

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. van Aken

Der Einfluss von Naloxon auf die Ausschüttung
von natriuretischen Peptiden während
myokardialen Stunning bei wachen, chronisch
instrumentierten Hunden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Jürgen Witte
aus Münster

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. P. Weber

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. U. Liljenqvist

Tag der mündlichen Prüfung: 01. 10. 2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. van Aken-
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. T. P. Weber
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. U. Liljenqvist

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss von Naloxon auf die Ausschüttung von natriuretischen Peptiden während myokardialen Stunning bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden

Witte, Jürgen

Myokardiales Stunning ist eine regionale postischämische kontraktile Dysfunktion, die nach Wiederherstellung einer normalen myokardialen Perfusion und trotz Fehlen einer irreversiblen Zellschädigung bestehen bleibt. Es konnte gezeigt werden, dass der unspezifische Opioidrezeptorantagonist Naloxon die Erholung der myokardialen Funktion bei myokardialen Stunning durch zentrale Effekte beschleunigt. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Stunning-induzierende Myokardischämien zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von ANP, nicht jedoch von BNP, während der Ischämie und zu Beginn der Reperfusionsphase bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden führen. In dieser Studie wurde der Einfluss von Naloxon auf die Ausschüttung natriuretischer Peptide während der Ischämie und in der Reperfusionsphase nach Stunning-induzierenden Myokardischämien bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden untersucht.

Die Instrumentierungen und die Versuche wurden durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen: 23.0835.1.0 (G 36/98) vom 6.11.1998 bzw. 23.0835.1.0 (G 59/99) vom 30.09.1999) genehmigt. Zehn Foxhounds wurden chirurgisch instrumentiert und erhielten dabei Messsonden, mit deren Hilfe die Herzfrequenz, der linksatriale Druck, der arterielle Blutdruck, der linksventrikuläre Druck, die Blutflussgeschwindigkeit im Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie und die myokardiale Wanddickenfraktion (WDF) aufgezeichnet werden konnten. Ballonokkluder wurden um den RIVA gelegt, um kurzzeitige Ischämien im RIVA-perfundierten Myokardbereich zu induzieren.

Nach einer postoperativen Erholungsphase von mindestens zehn Tagen wurden die Versuche an den Tieren durchgeführt. Bei jedem Hund wurden nach Vorbehandlung mit Naloxon (63 µg/kg KG) eine zehnminütige RIVA-Ischämie induziert. Vor und während der Ischämie und in der Reperfusionsphase bis zur kompletten Erholung der WDF wurden zu definierten Zeitpunkten hämodynamische Werte erfasst. Außerdem wurden Blutproben zur Bestimmung der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide ANP und BNP entnommen. Zusätzlich wurde die regionale myokardiale Perfusion mit Hilfe gefärbter Mikrosphären, die während der Versuche zu definierten Zeitpunkten injiziert wurden, postmortal bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass eine präischämische Gabe von Naloxon den Ischämie-bedingten Anstieg der ANP-Plasmaspiegel nach Stunning-induzierenden Myokardischämien während der Ischämie und in der Reperfusionsphase bis zur kompletten Erholung der WDF verhindert. Die BNP-Spiegel blieben während der Versuche unverändert. Das natriuretische Plasmaprofil erlaubt daher möglicherweise eine verbesserte differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen myokardialen Dysfunktionen bzw. eine verbesserte Überwachung therapeutischer Strategien, die zur Behandlung von myokardialen Stunning eingesetzt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 01. 10. 2003

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Myokardiale Ischämien und myokardiales Stunning	1
1.2 Natriuretische Peptide	6
1.3 Endogene Opioidpeptide und Naloxon	10
1.4 Ziel der Untersuchung	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Instrumentierung	18
2.2 Messverfahren und verwendetes Material	23
2.3 Versuchsprotokoll	30
2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung	33
3 Ergebnisse	34
3.1 ANP- und BNP-Plasmaspiegel	34
3.2 Hämodynamik	38
3.3 Regionale Wanddickenveränderungen	45
3.4 Regionaler myokardialer Blutfluss	47
4 Diskussion	49
4.1 Myokardiales Stunning	49
4.2 Das Versuchsmodell	54
4.3 Der Einfluss von Naloxon auf das myokardiale Stunning	58
4.4 Natriuretische Peptide und myokardiales Stunning	60
4.5 Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	64
Lebenslauf	76
Danksagung	78

1 Einleitung

1.1 Myokardiale Ischämien und myokardiales Stunning

Der Begriff Ischämie bezeichnet einen Zustand mangelnder oder unterbrochener Sauerstoffversorgung eines Organs oder Organteils infolge unzureichender arterieller Durchblutung. Es besteht ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoff- und Nährstoffangebot auf der einen Seite und dem zellulären Energie- und Sauerstoffbedarf auf der anderen Seite. Hierdurch kommt es häufig zu Funktionsstörungen des betroffenen Organs oder Organteils. Bei komplett unterbrochener Versorgung der Zellen entsteht auf Dauer eine Zellnekrose [32].

Myokardiale Ischämien sind in den meisten Fällen assoziiert mit einer Arteriosklerose der herzversorgenden Arterien, einer Koronarsklerose. Durch die ungenügende Sauerstoffversorgung des Myokards kann es zu kontraktile und elektrophysiologischen Funktionsstörungen kommen. Diese äußern sich in unterschiedlichen Krankheitsbildern wie Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder akuten Koronarsyndromen bis hin zum Myokardinfarkt. Bedingt durch die weite Verbreitung der Risikofaktoren, die als ursächlich für die Entstehung einer koronaren Arteriosklerose angesehen werden, wie z. B. Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Störungen des Fettstoffwechsels, stellt die koronare Herzerkrankung epidemiologisch ein bedeutendes medizinisches Problem dar [32]. So wurde im Jahre 2000 laut Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland bei 20,0 % aller Verstorbenen eine ischämische Herzerkrankung als Todesursache festgestellt [82]. Auch bei klinisch asymptomatischen Patienten kann es z. B. im Rahmen chirurgischer Interventionen postoperativ zu myokardialen Ischämien kommen.

In der medizinischen Forschung wurde bis in die siebziger Jahre angenommen, dass funktionell beeinträchtigtes Myokard nach myokardialen Ischämien entweder Ausdruck einer andauernden Ischämie oder einer Infarzierung, d. h. dem Absterben des betroffenen myokardialen Areals ist [72]. Doch 1975 beobachteten HEYNDRICKX et al., nachdem sie 5 bis 15 Minuten dauernde Koronarokklusionen bei wachen, chronisch instrumentier-

ten Hunden erzeugten, nach Beginn der Reperfusion eine andauernde kontraktile Dysfunktion trotz normaler Koronardurchblutung. Nach Wiedereröffnung der Koronararterie, also in der Reperfusionsphase, zeigte sich eine regional beschränkte Dysfunktion des Myokards im Sinne einer verlängerten enddiastolischen und endsystolischen Muskelfaserlänge. Außerdem war eine verringerte Kontraktionsgeschwindigkeit des postischämischen Myokards für mehrere Stunden zu verzeichnen. Diese postischämische myokardiale Kontraktionsstörung blieb bestehen, obwohl das Elektrokardiogramm (EKG) und der regionale koronare Blutfluss innerhalb weniger Minuten wieder auf normale bzw. leicht subnormale Werte zurückkehrten [41].

Später konnte die gleiche Arbeitsgruppe in einem ähnlichen Experiment zeigen, dass nach dem Beginn der Reperfusion die Wanddicke des betroffenen postischämischen Myokards erst in der frühen Diastole ihr Maximum erreichte. Normalerweise ist die Wanddickenzunahme des linken Ventrikels in der Systole am stärksten ausgeprägt. Diese Dyskinesie wurde mit der zuvor erwähnten Verringerung der Kontraktionsgeschwindigkeit erklärt. Daneben war die absolute Wanddicke im Vergleich zu präischämischen Werten im Sinne einer Hypokinesie vermindert. Die beschriebenen Dyskinesien normalisierten sich nach einer Stunde, während die absolute Wanddicke erst nach 24 Stunden auf präischämische Ausgangswerte zurückkehrte. Neben den postischämischen kontraktile Funktionsstörungen war zusätzlich, nach initialer reaktiver Hyperämie, ein bis zu drei Stunden dauernder verringerter transmuraler Blutfluss zu verzeichnen [40].

Dieses Phänomen einer postischämischen regionalen kontraktile Dysfunktion in vitalem Herzmuskel wurde 1982 von BRAUNWALD et al. als myokardiales Stunning bezeichnet (engl. „to stun“ = betäuben) [17]. Im Rahmen der Untersuchung dieses Phänomens wurden mehrere Hypothesen aufgestellt, um dieses Verhalten des Myokards zu erklären. Dabei gelten die in drei dieser Hypothesen genannten Mechanismen als wahrscheinliche Ursachen des myokardialen Stunning [7]:

- **Entstehung von Sauerstoffradikalen (Oxyradikal-Hypothese)**

Reaktive Sauerstoffradikale schädigen durch Lipid- bzw. Proteinoxidation wich-

tige Zellbestandteile. Dazu gehören u. a. das Sarkolemm, die kontraktilen Fasern, Enzyme und Mitochondrien.

- **Kalzium-Hypothese**

Im Moment der Reperfusion kommt es zu kurzzeitigem, massivem Kalziumeinstrom, der Zellorganellen schädigt (Calcium overload). Daneben kann auch eine verringerte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium ursächlich sein.

- **Entkopplung von Exzitation und Kontraktion durch Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums**

Eine Reduktion der Aktivität der Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase führt zu geringerem Kalziumgehalt des sarkoplasmatischen Retikulum. Dadurch wird in der Systole weniger Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt. Da Kalzium zur Aktivierung der kontraktilen Proteine notwendig ist, wird somit eine geringere Anzahl an kontraktilen Proteinen aktiviert.

Weitere Hypothesen postulieren u. a. eine gestörte Produktion energiereicher Phosphate der Mitochondrien, eine Störung der sympathischen Erregbarkeit oder eine Beschädigung der extrazellulären Kollagenmatrix. Es ist jedoch zu beachten, dass keine dieser Hypothesen ausreicht, um das Geschehen allein und umfassend zu erklären. Myokardiales Stunning ist ein multifaktorieller Prozess, der verschiedene pathogenetische Mechanismen umfasst [7].

Es gibt viele Situationen, in denen vorübergehende myokardiale Ischämien und auch Stunning entstehen können, z. B. bei instabiler Angina pectoris, beim akuten Myokardinfarkt mit früher Reperfusion, bei einer durch Belastung induzierten Ischämie, bei Herztransplantationen und nach interventionellen kardiologischen Maßnahmen wie beispielsweise der perkutanen transluminalen Coronarangioplastie (PTCA) [3, 53]. Klinisch ist die Diagnose aber nur schwer zu stellen, da es keine genaue Methode gibt, die myokardiales Stunning erfasst und die exakte Differenzierung von anderen myokardialen kontraktilen Dysfunktionen erlaubt. Viele Einflussfaktoren, wie beispielsweise positiv oder negativ

inotrop wirkende Medikamente, haben Einfluss auf die postischämische Funktion und erschweren dadurch die eindeutige Differenzierung zwischen myokardialen Stunning und dem sogenannten „hibernating myocardium“, welches ebenfalls eine Form kontraktile Dysfunktion vitalen Herzmuskelgewebes ist, die sich aber grundlegend von myokardialen Stunning unterscheidet [8, 10, 61].

Der Begriff Hibernation (engl. für „Winterschlaf“) wurde erstmals 1985 von S. H. RAHIMTOOLA benutzt und bezeichnet einen dauerhaften Zustand kontraktile Dysfunktion bei Patienten mit chronischen koronaren Durchblutungsstörungen [71]. Es wurde erstmals bei Patienten nach chirurgischer Revaskularisationstherapie, d. h. Bypassimplantation beobachtet, die postoperativ eine Normalisierung der Funktion des Myokards zeigten [34, 71]. Daher handelt es sich wahrscheinlich um einen Mechanismus des Herzens, sich dem reduzierten koronaren Blutfluss und damit vermindertem Sauerstoff- und Nährstoffangebot durch eine reaktive Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Senkung der Kontraktionskraft anzupassen. Damit wird die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Gleichgewicht gehalten und eine Myokardnekrose vermieden. Hibernation verhindert allerdings nicht das Auftreten von pektanginösen Beschwerden unter körperlicher Belastung, da der dann wieder erhöhte Sauerstoffbedarf des Myokards nicht mehr kompensiert werden kann [71, 72]. Andere Autoren deuteten die Entstehung einiger Arten von Herzinsuffizienz oder dilatativer Kardiomyopathie (DCM) als Manifestation einer koronaren Herzkrankheit mit Hibernation als zugrunde liegendem Pathomechanismus [2, 79].

Bei den Phänomenen Stunning und Hibernation handelt es sich also um zwei Formen kontraktile Dysfunktion, deren Unterschied darin liegt, dass im Falle des „hibernating myocardium“ weiterhin eine koronare Hypoperfusion fortbesteht, während Stunning das Verhalten des Myokards nach Wiederherstellung einer normalen bis reaktiv supranormalen Perfusion beschreibt [17, 71].

Die unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen dieser Phänomene erklären die unterschiedlichen therapeutischen Optionen, vorausgesetzt, die genaue Diagnose kann ge-

stellt werden. Da die koronare Durchblutung beim myokardialen Stunning nicht eingeschränkt ist, wird es symptomatisch therapiert, d. h. die eingetretene Hypotension wird behandelt. Dieses gelingt effizient durch eine bedarfsadaptierte Volumentherapie. Erst wenn unter normovolämen Bedingungen kein ausreichender arterieller Blutdruck erzeugt werden kann, sollten Katecholamine eingesetzt werden. Dieser Einsatz sollte allerdings möglichst zurückhaltend sein, da diese Substanzen den Sauerstoffbedarf des Herzens weiter erhöhen. Hibernation wird im Gegensatz zum Stunning nicht symptomatisch, sondern ursächlich durch die Wiederherstellung der koronaren Perfusion therapiert. Hierzu stehen als Therapie der Wahl interventionelle kardiologische Therapiemaßnahmen zur Verfügung wie z. B. die PTCA, gegebenenfalls kombiniert mit Implantation eines Stents, d. h. eines Drahtgeflechts, welches das Gefäß dauerhaft offen hält, und in zweiter Linie die operative Revaskularisation. Aufgrund der unterschiedlichen, teilweise gegensätzlichen Therapie dieser beiden Phänomene wird klar, wie wichtig eine genaue diagnostische Trennung zwischen Stunning und Hibernation ist [8].

1.2 Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide bilden eine Familie von Hormonen, die über ähnlichen Aufbau und ähnliche Wirkung verfügen. Es handelt sich um Polypeptide unterschiedlicher Länge, die als strukturelle Gemeinsamkeit einen Ring aus 17 Aminosäuren besitzen, der bei allen Mitgliedern dieser Familie vorkommt. Strukturelle Unterschiede der natriuretischen Peptide bestehen vor allem in der Länge und Zusammensetzung der amino- und carboxyterminalen Enden.

Als erstes wurde in den frühen 80er Jahren das atriale natriuretische Peptid (ANP) entdeckt [26]. Es ist ein Polypeptid mit einer Länge von 28 Aminosäuren, welches in verschiedenen Organen des Körpers nachweisbar ist. In höchster Konzentration findet man das ANP in den Muskelzellen der Herzvorhöfe. Ein weiteres Mitglied dieser Familie ist das Brain Natriuretic Peptide (BNP), ein Polypeptid aus 32 Aminosäuren, welches zuerst aus Hirngewebe von Schweinen isoliert wurde [84]. Später zeigte sich, dass die höchsten Konzentrationen nicht im Hirngewebe, sondern im ventrikulären Myokard zu finden sind. Das C-Type Natriuretic Peptide (CNP) gehört ebenfalls zur Gruppe der natriuretischen Peptide [85]. Es wird hauptsächlich in Endothelzellen zerebraler Gefäße synthetisiert und ist nur in niedrigen Konzentrationen in kardialem Gewebe nachweisbar [83].

Die natriuretischen Peptide binden an spezifische Rezeptoren in der Zellmembran. Die natriuretic peptide receptors (NPR) sind Transmembranproteine, die über eine extrazelluläre peptidbindende und eine intrazelluläre Proteinkinase-ähnliche Domäne verfügen. Die intrazelluläre Domäne vermittelt die Signalübertragung mit zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) als „second messenger“. Es existieren drei unterschiedliche Typen des Rezeptors (NPR-A, NPR-B, NPR-C), die über unterschiedliche Affinität zu den einzelnen natriuretischen Peptiden verfügen, welche sich jedoch nicht in der Namensgebung widerspiegelt [83, 95].

ANP und BNP werden freigesetzt bei erhöhter Druck- und Volumenbelastung des Herzens. Sie regulieren damit, neben anderen körpereigenen Regelmechanismen, das zirkulierende Blutvolumen. Bereits unter physiologischen Bedingungen führt eine vermehrte

mechanische Belastung und passive Dehnung der Herzmuskelzellen zu einer vermehrten ANP- und BNP-Sekretion. Bei Mehrarbeit des Herzens durch eine außergewöhnliche Druck- und Volumenbelastung wird die Ausschüttung der natriuretischen Peptide weiter erhöht. Das Myokard wird damit durch zwei Mechanismen entlastet. Einerseits führen die natriuretischen Peptide zu einer erhöhten Diurese, wodurch das zirkulierende Blutvolumen reduziert wird. Andererseits wird die Vor- und Nachlast des Herzens durch Vasodilatation verringert. Damit wird der erhöhte Energie- und Sauerstoffbedarf des druck- und volumenbelasteten Myokards korrigiert [83, 95].

Der Einfluss der natriuretischen Peptide ist an folgenden Stellen des Organismus nachgewiesen worden:

- Steigerung der Natrium- und Wasserausscheidung durch Inhibition der Natrium-Rückresorption in den Sammelrohren der Niere
- Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Hemmung der Sekretion von Renin und Aldosteron sowie Antagonismus der Wirkung von Angiotensin II
- Vasodilatation von Arterien und Venen
- Inhibition der sympathischen Aktivität
- Inhibition des Wachstums der vaskulären Endothel- und Muskelzellen

Im Gegensatz dazu wird die Sekretion von CNP aus vaskulären Endothelzellen nicht durch eine Druck- und Volumenbelastung des Herzens ausgelöst. Die Plasmakonzentration ist zudem sehr gering, man geht deshalb bei den Effekten dieser Substanz von einer parakrinen Wirkung aus. Die Freisetzung von CNP führt zu Vasodilatation und Hemmung des vaskulären Zellwachstums, die diuretische Potenz ist gering [83, 95].

Viele kardiale Erkrankungen wie manifeste Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder der Myokardinfarkt gehen mit einer gesteigerten Aktivierung verschiedener neuroendokriner Systeme einher. Bei diesen Krankheitsbildern wird besonders der Sympathikotonus zur

Steigerung eines meist eingeschränkten Herzzeitvolumens erhöht. Ebenso ist meist auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Dies bewirkt eine periphere arterielle Vasokonstriktion sowie eine Natrium- und Wasserretention. Damit wird einerseits die Nachlast erhöht und andererseits das zirkulierende Blutvolumen gesteigert, mit dem Ziel, einen adäquaten Blutdruck aufrecht zu erhalten. Die natriuretischen Peptide wirken dieser Steigerung der Nachlast und der Erhöhung des zirkulierenden Blutvolumens ausgleichend entgegen. Dadurch wird eine kardiale Dekompensation vermindert, eventuell sogar verhindert [32, 83].

Daneben besteht auch die Möglichkeit, durch die Bestimmung der natriuretischen Peptide im Blut von Patienten bestimmte Konstellationen mit in differentialdiagnostische Erwägungen zu integrieren. Der diagnostische Nutzen besteht darin, dass erhöhte BNP-Plasmaspiegel nur bei solchen Patienten zu finden sind, bei denen auch ein myokardialer Zellschaden vorliegt. Dies ist mehr oder minder unabhängig von den gleichzeitig vorliegenden ANP-Plasmaspiegeln, denn diese können auch dauerhaft reaktiv im Plasma erhöht sein, ohne dass ein myokardialer Zellschaden vorliegt. So wurden bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris, bei denen auch gleichzeitig ein myokardialer Zellschaden vorlag, erhöhte BNP-Plasmaspiegel nachgewiesen. Es konnte zudem ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen der Höhe der BNP-Plasmaspiegel und der linksventrikulären Restfunktion bei Patienten nach akuten Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Durch die Bestimmung von BNP-Plasmaspiegeln ist somit eine Risikoeinschätzung bezüglich des Langzeitüberlebens von solchen Patienten möglich [64]. SUMIDA et al. zeigten ebenfalls eine Beziehung zwischen der Sekretion von ANP und BNP und dem Grad der linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit stattgehabten Myokardinfarkten; zusätzlich wiesen sie eine, verglichen mit einem normalen Myokardareal, erhöhte BNP-Sekretion aus der Infarktregion nach [86].

Bei Patienten mit einem Myokardinfarkt sind aber nicht nur die BNP-Plasmaspiegel erhöht, sondern auch die ANP-Plasmaspiegel. Dieser ANP-Anstieg ist vor allem als Ausdruck der hämodynamischen Instabilität in der Frühphase eines Myokardinfarktes zu

werten. So wurde in der CONSENSUS-II-Studie ein Zusammenhang zwischen erhöhten ANP-Plasmaspiegeln und dem Überleben von Patienten nach einem Myokardinfarkt bzw. mit Herzversagen gefunden. Die Höhe der ANP-Plasmaspiegel war dabei korreliert mit einer erhöhten Mortalität dieser Patienten. Diese Korrelation war stärker ausgeprägt als die Korrelation bei den ebenfalls untersuchten Markern Adrenalin und Noradrenalin [65].

Das neurohumorale Profil unter myokardialen Stunning ist bereits in früheren Untersuchungen in wachen, chronisch instrumentierten Hunden bestimmt worden. Dabei wurde erwartungsgemäß zwar ein reaktiver Anstieg der ANP-Plasmakonzentrationen gefunden, nicht aber ein Anstieg der BNP-Spiegel. Eine Koronarschämie, die myokardiales Stunning induziert, führt nicht zu einem Zelluntergang. Ein Anstieg des BNP wäre daher auch nicht zu erwarten gewesen. Myokardiales Stunning bewirkt ein typisches Plasmaprofil natriuretischer Peptide, wodurch möglicherweise die Differentialdiagnostik reversibler myokardialer kontraktile Dysfunktionen verbessert werden kann [83, 92].

1.3 Endogene Opioidpeptide und Naloxon

Die endogenen Opioidpeptide (EOP) sind eine Gruppe von körpereigenen Substanzen, die als endogene Liganden der Opioidrezeptoren anzusehen sind. Sie müssen als solche definitionsgemäß von den von außen zugeführten, synthetischen Opiaten abgegrenzt werden. EOP bilden zusammen mit den Opioidrezeptoren einen Regulationsmechanismus, der in der Entwicklungsgeschichte eine Bedeutung im Überlebenskampf hatte. Ihre Freisetzung erfolgt in Belastungssituationen des Organismus, beispielsweise bei Flucht- oder Kampfreaktionen, gemeinsam mit einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Sie unterdrücken starke Schmerzen und führen zur Aktivierung einer Art „Notprogramm“. Dabei entsteht eine Kreislaufzentralisation in Kombination mit einer zentral vermittelten Kardiodepression und ein Schutz des Körpers vor den Reaktionen des protektiven Systems. Hierbei handelt es sich um ein System, das in Belastungssituationen aktiviert wird und Reaktionen wie Schmerzen, Angst, Tachykardie, Hypertension, Hyperthermie, Mydriasis, Husten, Hyperventilation und Stuhl- und Harndrang erzeugt. Tritt nun eine Situation ein, in der diese eigentlich protektiven Körperreaktionen für das Überleben des Organismus hinderlich sind, kommt es zur vermehrten Ausschüttung von EOP, die diese Reaktionen blockieren und so Flucht- und Kampfhandlungen ermöglichen. Diese ursprünglich protektive Wirkung der EOP zur kurzfristigen „Krisenintervention“ kann sich allerdings auch nachteilig auf ein bereits vorgeschädigtes Organ, wie beispielsweise durch koronare Ischämien geschädigtes Myokard, auswirken.

Zu den EOP gehören das β -Endorphin, die Dynorphine, Methionin- und Leucin-Enkephalin (Met- bzw. Leu-Enkephalin) sowie die in neuerer Zeit entdeckten Endomorphine [100] und Nociceptin [58]. Sie sind an vielen Stellen des Organismus nachgewiesen worden, so z. B. in Teilen des Gehirns wie der Hypophyse, dem Hypothalamus, dem zentralen Höhlengrau, dem limbischen System, den sympathischen Ganglien sowie in Teilen des Rückenmarks, aber auch in inneren Organen wie Herz, Nebennieren und dem Gastrointestinaltrakt. Alle EOP werden aus Vorstufen durch enzymatische Spaltung gebildet. β -Endorphin entsteht im Hypothalamus und in der Hypophyse aus Proopiomelanocortin

(POMC), einer gemeinsamen Vorstufe mit dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH). Die Enkephaline entstehen aus Präproenkephalin A; die Dynorphine werden aus Präproenkephalin B gebildet [5, 59, 80].

Die Wirkungen der EOP sowie der klinisch angewendeten synthetischen Opiate werden über verschiedene Rezeptortypen vermittelt. Diese verfügen über eine unterschiedliche Verteilung im zentralen Nervensystem, hier besonders konzentriert im Hypothalamus. Sie sind jedoch auch auf peripheren Nerven sowie inneren Organen zu finden. Bislang wurden fünf verschiedene Rezeptortypen identifiziert: δ -, ϵ -, κ -, μ - und σ -Rezeptoren. Klinisch relevant und dementsprechend gut erforscht sind die δ -, κ - und μ -Rezeptoren, von denen bereits mehrere Subtypen identifiziert wurden [27, 59].

Die Substanzen, die mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten, unterscheiden sich in Affinität und Spezifität zu den einzelnen Rezeptortypen sowie in den intrinsischen Wirkungen, die sie an den Rezeptoren entfalten. Es gibt sowohl reine Agonisten und reine Antagonisten als auch Substanzen, die gleichzeitig einige Rezeptortypen blockieren und andere aktivieren. Bei den EOP lässt sich für die einzelnen Substanzen eine gesteigerte Affinität zu einzelnen Rezeptortypen nachweisen, was jedoch keineswegs bedeutet, dass sie ausschließlich mit diesem interagieren. Das β -Endorphin und das Met-Enkephalin binden bevorzugt am μ -Rezeptor, die Dynorphine am κ -Rezeptor und das Leu-Enkephalin am δ -Rezeptor [27].

Die wichtige Rolle der EOP ist u. a. mit Hilfe des unspezifischen Opioidrezeptorantagonisten Naloxon nachgewiesen worden. Naloxon ist ein Antagonist an allen Rezeptortypen, ohne eine agonistische Wirkung zu besitzen. Es konkurriert mit Opioiden um Bindungsstellen an den Opioidrezeptoren und hebt so durch kompetitive Hemmung die Wirkung aller Opioide auf. Hierbei ist anzumerken, dass es eine höhere Affinität zum μ -Rezeptor als zu anderen Rezeptortypen besitzt [27]. Typischerweise wird Naloxon in der Klinik zur Aufhebung der Nebenwirkungen synthetischer Opiate wie Atemdepression und Bewusstseinseintrübung eingesetzt [59].

In vielen Studien konnte der Nachweis erbracht werden, dass Naloxon eine Verbesse-

rung der Hämodynamik bei verschiedenen kardiovaskulären Krankheitsbildern bewirkt. EOP werden bei Erkrankungen wie beispielsweise einer manifesten Herzinsuffizienz [48], verschiedenen Schockformen [42, 43, 45] oder einem Myokardinfarkt [62, 66] verstärkt ausgeschüttet. Dies konnte nicht nur im tierexperimentellen Ansatz, sondern auch beim Menschen nachgewiesen werden. So wurden erhöhte Plasmaspiegel von β -Endorphin bei Patienten mit Myokardinfarkt gefunden [21]. Bei Patienten nach einer PTCA aufgrund signifikanter Koronarstenosen wurden im Koronarsinus ebenfalls erhöhte β -Endorphin-Plasmaspiegel gemessen [67]. Zusätzlich ließen sich in verschiedenen Studien schädliche Wirkungen der EOP auf das Myokard feststellen. So wurde eine Verminderung der Kontraktilität von isolierten kardialen Myozyten [90] unter Opioidenfluss beobachtet; ebenfalls unter Opioidwirkung wurde eine Verminderung der positiv inotropen Antwort von isolierten kardialen Myozyten auf β -adrenerge Stimulation gesehen [99].

Naloxon hemmt die Wirkung aller EOP, unter anderem auch die negativ inotrope Wirkung. Damit erklärt sich der durch Naloxongabe induzierte positive Effekt auf die Hämodynamik. WU et al. beobachteten beispielsweise bei Ratten, denen in einem Akutversuch eine koronararterielle Ligatur angelegt wurde, nach Vorbehandlung mit Dynorphin vermehrt auftretende Arrhythmien, Bradykardien und hypotensive Phasen. Nach Vorbehandlung mit Naloxon traten diese nicht auf [98]. Ein stereospezifischer, schützender Effekt von Naloxon wurde bei myokardialen Ischämien festgestellt. Die Gabe von Naloxon führte hier zu Verbesserung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks, während die isolierte Gabe des (+)-Isomer von Naloxon keine solche Wirkung hatte [22]. Auch ein positiver Effekt auf die myokardiale Kontraktilität [19] und eine Beendigung der aufgetretenen Arrhythmien bei myokardialen Ischämien bei Ratten [63] wurde beobachtet. HOLADAY et al. testeten bei Ratten den Einfluss von Naloxon bei verschiedenen, künstlich erzeugten Schockformen. So wurde im septischen Schock, ausgelöst durch eine Endotoxininjektion, eine Anhebung des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Naloxongaben beobachtet [43]. Auch im spinalen Schock gelang dieser Nachweis. Zusätzlich wurde beobachtet, dass Naloxon in dieser Situation ein Auskühlen und eine Hypoventilation der Tiere ver-

hinderte [44]. Die beschriebenen Effekte sind vorwiegend zentral vermittelt. Dies konnte durch intraventrikuläre Naloxonapplikation, d. h. durch direkte Applikation von Naloxon in das zentrale Nervensystem nachgewiesen werden. Zentrale Effekte von Naloxon und damit auch zentral vermittelte Effekte der EOP sind auch in anderen Spezies beschrieben worden. SAKAMOTO et al. zeigten bei wachen, chronisch instrumentierten, herzinsuffizienten Hunden, dass Naloxon den mittleren arteriellen Blutdruck, das Herzzeitvolumen und die linksventrikuläre Auswurfraction steigert. Diese positiven Effekte waren nach Gabe des nicht-liquorgängigen Naloxonmethylbromid nicht nachweisbar [75].

Die rezeptorvermittelten Wirkungen der EOP auf das Herz-Kreislaufsystem sind nur ansatzweise bekannt. Es ist aber gelungen, einige rezeptorspezifische Wirkungen auf das Myokard nachzuweisen. Die Untersuchungen sind allerdings in sehr unterschiedlichen experimentellen Versuchsansätzen durchgeführt worden. So sind in den Studien Organpräparate, Akutversuche an Tieren und selten chronisch instrumentierte Tiere zum Einsatz gekommen. Da das vegetative Nervensystem im Rahmen einer permanenten Interaktion zwischen den beiden Systemen einen entscheidenden Einfluss auf das endogene Opioidsystem ausübt, sind die Ergebnisse dieser Studien nicht zwangsläufig miteinander vergleichbar. Dies erklärt die teilweise unterschiedlichen Schlussfolgerungen. In der medizinischen Forschung sind vor allem die klinisch relevanten Opioidrezeptortypen δ , κ und μ untersucht worden. Folgende Effekte sind u. a. in kardialer Hinsicht nachgewiesen worden:

μ -Rezeptoren: Bei Untersuchungen an Ratten konnte gezeigt werden, dass auf dem ausgewachsenen Herzen keine μ -Rezeptoren vorhanden sind. Opiate oder Opioide können somit über μ -Rezeptoren keine negativ inotropen Wirkungen auf die Myokardzelle ausüben. Das Fehlen dieses Rezeptortyps konnte nicht nur durch ZIMLICHMAN et al. [102] nachgewiesen, sondern auch durch andere Autoren bestätigt werden. So wiesen VENTURA et al. an Myokardzellpräparaten einer Ratte mit Hilfe eines spezifischen μ -Agonisten (DAGO) nach, dass keine spezifischen Bindungsstellen für diesen Rezeptor

auf dem Myokard vorhanden sind [89]. WITTERT et al. bestätigten diesen Sachverhalt anhand molekulargenetischer Untersuchungen bei Ratten [96]. Dieses Fehlen erklärt die Wirkungen von μ -Rezeptoragonisten auf das Herz-Kreislaufsystem. CHAMPION et al. beobachteten bei Ratten nach Gabe von Endomorphin 1 und 2 als selektiven Liganden des μ -Rezeptors eine Reduktion des Herzzeitvolumens, des peripheren Widerstandes und arterielle Hypotension [20, 25]. Diese Wirkungen sind als zentral vermittelte Effekte zu verstehen. μ -Rezeptoragonisten reduzieren den Sympathikotonus, d. h. die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin. Sie senken damit die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen und gleichzeitig den peripheren Widerstand. Die Sympathikolyse erklärt auch die Beobachtungen, die LISHMANOV et al. machten. Sie zeigten bei Ratten, bei denen ein Infarkt erzeugt wurde, nach Gabe eines selektiven μ -Rezeptoragonisten eine Erhöhung der ventrikulären Flimmerschwelle und damit eine antiarrhythmische Wirkung [56]. Dies demonstriert den permanenten Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Herz-Kreislaufsystem. Dadurch wird auch die Notwendigkeit deutlich, Studien an einem intakten Organismus durchzuführen, um solche Einflüsse zu berücksichtigen.

δ -Rezeptoren: Die Effekte der μ -Agonisten sind zum größten Teil indirekt durch die sympathikolytischen Effekte zu erklären und nicht durch ihre Rezeptorwirkungen. Im Gegensatz dazu können durch δ -Rezeptoren direkte Effekte vermittelt werden, da sie auf dem Myokard zu finden sind. MAYFIELD et al. entdeckten, dass δ_1 -Agonisten die Toleranz von Geweben auf Hypoxien bei Mäusen verbessern [57]. BOLLING et al. wiesen diese gesteigerte Hypoxietoleranz bei isolierten Kaninchenherzen nach [16]. SCHULTZ et al. gelang dies bei akut instrumentierten Ratten. Die Gabe eines spezifischen δ -Rezeptoragonisten führte hier zu einer Verkleinerung der Infarktgröße nach Koronarokklusionen. Ebenfalls bei akut instrumentierten Ratten zeigten sie, dass das sogenannte „ischemic preconditioning“ durch δ -Rezeptoren, aber nicht durch μ - und κ -Rezeptoren vermittelt wird. Das „ischemic preconditioning“ ist ein Phänomen, welches zu einer besseren Tolerierung einer längeren Ischämie führt. Dabei werden kurze Ischämie- und Reperfusion-

onsphasen induziert und dadurch die Ischämietoleranz des Myokards verbessert [76, 77].

κ-Rezeptoren: Aufgrund der aktuell verfügbaren Literatur scheinen die über den κ-Rezeptor vermittelten Wirkungen auf das Myokard überwiegend schädlich zu sein. So zeigten WONG et al., dass selektive Agonisten an diesem Rezeptortyp an isolierten Rattenherzen arrhythmogene Wirkungen besitzen bzw. dass durch eine selektive Blockade der κ-Rezeptoren antiarrhythmische Wirkungen induziert werden [97]. AITCHISON et al. wiesen, ebenfalls an isolierten Rattenherzen, eine Vergrößerung der Infarktgröße nach Gabe eines κ-Agonisten und Induktion einer 35 Minuten dauernden Ischämie nach [1]. LEE et al. beobachteten bei Ratten, bei denen in einem Akutversuch die linke Koronararterie unterbunden wurde, nach Gabe des spezifischen κ-Agonisten U50,488H eine Potenzierung der aufgetretenen Arrhythmien, Bradykardien und hypotensive Phasen [55]. Es ist daher wahrscheinlich, dass über den κ-Rezeptor direkt negativ inotrope Wirkungen auf das Myokard vermittelt werden.

Der Zusammenhang zwischen Opioiden und myokardialen Stunning ist bisher erst in wenigen Arbeiten untersucht worden. KATO et al. konnten an präparierten Rattenherzen eine Größenreduktion eines Myokardinfarktes nach Gabe des μ-Rezeptoragonisten Fentanyl nachweisen, Stunning blieb in einem weiteren Versuch jedoch unverändert [52]. Eine Erklärung für diese Ergebnisse wurde nicht gefunden, wobei erneut anzumerken ist, dass es sich hierbei um Untersuchungen an isolierten Herzen mit den schon genannten modellspezifischen Interpretationsschwächen handelt. Aussagen über die komplexen Interaktionen zwischen Herz, Kreislauf und den zentralen und humoralen Regulationsmechanismen sind in intakten, chronisch instrumentierten Tieren valide nachzuvollziehen. Durch die chronische Instrumentierung werden diese Einwirkungen, die die experimentellen hämodynamischen Befunde sowie die Aktivierung des endogenen Opioidsystems maßgeblich beeinflussen, zusätzlich erfasst.

WEBER et al. zeigten an chronisch instrumentierten Hunden, dass Naloxon Stunning durch zentrale Effekte günstig beeinflusst. Naloxonmethiodid, welches nicht die Blut-

Hirn-Schranke überschreitet, hatte in dieser Studie keine Wirkung auf myokardiales Stunning, während die Gabe von Naloxon eine schnellere Erholung der linksventrikulären Funktion zur Folge hatte [93]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte das typische natriuretische Plasmaprofil, welches unter myokardialem Stunning im chronisch instrumentierten Hund zu erwarten ist, beschreiben [92]. Ob dieser Anstieg des atrialen natriuretischen Peptids durch Naloxon verhindert werden kann, soll in dieser Arbeit am Versuchsmodell der chronisch instrumentierten Hunde untersucht werden.

1.4 Ziel der Untersuchung

Mit der vorgelegten Arbeit soll folgende Hypothese experimentell überprüft werden:

Der Anstieg des Atrialen Natriuretischen Peptids (ANP) als Bestandteil des neurohumoralen Profils während Stunning-induzierender Myokardischämien bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden kann durch den unspezifischen Opioidrezeptorantagonisten Naloxon verhindert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Instrumentierung

Die im Folgenden dargestellte Instrumentierung und die tierexperimentellen Untersuchungen sind durch die zuständige Bezirksregierung Münster genehmigt worden (Aktenzeichen: 23.0835.1.0 (G 36/98) vom 6.11.1998 bzw. 23.0835.1.0 (G 59/99) vom 30.09.1999). Für die Versuche wurden insgesamt zehn Hunde der Rasse „Foxhounds“ beiderlei Geschlechts im Alter von 11 bis 13 Monaten und mit einem Körpergewicht zwischen 23 und 32 kg operativ instrumentiert. Bei jedem Hund wurde in gleicher Weise vorgegangen: Nach Nahrungskarenz von mindestens zehn Stunden wurde das Tier zur Erleichterung der Narkoseeinleitung am Morgen der Instrumentierung mit einer intramuskulären Injektion von 15 mg Piritramid (Dipidolor®; Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und 5 mg pro kg Körpergewicht S-Ketamin (Ketanest® S; Parke-Davis GmbH, Berlin) prämediziert. Als die Wirkung dieser Medikamente ausreichend eingetreten war, wurde nach dem Legen einer peripheren Venenverweilkanüle (Insyte-W™; Becton Dickinson Vascular Access, Utah, USA) in die Vena Saphena die Allgemeinanästhesie mit einer intravenösen Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht Propofol (Disoprivan® 1 %; Glaxo Smith Kline GmbH) und 0,4 mg Fentanyl (Fentanyl®-Janssen; Janssen-Cilag GmbH, Neuss) eingeleitet.

Bei ausreichender Narkosetiefe wurde das Tier oral endotracheal intubiert und an einen Respirator (AV1; Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck) zur Beatmung angeschlossen. Die Anästhesie konnte dann durch inhalative Gabe des volatilen Anästhetikums Isofluran (Forene®; Abbott GmbH, Wiesbaden) in einem Sauerstoff-/Luftgemisch mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) von 35 % aufrecht erhalten werden. Die Beatmungsparameter wurden so eingestellt, dass ein alveolärer Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO_2) von 35-40 mmHg und ein alveolärer Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) von 90-120 mmHg resultierte. Die Analgesie wurde durch intermittierende bedarfsadaptierte intravenöse Applikation von Fentanyl (Fentanyl®-Janssen; Janssen-Cilag GmbH, Neuss) gewährleistet. Um eine Auskühlung während der Operation zu verhindern wurde das Tier

auf dem Operationstisch auf einer elektrischen Heizmatte gelagert; die Körpertemperatur wurde zusätzlich mit einer rektalen Temperatursonde überwacht.

Intraoperativ wurde eine antibiotische Prophylaxe durch einmalige Gabe von 30 mg pro kg Körpergewicht Cefamandol (Mandokef[®], Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) durchgeführt. Blutverluste und Flüssigkeitsverlust über eröffnete Schleimhäute wurden über die ganze Dauer der Instrumentierung durch Infusion von isotoner Natriumchloridlösung (Isotone Kochsalzlösung 0,9 % Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) bzw. Ringer-Laktat-Lösung (Ringer Laktat Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) ersetzt.

Die eigentliche Instrumentierung wurde jeweils nach folgendem Schema unter aseptischen Bedingungen durchgeführt: Zunächst wurde, nach Rasur und sterilem Abdecken, ein operativer Zugang durch eine Thorakotomie im fünften Interkostalraum links geschaffen. Nach Freilegung des Herzens und der Aorta erfolgte die Implantation eines 18 Gauge Tygon[®]-Katheters (Norton Performance Plastics, Arkon, Ohio, USA) über eine Stichinzision in die partiell tangential ausgeklemmte Aorta descendens zur invasiven Blutdruckmessung und späteren arteriellen Blutentnahme. Der Katheter wurde mit einer vorher angelegten Tabaksbeutelnaht fixiert. Anschließend wurde das Perikard eröffnet und, nach Durchstechung des linksventrikulären Myokards mit einer 20 Gauge Kanüle, im Bereich der Herzspitze ein Mikromanometer (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) eingenäht. Hiermit wurde später, während der Versuchsdurchführung, der linksventrikuläre Druck (LVP) und die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt) gemessen.

Nach Präparation einer geeigneten Stelle aus dem epikardialen Fett- und Bindegewebe wurde, zur Messung des koronaren Blutflusses, eine mit 20 MHz gepulste Dopplersonde (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) um den Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra (= Left anterior descending artery, LAD) gelegt und fixiert. Proximal dieser Sonde und vor dem Abgang des ersten Diagonalastes (Ramus diagonalis) wurde ein pneumatischer Ballonokkluder (dimed medical engineering SA, Antwerpen, Belgien) um die LAD gelegt, um kurze ischämische Episoden im nach-

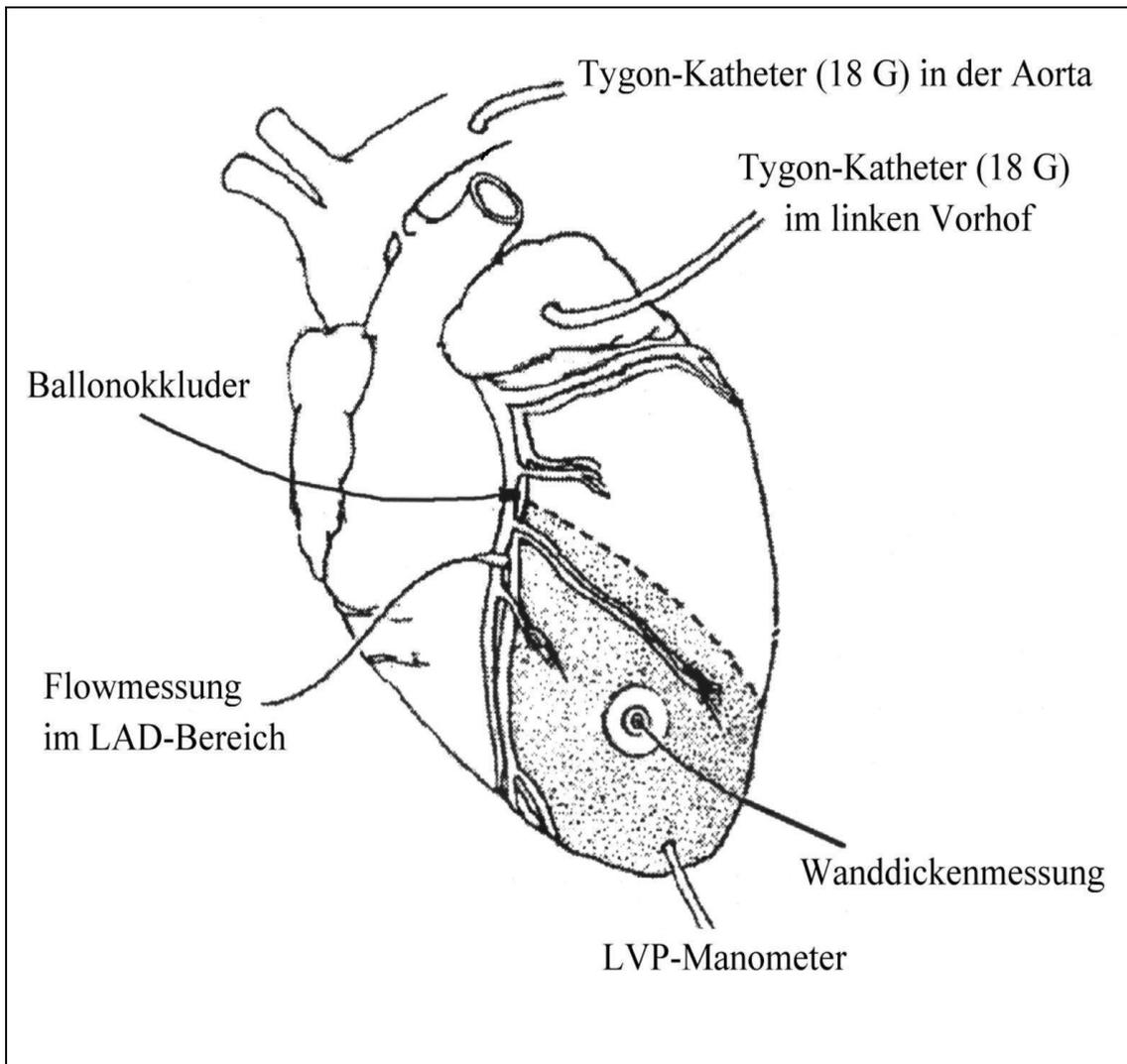


Abbildung 1: Schema der implantierten Katheter und Sonden. Der grau schraffierte Bereich deutet den während der Versuche ischämischen Bereich an. Weitere Einzelheiten siehe Text.

geschalteten Herzmuskelareal zu induzieren. Zur Messung der regionalen myokardialen Wanddicke wurden zwei mit 10 MHz gepulste Dopplerkristalle an das von der LAD perfundierte Areal des Myokards genäht. Hierbei wurde darauf geachtet, diese genau in den späteren ischämischen Myokardbezirk zu platzieren. Dies ist von Bedeutung, da es im Rahmen von Myokardischämien durch Zugkräfte des betroffenen Areals zur Ausbildung einer dysfunktionellen, aber normal perfundierten, 8 bis 9 mm breiten Übergangszone kommt, die eine günstigere Erholung von Stunning vortäuschen kann [18]. Als letztes wurde, wie zuvor in die Aorta, in das ausgeklemmte linke Herzohr durch eine Stichinzisi-

on ein 18 Gauge Tygon®-Katheter implantiert und fixiert, um hierüber den linksatrialen Druck zu messen und die Mikrosphären zu injizieren.

Alle Messsonden wurden unmittelbar nach Implantation an die Empfangsgeräte angeschlossen und so ihre Funktionstüchtigkeit überprüft. Außerdem wurde darauf geachtet, dass alle Sonden in der Herzhöhle lagen ohne Zug auszuüben, um akzidentiell ausgelöste Ischämien zu verhindern. Durch die Tygon®-Katheter wurde intraoperativ in regelmäßigen Abständen Blut aspiriert und dann mit heparinisierte 0,9 %-Natriumchloridlösung gespült, um eine Verstopfung der Katheter durch geronnenes Blut zu verhindern. Erst nach Sicherstellung einer einwandfreien Funktion wurde mit der Instrumentierung fortgefahren.

Die Leitungen aller Messsonden, des Ballonokkluders und der Tygon®-Katheter wurden gebündelt und durch den operativen Zugang herausgeleitet, zusätzlich wurde zur Ableitung des Wundsekrets eine Thoraxdrainage in die linke Thoraxhälfte eingebracht. Daraufhin wurde der Thorax geschlossen und die Leitungen subkutan bis zu einer Stelle zwischen den Schulterblättern getunnelt. Dort wurden sie dann nach außen geleitet und fixiert. Zur Unterstützung der postoperativen Schmerztherapie wurden Intercostalblöcke in Höhe der Intercostalräume 4 bis 6 mit Bupivacain 0,125 % (Carbostesin®, Astra GmbH, Wedel) durchgeführt. Abschließend wurde die Operationswunde schichtweise verschlossen und zusammen mit den Austrittsstellen der Sonden und Katheter mit Polyvidon-Iod-Salbe (Betasisodona®-Salbe, Mundipharma GmbH, Limburg(Lahn)) behandelt. Daraufhin wurde das Tier mit einer Textiljacke mit einem Wundverband versorgt. Zuvor wurde jedoch noch einmal die Funktion des implantierten Materials überprüft.

Nach Beendigung des Eingriffs wurde die Zuführung des Inhalationsanästhetikums beendet, und der Hund, nach Sicherstellung einer ausreichenden Spontanatmung und Schutzreflexen, extubiert und in die Haltebox zurückgebracht. Es wurde eine postoperative Schmerztherapie durch bedarfsadaptierte intramuskuläre Injektion von Piritramid (Dipidolor®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) durchgeführt.

Nach der Instrumentierung wurden die Hunde täglich neu verbunden. Dabei wurden die

Austrittsstellen der Sonden und die Operationswunde gereinigt und desinfiziert und die Tygon®-Katheter mit heparinisierter 0,9 %-Natriumchloridlösung gespült. In den ersten fünf postoperativen Tagen wurde bei allen Tieren eine tägliche antibiotische Prophylaxe mit 30 mg pro kg Körpergewicht Cefamandol (Mandokef®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) durchgeführt. Gleichzeitig wurden die Tiere dabei an die Versuchsbedingungen gewöhnt, da die Verbandwechsel im Labor unter ähnlichen Bedingungen wie später der Versuch selbst stattfanden.

Die Fütterung und sonstige Pflege der Hunde lag in den Händen ausgebildeter Tierpfleger der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Universität Münster. Dadurch war eine 24stündige Überwachung und medizinische Versorgung gewährleistet. Nach etwa zehn bis zwölf Tagen hatten sich die Hunde soweit erholt und an die Versuchsumgebung gewöhnt, dass die Experimente durchgeführt werden konnten.

2.2 Messverfahren und verwendetes Material

Die Auswahl der implantierten Instrumente erfolgte nach den Kriterien einer langen in-vivo-Haltbarkeit, stabilen Ausgangssignalen, geringem Gewicht und Biokompatibilität.

Blutdruckmessung: Die Messungen des aortalen und linksatrialen Drucks erfolgten über die implantierten Tygon®-Katheter, deren Enden mit abgeschliffenen Injektionsnadeln (20 Gauge) kanüliert und mit sterilen Einmaltransducern (Becton Dickinson Critical Care Systems, Utah, USA) verbunden werden konnten. Diese waren mit heparinisierte 0,9 % Natriumchloridlösung (5000 i.E./500 ml, Liquemin® N, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) gefüllt, um eine Verstopfung der Katheter und der Transducer-Systeme durch Blutkoagel zu verhindern. Nach mehrfachem Spülen dieser Systeme und Abgleich gegen den atmosphärischen Druck konnten die oben genannten Druckwerte mit einem herkömmlichen System zur invasiven Blutdruckmessung erfasst werden. Auf diese Weise konnte eine kontinuierliche Messung und Aufzeichnung gewährleistet werden.

Linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit: Über einen mikromanometrischen Druckwandler [81] wurde kontinuierlich der linksventrikuläre Druck (LVP) gemessen. Dieses Mikromanometer wurde vor jedem Experiment in vivo und gegen den aortalen und linksatrialen Druck kalibriert. Die Erfassung der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt) erfolgte durch elektronische Differenzierung des LVP-Signals (Gould Inc., Cleveland, USA).

Messung des koronaren Blutflusses: Die Geschwindigkeit des koronaren Blutflusses (BFV LAD) wurde mit Hilfe eines mit 20 MHz gepulsten Dopplerflusskristall aufgezeichnet, welcher in einer Manschette eingearbeitet war, die distal der pneumatischen Ballonokkluder um die LAD gelegt wurde. Diese Methode wurde 1978 von HARTLEY et al. entwickelt und beschrieben [37]. Es handelt sich hierbei nicht um eine direkte Messung. Dennoch erlaubt sie eine gute Korrelation zwischen der gemessenen Frequenzab-

lenkung und dem koronaren Blutfluss. Der absolute koronare Blutfluss kann aber bedarfsweise durch Standardformeln errechnet werden. Diese Technik hat gegenüber der elektromagnetischen Blutflussmessung den Vorteil des geringeren Gewichts und eines stabilen intrinsischen Nullsignals. Zudem entfällt bei dieser Methode eine sonst notwendige Nullkalibrierung mit Koronarokklusion, welche einen erheblichen Störfaktor bei der anschließend durchgeführten Messung darstellen würde.

Messung der fraktionellen Wanddicke: Die Bestimmung der regionalen kontraktilen Funktion ist komplex. Sie wird definiert als eine Funktion der lokalen Wandspannung und der dreidimensionalen Deformation des entsprechenden Myokardbezirks über die Zeit [91]. In der Praxis werden eindimensionale Parameter wie myokardiale Segmentverkürzung oder die Wanddicke als Indikatoren der Kontraktilität verwendet. Beide Parameter stehen nach dem Gesetz der Erhaltung der Masse zueinander in Beziehung, d. h. wenn sich die Muskelfaser bei einer Kontraktion verkürzt, wird sie auch dicker. Die Messung der regionalen myokardialen Kontraktilität erfolgte in dieser Studie durch Messung der myokardialen Wanddicke mit den auf das Epikard genähten Dopplersonden. Sie basiert auf dem Prinzip des gepulsten Dopplers und wurde erstmals 1983 von HARTLEY angewandt und seitdem an vielen verschiedenen Spezies und unter verschiedenen Interventionen validiert [38, 101].

Es handelt sich bei dem hier verwendeten Sondenmodell um einen mit 10 MHz gepulsten, gleichzeitig als Sender und Empfänger der entsandten Dopplersignale fungierenden, piezoelektrischen Kristall. Dieser integriert die Geschwindigkeit, mit der sich verschiedene Myokardschichten durch ein Probenvolumen in einem definierten Abstand von der epikardialen Oberfläche bewegen [38]. Das Probenvolumen wird vor den Versuchen festgelegt. Das Signal wird dabei schrittweise in senkrechter Ausrichtung von der epikardialen Oberfläche in Richtung Endokard bewegt. Überschreitet das Signal die endokardiale Oberfläche und trifft auf das im Ventrikelcavum vorhandene Blut, ist die Signalqualität verändert und ein hochfrequenter Ton tritt auf. Das Probenvolumen wird dann einen

Schritt ($2\ \mu\text{s} = \text{ca. } 1,5\ \text{mm}$) Richtung Epikard zurückbewegt. Dieses Probenvolumen wird als transmurale Wanddicke angenommen. Die fraktionelle Wanddicke (WTF) ergibt sich dann aus folgender Formel:

$$WTF(\%) = \frac{SE}{R} \times 100$$

SE = Systolische Exkursion in mm

R = Tiefe des Probevolumens in mm

Als Beginn der Systole wird der Beginn des schnellen Anstiegs des linksventrikulären Druckes und als Ende der Zeitpunkt 20 ms vor dem Tiefpunkt der LV dp/dt angenommen. Die Signale der Sonden wurden zur Bestimmung der fraktionellen Wanddicke mit Hilfe eines Computers aufgezeichnet und analysiert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Vorteil dieser Methode im Vergleich zu anderen sonographischen Verfahren in der geringen Invasivität und in der einfacheren Handhabung liegt. Es entfällt eine umständliche und zusätzlich traumatisierende Positionierung eines zweiten, transmyokardial lokalisierten Empfängerkristalls. Ein weiterer Vorteil, besonders für eine chronische Instrumentierung, ist die technisch bedingte, über lange Zeit stabil bleibende Signaltransmission. Der Nachteil ist jedoch, dass ohne eine gleichzeitig durchgeführte M-Mode-Echokardiographie eine absolute Wanddicke nicht gemessen werden kann [38].

Erfassung der Parameter: Alle zuvor genannten Parameter, also aortaler und linksatrialer Druck (MAP und LAP), linksventrikulärer Druck (LVP), Geschwindigkeit des koronaren Blutflusses (BFV LAD) und Wanddickenveränderung (WTF) wurden kontinuierlich gemessen und zu definierten Zeitpunkten simultan digital aufgezeichnet. LVP, BFV LAD und WTF wurden zusammen mit der LV dp/dt und der Herzfrequenz (HR) über ein sechs-Kanal-Dopplersystem (Baylor College of Medicine, Houston, USA) erfasst und aufgezeichnet.

Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion: Zur Messung der regionalen myokardialen Perfusion wurden markierte Mikrosphären benutzt. Diese Technik wurde erstmals 1967 von RUDOLPH und HEYMANN [73] zur Untersuchung der fetalen Zirkulation mit radioaktiv markierten Mikrosphären angewendet und basiert auf dem Prinzip einer Indikatorverdünnung [39]. Sie wurde 1969 von DOMENECH zur Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion bei Hunden validiert [29]. Der Einsatz von

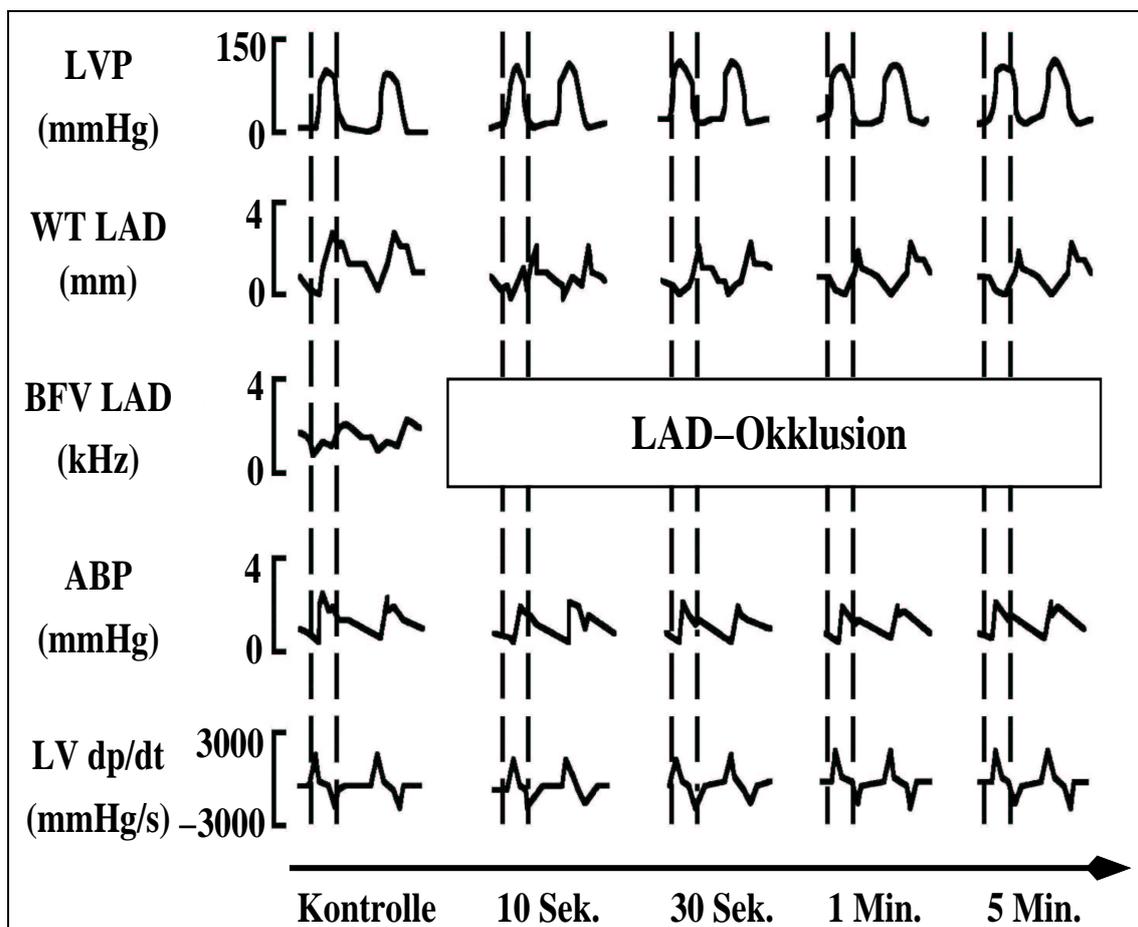


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer typischen Registrierung der Hämodynamik und der kontraktiven Funktion im ischämischen Bereich vor Okklusion der LAD (Kontrolle) und während der Frühphase der Ischämie. Die senkrechten Striche deuten die Systolendauer an. In der Kontrolle ohne Ischämie zeigt die Wanddicke (WT LAD) einen typischen Aufstrich im Sinne einer Wanddickenzunahme. Dieses Verhalten ändert sich in der Okklusion innerhalb weniger Sekunden. Es kommt zu einer Abnahme der WT LAD im ischämischen Myokardareal während der Systole, die sich bis hin zu einer paradoxen systolischen Wandverdünnung steigert.

radioaktiven Substanzen ist mit vielen Schwierigkeiten verbunden. Um diese zu vermeiden, wurden bei den hier beschriebenen Versuchen gefärbte Mikrosphären, welche vergleichbar effektiv sind, eingesetzt [54].

Es handelt sich bei den Mikrosphären um unverformbare Polystyrene-Partikel mit einem Durchmesser von $15\ \mu\text{m}$ ($\pm 0,1\ \mu\text{m}$). Diese gelangen über den Tygon®-Katheter im linken Atrium in die arterielle Zirkulation und verteilen sich dort mit dem Blutfluss in die Organe. Wegen ihrer Größe bleiben sie bei der ersten Kreislaufpassage im Kapillargebiet gefangen. Die Menge der in einem Gewebe gefangenen Mikrosphären ist proportional zur regionalen Perfusion. In diesem Falle wurde bei jeder Bestimmung eine Menge von 9×10^6 Mikrosphären (Dye-Trak®, Triton Technologies, San Diego, USA) einer Farbe in einem Volumen von 3 ml über den linksatrialen Katheter injiziert. Gleichzeitig wurde über den aortalen Katheter mit Hilfe einer Pumpe (Harvard Apparatus Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA) eine Referenzprobe mit einem definierten Fluss von 10 ml pro Minute aspiriert und bis zur spektrophotometrischen Analyse aufbewahrt.

Nach Euthanasie der Tiere in Allgemeinanästhesie (siehe Instrumentierung) wurden bei der Sektion Proben aus dem LAD-perfundierten Bezirk des linken Ventrikels aus der unmittelbaren Nähe der Wanddickensonde entnommen. Dabei wurde darauf geachtet, dass ein Sicherheitsabstand zur Sonde eingehalten wurde, da nichtdurchblutetes Narbengewebe sonst die Analyse verfälschen könnte. Diese Proben wurden weiter unterteilt in eine subepikardiale und subendokardiale Schicht. Nur Tiere ohne makroskopisch sichtbare Zeichen einer myokardialen Infarzierung wurden in die Studie einbezogen. Die Proben wurden aufbereitet und die Mikrosphärenkonzentration spektrophotometrisch bestimmt [94]. Aus diesen Ergebnissen und der Mikrosphärenkonzentration aus der Referenzprobe konnte dann die regionale Perfusion nach folgender Formel berechnet werden [36, 54]:

$$Q_S \text{ (ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}) = A_S \times \frac{Q_T}{A_T}$$

Erläuterung: Q_S = Blutfluss in der Organgewebsprobe

Q_T = Blutfluss der Referenzprobe

A_S = Mikrosphärenkonzentration in der Organgewebsprobe

A_T = Mikrosphärenkonzentration in der Referenzprobe

Naloxon: Naloxon (N-Allyl-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-6-morphinanon) ist ein unspezifischer Opioidantagonist und bindet als solcher ohne eigene intrinsische Aktivität an alle Opioidrezeptortypen, wobei es die größte Affinität zum μ -Rezeptor besitzt. Naloxon hebt so die Wirkung sowohl endogener Opioidpeptide als auch synthetischer Opiate kompetitiv auf [59]. Es existieren ein (+)- und ein (-)-Isomer, wobei das (+)-Isomer keinen therapeutischen oder diagnostischen Wert besitzt, da es in vivo und in vitro eine sehr geringe Aktivität an Opioidrezeptoren entfaltet [22, 47]. Das hier eingesetzte Präparat „Naloxon 0,4 mg Curamed“ (CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) mit dem Wirkstoff Naloxonhydrochlorid enthält nur das (-)-Isomer.

Nach oraler Gabe ist die Bioverfügbarkeit durch den First-pass-Effekt, bei dem ein Großteil des Wirkstoffes in der Leber inaktiviert wird, gering, so dass Naloxon nur parenteral appliziert werden kann. Der Wirkungseintritt ist bei Gabe von 0,4 bis 0,8 mg nach ein bis zwei Minuten zu erwarten, da es schnell die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Die Wirkdauer ist von der Dosis und der Applikationsart abhängig. Bei Erwachsenen beträgt die Wirkdauer nach einer Injektion von 0,4 mg etwa 30 bis 45 Minuten. Naloxon wird überwiegend hepatisch metabolisiert und glukuronidiert über die Niere ausgeschieden. Die gewählte Dosis von 63 μ g pro kg Körpergewicht basiert auf bereits veröffentlichten Arbeiten, in denen Dosisfindungsstudien für die intravenöse Applikation von Naloxon bei Hunden durchgeführt wurden [46, 50].

Bestimmung der ANP- und BNP-Plasmaspiegel: Die arteriellen Blutproben zur Messung der ANP- und BNP-Konzentrationen wurden aus dem intraaortal liegenden Tygon®-Katheter gewonnen. Pro Messzeitpunkt wurden 10 ml Blut entnommen. Die hierfür benutzten Monovetten enthielten als gerinnungshemmenden Zusatz Ethylendiamintetraacetat (EDTA; 1 mg/ml Vollblut) und den Proteaseninhibitor Aprotinin (500 kIU/ml Voll-

blut), um den Abbau der natriuretischen Peptide nach der Entnahme durch plasmatische Proteasen zu verhindern. Nach der Entnahme wurden die Proben sofort auf Eis gekühlt, danach 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Aus jeder Probe wurden zweimal 3 ml Plasma gewonnen, je eine zur ANP- bzw. BNP-Bestimmung; anschließend wurde das Plasma bis zur Analyse bei -70 °C tiefgefroren.

Zur Messung der ANP- und BNP-Plasmakonzentrationen wurden kommerziell erhältliche Radioimmunoassays (RIA) (Peninsula Laboratories, Belmont, USA) mit polyklonalen Kaninchen-IgG-Antisera gegen folgende Peptide durchgeführt: α -ANP 1-28 (human) und BNP-32 (human). Die Peptide wurden aus dem Plasma extrahiert (Sep-Pak C₁₈, Waters Associates, Milford, USA) und mit 3 ml einer Mischung aus 60 Vol.-% Acetonitril, 0,1 Vol.-% Trifluoressigsäure und 39 Vol.-% destilliertem Wasser eluiert. Vor der Bestimmung erfolgte die Erstellung von Eichkurven mit Hilfe von standardisiertem humanen ANP bzw. BNP in Radioimmunoassay-Puffer.

Die durchschnittliche Erholung der zugeführten natriuretischen Peptide aus dem Plasma war 60-80 %. Die Empfindlichkeitsgrenze, die 95 % des oberen Plateaus der Standardkurve darstellte, betrug 0,1 nmol pro Probe für ANP und 0,5 nmol pro Probe für BNP. Die Kreuzreaktivität zwischen den untersuchten natriuretischen Peptiden betrug weniger als 0,1 %. Jede Probe wurde dreimal bestimmt und in einer Serie analysiert, um die Einflüsse eventueller Chargenvariationen des Radioimmunoassays gering zu halten. Dabei ergaben sich Variationskoeffizienten von 3,8 % für ANP und 6,1 % für BNP (intra-assay) bzw. 9,6 % für ANP und 7,9 % für BNP (inter-assay).

2.3 Versuchsprotokoll

Etwa zehn bis zwölf Tage nach der Instrumentierung hatten sich die Hunde soweit erholt und an die Versuchsumgebung gewöhnt, dass die Experimente durchgeführt werden konnten. Folgende Bedingungen mussten hierfür erfüllt sein:

- Herzfrequenz in Ruhe von unter 90 Schlägen pro Minute
- Keine Anzeichen eines lokalen oder systemischen Infektes
- Normale arterielle Blutgasanalyse
- Ruhiges Verhalten der Tiere beim Anschluss an das Monitorsystem

Jeder Hund erhielt eine Okklusion mit Naloxonvorbehandlung nach dem nachfolgenden Versuchsprotokoll. Innerhalb der zehnminütigen Koronarokklusion ließ sich kein Blutfluss in der LAD messen.

Während der Versuche erhielten die Hunde eine standardisierte Flüssigkeitssubstitution von 2 ml Ringer-Laktat-Lösung (Ringer Laktat Braun, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) pro kg Körpergewicht pro Stunde um die Normovolämie zu erhalten, da eine eventuell veränderte Vorlast im postischämischen Myokard einen Einfluss auf die kontraktile Funktion hat [9]. Außerdem wurde auf eine gleichbleibende Umgebungstemperatur geachtet. Der genaue Ablauf ist im Folgenden dargestellt:

Versuchsprotokoll:

1. Messung der Ausgangswerte (= Baseline, BL) von WTF, LVP und aller sonstigen hämodynamischer Parameter. Blutentnahmen zur ANP- bzw. BNP-Bestimmung beim wachen Hund ohne Intervention.
2. Bolusgabe von 63 µg pro kg Körpergewicht Naloxon (CuraMED Pharma GmbH, Chargenbezeichnung: 0060697) intravenös fünf Minuten vor Induktion der Ischämie

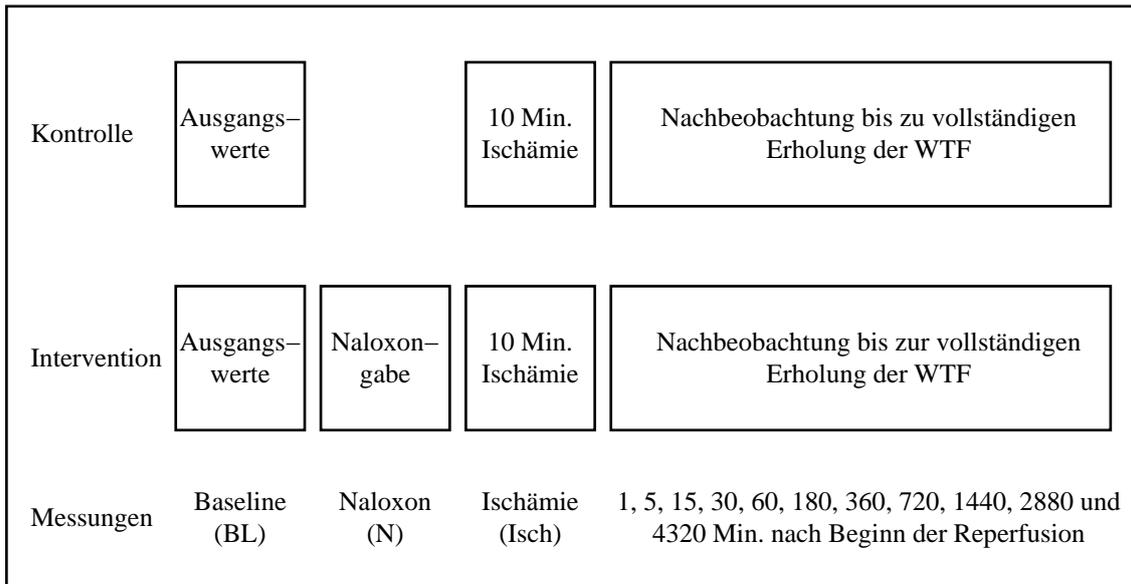


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

3. Blutentnahmen zur ANP- bzw. BNP-Bestimmung beim wachen Hund nach Naloxongabe.
4. Induktion einer LAD-Ischämie durch Aufblähen der implantierten pneumatischen Ballonokkluder über eine Dauer von zehn Minuten und dabei Messung von WTF, LVP und aller sonstigen hämodynamischer Parameter. Blutentnahmen zur ANP- bzw. BNP-Bestimmung.
5. Aufhebung der Ischämie und Messung von WTF, LVP und aller sonstigen hämodynamischer Parameter zu den Zeitpunkten 1 Minute, 5 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde, 3 Stunden, 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach Beginn der Reperfusion. Gleichzeitig Blutentnahmen zur ANP- bzw. BNP-Bestimmung

Um nach dem Tod des Tieres die regionale myokardiale Perfusion bestimmen zu können, wurden zu folgenden Zeitpunkten Mikrosphären einer definierten Farbe injiziert. Bei jeder Injektion wurde eine andere Farbe gewählt und dokumentiert:

- Ohne Naloxongabe und ohne Ischämie (Kontrolle)

- Ohne Naloxongabe und mit Ischämie (Kontrolle)
- Mit Naloxongabe und ohne Ischämie
- Mit Naloxongabe und während Ischämie

Die als „Kontrolle“ gekennzeichneten Daten wurden einer Versuchsreihe zum neurohumoralen Profil des myokardialen Stunning entnommen [92]. Diese Versuchsreihe wurde in gleicher Weise wie die hier beschriebene Versuchsreihe und an den gleichen Hunden durchgeführt.

2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Bei den Untersuchungen wurden folgende Parameter kontinuierlich erfasst:

1. Mittlerer arterieller Druck (MAP)
2. Herzfrequenz (HR)
3. Linksatrialer Druck (LAP)
4. Linksventrikulärer Druck (LVP)
5. Erste Ableitung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit (LV dp/dt)
6. Fraktionelle myokardiale Wanddicke (WTF)
7. Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD)

Diese Daten wurden in Echtzeit aufgezeichnet und verarbeitet. Die benutzte Hardware war ein Apple Power Macintosh 8500/120 (Apple Inc., Cupertino, USA) mit erforderlicher Erweiterung zur online-Datenerfassung. Die eingesetzte Software war Labview 4.0 (National Instruments Germany GmbH, München), die erfassten Daten wurden auf CD-ROM dauerhaft gesichert. Zusätzlich wurden die übrigen Werte von einer Hilfskraft in regelmäßigen Intervallen abgelesen und gespeichert. Blutgasanalysen sind mit Hilfe eines Analysators (ABL 520, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) angefertigt und auf Datenerfassungsbögen dokumentiert worden. Die Auswertung erfolgte mit kommerziell erhältlicher Software (Microsoft Excel®, Statview®).

Bei Vergleichen innerhalb einer Gruppe (d. h. in demselben Tier) wurde ein ANOVA, gefolgt von einem gepaarten t-test mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Für Vergleiche zwischen verschiedenen Tieren wurde ein ungepaarter t-test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt.

3 Ergebnisse

Die erhobenen Daten konnten in vollem Umfang ausgewertet werden. Keiner der zehn Hunde musste wegen Erkrankungen, Funktionsstörungen des implantierten Materials oder einer mangelhaften Induktion von myokardialen Stunning von der Analyse ausgeschlossen werden. Das Ausmaß der regionalen Ischämie und der induzierten regionalen kontraktiven Dysfunktion war in jeder Versuchsreihe vergleichbar. Alle Messwerte in den Texten, Tabellen und Abbildungen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt.

Die als „Kontrollversuch“ oder „Kontrolle“ bezeichneten Daten entstammen einer Versuchsreihe zum neurohumoralen Profil des myokardialen Stunning [92]. Diese Versuchsreihe wurde an den gleichen Hunden wie die hier beschriebene Versuchsreihe durchgeführt (Daten kursiv dargestellt).

3.1 ANP- und BNP-Plasmaspiegel

Die LAD-Ischämie bewirkte im Kontrollversuch einen Anstieg der ANP-Plasmaspiegel im Vergleich zum Ausgangswert (BL). Dieser Anstieg ließ sich bis zu 180 Minuten nach Beginn der Reperfusion nachweisen. In der Versuchsreihe mit Naloxongabe war im gesamten Beobachtungszeitraum, d.h. während der Ischämie und bis zur kompletten Erholung der fraktionellen Wanddicke (WTF), kein Anstieg der ANP-Plasmaspiegel im Vergleich zum Ausgangswert (BL) zu verzeichnen (siehe Tabelle 1 und Abbildung 4).

Die BNP-Plasmaspiegel waren sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Naloxongruppe während Ischämie und im Beobachtungszeitraum bis zur kompletten Erholung der fraktionellen Wanddicke (WTF) unverändert (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5).

	ANP-Plasmaspiegel (in pg/ml)	
Messzeitpunkt	<i>Kontrolle</i>	Naloxon
Ausgangswert (BL)	29±7	
Naloxongabe (N)		32±5
Ischämie (Isch)	182±30	42±4
1 Min.	217±28	42±8
5 Min.	188±14	41±7
15 Min.	129±15	38±5
30 Min.	103±24	37±4
60 Min.	76±19	34±4
180 Min.	61±16	31±4
360 Min.	50±14	32±5
720 Min.	45±12	31±4
1440 Min.	42±8	32±5
2880 Min.	40±6	32±5
4320 Min.	37±7	31±4

Tabelle 1: Übersicht über die ANP-Plasmaspiegel in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen (BL), nach Naloxongabe (N), in der Ischämie (Isch) und zu bestimmten Zeitpunkten in der Reperfusionphase (n=10)

	BNP-Plasmaspiegel (in pg/ml)	
Messzeitpunkt	<i>Kontrolle</i>	Naloxon
Ausgangswert (BL)	21±6	
Naloxongabe (N)		22±7
Ischämie (Isch)	22±5	23±6
180 Min.	23±5	22±6
360 Min.	23±7	23±5
720 Min.	21±7	22±8
1440 Min.	20±7	23±7
2880 Min.	21±6	22±7
4320 Min.	23±6	22±7

Tabelle 2: Übersicht über die BNP-Plasmaspiegel in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen (BL), nach Naloxongabe (N), in der Ischämie (Isch) und zu bestimmten Zeitpunkten in der Reperfusionphase (n=10)

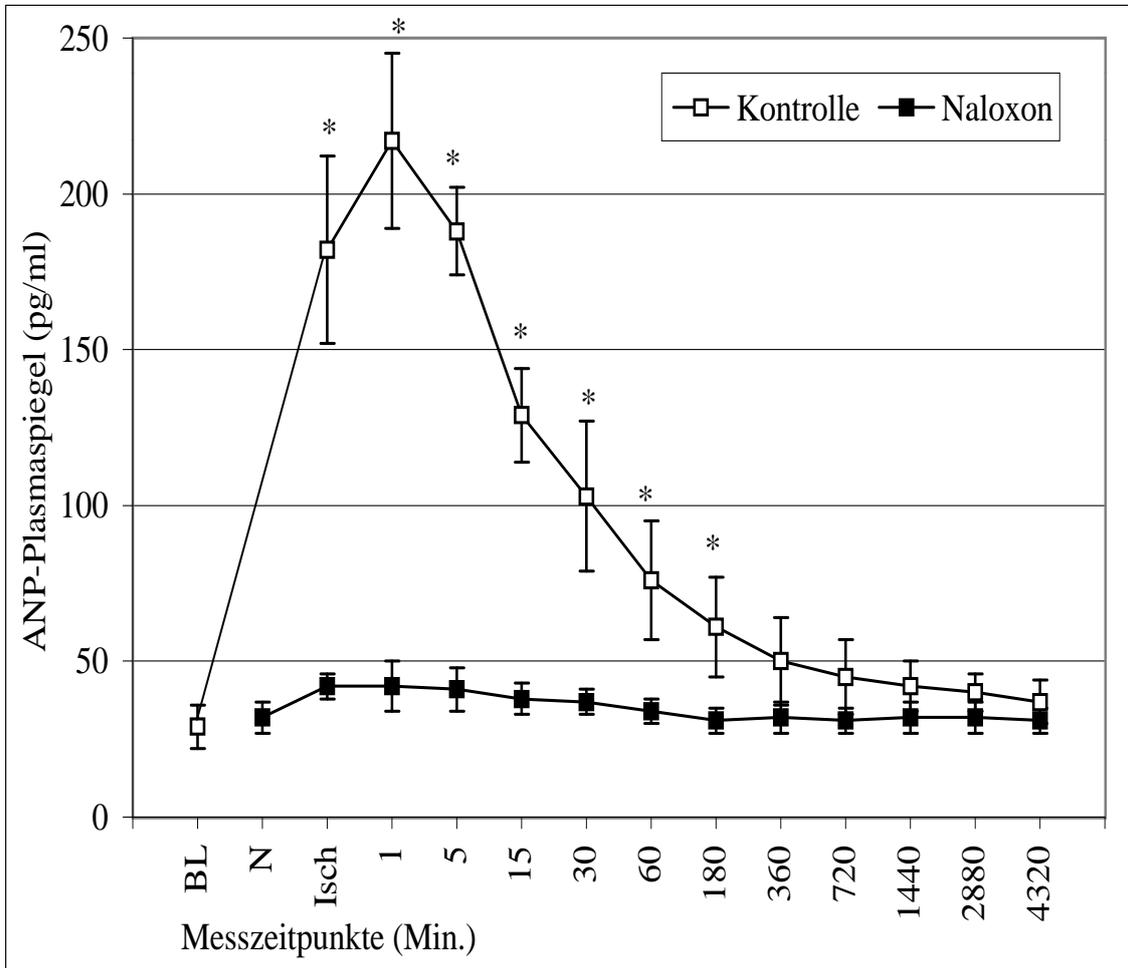


Abbildung 4: Verlauf der ANP-Plasmaspiegel in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen (BL), nach Naloxongabe (N), in der Ischämie (Isch) und zu bestimmten Zeitpunkten in der Reperfusionphase; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (BL) (n=10)

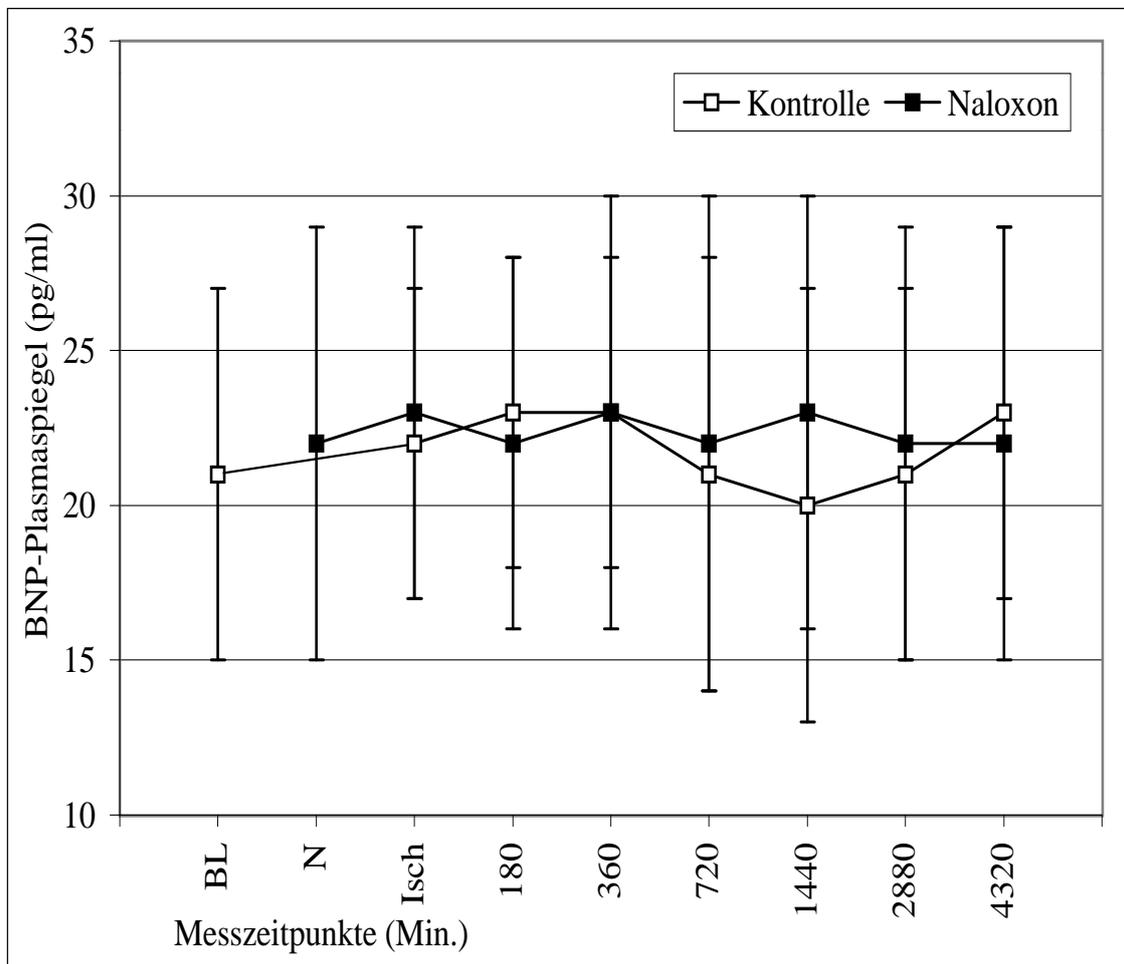


Abbildung 5: Verlauf der BNP-Plasmaspiegel in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen (BL), nach Naloxongabe (N), in der Ischämie (Isch) und zu bestimmten Zeitpunkten in der Reperfusionphase (n=10)

3.2 Hämodynamik

Zu Beginn der Versuche (Baseline = BL), zum Zeitpunkt der Ischämie und zu definierten Zeitpunkten innerhalb der Reperfusionphase wurden hämodynamische Daten mit Hilfe der implantierten Sonden und Katheter aufgezeichnet. Diese Aufzeichnungen wurden bis zur kompletten Erholung der fraktionellen Wanddicke (WTF) durchgeführt.

Zu den erfassten hämodynamischen Werten gehören der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der linksatriale Druck (LAP), die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt_{max}), die maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dp/dt_{min}), die Herzfrequenz und die Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD).

Mittlerer arterieller Blutdruck: Während des gesamten Versuchsablaufes traten sowohl in der Kontroll- als auch in der Naloxongruppe keine signifikanten Änderungen des arteriellen Mitteldrucks auf (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 6).

Linksatrialer Druck: Ein Anstieg des linksatrialen Drucks gegenüber dem Ausgangswert (BL) war nur in der Kontrollgruppe während der Ischämie zu messen. In der Reperfusionphase war zwischen den Gruppen kein Unterschied festzustellen (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 7).

Linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeiten: Die Ischämie bewirkte keine Veränderung von LV dp/dt_{max} im Vergleich zum Ausgangswert (BL) in der Kontrollgruppe. Die Gabe von Naloxon bewirkte nur während der Ischämie und bis zum Messzeitpunkt 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion eine höhere LV dp/dt_{max} im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 8).

Für die LV dp/dt_{min} war in der Kontrollgruppe während der Ischämie und der gesamten Reperfusionphase keine signifikante Veränderung festzustellen. In der Gruppe mit präischämischer Naloxongabe war ein Abfall der LV dp/dt_{min} im Vergleich zum Ausgangswert (BL) zu verzeichnen. Dieser Abfall war bis zum Messzeitpunkt 180 Minuten nach

Beginn der Reperfusion nachweisbar. Die LV dp/dt_{\min} war bis zum Messzeitpunkt 720 Minuten nach Beginn der Reperfusion auch im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 8).

Herzfrequenz: Während der Ischämie und bis zum Messzeitpunkt 1 Minute nach Beginn der Reperfusion war ein Anstieg der Herzfrequenz gegenüber den Ausgangswerten sowohl in der Kontroll- als auch in der Naloxongruppe nachzuweisen. Es bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied im Ausmaß dieses Anstieges (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 9).

Blutflussgeschwindigkeit in der LAD: Ein Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD) war bis zum Messzeitpunkt 15 Minuten nach Beginn der Reperfusion in beiden Gruppen nachweisbar. Es bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied im Ausmaß dieses Anstieges (siehe Tabellen 3, 4 und Abbildung 10).

Variable	Versuchsreihe	Baseline	Ischämie	Reperfusion	
				1 Min.	5 Min.
MAP (mmHg)	Kontrolle	125±34	121±22	124±25	123±21
	Naloxon	126±33	123±28	127±47	124±45
LAP (mmHg)	Kontrolle	2,7±5	8,6±10*	3,4±6	2,9±7
	Naloxon	2,3±7	5,2±8	2,7±3	2,1±5
LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	Kontrolle	1231±698	1162±595	1189±688	1206±598
	Naloxon	1404±967	1687±896◇	1647±652◇	1563±483◇
LV dp/dt _{min} (mmHg/s)	Kontrolle	-631±437	-513±353	-539±411	-547±475
	Naloxon	-795±506	-1331±391◇*	-1392±447◇*	-1324±518◇*
HR (bpm)	Kontrolle	87±15	110±21*	117±11*	99±27
	Naloxon	90±13	112±13*	114±27*	110±31
BFV LAD (kHz)	Kontrolle	5,9±4,2	0	12,6±10,3*	11,2±6,9*
	Naloxon	5,6±3,6	0	11,4±10,9*	11,7±8,1*

Variable	Versuchsreihe	Reperfusion			
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	180 Min.
MAP (mmHg)	Kontrolle	122±13	125±23	122±32	124±29
	Naloxon	126±38	121±36	118±51	123±47
LAP (mmHg)	Kontrolle	2,3±8	2,4±3	2,7±5	2,1±6
	Naloxon	2,5±4	2,2±2	2,5±3	2,3±2
LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	Kontrolle	1196±621	1223±567	1263±872	1168±881
	Naloxon	1686±497◇	1644±625◇	1445±983	1369±766
LV dp/dt _{min} (mmHg/s)	Kontrolle	-551±393	-558±455	-567±421	-569±396
	Naloxon	-1367±489◇*	-1327±557◇*	-1282±618◇*	-1247±452◇*
HR (bpm)	Kontrolle	95±19	97±38	96±26	86±41
	Naloxon	91±24	88±37	87±31	94±32
BFV LAD (kHz)	Kontrolle	8,9±7,4*	6,7±3,9	6,3±3,6	5,8±3,8
	Naloxon	9,2±6,7*	6,4±4,1	5,9±3,9	5,9±4,4

Tabelle 3: Übersicht über die hämodynamischen Werte in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen, in der Ischämie und in den ersten 180 Minuten nach Beginn der Reperfusion; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=Baseline), ◇: signifikant im Vergleich zur Kontrolle (n=10)

Variable	Versuchsreihe	Reperfusion			
		360 Min.	720 Min.	1440 Min.	2880 Min.
MAP (mmHg)	<i>Kontrolle</i>	125±36	122±43	123±33	125±45
	Naloxon	122±42	124±39	125±29	121±38
LAP (mmHg)	<i>Kontrolle</i>	2,5±3	2,2±4	2,4±5	2,5±6
	Naloxon	2,6±6	2,8±1	2,7±2	1,9±4
LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	<i>Kontrolle</i>	1253±984	1236±768	1187±1093	1225±761
	Naloxon	1412±1014	1384±885	1364±651	1379±512
LV dp/dt _{min} (mmHg/s)	<i>Kontrolle</i>	-579±368	-581±659	-623±465	-674±397
	Naloxon	-1173±637◇	-1009±742◇	-853±612	-794±584
HR (bpm)	<i>Kontrolle</i>	85±19	87±19	91±39	92±31
	Naloxon	89±35	90±27	93±34	85±26
BFV LAD (kHz)	<i>Kontrolle</i>	6,1±3,4	5,9±3,1	5,4±4,4	5,4±3,3
	Naloxon	5,5±3,8	6,3±4,2	6,0±2,8	5,5±2,9

Variable	Versuchsreihe	Reperfusion
		4320 Min.
MAP (mmHg)	<i>Kontrolle</i>	124±39
	Naloxon	119±52
LAP (mmHg)	<i>Kontrolle</i>	2,3±2
	Naloxon	2,0±3
LV dp/dt _{max} (mmHg/s)	<i>Kontrolle</i>	1250±981
	Naloxon	1428±782
LV dp/dt _{min} (mmHg/s)	<i>Kontrolle</i>	-652±426
	Naloxon	-884±565
HR (bpm)	<i>Kontrolle</i>	83±29
	Naloxon	86±31
BFV LAD (kHz)	<i>Kontrolle</i>	5,5±3,7
	Naloxon	5,9±3,1

Tabelle 4: Übersicht über die hämodynamischen Werte in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe zwischen 360 Minuten und 72 Stunden nach Beginn der Reperfusion; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=Baseline), ◇: signifikant im Vergleich zur Kontrolle (n=10)

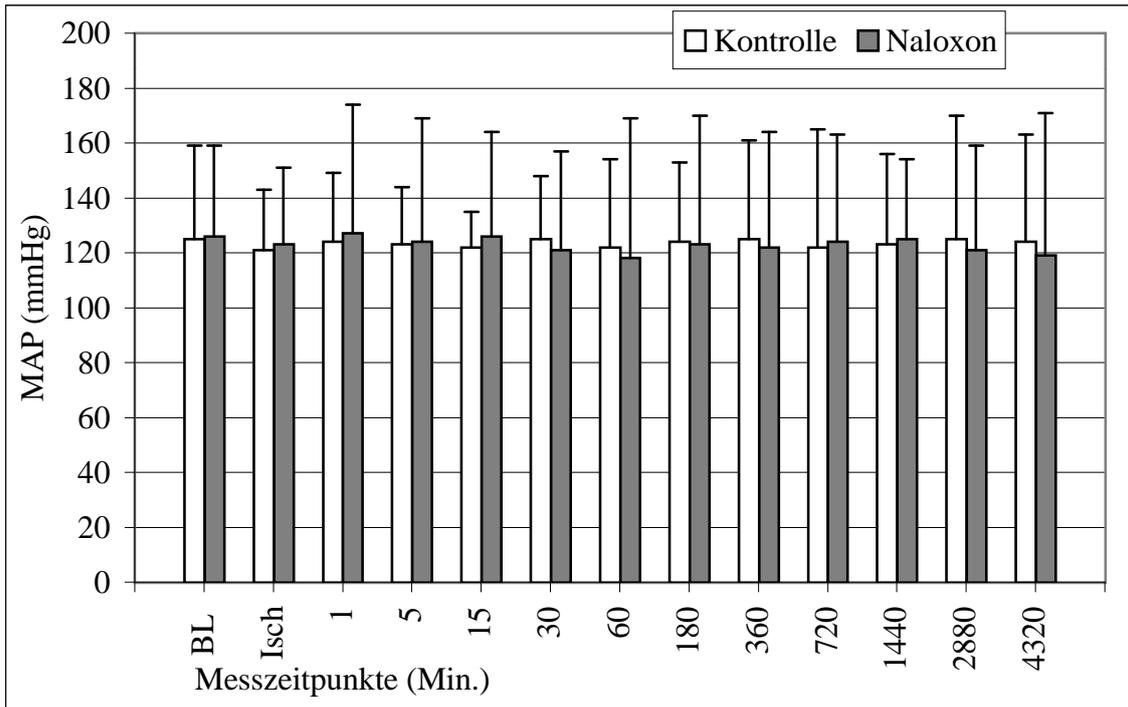


Abbildung 6: Verlauf des mittleren arteriellen Drucks (MAP) im Versuchsablauf in beiden Versuchsreihen (n=10)

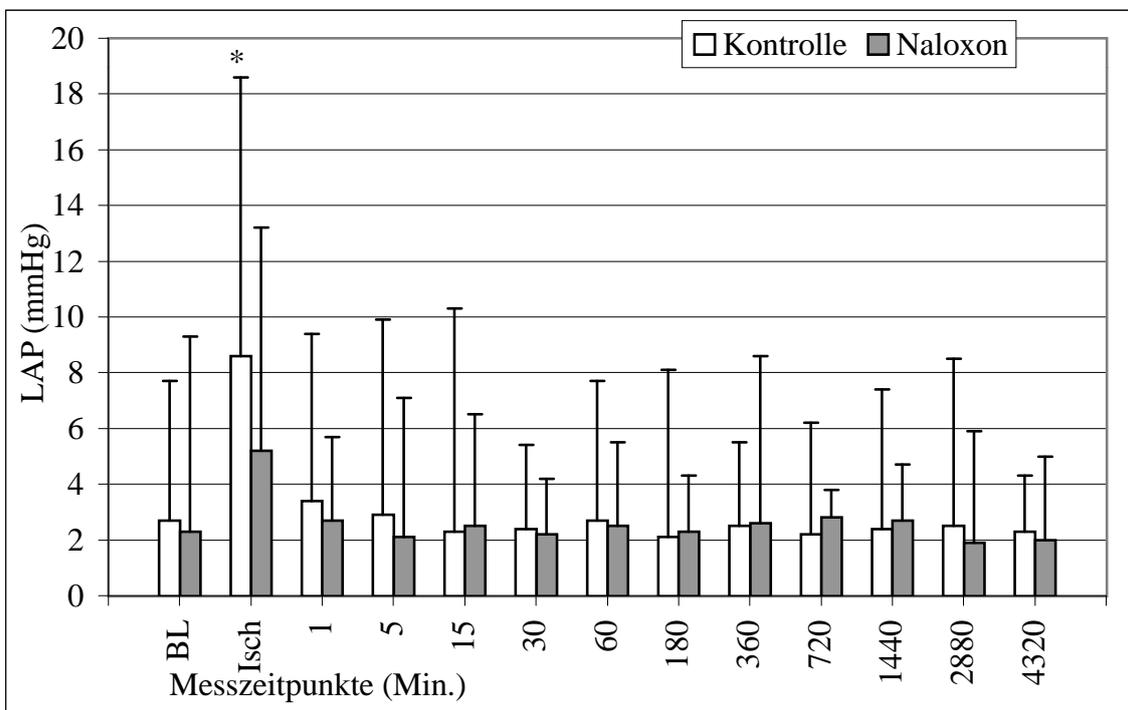


Abbildung 7: Verlauf des linksatrialen Drucks (LAP) im Versuchsablauf in beiden Versuchsreihen; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=BL) (n=10)

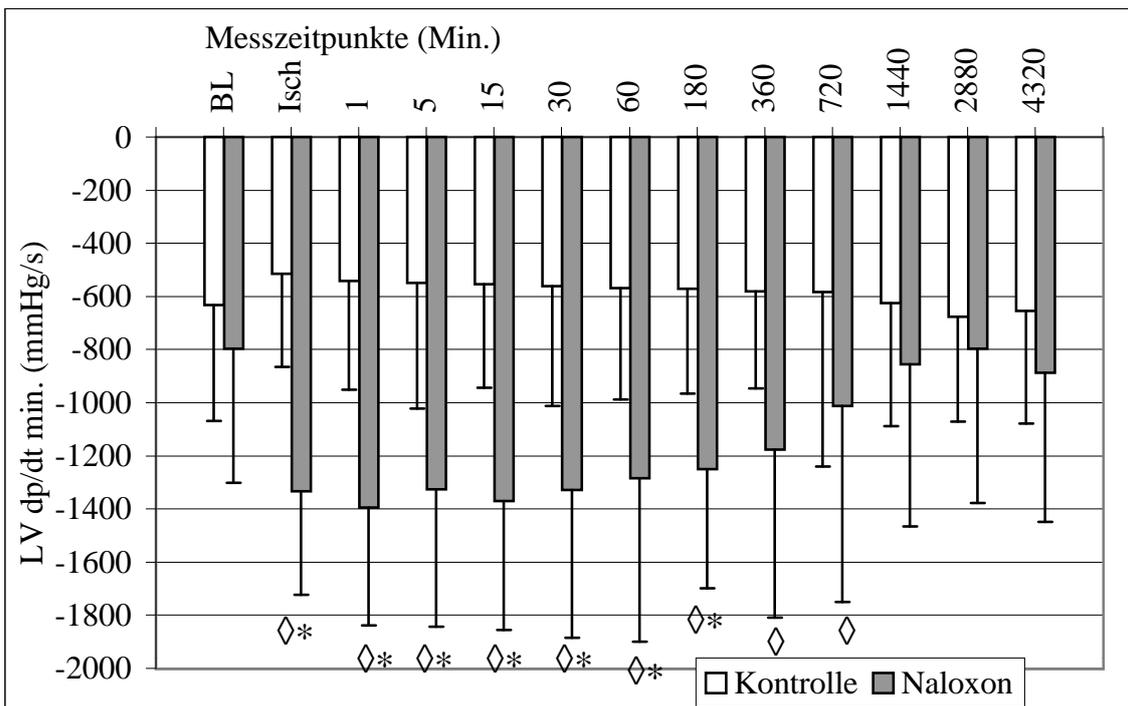
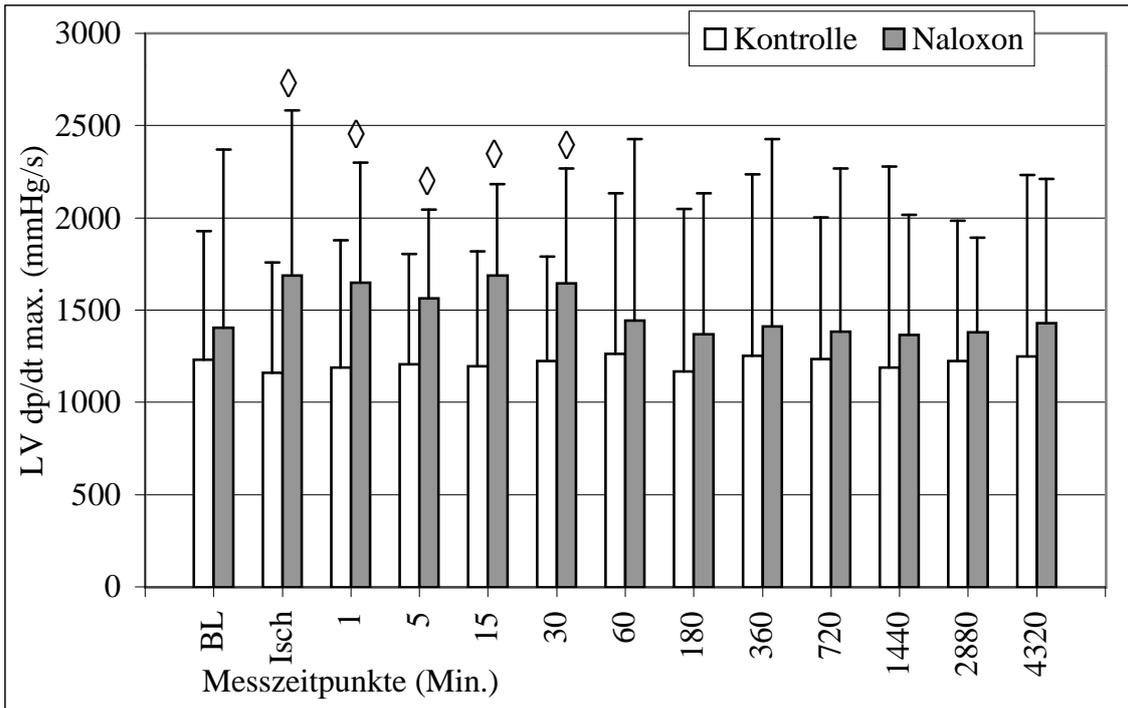


Abbildung 8: Verlauf der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt_{max}; oben) und Druckabfallgeschwindigkeit (LV dp/dt_{min}; unten) im Versuchsablauf in beiden Versuchsreihen; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=BL), ◇: signifikant im Vergleich zur Kontrolle (n=10)

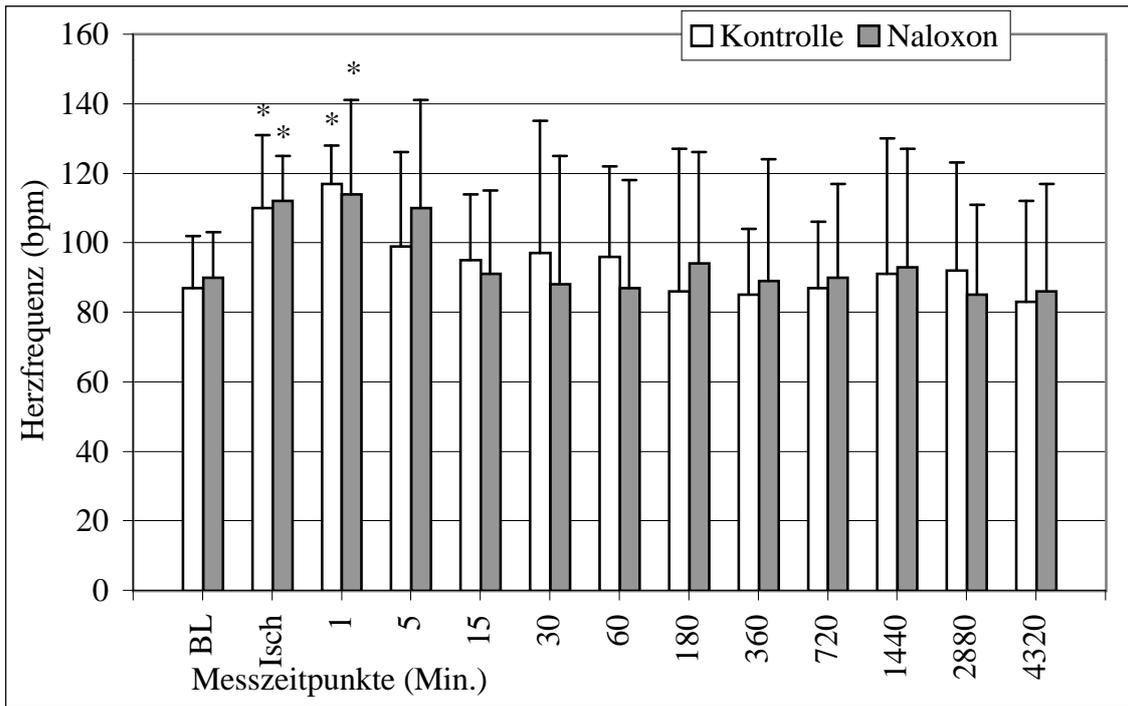


Abbildung 9: Verlauf der Herzfrequenz (HR) im Versuchsablauf in beiden Versuchsreihen; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=BL) (n=10)

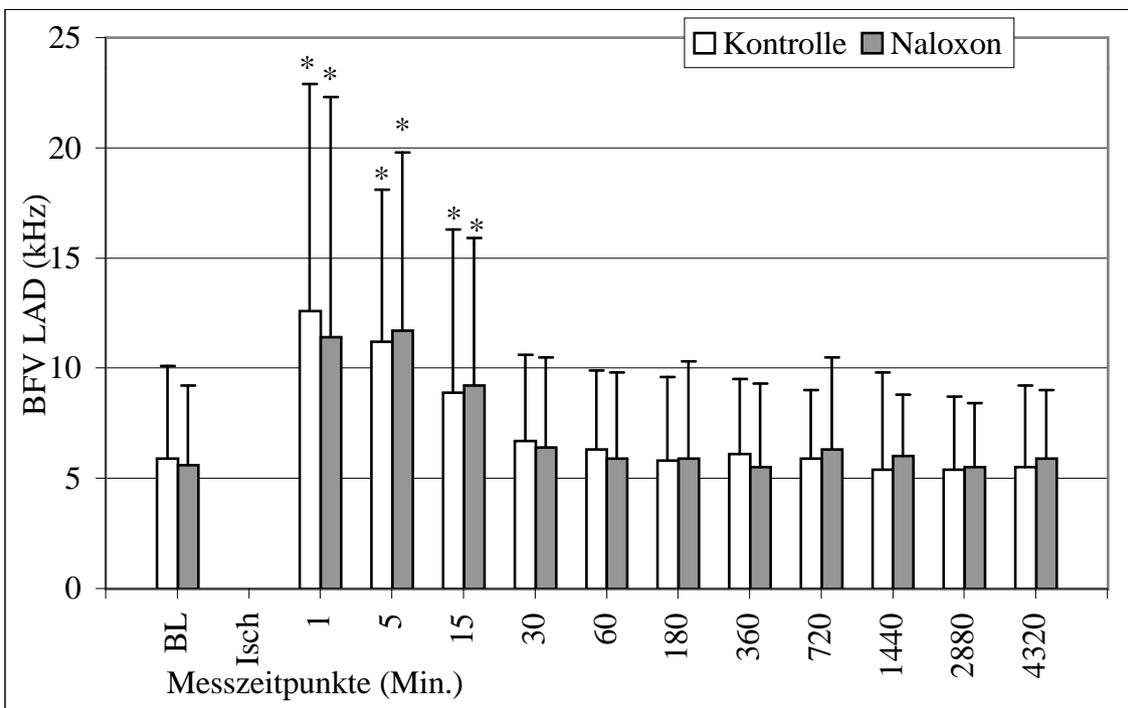


Abbildung 10: Verlauf der Blutflussgeschwindigkeit (BFV LAD) im Versuchsablauf in beiden Versuchsreihen; *: signifikant im Vergleich zur Ausgangsmessung (=BL) (n=10)

3.3 Regionale Wanddickenveränderungen

Die fraktionelle Wanddicke (WTF) wurde während der LAD-Ischämie in beiden Gruppen negativ. Sie sank während der Ischämie in der Naloxongruppe auf $-56 (\pm 13) \%$ und in der Kontrollgruppe auf $-58 (\pm 14) \%$ ab; jeweils in Bezug auf den Ausgangswert (Baseline = BL). Die Reduktion der WTF während der Ischämie war also in beiden Gruppen gleich. In der Gruppe mit Naloxonvorbehandlung ließ sich eine schnellere Erholung der fraktionellen Wanddicke verzeichnen, da sie schon in der ersten Minute der Reperfusion nahezu präischämische Werte annahm. Im folgenden Beobachtungszeitraum bis 72 Stunden nach Beginn der Reperfusion blieben die Werte auf diesem Niveau. In der Kontrollgruppe ohne Naloxonvorbehandlung war in den ersten 30 Minuten zwar ein stetiger Anstieg der WTF zu verzeichnen, im Vergleich zur Naloxongruppe war die WTF aber bis zum Messzeitpunkt 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion deutlich reduziert (siehe Tabelle 5 und Abbildung 11).

Messzeitpunkt	Frakt. Wanddicke (WTF) (in % BL)	
	Kontrolle	Naloxon
Ausgangswert (BL)	100	100
Naloxongabe (N)		105±10
Ischämie (Isch)	-58±14	-56±13
1 Min.	23±39	94±10
5 Min.	33±48	99±7
15 Min.	40±50	98±6
20 Min.	47±36	94±12
30 Min.	49±29	92±9
60 Min.	54±33	79±19
120 Min.	55±35	74±24
180 Min.	59±34	73±33
360 Min.	66±30	72±29
720 Min.	79±21	84±22
1440 Min.	89±16	95±11
2880 Min.	97±6	100±3

Tabelle 5: Übersicht über die Daten der fraktionellen myokardialen Wanddicke (WTF) im LAD-perfundierten Myokardareal in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe, angegeben in Prozent des Ausgangswertes (=Baseline, BL) (n=10)

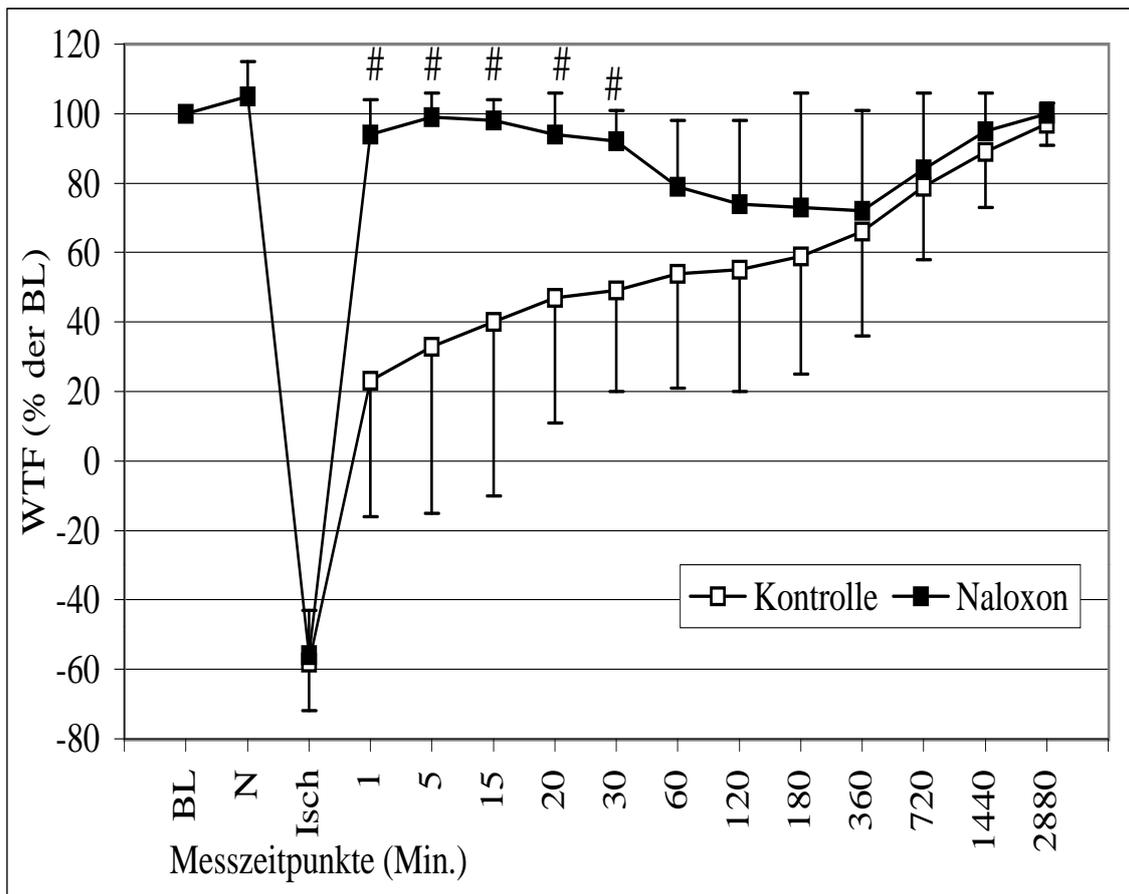


Abbildung 11: Verlauf der fraktionellen myokardialen Wanddicke (WTF) im LAD-perfundierten Myokardareal in den Versuchsreihen ohne (=Kontrolle) und mit (=Naloxon) präischämischer Naloxongabe unter Baselinebedingungen (BL), nach Naloxongabe (N), während der Ischämie (Isch) und in der Reperfusionphase, angegeben in Prozent des Ausgangswertes (=Baseline, BL); #: signifikant im Vergleich zur Kontrolle (n=10)

3.4 Regionaler myokardialer Blutfluss

Die regionale koronare Perfusion nahm während der Ischämie im Versorgungsbereich der LAD sowohl im Kontrollversuch als auch nach Intervention mit Naloxon ab. So sank der Blutfluss im subendokardialen Bereich ohne Naloxonvorbehandlung von $0,74 (\pm 0,24) \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ auf $0,08 (\pm 0,01) \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$. Mit Naloxonvorbehandlung war zwar schon vor der Ischämie ein höherer Blutfluss von $1,1 (\pm 0,19) \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ zu verzeichnen; dieser Unterschied glich sich jedoch in der Ischämie dem Kontrollexperiment an; er betrug $0,1 (\pm 0,05) \text{ ml} \times \text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ (siehe Abbildung 12).

In gleicher Weise verhielten sich die Werte für das Verhältnis des Blutflusses zwischen subendokardialer und subepikardialer Myokardschicht. Mit Naloxonvorbehandlung ohne Ischämie war eine Erhöhung dieses Verhältnisses zu beobachten, es betrug $2,21 (\pm 1,04)$, ohne Naloxongabe ohne Ischämie betrug es $1,2 (\pm 0,74)$. Unter Naloxonwirkung ohne Ischämie war also eine bessere Durchblutung der subendokardialen Schichten zu verzeichnen. Nach Induktion der Ischämie war das Verhältnis von subendokardialem zu subepikardialen Blutfluss im Kontrollversuch und in der Versuchsreihe mit Naloxonvorbehandlung nicht mehr unterschiedlich (siehe Abbildung 13).

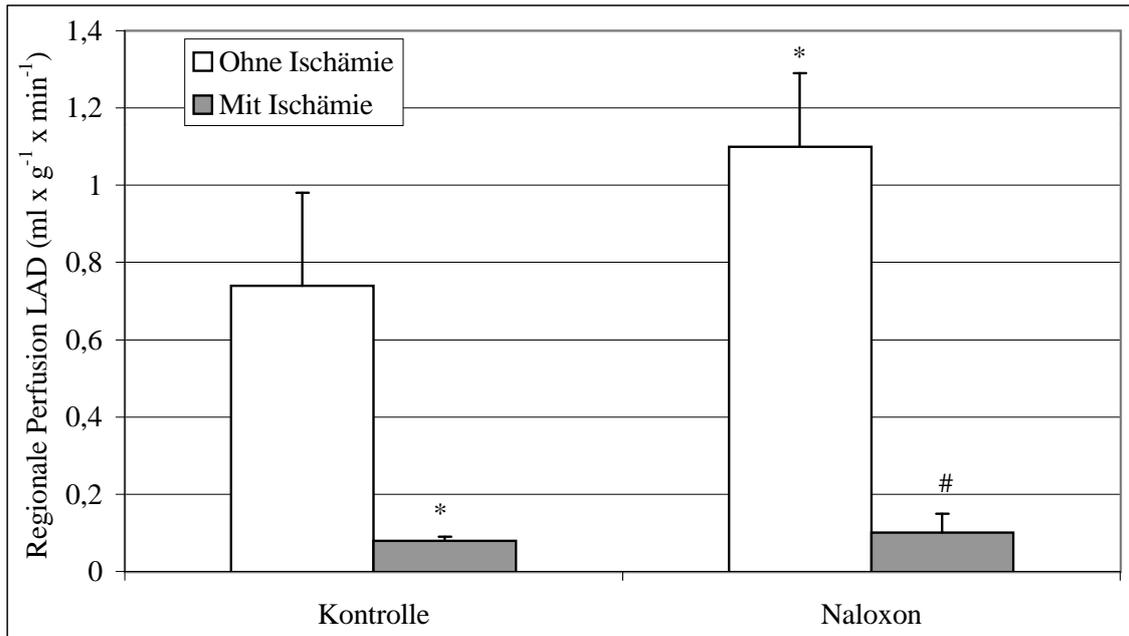


Abbildung 12: Vergleich der subendokardialen Perfusion im Bereich der LAD in beiden Versuchsreihen (n=10); *: signifikant im Vergleich zur Kontrolle ohne Ischämie; #: signifikant im Vergleich zur Perfusion unter Naloxon ohne Ischämie

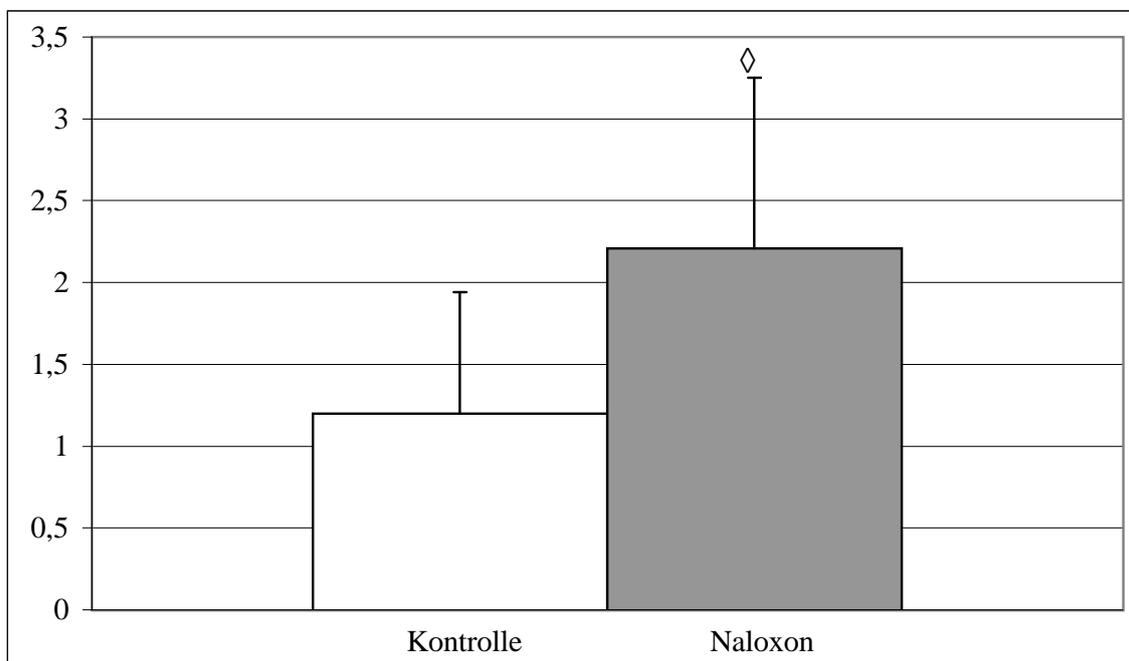


Abbildung 13: Vergleich des endokardialen/epikardialen Blutflussverhältnis im Bereich der LAD in beiden Versuchsreihen ohne Ischämie (n=10); ◇: signifikant im Vergleich zur Kontrolle

4 Diskussion

4.1 Myokardiales Stunning

Wie bereits einleitend dargestellt, spielen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, hier besonders die ischämischen Herzerkrankungen, eine bedeutende Rolle innerhalb der klinischen Medizin. Durch die Identifikation der Risikofaktoren und die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten, wie beispielsweise durch den Einsatz antianginös wirksamer Medikamente, der Möglichkeit zur Durchführung kardiologischer interventioneller Therapien mit Hilfe des Herzkatheters und letztendlich durch den koronarchirurgischen Eingriff wird die Behandlung dieser Erkrankungen immer effektiver möglich. Da der klinisch tätige Therapeut mit einer immer größer werdenden Anzahl an älteren Patienten konfrontiert wird, rückt die Bedeutung ischämischer Herzerkrankungen immer mehr in den Vordergrund. Dabei entstehen bei jeder Intervention Reperfusionssphänomene am Myokard. Das myokardiale Stunning wird somit zwangsläufig in naher Zukunft ebenfalls einen immer größeren Stellenwert in der klinischen Medizin erlangen.

Seit der erstmaligen Beschreibung des myokardialen Stunning im Jahre 1975 durch HEYNDRICKX et al. [41] und der Definition durch BRAUNWALD und KLONER [17] sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, um dieses Phänomen zu charakterisieren. In diesen Studien ist deutlich geworden, dass „gestunntes“ Myokard als hypersensibles Myokard anzusehen ist. Dies bedeutet, dass Faktoren, die die kontraktile Funktion in normalem Myokard beeinflussen, einen größeren Effekt auf „gestunntes“ Myokard haben. Zu diesen Faktoren gehören u. a. die myokardiale Temperatur, die Größe des ischämischen Bereiches und hämodynamische Größen wie Herzfrequenz oder Vor- und Nachlast [12, 88].

Den größten Einfluss auf den Schweregrad des myokardialen Stunning haben der Grad und die Dauer der vorhergehenden Ischämie, sowie die eventuell vorhandene Kollateralperfusion des ischämischen und dysfunktionellen Myokardareals. Obwohl es sich beim Stunning wohl um einen Reperfusionsschaden handelt, bei dem der Hauptteil der myo-

kardialen Schädigung unmittelbar in den ersten Sekunden der Reperfusion stattfindet, ist die vorhergehende Ischämie die eigentliche Ursache. Die Ischämie initiiert das Geschehen und moduliert durch ihre Dauer das Ausmaß der auftretenden Störungen. Daraus folgt, dass jede Intervention, die den Schweregrad der Ischämie beeinflusst, auch den Schweregrad der daraus resultierenden myokardialen Dysfunktion verändert [9, 11, 12].

Aufgrund der umfangreichen Anzahl der Studien seit der erstmaligen Beschreibung des myokardialen Stunning sind viele Hypothesen aufgestellt worden, um das Geschehen zu erklären. In Tabelle 6 ist eine kurze Übersicht über die aufgestellten Hypothesen zu sehen. Zwei dieser Theorien gelten als sehr wahrscheinliche Ursachen bezüglich der Pathogenese des myokardialen Stunning: Die sogenannte „Oxyradikal-Hypothese“ und die „Kalzium-Hypothese“. Es ist jedoch noch einmal anzumerken, dass diese Hypothesen sich gegenseitig nicht ausschließen. Vielmehr handelt es sich hier sehr wahrscheinlich um verschiedene Facetten des gleichen pathophysiologischen Prozesses [12]. Im Folgenden sollen diese beiden Theorien kurz dargestellt werden.

Die Oxyradikal-Hypothese

Reaktive und kurzlebige Sauerstoffradikale, wie beispielsweise das Superoxidanion ($\cdot\text{O}_2^-$), das Hydroxylradikal ($\cdot\text{OH}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2), werden in der Ischämie und besonders in den ersten Minuten der Reperfusion schlagartig gebildet und können in zufälliger Weise mit zellulären Strukturen reagieren und diese unvorhersehbar schädigen [12, 53]. SEKILI et al. wiesen bei chronisch instrumentierten Hunden eine herausgehobene Rolle des Hydroxylradikals ($\cdot\text{OH}$) nach [78].

Die ersten Hinweise auf die Rolle reaktiver Sauerstoffradikale im Rahmen des myokardialen Stunning ergaben sich aus der Beobachtung, dass nach Gabe von antioxidativ wirksamen Substanzen wie Superoxiddismutase (SOD) oder Katalase eine deutlich schnellere Erholung der ventrikulären Funktion in der Reperfusion zu verzeichnen war [60, 70]. Ein direkter Nachweis der gesteigerten Produktion dieser Radikale gelang BOLLI et al. am chronisch instrumentierten Hund. Es zeigte sich darüber hinaus, dass die Menge

der entstehenden freien Sauerstoffradikale proportional zur Schwere der vorangegangenen Ischämie ist [13]. Dieser Zusammenhang wurde auch für den Menschen nachgewiesen [33]. Ebenso wurde nachgewiesen, dass der Hauptteil der gebildeten Radikale in den ersten fünf Minuten der Reperfusion entsteht. Ein positiver therapeutischer Effekt antioxidativ wirksamer Substanzen ist daher besonders in diesem Zeitraum zu erwarten [11, 78].

Die Kalzium-Hypothese

Aufgrund der biologischen Funktion bei der Kontraktion von Muskelzellen ist bei der Erforschung der Ursachen des Stunning eine genaue Untersuchung der Rolle des Kalziums (Ca^{2+}) vorgenommen worden. Die hierbei entstandene sogenannte Kalzium-Hypo-

Sehr wahrscheinliche Mechanismen:

- Oxyradikal-Hypothese (Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale)
- Kalzium-Hypothese:
 - Zelluläre Kalziumüberladung
 - Verringerte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium

Weniger wahrscheinliche Mechanismen:

- Entkopplung von Exzitation und Kontraktion durch Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulum

Nicht wahrscheinliche Mechanismen:

- Insuffiziente Energieproduktion der Mitochondrien
- Störungen des Energieverbrauchs der Myofibrillen
- Störungen der sympathikoadrenergen Ansprechbarkeit
- Störungen der myokardiale Perfusion
- Beschädigung der extrazellulären Kollagenmatrix
- Störungen der Erregbarkeit

Tabelle 6: Mögliche Mechanismen des myokardialen Stunning (nach Bolli und Marban, 1999)

these umfasst drei verschiedene Mechanismen: eine verringerte Ansprechbarkeit der kontraktilen Proteine auf Kalzium, zelluläre Kalziumüberladung und eine Entkopplung von Exzitation und Kontraktion durch Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulum.

Im Rahmen der Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Exzitation während myokardialen Stunning nicht beeinträchtigt ist; auch wurde kein verringerter intrazellulärer Kalziumspiegel, sondern eher eine zelluläre Kalziumüberladung gemessen. Daraus schloss man, dass die Ursache der myokardialen Dysfunktion eher im Bereich des kontraktilen Apparats zu finden ist. Auch die Tatsache, dass postischämisches Myokard auf inotrope Stimulation reagiert, bestätigt dies, da eine solche Reaktion auf intrazellulär vorhandenes Kalzium angewiesen ist [6, 12, 49].

Die intrazelluläre Kalziumüberladung steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivität von durch Kalzium aktivierten Proteasen. In-vitro-Studien zeigten eine besondere Aktivität dieser Proteasen zu den kontraktilen Proteinen Troponin I und Troponin T [28]. Exposition dieser Proteasen, den sogenannten Calpainen, zu kardialen Myofilamenten erzeugte eine dem Stunning ähnelnde kardiale Dysfunktion [35]. An dieser Zusammenstellung ist zu sehen, dass die Kalzium-Hypothese einzelne, sehr plausible Hinweise auf die Pathogenese des Stunning gibt. Eine ausreichende in-vivo-Testung der einzelnen Mechanismen liegt jedoch noch nicht vor.

Als Schlussfolgerung bleibt, dass die Pathogenese des myokardialen Stunning nicht eindeutig geklärt ist. Die Oxyradikal- und die Kalzium-Hypothese sind Faktoren, die zu dieser postischämischen kontraktilen Dysfunktion beitragen. Die Zusammenhänge zwischen den Stunning-Hypothesen müssen allerdings noch weiter untersucht werden.

Ziel der vorliegenden Dissertation war, den Einfluss von Naloxon auf die Ausschüttung natriuretischer Peptide während myokardialen Stunning zu untersuchen. Zuerst ist dabei zu klären, ob die Diagnose „Myokardiales Stunning“ in dem hier verwendeten Tiermodell gestellt werden darf. BRAUNWALD et al. definierten Stunning als prolongierte postischämische ventrikuläre Dysfunktion in vitalem Myokard trotz normaler Perfusion [17]. Die Ischämie wurde durch Ballonokkluder erzeugt und mit der Messung der koronaren

Blutflussgeschwindigkeit (BFV LAD) und der Messung der regionalen koronaren Perfusion durch Injektion von gefärbten Mikrosphären während der Okklusion kontrolliert. Die gemessene BFV LAD sank in jedem Versuch während der zehnminütigen Okklusion auf null ab. Anhand dieser Parameter ließ sich bei allen Hunden unter kontrollierten Bedingungen eine Ischämie im beabsichtigten Ausmaß sicherstellen. In gleicher Weise wurde nach Wiedereröffnung der LAD die Reperfusion des vorher von der Blutversorgung abgeschnittenen Myokards kontrolliert. Die BFV LAD kehrte nach Aufhebung der Ischämie in jedem Fall mindestens auf den Ausgangswert vor der Ischämie zurück und zeigte damit eine ausreichende Perfusion des vorher ischämischen Bereichs an.

Die Kontrolle der myokardialen kontraktilen Funktion erfolgte mit Hilfe der Messung der fraktionellen Wanddicke (WTF) und der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt). Hierbei zeigte sich eine unmittelbar nach Induktion der Ischämie auftretende Abnahme der WTF bis hin zu negativen Werten. Diese paradoxe systolische „Wandverdünnung“ wurde bereits in anderen Studien beschrieben [88] und dient hier als Indikator einer postischämischen Dysfunktion. Die Reversibilität dieser Dysfunktion, welche ein Teil der Definition des myokardialen Stunning ist, wurde mit einer Verlaufsbeobachtung der WTF kontrolliert. Es zeigte sich, dass sich die myokardiale Funktion nach spätestens 48 Stunden Reperfusion normalisierte. Analog zur WTF verhielt sich die LV dp/dt. Zudem wurde bei keinem der Tiere in der Sektion Zeichen einer myokardialen Infarzierung gefunden. Es handelte sich bei dem dyskinetischen Myokard also um vitales Gewebe gemäß der Definition des myokardialen Stunning.

4.2 Das Versuchsmodell

Myokardiales Stunning wurde erstmals von HEYNDRICKX et al. am chronisch instrumentierten Hund beschrieben [41]. Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Modifikationen des experimentellen Settings sowie unterschiedliche Spezies verwendet, um das Phänomen des myokardialen Stunnings weiter zu erforschen [12]. Bei allen Versuchen wurden und werden experimentell kurzzeitige Myokardischämien erzeugt oder simuliert. Diese sind jedoch nicht dauerhaft genug, um einen Infarkt, also eine Myokardnekrose zu verursachen [17]. Neben dem hier angewendeten Modell der chronisch instrumentierten Hunde existieren akute Tiermodelle und Modelle an isolierten Herzen oder Herzmuskelzellen.

Beim akuten Tiermodell werden während des eigentlichen Experiments die Katheter und Messsonden implantiert, die Myokardischämie induziert und auch die Messungen durchgeführt. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass das akute chirurgische Trauma, die Allgemeinanästhesie, die applizierten Medikamente, der offene Thorax und die perioperative Hypothermie die Kreislaufsituation des Tieres und so das Ergebnis beeinflussen. Diese methodologischen Probleme machen es schwierig, evtl. sogar unmöglich, die gemachten Beobachtungen bezüglich des myokardialen Stunnings eindeutig der experimentellen Intervention zuzuordnen [30, 69, 87].

Viele Experimente zur Myokardperfusion und -funktion werden an Herzmuskelzellen oder isolierten und künstlich perfundierten Herzen in einer meist modifizierten Langendorff-Perfusionsapparatur durchgeführt. Es fehlen bei diesem Versuchsmodell die Auswirkungen der Interaktion des Herzens mit dem Kreislauf und den zentralen und humoralen Regulationsmechanismen. Diese sind aber überaus wichtig, da sie direkten Einfluss auf die Entstehung und Dauer des Stunning haben. Myokardiales Stunning ist ein Phänomen, das im Patienten, bei dem das vegetative Nervensystem noch vorhanden ist, eine wichtige Rolle spielt. Isolierte Zellen oder Organe erleichtern somit nicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Dies muss bei einer kritischen Auseinandersetzung mit dem jeweiligen Versuchsmodell beachtet werden. Ein intakter Organismus, auch von unterschiedlichen Spezies, eignet sich daher noch am besten zur

Untersuchung solch komplexer Phänomene. Darüber hinaus muss damit gerechnet werden, dass bestimmte Faktoren wie beispielsweise die myokardiale Temperatur oder die Zusammensetzung der Perfusionslösung, die das Blut ersetzen soll, das Messergebnis beeinflussen [7, 12].

In-vivo-Studien entsprechen am ehesten der klinischen Situation, natürlich immer mit der Einschränkung, dass die Experimente im Tier durchgeführt werden. Das in diesem Fall angewendete Modell vermeidet weitestgehend die störenden Einflüsse einer akuten Instrumentierung sowie die genannten Störfaktoren von Experimenten an isolierten Herzen und Zellpräparaten. Es erfasst aber in den Messergebnissen die physiologische Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems durch zentrale und humorale Regulationsmechanismen. Ein weiterer Vorteil beim chronisch instrumentierten Hund ist, dass wenigstens zweimal, reproduzierbar in Ausmaß und Stärke, eine Koronarischemie induziert werden kann, ohne dass es zu einer reaktiven Kollateralbildung kommt. So können serielle Experimente bei den Versuchstieren durchgeführt werden, bei denen jedes Tier als seine eigene Kontrolle dient. Dadurch kann die Anzahl der Experimente drastisch reduziert werden, ohne die statistische Auswertbarkeit zu reduzieren. Zusätzlich erlaubt die randomisierte Reihenfolge die Vermeidung eines Bias.

In den bisher in der medizinischen Forschung durchgeführten Studien variierten die Zeitdauer und Anzahl der koronaren Okklusionen. Es zeigte sich dabei, dass die Dauer der myokardialen Dysfunktion vor allem von der Zeitdauer der koronaren Okklusion abhängig ist und weniger von dem experimentellen Setting [68]. JENNINGS et al. fanden heraus, dass nach einer Ischämiedauer von 20 Minuten eine bis zu mehrere Stunden andauernde myokardiale Dysfunktion zu beobachten ist. Nach einer Ischämiedauer zwischen 20 Minuten und drei Stunden kommt es zu subendokardialer Infarzierung bei noch vitalem subepikardialen Myokard. Im Extremfall kann die Erholung dieser subepikardialen Dysfunktion dann bis zu einigen Wochen dauern. Dabei ist es schwierig, den Einfluss verschiedener Therapieinterventionen einzuschätzen, da in der betroffenen Myokardregion eine Mischung aus infarziertem Subendokard und „gestunntem“ Subepikard

mit variablem und nicht vorhersehbarem Anteil beider Gebiete vorliegt. Weitere Einflüsse entstehen in der weiteren Beobachtungszeit durch die einsetzende Narbenbildung [51]. Da bei manchen Tieren auch schon nach 15-minütiger Koronarischämie mit einer Myokardnekrose zu rechnen ist und eine zehnmündige Koronarischämie im Hund reproduzierbar ein reversible myokardiale Dysfunktion erzeugt, ohne eine Myokardnekrose zu bewirken, wurde diese Zeit für die Experimente gewählt.

Die Anzahl der myokardialen Ischämien wurde in dieser Untersuchung auf zwei zehnmündige ischämische Episoden pro Tier limitiert, da es sonst zu einer ausgeprägten koronaren Kollateralenbildung kommen kann. Diese würde das Versuchsergebnis beeinträchtigen, denn das Ausmaß der Kollateralperfusion bestimmt die Ausbildung und Dauer der regionalen kontraktile Dysfunktion. Bei hoher Kollateralperfusion ist mit einer Abschwächung der Ausprägung des myokardialen Stunning zu rechnen [7, 9, 14]. Es ist zudem unklar, ob wiederholt durchgeführte ischämische Episoden einen präkonditionierenden oder einen kumulativ schädigenden Effekt auf die kontraktile Funktion haben. Bei einigen Studien wurde beobachtet, dass die erste Okklusion einen präkonditionierenden Effekt auf die nachfolgenden hatte, so dass der Schweregrad des myokardialen Stunning bei den ersten drei Versuchen ähnlich war. Bei den darauffolgenden Ischämien überwog die Depression der myokardialen Kontraktilität [15, 24]. Da in dieser Studie eine Beobachtung des myokardialen Stunning beabsichtigt war, ergab sich daher das Limit von zwei Koronarokklusionen pro Versuchstier.

Die gewählte Tierart ergibt sich aus der Notwendigkeit, eine umfangreiche chirurgische Instrumentierung durchführen zu können, die nur bei einem Tier mit ausreichender Größe möglich ist. Hunde sind daneben besonders gut für die Versuche geeignet, da sie gut trainierbar sind. Nach einer Gewöhnungsphase, in der sie täglich in die Laborumgebung gebracht werden, tolerieren sie den Aufenthalt in dem für die Versuche vorgesehenen Käfig und den Anschluss an die Messinstrumente sehr gut. Dies wirkt sich ebenfalls positiv bei der eigentlichen Versuchsdurchführung aus, da die Tiere durch die Gewöhnungsphasen alle Versuche unter normalen hämodynamischen Parametern durchgeführt werden.

Dadurch werden die Versuchsergebnisse ohne starke Sympathikusreaktionen, wie sie unter anderem durch Angstzustände ausgelöst werden, überlagert.

Der Nachteil bei diesem experimentellen Setting ist allerdings der hohe personelle und zeitliche Aufwand für die Instrumentierung, die Versuche und die Pflege der Tiere. Ein weiterer wesentlicher Nachteil dieses Modells ist der irreversible Informationsverlust bei technischen Defekten der implantierten Sonden und Katheter. Bei chronisch instrumentierten Hunden muss mit einer Ausfallquote von bis zu zehn Prozent durch technische Defekte, Zerstörung von Leitungen durch die wachen, sich natürlich bewegenden Hunde, und durch Infektionen gerechnet werden. Um statistisch aussagekräftige Daten zu erhalten, waren bei den Versuchen zehn Hunde pro Versuchsreihe notwendig.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Modell der chronisch instrumentierten Hunde ein seit langem etabliertes und gut validiertes Versuchsmodell zur Erforschung des myokardialen Stunning ist. Als in-vivo-Modell bietet es den Vorteil einer Beobachtung der Interaktionen zwischen Herz, Kreislauf und den zentralen und humoralen Regulationsmechanismen und entspricht so am ehesten der klinischen Situation. Ob die Beobachtungen, die im Rahmen dieser Grundlagenforschung gemacht werden, auch auf den Menschen übertragbar sind, muss allerdings in weiteren klinischen Studien am Menschen bestätigt werden.

4.3 Der Einfluss von Naloxon auf das myokardiale Stunning

In dieser Studie konnte der Nachweis erbracht werden, dass die präischämische Gabe von Naloxon einen Anstieg der ANP-Plasmaspiegel im wachen, chronisch instrumentierten Hund während der Myokardischämie und in der Reperfusion unter myokardialem Stunning verhindert. Gleichzeitig bewirkt Naloxon eine schnellere Wanddickenzunahme des reperfundierten postischämischen Myokardareals.

Naloxon ist ein unspezifischer Opioidrezeptorantagonist an allen Opioidrezeptortypen und hebt durch kompetitiven Antagonismus die Wirkung zugeführter Opiate sowie von endogenen Opioidpeptiden (EOP) rasch und vollständig auf. EOP sind die endogenen Liganden der Opioidrezeptoren, von denen verschiedene Subtypen definiert wurden. Im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen wurde eine erhöhte Aktivität der EOP nachgewiesen, beispielsweise bei manifester Herzinsuffizienz [48], verschiedenen Schockformen [42, 43, 45] und ischämischen Herzerkrankungen [21, 62, 66, 67]. Zusätzlich wurden in mehreren Studien negativ inotrope Wirkungen der EOP auf das Myokard festgestellt [90, 99].

Da Naloxon die Wirkung der endogenen Opioidpeptide aufhebt, werden somit auch die negativ inotropen Effekte der EOP antagonisiert. Naloxon hatte in der hier beschriebenen Versuchsreihe unter Ausgangsbedingungen keine Auswirkungen auf die myokardiale Funktion und die Plasmaspiegel natriuretischer Peptide. Vielmehr trat ein Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Naloxonvorbehandlung erst nach Erzeugung der LAD-Ischämie auf. Anhand dieser Beobachtung erscheint eine nicht durch Opioidrezeptoren vermittelte Eigenwirkung von Naloxon, die in einigen Studien beschrieben wurde [4, 74], unwahrscheinlich. Aber auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass Naloxon in normaler Dosierung bei normotensiven und hypertensiven Patienten zu keiner Veränderung des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Plasmaspiegel von Katecholaminen führte [31]. In einer weiteren Studie ist darüber hinaus eine Eigenwirkung von Naloxon auf das Herz-Kreislaufsystem bei Gesunden erst bei extrem hohen Dosen nachgewiesen worden, die nicht mit den hier verwendeten Dosierungen zu vergleichen sind.

Naloxon hatte in dieser extremen Dosierung keine psychisch erregende Wirkung, sondern bewirkte Effekte, die einem Entzug nach chronischer Opiatzufuhr ähnlich waren [23]. Dadurch wird deutlich, dass die Wirkung des Naloxon auf eine Beeinflussung des endogenen Opioidsystems zurückzuführen ist. Die Wirkungen von Naloxon sind daher in der hier beschriebenen Versuchsreihe nicht als intrinsisch, sondern eher als antagonistische Wirkungen auf ausgeschüttete EOP zu werten.

Welche EOP genau diese negativen inotropen Effekte vermitteln ist allerdings noch unklar. In vielen Studien konnte der Nachweis erbracht werden, dass über den δ -Rezeptor protektive [76] und über den κ -Rezeptor negativ inotrope Wirkungen auf das ischämische Myokard vermittelt werden [1, 55]. Hieraus ergibt sich eine Therapiemöglichkeit für das myokardiale Stunning, denn selektive Blockade der κ -Rezeptoren, gegebenenfalls mit einer zusätzlichen δ -Rezeptorstimulation kombiniert, könnte einen positiven Effekt auf die Pumpfunktion bewirken. Da im Myokard bisher keine μ -Rezeptoren nachgewiesen wurden [96, 102], und diese bei Einsatz spezifischer Agonisten bzw. Antagonisten weitgehend unbesetzt bleiben, bleibt dabei die Möglichkeit einer effektiven Schmerzbekämpfung und Analgosedierung erhalten. Die klinisch angewendeten Opiate sind hauptsächlich μ -Rezeptoragonisten und somit von der genannten κ -Rezeptorblockade unbeeinflusst. Die genaue Aufschlüsselung der einzelnen rezeptorvermittelten Wirkungen im Rahmen eines möglichen therapeutischen Einsatzes im Menschen bleibt allerdings zukünftigen Studien vorbehalten.

In der hier beschriebenen Studie sollte vielmehr der Zusammenhang zwischen präischämischer Naloxongabe und der Höhe der ANP-Plasmaspiegel während myokardialen Stunning untersucht werden. Naloxon, eine Substanz, die nachweislich durch zentrale Effekte die Erholung der myokardialen Funktion von myokardialem Stunning beschleunigt [93], konnte den offenbar regelhaften Anstieg des ANP während Stunning [92] verhindern. Hieraus ergibt sich eine mögliche diagnostische Option, um die nach wie vor schwierige Diagnose des myokardialen Stunning zu vereinfachen.

4.4 Natriuretische Peptide und myokardiales Stunning

Die natriuretischen Peptide ANP und BNP werden, wie zuvor bereits beschrieben, in den kardialen Myozyten der Vorhöfe und Ventrikel gebildet und schon unter physiologischen Bedingungen bei erhöhter Druck- und Volumenbelastung des Herzens freigesetzt. Sie besitzen eine regulierende Funktion auf das zirkulierende Blutvolumen, indem sie durch ihre diuretische Wirkung die Vor- und Nachlast des Herzens senken. Gleichzeitig hemmen sie auch die sympathische Stimulation des Herzens und senken so zusätzlich die Herzfrequenz und den arteriellen und venösen Blutdruck [83, 95].

Erhöhte Plasmaspiegel natriuretischer Peptide können bei kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet werden. So wurden beispielsweise bei Patienten mit einem stattgehabten Myokardinfarkt und nachfolgend eingetretener linksventrikulärer Dysfunktion erhöhte Plasmaspiegel von ANP und BNP gefunden. Die verstärkte Sekretion dieser natriuretischen Peptide war dabei proportional zum Schweregrad der myokardialen Dysfunktion erhöht. Zusätzlich stellte sich heraus, dass die BNP-Ausschüttung aus der Infarktregion höher war als aus der nicht betroffenen Region [86]. In anderen Studien korrelierte die erhöhte Sekretion natriuretischer Peptide bei Patienten nach Myokardinfarkt und eingetretener Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität [64, 65].

Bisher sind erhöhte BNP-Plasmaspiegel nur bei Vorliegen eines Myokardinfarktes nachgewiesen worden [86]. Im Rahmen von myokardialen Stunning ist ein solcher Anstieg nicht beobachtet worden [92]. Diese Resultate stimmen mit den hier beschriebenen Ergebnissen überein. Stunning ist definitionsgemäß ein subletaler, postischämischer und reversibler Myokardschaden [17]. Ein Anstieg der BNP-Plasmaspiegel ist aber mit einem Untergang von kardialen Myozyten assoziiert [86]. Da über den gesamten Beobachtungszeitraum der Versuche zwar eine kontraktile Dysfunktion, aber keine Erhöhung der BNP-Plasmaspiegel feststellbar war, ist somit ein irreversibler myokardialer Zellschaden unwahrscheinlich. Dieser Sachverhalt bestätigt somit indirekt die Validität des hier angewendeten Versuchsmodells des wachen, chronisch instrumentierten Hundes zur Erforschung des myokardialen Stunning.

Das Konzept der Beobachtung plasmatischer Bestandteile als Verlaufsparemeter von Erkrankungen ist in der klinischen Medizin weit verbreitet. Als Beispiel sei hier nur die Kontrolle der Kreatinkinase und der Troponine bei ischämischen Herzerkrankungen genannt. Diese intrazellulären Bestandteile der kardialen Myozyten können im Falle einer ischämischen Myokardnekrose vermehrt in den Extrazellulärraum und damit ins Plasma gelangen. Der Anstieg der Plasmaspiegel dieser Substanzen korreliert dabei mit dem Schweregrad der myokardialen Infarzierung [32]. Für die Diagnose myokardiales Stunning fehlt ein solcher Parameter bisher. In einer Studie von WEBER et al. wurde bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden ein starker Anstieg von ANP, nicht jedoch von BNP, nach Stunning-induzierenden Myokardischämien beobachtet. Dieser ANP-Anstieg war in den ersten drei Stunden der Reperfusion bei gleichzeitigen Stunning-typischen Veränderungen der fraktionellen Wanddicke (WTF) nachweisbar. Die Veränderungen der kontraktilen Funktion korrelierten dabei mit den ANP-Plasmaspiegeln, d. h. je höher die ANP-Werte, desto stärker war gleichzeitig die WTF vermindert. Mit der Erholung der myokardialen Funktion ging auch die ANP-Ausschüttung wieder auf die Ausgangswerte vor Induktion der Ischämie zurück [92].

Naloxon bewirkt durch zentrale Effekte eine bessere Erholung von myokardialem Stunning bei chronisch instrumentierten Hunden [93]. Dieser Sachverhalt war auch in dieser Untersuchung anhand des Verlaufs der WTF erkennbar. Gleichzeitig konnte hier der Nachweis erbracht werden, dass eine präischämische Naloxongabe einen Anstieg der ANP-Plasmaspiegel in der Ischämie und der Reperfusionsphase verhindert. Diese Beobachtung bestätigt die Rolle des ANP als Bestandteil des neurohumoralen Profils des myokardialen Stunning bei chronisch instrumentierten Hunden. Es besteht offenbar auch eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der ANP-Plasmaspiegel und der Ausprägung des myokardialen Stunning. Da ein Anstieg der BNP-Plasmaspiegel nicht auftrat, ist so eine Abgrenzung zwischen Stunning und postinfarzieller kontraktile Dysfunktion möglich. Das natriuretische Plasmaprofil erweitert auf diese Weise die diagnostischen Möglichkeiten durch eine relativ unkomplizierte Blutuntersuchung.

Offen bleibt dabei, ob sich dieses natriuretische Profil von dem des „hibernating myocardium“ unterscheidet. Hibernation bezeichnet einen dauerhaften Zustand kontraktiler Dysfunktion bei Patienten mit chronischen koronaren Durchblutungsstörungen. Es handelt sich dabei um einen Mechanismus, bei dem sich die kardialen Myozyten durch eine Verringerung der Kontraktionskraft dem verminderten Sauerstoff- und Nährstoffangebot anpassen. Bei dieser Form der myokardialen Dysfunktion wäre beispielsweise ein zusätzlicher Anstieg der BNP-Plasmaspiegel denkbar, sollte eine Schädigung der kardialen Myozyten durch kurzfristige anginöse Zustände in Belastungssituationen auftreten. Somit wird eventuell eine einfachere Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Formen der myokardialen Dysfunktion ermöglicht, denn diese ist zur Zeit sehr aufwändig. Als „Goldstandard“ gilt hier die Positronenemissionstomographie (PET). Bei diesem bildgebenden Verfahren wird anhand der Aufnahme radioaktiv markierter Substanzen der Stoffwechsel einzelner Gewebe dargestellt. Diese Darstellung ist u. a. auch von der jeweiligen Perfusion abhängig. Mit dem Nachweis einer bei Stunning vorliegenden normalen Perfusion in dem dysfunktionellen Myokardareal wird eine Unterscheidung zwischen dieser Form der kontraktiven Dysfunktion und Hibernation, bei dem eine verringerte Perfusion vorliegt, ermöglicht. Die PET ist jedoch eine kostenintensive Methode, die zudem nicht jedem Arzt zur Verfügung steht. Weitere Probleme entstehen beim Transport des Patienten zum Untersuchungsort. Sie sind meist in einer schlechten körperlichen Verfassung und häufig nicht transportfähig. Eine andere Methode ist die ^{201}Tl -Perfusionsszintigraphie, die jedoch eine gleichzeitige Echokardiographie zur Beurteilung der kontraktiven Funktion benötigt. Weitere Diagnosetechniken sind beispielsweise die Echokardiographie unter Dobutamininfusion, um die kontraktile Reserve zu überprüfen, sowie weitere szintigraphische und echokardiographische Techniken, die alternativ außerhalb der Routine eingesetzt werden können [8].

4.5 Zusammenfassung

In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass myokardiales Stunning im wachen, chronisch instrumentierten Hund regelhaft mit einem isolierten Anstieg des ANP im Serum vergesellschaftet ist. Die präischämische Gabe von Naloxon, welches die Erholung vom myokardialen Stunning beschleunigt, konnte einen Anstieg der ANP-Plasmaspiegel während der Myokardischämie und in der Reperfusionphase verhindern. Die BNP-Konzentration im Serum blieb sowohl unter der kurzzeitigen Ischämie als auch in der Reperfusionphase unverändert. Da BNP mit einer Schädigung kardialer Myozyten assoziiert ist, wäre ein Anstieg der BNP-Plasmaspiegel nicht zu erwarten gewesen, da Stunning das Verhalten des Myokards nach subletaler Schädigung ohne Nekrosebildung beschreibt. Ein isolierter ANP-Anstieg ist also eventuell diagnostisch nutzbar, um eine Unterscheidung zwischen postinfarzieller kontraktiver Dysfunktion und myokardialem Stunning ohne Infarkt zu ermöglichen. Eine relativ einfache Blutuntersuchung könnte so aufwändigere radiologische Verfahren ersetzen oder zumindest ergänzen.

Einige Fragen bleiben jedoch noch unbeantwortet:

- Ist eine Differentialdiagnose zwischen myokardialem Stunning und Hibernation ebenfalls anhand des natriuretischen Plasmaprofiles möglich?
- Wenn ja, welche Beziehungen bestehen zwischen den einzelnen Plasmaspiegeln?
- Sind die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar?

Um Antworten auf diese Fragen zu erhalten, bedarf es weiterer tierexperimenteller Untersuchungen sowie Studien beim Menschen.

Literaturverzeichnis

- [1] Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM, Smith RM, Yellon DM, Opie LH (2000) Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 95:1-10
- [2] Akins CW, Pohost GM, Desanctis RW, Block PC (1980) Selection of Angina-Free Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction for Myocardial Revascularization. *Am J Cardiol* 46:695-700
- [3] Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, Losi MA, Perrone-Filardi P, Sorichelli A, Piscione F, Taube J, Squame F, Salvatore M, Weiss JL, Chiariello M (1996) Prolonged Impairment of Regional Contractile Function After Resolution of Exercise-Induced Angina. Evidence of Myocardial Stunning in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 94:2455-64
- [4] Asai T, Power I (1999) Naloxone Inhibits Gastric Emptying in the Rat. *Anesth Analg* 88:204-8
- [5] Barron BA (1999) Opioid peptides and the heart. *Cardiovasc Res* 43:13-6
- [6] Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, Guarnieri T, Aversano T (1986) Reversal of Dysfunction in Postischemic Stunned Myocardium by Epinephrine and Postextrasystolic Potentiation. *J Am Coll Cardiol* 7:580-9
- [7] Bolli R (1990) Mechanism of Myocardial "Stunning". *Circulation* 82:723-38
- [8] Bolli R (1992) Myocardial 'Stunning' in Man. *Circulation* 86:1671-91
- [9] Bolli R (1995) Common methodological problems and artifacts associated with studies of myocardial stunning in vivo. *Basic Res Cardiol* 90:257-62

- [10] Bolli R (1998) Why myocardial stunning is clinically important. *Basic Res Cardiol* 93:169-72
- [11] Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, McCay PB (1989) Marked Reduction of Free Radical Generation and Contractile Dysfunction by Antioxidant Therapy Begun at the Time of Reperfusion. Evidence That Myocardial “Stunning” Is a Manifestation of Reperfusion Injury. *Circ Res* 65:607-22
- [12] Bolli R, Marban E (1999) Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Stunning. *Physiol Rev* 79:609-34
- [13] Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB (1988) Demonstration of Free Radical Generation in “Stunned” Myocardium of Intact Dogs with the Use of the Spin Trap α -Phenyl N-Tert-Butyl Nitron. *J Clin Invest* 82:476-85
- [14] Bolli R, Zhu WX, Thornby JI, O’Neill PG (1988) Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 254:H102-14
- [15] Bolli R, Zughuib M, Li XY, Tang XL, Sun JZ, Triana JF, McCay PB (1995) Recurrent Ischemia in the Canine Heart Causes Recurrent Bursts of Free Radical Production That Have a Cumulative Effect on Contractile Function: A Pathophysiological Basis for Chronic Myocardial “Stunning”. *J Clin Invest* 96:1066-84
- [16] Bolling SF, Badhwar V, Schwartz CF, Oeltgen PR, Kilgore K, Su TP (2001) Opioids confer myocardial tolerance to ischemia: Interaction of delta opioid agonists and antagonists. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:476-81
- [17] Braunwald E, Kloner RA (1982) The Stunned Myocardium: Prolonged, Postischemic Ventricular Dysfunction. *Circulation* 66:1146-9
- [18] Buda AJ, Zotz RJ, Gallagher KP (1986) Characterization of the Functional Bor-

- der Zone Around Regionally Ischemic Myocardium Using Circumferential Flow-Function Maps. *J Am Coll Cardiol* 8:150-8
- [19] Caffrey JL, Gaugl JF, Jones CE (1985) Local endogenous opiate activity in dog myocardium: receptor blockade with naloxone. *Am J Physiol* 248:H382-8
- [20] Champion HC, Zadina JE, Kastin AJ, Hackler L, Ge LJ, Kadowitz PJ (1997) Endomorphin 1 and 2, endogenous ligands for the μ -opioid receptor, decrease cardiac output, and total peripheral resistance in the rat. *Peptides* 18:1393-7
- [21] Chen YT, Lin CJ, Lee AY (1995) Plasma Levels of Endogenous Opioid Peptides in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Jpn Heart J* 36:421-7
- [22] Chen YT, Lin CJ, Lee AY, Chen JS, Hwang D (1995) Stereospecific blocking effects of naloxone against hemodynamic compromise and ventricular dysfunction due to myocardial ischemia and reperfusion. *Int J Cardiol* 50:125-9
- [23] Cohen MR, Cohen RM, Pickar D, Murphy DL, Bunney WE Jr (1982) Physiological effects of high dose naloxone administration to normal adults. *Life Sci* 30:2025-31
- [24] Cohen MV, Downey JM (1990) Myocardial stunning in dogs: Preconditioning effect and influence of coronary collateral flow. *Am Heart J* 120:282-91
- [25] Czaplak MA, Champion HC, Zadina JE, Kastin AJ, Hackler L, Ge LJ, Kadowitz PJ (1998) Endomorphin 1 and 2, endogenous μ -opioid agonists, decrease systemic arterial pressure in the rat. *Life Sci* 62:PL175-9
- [26] De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94

- [27] Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M (1996) International Union of Pharmacology. XII. Classification of Opioid Receptors. *Pharmacol Rev* 48:567-92
- [28] Di Lisa F, De Tullio R, Salamino F, Barbato R, Melloni E, Siliprandi N, Schiaffino S, Pontremoli S (1995) Specific degradation of troponin T and I by μ -calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *Biochem J* 308:57-61
- [29] Domenech RJ, Hoffman JI, Noble MI, Saunders KB, Henson JR, Subijanto S (1969) Total and Regional Coronary Blood Flow Measured by Radioactive Microspheres in Conscious and Anesthetized Dogs. *Circ Res* 25:581-96
- [30] Doursout MF, Chelly JE (1988) Effects of basal anaesthesia on cardiac function. *Br J Anaesth* 60:119S-122S
- [31] Estilo AE, Cottrell JE (1982) Hemodynamic and Catecholamine Changes after Administration of Naloxone. *Anesth Analg* 61:349-53
- [32] Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (1998) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition, McGraw-Hill
- [33] Ferrari R (1990) The role of free radicals in ischaemic myocardium. *Br J Clin Pract* 44:301-5
- [34] Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, Piessens J, Thone F, Van Ermen H, De Geest H (1981) Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: Determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am Heart J* 102:846-57
- [35] Gao WD, Liu Y, Mellgren R, Marban E (1996) Intrinsic Myofilament Alterations Underlying the Decreased Contractility of Stunned Myocardium. A Consequence of Ca^{2+} -Dependent Proteolysis? *Circ Res* 78:455-65

- [36] Hakkinen JP, Miller MW, Smith AH, Knight DR (1995) Measurement of organ blood flow with coloured microspheres in the rat. *Cardiovasc Res* 29:74-9
- [37] Hartley CJ, Hanley HG, Lewis RM, Cole JS (1978) Synchronized pulsed doppler blood flow and ultrasonic dimension measurement in conscious dogs. *Ultrasound Med Biol* 4:99-110
- [38] Hartley CJ, Latson LA, Michael LH, Seidel CL, Lewis RM, Entman ML (1983) Doppler measurement of myocardial thickening with a single epicardial transducer. *Am J Physiol* 245, H1066-72
- [39] Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM (1977) Blood Flow Measurements With Radionuklide-labeled Particles. *Prog Cardiovasc Dis* 20:55-79
- [40] Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF (1978) Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 234:H653-9
- [41] Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF (1975) Regional Myocardial Functional and Electrophysiological Alterations after Brief Coronary Artery Occlusion in Conscious Dogs. *J Clin Invest* 56:978-85
- [42] Holaday JW (1983) Cardiovascular consequences of endogenous opiate antagonism. *Biochem Pharmacol* 32:573-83
- [43] Holaday JW, Faden AI (1978) Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275:450-1
- [44] Holaday JW, Faden AI (1980) Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res* 189:295-9

- [45] Holaday JW, O'Hara M, Faden AI (1981) Hypophysectomy alters cardiorespiratory variables: central effects of pituitary endorphins in shock. *Am J Physiol* 241:H479-85
- [46] Huang XD, Lee AYS, Wong TM, Zhn CY, Zhao YY (1986) Naloxone inhibits arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 87:475-7
- [47] Iijima I, Minamikawa J, Jacobson AE, Brossi A, Rice KC, Klee WA (1978) Studies in the (+)-Morphinan Series. 5. Synthesis and Biological Properties of (+)-Naloxone. *J Med Chem* 21:398-400
- [48] Imai N, Kashiki M, Woolf PD, Liang CS (1994) Comparison of cardiovascular effects of μ - and δ -opioid receptor antagonists in dogs with congestive heart failure. *Am J Physiol* 267:H912-7
- [49] Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W (1987) Reversibly Injured, Postischemic Canine Myocardium Retains Normal Contractile Reserve. *Circ Res* 61:834-46
- [50] James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE (1992) Hemodynamic Effects of GI 87084B, an Ultra-Short Acting Mu-Opioid Analgesic, in Anesthetized Dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 263:84-91
- [51] Jennings RB, Reimer KA (1983) Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68:I25-36
- [52] Kato R, Foëx P (2000) Fentanyl reduces infarction but not stunning via δ -opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth* 84:608-14
- [53] Kloner RA, Jennings RB (2001) Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications, part 1. *Circulation* 104:2981-9
- [54] Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, Heusch G

- (1991) Measurement of Regional Myocardial Blood Flow With Multiple Colored Microspheres. *Circulation* 83:974-82
- [55] Lee AY, Chen YT, Kan MN, P'eng FK, Chai CY, Kuo JS (1992) Consequences of opiate agonist and antagonist in myocardial ischaemia suggest a role of endogenous opioid peptides in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res* 26:392-5
- [56] Lishmanov YB, Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tam SW (1999) Ligands for opioid and σ -receptors improve cardiac electrical stability in rat models of post-infarction cardiosclerosis and stress. *Life Sci* 65:PL13-7
- [57] Mayfield KP, D'Alecy LG (1994) Delta-1 Opioid Agonist Acutely Increases Hypoxic Tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 268:683-8
- [58] Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, Butour JL, Guillemot JC, Ferrara P, Monsarrat B, Mazarguil H, Vassart G, Parmentier M, Costentin J (1995) Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL₁ receptor. *Nature* 377:532-5
- [59] Mutschler E (2001) *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- [60] Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R (1985) Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation* 72:915-21
- [61] Nixon JV, Brown CN, Smitherman TC (1982) Identification of Transient and Persistent Segmental Wall Motion Abnormalities in Patients with Unstable Angina by Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 65:1497-502
- [62] Oldroyd KG, Harvey K, Gray CE, Beastall GH, Cobbe SM (1992) β Endorphin release in patients after spontaneous and provoked acute myocardial ischaemia. *Br Heart J* 67:230-5

- [63] Oldroyd KG, Gray CE, Carter R, Harvey K, Borland W, Beastall G, Cobbe SM (1995) Activation and inhibition of the endogenous opioid system in human heart failure. *Br Heart J* 73:41-8
- [64] Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K (1996) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and longterm survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 93:1963-9
- [65] Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, Lie RT, Dickstein K (1993) Prognostic value of plasma atrial natriuretic factor, norepinephrine, and epinephrine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 72:255-9
- [66] Paradis P, Dumont M, Belchiard P, Rouleau JL, Lemaire S, Brakier-Gingras L (1992) Increased preproenkephalin A gene expression in the rat heart after induction of a myocardial infarction. *Biochem Cell Biol* 70:593-8
- [67] Parlapiano C, Negri M, Tonnarini G, Borgia MC, Martuscelli E, Nigri A, Campana E, Giovaniello T, Pantone P (1998) Coronary sinus plasma beta endorphin levels in cardioischemic patients undergoing PTCA. *J Med* 29:339-42
- [68] Preuss KC, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC (1987) Time course of recovery of "stunned" myocardium following variable periods of ischemia in conscious and anesthetized dogs. *Am Heart J* 114:696-703
- [69] Priebe HJ (1988) The acute open-chest model. *Br J Anaesth* 60:38S-41S
- [70] Przyklenk K, Kloner RA (1986) Superoxide Dismutase Plus Catalase Improve Contractile Function in the Canine Model of the "Stunned Myocardium". *Circ Res* 58:148-56
- [71] Rahimtoola SH (1985) A perspective on the three large multicenter randomized

- clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72:V123-35
- [72] Rahimtoola SH (1989) The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117:211-21
- [73] Rudolph AM, Heymann MA (1967) The Circulation of the Fetus in Utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* 21:163-84
- [74] Sagy M, Shavit G, Oron Y, Vidne BA, Gitter S, Sarne Y (1987) Nonopiate Effect of Naloxone on Cardiac Muscle Contractility. *J Cardiovasc Pharmacol* 9:682-5
- [75] Sakamoto S, Stone CK, Woolf PD, Liang CS (1989) Opiate Receptor Antagonism in Right-Sided Congestive Heart Failure. Naloxone Exerts Salutary Hemodynamic Effects Through Its Actions on the Central Nervous System. *Circ Res* 65:103-14
- [76] Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ (1997) Ischemic Preconditioning and Morphine-induced Cardioprotection Involve the Delta (δ)-opioid Receptor in the Intact Rat Heart. *J Mol Cell Cardiol* 29:2187-95
- [77] Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ (1998) Ischemic Preconditioning in the Intact Rat Heart Is Mediated by δ_1 - But Not μ - or κ -Opioid Receptors. *Circulation* 97:1282-9
- [78] Sekili S, McCay PB, Li XY, Zughuib M, Sun JZ, Tang L, Thornby JI, Bolli R (1993) Direct Evidence That the Hydroxyl Radical Plays a Pathogenetic Role in Myocardial "Stunning" in the Conscious Dog and Demonstration That Stunning Can Be Markedly Attenuated Without Subsequent Adverse Effects. *Circ Res* 73:705-23
- [79] Shanes JG, Kondos GT, Levitsky S, Pavel D, Subramanian R, Brundage BH (1985) Coronary artery obstruction: A potentially reversible cause of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 110:173-8

- [80] Sheps DS, Hinderliter A, Bragdon EE, Adams KF, Herbst MC, Koch G (1988) Endorphins and Pain Perception in Silent Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 61:3F-6F
- [81] Smet F, D'Aubioul J, van Gerven W, Xhonneux R, Reneman RS (1979) A chronically implantable catheter-tip micromanometer (JSI 0400) that can be calibrated after implantation. *Cardiovasc Res* 13:601-5
- [82] Statistisches Bundesamt (2002) Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel Verlag, Stuttgart
- [83] Stein BC, Levin RI (1998) Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135:914-23
- [84] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78-81
- [85] Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) C-Type Natriuretic Peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Comm* 168:863-70
- [86] Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K (1995) Comparison of Secretion Pattern Between A-Type and B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Old Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 25:1105-10
- [87] Triana JF, Li XY, Jamaluddin U, Thornby JI, Bolli R (1991) Postischemic Myocardial "Stunning". Identification of Major Differences Between the Open-Chest and the Conscious Dog and Evaluation of the Oxygen Radical Hypothesis in the Conscious Dog. *Circ Res* 69:731-47
- [88] Vatner SF, Heyndrickx GR (1995) Ubiquity of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol* 90:253-6

- [89] Ventura C, Bastagli L, Bernardi P, Caldarera CM, Guarnieri C (1989) Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol. *Biochim Biophys Acta* 987:69-74
- [90] Ventura C, Spurgeon H, Lakatta EG, Guarnieri C, Capogrossi MC (1992) κ and δ Opioid Receptor Stimulation Affects Cardiac Myocyte Function and Ca^{2+} Release From an Intracellular Pool in Myocytes and Neurons. *Circ Res* 70:66-81
- [91] Waldmann LK, Fung YC, Covell JW (1985) Transmural Myocardial Deformation in the Canine Left Ventricle. Normal in Vivo Three-Dimensional Finite Strains. *Circ Res* 57:152-63
- [92] Weber TP, Große-Hartlage MA, Raufhake C, Meißner A, Van Aken H, Rolf N (2001) Stunning-induzierende regionale Myokardischämien führen zu einer vermehrten ANP-Ausschüttung im chronisch instrumentierten Hund. *Anästhesiol Intensivmed* 42:474
- [93] Weber TP, Stypmann J, Meißner A, Große-Hartlage M, Van Aken H, Rolf N (2001) Naloxone improves functional recovery of myocardial stunning in conscious dogs through its action on the central nervous system. *Br J Anaesth* 86:545-9
- [94] Wieland W, Wouters PF, Van Aken H, Flameng W (1993) Measurement of organ blood flow with coloured microspheres: A first time-saving improvement using automated spectrophotometry. *Comput Cardiol* 1993:691-4
- [95] Wilkins MR, Redondo J, Brown LA (1997) The natriuretic-peptide family. *Lancet* 349:1307-10
- [96] Wittert G, Hope P, Pyle D (1995) Tissue Distribution of Opioid Receptor Gene Expression in the Rat. *Biochem Biophys Res Comm* 218:877-81
- [97] Wong TM, Lee AYS, Tai KK (1990) Effects of Drugs Interacting with Opioid Receptors During Normal Perfusion or Ischemia and Reperfusion in the Isolated Rat

- Heart – an Attempt to Identify Cardiac Opioid Receptor Subtype(s) Involved in Arrhythmogenesis. *J Mol Cell Cardiol* 22:1167-75
- [98] Wu JP, Chen YT, Lee AY (1993) Opioids in myocardial ischaemia: potentiating effects of dynorphin on ischaemic arrhythmia, bradycardia and cardiogenic shock following coronary artery occlusion in the rat. *Eur Heart J* 14:1273-7
- [99] Xiao RP, Pepe S, Spurgeon HA, Capogrossi MC, Lakatta EG (1997) Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells. *Am J Physiol* 272:H797-805
- [100] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ (1997) A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature* 386:499-502
- [101] Zhu WX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R (1986) Validation of a single crystal for measurement of transmural and epicardial thickening. *Am J Physiol* 251:H1045-55
- [102] Zimlichman R, Gefel D, Eliahou H, Matas Z, Rosen B, Gass S, Ela C, Eilam Y, Vogel Z, Barg J (1996) Expression of Opioid Receptors During Heart Ontogeny in Normotensive and Hypertensive Rats. *Circulation* 93:1020-5

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Menschen bedanken, ohne deren Beitrag diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen wäre:

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken möchte ich für die Möglichkeit danken, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen und damit die Promotion erlangen zu können.

Meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas P. Weber, möchte ich für seine großartige Unterstützung, seinen Ratschlägen und Ermutigungen danken. Er stand mir immer als geduldiger Ansprechpartner zur Seite und hat damit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Danken möchte ich auch besonders meinen Eltern, Werner und Mechtild Witte, die durch ihre Unterstützung den erfolgreichen Abschluss des Studiums und der Promotion ermöglicht haben.

Natürlich gilt mein Dank auch den Menschen, mit denen ich im Rahmen dieser Arbeit zusammenarbeiten durfte. Hier möchte ich vor allem meine Mitarbeiter Johannes Wack, Johanna Krol, Dr. med. Maike Große-Hartlage und Vadim Kem nennen. Natürlich danke ich auch vielen anderen, die ich an dieser Stelle aus Platzgründen nicht nennen kann, die aber, bewusst oder unbewusst, zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Jürgen Witte



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis!

Herrn

Dr. med. Thomas Weber
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin der
Westf. Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Dienstgebäude
Domplatz 1-3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: 2110
Zimmer: 431
Frau Möllers
Aktenzeichen
23.0835.1.0 (G 36/98)

6 . November 1998

Betr.: Tierschutz;

hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 05.08.1998, hier eingegangen am
25.08.1998, sowie Ihre Ergänzungen vom 30.10.1998

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Dr. Weber,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) i.d.F. der Bekanntmachung
vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung
zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

*Die medikamentöse Beeinflussung der Perfusion und Funktion von
normalem, ischämischen und postischämischen Myokard bei
chronisch-instrumentierten Hunden.*

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
Dr. med. Thomas Weber
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Herr
PD Dr. med. Norbert Rolf
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Diese Genehmigung gilt bis zum 31.05.2000.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

40 Hunde.

Auflagen:

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

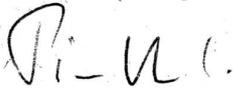
Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der o.g. Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



(Dr. Piontkowski)



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster . 48128 Münster

Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn

Dr. med. Thomas P. Weber
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin der
Westf. Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude
Domplatz 1-3
Telefon: (0251) 411-0
Durchwahl: -2110
Zimmer: 431
Frau Möllers
Aktenzeichen
23.0835.1.0 (G 59/99)

20. September 1999

Betr.: Tierschutz;
hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 03.05.1999, hier eingegangen am
09.06.1999
Ihr Ergänzungsschreiben vom 10.09.1999, hier eingegan-
gen am 16.09.1999

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Dr. Weber,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Be-
kanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBI. I S. 1105) wird Ihnen die
Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens
erteilt:

"Die medikamentöse Beeinflussung des Phänomens ischämische
Präkonditionierung auf die Perfusion und Funktion von normalem,
ischämischen~~u~~postischämischen Myokard bei chronisch-instrumen-
tierten Hunden."

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr
Dr. med. Thomas P. Weber
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin der WWU
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Herr
PD Dr. med. Norbert Rolf
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin der WWU
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300

e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525

Konten der Regierungshauptkasse Münster:

Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520

Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820

Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz

Diese Genehmigung gilt bis zum 31.10.2001.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

48 Hunde.

Auflagen:

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Die auf den Seiten 15/16 des Antrages aufgeführten Cand.med. Johanna Krol, Johannes Wack, Jürgen Witte und Andrea Witte sind erst dann berechtigt, Versuche durchzuführen, wenn sie eine Bescheinigung über einen erfolgreich abgeschlossenen versuchstierkundlichen Kursus vorlegen.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder sein Stellvertreter wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



(Dr. Piontkowski)