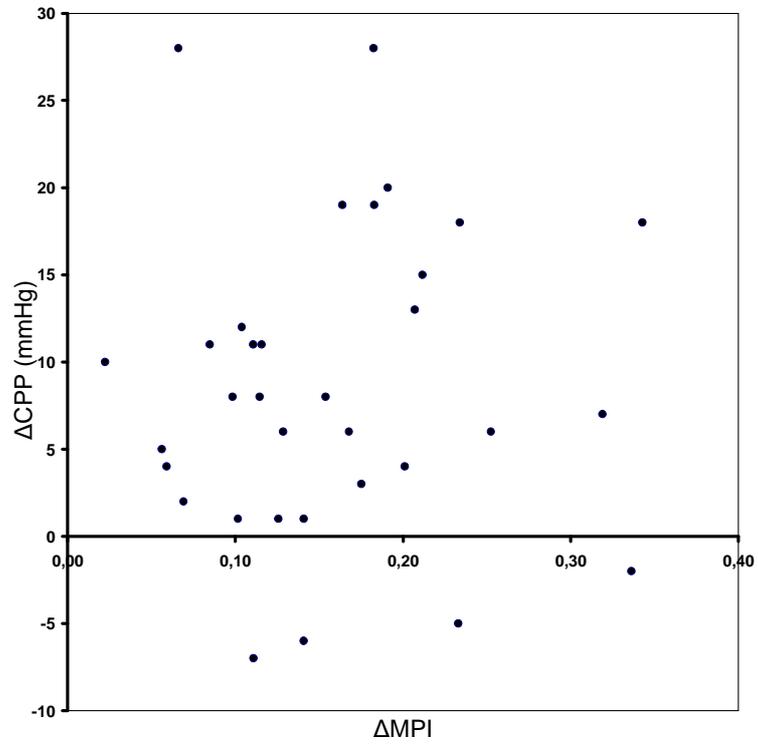
**Tabelle 4:** Effekte der kardialen Sympathektomie auf echokardiographische und hämodynamische Variablen bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit im Überblick

Variable	Baseline (Mittelwert ± SD)	Sympathektomie (Mittelwert ± SD)	<i>p</i>
MPI	0.51 ± 0.13	0.35 ± 0.13	0.000
HF	68 ± 12	60 ± 10	0.000
SAP	151 ± 20	128 ± 30	0.000
MAP	97 ± 11	84 ± 16	0.000
DAP	68 ± 8	60 ± 11	0.000
MPAP	21 ± 5	21 ± 5	0.935
ZVD	8 ± 3	8 ± 4	0.743
POP	10 ± 3	11 ± 4	0.382
CPP	58 ± 8	49 ± 11	0.000
SVR	1258 ± 317	1137 ± 282	0.012
PVR	153 ± 62	151 ± 53	0.859
CI	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.6	0.002
SVI	47 ± 10	49 ± 10	0.013

MPI, myocardial performance index; HF, Herzfrequenz (Schläge/min); SAP, systolic arterial pressure (systolischer arterieller Blutdruck; mmHg); MAP, mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck; mmHg); DAP, diastolic arterial pressure (diastolischer arterieller Blutdruck; mmHg); MPAP, mean pulmonary artery pressure (pulmonalarterieller Mitteldruck; mmHg); ZVD, zentral venöser Druck (mmHg); POP, pulmonary occlusion pressure (pulmonalarterieller Verschlussdruck; mmHg); CPP, coronary perfusion pressure (koronarer Perfusionsdruck; mmHg); SVR, systemic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand;  $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ); PVR, pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand;  $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ ); CI, cardiac index (Herzindex;  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ); SVI, stroke volume index (Schlagvolumenindex;  $\text{mL} \cdot \text{m}^{-2}$ ).

Die Daten zeigen den Mittelwert ± Standardabweichung (SD). Die Mittelwerte wurden vor und nach Sympathektomie verglichen. Die *P*-Werte geben die Wahrscheinlichkeiten entsprechend dem *t*-test abhängiger Stichproben wieder.

**Diagramm 1:** Korrelation der Veränderungen des CPP und MPI vor und nach kardialer Sympathektomie



### 3.3 Auswirkungen einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die linksventrikuläre Funktion: echokardiographische Parameter

#### 3.3.1 Myokardialer Performance Index

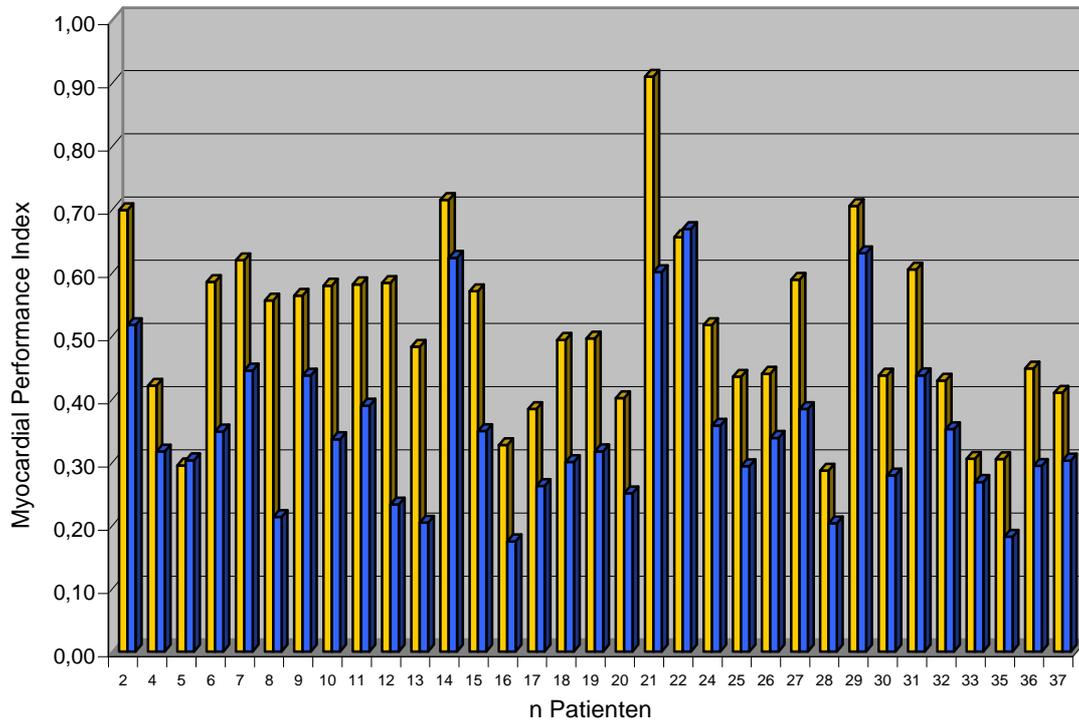
Verglichen mit den Baseline-Messungen sank der MPI nach HTEA von  $0,51 \pm 0,13$  auf  $0,35 \pm 0,13$ . Im Mittel ergibt das eine Verringerung um 0,16, bzw. eine prozentuale Änderung von 31,4%. Eine Abnahme des MPI konnte bei jedem Patienten festgestellt werden. Die Werte vor und nach HTEA für die einzelnen Patienten zeigt die Abbildung 7.

In Abbildung 8 ist die Verteilung der MPI-Werte als Box-Plot dargestellt. Das eindrucksvolle Absinken des MPI durch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach HTEA als zentrales Ergebnis dieser Studie spiegelt sich hier wider.

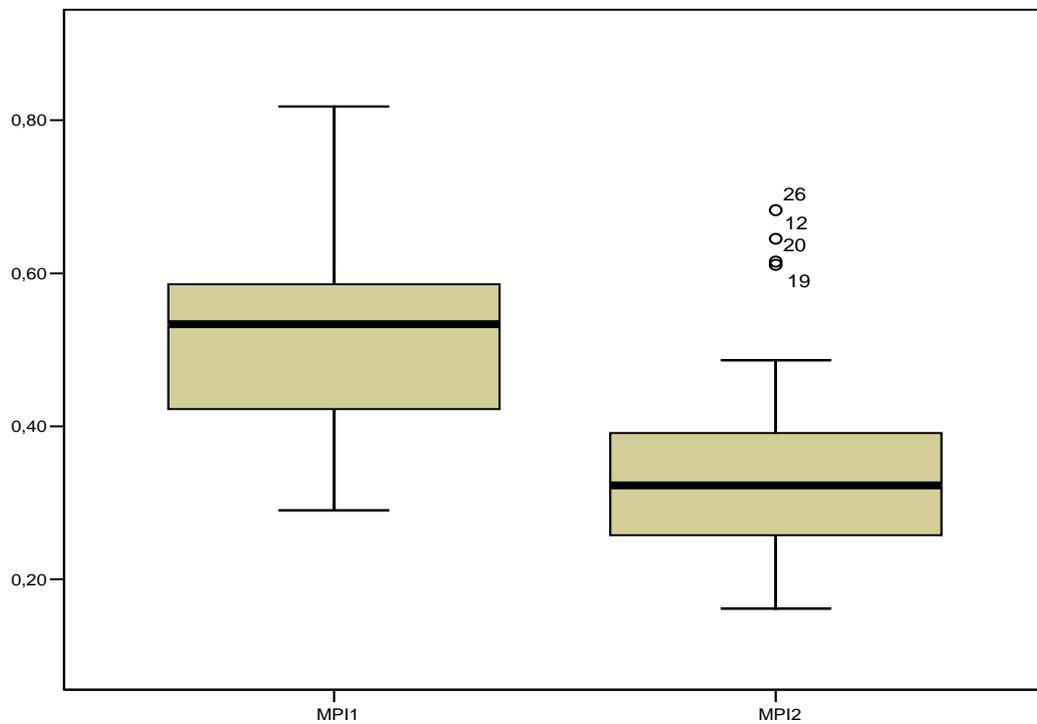
Zerlegt man den MPI in seine Komponenten LVET, IRT und ICT nach der Formel  $MPI = (ICT+IRT)/LVET$ , so lassen sich eindeutige Veränderungen im zeitlichen Ablauf der Herzaktion feststellen (Abb. 9). Dadurch ergeben sich Hinweise auf die möglichen Ursachen der Verbesserung der LV-Funktion auf die in der Diskussion näher eingegangen wird.

Im *t*-Test für abhängige Stichproben ist die Verringerung des MPI hochsignifikant ( $p = 0,000$ ) (Tab. 5).

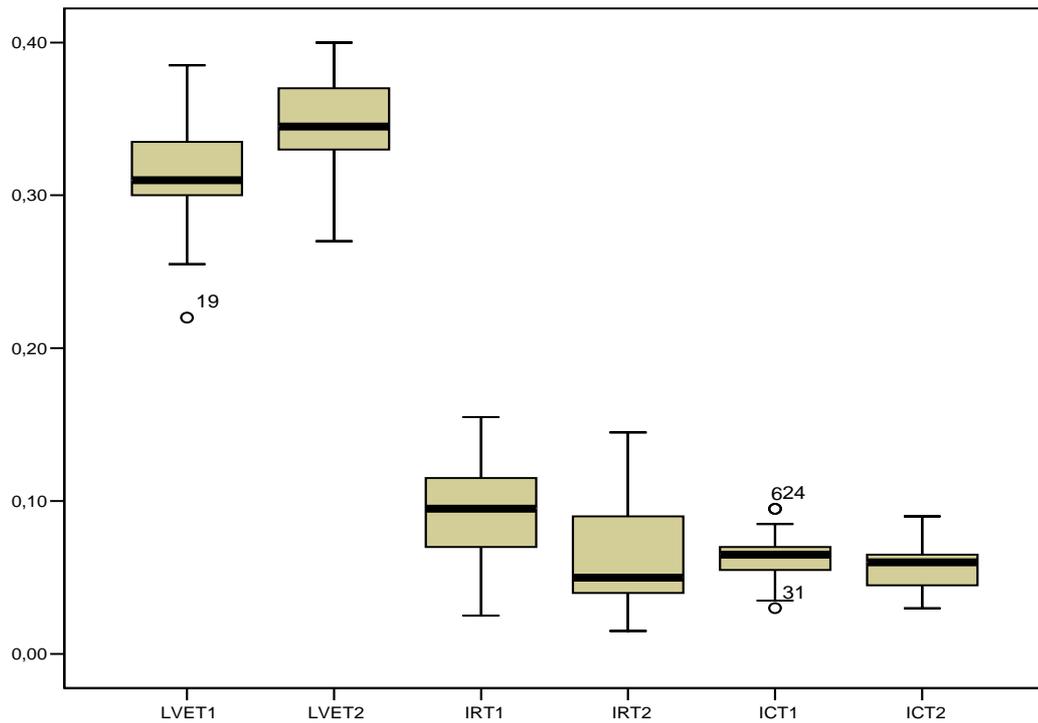
**Abbildung 7:** Verteilung des MPI bei den Studienpatienten vor und nach HTEA



**Abbildung 8:** Boxplot des MPI vor und nach HTEA



**Abbildung 9:** Gemeinsamer Boxplot LVET, IRT und ICT vor und nach HTEA



**Tabelle 5:** *t*-Test MPI vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
MPI vor HTEA	0,5109	33	0,13029
MPI nach HTEA	0,3532	33	0,13352

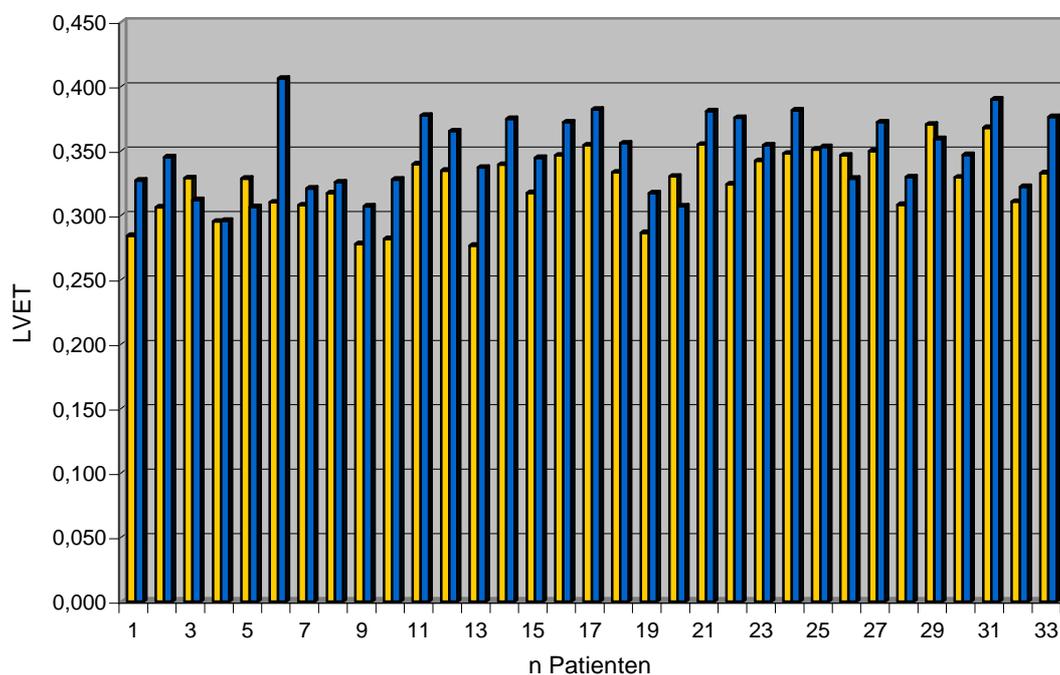
t-Test für abhängige Stichproben

MPI vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,15768	0,07956	0,12947	0,18589	11,385	32	0,000

### 3.3.2 Linksventrikuläre Ejektionszeit

Die linksventrikuläre Ejektionszeit zeigte sich nach HTEA mit  $0,3485 \pm 0,031$  ms gegenüber  $0,3120 \pm 0,035$  ms vor HTEA signifikant verlängert ( $p = 0,000$ ). Die Werte der LVET vor und nach HTEA für die einzelnen Patienten zeigt die Abbildung 10.

**Abbildung 10:** LVET vor und nach HTEA



Im  $t$ -Test für abhängige Stichproben ist die Verlängerung der LVET signifikant ( $p = 0,000$ ).

**Tabelle 6: t-Test LVET vor und nach HTEA**

	Mittelwert	N	SD
LVET vor HTEA	0,3120	33	0,03502
LVET nach HTEA	0,3485	33	0,03146

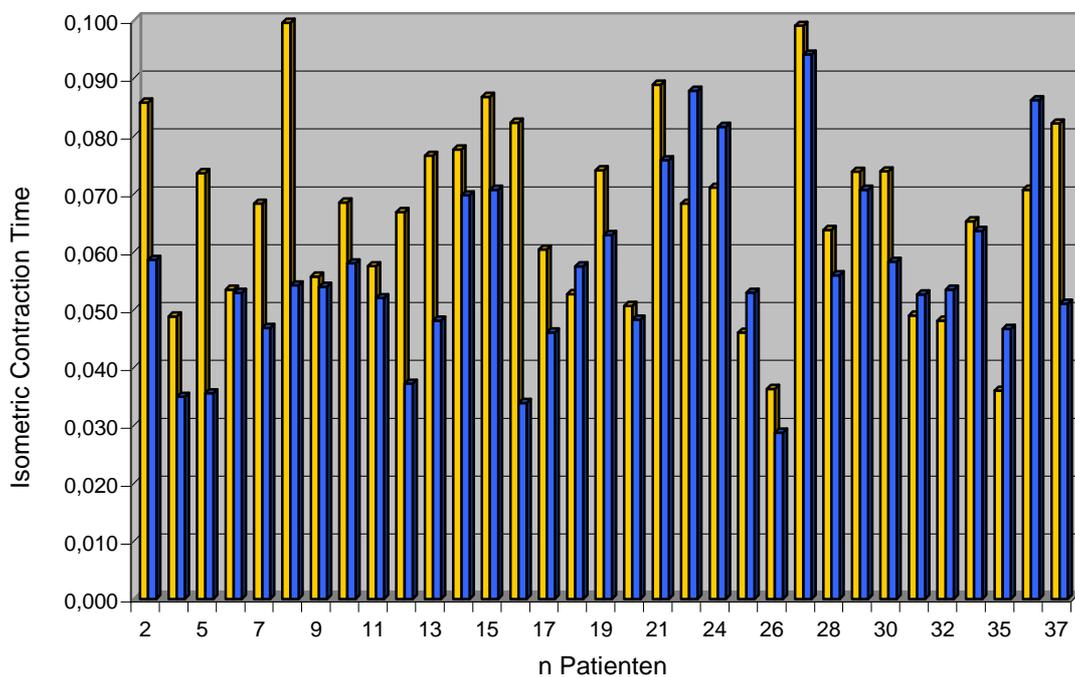
t-Test für abhängige Stichproben

LVET vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,03652	0,02429	0,04513	0,02790	8,637	32	0,000

### 3.3.3 Isovolumetrische Kontraktionszeit

Die isovolumetrische Kontraktionszeit war nach HTEA mit  $0,0571 \pm 0,016$  ms gegenüber  $0,0639 \pm 0,014$  ms vor HTEA signifikant verkürzt ( $p < 0,020$ ). Die Werte der ICT vor und nach HTEA für die einzelnen Patienten zeigt die Abbildung 11.

**Abbildung 11:** ICT vor und nach HTEA



Im  $t$ -Test für abhängige Stichproben ist die Verkürzung der ICT signifikant ( $p < 0,020$ ).

**Tabelle 7: t-Test ICT vor und nach HTEA**

	Mittelwert	N	SD
ICT vor HTEA	0,0639	33	0,01440
ICT nach HTEA	0,0571	33	0,01556

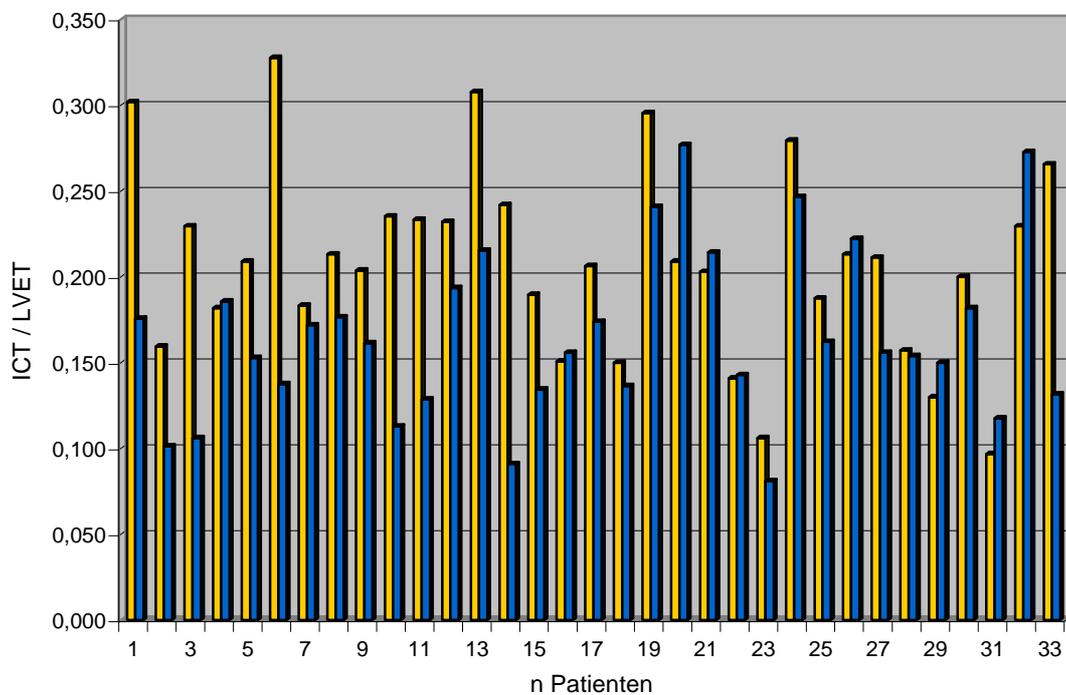
t-Test für abhängige Stichproben

ICT vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,00682	0,01600	0,00115	0,01249	2,448	32	0,020

### 3.3.3.1 Systolischer Quotient der Isovolumetrischen Kontraktionszeit und linksventrikulären Ejektionszeit

Der „systolische Quotient“ aus isovolumetrischer Kontraktionszeit und linksventrikulärer Ejektionszeit beschreibt den systolischen Anteil des MPI und zeigte sich nach HTEA mit  $0,165 \pm 0,049$  ms gegenüber  $0,209 \pm 0,056$  ms vor HTEA verkürzt, erreicht aber kein signifikantes Niveau. Abbildung 12 zeigt die Werte von ICT/LVET vor und nach HTEA für jeden einzelnen Patienten.

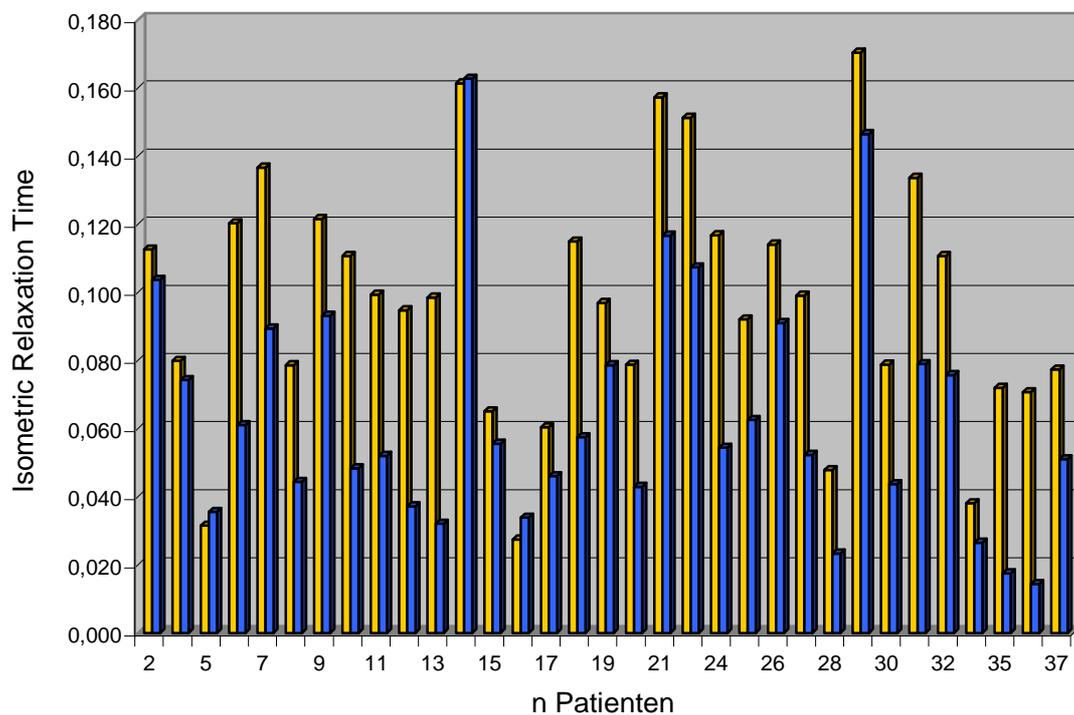
**Abbildung 12:** ICT/LVET vor und nach HTEA



### 3.3.4 Isovolumetrische Relaxationszeit

Die isovolumetrische Relaxationszeit zeigte sich nach HTEA mit  $0,0645 \pm 0,035$  ms deutlich verkürzt gegenüber  $0,0938 \pm 0,035$  ms vor HTEA ( $p = 0,000$ ). Die Werte der IRT vor und nach HTEA für die einzelnen Patienten zeigt die Abbildung 13.

**Abbildung 13:** IRT vor und nach HTEA



Im  $t$ -Test für abhängige Stichproben ist die Verkürzung der IRT signifikant ( $p = 0,000$ ).

**Tabelle 8:** t-Test IRT vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
IRT vor HTEA	0,0938	33	0,03507
IRT nach HTEA	0,0645	33	0,03460

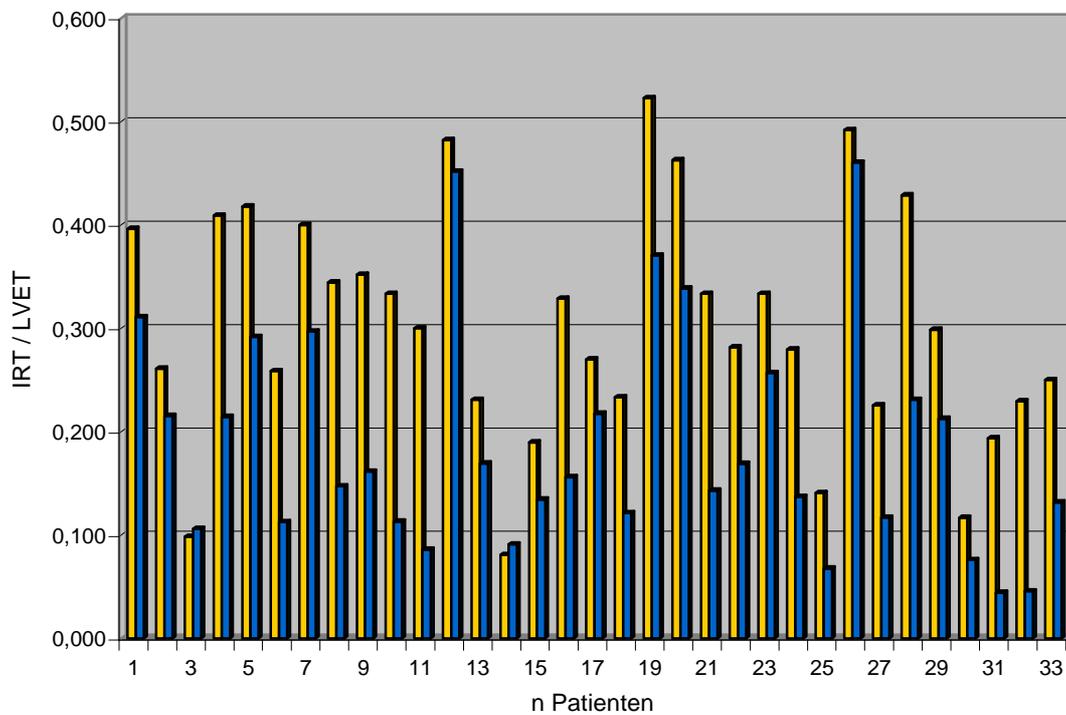
t-Test für abhängige Stichproben

IRT vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,02924	0,02261	0,02123	0,03726	7,430	32	0,000

### 3.3.4.1 Diastolischer Quotient der Isovolumetrischen Relaxationszeit und linksventrikulären Ejektionszeit

Der „diastolische Quotient“ aus isovolumetrischer Relaxationszeit und linksventrikulärer Ejektionszeit beschreibt den diastolischen Anteil des MPI und zeigte sich nach HTEA mit  $0,188 \pm 0,109$  ms gegenüber  $0,302 \pm 0,114$  ms vor HTEA signifikant verkürzt. Abbildung 14 zeigt die Werte von IRT/LVET vor und nach HTEA für jeden einzelnen Patienten.

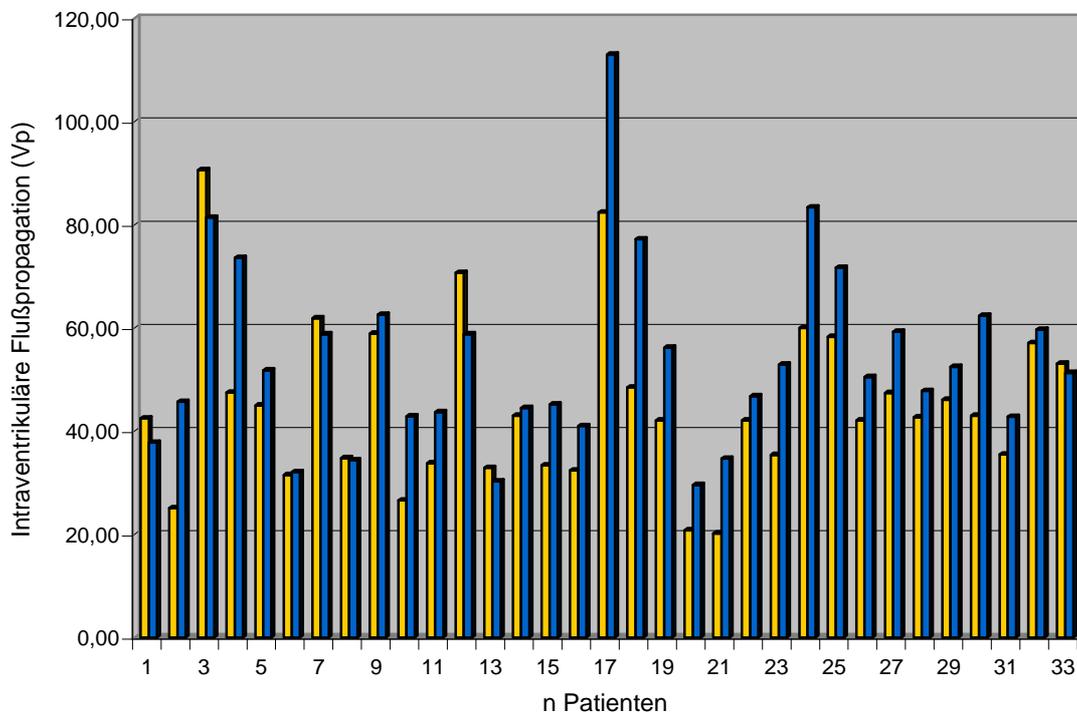
**Abbildung 14:** IRT/LVET vor und nach HTEA



### 3.3.5 Intraventrikuläre Flußpropagationsgeschwindigkeit

Die intraventrikuläre Flußpropagationsgeschwindigkeit ( $V_p$ ) erfuhr nach HTEA eine deutliche Beschleunigung auf  $0,54 \pm 0,18$  m/s gegenüber  $0,45 \pm 0,16$  m/s vor HTEA. Die Werte von  $V_p$  vor und nach HTEA für die einzelnen Patienten zeigt die Abbildung 15.

**Abbildung 15:** Intraventrikuläre Flußpropagation ( $V_p$ ) vor und nach HTEA

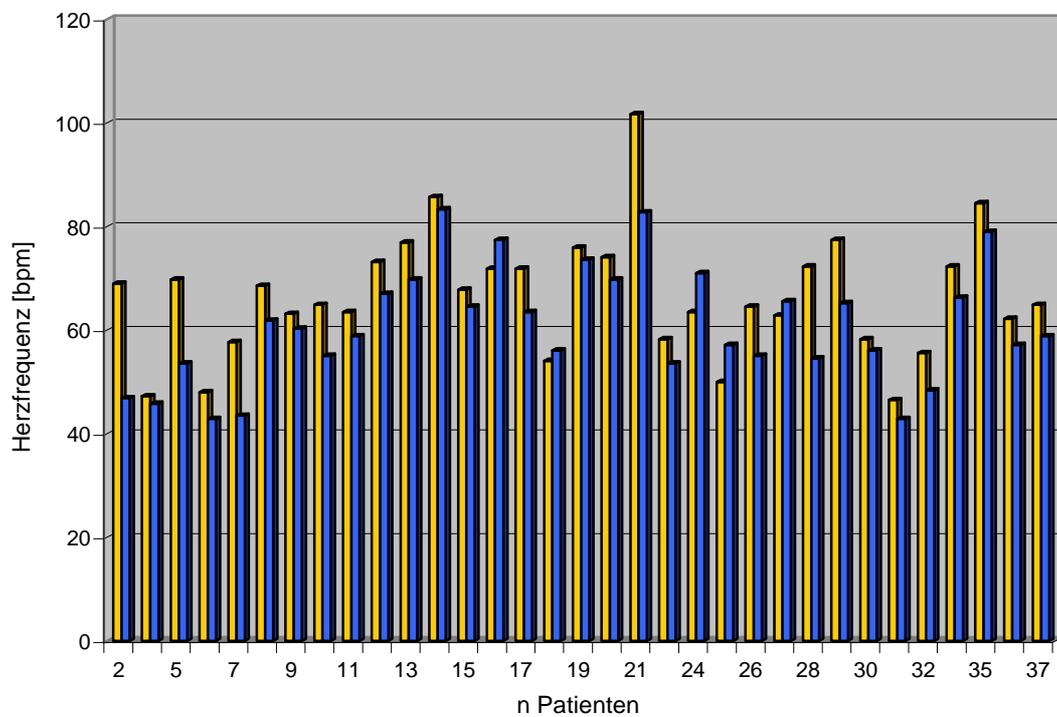


### 3.4 Auswirkungen der hoch-thorakalen Epiduralanästhesie auf die linksventrikuläre Funktion: hämodynamische Parameter

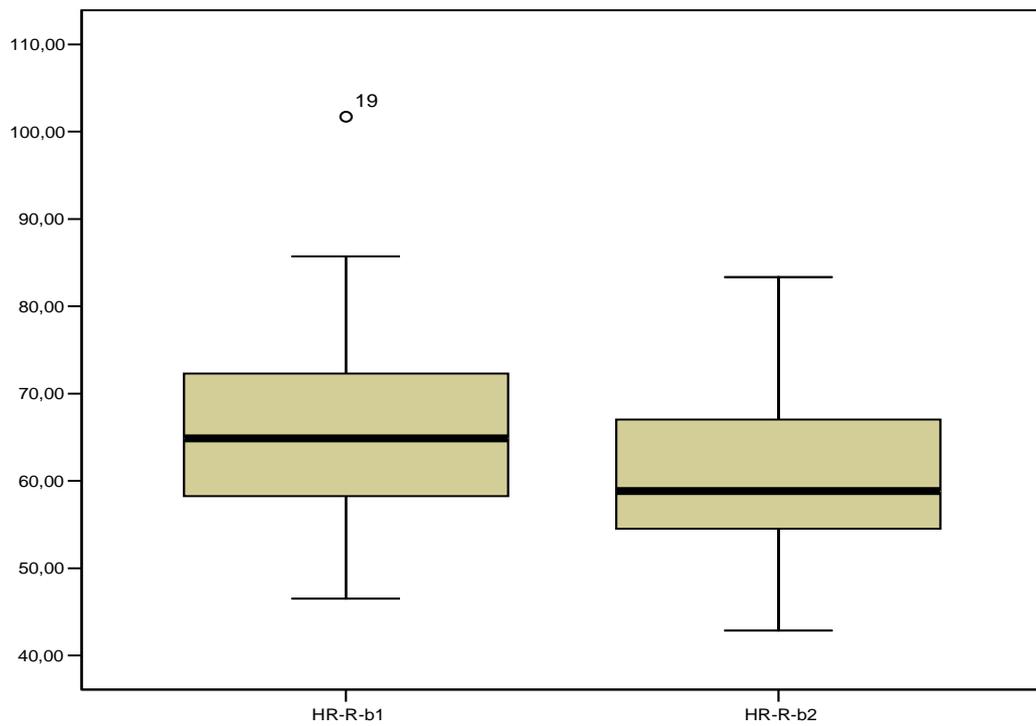
#### 3.4.1 Herzfrequenz

HTEA verursachte einen signifikanten Abfall der HF von  $68 (\pm 12)$  auf  $60 (\pm 10)$  Schläge/min ( $p = 0,000$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 16. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 17 illustriert.

**Abbildung 16:** Herzfrequenz vor und nach HTEA



**Abbildung 17: Boxplot HF vor und nach HTEA**



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ist der Abfall der HF signifikant ( $p = 0,000$ ).

**Tabelle 9: t-Test HF vor und nach HTEA**

	Mittelwert	N	SD
HF vor HTEA	68,000	33	11,81630
HF nach HTEA	59,8182	33	9,91355

t-Test für abhängige Stichproben

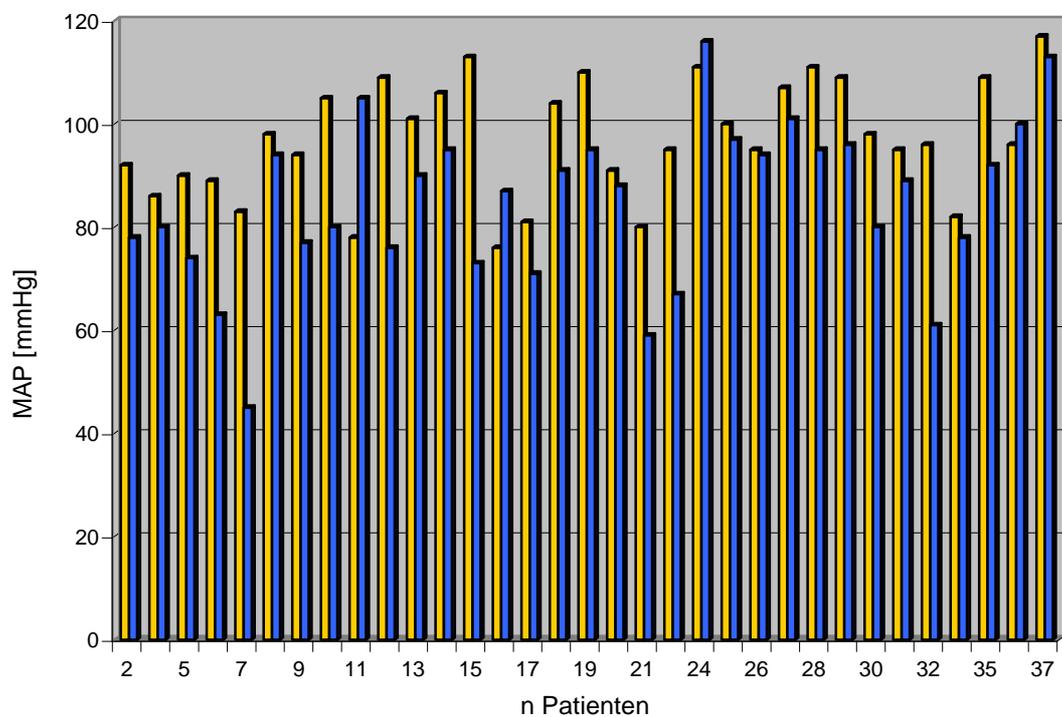
HF vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	8,1818	6,15657	5,9988	10,3648	7,634	32	0,000

## 3.4.2 Systemischer Blutdruck

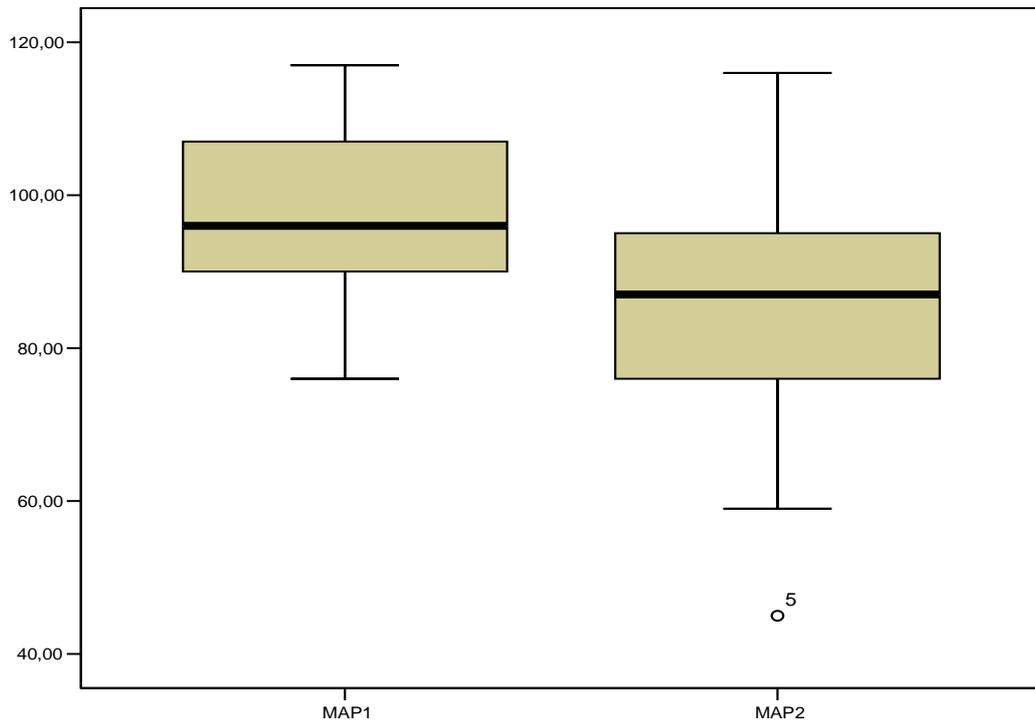
### 3.4.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck

HTEA verursachte einen signifikanten Abfall des MAP von  $97 (\pm 11)$  auf  $84 (\pm 16)$  mmHg ( $p = 0,000$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 18. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 19 illustriert.

**Abbildung 18:** Mittlerer arterieller Blutdruck vor und nach HTEA



**Abbildung 19:** Boxplot Mittlerer arterieller Blutdruck vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ist der Abfall der MAP signifikant ( $p = 0,000$ ).

**Tabelle 10:** *t*-Test MAP vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
MAP vor HTEA	97,1818	33	11,25682
MAP nach HTEA	84,4242	33	15,73219

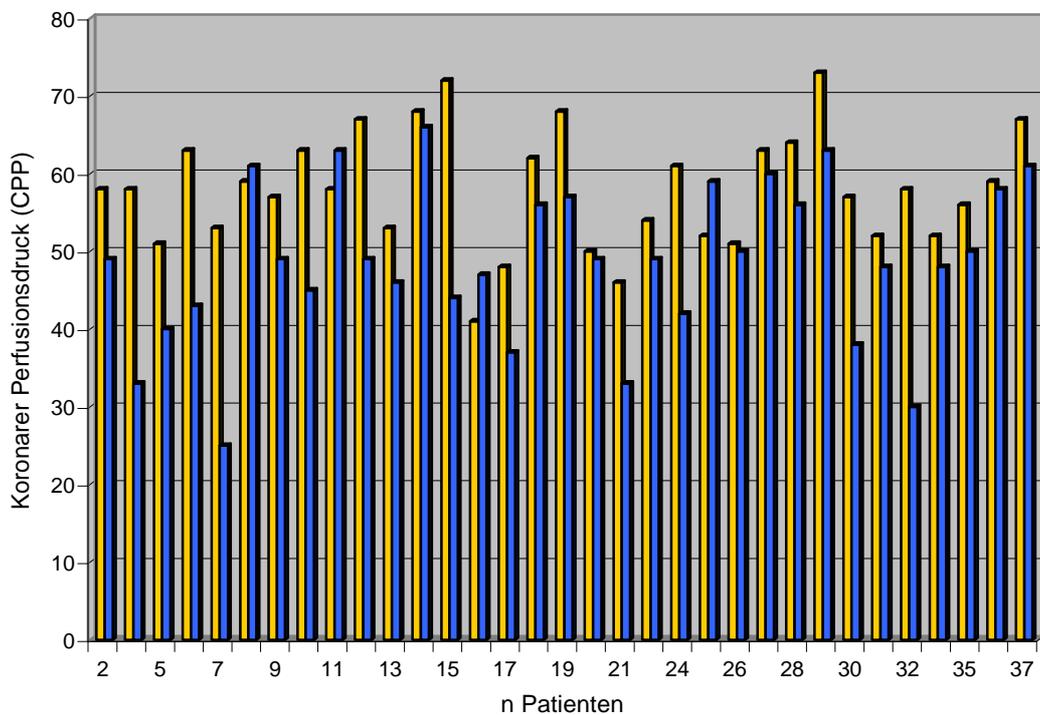
*t*-Test für abhängige Stichproben

MAP vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	12,7576	14,54096	7,6016	17,9136	5,040	32	0,000

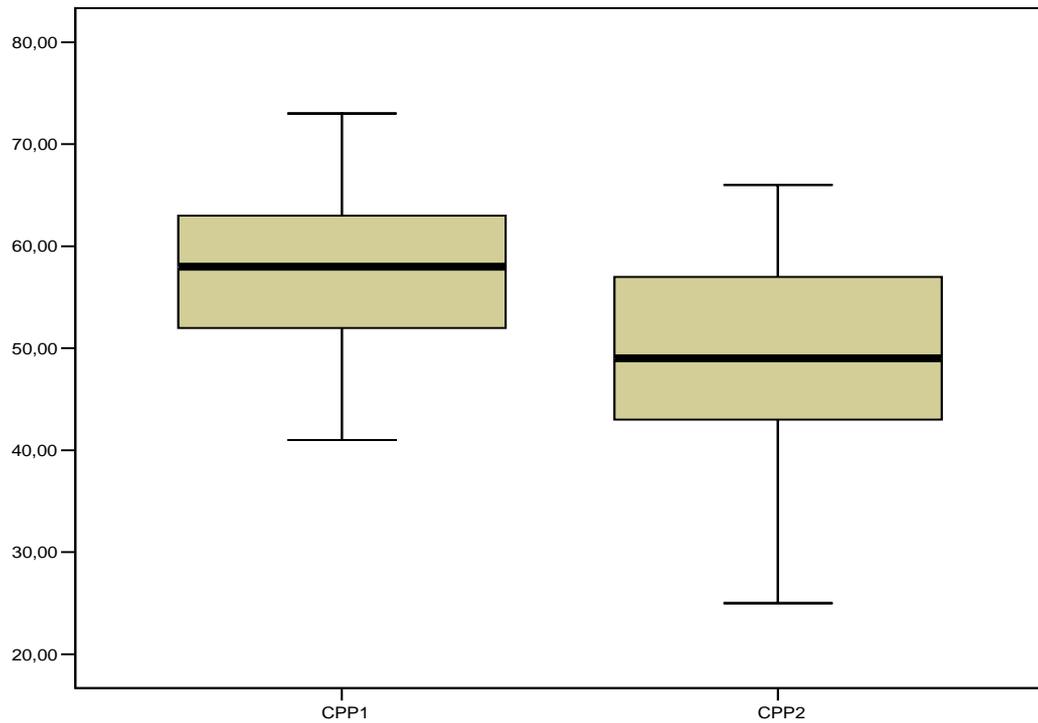
### 3.4.3 Koronarer Perfusionsdruck

Durch den signifikanten Abfall der systemischen Blutdrücke (SAP, DAP, MAP) kam es zu einer signifikanten Verringerung des koronaren Perfusionsdruckes (CPP) von  $58 (\pm 8)$  auf  $49 (\pm 11)$  mmHg ( $p = 0,000$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 20. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 21 illustriert.

**Abbildung 20:** Koronarer Perfusionsdruck vor und nach HTEA



**Abbildung 21:** Boxplot Koronarer Perfusionsdruck vor und nach HTEA



Im  $t$ -Test für abhängige Stichproben ist der Abfall des CPP signifikant ( $p = 0,000$ ).

**Tabelle 11:**  $t$ -Test CPP vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
CPP vor HTEA	58,000	33	7,49166
CPP nach HTEA	48,6061	33	10,25591

$t$ -Test für abhängige Stichproben

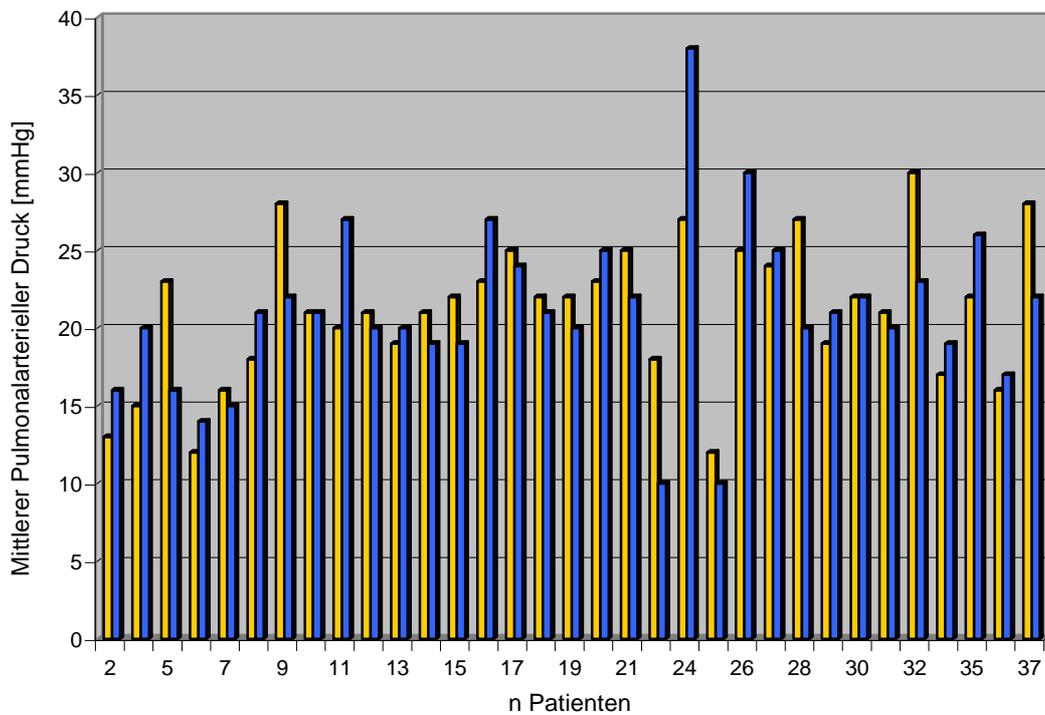
CPP vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	9,3939	9,71448	5,9493	12,8385	5,555	32	0,000

### 3.4.4 Pulmonaler Blutdruck

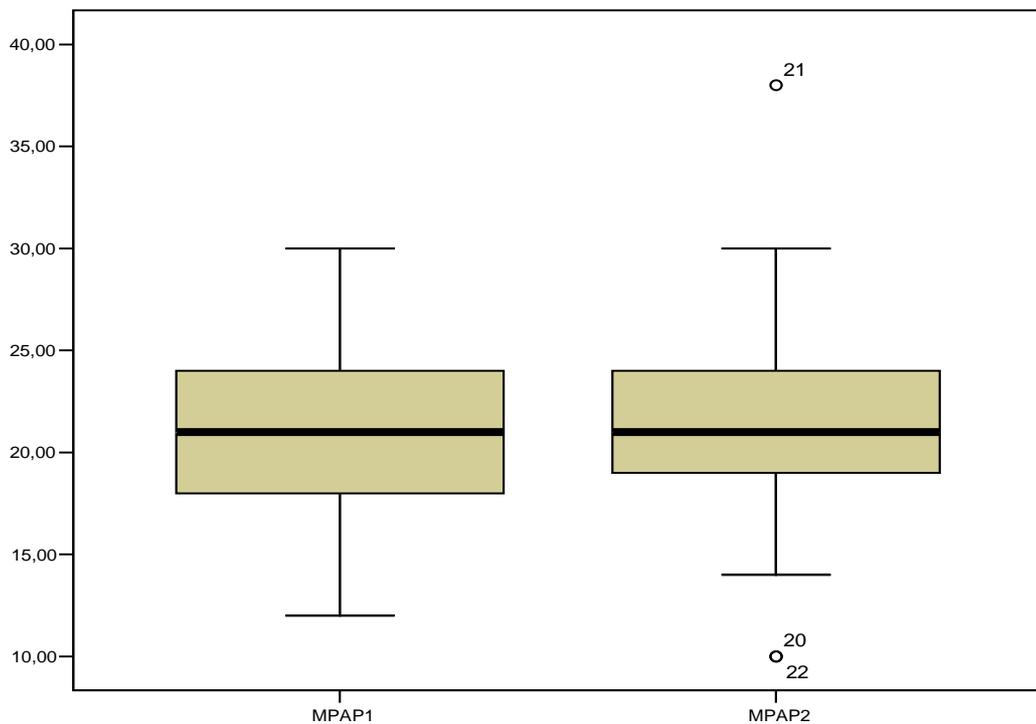
#### 3.4.4.1 Mittlerer pulmonalerarterieller Druck

HTEA verursachte keine Veränderungen des MPAP. Er betrug vor und nach HTEA 21 ( $\pm 5$ ) mmHg ( $p = 0,935$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 22. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 23 illustriert.

**Abbildung 22:** Mittlerer pulmonalerarterieller Blutdruck vor und nach HTEA



**Abbildung 23:** Boxplot mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ergibt sich keine signifikante Änderung des MPAP ( $p = 0,935$ ).

**Tabelle 12:** *t*-Test MPAP vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
MPAP vor HTEA	21,0909	33	4,58505
MPAP nach HTEA	21,0303	33	5,46286

*t*-Test für abhängige Stichproben

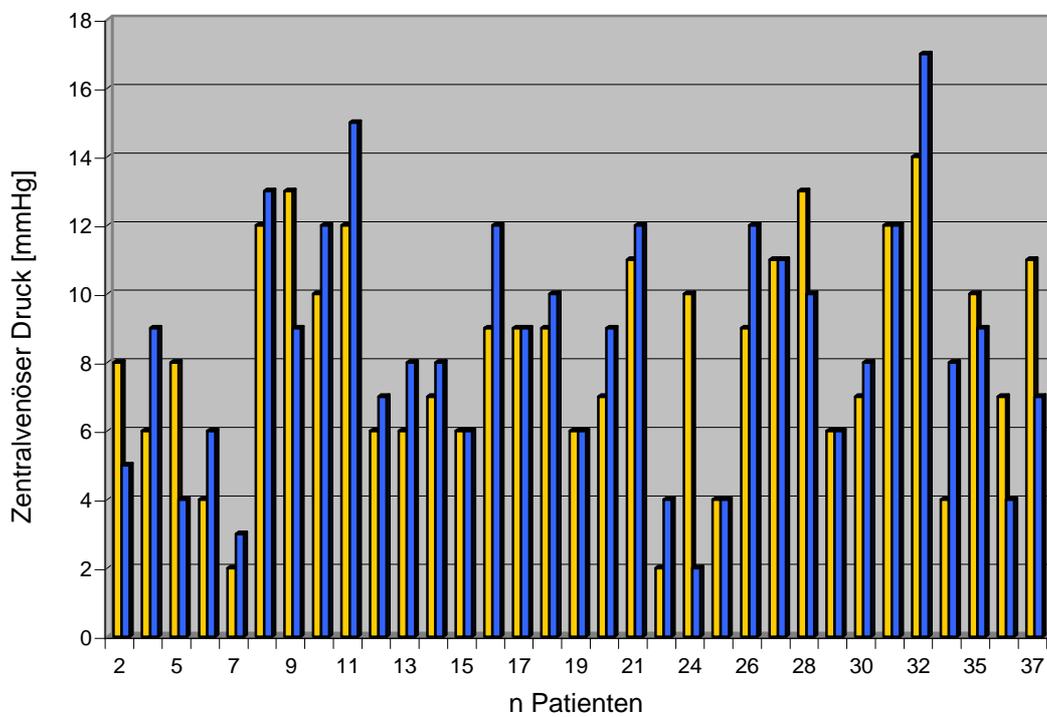
MPAP vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,0606	4,22744	1,4384	1,5596	0,082	32	0,935

### 3.4.5 Kardiale Vorlast

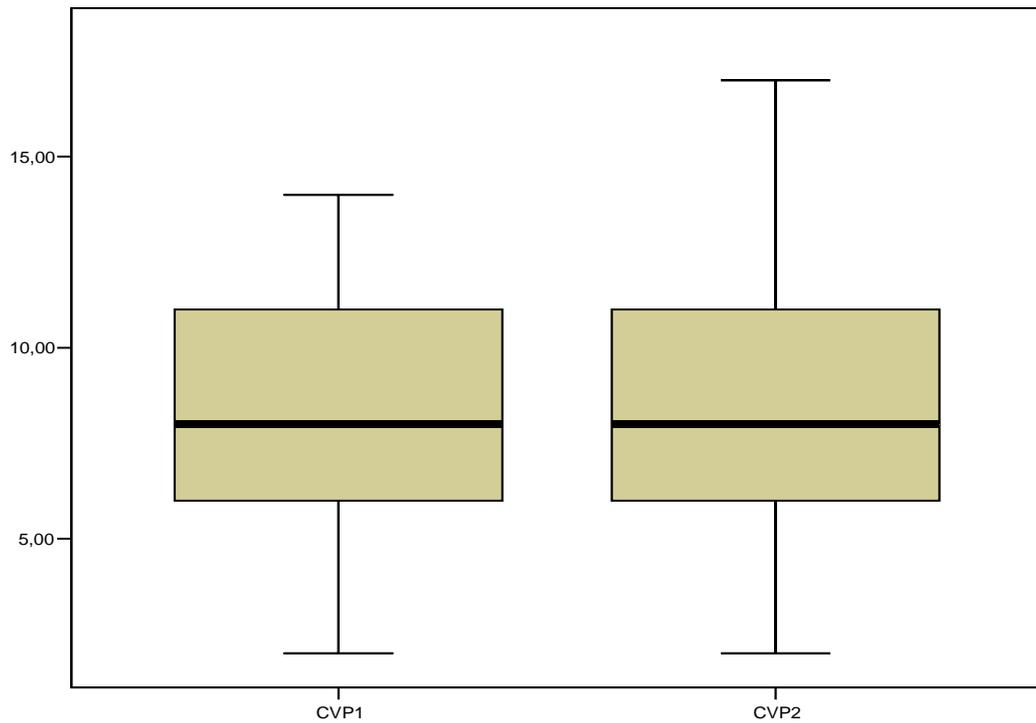
#### 3.4.5.1 Zentralvenöser Blutdruck

Die Vorlast des rechten Ventrikels wurde bei einem ZVD von  $8 (\pm 3)$  mmHg ( $p = 0,743$ ) durch HTEA nicht signifikant verändert. Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 24. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 25 illustriert.

**Abbildung 24:** Zentralvenöser Blutdruck vor und nach HTEA



**Abbildung 25:** Boxplot ZVD vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ergibt sich keine signifikante Änderung des ZVD ( $p = 0,743$ ).

**Tabelle 13:** *t*-Test ZVD vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
ZVD vor HTEA	8,2121	33	3,17960
ZVD nach HTEA	8,3636	33	3,55157

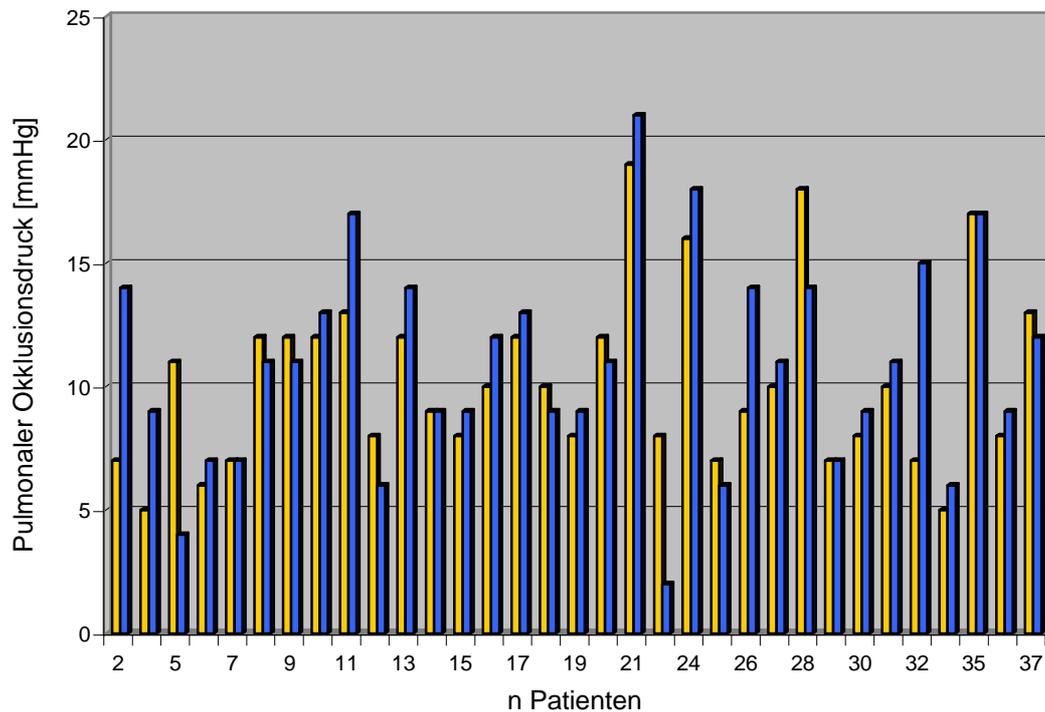
*t*-Test für abhängige Stichproben

ZVD vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,1515	2,63535	1,0860	0,7829	0,330	32	0,743

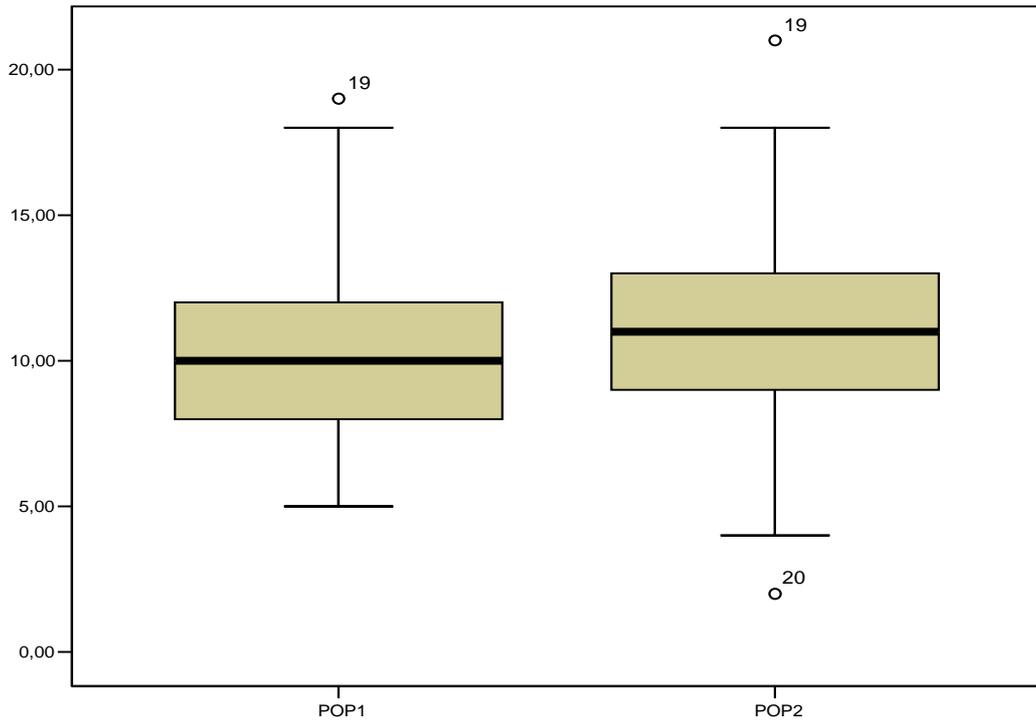
### 3.4.5.2 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Die Vorlast des linken Ventrikels wurde bei einem POP von  $10 (\pm 3)$  bzw.  $11 (\pm 4)$  mmHg nicht signifikant verändert ( $p = 0,382$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 26. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 27 illustriert.

**Abbildung 26:** Pulmonalarterieller Okklusionsdruck vor und nach HTEA



**Abbildung 27:** Boxplot POP vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ergibt sich keine signifikante Änderung des POP ( $p = 0,382$ ).

**Tabelle 14:** *t*-Test POP vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
POP vor HTEA	10,1212	33	3,43473
POP nach HTEA	10,6061	33	4,06155

*t*-Test für abhängige Stichproben

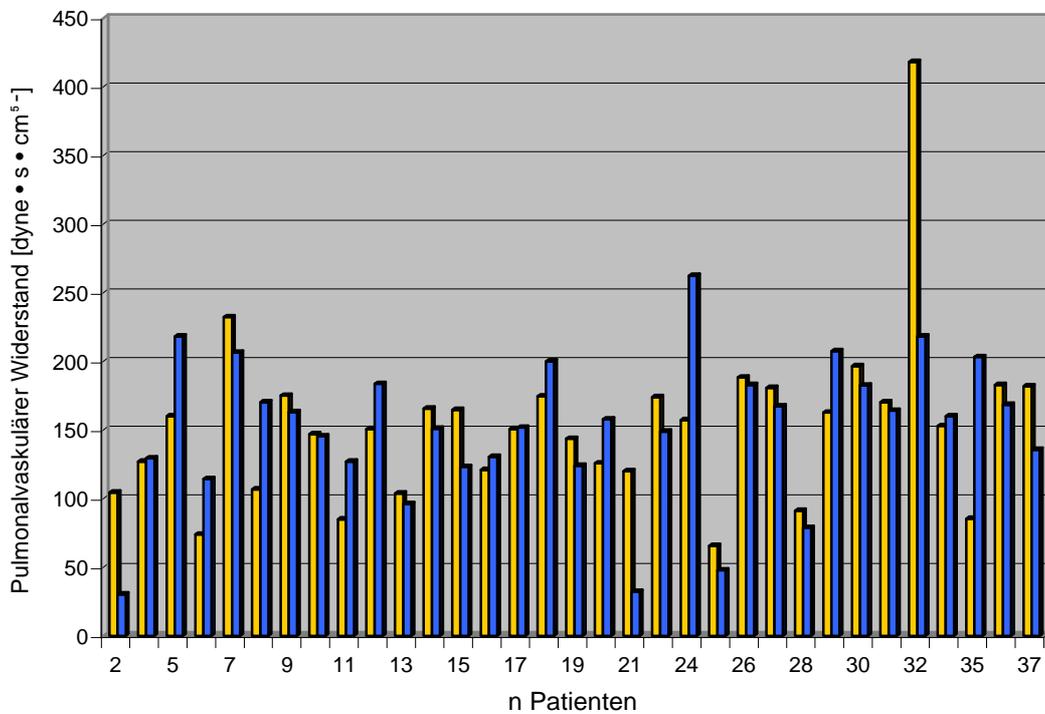
POP vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,4848	3,14366	1,5995	0,6298	0,886	32	0,382

### 3.4.6 Kardiale Nachlast

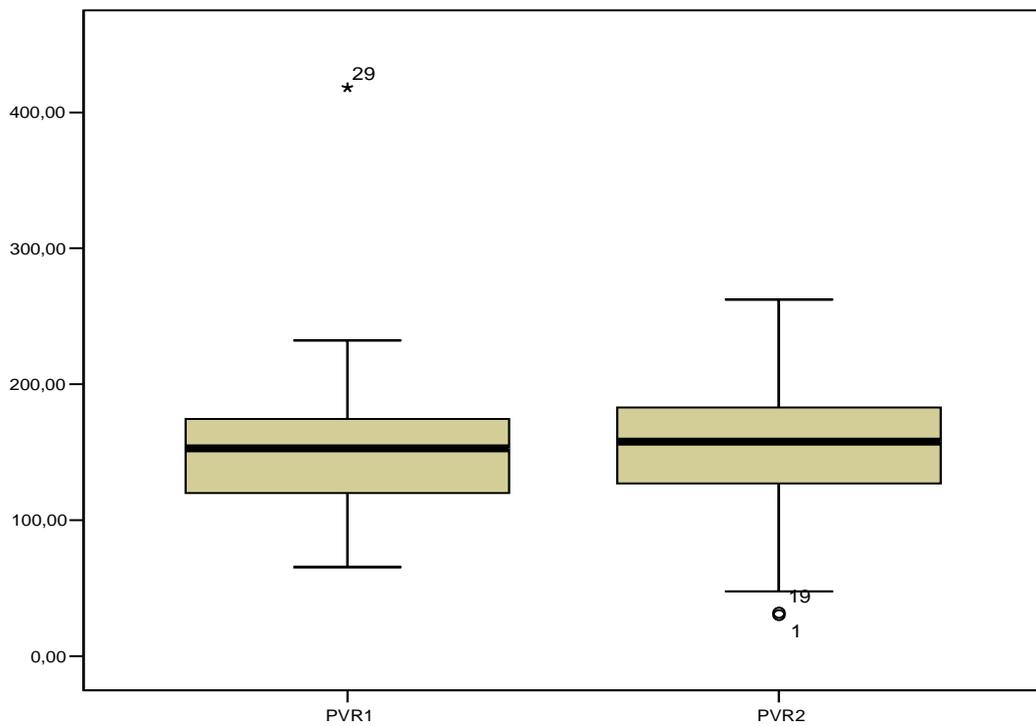
#### 3.4.6.1 Pulmonalvaskulärer Widerstand

Die Nachlast des rechten Ventrikels wurde bei einem PVR von  $153 (\pm 62)$  bzw.  $151 (\pm 53)$   $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  nicht signifikant verändert ( $p = 0,859$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 28. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 29 illustriert.

**Abbildung 28:** Pulmonalvaskulärer Widerstand vor und nach HTEA



**Abbildung 29:** Boxplot PVR vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ergibt sich keine signifikante Änderung des PVR ( $p = 0,859$ ).

**Tabelle 15:** *t*-Test PVR vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
PVR vor HTEA	152,6740	33	61,72829
PVR nach HTEA	150,9258	33	52,88642

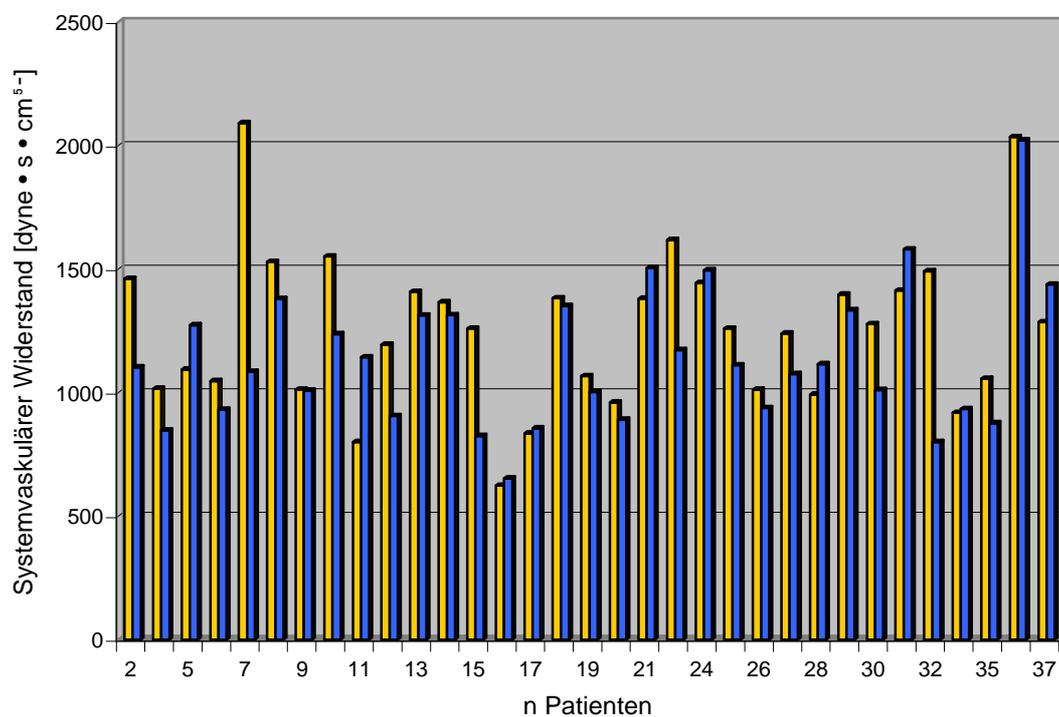
*t*-Test für abhängige Stichproben

PVR vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	1,7483	56,15693	18,1641	21,6606	0,179	32	0,859

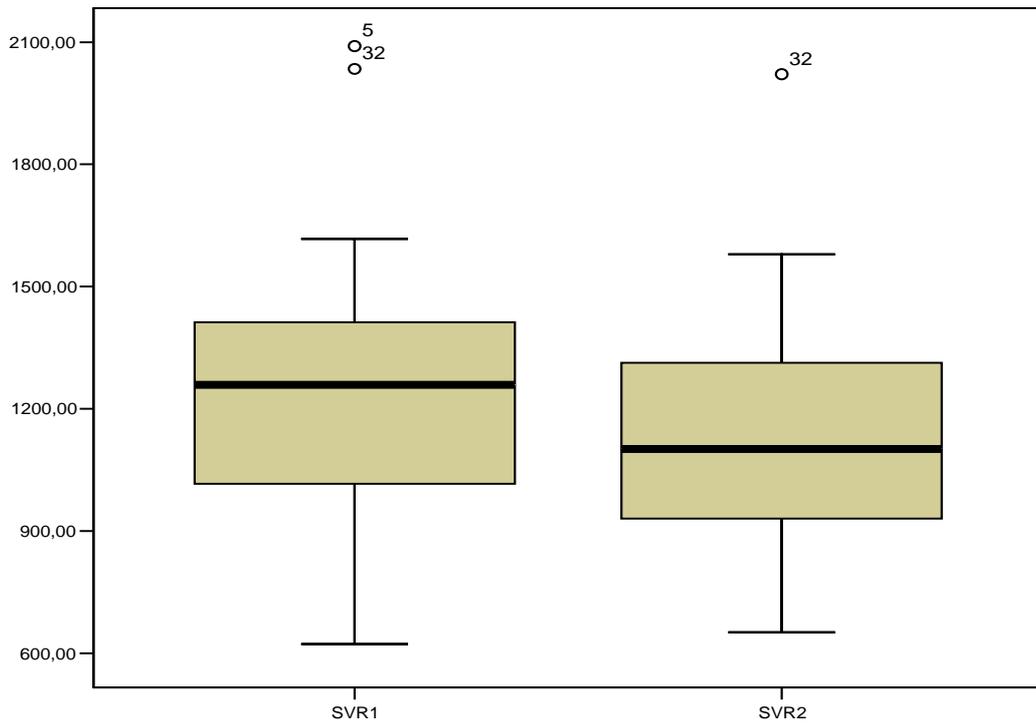
### 3.4.6.2 Systemvaskulärer Widerstand

Die Nachlast des linken Ventrikels verringerte sich signifikant von  $1258 (\pm 317)$  auf  $1137 (\pm 282)$   $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  ( $p = 0,012$ ). Die Werte vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 30. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 31 illustriert.

**Abbildung 30:** Systemvaskulärer Widerstand vor und nach HTEA



**Abbildung 31: Boxplot SVR vor und nach HTEA**



Im  $t$ -Test für abhängige Stichproben ist der Abfall des SVR signifikant ( $p = 0,012$ ).

**Tabelle 16:  $t$ -Test SVR vor und nach HTEA**

	Mittelwert	N	SD
SVR vor HTEA	1257,6921	33	317,31528
SVR nach HTEA	1136,5427	33	281,76274

$t$ -Test für abhängige Stichproben

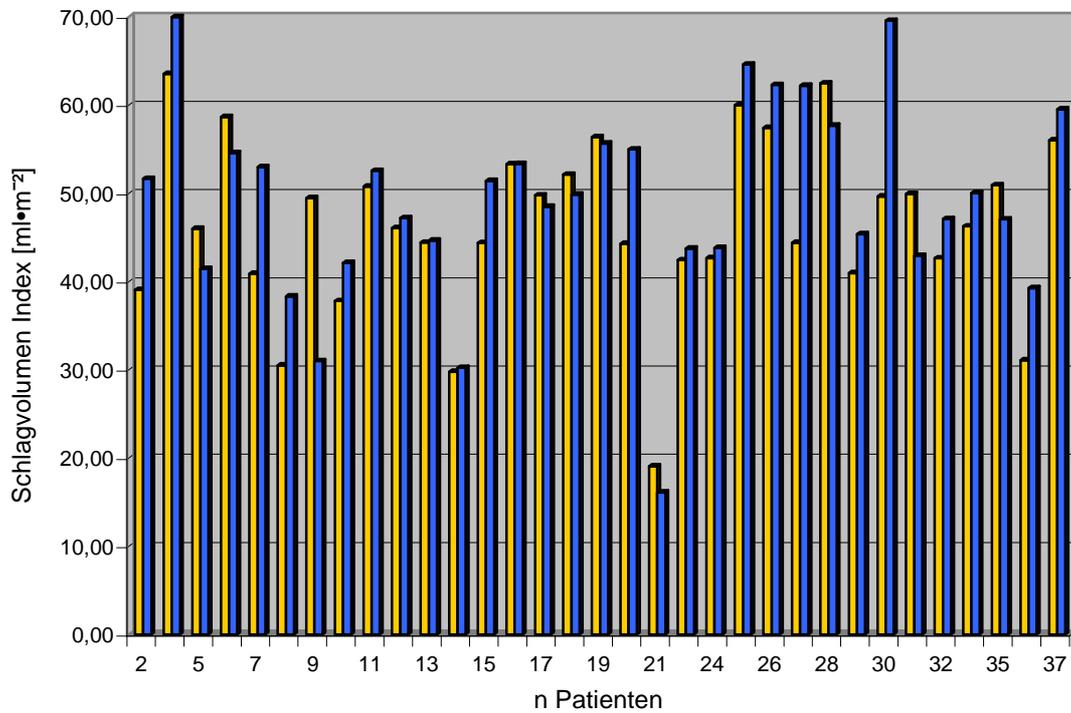
SVR vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	121,1494	261,49211	28,4283	213,8704	2,661	32	0,012

### 3.4.7 Volumetrischer Fluß

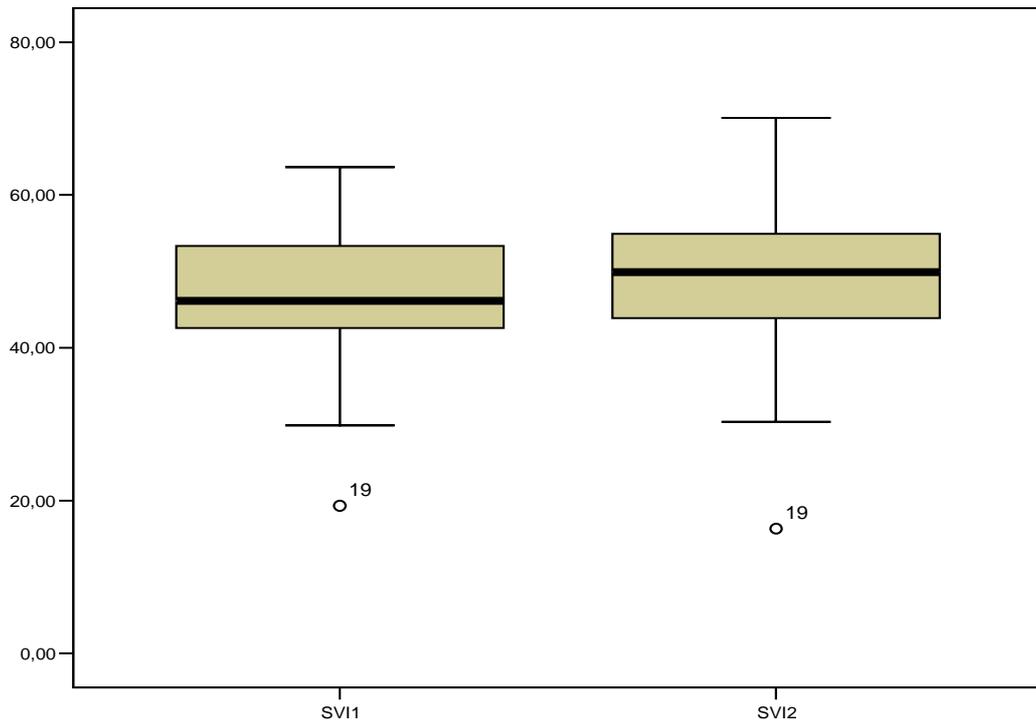
#### 3.4.7.1 Schlagvolumenindex

Der SVI steigert sich signifikant von  $47 (\pm 10)$  auf  $49 (\pm 10)$   $\text{ml}\cdot\text{m}^{-2}$  ( $p = 0,013$ ). Die Werte des SVI vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 32. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 33 illustriert.

**Abbildung 32:** Schlagvolumen-Index vor und nach HTEA



**Abbildung 33:** Boxplot SVI vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ist der Anstieg des SVI signifikant ( $p = 0,013$ ).

**Tabelle 17:** *t*-Test SVI vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
SVI vor HTEA	46,6010	33	9,94543
SVI nach HTEA	49,1996	33	10,18804

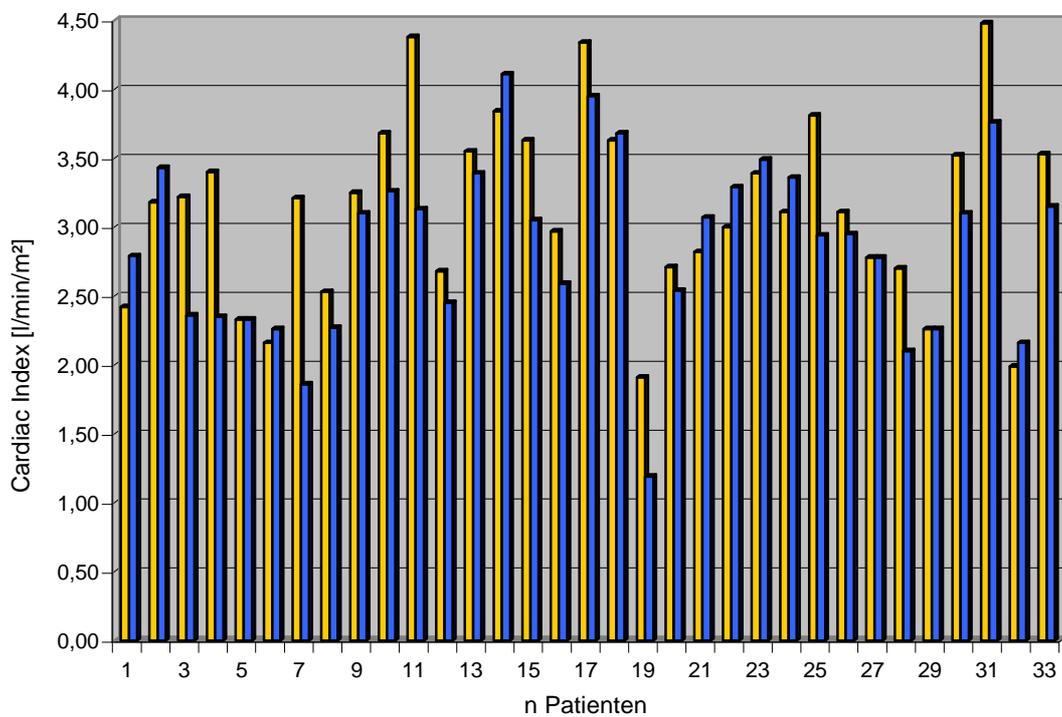
t-Test für abhängige Stichproben

SVI vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	2,5986	5,67365	4,6104	0,5868	2,631	32	0,013

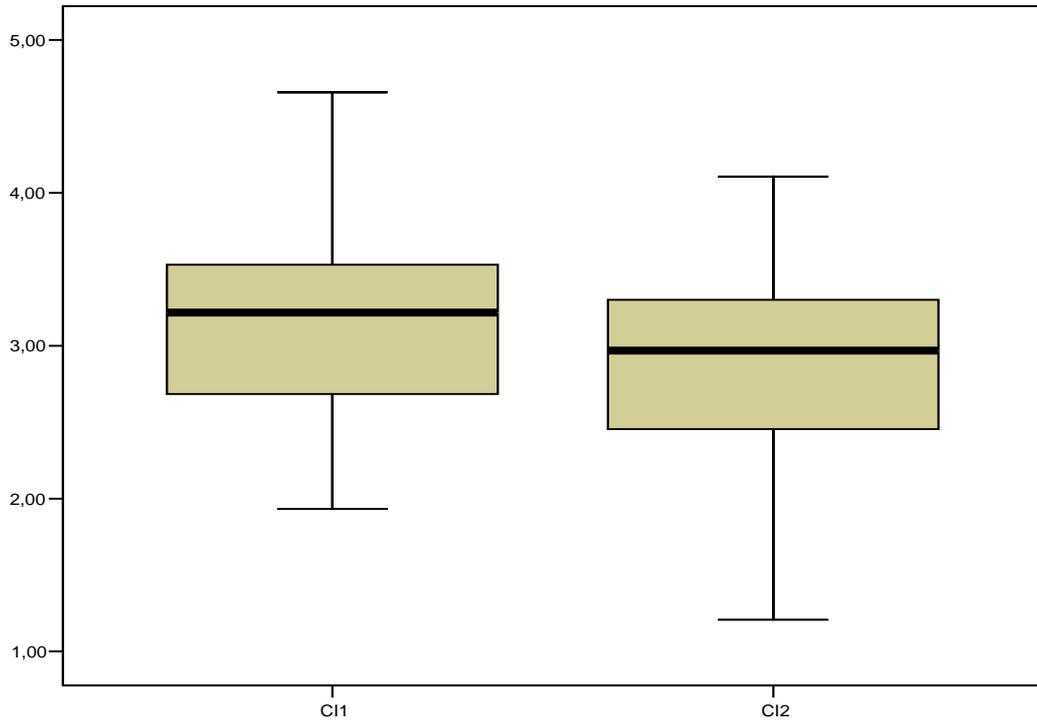
### 3.4.7.2 Herzzeitvolumenindex (Cardiac Index)

Der Cardiac Index verringert sich signifikant von  $3,1 (\pm 0,6)$  auf  $2,9 (\pm 0,6)$  l/min/m<sup>2</sup> ( $p = 0,002$ ). Die Werte des CI vor und nach HTEA zeigt die Abbildung 34. Die Verteilung der Daten wird als Boxplot mit der Abbildung 35 illustriert.

**Abbildung 34:** Cardiac-Index vor und nach HTEA



**Abbildung 35:** Boxplot CI vor und nach HTEA



Im *t*-Test für abhängige Stichproben ist der Abfall des CI signifikant ( $p = 0,002$ ).

**Tabelle 18:** *t*-Test CI vor und nach HTEA

	Mittelwert	N	SD
CI vor HTEA	3,1097	33	0,64340
CI nach HTEA	2,8999	33	0,61965

*t*-Test für abhängige Stichproben

CI vor und nach HTEA	Gepaarte Differenzen				t	df	Sig.
	Mittelwert	SD	95% Konfidenz-Intervall				
			unteres	oberes			
	0,2097	0,36457	0,0804	0,3390			

## 4 Diskussion

C. Tei und Mitarbeiter haben sich als erste intensiv mit der Validierung des MPI befaßt und insbesondere dessen inverse Beziehung zur linksventrikulären maximalen positiven ( $+dP/dt$ ) und negativen Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $-dP/dt$ ) und zur Relaxationszeitkonstanten ( $\tau = \text{tau}$ ) etabliert [100]. Diese Ergebnisse sind jüngst von einer Gruppe um M. Slama in Experimenten an spontan hypertensiven Ratten eindrucksvoll bestätigt worden [93], und auch G. Derumeaux konnte eine enge Beziehung zwischen MPI und diastolischer Ventrikelfunktion nachvollziehen [23]. Aktuell sind J.C. LaCorte und Mitarbeiter noch einen Schritt voran gegangen, um die Frage der Last-Abhängigkeit des MPI genauer aufzuklären [53]. Im Rahmen einer tierexperimentellen Untersuchung hat diese Arbeitsgruppe die Conductance-Katheter Technik eingesetzt und aus Druck-Volumen Diagrammen des LV das „preload-recrutable stroke work“ und die „ventricular stiffness constant ( $\beta$ )“ berechnet. Die invasiven Parameter wurden zuerst im Ruhezustand erhoben und erneut nachdem durch einen ischämischen Insult die myokardiale Performance alteriert worden war. Es zeigte sich, dass eine enge lineare Beziehung zwischen Änderungen der last-unabhängigen invasiven Parameter von systolischer und diastolischer LV Funktion und Änderungen des MPI bestand. Die Absolutwerte korrelierten dagegen nur schwach miteinander. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass es sich beim MPI um einen reliablen Parameter der globalen systo-diastolischen Funktion handelt, der besonders darauf zugeschnitten ist, Änderungen der myokardialen Eigenschaften seriell zu verfolgen. Auch C.S. Broberg und Kollegen haben sich der Frage der Last-Abhängigkeit des MPI in einer tierexperimentellen Anordnung zugewandt [13]. Sie haben die Ventrikel von 29 Mäusen invasiv instrumentiert und Vorlast, Nachlast und Kontraktionsverhalten manipuliert. Der MPI – und noch besser der Quotient aus FAC und MPI – korrelierten in diesen Versuchen wiederum sehr gut mit  $+dP/dt$  und identifizierten sehr genau Veränderungen der Kontraktilität, die durch Katecholamine oder beta-Blocker induziert worden waren. Allerdings folgte der MPI auch größeren Veränderungen von Vor- und Nachlast. In eklatantem Widerspruch zu den hier zitierten Arbeiten stehen Befunde, die

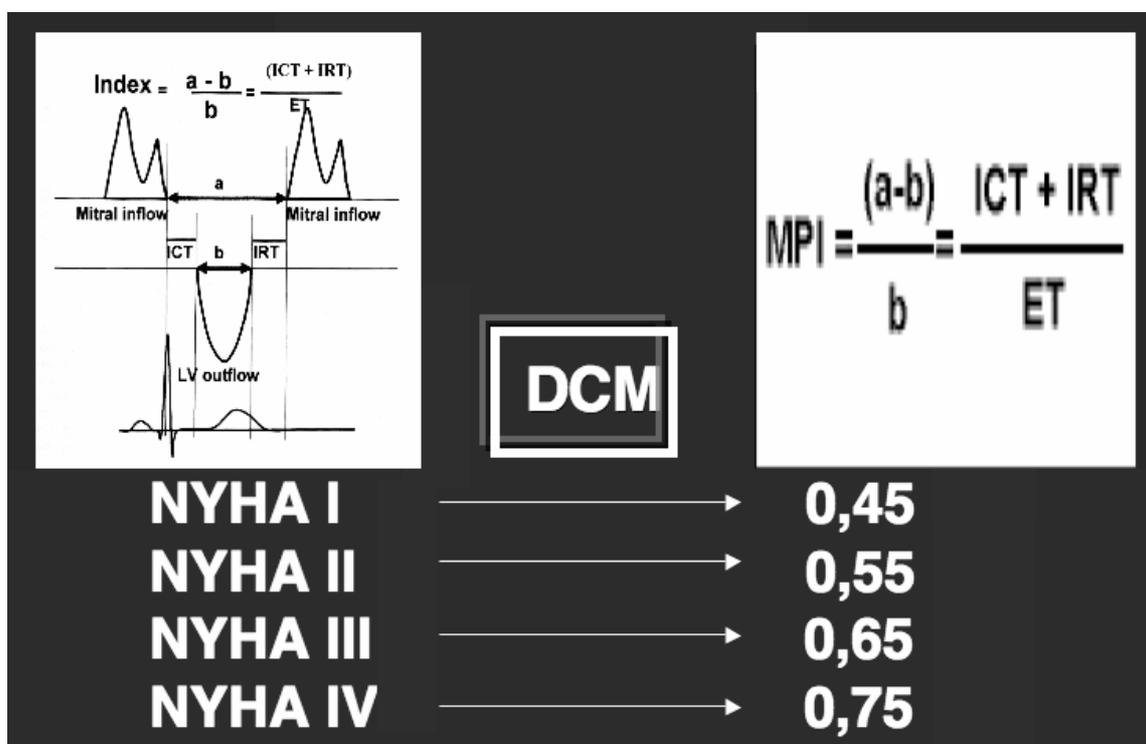
M.M. Cheung vor kurzem an zehn Yorkshire Schweinen erhoben hat [18]. Die Gruppe um Cheung registrierte infolge einer Dobutamin-Infusion zwar einen signifikanten Anstieg der  $+dP/dt$ , nicht aber des MPI. Im Gegenzug veränderte sich der MPI signifikant bei Manövern zur Manipulation von Vor- und Nachlast, ohne dass Änderungen der  $E_{es}$  zu verzeichnen gewesen wären.

Auch in zahlreichen klinischen Studien ist die entscheidende Frage der Abhängigkeit des MPI von HF, Vorlast und Nachlast angegangen worden. So haben Poulsen et al. 30 Patienten mit Sick-Sinus Syndrom, die mit einem Schrittmacher versorgt waren, untersucht [82]. Sie steigerten bei diesen Patienten die HF schrittweise von 50 auf 100 Schläge/min. Es zeigte sich, dass der MPI im Durchschnitt um  $0,02 \pm 0,03$  pro 10 Schläge/min zunahm (Normwert des MPI bei erwachsenen Patienten:  $0,35 \pm 0,12$ ). Die Autoren werteten den Anstieg des MPI als unbedeutend im Kontext klinischer Fragestellungen. Die Auswirkungen von Variationen der Vorlast haben Moller et al. als erste im Rahmen einer klinischen Studie nachgeprüft [64]. 50 gesunde Probanden und 25 Patienten nach einem drei Monate zurückliegenden Myokardinfarkt wurden unter Ruhebedingungen, während eines Valsalva-Manövers, während des passiven Anhebens der Beine und nach einer sublingualen Gabe von Nitroglycerin einer Doppler-Echokardiographie unterzogen. In der Gruppe der gesunden Probanden waren Manipulationen der Vorlast von signifikanten Änderungen des MPI begleitet, in der Gruppe der Infarkt-Patienten fand sich dagegen keine signifikante Veränderung. Es zeigte sich darüber hinaus, dass sowohl unter Ruhebedingungen als auch während der verschiedenen Last-Zustände, auf Basis des MPI Individuen aus der Gruppe der Gesunden stets von denen aus der Patientengruppe unterschieden werden konnten. Die Autoren konstatierten eine für klinische Bedingungen hinreichende Preload-Stabilität des MPI.

Zur Afterload-Sensitivität liegen bisher nur ganz wenige Daten aus Untersuchungen an Patienten vor, so dass diese Frage vorerst als unbeantwortet zu gelten hat. Von Patienten mit lang bestehender Aortenklappenstenose und chronischem Druck-Overload weiß man, dass der

MPI mit der LV-Performance variiert [14, 68] und sich nach einem Ersatz der Aortenklappe auch wieder normalisieren kann [38]. Andere Studien haben einen Anstieg des MPI für den rechten Ventrikel gezeigt, wenn es akut zum Auftreten einer pulmonalen Hypertension [97] oder zur Entwicklung einer Volumen-Überlastung gekommen war [27]. Da auch der  $+dP/dt$  eine gewisse Afterload-Sensitivität zugesprochen werden muß, kann antizipiert werden, dass auch der MPI nicht gänzlich frei von Nachlast-Effekten sein wird [13]. Die Ergebnisse der zitierten Studien und eine ganze Reihe weiterer Arbeiten zeigen, dass die Bemühungen zur Einordnung des MPI in den Kontext der traditionellen Herz-Kreislauf Physiologie noch nicht zur vollen Zufriedenheit abgeschlossen sind. Unbestritten ist dagegen bereits heute der klinische Stellenwert des MPI. Er hat sich als außerordentlich nützlich erwiesen, um den Schweregrad und die Prognose einer ganzen Reihe verschiedener kardialer Erkrankungen näher einzugrenzen. Zu diesen Erkrankungen gehören die dilatative Kardiomyopathie [26, 29, 89, 99], das symptomatische akute LV-Versagen [39], die kardiale Amyloidose [98], die ischämische Herzerkrankung [54], der akute Myokardinfarkt [46, 63, 65, 80, 81], verschiedene kongenitale kardiale Vitien [27, 28, 44, 88] oder auch die rechtsventrikuläre Dysfunktion [16]. Eine andere besonders interessante Facette des MPI ist es, dass er bei verschiedenen kardialen Grunderkrankungen sehr gut mit der klinischen Symptomatologie korreliert. In der Abbildung 36 wird als Beispiel die dilatative Kardiomyopathie angeführt. Abbildung 36 setzt den NYHA Score, die Klassifikation der New York Heart Association, in Beziehung zum MPI. Die in der Abbildung präsentierten Daten sind einer Arbeit von J.E. Moller et al. entnommen [64].

**Abbildung 36:** Beziehung zwischen MPI (Tei-Index) und klinischem Schweregrad bei dilatativer Kardiomyopathie



\*Die präsentierten Daten sind einer Arbeit von J.E. Moller et al. entnommen. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K: Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:1065-72. Der Tei-Index (=MPI=myocardial performance index) ist in Beziehung gesetzt zum klinischen Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM). Die Einteilung in klinische Schweregrade ist nach dem Scoring System der New York Heart Association (NYHA) vorgenommen worden. ICT=isovolumetrische Kontraktionszeit; IRT= isovolumetrische Relaxationszeit; ET=linksventrikuläre Ejektionszeit; a=Zeitintervall vom Ende des transmitralen Flusses bis zum erneuten Beginn des transmitralen Flusses; b=Zeitintervall, das der linksventrikulären Ejektionszeit entspricht.

Auf Basis des MPI kann nicht nur genau zwischen den verschiedenen Schweregraden einer kardialen Erkrankung unterschieden werden; mittels des MPI ist es auch möglich, genau zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ersten klinischen Zeichen einer kardialen Erkrankung zu diskriminieren. Dieses Potential kommt dem MPI zu, weil er sich umgekehrt proportional zur kardiorespiratorischen Belastungskapazität verhält [89]. Diese gute Korrelation zur physischen Belastbarkeit wiederum ist vermutlich dem Umstand zuzuschreiben, dass es sich bei dem MPI um einen globalen Funktionsparameter handelt, der sowohl Eigenschaften des systolischen Kontraktionsverhaltens wie auch Charakteristika der Ventrikelrelaxation in seiner Formulierung reflektiert, denn mathematisch betrachtet handelt es sich

bei dem MPI um die Summe des „systolischen“ Quotienten ICT/ET und des „diastolischen“ Quotienten IRT/ET (siehe Abb. 36). Da aber bei kardialen Erkrankungen häufig systolische und diastolische Funktionsstörungen koexistieren oder diastolische Funktionsstörungen einer globalen Dysfunktion vorausgehen, erscheint es schon rein intuitiv betrachtet von Vorteil zu sein, Parameter verfügbar zu haben, die sensitiv sowohl gegenüber einer Einschränkung der diastolischen Funktion wie auch gegenüber einer systolischen Funktionsstörung sind [36]. Im Gegensatz zu den klassischen Werten handelt es sich beim MPI um einen solchen kombinierten systo-diastolischen Parameter [88].

In dieser Studie wurden wache Patienten mit operationspflichtiger KHK vor und nach Durchführung einer HTEA untersucht. Im Ergebnis kommt man zu zwei zentralen Aussagen.

- Die systolische LV Funktion bleibt durch eine HTEA unverändert.
- Die diastolische LV Funktion verbessert sich durch eine HTEA signifikant!

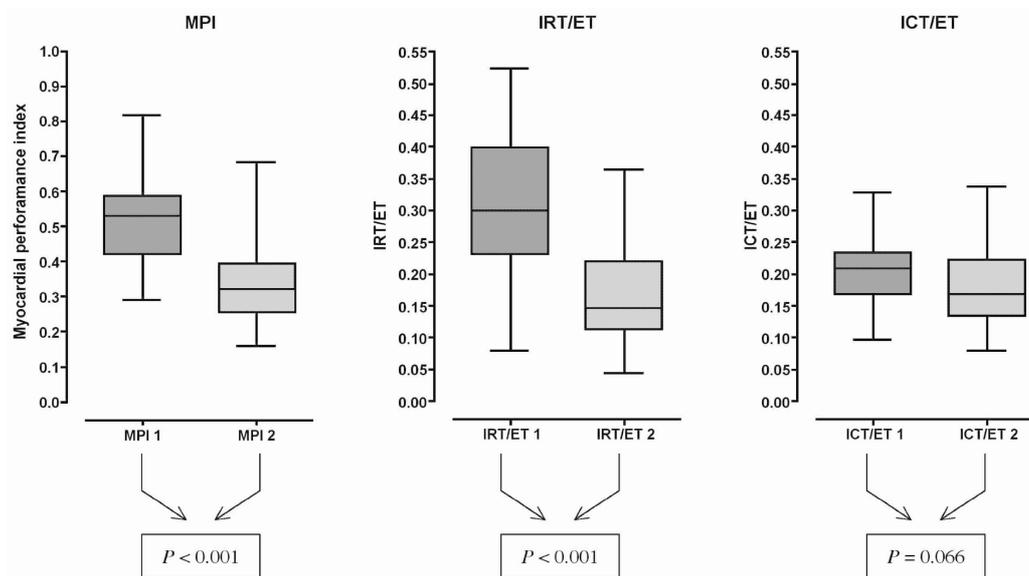
Im Hinblick auf die globale systolische linksventrikuläre Funktion stehen die Ergebnisse dieser Studie im Widerspruch zu denen anderer Autoren, die eine Verbesserung bei Patienten mit KHK beschrieben haben [10, 51]. Die diastolische Funktion dagegen ist bisher noch nie im Zusammenhang mit einer HTEA analysiert worden. Die signifikante Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktion drückte sich gleichbedeutend in mehreren verschiedenen messtechnischen Ansätzen als Verkürzung der IRT, Verkleinerung des Quotienten IRT/ET und als Verbesserung des MPI aus. In den weiteren echokardiographischen Untersuchungen konnte zudem eine Beschleunigung der intraventrikulären Flußpropagation ( $V_p$ ) und eine Verschiebung des transmitralen Flußprofils von einem prädominierenden Relaxationsmuster vor HTEA in Richtung auf ein normales Füllungsprofil nach sympathischer Blockade beobachtet werden (Tab. 19, Abb. 37).

**Tabelle 19:** Auswirkungen einer HTEA auf die Funktion des LV

Variable	Baseline (Mittelwert ± SD)	Sympathektomie (Mittelwert ± SD)	P-Wert
<b>Variablen der globalen LV-Funktion</b>			
MPI	0,51 ± 0,13	0,35 ± 0,13	< 0,001
<b>Hämodynamische Variablen</b>			
HF (Schläge/min)	68 ± 12	60 ± 10	< 0,001
MAP (mmHg)	97 ± 11	84 ± 16	< 0,001
SAP (mmHg)	151 ± 20	128 ± 30	< 0,001
DAP (mmHg)	681 ± 8	60 ± 11	< 0,001
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3,1 ± 0,6	2,9 ± 0,6	0,002
CPP (mmHg)	58 ± 8	49 ± 11	< 0,001
<b>Variablen der LV-Vorlast</b>			
ZVD (mmHg)	8 ± 3	8 ± 4	0,743
POP (mmHg)	10 ± 3	11 ± 4	0,382
<b>Variablen der LV-Nachlast</b>			
SVR (dyne · s · cm <sup>-5</sup> )	1258 ± 317	1137 ± 282	0,012
<b>Variablen der LV-Kontraktilität</b>			
ICT(sec)	0,0639 ± 0,014	0,0571 ± 0,116	0,020
ICT/ET	0,209 ± 0,056	0,165 ± 0,049	0,066
<b>Variablen der diastolischen LV-Funktion</b>			
IRT (sec)	0,0938 ± 0,035	0,0645 ± 0,035	< 0,001
IRT/ET	0,302 ± 0,114	0,188 ± 0,109	< 0,001
VP(cm/s)	0,45 ± 0,16	0,54 ± 0,18	< 0,001

MPI, myocardial performance index; HF, Herzfrequenz (Schläge/min); SAP, systolic arterial pressure (systolischer arterieller Blutdruck; mmHg); MAP, mean arterial pressure (mittlerer arterieller Blutdruck; mmHg); DAP, diastolic arterial pressure (diastolischer arterieller Blutdruck; mmHg); MPAP, mean pulmonary artery pressure (pulmonalarterieller Mittelwert; mmHg); ZVD, zentral venöser Druck (mmHg); POP, pulmonary occlusion pressure (pulmonalarterieller Verschlussdruck; mmHg); CPP, coronary perfusion pressure (koronarer Perfusionsdruck; mmHg); SVR, systemic vascular resistance (systemischer Gefäßwiderstand; dyne · s · cm<sup>-5</sup>); PVR, pulmonary vascular resistance (pulmonaler Gefäßwiderstand; dyne · s · cm<sup>-5</sup>); CI, cardiac index (Herzindex; L · min<sup>-1</sup> · m<sup>-2</sup>); SVI, stroke volume index (Schlagvolumenindex; mL · m<sup>-2</sup>).

**Abbildung 37:** Auswirkungen einer HTEA auf den MPI und seine beiden Quotienten



Die Auswirkungen einer hoch-thorakalen Epiduralanästhesie (HTEA) auf den Tei-Index (MPI=myocardial performance index), das Verhältnis der isovolumentrischen Relaxationszeit zur Ejektionszeit (IRT/ET) und das Verhältnis der isovolumentrischen Kontraktionszeit zur Ejektionszeit werden miteinander verglichen. Die Boxen umfassen die Daten zwischen der 25. und der 75. Perzentile. Die Linien reichen vom kleinsten bis zum größten gemessenen Wert. Die horizontalen Linien in den Boxen repräsentieren den Median. Nur der Tei-Index und der Quotient IRT/ET ändern sich durch eine HTEA signifikant im t-Test für gepaarte Stichproben.

Die auch im Hinblick auf ihre Eindeutigkeit überraschenden Befunde zur diastolischen LV Funktion wurden in dieser Studie in ihrem pathophysiologischen Kontext mit aller gebotenen Vorsicht als Ausdruck kardioprotektiver Eigenschaften einer hohen Sympathikusblockade bei Patienten mit KHK interpretiert. Durch eine HTEA werden neben somato-sensorischen und somato-motorischen Fasern die afferenten und efferenten Fasern des kardialen Sympathikus blockiert. Von einer selektiven Blockade des kardialen Sympathikus durch eine HTEA kann gesprochen werden, wenn - wie in der vorliegenden Studie - durch titrierende epidurale Applikation eines Lokalanästhetikums ausschließlich die somatischen und viszerale Nervenfasern des ersten bis fünften thorakalen Segments ausgeschaltet werden [55-57]. Die Blockade der sympathischen Fasern dieser fünf Segmente trägt zum Auftreten von Effekten bei, für die in der Literatur inzwischen der Terminus „kardioprotektiv“ geprägt worden ist [73]. „Kardioprotektiv“ bedeutet in diesem Zusammenhang eine Reduktion der Anzahl und/oder der Dauer myokardialer ischämischer Episoden, die während der perioperativen Phase überwiegend als sogenannte „silent ischaemia“ in Erscheinung treten. Durch die Blockade der afferenten Fasern des kardialen Sympathikus kommt es dabei zu einer Hemmung der Wahrnehmung ischämisch bedingter Schmerzen, also zu einem anti-anginösen Effekt. Durch die Blockade der efferenten Fasern des kardialen Sympathikus kommt es zu einem anti-ischämischen Effekt. Sowohl der anti-anginöse Effekt [9, 11, 74] wie auch der anti-ischämische Effekt [10, 69] sind bei internistischen Patienten mit anderweitig nicht mehr behandelbarer instabiler Angina pectoris, wie auch bei operativen Patienten mit schwerer ischämischer Herzerkrankung gut dokumentiert. Während der anti-anginöse Effekt als Folge einer Blockade afferenter nociceptiver kardialer Neurone noch einfach nachvollzogen werden kann, lässt sich der anti-ischämische Effekt einer HTEA nicht mehr zwangsläufig ableiten, denn normale epikardiale Koronararterien und intramyokardiale Arteriolen reagieren auf eine Aktivierung des kardialen Sympathikus nur unmaßgeblich mit einer Änderung der Weite ihres Lumens oder ihres Durchflusswiderstands [20]. Wenn das koronare Gefäßbett jedoch durch Hypercholesterinämie [85], endotheliale Dysfunktion

[45], Erschöpfung der autoregulativen Mechanismen [20] oder hochgradige Koronarstenosen [42, 92] pathologisch verändert ist, kommt es durch Aktivierung des kardialen autonomen Nervensystems zu einer koronaren Vasokonstriktion, die stark genug sein kann, um den Blutfluß signifikant zu reduzieren und eine myokardiale Ischämie zu induzieren. Diese bei atherosklerotischen Gefäßläsionen beobachtete paradoxe koronare Vasokonstriktion ist vermittelt durch intrakoronare postsynaptische  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren.

In der paradoxen koronaren Vasokonstriktion ist einer der potentiellen Ansatzpunkte zur pathophysiologisch fundierten Erklärung der anti-ischämischen Effekte einer HTEA zu sehen. Durch eine Reihe experimenteller Arbeiten sind zwischenzeitlich unterschiedliche Aspekte aufgeklärt worden, die in ihrer Synopsis die Annahme stützen, dass es zu einer günstigen Beeinflussung der Reagibilität der pathologisch veränderten koronaren Gefäße mit einer Zunahme und einer Umverteilung des myokardialen Blutflusses kommt.

- Nach Sympathektomie zeigt sich eine Inhibition der Konstriktion atherosklerotisch veränderter epikardialer Koronargefäße im „cold pressor“ Test [69].
- Nach Sympathektomie kommt es zu einer Vergrößerung des Querschnitts hämodynamisch relevanter dynamischer Stenosen der großen epikardialen Conduit-Gefäße [10].
- Nach Sympathektomie wird eine Redistribution des koronaren Blutflusses aus epikardialen Regionen in die besonders vulnerablen subendokardialen Regionen beobachtet [49].
- Nach Sympathektomie ist eine Dilatation koronarer Arteriolen mit einem koronaren Steal bisher nicht in Erscheinung getreten [11].
- Nach Sympathektomie sind kardio-kardiale Reflexe, die durch eine myokardiale Ischämie initiiert werden, supprimiert [43, 60].

- Nach Sympathektomie verbessert sich die regionale linksventrikuläre Funktion von Patienten mit KHK in Ruhe und unter dynamischer Belastung [8, 51].
- Nach Sympathektomie finden sich bei Patienten, die einer operativen myokardialen Revaskularisierung unterzogen worden sind, niedrigere Troponin-Werte [8, 58].

Ein zweiter pathophysiologischer Ansatz zur Begründung der anti-ischämischen Effekte einer kardialen Sympathektomie analysiert das Verhältnis des myokardialen Sauerstoffangebots zum myokardialen Sauerstoffverbrauch, also die myokardiale Sauerstoffbilanz [103]. Das myokardiale Sauerstoffangebot wird determiniert durch den koronaren Perfusionsdruck, die Herzfrequenz und den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch hängt im Wesentlichen von Kontraktilität, myokardialer Wandspannung (Nachlast) und - wie das Sauerstoffangebot auch - von der Herzfrequenz ab. Als Folge einer HTEA kommt es durch Reduktion des beta-adrenergen Tonus zu einem Abfall der Herzfrequenz [48, 94] und damit konsekutiv zu einem Abfall des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [87]. Die Nachlast des LV fällt ebenfalls, da es im Erfolgsgebiet der Sympathektomie zu einer Paralyse der Vasomotoren mit Abfall des systemisch-vaskulären Widerstands kommt [34, 70]. Mit der Reduktion der Nachlast werden die kardiodynamischen Bedingungen für die linksventrikuläre Ejektion verbessert. Dadurch sinkt die Wandspannung während der Systole und mit ihr der myokardiale Sauerstoffverbrauch. Die beschriebenen positiven Effekte einer HTEA bei Patienten mit KHK könnten also auch teilweise durch die verminderte myokardiale Sauerstoffutilisation erklärt werden, die hauptsächlich durch die Blockade der beta-adrenergen Signaltransduktion zustande kommt, und die zu einem geringeren Teil aus der Verbesserung der mechanischen Bedingungen resultiert, unter denen das Myokard seine Arbeit verrichtet (Abfall der Nachlast). Dass es durchaus ein effektiver therapeutischer Angriffspunkt ist, den beta-adrenergen Tonus auf das ischämische Myokard zu vermindern, beweist die jüngere Erfolgsgeschichte der perioperativen Applikation von beta-Blockern. Mit der prophylaktischen oralen oder intravenösen Gabe eines beta-Blockers steht

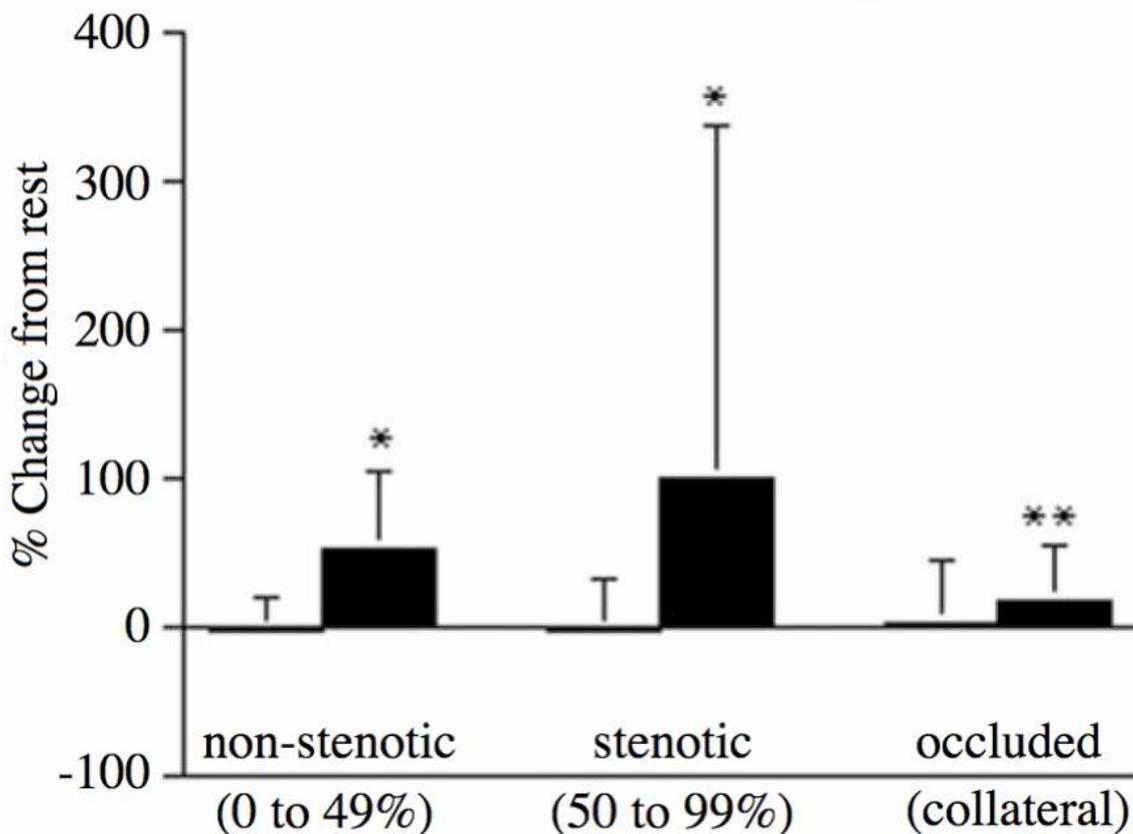
nämlich bereits ein akzeptiertes therapeutisches Prinzip zur Reduktion myokardialer Ischämien zur Verfügung, dessen positiver Effekt im Hinblick auf Morbidität und Mortalität inzwischen relativ gut abgesichert ist [61, 77, 79]. Wenn die beobachtete anti-ischämische Wirkung der kardialen Sympathikusblockade also überwiegend als die Konsequenz aus einer verminderten myokardialen Sauerstoffutilisation durch Blockade von beta-Rezeptoren zu begreifen wäre, wie sie einfacher durch die Gabe eines beta-Blockers erzielt werden könnte, ließe sich der therapeutische Wert der HTEA als eines invasiven Verfahrens zur Prävention und Therapie myokardialer Ischämien nur schwierig begründen. Wenn dagegen die Hemmung der alpha-1 und alpha-2 Rezeptor vermittelten Vasomotion des atherosklerotisch veränderten koronaren Gefäßbettes ein entscheidendes Moment im Wirkprofil der HTEA darstellen würde, wäre die HTEA die einzige klinisch anwendbare Methode, durch die der koronare Blutfluß verbessert werden kann, ohne dass sich der koronare Perfusionsdruck erhöhen muß. In diesem Fall verhielte sich der Effekt einer HTEA synergistisch zu dem einer beta-Blocker Applikation. Für die operative Medizin stünde dann ein ideales Instrument zur Behandlung des koronar kompromittierten Patienten zur Verfügung, da sich zu den myokardialen Effekten der HTEA die überlegenen analgetischen Eigenschaften, die positiven Auswirkungen auf die pulmonale, die renale und die gastrointestinale Funktion und die Modulation des Gerinnungssystems addieren.

Diese Studie liefert nun weitere Argumente für das pathophysiologische Konzept, dass sich die kardioprotektiven Effekte einer HTEA hauptsächlich aufgrund einer Inhibition der paradoxen koronaren Vasokonstriktion einstellen. Ein erstes starkes Argument zur Stützung dieser Hypothese drängt sich bereits bei Betrachtung der Zusammensetzung der Studiengruppe auf. Bis auf zwei standen alle Patienten unter chronischer beta-Blocker Therapie. Die beta-Blocker wurden auch noch am Morgen des Operationstages in voller Dosis appliziert. Die beobachteten kardiodynamischen Effekte einer HTEA stellten sich also in Ergänzung und Erweiterung der Effekte einer chronischen beta-Rezeptor Blockade ein. Ein weiteres Argument leitet sich aus der Betrachtung der globalen myokardialen Sauerstoffbilanz ab: Vorlast und Nachlast

veränderten sich bei den Patienten nicht signifikant und einem Abfall der Herzfrequenz stand ein Abfall des koronaren Perfusionsdrucks gegenüber. Summarisch kann also davon ausgegangen werden, dass die globale myokardiale Sauerstoffbilanz durch die HTEA nicht nachhaltig beeinflusst worden ist. Auch die Beobachtung, dass sich unter Ruhebedingungen bei asymptomatischen Patienten mit KHK nach Durchführung einer HTEA nur die diastolische nicht aber die systolische LV Funktion verbesserte, kann mit einer Inhibition der paradoxen koronaren Vasokonstriktion gut erklärt werden. Die aktive energieabhängige myokardiale Relaxation in der frühen Diastole reagiert nämlich hochgradig sensibel auf Veränderungen der regionalen Blutzufuhr, und eine Störung der myokardialen Relaxation ist als früheste hämodynamische Manifestation einer Ischämie aufzufassen [17]. Eine Relaxationsstörung tritt lange vor einer Kontraktionsstörung bereits dann in Erscheinung, wenn aufgrund lokaler Alterationen der koronaren Vasomotion eine nur reversible subklinische regionale Ischämie vorliegt [12]. Deshalb ist eine Störung der diastolischen Funktion auch der sensitivste Parameter für das Vorliegen einer myokardialen Ischämie [6], und deshalb wiederum wurde im Rahmen der Studie mit der intraventrikulären Flußpropagationsgeschwindigkeit ( $V_p$ ) eine Variable gemessen (Abb. 15, Tab. 19), deren Korrelation zur aktiven myokardialen Relaxation gut bekannt ist [31, 33, 84]. Ein alterskorrigierter Grenzwert für  $V_p$  von unter 0,50 m/s gilt als Grenze für das Vorliegen einer gestörten Relaxation [75], die Normwerte betragen  $0,74 \pm 0,19$  cm/s [66]. In dieser Studie beschleunigte sich die  $V_p$  nach HTEA von  $0,45 \pm 0,16$  m/s signifikant auf  $0,54 \pm 0,18$  m/s was den indirekten Schluß auf eine verbesserte regionale Perfusion zuließ.

Ganz aktuell ist es der Gruppe um E. Nygard jetzt gelungen einen Schritt weiter zu gehen und auch den direkten Nachweis einer Veränderung der myokardialen Perfusion durch eine HTEA zu erbringen (Abb. 38) [72].

**Abbildung 38:** Veränderung der myokardialen Perfusion nach kardialer Sympathikusblockade\*



\*Modifiziert aus Nygård E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, Kelbæk H: Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2005;111:2165-70. Relative Veränderung des myokardialen Blutflusses während eines Stressprovokation („cold pressor“ Test) bei Patienten mit stenosierender koronarer Herzerkrankung. Die Veränderungen der Perfusion sind ohne (jeweils links) und mit (jeweils rechts) hoch thorakaler Epiduralanästhesie dargestellt. „Non-stenotic“ bedeutet, dass die abhängige Myokardregion von einer Koronararterie, die weniger als 50% stenosierte ist, versorgt wird; „stenotic“ bedeutet, dass die zuführende Koronararterie zwischen 50 und 99% stenosiert ist; „occluded“ bedeutet den Verschluss der zugeordneten Arterie und Versorgung der abhängigen Myokardregion über Kollaterale. Die Mittelwerte sind durch Säulen angegeben, Standardabweichungen durch Linien. \*p<0,01; \*\*p<0,005.

Nygard et al. untersuchten das Verhalten von myokardialer Perfusion und koronarvaskulärem Widerstand bei 20 Patienten mit komplexer koronarer Dreifäß-Erkrankung mit und ohne HTEA. Der myokardiale Blutfluß wurde im dynamischen <sup>13</sup>N-Ammoniak PET unter Dipyridamol und während sympathischer Stimulation („cold pressor“ Test) quantitativ gemessen. Nach pharmakologischer Vasodilatation durch Dipyridamol stieg der myokardiale Blutfluß mit und ohne HTEA gleichermaßen in allen myokardialen Territorien an. Lediglich in kollateral perfundierten Arealen kam es unter HTEA zu einem signifikant stärkeren Anstieg des myokardialen Blutflusses. Während eines

„cold pressor“ Tests stellte sich die Situation anders dar. Ohne HTEA stieg der koronar-vaskuläre Widerstand an, während sich die Perfusion nicht änderte. Mit HTEA kam es dagegen zu einem signifikanten Abfall des koronar-vaskulären Widerstands und zu einem Anstieg der Perfusion in allen Gefäßprovinzen. Die Zunahme der myokardialen Perfusion betrug bis zu 100% verglichen mit der Perfusion unter Ruhebedingungen.

In dieser Studie wurden die Effekte einer HTEA ohne sympathische Stressprovokation unter reinen Ruhebedingungen gemessen. Ein solcher Vergleich wurde auch von Nygard et al. angestellt. Die Autoren fanden nach Durchführung einer HTEA einen Anstieg der myokardialen Perfusion um 10%. Dieser Trend erreichte allerdings kein statistisches Signifikanzniveau. Der von Nygard et al. beobachtete 10%ige Anstieg mag aber ausreichend sein, um die subtilen Veränderungen der myokardialen Relaxation zu erklären, die in dieser Studie gefunden wurden. Es ist allerdings beim Vergleich der Ergebnisse beider Arbeiten in Rechnung zu stellen, dass sich die Zusammensetzung von Nygards Patientenkollektiv deutlich von dem der vorliegenden Studie unterscheidet, z. B. in einem so wichtigen Aspekt wie der chronischen Vorbehandlung mit beta-Blockern.

Die komplexen kardiodynamischen Veränderungen einer HTEA spiegeln sich in der vorliegenden Studie im Verhalten des MPI wider, der sich signifikant von  $0,51 \pm 0,13$  vor HTEA auf einen Wert von  $0,35 \pm 0,13$  nach HTEA verbesserte. Das entsprach einer prozentualen Änderung von 31,4%. Auch der Quotient IRT/ET zeigte eine signifikante Verbesserung, die eine prozentualen Änderung von 43,3% ausmachte. Dagegen zeigte der Quotient aus ICT/ET lediglich einen nicht signifikanten Trend. In der Einleitung wurde bereits darauf abgehoben, dass der MPI die Summe der Quotienten IRT/ET und ICT/ET darstellt. Der Quotient IRT/ET korreliert mit invasiven Parametern der diastolischen LV Funktion, während ICT/ET mit invasiven Parametern der systolischen Funktion im Zusammenhang steht. In dieser Studie wurde anhand mehrerer verschiedener Parameter der diastolischen Funktion (transmitrales Flußprofil,  $V_p$ ) gezeigt, dass es nach HTEA zu einer Verbesserung gekommen war.

Dagegen blieben echokardiographische Parameter der systolischen Funktion unverändert. Die Quotienten IRT/ET und ICT/ET, die sehr einfach zu messen sind, lieferten diese Informationen in gleicher Weise.

Die Ergebnisse lassen es also angeraten erscheinen, den MPI zu messen, um einen ersten Eindruck der globalen Ventrikelfunktion zu erhalten. Die Auflösung in seine beiden Quotienten gestattet es dann, spezifischer die systolische respektive die diastolische Seite zu adressieren. Zur Untermauerung können dann weitere echokardiographische oder invasive Untersuchungstechniken eingesetzt werden.

Die ursprüngliche optimistische Erwartung mit dem MPI einen durch Doppler Echokardiographie einfach zu bestimmenden Parameter zur Hand zu haben, der weitgehend unabhängig von Veränderungen der Vorlast, der Nachlast und der Herzfrequenz die inotropen Eigenschaften des LV und auch des RV reflektiert, kann nach derzeitigem Erkenntnisstand wohl nicht länger aufrecht erhalten werden. Dennoch muß dem MPI ein erhebliches Potential im Rahmen der perioperativen Medizin zugesprochen werden.

- Der MPI integriert Charakteristika der systolischen und der diastolischen Ventrikelfunktion.
- Der MPI kann für den linken aber auch für den rechten Ventrikel gemessen werden.
- Der MPI ist einfach und gut reproduzierbar zu bestimmen. Da der Messung relativ lange Zeitintervalle zugrunde liegen, ist die Variabilität bei Bestimmung durch einen zweiten Untersucher exzellent niedrig. Die Messung des Index kann sowohl durch transthorakale als auch durch transösophageale Doppler Echokardiographie erfolgen. Auch bei Patienten, die schlecht beschallbar sind und eine unzureichende Qualität in der zweidimensionalen Bildgebung aufweisen läßt sich der MPI in der Regel ableiten.
- Zur Bestimmung des MPI bedarf es keinerlei geometrischer Annahmen. Deshalb empfiehlt sich der Index besonders bei Vorliegen eines ausgeprägten ventrikulären Remodellings oder bei regionalen Störungen der

Ventrikelfunktion.

- Der MPI ist weitgehend unabhängig von Veränderungen der Herzfrequenz und von Veränderungen der Vorlast. Das gilt zumindest für Veränderungen von Herzfrequenz und Vorlast, wie sie sich in einem klinischen Setting einstellen können.
- Der MPI korreliert mit invasiven Parametern bei pharmakologischen Manipulationen der Kontraktilität und auch bei Beeinflussungen der Kontraktilität, die infolge myokardialer Ischämien auftreten.
- Der MPI korreliert mit der kardiorespiratorischen Belastungstoleranz und kann daher als Parameter für die kardiale Reserve gelten.
- Der MPI ist bei einer Vielzahl verschiedener kardialer Grunderkrankungen mit Erfolg eingesetzt worden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die signifikante Reduktion des MPI um 31,4% die zugrunde liegende Hypothese untermauert, dass eine HTEA positive Effekte auf die globale LV-Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben könnte. Die positiven Effekte der HTEA beruhen dabei maßgeblich auf einer Verbesserung der diastolischen Ventrikelfunktion. Im perioperativen Setting bei kritisch kranken Patienten kann eine HTEA genutzt werden, um eine sympathisch induzierte Vasokonstriktion zu vermeiden.

# 5 Anhang

## 5.1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b>		Seite
1	Chronologischer Studienablauf	11
2	Krankengeschichte, Koronarangiographiebefunde und medikamentöse Anamnese	34
3	Epidurale Dosierung von Bupivacain und Blockadeausbreitung	38
4	Effekte der kardialen Sympathektomie im Überblick	39
5	<i>t</i> -Test MPI vor und nach HTEA	43
6	<i>t</i> -Test LVET vor und nach HTEA	45
7	<i>t</i> -Test ICT vor und nach HTEA	47
8	<i>t</i> -Test IRT vor und nach HTEA	50
9	<i>t</i> -Test HF vor und nach HTEA	54
10	<i>t</i> -Test MAP vor und nach HTEA	56
11	<i>t</i> -Test CPP vor und nach HTEA	58
12	<i>t</i> -Test MPAP vor und nach HTEA	60
13	<i>t</i> -Test ZVD vor und nach HTEA	62
14	<i>t</i> -Test POP vor und nach HTEA	64
15	<i>t</i> -Test PVR vor und nach HTEA	66
16	<i>t</i> -Test SVR vor und nach HTEA	68
17	<i>t</i> -Test SVI vor und nach HTEA	70
18	<i>t</i> -Test CI vor und nach HTEA	72
19	Auswirkungen einer HTEA auf die Funktion des LV	78
<b>Abbildungsverzeichnis</b>		Seite
1	Berechnung des myokardialen Performance Index (Tei-Index)	6
2	Swan-Ganz-Pulmonalarterienkatheter	17
3	Patientenprotokoll	21
4	Kardio-Pulmonaler Status	21
5	Schematische Zeichnung eines Doppler-Intervalls und Berechnung des MPI	28
6	Echokardiographische Originalaufnahme	28
7	Verteilung des MPI bei den Studienpatienten vor und nach HTEA	42
8	Boxplot des MPI vor und nach HTEA	42
9	Gemeinsamer Boxplot LVET, IRT und ICT vor und nach HTEA	43
10	LVET vor und nach HTEA	44
11	ICT vor und nach HTEA	46
12	ICT/LVET vor und nach HTEA	48
13	IRT vor und nach HTEA	49
14	IRT/LVET vor und nach HTEA	51
15	Vp vor und nach HTEA	52
16	HF vor und nach HTEA	53

<b>Abbildungsverzeichnis</b>		Seite
17	Boxplot HF vor und nach HTEA	54
18	MAP vor und nach HTEA	55
19	Boxplot MAP vor und nach HTEA	56
20	CPP vor und nach HTEA	57
21	Boxplot CPP vor und nach HTEA	58
22	MPAP vor und nach HTEA	59
23	Boxplot MPAP vor und nach HTEA	60
24	ZVD vor und nach HTEA	61
25	Boxplot ZVD vor und nach HTEA	62
26	POP vor und nach HTEA	63
27	Boxplot POP vor und nach HTEA	64
28	PVR vor und nach HTEA	65
29	Boxplot PVR vor und nach HTEA	66
30	SVR vor und nach HTEA	67
31	Boxplot SVR vor und nach HTEA	68
32	SVI vor und nach HTEA	69
33	Boxplot SVI vor und nach HTEA	70
34	CI vor und nach HTEA	71
35	Boxplot CI vor und nach HTEA	72
36	Beziehung zwischen MPI und klinischem Schweregrad bei DCM	76
37	Auswirkungen einer HTEA auf den MPI und seine Quotienten	78
38	Veränderung der myokardialen Perfusion nach kardialer Sympathikusblockade	84
 <b>Diagrammverzeichnis</b>		 Seite
1	Korrelation der Veränderungen des CPP und MPI	40

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken danke ich für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster zu erstellen.

Herrn PD Dr. med. Christoph Schmidt danke ich für die Vergabe des Themas und seine engagierte Betreuung beim Erstellen dieser Dissertation.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, da es ohne sie nicht möglich gewesen wäre, diese klinische Studie überhaupt durchzuführen. Sie haben dazu beigetragen, dass eine beachtliche Menge an Daten zusammengetragen werden konnte.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meiner Familie, der diese Doktorarbeit gewidmet ist, danken. Sie haben mit Ihrer Geduld und Beharrlichkeit den Abschluss dieser Dissertation möglich gemacht und mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden.

# Lebenslauf



## 6 Literaturverzeichnis

1. *How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure.* Eur Heart J, 1998. 19 (7) : p. 990-1003.
2. Abd Elrazek, E., N.B. Scott, and A. Vohra, *An epidural scoring scale for arm movements (ESSAM) in patients receiving high thoracic epidural analgesia for coronary artery bypass grafting.* Anaesthesia, 1999. 54 (11) : p. 1104-9.
3. Ama, R., et al., *The effects of load on systolic mitral annular velocity by tissue Doppler imaging.* Anesth Analg, 2004. 99 (2) : p. 332-8, table of contents.
4. Appleton, C.P., *Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue.* J Am Coll Cardiol, 1993. 21 (7) : p. 1697-700.
5. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, *Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study.* J Am Coll Cardiol, 1988. 12 (2) : p. 426-40.
6. Apstein, C.S. and W. Grossman, *Opposite initial effects of supply and demand ischemia on left ventricular diastolic compliance: the ischemia-diastolic paradox.* J Mol Cell Cardiol, 1987. 19 (1) : p. 119-28.
7. Bein, B., et al., *Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery.* Anesth Analg, 2005. 100 (3) : p. 610-6, table of contents.
8. Berendes, E., et al., *Reversible cardiac sympathectomy by high thoracic epidural anesthesia improves regional left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized trial.* Arch Surg, 2003. 138 (12) : p. 1283-90; discussion 1291.
9. Blomberg, S., et al., *Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris.* Eur Heart J, 1989. 10 (5) : p. 437-44.
10. Blomberg, S., et al., *Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease.* Anesthesiology, 1990. 73 (5) : p. 840-7.

11. Blomberg, S., H. Emanuelsson, and S.E. Ricksten, *Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris*. *Anesth Analg*, 1989. 69 (5) : p. 558-62.
12. Bonow, R.O., et al., *Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty*. *Circulation*, 1985. 71 (2) : p. 297-307.
13. Broberg, C.S., et al., *Validation of the myocardial performance index by echocardiography in mice: a noninvasive measure of left ventricular function*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. 16 (8) : p. 814-23.
14. Bruch, C., et al., *Severe aortic valve stenosis with preserved and reduced systolic left ventricular function: diagnostic usefulness of the Tei index*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. 15 (9) : p. 869-76.
15. Brun, P., et al., *Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. 20 (2) : p. 420-32.
16. Burgess, M.I., et al., *Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. 15 (6) : p. 633-9.
17. Castello, R., et al., *Diastolic function in patients undergoing coronary angioplasty: influence of degree of revascularization*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. 15 (7) : p. 1564-9.
18. Cheung, M.M., et al., *The effects of changes in loading conditions and modulation of inotropic state on the myocardial performance index: comparison with conductance catheter measurements*. *Eur Heart J*, 2004. 25 (24) : p. 2238-42.
19. Chilian, W.M., *Functional distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the coronary microcirculation*. *Circulation*, 1991. 84 (5) : p. 2108-22.
20. Chilian, W.M., et al., *Heterogeneous microvascular coronary alpha-adrenergic vasoconstriction*. *Circ Res*, 1989. 64 (2) : p. 376-88.
21. Choong, C.Y., et al., *Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography*. *Circulation*, 1988. 78 (3) : p. 672-83.

22. Dakak, N., et al., *Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1995. 76 (3) : p. 125-30.
23. Derumeaux, G., et al., *Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats*. Circulation, 2002. 105 (13) : p. 1602-8.
24. Djaiani, G.N., et al., *Mitral flow propagation velocity identifies patients with abnormal diastolic function during coronary artery bypass graft surgery*. Anesth Analg, 2002. 95 (3) : p. 524-30, table of contents.
25. Dubois-Rande, J.L., et al., *Comparison of the effects of exercise and cold pressor test on the vasomotor response of normal and atherosclerotic coronary arteries and their relation to the flow-mediated mechanism*. Am J Cardiol, 1995. 76 (7) : p. 467-73.
26. Dujardin, K.S., et al., *Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 1998. 82 (9) : p. 1071-6.
27. Eidem, B.W., et al., *Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease*. Am J Cardiol, 2000. 86 (6) : p. 654-8.
28. Eidem, B.W., et al., *Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly*. J Am Soc Echocardiogr, 1998. 11 (9) : p. 849-56.
29. Eto, G., et al., *Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. 12 (12) : p. 1058-64.
30. Flatley, K.A., D.V. DeFily, and J.X. Thomas, Jr., *Effects of cardiac sympathetic nerve stimulation during adrenergic blockade on infarct size in anesthetized dogs*. J Cardiovasc Pharmacol, 1985. 7 (4) : p. 673-9.
31. Garcia, M.J., et al., *Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. 12 (2) : p. 129-37.

32. Garcia, M.J., et al., *Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation.* J Am Coll Cardiol, 2000. 35 (1) : p. 201-8.
33. Garcia, M.J., J.D. Thomas, and A.L. Klein, *New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function.* J Am Coll Cardiol, 1998. 32 (4) : p. 865-75.
34. Goertz, A.W., et al., *Influence of high thoracic epidural anesthesia on left ventricular contractility assessed using the end-systolic pressure-length relationship.* Acta Anaesthesiol Scand, 1993. 37 (1) : p. 38-44.
35. Gramling-Babb, P., et al., *Treatment of medically and surgically refractory angina pectoris with high thoracic epidural analgesia: initial clinical experience.* Am Heart J, 1997. 133 (6) : p. 648-55.
36. Grossman, W., *Diastolic dysfunction in congestive heart failure.* N Engl J Med, 1991. 325 (22) : p. 1557-64.
37. Grossman, W., *Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium, in Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, Williams & Wilkins.* 1996.
38. Haque, A., et al., *Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index.* J Am Soc Echocardiogr, 2002. 15 (9) : p. 877-83.
39. Harjai, K.J., et al., *The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure.* J Am Soc Echocardiogr, 2002. 15 (9) : p. 864-8.
40. Heusch, G., *Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia.* Circulation, 1990. 81 (1) : p. 1-13.
41. Heusch, G., et al., *alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans.* Circulation, 2000. 101 (6) : p. 689-94.
42. Heusch, G. and A. Deussen, *The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog.* Circ Res, 1983. 53 (1) : p. 8-15.
43. Heusch, G., A. Deussen, and V. Thamer, *Cardiac sympathetic nerve activity and progressive vasoconstriction distal to coronary stenoses: feed-back aggravation of myocardial ischemia.* J Auton Nerv Syst, 1985. 13 (4) : p. 311-26.

44. Ikemba, C.M., et al., *Myocardial performance index with sevoflurane-pancuronium versus fentanyl-midazolam-pancuronium in infants with a functional single ventricle*. *Anesthesiology*, 2004. 101 (6) : p. 1298-305.
45. Jones, C.J., et al., *Endothelium-dependent relaxation competes with alpha 1- and alpha 2-adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation*. *Circulation*, 1993. 87 (4) : p. 1264-74.
46. Kato, M., et al., *Myocardial performance index for assessment of left ventricular outcome in successfully recanalised anterior myocardial infarction*. *Heart*, 2005. 91 (5) : p. 583-8.
47. Kern, M.J., *Appreciating alpha-adrenergic receptors and their role in ischemic left ventricular dysfunction*. *Circulation*, 1999. 99 (4) : p. 468-71.
48. Kirno, K., et al., *Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics*. *Anesth Analg*, 1994. 79 (6) : p. 1075-81.
49. Klassen, G.A., et al., *Effect of acute sympathectomy by epidural anesthesia on the canine coronary circulation*. *Anesthesiology*, 1980. 52 (1) : p. 8-15.
50. Kochs E., K.C., Buzello W., Adams H.A., *Epiduralanästhesie*, in *AINS Band 1, Anästhesologie*, Thieme, Editor. 2001: Stuttgart New York. p. 685-697.
51. Kock, M., et al., *Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease*. *Anesth Analg*, 1990. 71 (6) : p. 625-30.
52. Kumar, A., et al., *Effect of large volume infusion on left ventricular volumes, performance and contractility parameters in normal volunteers*. *Intensive Care Med*, 2004. 30 (7) : p. 1361-9.
53. LaCorte, J.C., et al., *Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. 16 (5) : p. 442-7.
54. Lax, J.A., et al., *Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000. 13 (2) : p. 116-23.

55. Liem, T.H., et al., *Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1992. 6 (2) : p. 162-7.
56. Liem, T.H., et al., *Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 1: Hemodynamic results*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1992. 6 (2) : p. 148-55.
57. Liem, T.H., et al., *Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1992. 6 (2) : p. 156-61.
58. Loick, H.M., et al., *High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting*. Anesth Analg, 1999. 88 (4) : p. 701-9.
59. Lutz, J.T., R. Giebler, and J. Peters, *The 'TEI-index' is preload dependent and can be measured by transoesophageal echocardiography during mechanical ventilation*. Eur J Anaesthesiol, 2003. 20 (11) : p. 872-7.
60. Malliani, A., P.J. Schwartz, and A. Zanchetti, *A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion*. Am J Physiol, 1969. 217 (3) : p. 703-9.
61. Mangano, D.T., et al., *Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group*. N Engl J Med, 1996. 335 (23) : p. 1713-20.
62. Mohrman, D.E. and E.O. Feigl, *Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation*. Circ Res, 1978. 42 (1) : p. 79-86.
63. Moller, J.E., et al., *Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction*. Am Heart J, 2003. 145 (1) : p. 147-53.
64. Moller, J.E., S.H. Poulsen, and K. Egstrup, *Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. 12 (12) : p. 1065-72.

65. Moller, J.E., et al., *Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction*. J Am Soc Echocardiogr, 2001. 14 (4) : p. 249-55.
66. Moller, J.E., et al., *Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study*. J Am Coll Cardiol, 2000. 36 (6) : p. 1841-6.
67. Morgan, E.E., et al., *Validation of echocardiographic methods for assessing left ventricular dysfunction in rats with myocardial infarction*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. 287 (5) : p. H2049-53.
68. Mugerwa, J.A., et al., *The myocardial performance index in patients with aortic stenosis*. Echocardiography, 2002. 19 (4) : p. 267-72.
69. Nabel, E.G., et al., *Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test*. Circulation, 1988. 77 (1) : p. 43-52.
70. Niimi, Y., et al., *Echocardiographic evaluation of global left ventricular function during high thoracic epidural anesthesia*. J Clin Anesth, 1997. 9 (2) : p. 118-24.
71. Nishimura, R.A. and A.J. Tajik, *Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30 (1) : p. 8-18.
72. Nygard, E., et al., *Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease*. Circulation, 2005. 111 (17) : p. 2165-70.
73. O'Connor, C.J. and K.J. Tuman, *Epidural anesthesia and analgesia for coronary artery bypass graft surgery: still forbidden territory?* Anesth Analg, 2001. 93 (3) : p. 523-5.
74. Olausson, K., et al., *Anti-ischemic and anti-anginal effects of thoracic epidural anesthesia versus those of conventional medical therapy in the treatment of severe refractory unstable angina pectoris*. Circulation, 1997. 96 (7) : p. 2178-82.
75. Palecek, T., et al., *Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction*. Eur J Echocardiogr, 2004. 5 (3) : p. 196-204.

76. Papp, A., et al., *Myocardial function and haemodynamics in extensive burn trauma: evaluation by clinical signs, invasive monitoring, echocardiography and cytokine concentrations. A prospective clinical study.* Acta Anaesthesiol Scand, 2003. 47 (10) : p. 1257-63.
77. Pasternack, P.F., et al., *Beta blockade to decrease silent myocardial ischemia during peripheral vascular surgery.* Am J Surg, 1989. 158 (2) : p. 113-6.
78. Poelaert, J., et al., *Estimation of myocardial performance in CABG patients.* Acta Anaesthesiol Scand, 2004. 48 (8) : p. 973-9.
79. Poldermans, D., et al., *The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group.* N Engl J Med, 1999. 341 (24) : p. 1789-94.
80. Poulsen, S.H., et al., *Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction.* Am J Cardiol, 2000. 85 (1) : p. 19-25.
81. Poulsen, S.H., et al., *Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction.* J Am Soc Echocardiogr, 2000. 13 (8) : p. 723-30.
82. Poulsen, S.H., J.C. Nielsen, and H.R. Andersen, *The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index.* J Am Soc Echocardiogr, 2000. 13 (5) : p. 379-84.
83. Riedel, B.J. and I.G. Wright, *Epidural anesthesia in coronary artery bypass grafting surgery.* Curr Opin Cardiol, 1997. 12 (6) : p. 515-21.
84. Rokey, R., et al., *Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography.* Circulation, 1985. 71 (3) : p. 543-50.
85. Rosendorff, C., et al., *Cholesterol potentiates the coronary artery response to norepinephrine in anesthetized and conscious dogs.* Circ Res, 1981. 48 (3) : p. 320-9.
86. Royse, C.F., et al., *The effect of pericardial restraint, atrial pacing, and increased heart rate on left ventricular systolic and diastolic function in patients undergoing cardiac surgery.* Anesth Analg, 2003. 96 (5) : p. 1274-9, table of contents.

87. Saada, M., et al., *Abnormalities in myocardial segmental wall motion during lumbar epidural anesthesia*. *Anesthesiology*, 1989. 71 (1) : p. 26-32.
88. Salehian, O., et al., *Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging*. *Circulation*, 2004. 110 (20) : p. 3229-33.
89. Sato, T., et al., *Cardiorespiratory exercise capacity and its relation to a new Doppler index in children previously treated with anthracycline*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001. 14 (4) : p. 256-63.
90. Schmidt, C., et al., *Evaluation of global left ventricular systolic function, in Transoesophageal echocardiography in anaesthesia, 2nd Edition, BMJ Books*. 2004: p. 47-79.
91. Schmidt, R.F. and G. Thews, *Physiologie des Menschen*. 1997 (Kap. 23.4) : p. 481.
92. Seitelberger, R., et al., *Intracoronary alpha 2-adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dogs during exercise*. *Circ Res*, 1988. 62 (3) : p. 436-42.
93. Slama, M., et al., *Validation of echocardiographic and Doppler indexes of left ventricular relaxation in adult hypertensive and normotensive rats*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. 289 (3) : p. H1131-6.
94. Stenseth, R., et al., *Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. I: Haemodynamic effects*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994. 38 (8) : p. 826-33.
95. Stugaard, M., et al., *Intracavitary filling pattern in the failing left ventricle assessed by color M-mode Doppler echocardiography*. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 24 (3) : p. 663-70.
96. Stugaard, M., et al., *Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischemia, assessment by multigated color m-mode Doppler echocardiography*. *Circulation*, 1993. 88 (6) : p. 2705-13.
97. Tei, C., et al., *Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function*. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996. 9 (6) : p. 838-47.
98. Tei, C., et al., *Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28 (3) : p. 658-64.

99. Tei, C., et al., *New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy.* J Cardiol, 1995. 26 (6) : p. 357-66.
100. Tei, C., et al., *Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements.* J Am Soc Echocardiogr, 1997. 10 (2) : p. 169-78.
101. Tsuchida, H., et al., *Effects of thoracic epidural anesthesia on myocardial pH and metabolism during ischemia.* Acta Anaesthesiol Scand, 1991. 35 (6) : p. 508-12.
102. Unger, F., *Herzerrankungen und Interventionsmöglichkeiten.* 1998 (Kap. 2.2) .
103. Wartier, D.C., P.S. Pagel, and J.R. Kersten, *Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia.* Anesthesiology, 2000. 92 (1) : p. 253-9.
104. Yeo, T.C., et al., *Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension.* Am J Cardiol, 1998. 81 (9) : p. 1157-61.
105. Zanzinger, J., J. Czachurski, and H. Seller, *Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major principle of vasodilation by nitric oxide in vivo.* Circ Res, 1994. 75 (6) : p. 1073-7.
106. Zeiher, A.M., et al., *Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis.* Circulation, 1991. 83 (2) : p. 391-401.