

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken**

**Der Einfluss von Dexmedetomidin auf myokardiales Stunning  
und die transmyokardiale Perfusionsverteilung im chronisch  
instrumentierten wachen Hund**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Vorgelegt von  
Ewelt, Christian  
aus Münster 2006**

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

Dekan: Univ-Prof. Dr. med. H. Jürgens

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

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Schult

Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken -  
1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. Weber  
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Schult

### **Zusammenfassung**

## **Der Einfluss von Dexmedetomidin auf myokardiales Stunning und die transmyokardiale Perfusionsverteilung im chronisch instrumentierten wachen Hund**

Ewelt, Christian

Beim myokardialen Stunning handelt es sich um eine postischämische kontraktile Dysfunktion, die nach Wiederherstellung der Perfusion trotz fehlender irreversibler Zellschädigung und trotz eines normalen koronaren Blutflusses persistiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte einer präischämischen Gabe des hochselektiven  $\alpha_2$ -Agonisten Dexmedetomidin auf den Schweregrad und die Erholung von myokardialem Stunning sowie auf die transmyokardiale Perfusionsverteilung untersucht.

Die Versuche wurden durch die Bezirksregierung Münster (Aktenzeichen 50.0835.1.0, G 86/2000) genehmigt. Zehn gesunde Foxhounds wurden nach linksseitiger Thorakotomie chronisch instrumentiert, um Messungen des mittleren systemarteriellen Drucks (MAP), des linksatrialen Drucks (LAP), des linksventrikulären Drucks (LVP) und dessen erster Ableitung nach der Zeit (LV dP/dt), der epikardialen Blutflussgeschwindigkeit im Ramus interventrikularis anterior (LAD) der linken Koronararterie (BFV LAD) sowie der fraktionellen myokardialen Wanddicke im LAD-perfundierten Myokardbezirk (WTF) durchzuführen. Pneumatische Ballonokkluder um die LAD ermöglichten die reversible Induktion einer zehnminütigen Myokardischämie. Versuche an den wachen Tieren erfolgten frühestens nach einer postoperativen Erholungsphase von zehn Tagen. Bei allen Tieren wurden zwei Stunningversuche randomisiert in alternierender Reihenfolge durchgeführt, d.h. bei 5 Hunden erfolgte die erste LAD-Okklusion ohne Applikation des  $\alpha_2$ -Agonisten (Kontrolle) und bei den anderen 5 Tieren nach präischämischer kontinuierlicher, intravenöser Applikation von 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Dexmedetomidin über 20 Minuten über einen Perfusor. Ein begünstigender Bradykardieeffekt auf das myokardiale Stunning wurde durch eine Schrittmacherstimulation von 80 Schlägen pro Minute verhindert. Die hämodynamischen Parameter sowie die WTF wurden zu vorbestimmten Zeitpunkten bis zur vollständigen Erholung gemessen. Die Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion erfolgte mittels fluoreszierender Mikrosphären.

Durch die vorgelegten Untersuchungen am Modell des chronisch instrumentierten Hundes konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Dexmedetomidin vor Induktion einer reversiblen Ischämie unter Antagonisierung des günstigen Bradykardieeffektes zu keiner Verbesserung der Erholung vom myokardialen Stunning sowie der ischämischen und postischämischen linksventrikulären systolischen Funktion führt.

**Tag der mündlichen Prüfung: 04.05.2006**

## Inhaltsverzeichnis:

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
<b>1. Einleitung</b>	<b>S.1</b>
1.1 Allgemeine Grundlagen und klinische Aspekte des Phänomens „Myocardial Stunning“	S.1
1.2 $\alpha$ 2-Adrenozeptor vermittelte Effekte auf das kardiovaskuläre System	S.5
1.3 Hypothesen und Ziele der Untersuchungen	S.10
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>S.11</b>
2.1 Versuchsmodell	
2.1.1 Die Bedeutung des experimentellen Settings	S.11
2.1.2 Begründung für die Wahl des Modells	S.15
2.1.3 Operative Instrumentierung	S.19
2.1.4 Pflege und medizinische Versorgung der Tiere nach der Instrumentierung	S.22
2.1.5 Schleusenlegung und Schrittmacherplatzierung	S.23
2.2 Messmethoden	
2.2.1 Implantierte Katheter und Messsonden	S.25
2.2.2 Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke	S.27
2.2.3 Messung der regionalen myokardialen Perfusion	S.29
2.3 Eingesetzte Pharmaka – Dexmedetomidin	S.35
2.4 Versuchsprotokoll	S.44
2.5 Datenerfassung und Statistik	S.48

<b>3. Ergebnisse</b>	S.49
3.1 Allgemeine Hämodynamik und Kardiodynamik	S.49
3.2 Regionale Myokardfunktion	S.61
3.3 Regionaler myokardialer Blutfluss	S.65
3.4 Plasmakatecholaminspiegel	S.73
<b>4. Diskussion</b>	S.76
4.1 Definition und Klassifikation von „Myocardial Stunning“	S.76
4.2 Determinanten des Schweregrades von „Myocardial Stunning“	S.79
4.3 Mechanismus des „Myocardial Stunning“	S.84
4.3.1 Die Oxyradikal-Hypothese	S.85
4.3.2 Die Kalzium-Hypothese	S.87
4.3.3 Integration der Oxyradikal- und der Kalzium-Hypothese	S.89
4.4 Effekte von Dexmedetomidin auf „Myocardial Stunning“	S.93
4.5 Zusammenfassung	S.99
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	S.100
<b>6. Danksagungen</b>	S.112
<b>7. Lebenslauf</b>	S.113

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Charakteristika von Myokardischämie, „Hibernation“ und „Stunning“	S.4
<b>Tabelle 2</b>	Hämodynamikdaten unter Baselinebedingungen und unter Ischämie	S.51
<b>Tabelle 3</b>	Hämodynamikdaten in den ersten 10 Minuten der Reperfusionphase	S.52
<b>Tabelle 4</b>	Hämodynamikdaten in der weiteren Reperfusionphase	S.52
<b>Tabelle 5</b>	Hämodynamikdaten in der weiteren Reperfusionphase	S.53
<b>Tabelle 6</b>	Hämodynamikdaten in der weiteren Reperfusionphase	S.53
<b>Tabelle 7</b>	Hämodynamikdaten in der weiteren Reperfusionphase	S.54
<b>Tabelle 8</b>	Fraktionelle myokardiale Wanddicke	S.63
<b>Tabelle 9</b>	Regionaler myokardialer Blutfluss epi- und endokardial	S.66
<b>Tabelle 10</b>	Myokardialer Blutfluss in Relation Endokard zu Epikard	S.66
<b>Tabelle 11</b>	Plasmakatecholaminspiegel unter Baselinebedingungen, unter Ischämie und in der Reperfusionphase	S.73
<b>Tabelle 12</b>	„Myocardial Stunning“ – Hypothesen für die Pathogenese	S.84

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Übersicht $\alpha$ -Adrenozeptoren	S.6
<b>Abbildung 2</b>	$\alpha_2$ -Adrenozeptorbindung von Dexmedetomidin	S.9
<b>Abbildung 3</b>	Schematische Darstellung der kardialen Instrumentierung	S.21
<b>Abbildung 4</b>	Strukturformel von Dexmedetomidin	S.35
<b>Abbildung 5</b>	Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdrucks	S.55
<b>Abbildung 6</b>	Entwicklung des linksatrialen Drucks	S.56

<b>Abbildung 7</b>	Entwicklung der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit	S.57
<b>Abbildung 8</b>	Entwicklung der minimalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit	S.58
<b>Abbildung 9</b>	Entwicklung der Herzfrequenz	S.59
<b>Abbildung 10</b>	Entwicklung der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD	S.60
<b>Abbildung 11</b>	Beispielhafte Registrierung der Hämodynamik sowie der regionalen und globalen kontraktile Funktion während einer Okklusion der LAD	S.62
<b>Abbildung 12</b>	Fraktionelle myokardiale Wanddicke	S.64
<b>Abbildung 13</b>	Epikardialer Blutfluss zum LAD-Perfusionsgebiet	S.67
<b>Abbildung 14</b>	Endokardialer Blutfluss zum LAD-Perfusionsgebiet	S.68
<b>Abbildung 15</b>	Epikardialer Blutfluss zum RCX-Perfusionsgebiet	S.69
<b>Abbildung 16</b>	Endokardialer Blutfluss zum RCX-Perfusio	S.70
<b>Abbildung 17</b>	Quotient endokardialer/epikardialer Perfusion im LAD-Perfusionsgebiet	S.71
<b>Abbildung 18</b>	Quotient endokardialer/epikardialer Perfusion im RCX-Perfusionsgebiet	S.72
<b>Abbildung 19</b>	Adrenalin Spiegel	S.74
<b>Abbildung 20</b>	Noradrenalin Spiegel	S.75
<b>Abbildung 21</b>	Schematische Darstellung des Exzitations-Kontraktions-Prozesses	S.87
<b>Abbildung 22</b>	Zusammenfassende Darstellung der möglichen pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen des „Myocardial Stunning“	S.90



## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Begriffe

Abb.	Abbildung
Baseline	Ausgangsbedingungen, Ausgangswerte
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
CorBFV	Koronare Blutflussgeschwindigkeit
Cx	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
DEX	Dexmedetomidin
Endo	Endokard, endokardial
Epi	Epikard, epikardial
g	Gramm
h/H	Stunde(n)
HR	Herzfrequenz
Hz	Hertz
ISCH	Ischämie
iv	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
LAD	Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie
LAP	linksatrialer Druck
LV	linker Ventrikel
LVP	linksventrikulärer Druck
LVdP/dt	linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
MAP	Mittlerer arterieller Druck
min/Min	Minute(n)
ml	Milliliter

PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
Stunning/stunned myocardium	reversible, postischämische myokardiale Dysfunktion
Tab.	Tabelle
WT	„wall thickening“ – Zunahme der Wanddicke
WTF	„wall thickening fraction“ – fraktionelle Wanddickenzunahme

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeine Grundlagen und klinische Aspekte des Phänomens „Myocardial Stunning“

Die Bedeutung der myokardialen Perfusion für die Aufrechterhaltung der kontraktilen Funktion wurde bereits vor über 60 Jahren von Tennant und Wiggers erstmals beschrieben (Tennant et al., 1935). Bis zu den frühen siebziger Jahren ging man davon aus, dass sich die Funktion ischämischen Myokards entweder unmittelbar nach der Reperfusion erholt oder es aufgrund einer Infarzierung zum irreversiblen Verlust der myokardialen Kontraktilität kommt (Rahimtoola, 1985). Diese Hypothese wurde 1975 von Heyndrickx et al. in Frage gestellt, als er eine prolongierte regionale Dysfunktion in noch vitalem Myokard nach einer kurzen Ischämie bei Hunden nachweisen konnte (Heyndrickx et al., 1975).

1982 prägten Braunwald und Kloner für dieses Phänomen den Begriff des „myokardialen Stunning“, welcher definiert ist als „eine postischämische kontraktile Dysfunktion, die nach Wiederherstellung der Perfusion trotz fehlender irreversibler Zellschädigung und trotz eines normalen koronaren Blutflusses persistiert“ (Braunwald und Kloner, 1982). Die beiden wesentlichen Gesichtspunkte dieser Definition sind erstens, dass die beschriebene Dysfunktion unabhängig von Schweregrad und Dauer vollständig reversibel ist, und zweitens, dass diese Dysfunktion trotz fehlender Einschränkung des koronaren Blutflusses fortbesteht. Der Begriff „Stunning“ wird in Analogie zu einem Boxer gebraucht, der durch einen Schlag betäubt („stunned“) ist.

In Bezug auf die Perfusion unterscheidet sich das „myocardial stunning“ wesentlich von der zweiten Form kontraktile Dysfunktion vitalen Herzmuskelgewebes, dem „hibernated myocardium“ (Schulz und Heusch, 2000; Review). Hibernation wurde erstmals bei Patienten mit chronischer ischämischer Herzerkrankung beschrieben, deren Myokardfunktion sich nach chirurgischer Revaskularisation, und damit der Restitution der Sauerstoffversorgung und Normalisierung des Metabolismus, erholte (Flameng

et al., 1981; Rahimtoola, 1985). Als Pathomechanismus wird eine Reduktion der regionalen Kontraktilität mit Senkung des Energiebedarfs während der chronischen Hypoperfusion angenommen, so dass eine Infarzierung verhindert wird. Vor diesem Hintergrund wurde der Begriff „Hibernation“, was übersetzt „Winterschlaf“ bedeutet, gewählt. „Stunning“ und „Hibernation“ sind also beides kontraktile Dysfunktionen in vitalem Myokard, die sich jedoch grundsätzlich in Bezug auf den Blutfluss des betroffenen Myokardareals unterscheiden. Während im „hibernated myocardium“ die kontraktile Funktion an eine persistierende Hypoperfusion während einer prolongierten Ischämie angepasst ist, liegt beim „stunned myocardium“ die kontraktile Dysfunktion nach Beendigung der Ischämie und Wiederherstellung einer normalen Perfusion noch über Stunden bis Tage vor.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten ist das postischämische myokardiale Stunning zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses experimenteller (Bolli, 1990(a)) und klinischer (Bolli, 1992) Studien gerückt. Im klinischen Alltag kann die Diagnose Stunning oft nur mit Einschränkungen gestellt werden, so dass die genaue Prävalenz und der exakte Schweregrad von Stunning beim Menschen bisher unbekannt sind. Differentialdiagnostisch spielen die stumme Ischämie, der subendokardiale Infarkt und das „hibernated myocardium“ eine Rolle. Erschwert wird die Untersuchung von Stunning an Menschen erstens durch die limitierte Genauigkeit der zur Messung der linksventrikulären Funktion zur Verfügung stehenden Methoden, zweitens durch die fehlende Möglichkeit der Quantifizierung des regionalen myokardialen Blutflusses während der Ischämie und drittens durch das Problem, genau Beginn und Ende der ischämischen Episode festzulegen. Trotz dieser Einschränkung sprechen viele Studien dafür, dass Stunning zur Morbidität und Mortalität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit beiträgt (Bolli et al., 1991; Bolli, 1992). Die klinischen Situationen, in denen Stunning nach transitorischen Ischämien auftreten kann, sind zahlreich (Bolli, 1998). Zu nennen sind die instabile Angina pectoris, die belastungsinduzierte Myokardischämie und der akute Infarkt mit früher Reperfusion. Von großer Bedeutung ist weiterhin die koronare Reperfusion in der Behandlung akuter ischämischer Syndrome mittels thrombolytischer

Therapie, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie oder koronarer Bypasschirurgie als ein Baustein in der Chirurgie am offenen Herzen mit kardioplegischem Herzstillstand. Darüber hinaus erfahren Patienten auch spontane Reperfusionen durch Lyse koronarer Thromben oder Aufhebung koronarer Spasmen.

Myocardial Stunning ist von entscheidender klinischer Bedeutung, wenn es beispielsweise im Rahmen der instabilen Angina pectoris zu einer schweren linksventrikulären Dysfunktion führt (Ambrosio et al., 1996; Jeroudi et al., 1994). Weiterhin kann es auch nach Bypass-Operationen gerade bei Patienten mit schon präoperativ eingeschränkter kontraktile Reserve zum Low-cardiac-Output-Syndrom und kardiogenen Schock beitragen (Ballantyne et al., 1987). Obwohl Stunning per definitionem ein reversibles Phänomen ist, bleibt also festzuhalten, dass es eine wichtige Rolle sowohl beim akuten postischämischen Pumpversagen als auch bei der Ausbildung der chronischen ischämischen Kardiomyopathie spielt (Kloner et al., 1989). Die korrekte Diagnose „Stunning“ ist in den genannten klinischen Situationen relevant, weil es erfolgversprechende Ansätze zur Prävention (z.B. Antioxydantien, Kalziumantagonisten) und Therapie (z.B. Inotropika) dieser kontraktile Dysfunktion gibt. Die Unterscheidung zwischen dysfunktionellem, nekrotischen und dysfunktionellem, reversibel geschädigten Myokard ist außerdem von zentraler Bedeutung für die Indikationsstellung zu Reperfusionsmaßnahmen. Hervorzuheben ist, dass myokardiales Stunning keine Indikation für operative Revaskularisationsmaßnahmen darstellt.

Trotz des großen Wissenszuwachses betreffend „Myocardial Stunning“ konnte der zugrundeliegende Pathomechanismus aber noch nicht abschließend geklärt werden. Die drei wesentlichen Hypothesen zur Pathogenese sind 1.) die Schädigung von Zellorganellen und Enzymen durch freie Oxyradikale, 2.) ein massiver Anstieg des freien zytosolischen Kalziums während Ischämie und Reperfusion und 3.) eine verminderte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium. Bisher kann keine der aufgestellten Theorien die Kaskade von Ereignissen, die zur postischämischen kontraktile Dysfunktion führen, allein und vollständig erklären. Die verschiedenen Hypothesen schließen sich

allerdings nicht gegenseitig aus, sondern stellen wahrscheinlich verschiedene Aspekte des gleichen pathophysiologischen Prozesses dar. Eine weitere Erforschung des Phänomens „Stunning“ wird das Wissen über die Pathophysiologie myokardialer Ischämien erweitern und die Grundlage zur Entwicklung neuer Strategien in der Prävention und Therapie der postischämischen myokardialen Dysfunktion liefern.

*Tabelle 1: Charakteristika von Myokardischämie, „Hibernation“ und „Stunning“*

<b>PARAMETER</b>	<b>MYOKARDISCHÄMIE</b>	<b>HIBERNATION</b>	<b>STUNNING</b>
<b>Myokardfunktion</b>	<i>reduziert</i>	<i>reduziert</i>	<i>reduziert</i>
<b>Koronarblutfluss</b>	<i>stark reduziert/fehlend</i>	<i>Leicht- bis mittelgradig eingeschränkt</i>	<i>Normal/hoch</i>
<b>Myokardialer Energiestoffwechsel</b>	<i>zunehmend reduziert bei persistierender Ischämie</i>	<i>reduziert; im steady state</i>	<i>normal bis massiv gesteigert</i>
<b>Dauer</b>	<i>Minuten bis Stunden</i>	<i>Tage bis Wochen bis Monate</i>	<i>Stunden bis Tage</i>
<b>Outcome</b>	<i>Infarzierung bei persistierender schwerer Ischämie</i>	<i>Erholung mit Wiederherstellung des Blutflusses</i>	<i>vollständige Erholung</i>

## 1.2 $\alpha$ 2-Adrenozeptor vermittelte Effekte auf das kardiovaskuläre System

Über Adrenozeptoren oder Katecholaminrezeptoren werden unterschiedliche organische und systemische Reaktionen im Organismus vermittelt. Sie werden allgemein differenziert in postsynaptische, zu denen die  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- und  $\beta$ 3-Rezeptoren gehören, sowie in präsynaptische Rezeptoren, zu denen  $\alpha$ 2- und  $\beta$ 2-Rezeptoren zählen.

$\alpha$ 1-Rezeptoren kommen z. B. an der glatten Muskulatur der Gefäße, des Urogenital- und des Magen-Darm-Traktes sowie am Herzen (Ventrikel), in der Leber und im ZNS vor. Sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin haben eine hohe Affinität zu diesem Rezeptorsubtyp. Die Affinität von Noradrenalin und Adrenalin zu den  $\beta$ -Adrenozeptoren hingegen ist unterschiedlich. Während der Rezeptorsubtyp  $\beta$ 1, gleichermaßen von Noradrenalin und Adrenalin stimuliert, am Herz, an der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes und an juxtaglomerulären Zellen zu finden ist, reagieren  $\beta$ 2-Rezeptoren vorwiegend auf zirkulierendes Adrenalin aus dem Nebennierenmark und weniger auf Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen an der glatten Muskulatur von Lunge, Gefäßen und Uterus. Außerdem vermittelt dieser Rezeptorsubtyp präsynaptisch eine gesteigerte Noradrenalin-Freisetzung. Ein weiterer  $\beta$ -Rezeptorsubtyp, der  $\beta$ 3-Rezeptor, konnte auf Adipozyten lokalisiert werden, wo er eine Lipolyse vermittelt.

Ebenso wie die  $\beta$ 2-Rezeptoren sind auch die  $\alpha$ 2-Rezeptoren präsynaptisch wie postsynaptisch lokalisiert. Sie finden sich im zentralen Nervensystem sowie in anderen peripheren Organen und Zellen einschließlich Leber, Auge, Niere, Pankreas und Thrombozyten. Postsynaptisch vermitteln sie eine Vasokonstriktion, eine verminderte Lipolyse, eine reduzierte Insulinsekretion und eine verstärkte Degranulation der Mastzellen. Dabei werden eine arterielle Vasokonstriktion durch die Rezeptorsubtypen  $\alpha$ 2A und  $\alpha$ 2B induziert und eine venöse Konstriktion über den  $\alpha$ 2C-Rezeptorsubtyp. Die präsynaptischen  $\alpha$ 2A- und  $\alpha$ 2C-Rezeptorsubtypen scheinen von größerem klinischen Interesse zu sein, weil sie die Freisetzung von aus Tyrosin über Dopa und Dopamin in den Nervenendigungen synthetisiertem Noradrenalin hemmen (Docherty, 1998).

Diese Effekte der  $\alpha_2$ -Rezeptoren werden hervorgerufen durch eine G-Protein vermittelte Aktivitätsminderung der Adenylatzyclase und damit eine Erniedrigung der intrazellulären cAMP-Konzentration, wodurch weniger cAMP-abhängige Kinasen phosphoryliert werden und die zelluläre Aktivität sinkt. Weitere Mechanismen sind eine Hyperpolarisation der Zellmembran durch veränderte  $K^+$ -Ionen-Kanäle oder die Senkung des Kalzium-Einstroms in die Nervenendigung, womit man den inhibitorischen Effekt auf die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt erklären kann (Scheinin und Pihlavisto, 2000).

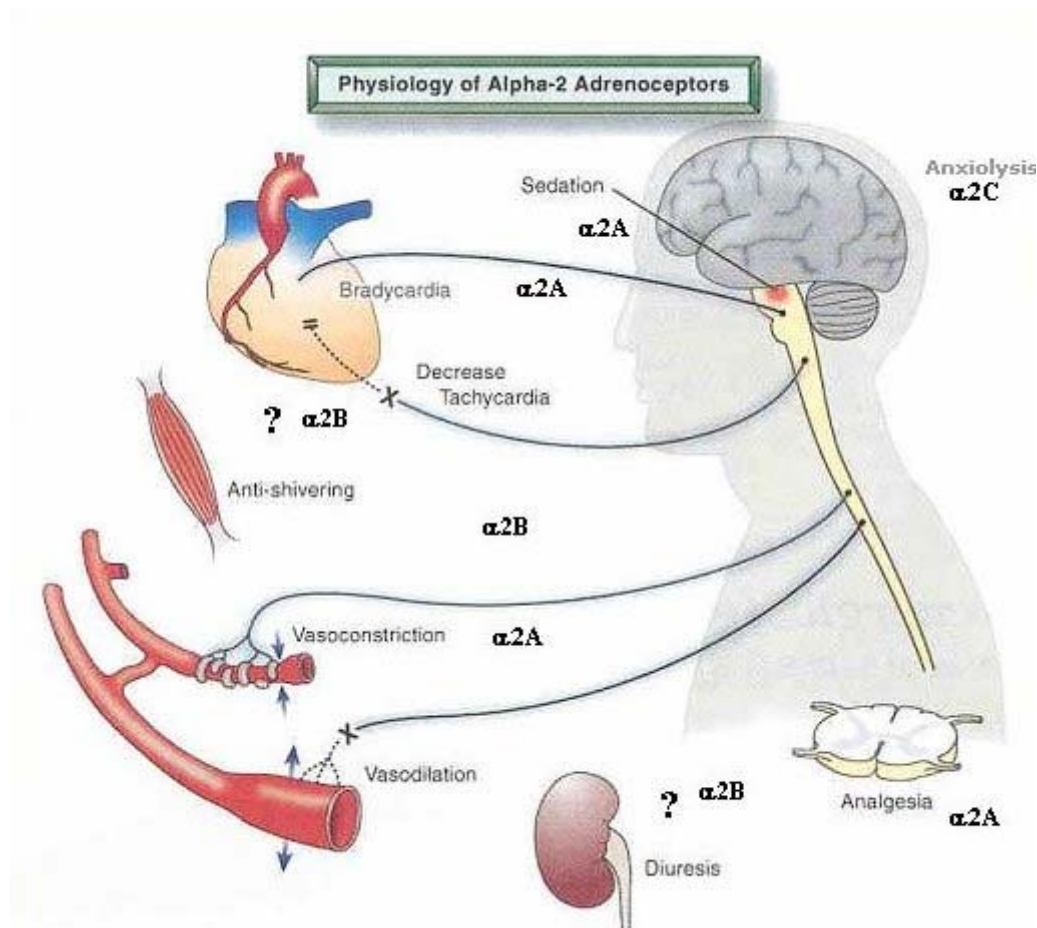


Abbildung 1: Übersicht  $\alpha$ -Adrenozeptoren

Die Bedeutung der  $\alpha_2$ -Rezeptoren und ihrer Agonisten für das kardiovaskuläre System im Rahmen myokardialer Ischämien wird im Folgenden dargestellt.



Sowohl chirurgische Interventionen und postoperativer Stress als auch akute myokardiale Syndrome - wie die instabile Angina pectoris, die belastungsinduzierte Myokardischämie oder der akute Infarkt mit früher Reperfusion - bedingen eine erhöhte Sympathikusstimulation, die sich in hohen Serumspiegeln von Adrenalin und Noradrenalin, hohen Blutdruckwerten und Herzfrequenzen sowie einem Zustand von Hyperkoagulabilität und thermischer Instabilität widerspiegelt.

P. Talke et al. formulierten in ihrer Studie über die Pharmakodynamik von  $\alpha_2$ -Adrenoceptor-Agonisten, dass diese den Grad der Sympathikusaktivierung unter perioperativem Stress vermindern, die Herzfrequenz und den Blutdruck senken und nebenbei einen sedativen wie auch analgesierenden Effekt besitzen (P.Talke et al., 2000). Der erste  $\alpha_2$ -Agonist, der therapeutisch etabliert wurde und auch heute noch von großem klinischen Nutzen ist, ist Clonidin. Ursprünglich eingesetzt als Vasokonstriktor zeigte Clonidin in seiner Entwicklung auch Wirkung als potentes Antihypertensivum mit adrenolytischem Effekt (H. Stähle, 2000). Wegen seiner hämodynamischen als auch seiner analgetischen, sedativen und sympatholytischen Effekte wird Clonidin auch in der Anästhesie genutzt. Systemische Applikation dieses  $\alpha_2$ -Agonisten führt zur Sympathikolyse (Heusch et al., 1985) und vermindert die Freisetzung von Noradrenalin aus präsynaptischen Nervenendigungen (Ellis et al., 1994). Bei Patienten, die gefäßchirurgisch behandelt werden, senken kleine Dosen von Clonidin die Inzidenz intraoperativer Myokardischämien (Stuhmeier et al., 1996). Gute Effekte auf Myokardischämie und hämodynamische Stabilität berichteten auch Dorman et al. bei Patienten, die einen koronararteriellen Bypass erhielten (Dorman et al., 1993). Dabei ist die Anzahl der kritischen ST-Streckensenkungen als Ausdruck von einer Myokardischämie perioperativ bei den mit Clonidin behandelten Patienten signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe.

Bisher konnte lediglich in einer Studie von Meißner et al. demonstriert werden, dass Clonidin als  $\alpha_2$ -Agonist die Erholung von myokardialen Stunning bei chronisch instrumentierten Hunden verbessert (Meißner et al., 1998). Dabei

stellten sie unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie in der hier vorgelegten Untersuchung fest, dass Clonidin die Erholung vom myokardialen Stunning verbessert und den Anstieg der Katecholaminkonzentration im Blut darunter vermindert.  $\alpha$ -adrenerge Stimulation spielt eine wichtige Rolle im Rahmen von Myokardischämien.  $\alpha$ -Rezeptoren dominieren in epikardialen Gefäßen, wohingegen  $\beta$ -Rezeptoren im endokardialen und subendokardialen Gewebe zahlreicher vorkommen (Mudge et al., 1976). Sympathische Aktivierung reduziert den Durchmesser atherosklerotischer Arterien und vermindert den metabolisch induzierten Flussanstieg um ungefähr 30% (Mohrmann et al., 1978). Meißner et al. postulierten, dass die signifikante, präsynaptische Suppression der Noradrenalin-Freisetzung durch Clonidin für die beobachtete verbesserte Erholung von myokardialen Stunning verantwortlich ist.

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht die Wirkung von Dexmedetomidin, einem neuen hochselektiven und hochwirksamen  $\alpha_2$ -Agonisten auf die Erholung vom myokardialen Stunning beim chronisch instrumentierten Hund. Dexmedetomidin senkt ebenso wie Clonidin dosisabhängig den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz und reduziert nach Lawrence et al. den myokardialen Energiebedarf (Lawrence et al., 1996). J. Mantz beschreibt zusätzlich eine ausgeprägte sedative und analgetische Wirkung von Dexmedetomidin mit anxiolytischer Komponente und fehlender respiratorischer Depression (J. Mantz, 2000). P.M. Roekaerts konnte zeigen, dass Dexmedetomidin am ischämischen Myokard nach drei Perioden der Stenosierung der LAD von Hundeherzen den Sauerstoffbedarf des Myokards vermindert. Auch sind die Konzentration von Noradrenalin im Blut, die Herzfrequenz und der kardiale Auswurf reduziert (P.M. Roekaerts et al., 1996). Lawrence et al. demonstrierten in einer weiteren Studie, dass Dexmedetomidin systemisch und koronar dosisabhängig einen vasokonstriktiven Effekt zeigt, der allerdings sehr kurzfristig ist. Des Weiteren kommt es zu einem relevanten Gleichgewicht zwischen myokardialen Sauerstoffbedarf und myokardialer Sauerstoffversorgung (Lawrence et al., 1997). Dexmedetomidin besitzt ein ähnliches Wirkprofil wie Clonidin, jedoch mit einer achtmal höheren Selektivität

für  $\alpha_2$ -Rezeptoren. Neben dem wichtigen Effekt der Sympathikolyse sind weniger Nebenwirkungen wie eine ausgeprägte Hypotension und der daraus folgenden Notwendigkeit der Flüssigkeitssubstitution bei dem neuen  $\alpha_2$ -Agonisten ein wesentlicher Faktor im Wirkprofil (Johann Motsch, 2000).

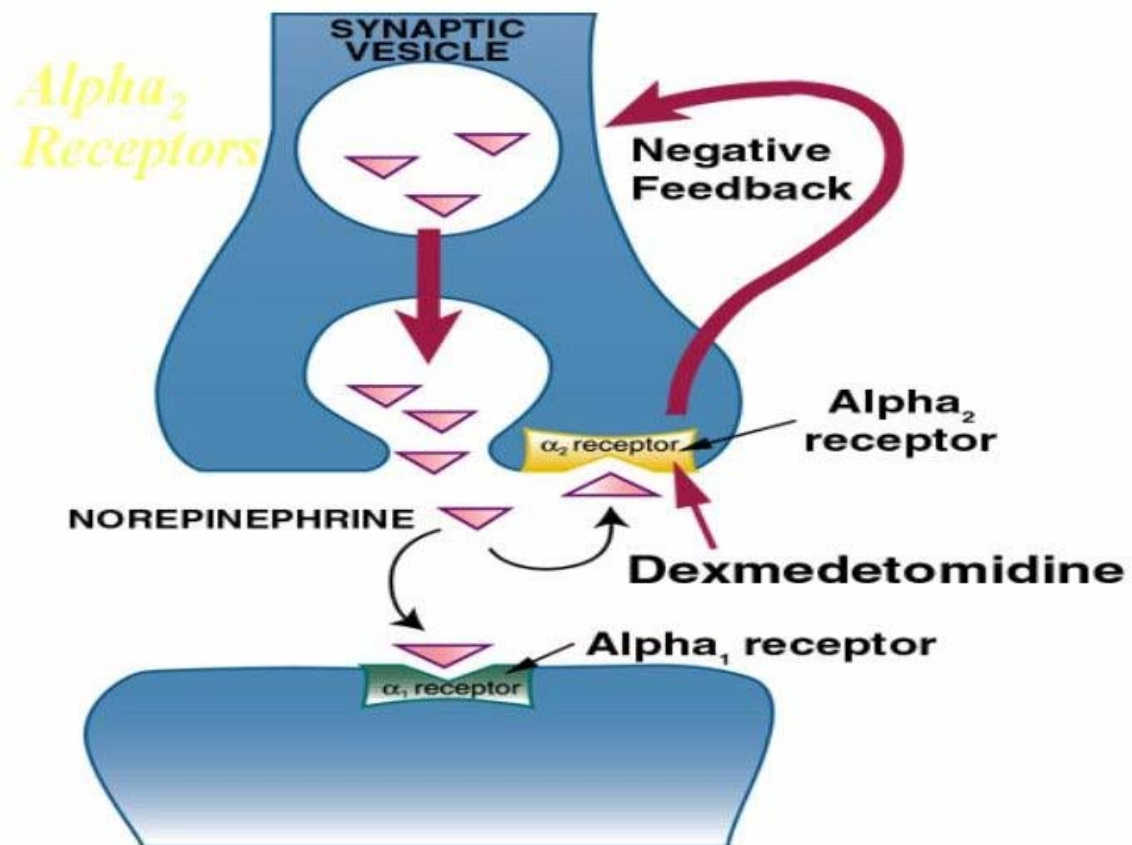


Abbildung 2:  $\alpha_2$ -Adrenozeptorbindung von Dexmedetomidin

Es stellt sich also die Frage, ob Dexmedetomidin gegenüber Clonidin aufgrund der stärkeren Selektivität die myokardiale Ischämie und die konsekutive kontraktile Dysfunktion in der Reperfusion zu beeinflussen vermag. Bisher hat keine Studie die Wirkung von Dexmedetomidin auf die Erholung von myokardialen Stuntings untersucht.

### 1.3 Hypothesen und Ziele der Untersuchung

Mit der vorgelegten experimentellen Untersuchung sollten die folgenden Hypothesen überprüft werden:

1. Die Erholung von der postischämischen myokardialen Kontraktilitätsstörung „Stunning“ verläuft schneller, wenn vor Induktion der Ischämie der hoch selektive  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist Dexmedetomidin intravenös verabreicht wird.
2. Die transmyokardiale Perfusionsverteilung wird verbessert, wenn vor Induktion der Ischämie der hoch selektive  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist Dexmedetomidin intravenös verabreicht wird.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Versuchsmodell**

#### **2.1.1 Die Bedeutung des experimentellen Settings für die Untersuchung von „Myocardial Stunning“**

Das myokardiale Stunning ist ein Phänomen, bei dem nach Reperfusion eines vorher minderperfundierten Myokardbezirkes trotz Abwesenheit von irreversiblen Myokardschäden und trotz Wiederherstellung des normalen Koronarflusses eine kontraktile Dysfunktion persistiert (Braunwald und Kloner, 1982).

In der vorgelegten Untersuchung wurde durch eine einzelne 10-minütige Okklusion eines Koronarastes myokardiales Stunning in dem zugehörigen Myokardareal induziert. Dieses Vorgehen entspricht dem „klassischen Modell“ nach Heyndrickx et al., in dem myokardiales Stunning durch eine einzelne, komplett reversible ischämische Episode induziert wird (Heyndrickx et al., 1975). Dieses Modell wird noch heute am häufigsten für experimentelle Untersuchungen herangezogen (Bolli, 1999).

Grundlage für Versuche am Hund, wie sie in dieser Studie beschrieben sind, stellt die Beobachtung dar, dass eine Koronarokklusion von weniger als 20 Minuten Dauer zwar nicht zu einer Myokardnekrose führt (Jennings et al., 1983), jedoch zu einer prolongierten kontraktile Dysfunktion in dem entsprechenden Myokardbezirk (Charlat et al., 1989). Dabei bleibt die sogenannte transmurale systolische Wanddickenfraktion bis zu 24 Stunden nach einer 15-minütigen Koronarokklusion vermindert. Die Erholung erfolgt in diesem Zeitraum im Epikard schneller als im Endokard (Bolli et al., 1989). Ferner ist durch „myocardial stunning“ nicht nur die systolische Funktion beeinträchtigt, sondern auch die diastolische Funktion (Charlat et al., 1989).

Weitere Studienmodelle zur Untersuchung des myokardialen Stunnings werden entsprechend des jeweiligen Induktionsmechanismus unterschieden. Zu nennen sind:

- Stunning nach multiplen, komplett reversiblen ischämischen Episoden
- Stunning nach einer singulären, partiell irreversiblen ischämischen Episode
- Stunning nach globaler Ischämie in in-vitro Präparationen
- Stunning nach globaler Ischämie während kardioplegischem Herzstillstand in vivo
- Stunning nach belastungsinduzierter Ischämie

Allen Versuchsmodellen ist gemein, dass das Myokard einer Ischämiephase ausgesetzt wird, die nicht lange genug dauert, um einen irreversiblen Myokardschaden zu induzieren. Um die Unterschiede der Versuchsmodelle mit ihren besonderen pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen im Vergleich zum „Stunning nach einer einzelnen, komplett reversiblen ischämischen Episode“ zu zeigen, sind sie im Folgenden kurz beschrieben.

#### Stunning nach multiplen, komplett reversiblen ischämischen Episoden

Wiederholte zwei- bis zehnmünütige Koronarokklusionen vermindern die systolische Funktion und bewirken eine prolongierte Beeinträchtigung der Kontraktilität, ohne eine irreversible Gewebeschädigung hervorzurufen (Nicklas et al., 1985; Schroder et al., 1987). Dieses Modell unterscheidet sich gegenüber einer einzigen, 15-minütigen Ischämiephase in verschiedenen Aspekten. Die mechanische Dysfunktion entwickelt sich bei insgesamt längerer totaler Ischämiezeit (20-60 Minuten vs 10-15 Minuten) eher graduell und der Schweregrad der Dysfunktion ist unabhängig von der Kollateralperfusion während der Ischämie (Cohen et al., 1990). Bei Hunden, die 10 aufeinanderfolgenden 5-minütigen Koronarokklusionen ausgesetzt wurden, konnte ein partieller Präkonditionierungseffekt der initialen gegenüber den folgenden Okklusionen beobachtet werden. Dieser Effekt war jedoch nach der dritten Okklusion nicht mehr nachweisbar, und alle zusätzlichen Ischämien führten zu einer kumulativen Myokarddepression (Bolli et al., 1995).

### Stunning nach einer einzelnen, partiell irreversiblen ischämischen Episode (subendokardialer Infarkt)

Bei der Reperfusion nach einer Koronarokklusion von mehr als 20 Minuten, aber weniger als 3 Stunden Dauer, ist beim Hund das subendokardiale Gewebe der betreffenden Region infarziert, während in den subepikardialen Myokardschichten variable Gewebeanteile noch vital bleiben (Jennings und Reiner, 1983). Die frühe Reperfusion während akutem Myokardinfarkt führt also zu einer Mischung aus infarziertem Subendokard und gestunntem Epikard und entsprechend zu einem Mischbild aus einer irreversiblen und einer reversiblen Dysfunktion. Trotz der klinischen Bedeutung wurde das Stunning nach subendokardialen Infarkt aufgrund zahlreicher methodologischer Probleme noch nicht genügend erforscht.

### Stunning nach globaler Ischämie in in-vitro Präparationen

Die zelluläre Vitalität dieser Präparationen hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Spezies, der Temperatur, der Dauer der Ischämie und der Zusammensetzung des Perfusates. Nur unter ausgewählten Bedingungen konnte in isolierten, reperfundierten Herzen nach einer transitorischen Ischämie eine Normalisierung des Phosphokreatiningehaltes und des intrazellulären pH-Wertes erreicht werden (Ambrosio et al., 1987; Taegtmeyer et al., 1985). Die Bewertung des Stunnings wird in den Fällen fragwürdig, in denen die in-vitro Präparationen mit signifikantem Zelltod assoziiert sind. Darüber hinaus kann die Reversibilität der kontraktiven Dysfunktion in diesen Modellen nicht verifiziert werden.

### Stunning nach globaler Ischämie während kardioplegischem Herzstillstand in vivo

Trotz hypothermer Kardioplegie ist eine globale Ischämie auch bei intakten Tieren von prolongierter kontraktiver Dysfunktion gefolgt (Illes et al., 1989).

### Stunning nach belastungsinduzierter Ischämie

Eine belastungsinduzierte Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitig begrenzter Sauerstoffzufuhr durch flow-limitierende Koronarstenosen provozierte myokardiale Ischämie und Dysfunktion in Tiermodellen. Diese Kontraktilitätsstörungen persistierten nach Belastungsende und nach Aufhebung der relativen Stenose (Homans et al., 1989; Homans et al., 1986). Hittinger und Mitarbeiter zeigten, dass bei Hunden mit linksventrikulärer Hypertrophie durch Belastung sowohl eine ischämische myokardiale Dysfunktion als auch postischämisches, myokardiales Stunning in Abwesenheit einer Koronarstenose entstehen können (Hittinger et al., 1990). Stunning kann nicht nur durch ein vermindertes Sauerstoffangebot, sondern auch durch einen gesteigerten Sauerstoffbedarf ausgelöst werden.



## 2.1.2 Begründung für die Wahl des Modells

Viele Erkenntnisse zur postischämischen myokardialen Dysfunktion sowie zu anderen physiologischen wie pathophysiologischen kardiovaskulären Funktionen und Pharmakotherapien wurden in der Vergangenheit sowohl in in-vitro Experimenten an isolierten Herzen in einer modifizierten Langendorff-Perfusionsapparatur, an isolierten Myokardfasern sowie in Zellstudien, aber auch in in-vivo Studien an akuten, intra- und postoperativen Interventionsmodellen gewonnen. Die Messungen der kardiovaskulären Parameter in den oben genannten Versuchsmodellen unterliegen jedoch wichtigen Nachteilen.

Bei in-vitro Experimenten an isolierten Zellkulturen bzw. Organen lassen sich Zelluntergänge bzw. Zellnekrosen nicht vermeiden. Daher lässt sich die Diagnose „myocardial stunning“ mit reversibler kontraktile Dysfunktion, aber vitalem Herzgewebe, wie es die Definition von Braunwald und Kloner 1982 verlangt, nicht stellen, ohne dass Zweifel gegenüber der Validität des Modells hinsichtlich Stunning auftreten. Ein weiterer Nachteil isolierter Organpräparationen ist, dass diese Versuchsanordnungen keine Aussagen über komplexe Interaktionen zwischen Herz, systemischem und pulmonalvaskulärem Kreislauf, zentralen und humoralen Regulationsmechanismen möglich machen, weil das Herz aus dem Kreislauf ausgeschaltet ist.

Die hier vorgestellte Untersuchung ist eine in-vivo Studie, bei der pro Versuch einmalig eine zehnminütige LAD-Okklusion an wachen Tieren durchgeführt wird, wodurch die beschriebenen komplexen Interaktionen erhalten bleiben. Bei der Induktion von Stunning nach einer einzelnen, komplett reversiblen Ischämiephase handelt es sich um das „klassische“ experimentelle Modell für myokardiales Stunning, in welchem das Phänomen erstmalig beschrieben wurde (Heyndrickx et al., 1975) und somit die Definition erfüllt wird.

In-vivo Modelle entsprechen am ehesten der klinischen Situation, wobei hier zwischen akuten und chronischen Modellen unterschieden werden muss. Bei akut instrumentierten Tieren erfolgt sowohl die Einbringung der Messsonden

zur Datenerhebung als auch die Durchführung der Experimente in der gleichen Anästhesie nach einer nur kurzfristigen Stabilisierungsphase. Bereits Vatner et al. konnten zeigen, dass neben dem akuten chirurgischen Trauma auch die zur Aufrechterhaltung der Narkose benutzten Anästhetika sich auf das Herz und Kreislaufsystem auswirken und damit die Versuchsinterpretation beeinflussen (Vatner et al., 1971a; Vatner et al., 1971b). Darüber hinaus kommen als störende Faktoren der offene Hemithorax, die Hypothermie und Elektrolytstörungen hinzu. (Doursout et Chelly, 1988 ; Priebe et al., 1988). Bei der chronischen Instrumentierung können diese Einflüsse unter Beachtung von stabilen Basisbedingungen weitestgehend ausgeschlossen werden. Aufgrund der engen Korrelation zwischen dem Schweregrad der myokardialen Dysfunktion in der Reperfusion und dem Ausmaß der Blutflussreduktion während der vorhergehenden Ischämie besteht beim wachen Hund nach Koronarokklusion von 10-15 Minuten Dauer (Bolli et al., 1988) eine zuverlässige Reproduzierbarkeit der Myokarddysfunktion. Vor diesem Hintergrund können auch geringe Auswirkungen verschiedener Interventionen auf Schweregrad und Zeitdauer des myokardialen Stunnings untersucht werden. Jedes Tier kann hier als seine eigene Kontrolle dienen, wodurch die sonst statistisch relevante Gruppenvariabilität minimiert wird. Schließlich können Verlaufsbeobachtungen über längere Zeit an den Versuchstieren gemacht werden, was besonders im Rahmen induzierter chronisch progressiver Krankheiten oder chronischer pharmakologischer Behandlungen von Bedeutung sein kann.

Ein wesentlicher Nachteil dieses chronischen Modells ist der irreversible Informationsverlust bei Ausfall von implantierten Messsonden und Kathetern sowie der hohe zeitliche und personelle Aufwand. Erfahrungsgemäß muss bei chronisch instrumentierten Hunden dieser Art mit einer Ausfallquote von bis zu 10 Prozent durch technische Defekte sowie durch die Zerstörung von Leitungen durch die wachen Tiere und durch Infektionen gerechnet werden. Eine Poweranalyse zeigt, dass eine Anzahl von 10 auswertbaren Tieren erforderlich ist, um statistisch aussagekräftige Daten zu erhalten. Vor diesem Hintergrund werden pro untersuchter Substanz in Abhängigkeit vom Versuchsverlauf mindestens zehn Hunde instrumentiert.

Das hier verwendete Modell des chronisch instrumentierten Hundes ist an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken) seit Jahren etabliert und hat sich für Studien über die Auswirkung und Beeinflussung des myokardialen Stunnings vielfach bewährt. Hunde sind dabei sehr geeignete Versuchstiere, weil für diese Tierart das Modell der chronischen Instrumentierung zur Messung hämodynamischer Parameter besonders weit entwickelt und etabliert ist. Aufgrund der umfangreichen chirurgischen Instrumentierung ist man auf ein Großtiermodell angewiesen. Funktionelle Untersuchungen sind gerade beim Hund besonders valide zu erheben, da bei dieser Spezies, im Gegensatz z.B. zum Schwein, eine ausgeprägte ischämieinduzierte Tachykardie fehlt. Dies ist u.a. für echokardiographische Untersuchungen wichtig, da ihre Aussagekraft durch tachykarde Herzrhythmusstörungen deutlich limitiert wird. Ein weiterer bedeutender Vorteil gegenüber anderen Spezies ist, dass Hunde besonders gut für das experimentelle Setting trainiert werden können, indem man sie täglich für einige Zeit in den bei den Messungen verwendeten Käfig bringt und das Messsystem anschließt. So wird erreicht, dass die Tiere nach der Gewöhnungsphase während der eigentlichen Versuche ohne Einfluss von Sedativa ruhig liegen. Hierdurch wird die Qualität der erhobenen Daten deutlich erhöht, denn die üblicherweise bei Tierversuchen verwendeten Sedativa und Anästhetika beeinträchtigen nicht nur direkt das kardiovaskuläre System, sondern modulieren auch die Reaktion des Organismus auf jede Intervention (Vatner et al., 1971).

Durch die chronische Instrumentierung bleiben die Hunde nach der unmittelbaren postoperativen Erholung über mehrere Wochen in hervorragendem klinischen Zustand, so dass serielle Experimente mit ausreichend langem Zeitintervall zwischen den einzelnen Versuchen im gleichen Tier durchgeführt werden können. Das hat zur Konsequenz, dass die Anzahl der erforderlichen Versuchstiere gegenüber dem akuten Modell wesentlich reduziert werden kann. Dennoch bleibt zu beachten, dass nicht mehr als zwei regionale Myokardischämien pro Tier induziert werden sollten, da es

sonst zu einer ausgeprägten Koronarkollateralisation kommt. Diese würde sich in dem Modell als Störvariable auswirken, da das Ausmaß der residualen Perfusion, und somit vor allem das Ausmaß des kollateralen Blutflusses während der regionalen Ischämie, eine entscheidende Determinante für Schweregrad und Dauer des myokardialen Stunning während der Reperfusion darstellt (Bolli 1990 (a); Bolli et al., 1988).

### 2.1.3 Operative Instrumentierung

Die dargestellten tierexperimentellen Versuche wurden vom zuständigen Regierungspräsidenten in Münster genehmigt (Aktenzeichen: 50.0835.1.0, G 86/2000).

Für die operative Instrumentierung und die folgenden Untersuchungen wurden Foxhounds beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 27 bis 30kg verwendet. Die Prämedikation erfolgte nach einer mindestens zehnstündigen Nüchternzeit mit 5mg/kg Ketamin (Ketanest® S, Parke-Davis GmbH, Berlin, Deutschland) und 1mg/kg Piritramid (Dipidolor®, JANSSEN Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgien) intramuskulär in den Musculus glutaeus maximus der Tiere. Nach Einführung einer Venenverweilkanüle von 18 Gauge (Insyte-W™, Becton Dickinson Vascular Access, Utah, USA) in die Vena Saphena wurde die Narkose mit 5mg/kg Propofol (Disoprivan® 1%; Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und 10 µg/kg Fentanyl (Fentanyl-Janssen 0,5mg®, JANSSEN Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgien) eingeleitet. Nachdem die Tiere endotracheal intubiert wurden, wurde die Narkose mit Isofluran in einem Luft/Sauerstoffgemisch mit einer  $F_iO_2$  von 0,4 bei einem  $PaCO_2$  in physiologischen Grenzen fortgesetzt. Den Tieren wurde intraoperativ wiederholt Fentanyl zur Analgesie sowie isotone Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bzw. Ringerlaktat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zur Flüssigkeitssubstitution infundiert. Zur Prävention einer perioperativen Hypothermie der Tiere wurde intervallweise eine Heizmatte zur Erwärmung eingeschaltet. Nach rechtsseitiger Lagerung auf dem Operationstisch, Fellrasur und fünfmaliger Desinfektion der Haut wurden die Tiere steril abgedeckt und ihr Thorax in Höhe des 5. Interkostalraums linksseitig eröffnet. Anschließend wurde die Aorta descendens partiell tangential ausgeklemmt, eine Tabaksbeutelnaht angelegt und eine Stichinzision gesetzt, über die ein flüssigkeitsgefüllter 18 Gauge Tygon®-Katheter (Norton Performance Plastics, Arkon, Ohio, USA) zur Messung des intraaortalen Blutdrucks und zur Entnahme arterieller Blutproben in die Aorta platziert wurde.

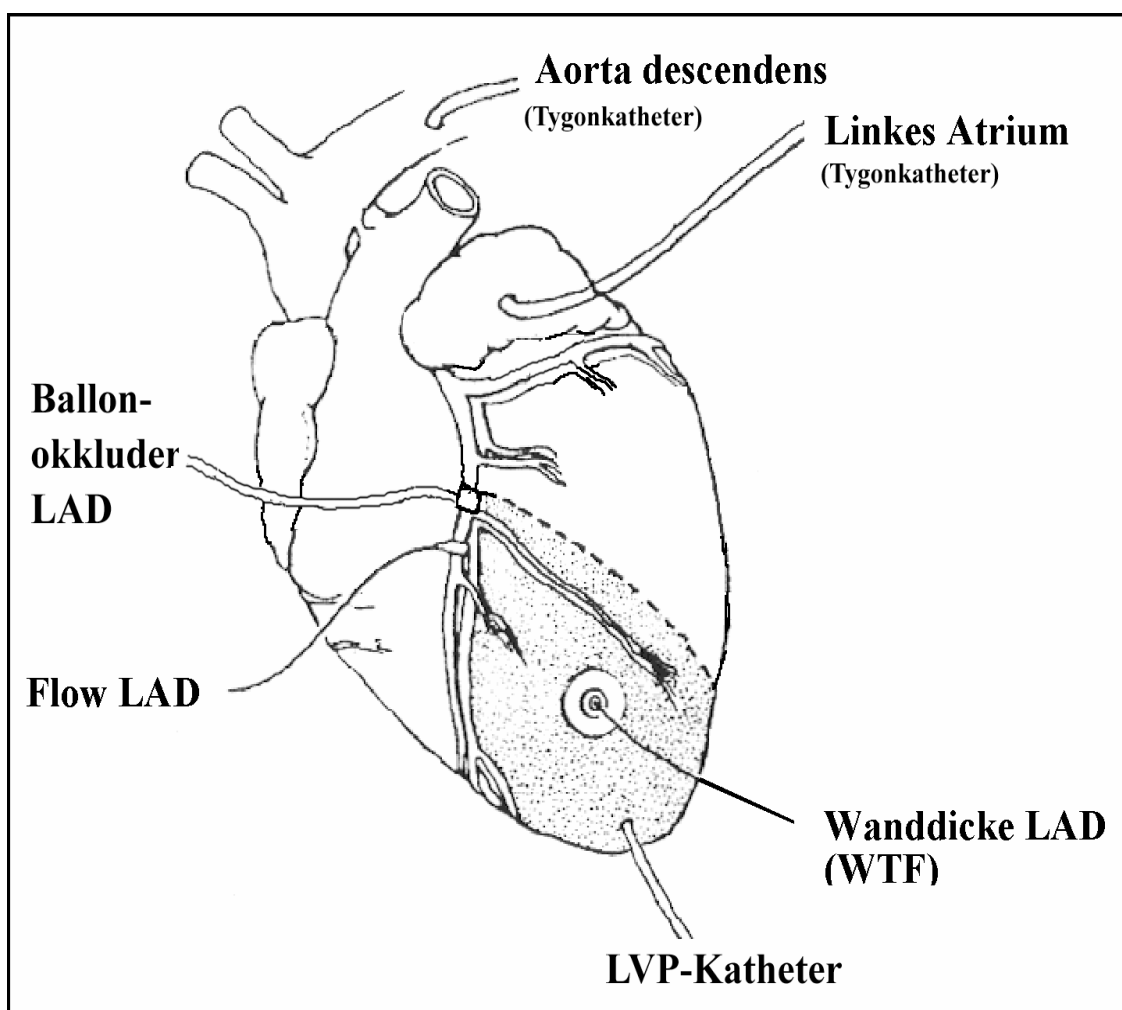
Das Perikard wurde vorsichtig eröffnet und ein mit einem miniaturisierten Druckaufnehmer an der Spitze versehener sogenannter LVP-Katheter (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) über die Ventrikelspitze in den linken Ventrikel eingebracht und mit zwei Nähten fixiert. Darüber ist die Messung des linksventrikulären Drucks (LVP) und der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dP/dt) möglich. Die nächsten Schritte stellen das Aufsuchen der linken Koronararterie und seines Astes, des Ramus interventricularis anterior (Left anterior descending artery = LAD) sowie seine Präparation aus dem epikardialen Fett- und Bindegewebe unmittelbar distal seiner Abgangsstelle dar. Es erfolgte die Anlage einer ringförmigen 20 MHz gepulsten Dopplerflusssonde (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) um die LAD. Proximal dieser Dopplerflusssonde erfolgte die Umschlingung der LAD mit zwei pneumatischen Ballonokkludern (dimed medical engineering s.a., Antwerpen, Belgien), welche nach Insufflation die Induktion einer reversiblen Ischämie in dem von der LAD versorgten Myokardbezirk erlauben. Auf das Epikard wurden zwei 10 MHz Dopplerkristalle (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) genäht, um die fraktionelle myokardiale Wanddicke (WTF) messen zu können.

Nachdem zuvor das linke Herzohr ausgeklemmt und eine Tabaksbeutelnaht angelegt worden war, wurde nach einer Stichinzision als letztes ein weiterer flüssigkeitsgefüllter 18 Gauge Tygon®-Katheter in das Herzohr eingeführt. Darüber wird der intraatriale Druck bestimmt und Mikrosphären appliziert. Nach Überprüfung aller implantierten Messsonden und Katheter wurde das Perikard per Einzelknopfnaht verschlossen. Vor dem schichtweise erfolgenden Verschluss des Thorax wurde auf Höhe der Interkostalräume 4-6 0,125% Bupivacain (Carbostesin®, Astra GmbH, Wedel, Deutschland) zur Interkostalblockade injiziert. Die Katheterverlängerungen (Aorta und linkes Atrium) sowie die Messsonden (Dopplerkristalle, Dopplerflusssonde, LVP-Katheter) wurden subkutan zwischen die Schulterblätter der Tiere getunnelt, nach außen geleitet und separat in mehreren Pflasterstreifen aufgewickelt. Die

Wunden wurden schließlich mit Betaisodona®-Salbe (Wirkstoff: Povidon-Iod; Mundipharma GmbH, Limberg, Deutschland) zur Pflege und Desinfektion eingerieben und die Hunde mit einer Textiljacke verbunden, um die Sonden und Katheter vor einer Beschädigung zu schützen.

Die Ausleitung der Narkose erfolgte unter ständiger Kontrolle der Sauerstoffsättigung, der Herzfrequenz, der CO<sub>2</sub>-Messung und der Schutzreflexe. Sobald das Tier konstante Werte sowie Schluck- und Lidreflexe aufrechterhielt, wurde es bei guter Spontanatmung extubiert und mit einem speziellen Käfig zur Regeneration in seine Box gefahren, wo es freien Zugang zu Wasser und Futter hatte.

*Abbildung 3: Schematische Darstellung der kardialen Instrumentierung. Einzelheiten sind im Text erläutert. Die grau unterlegte Fläche bezeichnet den Myokardbezirk, der durch Insufflation des Ballonokkluders reversibel ischämisch wird.*



#### **2.1.4 Pflege und medizinische Versorgung der Tiere nach der Instrumentierung**

Nach der Operation hatten die Hunde eine Erholungszeit von mindestens zehn Tagen, in denen ihr Zustand täglich engmaschig überwacht wurde. Perioperativ beginnend bis zum 3. postoperativen Tag einschließlich erhielten die Tiere eine Antibiotika-Prophylaxe in Form von einmal täglich 2g Ceftriaxon (Rocephin®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Während dieser täglichen Visiten erfolgte eine Reinigung der Katheter und Sonden sowie der Wunden linksthorakal und interskapulär. Der aortale und linksatriale Katheter wurden mit heparinierter 0,9% Kochsalzlösung gespült und das Tier bekam eine neue, saubere Textiljacke. Bei diesen Gelegenheiten wurden die Tiere als Vorbereitung für die Versuche daran gewöhnt, bei angeschlossenem Messsonden in einem speziellen Käfig ruhig zu liegen. Zur Gewährleistung einer konsequenten postoperativen Analgesie wurden die Tiere am OP-Tag sowie an den darauffolgenden Tagen drei- bis sechsstündlich auf ihr Befinden und ihr Schmerzverhalten untersucht. Je nach Bedarf, mindestens aber alle sechs Stunden, erhielten die Tiere in der postoperativen Phase intramuskuläre Injektionen von Piritramid.

In der Zeit zwischen den Visiten sowie während der Reinigung der Boxen und des Fütterns standen die Hunde unter der ständigen Betreuung geschulter Tierpfleger der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung der Universität Münster. Sobald es Veränderungen in dem Verhalten oder der Gesundheit der Tiere gab, wurde unverzüglich der Leiter der Versuche bzw. seine Stellvertreter informiert.



### 2.1.5 Schleusenlegung und Schrittmacherplatzierung

$\alpha_2$ -Adrenozeptoren kommen präsynaptisch wie postsynaptisch an den Nervenendigungen des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems vor. Die Stimulation präsynaptischer Rezeptoren in sympathischen Nervenendigungen vermindert die Freisetzung von Noradrenalin, während die zentrale Stimulation postsynaptischer Rezeptoren die sympathische Aktivität reduziert. Beide Effekte resultieren u.a. in einer Abnahme des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Neben einer sedativen und analgetischen Wirkung führt Dexmedetomidin, ein hochselektiver  $\alpha_2$ -Rezeptoragonist dosisabhängig – besonders bei Patienten mit vorbestehender Herzkrankheit – zu Hypotonie und Bradykardie (Talke et al., 1995; Venn et al., 1999). Bolli beschrieb 1995 die methodologischen Probleme und Artefakte unterschiedlicher Versuchsmodelle hinsichtlich myokardialen Stunning in vivo (Bolli R, 1995). Dabei stellte er fest, dass sich die Herzfrequenz antiproportional zur Füllungszeit des Ventrikels pro Minute verhält und damit letztlich die Herzarbeit und myokardiale Wanddicke beim Stunning signifikant verändern kann. Auch Veränderungen des arteriellen Blutdrucks können einen markanten Effekt auf das myokardiale Stunning haben. Die Wandickenfraktion (WTF) kann durch eine Verminderung des systolischen Drucks verbessert werden (Bolli R, 1995). Damit die Erholung vom myokardialen Stunning unter Dexmedetomidin durch den hypotonen und bradykarden Effekt nicht verfälscht wird und gleiche hämodynamische Ausgangsbedingungen wie in der Kontrollgruppe vorliegen, wurde der Abnahme des arteriellen Blutdrucks durch einmalige Kolloidinfusion (Voluven® HES 6% 500ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) und der Bradykardie durch „Pacing“ mit einem Schrittmacher im rechten Ventrikel entgegengewirkt. Mittels Blutgasanalysen konnte der Hämoglobingehalt unter der Kolloidinfusion kontrolliert werden, wobei sich kein signifikanter Abfall zeigte.

Um am jeweiligen Versuchstag den Hunden eine stressfreie und schnelle Schrittmacherplatzierung zu ermöglichen und um keine Beeinflussung des myokardialen Stunnings durch die Narkose zu haben, wurde 24 Stunden vor

Versuchsbeginn jeweils eine Schleuse in die Vena jugularis externa dextra gelegt. Dazu wurde den Tieren zuvor eine Venenverweilkanüle in die Vena saphena inseriert, worüber mit 0,4 mg Fentanyl und 200 mg Propofol intravenös die Narkose eingeleitet wurde. Es erfolgte die endotracheale Intubation, wonach die Narkose mit Sevofluran in einem Luft/Sauerstoffgemisch mit einem  $F_iO_2$  von 0,4 und Normoventilation fortgesetzt wurde. Die rechte Seite des Halses wurde gründlich rasiert, die Haut mehrmals desinfiziert und steril abgedeckt. Nach der Lokalanästhesie mit Mepivacain 1% (Meaverin® 1%, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden am Ts., Deutschland) wurde per Seldinger-Technik die Schleuse (perkutanes Schleuseneinführbesteck; 8,5 French, Arrow Deutschland, Erding, Deutschland) in die rechte Vena jugularis externa gelegt. Danach erfolgte die Fixation mit zwei Nähten und, um Blutungen und Beschädigungen zu vermeiden, bekam das Tier eine Textil-Halskrause. Nachdem die Hunde wie unter 2.1.3 beschrieben aus der Narkose ausgeleitet worden waren, wurden sie zurück in ihre Box gefahren und in regelmäßigen Abständen visitiert. Bei den Visiten wurde besonders das Befinden des Tieres sowie die richtige Lage und Beschaffenheit der intrajugulären Schleuse kontrolliert.

Am Versuchstag erfolgte jeweils vor Versuchsbeginn die Platzierung eines VVI-Schrittmachers (Bi-Polar Temporary Pacing Balloon Catheter, 5 French, Arrow Deutschland, Erding, Deutschland) transjugulär über die Schleuse bis in die Spitze des rechten Ventrikels. Das Pacing wurde 10 Minuten nach Infusionsbeginn von Dexmedetomidin aktiviert und erst wieder 10 Minuten nach Ende der induzierten Ischämie beendet. Die Herzfrequenz wurde dabei auf eine Frequenz von 80 Schlägen pro Minute gepacet, um, wie oben erwähnt, keine Veränderung auf das ventrikuläre Füllungsvolumen und der Herzarbeit im Vergleich zum Kontrollversuch zu induzieren. Die Hunde wurden während des ganzen Versuchsverlaufs kontinuierlich über den Monitor in Bezug auf Herzfrequenz, Blutdruck und zentralvenösen Druck überwacht.

## 2.2 Messmethoden

### 2.2.1 Implantierte Katheter und Messsonden

Die Auswahl der verwendeten Instrumente zur permanenten Implantation erfolgte nach den Kriterien einer langen in-vivo Haltbarkeit, stabilen Ausgabesignalen, geringem Gewicht und Biokompatibilität.

#### Messung des intraaortalen und linksatrialen Drucks

Flüssigkeitsgefüllte 18-Gauge-Tygon®-Katheter dienten zur Messung des Drucks in der Aorta descendens (MAP) sowie des linksatrialen Drucks (LAP). Vor jedem Versuch wurden die Drücke nach Konnektion der Katheter mit sterilen Einmaltransducersystemen (Becton Dickinson Critical Care Systems, Utah, USA) gegen Null abgeglichen.

#### Messung des linksventrikulären Drucks und der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit

Der linksventrikuläre Druck (LVP) wurde kontinuierlich zur umfassenden Beurteilung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion über einen Druckwandler (sog. „Pressure-Microtransducer“) gemessen. Dabei wurde vor jedem Experiment in Ergänzung zur in-vivo Kalibrierung eine „Kreuzkalibrierung“ gegen den aortalen und den linksatrialen Druck vorgenommen.

Die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dp/dt) wurde durch elektronische Differentiation des LVP-Signals ermittelt (Gould Inc., Cleveland, Ohio, USA).

#### Messung der Blutflussgeschwindigkeit

Die Blutflussgeschwindigkeit in der LAD wurde mit einem 20 MHz gepulsten Dopplerkristall indirekt gemessen. Hartley et al. zeigten, dass eine direkte Korrelation zwischen der per Doppler gemessenen Frequenzablenkung und dem Blutfluss besteht (Hartley et al., 1977). Es kann mit Hilfe von Standardformeln

der tatsächliche Blutfluss aus der Frequenzablenkung errechnet werden. Das Verfahren der gepulsten Dopplermessung hat gegenüber der elektromagnetischen Blutflussbestimmung den Vorteil des geringen Gewichts der Implantate und eines stabilen intrinsischen Nullsignals. Da auch ein kurzzeitiger Verschluss der Koronargefäße eine erhebliche Störquelle bei den durchgeführten Experimenten darstellen würde, wurde in der vorliegenden Arbeit die gepulste Dopplermessung zur Blutflussbestimmung und die Koronarokklusion für die Kalibrierung des Nullwertes verwendet.

#### Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke

Die dopplersonographische Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke ist in einem gesonderten Kapitel (2.2.2) beschrieben.

Die Druck-, Flow- und Wanddickensignale wurden über ein Sechs-Kanal-Dopplersystem (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) erfasst und zusammen mit der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit und der Herzfrequenz mit einem speziell entwickelten Softwareprogramm gespeichert.

### **2.2.2 Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke**

Nach Waldmann et al. ist die regionale myokardiale Kontraktilität eine Funktion der lokalen Wandspannung und der dreidimensionalen Deformation des Myokards über die Zeit (Waldmann et al., 1985). Daraus ergibt sich die Schwierigkeit und Komplexität der experimentellen Bestimmung der dynamischen regionalen kontraktiven Funktion. Bei den gegenwärtig zur Kontraktilitätsbeschreibung verwendeten Messmethoden dienen als Indikatoren meistens eindimensionale Messungen, wie z.B. die myokardiale Segmentverkürzung (Theroux et al., 1976) oder die Wandverdickung (Sasayama et al., 1974). Dabei stehen die myokardiale Segmentverkürzung, welche von der relativen Ausrichtung der Messsonde zu den lokalen Myokardfasern abhängt, und die Wandverdickung nach dem Gesetz der Massenerhaltung in Beziehung.

Bei der konventionellen Messung der Wanddicke mit der Transitzeitmethode erfolgt eine große Gewebstraumatisierung, weil ein Empfängerkristall transmyokardial angelegt werden muss. Auch ist die Ausrichtung der Transitzeitsensoren schwieriger und nicht über längere Zeit konstant.

Im Gegensatz dazu wurde in den hier vorgelegten Versuchen eine wenig traumatisierende Einkristallmethode mit gepulstem Doppler zur Messung der linksventrikulären Wandverdickung verwendet. Die Methode wurde erstmalig von Hartley et al. beschrieben und ist in verschiedenen Spezies bei unterschiedlichen pharmakologischen und physiologischen Interventionen einschließlich einer akuten Myokardischämie validiert worden (Zhu et al., 1986). Ein 10-MHz- gepulstes, piezoelektrisches Kristall, das auf das Epikard genäht wird, dient gleichzeitig als Sender und Empfänger der Dopplersignale. Die Implantation auf das Epikard führt nur zu einem minimalen chirurgischen Trauma. Wichtig ist allerdings die senkrechte Ausrichtung des Kristalls zur epikardialen Oberfläche. Ein weiterer entscheidender Vorteil für die chronische Instrumentierung ist die über lange Zeit stabil bleibende Signaltransmission des piezoelektrischen Kristalls. Die Methode arbeitet nach dem Prinzip des Pulsechos und des gepulsten Ultraschalls. Das hier verwendete Verfahren

beinhaltet die Integration der Bewegungsgeschwindigkeit verschiedener Myokardschichten, die sich in definierter Entfernung von der epikardialen Oberfläche vor und zurück durch ein sogenanntes „Probenvolumen“ bewegen (Hartley et al., 1983).

Um nun die transmurale myokardiale Wanddicke bestimmen zu können, wird dieses Probenvolumen in Schritten von  $2\mu\text{s}$  (=1,5 mm) vom epikardialen Transmitter nach endokardial bewegt. Sobald sich die Signalqualität ändert und ein hochfrequenter Ton auftritt, ist das Probenvolumen in die Ventrikelhöhle eingetreten und der Kontakt mit strömenden Blutzellen wird angezeigt. Das Probenvolumen wird dann um 1,5 mm in Richtung Epikard zurückbewegt, so dass kein hochfrequentes Flussgeräusch mehr auftritt. Bei dieser Probentiefe geht man davon aus, dass sie Veränderungen der transmuralen myokardialen Wanddicke am besten widerspiegelt.

Zur Berechnung der fraktionellen Wanddicke (WTF) wird folgende Formel benutzt:

$$\text{WTF (\%)} = \text{SE} / \text{D} \cdot 100$$

SE : systolische Exkursion der Myokardwand in mm

D : Tiefe des Probenvolumens in mm

Als Beginn der Systole wird der Beginn des schnellen Aufstieges des linksventrikulären Druckes (LVP) und als Ende der Zeitpunkt 20ms vor dem Tiefpunkt von LV dp/dt angenommen.

Es wurden computergestützte Analysen der aufgezeichneten Wellensignale durchgeführt, um Veränderungen der myokardialen Wanddicke und der Wandbewegungsgeschwindigkeit während Systole und Diastole zu bestimmen. Wie oben beschrieben, ist zwar die relative Wanddicke durch Integration der Bewegungsgeschwindigkeit ohne Einfließen einer Integrationskonstanten mit Hilfe der Probentiefe und der systolischen Exkursion der Myokardwand zu bestimmen. Die absolute Wanddicke kann jedoch ohne eine gleichzeitige Erfassung eines M-Mode-Echokardiogramms nicht bestimmt werden. Darin ist auch die entscheidende Einschränkung dieses Verfahrens zu sehen.

### 2.2.3 Messung der regionalen myokardialen Perfusion

Markierte Mikrosphären werden zur Beurteilung der Durchblutung eines Organs benutzt. Zunächst wurden radioaktiv-markierte Mikrosphären durch Rudolph und Heymann zur Bestimmung der fetalen Zirkulation verwendet (Rudolph und Heymann, 1967). Die Methode wurde danach 1969 von Domenech zur Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion zusätzlich validiert (Domenech et al., 1969). Das Prinzip der Messung ist dabei eine modifizierte Indikatorerdilution (Heymann et al., 1977).

Vor der Injektion wurden die Mikrosphären durch Aufschütteln und danach im Ultraschallbad homogen im Injektionsvolumen verteilt. Die Mikrosphären wurden über das linke Atrium in die arterielle Zirkulation injiziert und wie die Erythrozyten mit dem Blutstrom in die Organe verteilt. Durch ihre Größe und fehlende Verformbarkeit werden die Mikrosphären in ihrer ersten Kreislaufpassage im Kapillarnetz aller Organe abgefangen und können so in später entnommenen Proben der Organe gemessen werden (Consigny et al., 1982). Die Menge der Mikrosphären in den einzelnen Organen und Geweben ist dabei direkt proportional zum jeweiligen Organblutfluss. Zur ex-vivo Ermittlung des Blutflusses erfolgt mit definierter Geschwindigkeit parallel zur Sphäreninjektion die Aspiration einer Referenzblutprobe. Um nun den Organblutfluss ( $Q_m$ ) zu bestimmen, multipliziert man die Mikrosphären-Konzentration im Organ ( $C_m$ ) mit dem Referenzfluss ( $Q_r$ ) und dividiert das Ergebnis durch die Mikrosphären-Konzentration in der Referenzprobe ( $C_r$ ):

$$Q_m = (C_m \cdot Q_r) / C_r$$

Die Mikrosphären in dem hier beschriebenen Versuch sind fluoreszierende Polystyrenpartikel mit einem Durchmesser von 15 $\mu$ m (IMT, Interactive Medical Technologies, Los Angeles, Californien, USA). Tracer dieser Größe werden vollständig im Kapillarnetz abgefangen und verbleiben dort bis zur späteren Messung (Consigny et al., 1982). Wichtig für das Modell des myokardialen

Stunnings ist die Tatsache, dass 15µm messende Sphären auch zur Erfassung von Kollateralfüssen geeignet sind (Cohen, 1978). Kowallik und Wouters zeigten bei der Validierung des Verfahrens eine direkte Korrelation der Messungen der regionalen Perfusion mit gefärbten Mikrosphären einerseits und radioaktiven Mikrosphären andererseits (Kowallik et al., 1991; Wouters et al., 1995). Chien und Mitarbeiter und Gervais und Mitarbeiter arbeiteten darüber hinaus anstatt mit gefärbten mit fluoreszierenden Mikrosphären und belegten, dass auch fluoreszierende Mikrosphären eine äquivalente Alternative zu radioaktiven Mikrosphären darstellen (Chien et al., 1995; Gervais et al., 1999). Die Sicherheitsbedenken und logistischen Probleme, die bei der Lagerung, Anwendung und Entsorgung radioaktiver Substanzen entstehen, entfallen sowohl bei den gefärbten als auch bei den fluoreszierenden Mikrosphären. Gegenüber den einfach gefärbten Mikrosphären bieten die fluoreszierenden noch die Vorteile, dass sie sensitiver in der Quantifizierung der regionalen Organperfusion, weniger arbeitsaufwendig im Labor und deshalb kostengünstiger sind (Glenny et al., 1993).

In unserer Versuchsanordnung wurden fluoreszierende Mikrosphären verwendet. Die Mikrosphären wurden in ihren Stechflaschen mit einem Vortexmischer aufgeschüttelt und danach im Ultraschallbad homogen im Injektionsvolumen verteilt. Ein Volumen von 1,8 ml wurde in eine 2ml-Spritze aufgezogen. Pro Applikationszeitpunkt wurden damit jeweils neun Millionen Mikrosphären einer definierten fluoreszierenden Farbe über eine Minute mit gleichbleibender Injektionsgeschwindigkeit über den linksatrialen Tygon®-Katheter verabreicht. Zur Gewinnung der Referenzblutprobe wurde Blut über den intraaortal liegenden Tygon®-Katheter mit einer definierten Aspirationsgeschwindigkeit von 6,6 ml/min aspiriert (Harvard Apparatus Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA). Die Aspiration begann 10 Sekunden vor der Mikrosphäreninjektion und wurde noch für 1 Minute nach Ende der Injektion fortgesetzt.



Durch den Einsatz 6 verschiedener fluoreszierender Mikrosphärenfarbtypen ist es möglich, die Organperfusion in jedem Tier im Kontrollversuch und Interventionsversuch zu insgesamt 6 definierten Zeitpunkten zu markieren:

- Unter den Ausgangsbedingungen (Baseline) ohne Dexmedetomidin (Kontrolle)
- Unter der Wirkung von Dexmedetomidin vor der Ischämie (Intervention)
- Während der Ischämie ohne Dexmedetomidin (Kontrolle)
- Während der Ischämie mit Dexmedetomidin (Intervention)
- Zu Beginn der Reperfusionphase ohne Dexmedetomidin (Kontrolle)
- Zu Beginn der Reperfusionphase mit Dexmedetomidin (Intervention)

#### Entnahme myokardialer Gewebeproben am Versuchsende

Um nun die Konzentration der Mikrosphärenpartikel im myokardialen Gewebe bestimmen zu können, wurden den Tieren Gewebeproben am Ende der Versuchsreihen nach Euthanasie entnommen. Nachdem die Tiere, wie unter 2.1.3 beschrieben, in Narkose versetzt worden waren, wurden sie durch die intravenöse Infusion hochprozentiger Kaliumchlorid-Lösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet. Der Situs wurde linksthorakal eröffnet, das Herz von den großen Gefäßen und aus dem Perikard gelöst und auf makroskopische Infarzierungen untersucht. Es wurden nur Tiere ohne Infarkt in die Auswertung aufgenommen, um der Definition des Stunnings nach Braunwald und Kloner und dem klassischen Modell nach Heyndrickx, wie es im Kapitel 2.1.1 erklärt wird, gerecht zu werden. In dem von der LAD versorgten Myokardbezirk wurde die Lage der Mikrometerkristalle kontrolliert und aus ihrer direkten Nähe transmurale Biopsien entnommen, wobei sich möglichst keine Fibrosen oder Adhäsionen in der Probe befinden sollten. In die Messungen wurden nur Areale einbezogen, welche in den vorausgehenden Ischämiephasen eine deutliche Dysfunktion aufwiesen.

Um Kontrollen aus nichtischämischen Arealen zu gewinnen, wurden aus beiden Vorhöfen, dem rechten Ventrikel sowie dem RCX-perfundierten Gebiet weitere Proben entnommen.

Diese transmuralen Biopsien wurden in die endokardiale und die epikardiale Myokardschicht unterteilt und in Formaldehyd fixiert in ein verschließbares Reagenzröhrchen gegeben.

Die Gewebeproben sowie die Referenzproben wurden in ein externes spezialisiertes Labor zu IMT (Interactive Medical Technologies, Los Angeles, Californien, USA) geschickt, wo die weitere Aufbereitung und Messung erfolgte.

#### Freisetzung der Mikrosphären aus den Proben und spektrophotometrische Messung der Fluoreszenz

Die Freisetzung der Mikrosphären aus den Gewebeproben erfolgte in mehreren Schritten:

1. Zunächst wurden den Proben Kontroll-Mikrosphären zugegeben, um die Ergebnisse in der Zytometer-Analyse relativieren zu können.
2. Eine definierte Menge eines gewebezersetzenden Reagenz (TISSUE/BLOOD DIGEST REAGENT I ) wurde hinzugefügt.
3. Die Röhrchen wurden in einem Heizschrank über Nacht gelagert, um eine annähernd homogene Suspension zu bekommen.
4. Ein weiteres gewebezersetzendes Reagenz (TISSUE/BLOOD DIGEST REAGENT II ) wurde hinzugefügt. Die Probe ist danach zentrifugiert und der Überstand aspiriert worden.
5. MICROSPHERE COUNTING REAGENT wurde in die Probe gegeben und diese gründlich geschüttelt.
6. Um sicher zu gehen, dass keine Gewebesedimente zurückgeblieben sind, wurde die Mikrosphären-Suspension mit Ultraschallwellen für 15 bis 30 Sekunden bearbeitet.
7. Nach Filtration, anschließender Zentrifugation und Aspiration des Überstandes erfolgte die spektrophotometrische Messung der Fluoreszenz der Mikrosphären.

Die Messung der Mikrosphären-Konzentration in der Zytometer-Analyse basiert auf der Tatsache, dass Fluoreszenz entsteht, wenn ein Molekül Energie in Form eines energiereichen Quanten absorbiert und dann unverzüglich in Form eines energieärmeren Quanten Energie im sichtbarem Spektralbereich abstrahlt, welches als Signal im Spektrometer gemessen wird.

Die Freisetzung der Mikrosphären aus der Referenzblutprobe erfolgte nach dem oben beschriebenen Verfahren, allerdings mit dem Unterschied, dass vor den einzelnen Schritten der Freisetzung der Mikrosphären ein antikoagulierendes und hämolysierendes Reagenz in die Probe gegeben wurden.

## 2.2.4 Katecholaminbestimmung

Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Katecholamine erfolgten zu festgelegten Zeitpunkten aus dem aortalen Katheter: unter Baselinebedingungen vor Ischämie-Induktion, 5 Minuten nach Induktion der Ischämie und nach zehnminütiger Ischämie zu Beginn der Reperfusionphase. Eine Menge von 5ml Blut wurde in vorgekühlten Polystyren-Spritzen abgenommen, die reduziertes Glutathion und Ethylen-Glycolbis( $\beta$ -Aminoethylether)-N,N,N',N'-Tetrasäure (EGTA) (KABE Labortechnik, Nümbrecht-Elsenroth, Germany) enthielten. Die Proben wurden bei 3000 Umdrehungen pro Minute über 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma sofort abpipettiert und bei -70°C bis zur Analyse gelagert.

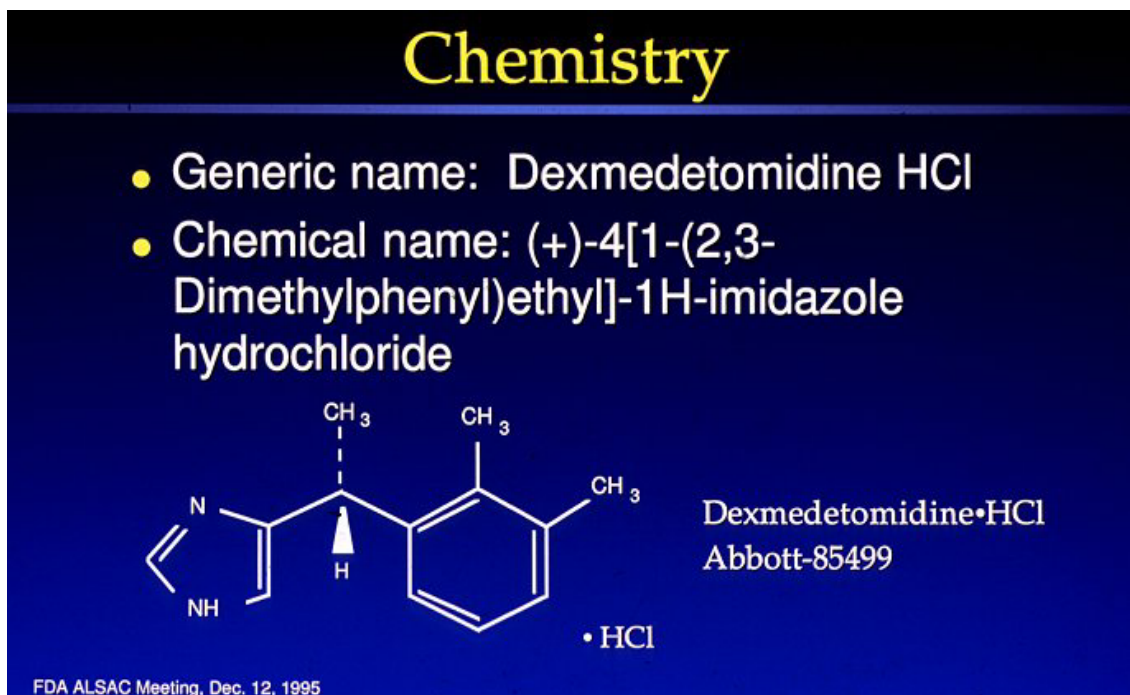
Adrenalin und Noradrenalin wurden im Flüssigchromatographen per HPLC-Verfahren (High Performance Liquid Chromatography) bestimmt. Proben von 1ml Plasma wurden mit den gewerblich verfügbaren Testkits zur HPLC-Bestimmung präpariert. Zu diesen gehören der Extraktionspuffer 3,4-Dihydroxybenzylamin, der als interner Standard für die Erholung vom Extraktionsschritt verwendet wird, ein Waschpuffer und ein Elutionspuffer (Chromsystems, München, Deutschland). Die Katecholamine wurden selektiv aus der gewonnenen Lösung durch Adsorption an aktivierten Aluminiumsäulen entsprechend der von Maycock und Frayn beschriebenen Methode isoliert (Maycock et Frayn, 1987). Eine Menge von 40 $\mu$ l der Lösung wurden in einem isokratischen Flüssigchromatographen, Kontron 422 (Kontron Instruments, Neufahrn, Deutschland) gegeben, der mit einem elektrochemischen Detektor (Modell 41000, Chromsystems, München, Deutschland) verbunden war. Das Potential der gläsernen Karbonelektrode des Detektors betrug 0,5V gegenüber der Ag/AgCl-Referenzelektrode. Die Katecholamine wurden auf gegenläufigen Säulen (Länge 100mm, innerer Durchmesser 4mm) bei einem konstanten Fluss von 1 ml/min bei Raumtemperatur getrennt. Die untere Detektionsgrenze, definiert als 95 % des oberen Plateaus der Standardkurve, betrug 10 pg/ml pro Messröhrchen für Adrenalin und Noradrenalin. Der Interassay- und Intraassay-Variationskoeffizient war 5,4% bzw. 10,6% für Adrenalin und 5,8% bzw. 9,4% für Noradrenalin.

## 2.3 Eingesetzte Pharmaka – Dexmedetomidin

Dexmedetomidin, das Dextroisomer von Medetomidin, ist ein selektiver  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist, der zur Sedierung und Anxiolyse von intensivtherapeutischen Patienten eingesetzt wird. Die Wirksubstanz ist eine sterile, nicht entflammbare Lösung, die nach entsprechender Verdünnung intravenös injiziert werden kann. Als Imidazol-Verbindung ist Dexmedetomidin das pharmakologisch aktive S-Enantiomer von Medetomidin, chemisch beschrieben als (+)-4-(S)-[1-(2,3-Dimethylphenyl)ethyl]-1H-Imidazol, mit einem Molekulargewicht von 236,7.

Ursprünglich wurde Dexmedetomidin als ein sedierendes Analgetikum für die Veterinärmedizin entwickelt, bekam dann jedoch aufgrund seines Wirkspektrums auch in den USA die Zulassung für die ICU (Intensive Care Unit) als Sedativum und wartet bisher auf die Zulassung als Medikament in Deutschland, wo nur  $\alpha_2$ -Agonisten wie z.B. der Wirkstoff Clonidin für die intravenöse Gabe genehmigt sind.

Abbildung 4: Strukturformel von Dexmedetomidin



### Selektivität und Metabolismus

Die Selektivität von Dexmedetomidin als  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist ist dabei von entscheidender Bedeutung, weil daraus ein definierteres Wirkspektrum mit weniger Nebenwirkungen und ein sicherer Gebrauch als bei anderen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren resultiert. Studien zeigen, dass Dexmedetomidin achtmal selektiver an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren bindet als Clonidin (Rate für  $\alpha_2$ - :  $\alpha_1$ -Aktivität: 1620:1 für Dexmedetomidin; 220:1 für Clonidin) (Virtanen et al., 1988).

Dexmedetomidin unterliegt, wie von Karol und Maze beschrieben, fast ausschließlich einer hepatischen Biotransformation in Form von direkter Glukuronidierung und Cytochrom P450- Metabolismus (Hydroxylierung durch CYP2A6), wobei nur wenige Moleküle unverändert im Urin und Stuhl ausgeschieden werden (Karol et Maze, 2000). Die Verteilungshalbwertszeit beträgt ca. 6 Minuten und die Eliminationshalbwertszeit 2 bis 2,5 Stunden. Der Hauptteil der biotransformierten Metaboliten wird über den Urin (80-90%) ausgeschieden und 5-13% über den Stuhl. Die durchschnittliche Proteinbindungsrate beträgt 94%, wobei Dexmedetomidin mit Fentanyl, Theophyllin, Digoxin und Lidocain um die Plasmaproteinbindungen konkuriert.

### Wirkspektrum

Dexmedetomidin wirkt als hoch selektiver  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist präsynaptisch inhibierend auf die Freisetzung von Noradrenalin aus den Nervenendigungen und postsynaptisch im Locus coeruleus des Hirnstamms hemmend auf die sympathische Aktivität. Die daraus resultierenden Effekte auf den Organismus sind eine Verminderung des arteriellen Blutdrucks bei initial möglichem Blutdruckanstieg und eine ausgeprägte Bradykardie, sowie eine analgetische Komponente, Sedierung und Anxiolyse. Neben diesen Haupteffekten bewirkt Dexmedetomidin in anderen Geweben mit  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren eine Kontraktion der Gefäß- und anderer glatter Muskulatur, eine reduzierte Speichelbildung und Sekretion, eine verminderte Darmmotilität sowie eine Abnahme des intraokularen Druckes und wirkt neuroprotektiv. Auch ist die fehlende Atemdepression, wie sie sonst bei Analgetika und Sedativa auftritt, hervorzuheben.

Wie Bloor und Mitarbeiter 1992 in einer klinischen Studie an 37 gesunden, männlichen Freiwilligen im Alter von 18 bis 45 Jahren zeigten, hat Dexmedetomidin einen biphasischen, dosisabhängigen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. 28 Probanden, aufgeteilt in 4 Gruppen, wurde eine Dosis von 0,25, 0,5, 1,0 bis 2,0 µg/kg Dexmedetomidin über 2 Minuten lang injiziert, die restlichen 9 Probanden bekamen Natriumchlorid als Placebo. Gemessen wurde nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz, die kardiale Ejektionsfraktion und der systemvaskuläre Widerstand. Initial stiegen der systolische und diastolische Blutdruck in der ersten Minute maximal an, fielen dann aber 10 Minuten nach Ende der Dexmedetomidin-Gabe stark ab. Auch der systemvaskuläre Widerstand war in den ersten 10 Minuten sehr hoch. Besonders unter den beiden höchsten Dosierungen kam es zu diesem biphasischen Effekt. Grund dafür ist eine initiale, von der Injektionsgeschwindigkeit abhängige, peripher vasokonstringierende Wirkung des  $\alpha_2$ -Agonisten vermittelt durch die postsynaptischen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, gefolgt von einem stärkeren zentral bedingten vasodilatierenden, sympatholytischen Effekt (Maze M et Tranquilli W, 1991). Bemerkenswert waren auch der signifikante, bis zu 25%ige Abfall der Herzfrequenz sowie die negativ inotrope Wirkung von Dexmedetomidin, wobei besonders in den ersten 10 Minuten die Ejektionsfraktion bis zu 41% des Ausgangswertes absinkt. Bloor führte die negativ inotrope Wirkung auf eine verstärkte baroreflexbedingte parasympathische Aktivität zurück, während die Bradykardie hauptsächlich auf die verminderte Aktivität im sympathischen Nervensystem zurückzuführen ist.

Auch Kallio und Mitarbeiter beobachteten die gleichen Effekte von Dexmedetomidin an 5 gesunden, männlichen Freiwilligen unter Dosierungen von 12,5, 25, 50 und 75µg in einer plazebokontrollierten Studie. Neben einem dosisabhängigen initialen Anstieg und späteren Abfall des Blutdrucks registrierten sie auch einen starken Abfall der Herzfrequenz und einen bis zu 92%igen Abfall der NoradrenalinKonzentration im Blut bei der höchsten Dosierung (Kallio et al., 1989).

Bezüglich der Sedierung fanden Hall und Mitarbeiter in einer Studie an 7 jungen, gesunden Freiwilligen, dass schon kleine Dosierungen von 0,2 und 0,6 µg/kg/h Dexmedetomidin zu einer signifikanten Sedierung mit anterograder Amnesie und Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen führt. Die Patienten sind anders als bei Sedativa wie Midazolam oder Propofol, die am GABA-System angreifen, leicht durch verbale und physikale Stimuli erweckbar, ohne dabei paradoxe Agitationen und Toleranz bei langfristigem Gebrauch von Dexmedetomidin zu zeigen (Hall et al., 2000). Die analgetische Komponente von Dexmedetomidin untersuchten Sabbe et al. 1994 an Hunden, denen intrathekal, epidural, intrazisternal und intravenös über Katheter Dexmedetomidin verabreicht wurde (Sabbe et al., 1994). Die Studie ergab, dass intrathekal injiziertes Dexmedetomidin dosisabhängig stärker analgetisch wirkt als epidural injiziertes, und dieses wiederum stärker als intravenös appliziertes. Über spinale  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren wird die periphere antinozizeptive Wirkung von Dexmedetomidin vermittelt, während zentral die affektiv-motivationale Komponente des Schmerzes beeinflusst wird. Daraus ergibt sich, wie auch in einer klinischen Studie von Arain und Mitarbeitern bestätigt wurde, dass Dexmedetomidin synergistisch zu Opioidanalgetika über die spinalen  $\alpha_2$ -Rezeptoren schmerzlindernd wirkt und den Opioid- und Morphin-Verbrauch postoperativ signifikant senkt (Arain et al., 2004).

Nguyen et al. konnten zeigen, dass Dexmedetomidin nur eine milde Atemdepression bewirkt, und dies selbst bei hoher Dosierung und gleichzeitiger 1,5%iger Isofluran-Narkose. Sie testeten den  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten an Hunden in einer Dosierung von 1,0, 10, 20 und 100µg/kg sowie zusätzlich mit Isofluran als Narkotikum. Dabei beschrieben sie, dass die hyperkapniebedingte Atemreaktivität bei höheren Dosierungen um bis zu 60% abnimmt, während die hypoxiebedingte Atemstimulation gleich bleibt (Nguyen et al., 1992). Auch Bloor et al. fanden in der zuvor schon zitierten Studie ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Abnahme der CO<sub>2</sub>-Reaktivität und sich daraus ergebender Hyperkapnien, bei gleichbleibender Sauerstoffsättigung unter Raumluft und nur milder Atemdepression (Bloor et al., 1992). Groeben und Mitarbeiter beschreiben außerdem einen broncholytischen Effekt bei Patienten mit



chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COLD) (Groeben et al., 2004). In einer anderen Doppelblind-Studie mit 192 Patienten vor einer Hysterektomie, Cholezystektomie oder einem intraokularen Eingriff fanden Scheinin und Mitarbeiter, dass Dexmedetomidin einen vergleichbaren anxiolytischen Effekt wie Benzodiazepine hervorrief (Scheinin et al., 1993). Wichtig ist weiterhin die antiinflammatorische Wirkung des  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonisten, der von Taniguchi et al. an Ratten mit endotoxin-induziertem Schock beobachtet wurde (Taniguchi et al., 2004). Darüber hinaus senkt Dexmedetomidin die Darmperistaltik (Herbert et al., 2002) und senkt signifikant die Speichelsekretion (Aantaa et al., 1990). Neuroprotektiv wirkt der  $\alpha$ 2-Agonist bei ischämisch bedingtem Hirnschaden durch Senkung der Noradrenalinfreisetzung (Kuhmonen et al., 1997). Endokrinologisch stimuliert Dexmedetomidin dosisabhängig die Wachstumshormon-Sekretion, ohne einen signifikanten Effekt auf die Kortisol-Plasma-Konzentration oder die Plasminogenaktivität zu haben (Kallio et al., 1989). Ferner reduziert es den intraokularen Druck über 30% (Jaakola et al., 1992). Ein teratogener Effekt wurde bisher noch nicht erforscht, jedoch passiert die Substanz die Plazenta-Schranke und sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung während der Gravidität eingesetzt werden (Gertler et al., 2001).

#### Veterinärmedizinische und klinische Erfahrungen

Veterinärmediziner haben schon über 30 Jahre Erfahrungen mit dem Gebrauch von  $\alpha$ 2-Agonisten gesammelt. Zunächst wurde in den 60er Jahren Xylazin als erster  $\alpha$ 2-Agonist an Tieren zur Sedierung und Analgesie angewendet. Die Hauptnebenwirkungen waren Bradykardie und eine biphasische Blutdruckreduktion mit initial hypertensiver Episode gefolgt von moderater Hypotension. In den 80er Jahren wurden neuere  $\alpha$ 2-Agonisten mit stärkerer Wirksamkeit und höherer Selektivität für die  $\alpha$ 2-Adrenozeptoren eingeführt: Detomidin, Romifidin und Medetomidin. Diese Stoffe zeigten die gleichen Nebenwirkungen wie Xylazin, besaßen jedoch eine längere sedative und analgetische Wirkung. In Kombination mit Opioiden und Mono-Anästhetika können sie entweder zur Induktion eines sedativ-analgetischen Zustands oder zur Verstärkung einer

normalen Anästhesie verwendet werden. Als Weiterentwicklung von Medetomidin gilt sein Dextroisomer Dexmedetomidin, welches genauso effektiv wie Medetomidin in der Veterinärmedizin zur Prämedikation als Sedativum gebraucht werden kann (Kuusela et al., 2001). Darüber hinaus stellten Kuusela und Mitarbeiter in einer weiteren Studie fest, dass Dexmedetomidin gegenüber Medetomidin in Bezug auf das kardiovaskuläre System vorteilhafter einzusetzen ist (Kuusela et al., 2001).

Klinische Erfahrungen mit Dexmedetomidin beziehen sich auf die Intensivmedizin und perioperative sowie postoperative Gabe des  $\alpha_2$ -Agonisten nach verschiedenen Operationen. Venn und Grounds verglichen Dexmedetomidin mit Propofol in einer randomisierten Studie an 20 Erwachsenen auf einer operativen Intensivstation nach chirurgischem Eingriff. Die Tiefe der Sedierung wurde mit dem Ramsay Sedation Score (RSS) und dem Bispectral Index (BIS) erhoben und war für beide Substanzen gleich. Die Propofol-Gruppe benötigte jedoch dreimal mehr Alfentanil zur Analgesie als die Gruppe, die Dexmedetomidin erhalten hatte. Keine Unterschiede wurden bezüglich des Blutdrucks gefunden, denn beide Substanzen bewirkten eine milde Hypotension ohne initiale Hypertension. Die Herzfrequenz war signifikant niedriger in der mit Dexmedetomidin sedierten Gruppe, was Venn und Grounds als positiv bezüglich des Risikos einer Myokardischämie während der stressvollen intensivtherapeutischen Behandlung werteten (Venn et Grounds, 2001). Martin und Mitarbeiter beobachteten in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Untersuchung an 401 Patienten nach chirurgischem Eingriff die Effekte von Dexmedetomidin nach zehnminütiger Bolusinjektion von 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  und anschließender Titrierung von 0,2 bis 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Sie konstatierten, dass Dexmedetomidin keinen Einfluss auf die Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung hat, weniger Morphin gegen Schmerzen benötigt wurde und präoperative kardiovaskuläre Vorerkrankungen der Patienten trotz einsetzender Bradykardie und Hypotension keinen Risikofaktor darstellten (Martin et al., 2003). Wie Herr et al. in einer randomisierten Studie an 295 Patienten weiter zeigen konnten, hat Dexmedetomidin auch nach koronararterieller Bypass-Chirurgie im Vergleich

zur Propofol-Sedierung Vorteile. Mit Dexmedetomidin wurde eine effektive und sichere Sedierung nach dem Eingriff erreicht und der Gebrauch von Betablockern, Diuretika, Analgetika, antiemetischen und nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten und Katecholaminen signifikant gesenkt (Herr et al., 2003).

#### Hämodynamische und kardiovaskuläre Effekte von Dexmedetomidin mit Bedeutung für das myokardiale Stunning

Chirurgischer und postoperativer Stress provozieren eine Stimulation des sympathischen Nervensystems, was zu einer erhöhten Konzentration zirkulierenden Noradrenalins und Adrenalins, einem erhöhten Blutdruck, einer erhöhten Herzfrequenz und einer gesteigerten Inzidenz postoperativer Komplikationen führen kann. Diese hyperdynamischen Veränderungen prädisponieren zu myokardialer Ischämie, besonders in einer Patientenpopulation mit verminderter Koronarreserve. Die Reduktion der perioperativen kann die perioperative Morbidität und Mortalität von Patienten mit hohem Risiko einer Myokardischämie senken.

In einer Dosierung von bis zu 44 µg hat Dexmedetomidin keinen direkten Effekt auf die Herzfrequenz oder die Kontraktilität, wie es an isolierten Herzen, Herz-Lungen-Präparationen und autonom denervierten Hunden gezeigt wurde (Flacke et al., 1990; Flacke et al., 1992). Die sympatholytische Wirkung von Dexmedetomidin induziert eine Bradykardie und vermindert den myokardialen Energie- und Sauerstoffbedarf, wie Roekaerts und Mitarbeiter an akut instrumentierten Hunden nach Koronarstenose beschrieben (Roekaerts et al., 1996). Roekaerts untersuchte an anästhesierten Hunden die Effekte Dexmedetomidins auf die Koronargefäße während reaktiver Hyperämie nach Koronarstenose. Er beobachtete, dass, obwohl der myokardiale Blutfluss unter Dexmedetomidin in allen normal perfundierten Gewebeschichten des Myokards abnahm, sich das endokardiale/epikardiale Blutflussverhältnis signifikant erhöhte und das Sauerstoffdefizit des ischämischen Myokards reduzierte wurde (Roekaerts et al., 1996). Auch Lawrence und Mitarbeiter konnten an 16

Hunden mit offenem Thorax unter entweder Fentanyl/Halothan oder Chloralose/Urethan Basisanästhesie zeigen, dass Dexmedetomidin die endokardiale Perfusion in Relation zur epikardialen verbessert und den Sauerstoffbedarf parallel zur Sauerstoffversorgung des Myokards vermindert (Lawrence et al., 1996). Jalonen und Mitarbeiter zeigten an akut instrumentierten Schweinen, dass hohe Dosen von intravenös verabreichtem Dexmedetomidin sogar zu moderater regionaler koronarer Vasokonstriktion führten, jedoch ohne metabolische Hinweise auf eine Myokardischämie zu provozieren (Jalonen et al., 1995). Die hämodynamische Stabilität unter Dexmedetomidin wird durch zahlreiche klinische Studien belegt, wobei besonders die Studien in der Herz- und Gefäßchirurgie bedeutsam sind. In Übereinstimmung mit den Studien an gesunden Freiwilligen fanden Talke et al. in einer perioperativen Studie an 24 gefäßchirurgischen Patienten, dass Dexmedetomidin die hämodynamischen Parameter trotz notwendiger pharmakologischer Interventionen zur Unterstützung des Blutdrucks und der Herzfrequenz günstig beeinflusst (Talke et al., 1995). Weil sich bei hohen Dosierungen initial der Blutdruck insbesondere durch schnelle Applikation erhöht, empfiehlt Talke diesen Effekt durch eine langsamere Infusion zu umgehen. Es traten zudem keine Erregungsleitungsstörungen oder andere Arrhythmien auf. Jalonen und Mitarbeiter postulierten in einer Studie an 80 Patienten vor elektiver Bypass-OP, dass Dexmedetomidin die Plasmakonzentration von Noradrenalin über 90% senkt, Blutdruckanstiege während Induktion der Anästhesie und laufender Operation vermindert, jedoch den Bedarf an intravenöser Flüssigkeitssubstitution v.a. während kardiopulmonalem Bypass erhöht. Die Inzidenz intraoperativer und postoperativer Tachykardien, die als Risikofaktor für Myokardischämien nach chirurgischen Eingriffen gilt, wurde auch signifikant reduziert (Jalonen et al., 1997).

In Bezug auf den Schweregrad myokardialen Stunnings sowie die Erholung von dieser postischämischen Kontraktilitätsstörung ist Dexmedetomidin bisher noch nie untersucht worden.

## Dosierung

Dexmedetomidin ist nur zur intravenösen Injektion zugelassen. Es sollte als initiale Bolus-Gabe gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion gegeben werden. Die allgemein empfohlene Dosis des hoch selektiven  $\alpha_2$ -Adrenoceptor-Agonisten beträgt 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$  infundiert über 10-15 Minuten, gefolgt von einer Dauerinfusion mit einer Flussrate von 0,2 bis 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$  pro Minute, wobei eine Gesamtinfusionsdauer von 24 Stunden nicht überschritten werden sollte. Die angestrebte Plasmakonzentration von Dexmedetomidin sollte im therapeutischen Bereich von 0,4-1,2 ng/ml liegen. Die Applizierung sollte ca. 20-30 Minuten vor einer geplanten Intervention beginnen. Um einen initialen Blutdruckanstieg aufgrund der höheren anfänglichen Bolus-Gabe und der damit verbundenen erhöhten Plasmakonzentration von Dexmedetomidin zu vermeiden, wurde in der hier vorgestellten Studie der  $\alpha_2$ -Agonist in einer Dosierung von 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$  über 20 Minuten mittels einen Perfusor in gleichbleibender Infusionsgeschwindigkeit infundiert.

## **2.4 Versuchsprotokoll: Effekte des selektiven $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten Dexmedetomidin auf die globale linksventrikuläre Myokardfunktion und die transmurale Perfusionsverteilung unter regionaler Myokardischämie und myokardialem Stunning beim chronisch instrumentierten wachen Hund**

Für das Versuchsprotokoll wurden, wie unter 2.1.3 beschrieben, zehn gesunde Foxhounds beiderlei Geschlechts im Alter von 11 bis 13 Monaten und mit einem Körpergewicht von 23 kg +/- 2 kg chronisch instrumentiert.

Um den Tieren eine ausreichende Erholungsphase zu gewähren, wurden die Versuche frühestens 12 Tage nach der Instrumentierung begonnen. In dieser Zeit war es möglich, die Hunde an das Monitoring zu gewöhnen. Außerdem mussten vor Studienbeginn die folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Es liegen ein normaler arterieller Blutdruck und eine normale Herzfrequenz mit physiologischer respiratorischer Arrhythmie vor.
- Es besteht kein Anhalt für einen lokalen oder systemischen Infekt.
- Es liegt eine normale arterielle Blutgasanalyse unter Ruhebedingungen vor.
- Die Tiere verhalten sich bei Anschluss der Messkatheter und Messsonden an das Monitorsystem ruhig und stressfrei.

Wie Talke und Mitarbeiter 1995 beschrieben, kann Dexmedetomidin zu einer deutlichen Bradykardie und Hypotonie führen (Talke et al., 1995). Nach Bolli kann die Herzfrequenz die Herzarbeit und die myokardiale Wanddicke beim Stunning signifikant beeinflussen und auch der arterielle Blutdruck einen markanten Effekt auf das myokardiale Stunning haben (Bolli, 1995). Zur Vermeidung einer Dexmedetomidin induzierten Bradykardie wurde jedem Tier am Vortag des Versuchsvorhabens eine Schleuse wie in Kapitel 2.1.5 beschrieben in die Vena jugularis interna gelegt. Über diese Schleuse wurde am Versuchstag vor Versuchsbeginn ein Schrittmacher, wie im Kapitel 2.1.5 erklärt, eingeschwenkt und die Herzfrequenz auf eine Frequenz von 80

Schlägen pro Minute gepaced. Zur Vermeidung der Dexmedetomidin induzierten Hypotonie erfolgte eine einmalige Kolloidinfusion sowie während der Versuchsdurchführung eine intravenöse Substitution von 2ml/kg/h Ringerlaktat über eine Venenverweilkanüle in der Vena saphena magna. Dies ist von Bedeutung, da die Höhe der Vorlast im ischämischen und besonders im postischämischen Myokard einen erheblichen Einfluss auf die kontraktile Funktion hat.

Ferner wurde die Temperatur der Hunde bestimmt und die Umgebungstemperatur konstant gehalten, damit während des Versuchs eine Normothermie aufrechterhalten wurde. Eine Hilfsperson war während der Ischämie und Reperusionsphase ausschließlich für die Betreuung der Hunde zuständig, um sie weiterhin ruhig und stressfrei zu halten.

In dem Versuchsprotokoll wurden bei allen Tieren die unten beschriebenen zwei Versuche randomisiert in alternierender Reihenfolge durchgeführt, d.h. bei 5 Hunden je Gruppe erfolgte die erste LAD-Okklusion ohne Applikation von Dexmedetomidin und bei den anderen 5 Tieren mit Dexmedetomidin. Durch diese Vorgehensweise sollten mögliche Effekte einer vorhergehenden auf die nachfolgende Ischämiephase gleichmäßig bei beiden Versuchen zum Tragen kommen.

#### Versuch 1 (Kontrolle):

- Messung der Ausgangswerte (Baseline) und
- Induktion einer 10-minütigen LAD-Ischämie durch Insufflation der implantierten Ballonokkluder im Wachzustand.
- Kontrolle der erfolgreichen Okklusion und Wiedereröffnung der LAD durch Überwachung des Flowsignals der 20 MHz gepulsten Dopplersonde.
- Nachbeobachtung zu vorher festgelegten Zeitpunkten bis zur vollständigen Erholung der Wanddickenfraktion auf den Ausgangswert im LAD-Gebiet.
- Mikrosphären-Injektion unter Baselinebedingungen, nach dreiminütiger Ischämie sowie 3 Minuten nach Beginn der Reperfusion.

## Versuch 2 (Intervention):

- Einmalige Gabe einer Kolloidinfusion 10ml/kg Kg und Schrittmacher-Einschwemmung.
- Messung der Ausgangswerte (Baseline).
- Kontinuierliche, intravenöse Applikation von 2,0 µg/kg Dexmedetomidin aufgezogen in einer 50ml-Perfusorspritze mit 0,9% NaCl über 20 Minuten über einen Perfusor
- Nach zehnmütiger Dexmedetomidin-Infusion Beginn der Schrittmacherstimulation mit konstanter Frequenz von 80 Schlägen pro Minute.
- Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter.
- Induktion einer zehnmütigen LAD-Okklusion durch Insufflation der implantierten Ballonokkluder im Wachzustand.
- Überprüfung der Okklusion und der Wiedereröffnung der LAD durch Überwachung des Flowsignals der 20 MHz gepulsten Dopplersonde.
- Nach zehnmütiger Reperfusion Beendigung der Schrittmacherstimulation.
- Wiederholte Messungen der hämodynamischen Parameter zu vorher festgelegten Zeitpunkten und Überwachung der Erholung der Wanddickenfraktion auf den Ausgangswert im LAD-Gebiet.

Die Mikrosphären zur Kontrolle der Blutflussverteilung wurden vor der Ischämieinduktion unter Wirkung von Dexmedetomidin, nach den ersten drei Minuten der Ischämie und nach Wiedereröffnung der LAD appliziert.

Die jeweils zweite ischämische Episode – entweder für Versuch 1 oder Versuch 2 – wurde erst nach vollständiger Erholung der Wanddickenfraktion durchgeführt. Zur Vermeidung des sogenannten „Late Preconditioning“ des Myokards betrug die Zeitdauer zwischen den Versuchen 6 Tage. Nach diesem Zeitraum war auch der vollständige Wirkungsverlust bzw. die Elimination der zu überprüfenden Substanz Dexmedetomidin gewährleistet. Der jeweils folgende Versuch wurde nur dann durchgeführt, wenn die Ausgangswerte aller



Parameter um weniger als 5% von denen des vorhergehenden Versuchs abweichen.

Die Hunde waren bei den Versuchen stets wach und ruhig. Die folgenden Parameter wurden durch die oben beschriebenen Katheter und Messsonden erfasst:

1. Mittlerer systemarterieller Blutdruck (**MAP**)
2. Herzfrequenz (**HR**)
3. Linksatrialer Druck (**LAP**)
4. Linksventrikulärer Druck (**LVP**)
5. Erste Ableitung des linksventrikulären Drucks nach der Zeit (**LVdp/dt**)
6. Fraktionelle myokardiale Wanddicke (**WTF**)
7. Epikardiale Blutflussgeschwindigkeit in der linken Koronararterie (**BFV LAD**)

Die arteriellen Blutproben zur Katecholaminbestimmung und zu Blutgasanalysen sind zu folgenden Versuchszeitpunkten abgenommen worden:

- unter Baseline-Bedingungen vor Ischämie-Induktion
- 5 Minuten nach Induktion der Ischämie
- nach zehnminütiger Ischämie zu Beginn der Reperfusionphase.

## 2.5 Datenerfassung und Statistik

Die kontinuierlichen Daten (intravaskuläre Drücke, epikardiale koronare Blutflussgeschwindigkeit, myokardiale Wanddickenfraktion, Herzfrequenz, linksventrikulärer Druck, erste Ableitung des linksventrikulären Drucks nach der Zeit) wurden im Echtzeitverfahren elektronisch verarbeitet. Als Hardware war ein Apple Power Macintosh 8500/120 mit erforderlicher Erweiterung zur Online-Datenerfassung vorhanden. Als Software wurde Labview 4.0 (National Instruments Germany GmbH, München, Deutschland) eingesetzt. Als Speichermedien für die erfassten Daten diente die CD-ROM. Die übrigen Werte wurden von einer Hilfskraft in regelmäßigen Abständen abgelesen und digital gespeichert. Die Blutgasanalysen, die mit Hilfe eines Analysators mit Oximeter (ABL 520, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) angefertigt wurden, wurden ebenfalls in Datenerfassungsbögen eingetragen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einem handelsüblichen Computersystem (Apple, Cupertino, USA) und mit kommerziell erhältlicher Software (Microsoft Excel, Statview).

Um Behandlungseffekte durch den Vergleich verschiedener Messzeitpunkte zu analysieren, wurden „one-way analyses of variance“ (one-way ANOVA) für wiederholte Messungen gefolgt von einem Student's A-Test für 48 abhängige Stichproben durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Werte sind als Mittelwerte +/- der zugehörigen Standardabweichung (SD) dargestellt.

### **3. Ergebnisse**

Die zehn für das Versuchsprotokoll instrumentierten Tiere konnten in vollem Umfang untersucht und ausgewertet werden. Ausfälle aufgrund von technischen Defekten oder Infektionen traten nicht auf. Keines der Tiere musste aufgrund einer unzureichenden Induktion von myokardialen Stunning ausgeschlossen werden. Für jedes untersuchte Tier wurde im Kontrollversuch sowie während der Intervention ein jeweils vergleichbarer Grad maximaler regionaler Dysfunktion erreicht.

#### **3.1 Allgemeine Hämodynamik und Kardiodynamik**

Mit Hilfe der implantierten Messsonden und Tygonkatheter wurden vor Beginn des jeweiligen Versuches (sog. Baseline) sowie zu definierten Zeitpunkten während der Ischämie und Reperfusionsphase der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der linksatriale Druck (LAP), die maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LVdp/dt max), die minimale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LVdp/dt min), die Herzfrequenz (HR) und die intrakoronare Blutflussgeschwindigkeit der LAD (BFV LAD) gemessen. Die Messwerte sind in Tabelle 2 bis 7 sowie in den Abbildungen 2 bis 7 zusammengefasst und als Mittelwerte  $\pm$  zugehörige Standardabweichung (SD) dargestellt.

Weder in der Kontrollgruppe ohne Dexmedetomidin noch in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin kam es während der Ischämie und der nachfolgenden Reperfusionsphase zu signifikanten Abweichungen des MAP gegenüber der Baseline. Zu keinem der Messzeitpunkte gab es signifikante Unterschiede des MAP zwischen beiden Gruppen.

Der LAP stieg unter beiden Versuchsbedingungen nach Induktion der LAD-Ischämie signifikant an, normalisierte sich dann aber bereits nach 5 Minuten

Reperfusion. Während und nach der Ischämie gab es keine signifikanten Unterschiede des LAP zwischen den Gruppen.

Die maximale und minimale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit  $LVdP/dt_{max}^{-1}$  und  $LVdp/dt_{min}^{-1}$  waren nach Induktion der Ischämie in der Kontrolle signifikant gegenüber der Baseline bis einschließlich 45 Minuten nach Reperfusion reduziert. Es gab keine signifikante Differenz mehr ab 60 Minuten in der Reperfusionsphase. Der  $LVdP/dt_{max}^{-1}$ -Wert und  $LVdp/dt_{min}^{-1}$ -Wert mit Dexmedetomidin waren bis einschließlich 60 Minuten nach Reperfusion signifikant gegenüber der Baseline vermindert. Ab 90 Minuten in der Reperfusionsphase bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr. Präischämisch unter Baseline-Bedingungen verminderte sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit signifikant gegenüber der Kontrolle ohne Dexmedetomidin, die minimale erhöhte sich hingegen gegenüber der Kontrolle signifikant. Im weiteren Verlauf gab es keine Unterschiede des  $LVdP/dt_{max}^{-1}$  bzw.  $LVdp/dt_{min}^{-1}$  zwischen den Gruppen.

Die Herzfrequenz wurde in der Interventionsgruppe unter Baseline-Bedingungen und bis zum Zeitpunkt bis 10 Minuten nach Ischämie in der Reperfusionsphase mit einem Schrittmacher auf 80 Schläge/min gepaced. Die Herzfrequenz war in dem genannten Zeitraum signifikant gegenüber der Baseline ohne Dexmedetomidin sowie gegenüber der Kontrollgruppe vermindert. Präischämische Werte wurden in der Dexmedetomidin-Gruppe erst nach 45 Minuten wieder erreicht. In der Kontrollgruppe ist eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz gegenüber der Baseline während der Ischämie sowie in den ersten 10 Minuten der Reperfusion zu beobachten.

Der intrakoronare Blutfluss in der LAD war unter Dexmedetomidin unter Baseline-Bedingungen signifikant gegenüber der Kontrolle und den Baselinewerten der Interventionsgruppe vermindert. Unter der Ischämie kam es in beiden Versuchsgruppen zu einem signifikantem Abfall auf 0 kHz gegenüber den Baselinewerten. Mit Beginn der Reperfusion gab es in beiden

Versuchsgruppen eine Erhöhung des Blutflusses in der LAD, in der Kontrollgruppe bis einschließlich der 5. Minute der Reperfusion, in der Interventionsgruppe bis zur 1. Minute in der Reperusionsphas.

*Tabelle 2: Hämodynamikdaten der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin unter Baselinebedingungen (BL) und unter Ischämie (5 Minuten nach Okklusion der LAD).*

*\*: signifikant gegenüber der Baseline*

*#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle*

<b>Parameter</b>	<b>Versuch</b>	<b>BL</b>	<b>BL mit DEX</b>	<b>Ischämie</b>
<b>MAP</b> (mmHG)	Kontrolle	101±11		95±10
	DEX	105±13	118±11	108±7
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	2,6±0,5		7,8±0,8*
	DEX	2,4±0,4	2,8±0,4	8,4±0,6*
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2951±106		2613±137*
	DEX	3043±98	2716±115*#	2550±121*
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	-2963±131		-2386±125*
	DEX	-2853±117	-2588±122*#	-2271±136*
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	95±9		118±10*
	DEX	98±7	80±0*#	80±0*#
<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	8,0±0,8		0*
	DEX	8,4±1,0	6,2±0,6*#	0*

*Tabelle 3: Hämodynamikdaten der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin in den ersten 10 Minuten (min) der Reperusionsphase.*

*\*: signifikant gegenüber der Baseline*

*#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle*

Parameter	Versuch	1 min	5 min	10 min
<b>MAP</b> (mmHG)	Kontrolle	95±12	99±7	108±9
	DEX	103±8	97±5	106±8
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	4,6±0,8*	3,1±0,6	2,7±0,6
	DEX	5,2±0,7*	3,3±0,8	2,9±0,5
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2545±114*	2292±132*	2201±148*
	DEX	2444±105*	2419±93*	2283±126*
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2324±120*	-2233±128*	-2143±116*
	DEX	2184±114*	-2126±125*	-2110±137*
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	122±9*	114±7*	116±9*
	DEX	80±0*#	80±0*#	80±0*#
<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	15,3±1,3*	11,4±0,9*	9,6±1,1
	DEX	11,4±1,6*#	8,5±1,3#	8,0±0,7

*Tabelle 4: Hämodynamikdaten der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin in der weiteren Reperfusionphase*

*\*: signifikant gegenüber der Baseline*

*#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle*

Parameter	Versuch	15 min	20 min	30 min
<b>MAP</b> (mmHG)	Kontrolle	99±8	94±11	103±9
	DEX	103±7	98±9	99±6
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	2,7±0,4	2,4±0,3	2,5±0,5
	DEX	2,6±0,4	2,6±0,5	2,3±0,6
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2279±125*	2388±111*	2584±101*
	DEX	2312±134*	2362±118*	2494±129*
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	-2139±122*	-2200±127*	-2207±134*
	DEX	-2158±133*	-2131±118*	-2307±126*
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	105±5	108±6	99±7
	DEX	74±4*#	73±7*#	80±8*#
<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	9,6±1,4	9,2±0,7	8,3±0,9
	DEX	7,5±1,2	7,7±1,4	7,6±0,9

Tabelle 5: Hämodynamikdaten der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin in der weiteren Reperfusionphase

\*: signifikant gegenüber der Baseline

Parameter	Versuch	45 min	60 min	90 min
<b>MAP</b> (mmHG)	Kontrolle	97±6	96±10	106±8
	DEX	106±5	94±5	97±8
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	2,7±0,4	2,7±0,2	2,6±0,7
	DEX	2,4±0,5	2,3±0,8	2,6±0,5
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2593±124*	2744±120	2917±136
	DEX	2699±138*	2778±117*	2826±141
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	-2435±131*	-2722±123	-2806±115
	DEX	-2451±112*	-2572±128*	-2693±123
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	97±6	99±7	90±5
	DEX	87±9	86±7	86±6
<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	8,2±0,6	8,5±1,3	8,2±0,8
	DEX	7,7±1,0	7,8±0,8	7,4±0,4

Tabelle 6: Hämodynamikdaten der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin in der weiteren Reperfusionphase

\*: signifikant gegenüber der Baseline

Parameter	Versuch	2 h	3 h	6 h
<b>MAP</b> (mmHG)	Kontrolle	101±9	108±5	108±6
	DEX	94±7	100±6	96±8
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	2,4±0,3	2,6±0,5	2,2±0,2
	DEX	2,2±0,4	2,3±0,7	2,0±0,3
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2972±115	3017±93	2905±122
	DEX	2874±127	2954±108	3011±95
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	-2894±119	-2970±126	-3034±107
	DEX	-2722±109	-2823±130	-2817±125
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	95±7	92±11	96±6
	DEX	88±8	91±5	93±3

<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	8,0±0,4	7,9±0,6	8,0±0,7
	DEX	7,2±0,5	7,1±0,6	7,6±0,8

*Tabelle 7: Hämodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin in der weiteren Reperfusionphase*

*\*: signifikant gegenüber der Baseline*

<b>Parameter</b>	<b>Versuch</b>	<b>12 h</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>
<b>MAP</b> (mmHg)	Kontrolle	105±7	100±9	104±8
	DEX	94±7	98±6	102±4
<b>LAP</b> (mmHg)	Kontrolle	2,3±0,4	2,5±0,7	2,5±0,6
	DEX	2,4±0,6	2,7±0,5	2,2±0,5
<b>LV dP/dt<sub>max</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	2978±117	3013±128	3046±103
	DEX	2926±121	3078±133	2964±112
<b>LV dP/dt<sub>min</sub><sup>-1</sup></b> (mmHg/s)	Kontrolle	-2977±130	-2945±123	-2886±118
	DEX	-2896±134	-2812±138	-2987±121
<b>HR</b> (Schläge/min)	Kontrolle	103±8	101±9	96±4
	DEX	96±9	94±6	99±6
<b>BFV LAD</b> (kHz)	Kontrolle	8,4±0,5	8,2±0,7	7,9±0,9
	DEX	7,5±0,9	7,9±1,0	7,7±0,6



Abbildung 5: Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) im Verlauf der Stunningversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

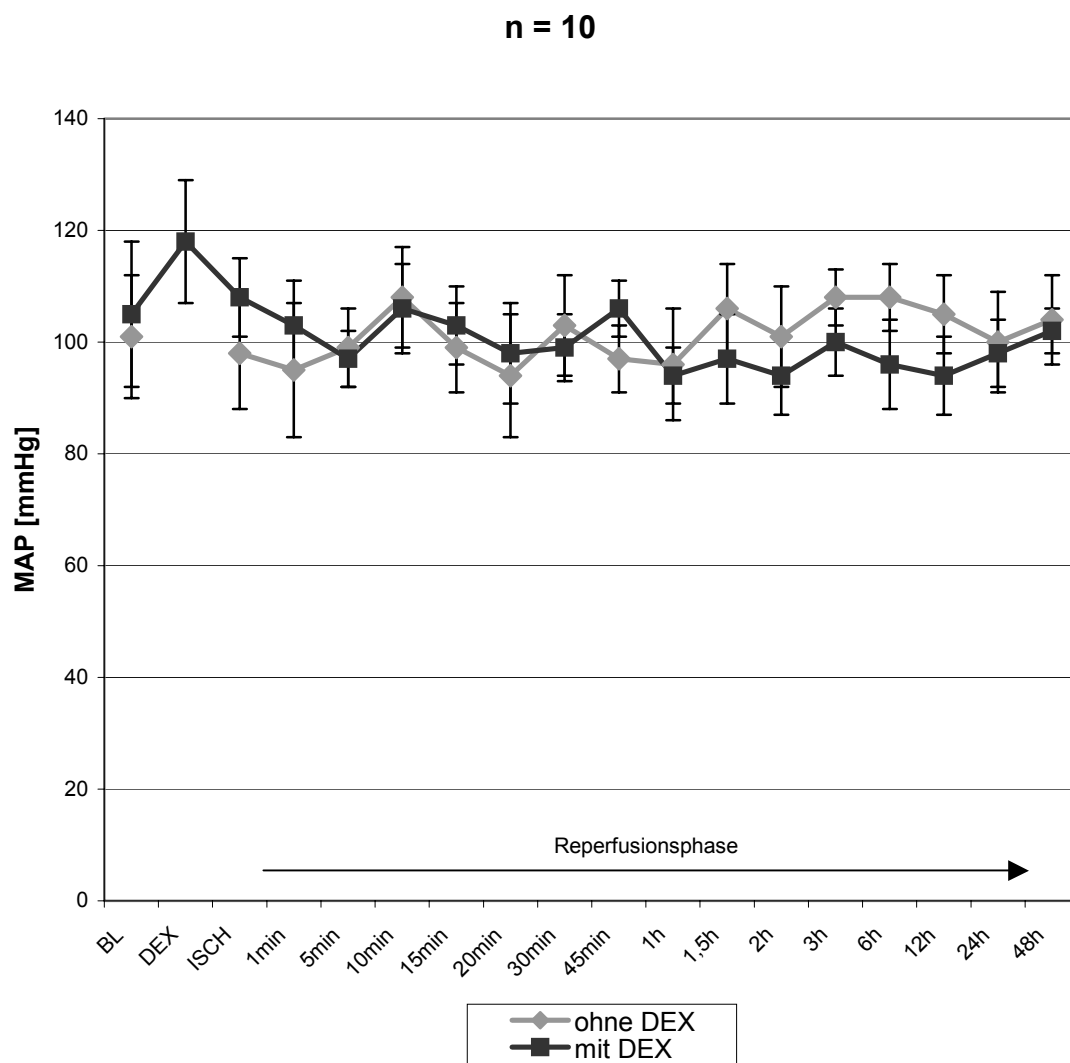


Abbildung 6 : Entwicklung des linksatrialen Drucks (LAP) im Verlauf der Stunungversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

n = 10

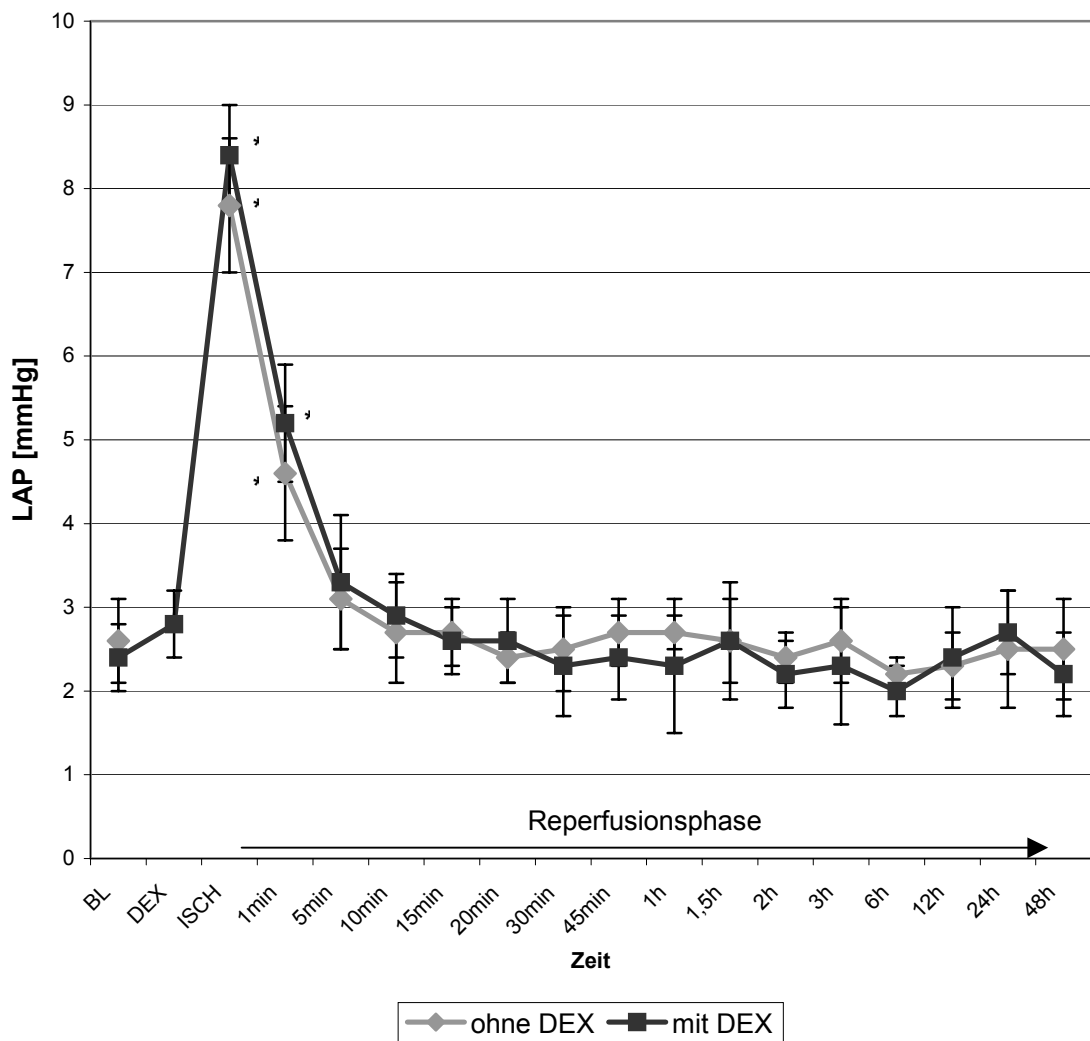


Abbildung 7: Entwicklung der maximalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $LV dp/dt_{max}^{-1}$ ) im Verlauf der Stunningversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

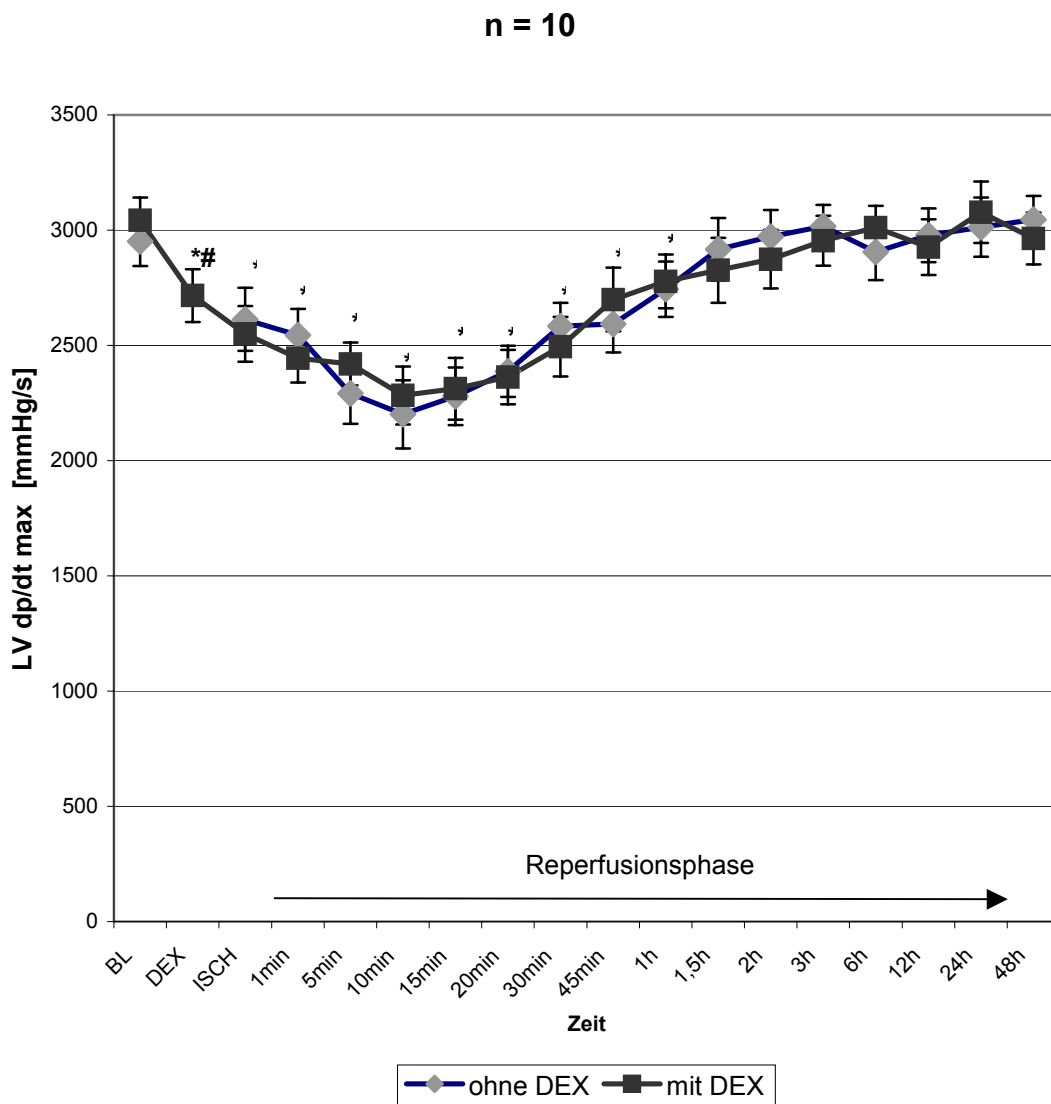


Abbildung 8: Entwicklung der minimalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $LV dp/dt_{min}^{-1}$ ) im Verlauf der Stunningversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

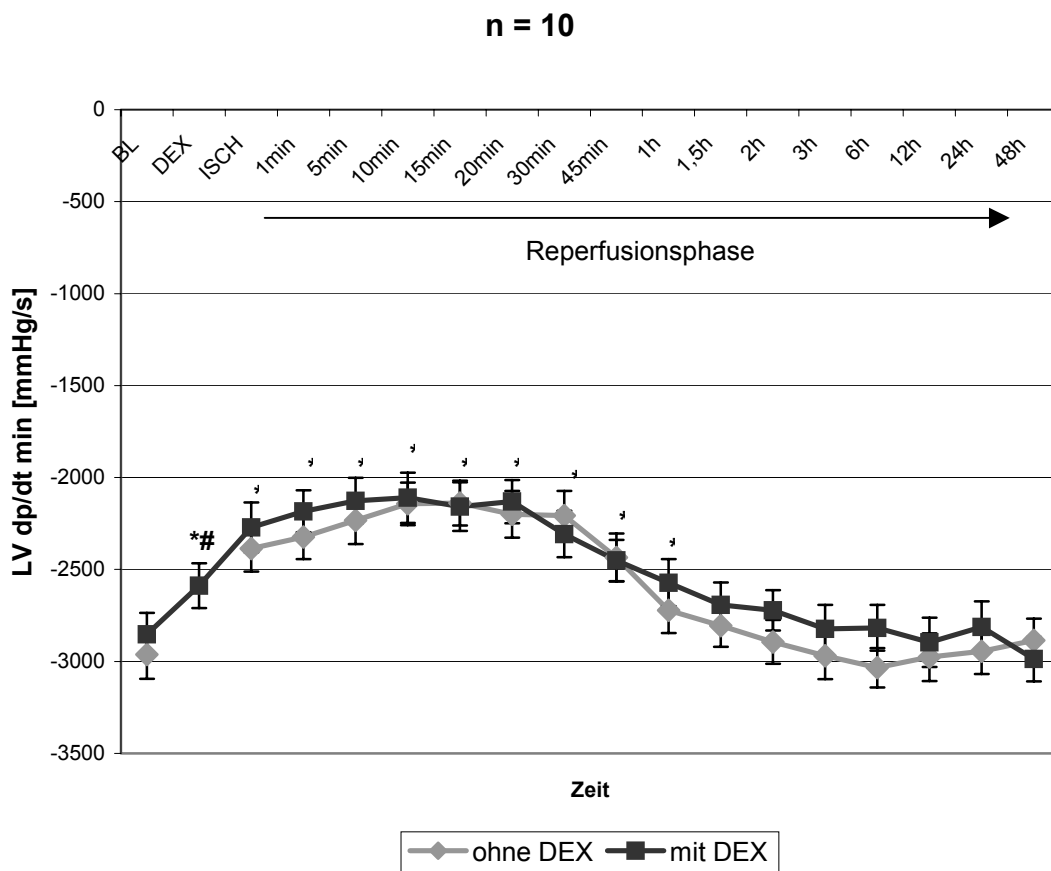


Abbildung 9: Entwicklung der Herzfrequenz (HR) im Verlauf der Stunningversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

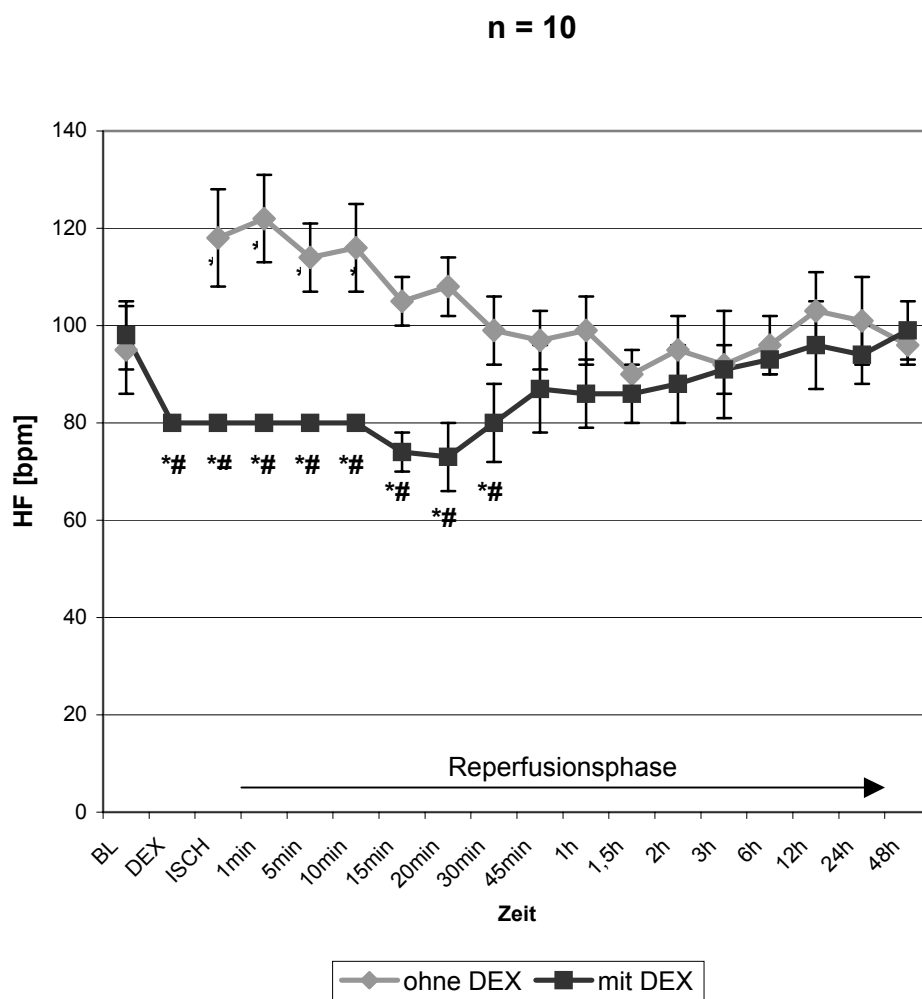
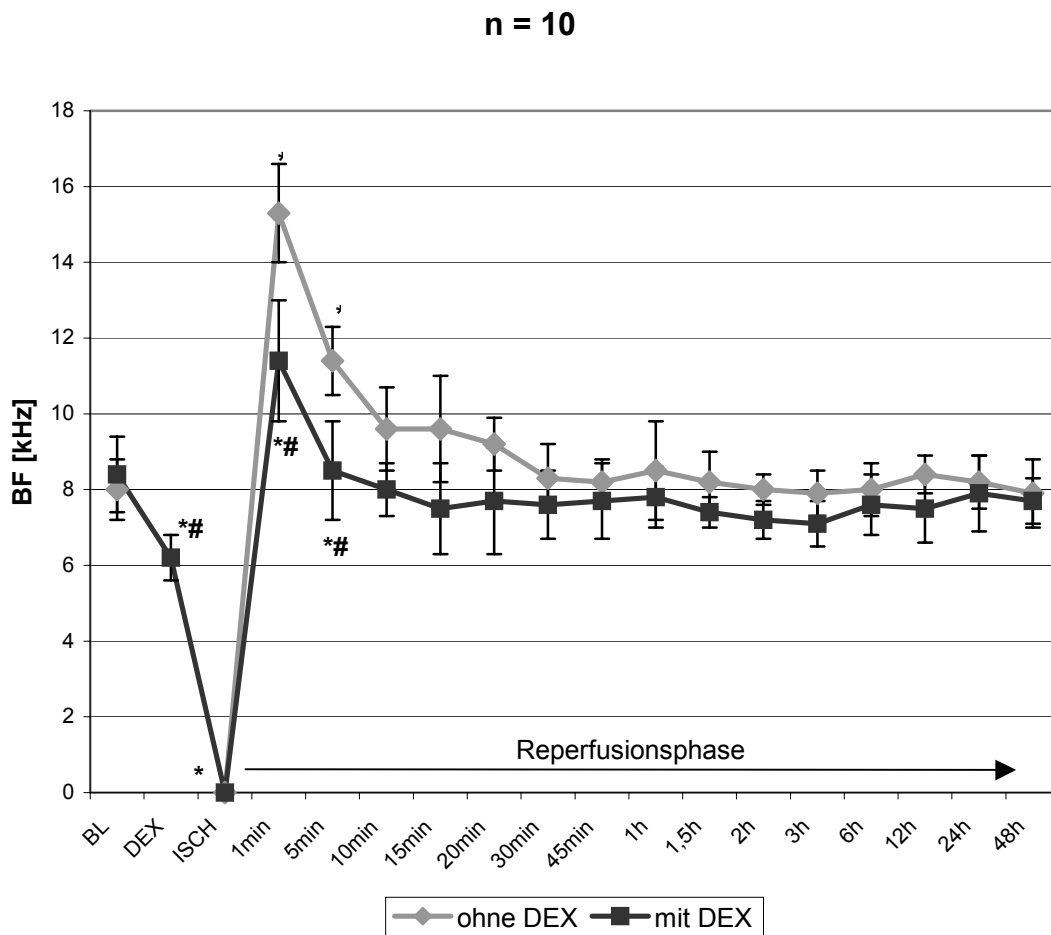


Abbildung 10: Entwicklung der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD) im Verlauf der Stunningversuche ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin (DEX).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle



### **3.2 Regionale Myokardfunktion – Fraktionelle myokardiale Wanddicke im LAD-Perfusionsbereich**

Schon vor der Ischämie konnte unter Dexmedetomidin eine signifikante Abnahme der Wanddickenfraktion auf  $69 \pm 8\%$  beobachtet werden. Während der Ischämie kam es unter beiden experimentellen Bedingungen bei allen Tieren zu einer schweren regionalen kontraktile Dysfunktion. Die Induktion der LAD-Ischämie verursachte eine signifikante Abnahme der WTF bis in negative Bereiche („systolische Wandverdünnung“). In der Kontrollgruppe fiel die WTF auf  $52 \pm 8\%$  des Baseline-niveaus und in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin auf  $45 \pm 7\%$  des Baseline-niveaus (Werte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) ab. Mit Beginn der Reperfusion erholte sich die regionale Myokardfunktion in beiden Gruppen und erreichte bereits in der ersten Minute positive Werte („Wandverdickung“). Während der gesamten weiteren Reperfusionphase waren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der WTF zwischen den Versuchsgruppen zu beobachten. Der präischämische Baseline-wert der WTF wurde in der Kontrollgruppe wie auch in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin nach 12 Stunden Reperfusion erreicht.

Die Abbildung 8 zeigt eine typische Aufzeichnung der bereits beschriebenen hämodynamischen Parameter und des Wanddickensignals sowie ihre Veränderungen durch Induktion einer regionalen Ischämie im LAD-Versorgungsbereich. Die Veränderungen der WTF im LAD-Gebiet sind in Prozent des Baseline-wertes in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

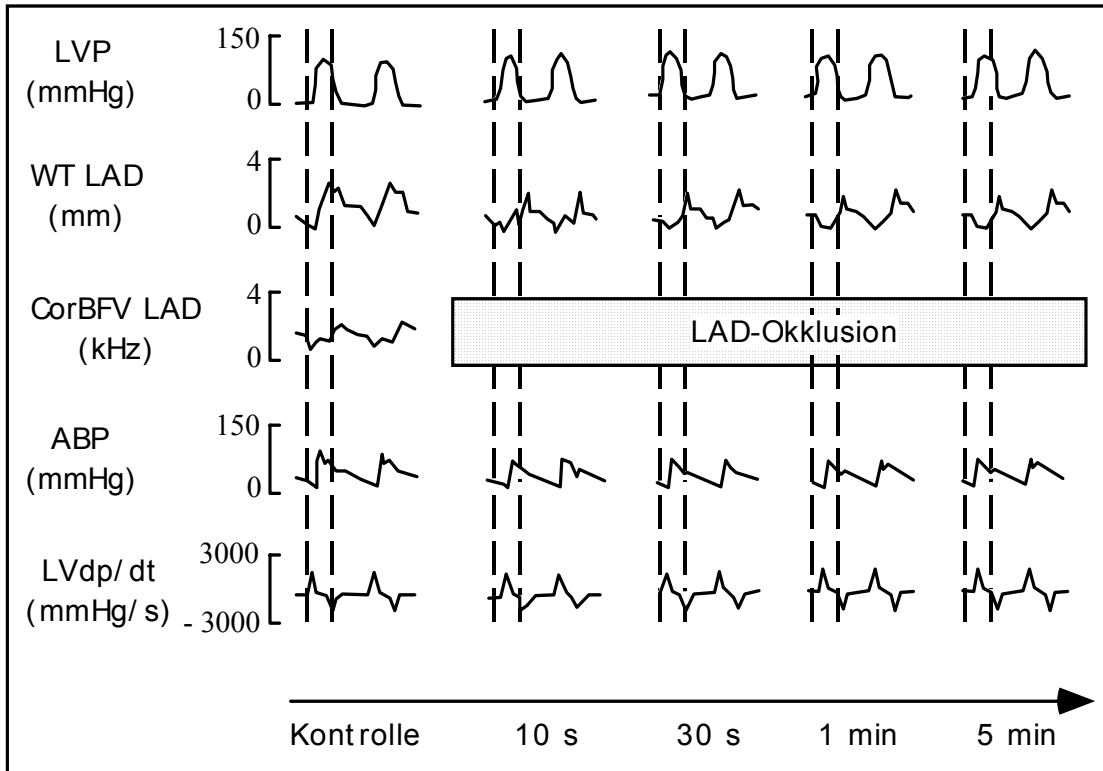


Abbildung 11: Beispielhafte Registrierung der Hämodynamik sowie der regionalen und globalen kontraktiven Funktion während einer Okklusion der LAD. Durch die senkrechten Linien wird die Systolendauer eingegrenzt. Unter Baselinebedingungen zeigt die fraktionelle myokardiale Wanddicke WTF einen typischen Aufstrich im Sinne einer Wanddickenzunahme. Innerhalb weniger Sekunden nach LAD-Okklusion kommt es zu einer Abnahme der WTF während der Systole im Sinne einer paradoxen Wandverdünnung im ischämischen Myokardareal.



*Tabelle 8: Fraktionelle myokardiale Wanddicke in Prozent der Baselinewerte. Angabe der Werte als Mittelwerte (MW) ± Standardabweichung (SD), n=10 Hunde*

*\* : signifikant gegenüber der jeweiligen Baseline-Baseline-Werte*

	<b>MW ± SD (ohne Dexmedetomidin)</b>	<b>MW ± SD ( mit Dexmedetomidin)</b>
<b>Baseline</b>	100 ± 0	100 ± 0
<b>DEX</b>		69 ± 8 *
<b>Ischämie (ISCH)</b>	-52 ± 8 *	-45 ± 7 *
<b>Reperfusion nach 1 min</b>	25 ± 10 *	18 ± 8 *
<b>5 min</b>	30 ± 9 *	26 ± 10 *
<b>10 min</b>	37 ± 7 *	27 ± 11 *
<b>15 min</b>	40 ± 7 *	34 ± 9 *
<b>20 min</b>	46 ± 11 *	39 ± 8 *
<b>30 min</b>	45 ± 12 *	40 ± 10 *
<b>45 min</b>	56 ± 10 *	47 ± 7 *
<b>1 h</b>	61 ± 9 *	55 ± 8 *
<b>2 h</b>	77 ± 12 *	80 ± 9 *
<b>3 h</b>	84 ± 8 *	87 ± 10 *
<b>6 h</b>	92 ± 11	87 ± 12
<b>12 h</b>	94 ± 9	98 ± 7
<b>24 h</b>	100 ± 7	98 ± 6
<b>48 h</b>	99 ± 8	97 ± 9

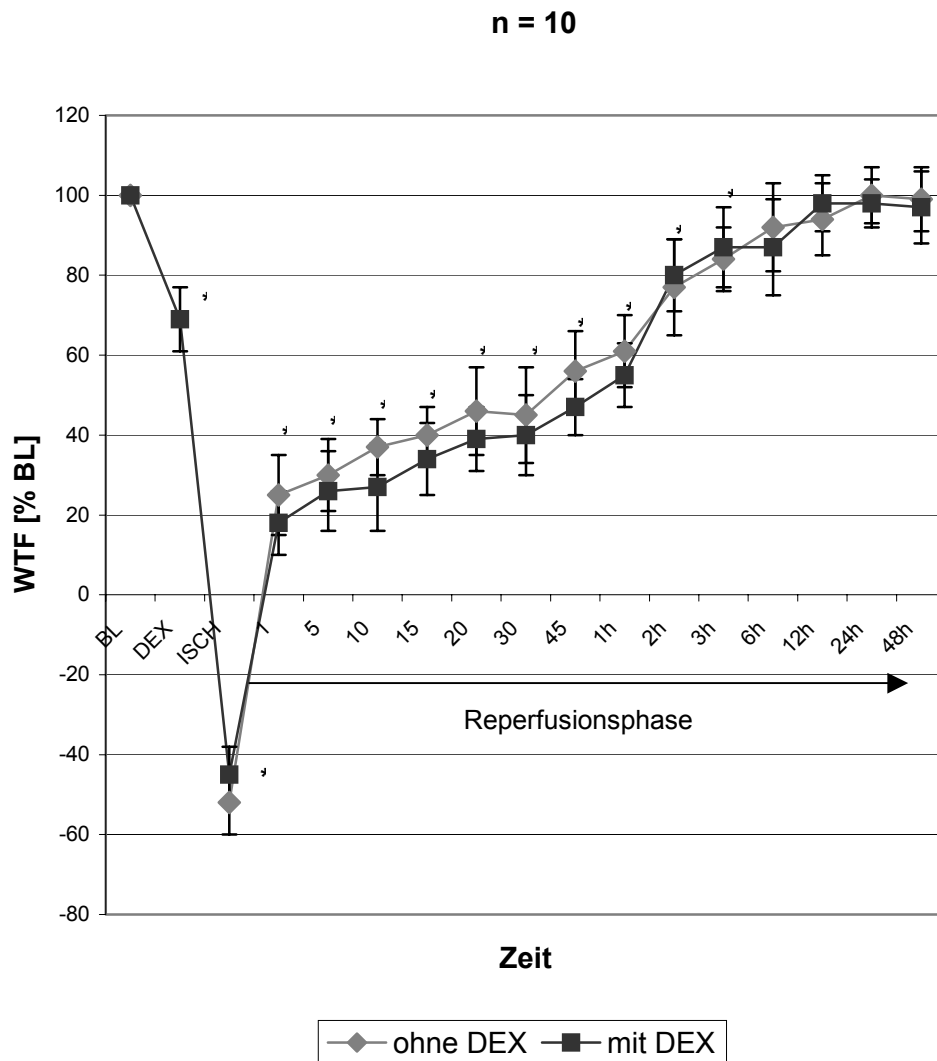


Abbildung 12: Fraktionelle myokardiale Wanddicke (WTF) in Prozent des Baselinewertes (BL) im LAD-perfundierten Myokardareal vor, während und nach Induktion einer 10-minütigen LAD-Okklusion (Ischämie = ISCH) ohne präischämische Dexmedetomidin-Gabe (Kontr) und mit präischämischer Dexmedetomidin-Gabe (DEX).

Werte als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

### 3.3 Regionaler myokardialer Blutfluss

Schon unter Baselinebedingungen war unter Dexmedetomidin in der Interventionsgruppe der Blutfluss endokardial wie epikardial im LAD-Perfusionsgebiet und im RCX-Perfusionsgebiet signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.

Während der LAD-Okklusion fielen der endokardiale und epikardiale Blutfluss im LAD-Perfusionsgebiet sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin signifikant gegenüber der Baseline ab. Demgegenüber stiegen der endo- und epikardiale Blutfluss zum RCX-Gebiet während der LAD-Ischämie in beiden Versuchsgruppen signifikant an. Unter Dexmedetomidin war dieser Anstieg jedoch signifikant gegenüber der Kontrolle vermindert.

In der Reperfusionsphase kam es zu einem in beiden Gruppen beobachteten gegenüber der Baseline signifikanten Anstieg des Blutflusses epi- und endokardial im LAD-Gebiet, wobei der Anstieg in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe.

Im RCX-Gebiet zeigten in der Reperfusionsphase die Blutflusswerte epikardial und endokardial mit und ohne Dexmedetomidin einen signifikanten Anstieg gegenüber der Baseline. Jedoch waren die Werte in der Interventionsgruppe mit Dexmedetomidin signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ohne Dexmedetomidin.

Der Quotient endokardialer zu epikardialer Perfusion (Endo/Epi) war in beiden Versuchsgruppen nur während der Ischämie im LAD-perfundierten Myokardareal signifikant erniedrigt.

Im RCX-perfundierten Areal gab es keinen Unterschied.

Das Verhältnis des endokardialen zum epikardialen Blutfluss wurde zwar durch Dexmedetomidin günstig beeinflusst, jedoch nicht in signifikantem Maß.

Tabelle 9: Regionaler myokardialer Blutfluss epi- und endokardial im LAD- und RCX-Perfusionsgebiet in ml/min/g (n=10).

\* : signifikant gegenüber jeweiligen Baseline

# : signifikant gegenüber zugehörigen Kontrolle

endo: endokardial

epi: epikardial

	Kontrolle				Dexmedetomidin			
	LAD epi	LAD endo	RCX epi	RCX endo	LAD epi	LAD endo	RCX epi	RCX endo
<b>Baseline</b>	1,108 ±0,098	1,246 ±0,108	1,01 ±0,101	1,314 ±0,078	0,56 # ±0,069	0,717 # ±0,035	0,538 # ±0,046	0,769 # ±0,054
<b>Ischämie</b>	0,222 * ±0,065	0,167 * ±0,021	1,293 * ±0,111	1,656 * ±0,174	0,123 * ±0,059	0,115 * ±0,134	0,732*# ±0,042	1,02 *# ±0,013
<b>Reperfusion</b>	1,469 * ±0,151	1,78 * ±0,068	1,134 ±0,053	1,635 * ±0,138	0,858*# ±0,076	1,192*# ±0,123	0,781*# ±0,03	1,114*# ±0,069

Tabelle 10: Myokardialer Blutfluss in Relation Endokard zu Epikard des LAD- und RCX-Perfusionsgebietes (n=10).

\*: signifikant gegenüber der Baseline

endo: endokard

epi: epikard

	Kontrolle		Dexmedetomidin	
	LAD endo/ epi	RCX endo/epi	LAD endo/epi	RCX endo/epi
<b>Baseline</b>	1,125 ± 0,102	1,301 ± 0,067	1,28 ± 0,089	1,429 ± 0,093
<b>Ischämie</b>	0,752 ± 0,073 *	1,281 ± 0,045	0,935 ± 0,122 *	1,393 ± 0,085
<b>Reperfusion</b>	1,212 ± 0,088	1,442 ± 0,082	1,389 ± 0,126	1,426 ± 0,057

n = 10

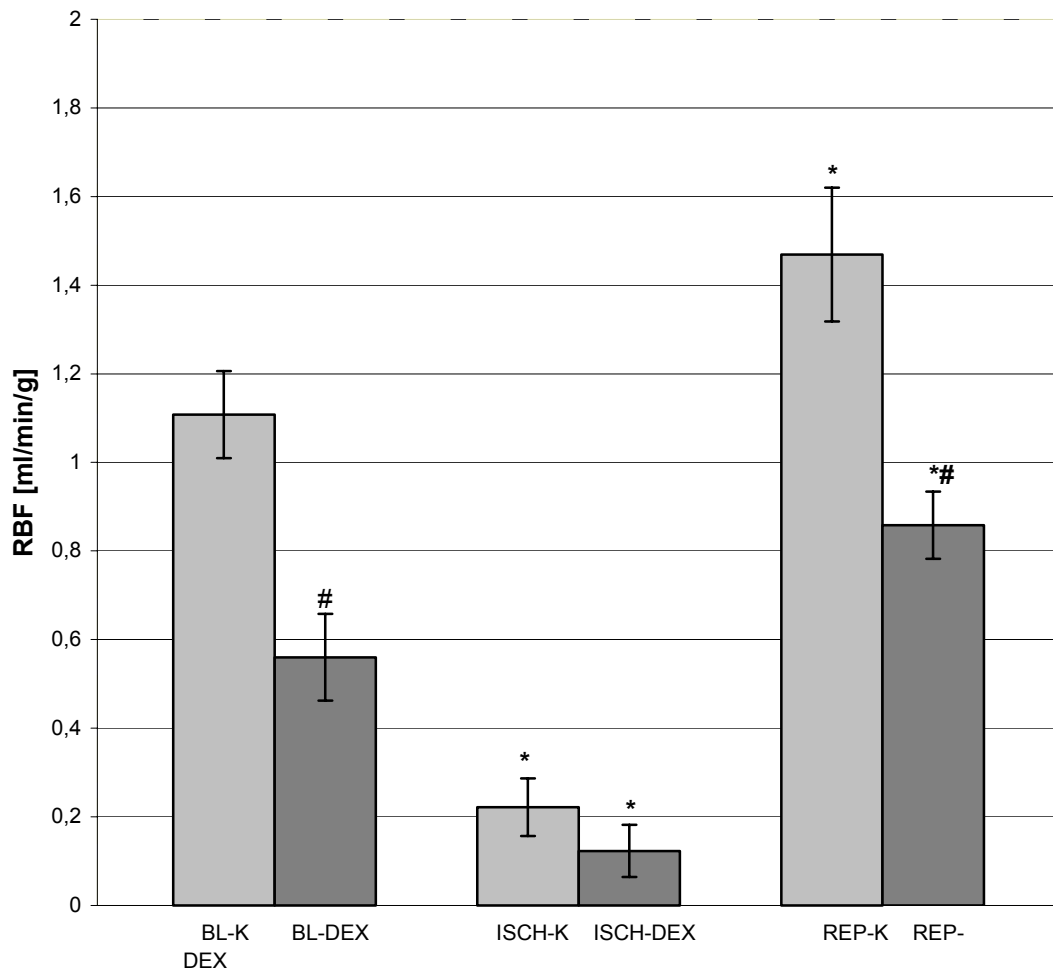


Abbildung 13: Epikardialer Blutfluss zum LAD-Perfusionsgebiet

\* : signifikant gegenüber der Baseline

# : signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusion

K: Kontrolle

DEX: Dexmedetomidin

n = 10

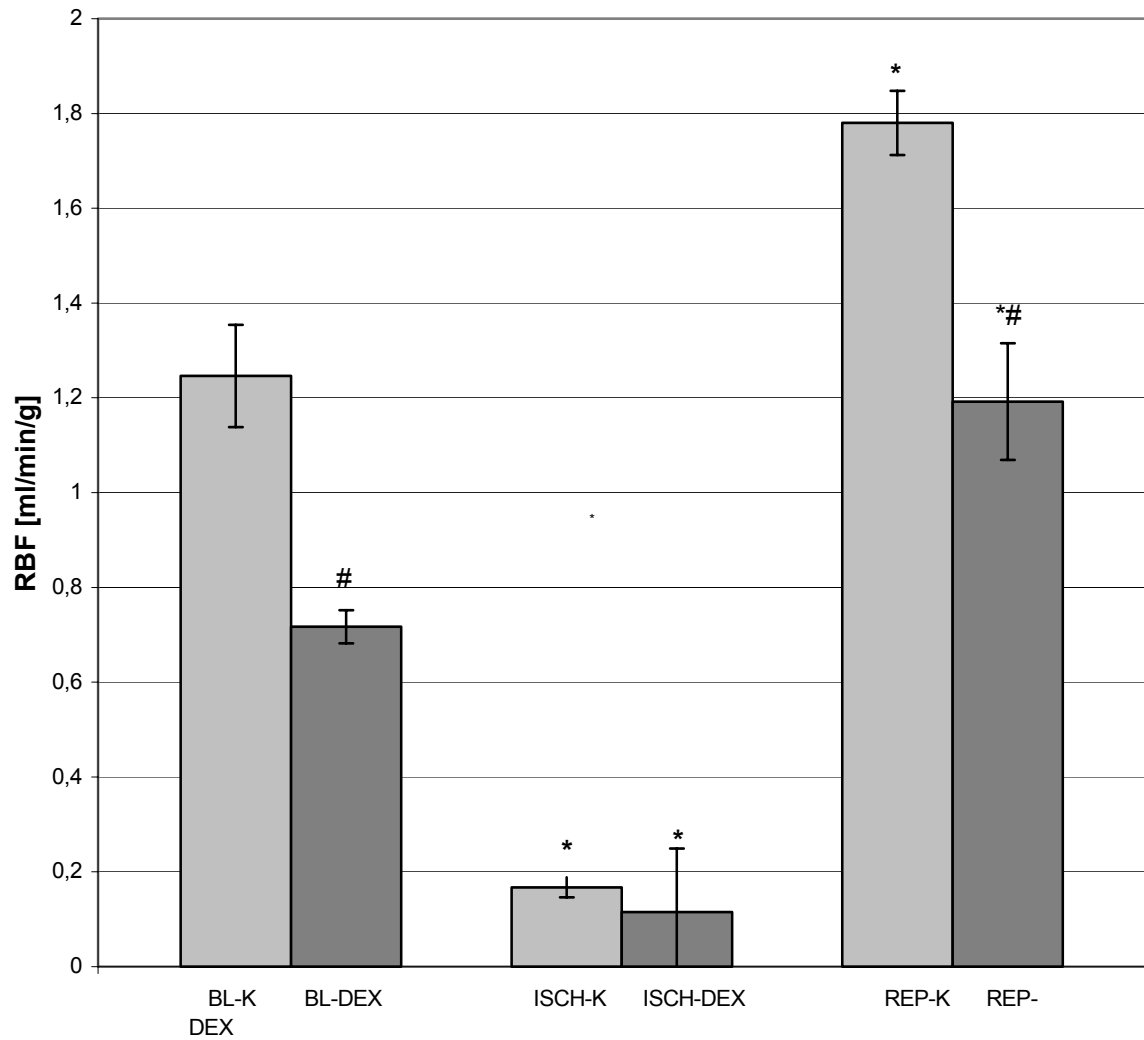


Abbildung 14: Endokardialer Blutfluss zum LAD-Perfusionsgebiet

\* : signifikant gegenüber der Baseline

# : signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusion

K: Kontrolle

DEX: Dexmedetomidin

n = 10

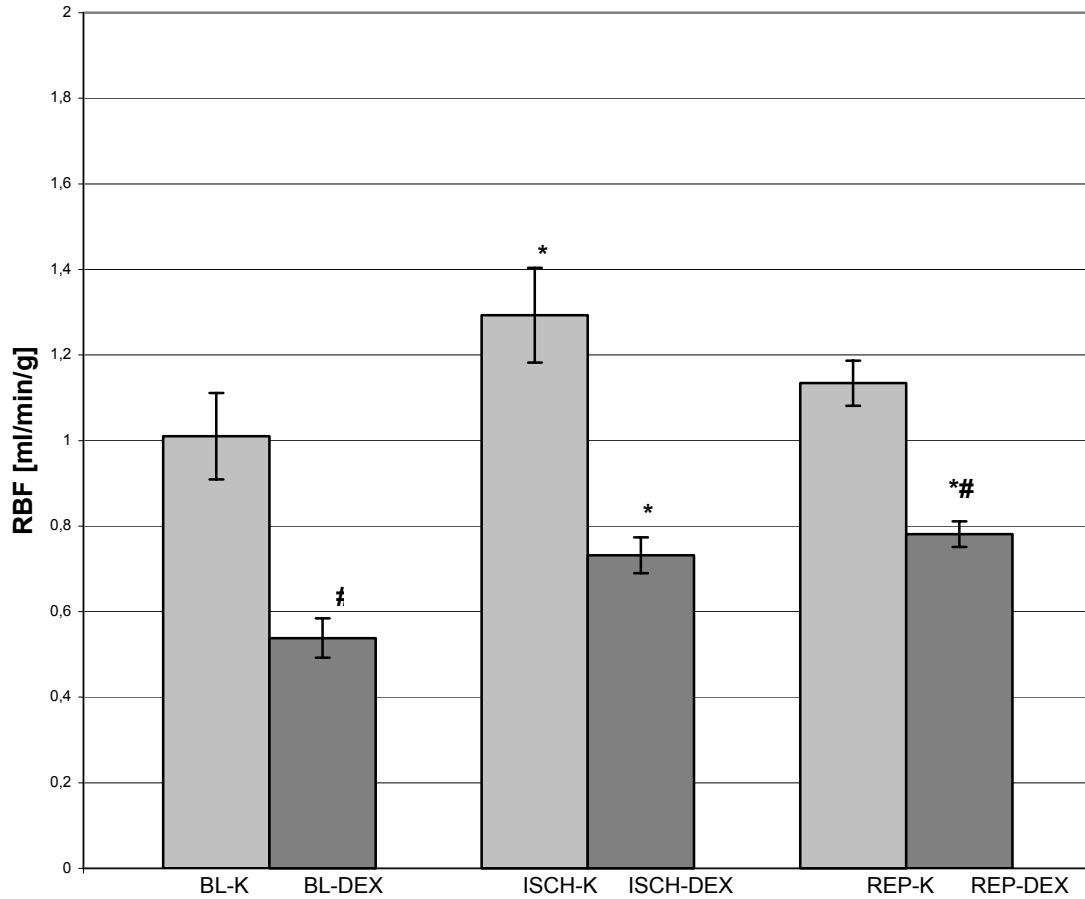


Abbildung 15: Epikardialer Blutfluss zum RCX-Perfusionsgebiet

\* : signifikant gegenüber der Baseline

# : signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

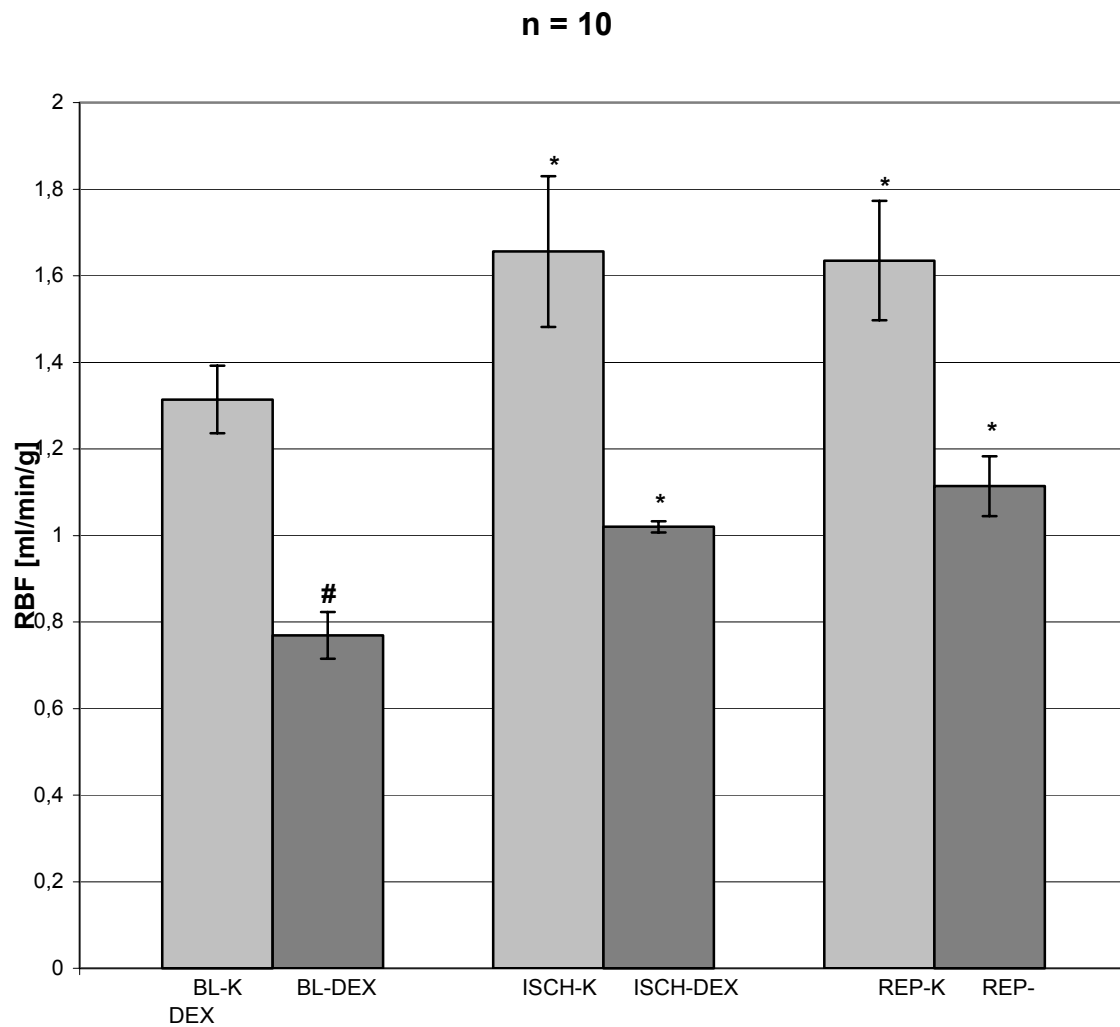
BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusion

K: Kontrolle

DEX: Dexmedetomidin



**Abbildung 16: Endokardialer Blutfluss zum RCX-Perfusionsgebiet**

*\* : signifikant gegenüber der Baseline*

*# : signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle*

*BL: Baseline*

*ISCH: Ischämie*

*REP: Reperfusion*

*K: Kontrolle*

*DEX: Dexmedetomidin*



n = 10

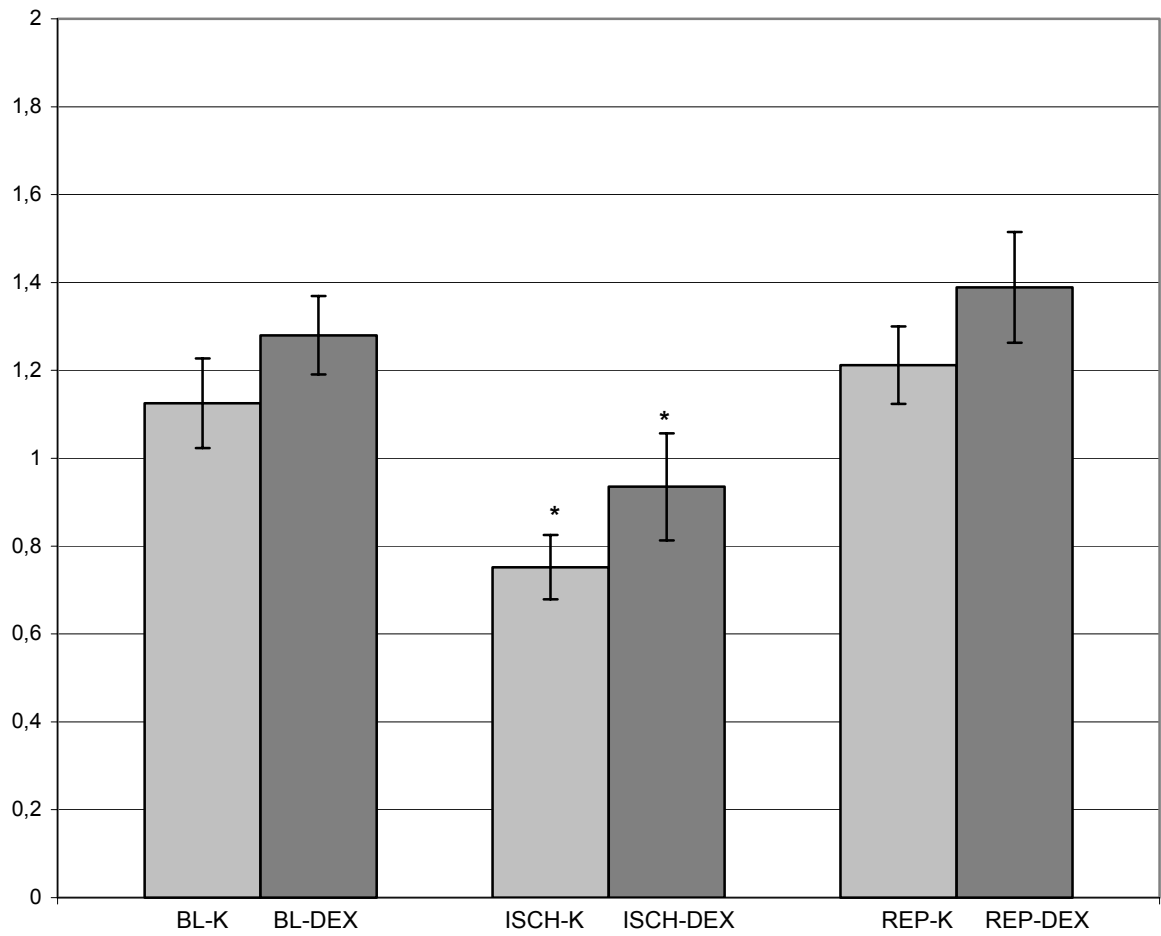


Abbildung 17: Quotient endokardialer/epikardialer Perfusion im LAD-Perfusionsgebiet

\* : signifikant gegenüber der Baseline

BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusion

K: Kontrolle

DEX: Dexmedetomidin

n = 10

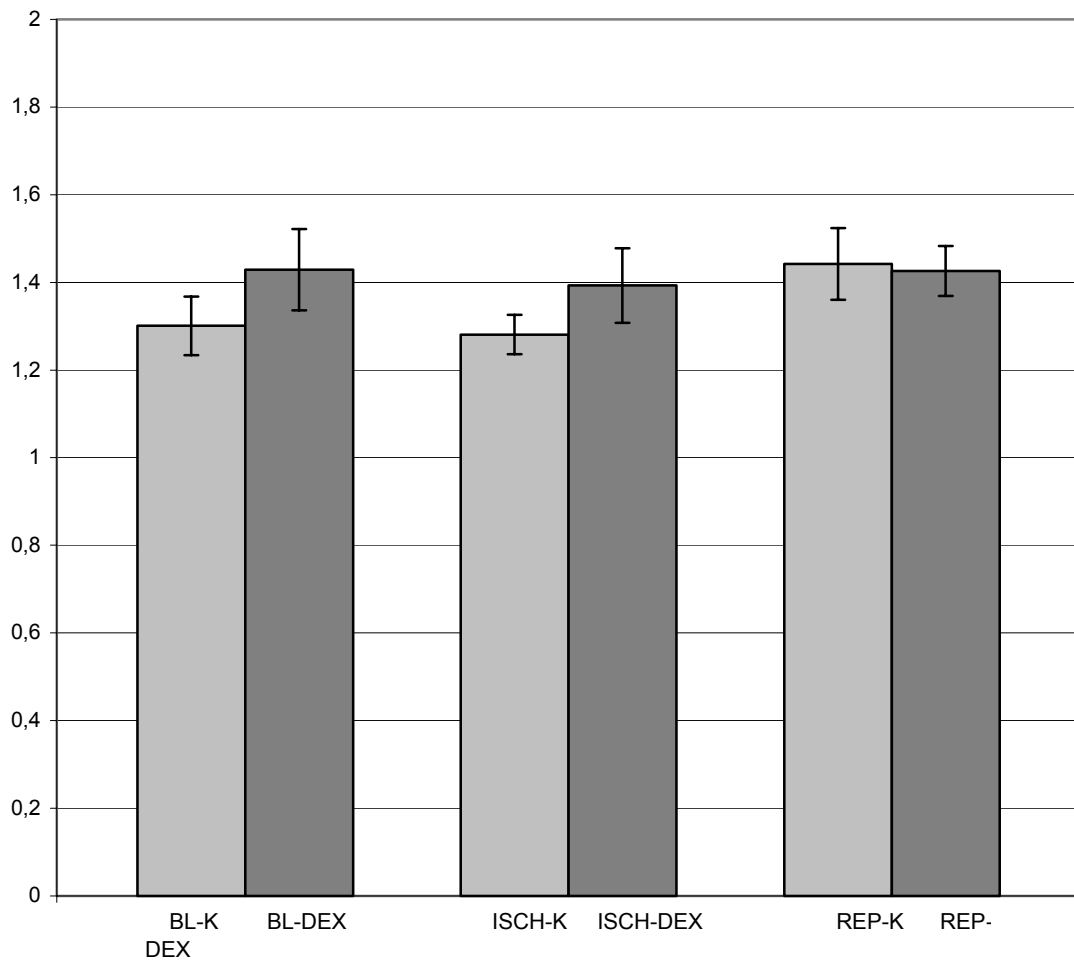


Abbildung 18: Quotient endokardialer/epikardialer Perfusion im RCX-Perfusionsgebiet

*BL: Baseline*

*ISCH: Ischämie*

*REP: Reperfusion*

*K: Kontrolle*

*DEX: Dexmedetomidin*

### 3.4 Plasmakatecholaminspiegel

Die Kontrollgruppe zeigte nach Induktion der Ischämie sowie in der Reperfusionsphase einen signifikanten Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalinwerte gegenüber den Baselinewerten. Dieser Anstieg war im Interventionsversuch mit Dexmedetomidin weder unter der Ischämie noch zu Beginn der Reperfusionsphase zu beobachten. Der Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel war zu allen Zeitpunkten unter Dexmedetomidin signifikant erniedrigt.

*Tabelle 11: Plasmakatecholaminspiegel in pg/ml der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin unter Baselinebedingungen (BL), unter Ischämie (5 Minuten nach Okklusion der LAD) und zu Beginn der Reperfusionsphase.*

*\*: signifikant gegenüber der Baseline*

*#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle*

<b>Katecholamin</b>	<b>Versuch</b>	<b>Baseline</b>	<b>Ischämie</b>	<b>Reperfusion</b>
<b>Adrenalin</b>	Kontrolle	51±11	96±14 *	121±12 *
	DEX	14±4 #	20±4 #	23±5 #
<b>Noradrenalin</b>	Kontrolle	190±23	293±31 *	337±43 *
	DEX	37±10 #	55±11 #	61±15 #

n = 10

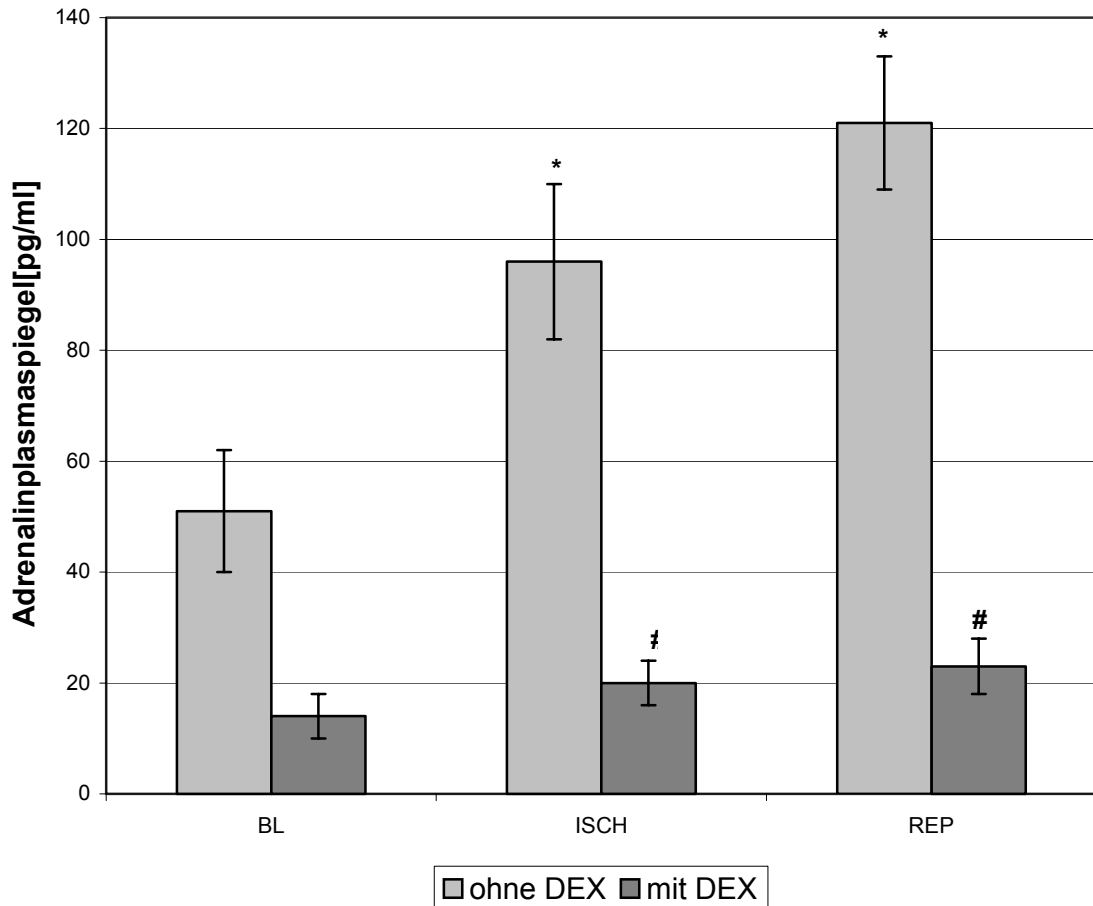


Abbildung 19: Adrenalinpiegel in pg/ml der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin unter Baselinebedingungen, unter Ischämie (5 Minuten nach Okklusion der LAD) und in der Reperfusionsphase.

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusionsphase

n = 10

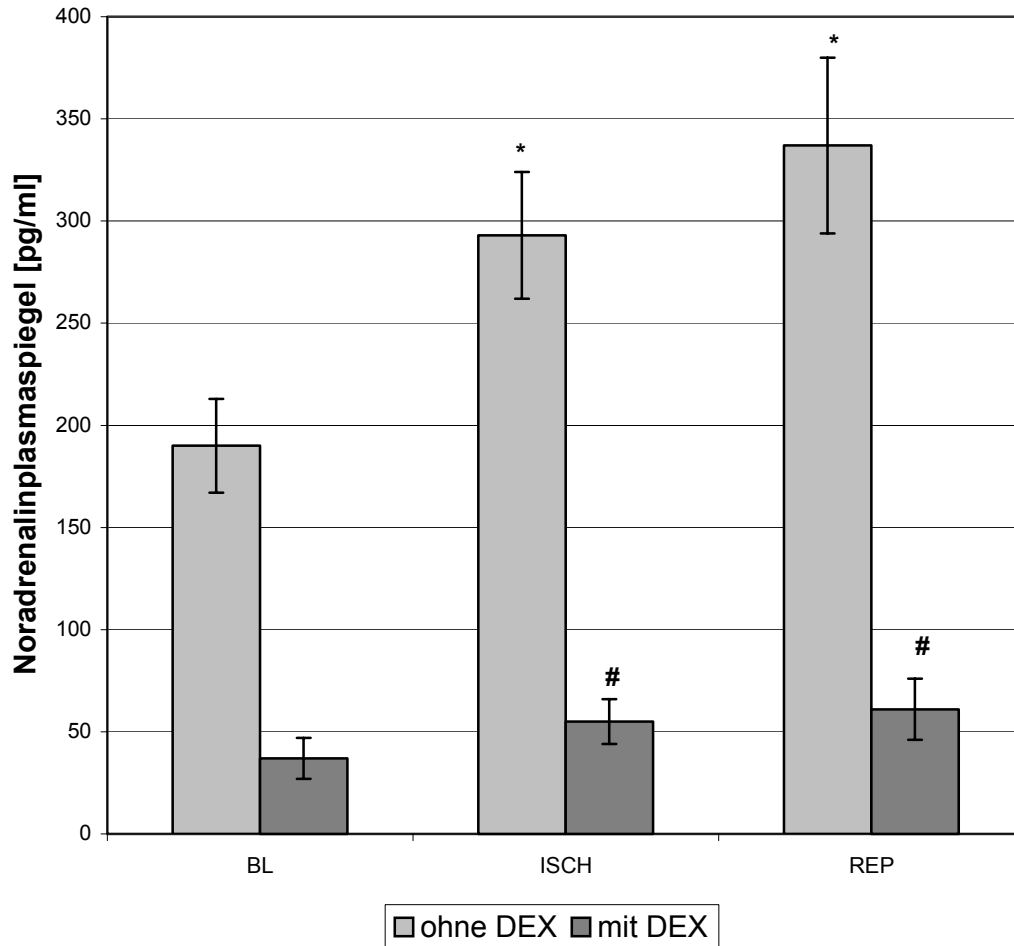


Abbildung 20: Noradrenalinpiegel in pg/ml der wachen Hunde (n=10) ohne (Kontrolle) und mit Dexmedetomidin unter Baselinebedingungen, unter Ischämie (5 Minuten nach Okklusion der LAD) und in der Reperfusionsphase.

\*: signifikant gegenüber der Baseline

#: signifikant gegenüber der zugehörigen Kontrolle

BL: Baseline

ISCH: Ischämie

REP: Reperfusionsphase

## 4. Diskussion

### 4.1 Definition und Klassifikation von „Myocardial Stunning“

Für eine Klassifizierung von myokardialem Stunning muss eine klare Definition dieses Phänomens vorausgehen, da der Begriff häufig fälschlicherweise in Zusammenhang mit einer Myokardnekrose, persistierender Ischämie oder nichtischämischer Myokardverletzung zur Beschreibung einer kontraktile Dysfunktion genannt wird.

**Das myokardiale Stunning ist die postischämische kontraktile Dysfunktion, die nach Reperfusion trotz Abwesenheit von irreversiblen Myokardzellschäden und trotz Wiederherstellung des normalen Koronarflusses persistiert (Braunwald und Kloner, 1982).**

Die zwei wesentlichen Punkte dieser Definition sind, dass die beschriebene Dysfunktion unabhängig von Schweregrad und Dauer vollständig reversibel ist und dass diese Dysfunktion trotz fehlender Einschränkung des koronaren Blutflusses fortbesteht. Gemäß dieser Definition handelt es sich bei myokardialem Stunning um einen subletalen Myokardschaden, der deutlich vom Myokardinfarkt abzugrenzen ist. Die Diagnose „Myocardial Stunning“ sollte daher nur gestellt werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass das betreffende myokardiale Gewebe vital und die Perfusion vollständig wiederhergestellt ist.

In der vorgelegten Untersuchung durfte die Diagnose eindeutig gestellt werden. Unmittelbar nach Induktion der regionalen Myokardischämie kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Myokardfunktion und zu einer Abnahme der regionalen fraktionellen Wanddicke bis hin zu negativen Werten („Wandverdünnung“). Diese paradoxe Wandbewegungsstörung während einer Myokardischämie wurde bereits in experimentellen und klinischen Studien beschrieben (Ferrari, 1995; Vatner et al., 1995). Akuität und Schweregrad der beobachteten myokardialen Dysfunktion und die simultane Reduktion des

endokardialen Blutflusses um mehr als 80% des Ausgangswertes belegen, dass eine schwere Ischämie aufgetreten ist. Sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsversuch war eine Rückkehr der WTF-Werte auf Baselinelevel nach einer Reperfusionzeit von 48 Stunden zu beobachten. Hieraus lässt sich ableiten, dass sich die regionale kontraktile Funktion bei allen Tieren vollständig erholte. Ferner zeigte keines der Tiere in der Autopsie makroskopische Zeichen einer Infarzierung.

In Bezug auf die myokardiale Perfusion ist festzuhalten, dass die koronare Blutflussgeschwindigkeit in der LAD während ihrer Okklusion auf Null fiel und dann während der ersten zehn Minuten der Reperfusion signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht war. Auch im weiteren Verlauf der Reperusionsphase lag die BFV der LAD mindestens auf Baselinelevel.

## **4.2 Faktoren, die den Schweregrad des „Myocardial Stunnings“ beeinflussen, und methodologische Aspekte bei in-vivo Untersuchungen**

Allgemein ist das „stunned myocardium“ ein „hypersensibles“ Myokard, d.h. Faktoren, die die Kontraktilität schon im normalen, gesunden Herzmuskel beeinflussen, haben eine noch viel größere Wirkung auf ein Myokard mit ischämieinduzierter, kontraktiler Dysfunktion. Dies impliziert zwei Dinge:

- 1.) Zahlreiche Variablen, von denen man weiß, dass sie die normale kardiale Funktion beeinflussen, können einen ebenso wirksamen Effekt auf das „stunned myocardium“ ausüben.
- 2.) Die Tatsache, dass in einer Studie eine Variable keinen Einfluss auf den nichtischämischen Bereich des Herzens hat, bedeutet nicht, dass sie auch keinen Einfluss auf den reperfundierten Bereich hat. Die Sensitivität gegenüber dieser Variablen kann im reperfundierten Gebiet größer als im nichtischämischen sein.

Seit der Erstbeschreibung des myokardialen Stunnings durch Heyndrickx et al. im Jahre 1978 ist die Zahl der Studien zu diesem Phänomen kontinuierlich angestiegen (Heyndrickx et al., 1978).

Die hier vorgestellte Untersuchung ist eine in-vivo Studie, bei der pro Versuch einmalig eine zehnmütige LAD-Okklusion an wachen Tieren durchgeführt wurde. Bei in-vitro Experimenten an isolierten Zellkulturen bzw. Organen lassen sich Zelluntergänge bzw. Zellnekrosen nicht vermeiden. Daher lässt sich die Diagnose „Myocardial Stunning“ mit reversibler kontraktiler Dysfunktion in vitalem Herzmuskelgewebe, wie es die Definition von Braunwald und Kloner 1982 verlangt, nicht stellen und es bestehen Zweifel hinsichtlich der Validität dieser Modelle. Ein weiterer Nachteil isolierter Organpräparationen ist, dass diese Versuchsanordnungen keine Aussagen über komplexe Interaktionen zwischen Herz, systemischem und pulmonalvaskulärem Kreislauf, zentralen und humoralen Regulationsmechanismen möglich machen, weil das Herz aus dem Kreislauf ausgeschaltet ist. In-vivo Modelle entsprechen am ehesten der



klinischen Situation, wobei hier zwischen akutem und chronischem Modell unterschieden werden muss. Bereits Vatner et al. konnten zeigen, dass sich unter dem akuten chirurgischen Trauma die zur Aufrechterhaltung der Narkose benutzten Anästhetika auf das Herz und Kreislaufsystem und damit auch auf die Versuchsinterpretation auswirkten (Vatner et al., 1971a; Vatner et al., 1971b). Darüber hinaus kommen als störende Faktoren der offene Hemithorax, die Hypothermie und Elektrolytstörungen hinzu. (Doursout et Chelly, 1988 ; Priebe et al., 1988). Bei der chronischen Instrumentierung können diese Einflüsse unter Beachtung von stabilen Basisbedingungen weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die systolische wie auch die diastolische Funktion sind im „stunned myocardium“ beeinträchtigt (Charlat et al., 1989). Myokardiales Stunning zeigt dabei jedoch keine uniforme transmurale Ausprägung. Die Dysfunktion ist in endokardialen Schichten deutlich stärker ausgeprägt als in epikardialen (Bolli et al., 1989).

Um nun die methodologischen Probleme und Artefakte, die sich in Studien als Interferenz-Faktoren herauskristallisiert haben, nicht außer Acht zu lassen, sind im Folgenden die wichtigsten Einflussgrößen bezüglich des myokardialen Stunning beschrieben.

#### Kollateraler Blutfluss während der Ischämie

Der Grad der myokardialen Perfusion während der Ischämie ist eine Hauptdeterminante der Schwere des myokardialen Stunning während der Reperfusion (Bolli et al., 1988). In wachen Hunden gibt es eine direkte Beziehung zwischen dem Kollateralfluss während der Koronarokklusion und der kontraktilen Dysfunktion während der Reperfusion. Selbst kleine Unterschiede in der residualen myokardialen Perfusion während einer Koronarokklusion können große Differenzen in der postischämischen Wanddickenfraktion und somit in der Kontraktilität bewirken (Triana und Bolli, 1991). In diesem Versuch wurde der kollaterale Blutfluss nicht gemessen, es wurde aber darauf geachtet, dass er bei der Kontrolle und der Intervention mit Dexmedetomidin auf gleichem Niveau lag.

Das hier vorgestellte Versuchsprotokoll berücksichtigt die Tatsache, dass wiederholte Koronarokklusionen im Modell des chronisch instrumentierten Hundes eine Koronarkollateralisation provozieren. Daher wurden pro Tier nur zwei Ischämien induziert. Kontrollversuch und Intervention sind in alternierender Reihenfolge durchgeführt worden, damit mögliche Effekte einer vorhergehenden auf die nachfolgende Ischämiephase gleichmäßig bei beiden Versuchen zum Tragen kamen. Ferner waren die zur Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion verwandten 15µm messenden Mikrosphären auch zur Erfassung von Kollateralfüssen geeignet (Cohen, 1978).

### Myokardiale Temperatur

Die myokardiale Temperatur ist eine besonders wichtige Determinante, der oft nicht genug Beachtung beigemessen wird. Triana et al. demonstrierten in akut instrumentierten Hunden mit offenem Hemithorax den Einfluss der Körpertemperatur auf die postischämische regionale Funktion. Nach Temperaturverlust in den ersten 4 Stunden der Reperfusion verschlechterte sich die systolische Wanddickenfraktion im „stunned myocardium“ beim Anheben der Körpertemperatur auf Normwerte dramatisch. Im nichtischämischen Areal kam es zu keiner signifikanten Änderung der Wanddicke. Die Temperatur scheint daher selektiv einen depressiven Einfluss auf die Funktion postischämischen Myokards zu besitzen. Obwohl die myokardiale Temperatur auch während der Ischämie eine Rolle spielt, wird die negative Funktion besonders im „stunned myocardium“ durch die Temperatur in der Reperusionsphase beeinflusst (Triana et al., 1991).

In den hier vorgestellten Untersuchungen kann eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Temperaturveränderungen ausgeschlossen werden, da die Experimente ausschließlich an wachen, normothermen Tieren mit erhaltener Temperaturhomöostase und bei gleichbleibender Umgebungstemperatur erfolgten.

### Dauer der Flowdeprivation

Eine wichtige Determinante des Schweregrades von myokardialen Stunning ist die Dauer der Flowdeprivation. Je länger die Ischämie, um so ausgeprägter die kontraktile Dysfunktion (Preuss et al., 1987). In der vorgelegten Untersuchung betrug die Dauer der Ischämiephase sowohl im Kontroll- als auch im Interventionsversuch mit Dexmedetomidin konstant 10 Minuten.

### Plazierung der Dopplerkristalle

Eine weitere Einflussgröße ist die korrekte Instrumentierung der Versuchstiere. Eine „verbesserte“ Erholung vom Stunning kann vorgetäuscht werden, wenn die Dopplerkristalle nahe der Grenzzone zwischen ischämischem und nichtischämischem Myokard platziert werden. Dieser Effekt ist stärker während der Reperfusion als unter der Ischämie ausgeprägt (Bolli, 1995).

Durch Positionierung der Ultraschallkristalle in ausreichendem Abstand von dieser Übergangszone und durch Verwendung derselben Tiere im Kontroll- und Interventionsversuch wurde dieses Phänomen in der hier vorgelegten Studie verhindert.

### Größe der potentiell ischämischen Region

Dieser Faktor beeinflusst myokardiales Stunning in zweierlei Hinsicht. Wird der ischämische Bereich zu klein gewählt, so kann es wie beschrieben schwierig sein, die Dopplerkristalle in ausreichender Entfernung zu den nichtischämischen Bezirken zu platzieren. Je größer dagegen ein ischämisches Myokardareal ist, um so eher muss mit dem Auftreten einer systolischen Dyskinesie gerechnet werden.

Die Größe der Ischämiezone muss bei der Konzeption eines Studienmodells also so gewählt werden, dass sie ein unabhängiger Parameter bezüglich des Schweregrads des myokardialen Stunnings ist (Bolli et al., 1988).

In den hier vorgelegten Untersuchungen wurde ein Einfluss der Größe der Ischämiezone auf die Versuchsergebnisse durch Verwendung derselben Tiere im Kontroll- und Interventionsversuch ausgeschlossen.

### Herzfrequenz

Im allgemeinen ist eine Erhöhung der Herzfrequenz mit einer Verschlechterung der Funktion des gestunnten Myokards assoziiert, weil die diastolische Füllungszeit antiproportional zur Herzfrequenz ist und somit eine verminderte Füllungszeit zu einer verminderten enddiastolischen Segmentlänge führt. Gleichzeitig wird die Phase der Koronardurchblutung durch die reduzierte Diastolendauer verkürzt.

In der vorgelegten Untersuchung kam es ausschließlich während der LAD-Ischämie und in den ersten Minuten der Reperfusion in der Kontrollgruppe zu einem geringfügigen, jedoch signifikanten Anstieg der Herzfrequenz gegenüber der Baselinemessung. In der Interventionsgruppe wurde während der Ischämie und in den ersten 15 Minuten der Reperfusion die Herzfrequenz mit einem Schrittmacher auf 80 Schläge pro Minute gepaced, weil Dexmedetomidin eine signifikante Bradykardie bewirkt und damit der konsekutiven Erhöhung der Herzfrequenz in der Reperfusionsphase entgegenwirkt (siehe auch Kapitel 2.1.5).

### Arterieller Blutdruck

Veränderungen in der Nachlast - näherungsweise gemessen als arterieller Blutdruck - haben einen signifikanten Effekt auf die Kontraktilität des gestunnten Myokards. Es ist möglich, die kontraktile Leistung durch Senkung des arteriellen Blutdrucks zu verbessern, jedoch umgekehrt auch die Erholung durch Blutdruckanstiege zu verschlechtern. Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen und Versuchen sind daher nur möglich, wenn die Nachlast unverändert bleibt oder in den verschiedenen Gruppen in gleicher Weise verändert wird. Damit die Erholung vom myokardialen Stunning unter Dexmedetomidin durch diese Einflussgröße nicht verfälscht wurde und gleiche hämodynamische Ausgangsbedingungen wie in der Kontrollgruppe vorlagen, wurde der möglichen Abnahme des arteriellen Blutdrucks durch Vasodilatation unter Dexmedetomidin durch einmalige Kolloidinfusion entgegengewirkt (siehe auch Kapitel 2.1.5). Wie im Ergebnisteil dokumentiert, kam es weder in der Kontrollgruppe ohne Dexmedetomidin noch in der Interventionsgruppe mit

Dexmedetomidin während der Ischämie und der nachfolgenden Reperfusionphase zu signifikanten Abweichungen des MAP gegenüber der Baseline oder zwischen den zwei Versuchsbedingungen.

### Vorlast

Wie im normalen Myokard hat auch im ischämischen und besonders im postischämischen Myokard die Höhe der Vorlast einen wesentlichen Einfluss auf die kontraktile Funktion (Frank-Starling-Gesetz). Daher sollte eine standardisierte Flüssigkeitssubstitution durchgeführt werden. Wenn möglich, sollte zur Bestimmung der Vorlast eine Messung der enddiastolischen Segmentlänge erfolgen. Da dies auf einfache Weise nicht durchführbar ist, werden klinisch häufig der linksventrikuläre enddiastolische Druck, aber auch der linksatriale Druck als Indikator für die Höhe der Vorlast herangezogen (Bolli, 1995).

In den in dieser Arbeit beschriebenen Experimenten gab es keine Unterschiede des LAP zwischen den Versuchsgruppen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Dauer der vorausgehenden Ischämie und das Ausmaß der Blutflussreduktion die entscheidenden Determinanten für den Schweregrad der kontraktile Dysfunktion in der Reperfusionphase darstellen (Bolli, 1990 (a)). Obwohl es sich bei Stunning zumindestens teilweise um eine Form des Reperfusionsschadens handelt, ist es damit doch die Ischämie, die diesen Prozess initiiert und moduliert. Hieraus lässt sich folgern, dass jede therapeutische Intervention, die die residuale Perfusion während der Ischämie verbessert, auch die Erholung von myokardialen Stunning begünstigt.

### 4.3 Mechanismus des „Myocardial Stunning“

Bei „Myocardial Stunning“ handelt es sich um einen multifaktoriellen Prozess mit komplexen zellulären Veränderungen und der Interaktion multipler pathogenetischer und pathophysiologischer Mechanismen (Bolli, 1990). Trotz der Fortschritte, die man in den letzten Jahren bei der Erforschung des Phänomens gemacht hat, ist die Pathogenese noch nicht definitiv geklärt. Zu erforschen ist die Sequenz von Ereignissen, welche nach einer definierten Ischämiephase zu einer prolongierten Depression der Kontraktilität führt, obwohl der koronare Blutfluss wieder hergestellt ist.

*Tabelle 12: „Myocardial Stunning“ – Hypothesen für die Pathogenese (Bolli und Marbán, 1999)*

---

---

#### **Wahrscheinlichste Mechanismen**

- Entstehung von freien Sauerstoffradikalen
- Intrazelluläre Kalziumüberladung
- Herabgesetzte Kalziumempfindlichkeit der Myofilamente
- Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion aufgrund einer Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums

#### **Auch diskutierte mögliche Mechanismen**

- Insuffiziente mitochondriale Energieproduktion
  - Gestörte Energieutilisation der Myofilamente
  - Störung der sympathikoadrenergen Ansprechbarkeit
  - Störung der mikrovaskulären Myokardperfusion
  - Schädigung der extrazellulären Kollagenmatrix
- 
- 

Die wesentlichen zurzeit diskutierten Theorien sind die „Oxyradikal-Hypothese“ und die „Kalzium-Hypothese“ (Bolli und Marban, 1999).

### 4.3.1 Die Oxyradikal-Hypothese

In den frühen 80er Jahren wurde die These aufgestellt, dass myokardiales Stunning zum Teil durch die Entstehung von Sauerstoffradikalen in Form von Superoxidanion ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und Hydroxylradikal ( $\bullet\text{OH}^-$ ) begründet sei. Diese Hypothese wurde im akuten in-vivo Modell an Hunden nach einer einzigen, komplett reversiblen ischämischen Episode indirekt verifiziert. Die Herzfunktion der Tiere erholte sich nach Reperfusion schneller, wenn die antioxidativen Enzyme Superoxiddismutase (SOD), das die Dismutation von  $\text{O}_2^-$  zu  $\text{O}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}_2$  katalysiert, und Katalase, das  $\text{H}_2\text{O}_2$  zu  $\text{O}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  reduziert, unter Ischämie oder in der frühen Reperfusionsphase verabreicht worden waren (Myers et al., 1986).

1988 gelang es erstmals Bolli und Mitarbeitern am Modell des akut instrumentierten Hundes, die gesteigerte Produktion freier Radikale unmittelbar nach Beginn der Reperfusion zu zeigen (Bolli et al., 1988(a)). Je ausgeprägter die Hypoperfusion war, umso größer war die folgende Bildung der freien Sauerstoffradikale und somit auch die Schwere der Beeinträchtigung des Herzens unter der Reperfusion. Sun et al. fanden weiter, dass besonders dem Hydroxylradikal eine Schlüsselrolle als Mediator für das Stunning zuteil wird (Sun et al., 1993).

Studien am akut instrumentierten Hund lieferten viele Hinweise für die Oxyradikal-Hypothese, aber die Signifikanz der Studien war durch methodologische Probleme wie Artefakte durch Anästhesie, Hypothermie, chirurgisches Trauma und andere unphysiologische Bedingungen limitiert. Sekili et al. führten daher Experimente am chronisch instrumentierten Hunde-Modell durch und kamen zu den folgenden Ergebnissen:

- 1) freie Radikale entstehen nach Ende der Ischämie mit einem Peak um die 2. bis 3. Minute der Reperfusionsphase und ihr Spiegel fällt dann innerhalb der nächsten 20 Minuten wieder ab.
- 2) Antioxydantien, die während Ischämie und früher Reperfusion gegeben werden, senken signifikant die Entstehung freier Radikale.

- 3) die gleichen Antioxydantien reduzieren den Schweregrad von myokardialen Stunning (Sekili et al., 1993).

Das Ausmaß der Hypoperfusion und damit die Schwere der vorausgehenden Ischämie stehen dabei in positiver linearer Korrelation zu der Menge gebildeter Sauerstoffradikale und zum Ausmaß des Reperfusionsschadens (Henry et al., 1993). Diese Ergebnisse wurden, wie oben zitiert, nicht nur an wachen, chronisch instrumentierten Tieren (Li et al., 1993; Sekili et al., 1993) sondern auch für das menschliche Herz bestätigt (Ferrari et al., 1990).

Die Mechanismen der gesteigerten Oxyradikalbildung bleiben auch weiterhin unklar. Mögliche Kausalfaktoren sind die Aktivierung der Xanthinoxidase und der Arachidonsäure-Kaskade, Autooxydation von Katecholaminen, Aktivierung verschiedener NAD(P)H-Oxidasen und Beschädigung der mitochondrialen Elektronentransportkette. Es wird angenommen, dass die Sauerstoffradikale die membranselektive Permeabilität und intrazelluläre Schlüsselkomponenten beeinträchtigen (Bolli et al., 1990). Diese These impliziert einen gesteigerten transsarkolemmalen Kalzium-Influx und eine intrazelluläre Kalziumüberladung durch Beeinflussung des Na-Ca-Austausches und der Na-K-ATPase-Aktivität (Kim et al., 1987; Kaneko et al., 1989). Außerdem könnten kontraktile Proteine beschädigt werden, die eine herabgesetzte Empfindlichkeit der Myofilamente gegenüber Kalzium zur Folge haben. Weiterhin konnten Rowe et al. schon 1983 zeigen, dass die Radikale auch die Integrität des sarkoplasmatischen Retikulums beeinträchtigen (Rowe et al., 1983).

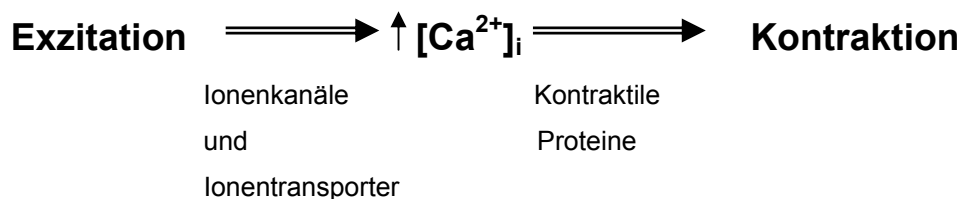


### 4.3.2 Die Kalzium-Hypothese

Im allgemeinen postuliert die Kalzium-Hypothese, dass „Myocardial Stunning“ auf eine Störung der intrazellulären Kalzium-Homöostase zurückzuführen ist, wobei 3 mögliche Hauptmechanismen zu nennen sind:

1. verminderte Ansprechbarkeit der kontraktilen Proteine auf Kalzium
2. intrazelluläre Kalziumüberladung
3. Entkoppelung des Exzitations-Kontraktions-Prozesses aufgrund einer Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums.

*Abbildung 21: Schematische Darstellung des Exzitations-Kontraktions-Prozesses;  $[Ca^{2+}]_i$  ist die intrazelluläre Kalziumkonzentration*



Eine Störung auf Ebene der Exzitation wurde für Stunning bereits 1993 von Hanich und Mitarbeitern ausgeschlossen. Sie zeigten, dass im postischämischen „stunned myocardium“ die elektrophysiologische Erholung längst stattgefunden hat, während die systolische Dysfunktion persistiert (Hanich et al., 1993).

Eine verminderte Ansprechbarkeit der kontraktilen Proteine auf Kalzium lässt sich nach dem oben gezeigten Exzitations-Kontraktions-Schema entweder durch eine eingeschränkte Kalzium-Verfügbarkeit oder durch eine direkte Schädigung des kontraktilen Apparates erklären.

Wie Gao et al. 1995 in ihrer Studie demonstrierten, sind im gestunnten Myokard transmembranöse Kalzium-Transporte und die Kalzium-Verfügbarkeit nicht vermindert, die maximale Kraft und Kontraktilität jedoch deutlich reduziert (Gao et al., 1995). Grinwald stellte 1982 die These auf, dass die intrazelluläre Natriumkonzentration während der Ischämie ansteigt, aber der Na-Ca-

Austausch durch die gleichzeitige intrazelluläre Azidose noch behindert wird. In der frühen Reperfusion wird die Azidose zunehmend aufgehoben und reaktiviert den Na-Ca-Austausch in der Zelle, so dass Kalzium verstärkt nach intrazellulär strömt (Grinwald, 1982). Die Kalzium-Verfügbarkeit ist also nicht der limitierende Faktor. Die Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion muss daher auf der Myofilamentebene, d.h. auf der Ebene der kontraktilen Proteine liegen (Gao et al., 1996). Mögliche Erklärungen für die verminderte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium sind zum einen die vermehrte Bildung oxydierten Glutathions durch freie Sauerstoffradikale und zum anderen strukturelle Veränderungen der kontraktilen Proteine. Insbesondere sind hier die teilweise Denaturierung von Troponin I und Troponin T zu nennen, die sowohl durch Oxyradikale induziert wird (Gao et al., 1997), als auch durch die Aktivierung kalziumabhängiger Enzyme wie Calpain I und II durch die transitorische Kalziumüberladung in der frühen Reperfusion (Yoshida et al., 1995; Di Lisa et al., 1995). Bemerkenswert ist, dass obwohl die Basisfunktion des reperfundierten Myokards reduziert ist, der Herzmuskel die Fähigkeit behält, auf inotrope Interventionen zu reagieren (Bolli et al., 1985; Ito et al., 1987).

### **4.3.3 Integration der Oxyradikal- und der Kalzium-Hypothese**

Myokardiales Stunning ist ein multifaktorieller Prozess, der auf der Interaktion multipler pathogenetischer Mechanismen beruht. Keine der Theorien, die hier beschrieben wurden, kann die ganze Ereigniskaskade der postischämischen kontraktilen Dysfunktionen vollständig erklären. Eine Verbindung zwischen den beiden Hypothesen zu formulieren, ist schwierig, da jede Hypothese unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen entwickelt worden ist. Es ist jedoch von einer Interaktion zwischen der Entstehung freier Sauerstoffradikale und einer gestörten Kalziumhomöostase auszugehen.

Eine Integration der Hypothesen für die Pathogenese des myokardialen Stunnings ist in Abbildung 18 illustriert. Eine detaillierte Beschreibung der postulierten Mechanismen gibt die Legende der Abbildung wieder. Gemäß diesem Schema können die Oxyradikal-Entstehung, die Kalziumüberladung und die verminderte Kalzium-Empfindlichkeit der Myofilamente als verschiedene Facetten des gleichen pathogenetischen Mechanismus gesehen werden.

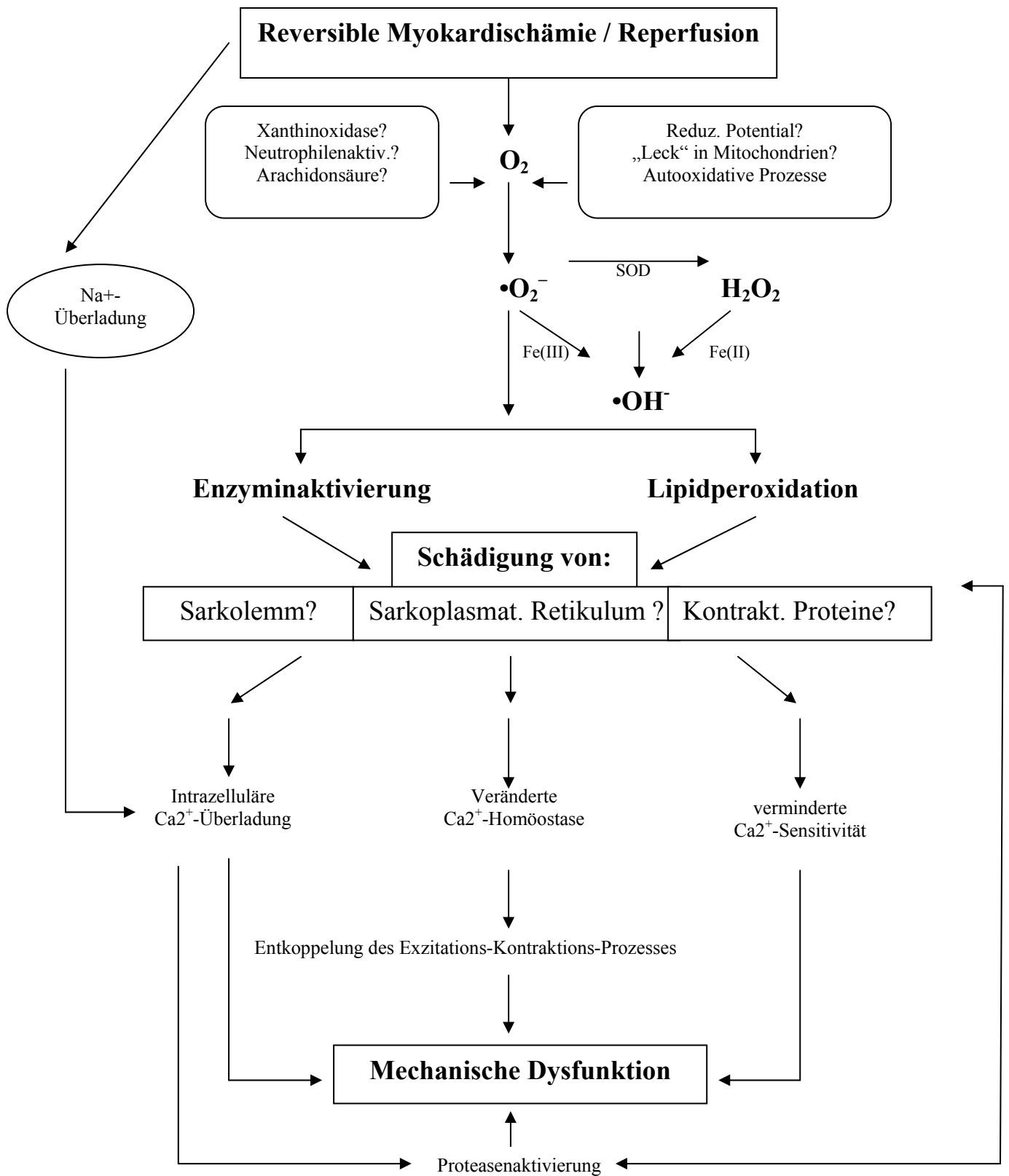


Abbildung 22 : Zusammenfassende Darstellung der möglichen pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen des „Myocardial Stunning“

Durch eine transitorische Ischämie und die nachfolgende Reperfusion wird eine gesteigerte Bildung reaktiver oxidativer Substanzen (Superoxidanion ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), Hydroxylradikal ( $\bullet\text{OH}^-$ )) induziert. Die genaue Quelle der vermehrten Oxyradikalproduktion ist bisher ungeklärt, es kommen jedoch folgende Mechanismen in Frage: 1.) Erhöhung der Xanthinoxidaseaktivität, 2.) Aktivierung von Neutrophilen, 3.) Aktivierung der Arachidonsäurekaskade, 4.) Akkumulation von reduzierenden Substanzen während der Hypoxie, 5.) Veränderungen des intramitochondrialen Elektronentransportsystems mit der Folge einer verstärkten Reduktion von Sauerstoff und 6.) Autooxidation von Katecholaminen und anderen Substanzen. Die Superoxiddismutase (SOD) katalysiert die Bildung von Wasserstoffperoxid aus Sauerstoffradikalen. In der Gegenwart von katalytischem Eisen reagieren ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) und ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dann in einer Haber-Weiss-Reaktion zum Hydroxylradikal ( $\bullet\text{OH}^-$ ). Freie Radikale denaturieren Proteine mit der Folge von Enzyminaktivierungen. Weiterhin peroxidieren sie mehrfach ungesättigte Fettsäuren in Zellmembranen. Hierdurch kommt es zwar nicht zum Zelltod, jedoch zur Störung der Membranpermeabilität und Dysfunktion der Zellorganellen (Hearse, 1991).

Die Schädigung des Sarkolemm führt zum Verlust seiner selektiven Permeabilität sowie zur verminderten Aktivität der kalziumabhängigen ATPase mit konsekutiver Beeinträchtigung des Kalziumtransportes aus der Zelle (Kaneko et al., 1989). Die Minderung der kalziumabhängigen ATPase-Aktivität führt außerdem zur Beeinträchtigung der Kalziumaufnahme in das Sarkoplasmatische Retikulum und damit zur reduzierten Kalziumsequestration (Rowe et al., 1983). Gleichzeitig kann es nach Ischämie und Reperfusion zu einer zellulären Natriumüberladung durch Hemmung der sarkolemmalen Natrium-Kalium-ATPase (verursacht durch ATP-Mangel) sowie durch Azidose mit gesteigerten Natrium-Wasserstoffionen-Austausch kommen (Kim et al., 1987). Die Natriumüberladung verstärkt via gesteigerten Natrium-Kalzium-Austausch zusätzlich die bestehende Kalziumüberladung (Reeves et al., 1986; Kusuoka et al., 1993). Die Steigerung des intrazellulären Kalziums führt zur

*Aktivierung degenerativer Enzyme, wie Proteinkinasen, Phospholipasen und den besonders hervorzuhebenden kalzium-aktivierten Proteasen. Diese bewirken eine Proteolyse von Elementen des kontraktiven Apparates, wie etwa von Troponin I und  $\alpha$ -Aktinin, und die weitere Schädigung der genannten Zellorganellen (Gao et al., 1997). Die Steigerung des zytosolischen Kalziums mündet schließlich in einer Entkopplung von Exzitation und Kontraktion (Gao et al., 1996). Außerdem steigert die Kalziumüberladung durch vermehrte Konversion der Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase selbst die Produktion freier Sauerstoffradikale.*

*Der oxidative Stress in der Zelle kann die Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium aber nicht nur indirekt durch den intramyozytären Kalziumüberschuss herabsetzen, sondern auch direkt durch Modifikation kontraktiver Proteine, z.B. durch Oxidierung ihrer Thiolgruppen (Suzuki et al., 1991).*

*Zusammenfassend sieht dieses Erklärungsmodell die Ursache des myokardialen Stunnings also in einem Myofilamentschaden, der sowohl durch den oxidativen Stress, als auch durch die intrazelluläre Kalziumüberladung begründet wird.*

*Die typische langsame, aber vollständige Erholung des „stunned myocardium“ könnte das Ergebnis einer Resynthese kontraktiver Proteine und/oder einer Reparatur des oxidativen Schadens sein (Kusuoka und Marban, 1992).*

#### **4.4 Effekte des $\alpha_2$ -Agonisten Dexmedetomidin auf myokardiales Stunning und die transmyokardiale Perfusionsverteilung beim chronisch instrumentierten Hund**

In der vorgelegten Untersuchung führte die intravenöse Gabe des  $\alpha_2$ -Agonisten Dexmedetomidin vor Induktion einer reversiblen regionalen Myokardischämie im Modell des chronisch instrumentierten Hundes zu keiner signifikanten Verbesserung der ischämischen systolischen Funktion und auch zu keiner signifikanten Reduktion des Schweregrades von myokardialem Stunning.

Sowohl in klinischen Studien an Patienten, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff unterzogen, als auch in experimentellen Untersuchungen an akut instrumentierten Hunden, konnte die stabilisierende Wirkung von Dexmedetomidin auf die Hämodynamik und das Myokard gezeigt werden (Talke et al., 1995; Jalonen et al., 1997; Lawrence et al., 1996; Roekaerts et al., 1996). In der hier vorgestellten Studie zeigte sich, dass Dexmedetomidin keinen wesentlichen Effekt auf den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP), den linksatrialen Druck (LAP) und die maximale und minimale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $LVdP/dt_{max}^{-1}$ ,  $LVdpP/dt_{min}^{-1}$ ) in der Reperusionsphase während myokardialem Stunning hatte. Auch die Erholung der Wanddicken nach Induktion einer reversiblen zehnminütigen regionalen Myokardischämie verlief ohne signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe. Die Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD) und die Herzfrequenz (HR) hingegen waren in der Interventionsgruppe signifikant vermindert. Obwohl sowohl die endokardiale als auch die epikardiale Myokardperfusion (RBF) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert waren, war das endokardiale/epikardiale Blutflussverhältnis im Myokard unter Dexmedetomidin zwar nicht signifikant, jedoch tendentiell verbessert. Die Adrenalin- und Noradrenalinplasmaspiegel waren unter dem  $\alpha_2$ -Agonisten deutlich erniedrigt.

Da sowohl die Herzfrequenz als auch der arterielle Blutdruck den Schweregrad des myokardialen Stunnings beeinflussen können, wurde zur Vermeidung einer Dexmedetomidin induzierten Hypotension und Bradykardie vor Versuchsbeginn eine Kolloidinfusion appliziert und das Herz zurzeit der Ischämie und in der frühen Reperfusionphase auf 80 Schläge pro Minute gepaced (siehe Kapitel 2.4 und 4.2). Die dosisabhängige Hypertonie, initial durch eine von der Injektionsgeschwindigkeit abhängige, über postsynaptische  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren vermittelte peripher vasokonstringierende Wirkung des  $\alpha_2$ -Agonisten (Maze M et Tranquilli W, 1991), wurde durch eine kontinuierliche, langsame intravenöse Dexmedetomidin-Gabe über einen Perfusor ohne initialen Bolus verhindert. Die reaktive Tachykardie, wie sie bei der Kontrollgruppe während der Ischämiezeit und bis zur 30. Minute der Reperfusionphase mit Werten bis zu  $122 \pm 9$  bpm (vergleiche Kap. 3.1) auftrat, ist ein Risikofaktor für Myokardischämien durch die Verkürzung der diastolischen Myokardperfusion, Sie wurde unter Dexmedetomidin durch seine negativ chronotrope Wirkung vermieden (Scheinin et al., 1987; Bloor et al., 1992). Dieser antitachykarde Effekt entsteht innerhalb von Minuten nach Injektion und zeigt sein Maximum nach 15-60 Minuten. Daher war auch kein Anstieg der Herzfrequenz über die gepaceden 80 Schläge pro Minute hinaus in der Ischämiezeit und der frühen Reperfusionphase zu beobachten.

Weiterhin gleicht dieser Effekt zusammen mit der verhinderten Hypo- und Hypertension durch die herabgesetzte Herzarbeit den verminderten Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD unter Dexmedetomidin sowohl präischämisch als auch in den ersten 5 Minuten der Reperfusion aus. Die Blutflussgeschwindigkeit in der LAD [kHz] sinkt unter dem  $\alpha_2$ -Agonisten von  $8,4 \pm 1,0$  auf  $6,2 \pm 0,6$  unter Baselinebedingungen und steigt signifikant geringer als in der Kontrollgruppe postischämisch auf  $11,4 \pm 1,6$  in der 1. Minute an, um dann in der 5. Minute wieder ähnlich dem Ausgangswert auf  $8,5 \pm 1,3$  zu sinken. Die Kontrollgruppe zeigt demgegenüber einen signifikant größeren Anstieg der Blutflussgeschwindigkeit in der Reperfusionphase (vergleiche Kap. 3.1). Der verminderte Blutflussanstieg ist auf eine koronare Vasokonstriktion durch Stimulation postsynaptischer  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren zurückzuführen und müsste



eigentlich eine Myokardischämie begünstigen. Wie Talke et al. 2003 an Freiwilligen mit Sympathektomie im Gefäßbett der Hand zeigten, hat Dexmedetomidin einen vasokonstringierenden Effekt bei minimaler Interferenz durch seine sympatholytische Wirkung (Talke et al., 2003). Jalonen und Mitarbeiter fanden an akut instrumentierten Schweinen, dass hohe Dosen von intravenös verabreichtem Dexmedetomidin sogar zu moderater regionaler koronarer Vasokonstriktion führen können, jedoch ohne metabolisch in Bezug auf die Sauerstoffextraktion und den Laktatspiegel im Herzmuskel eine Myokardischämie nachweisen zu können (Jalonen et al., 1995). Diese  $\alpha$ -vermittelte koronare Vasokonstriktion vermindert signifikant die Sauerstoffsättigung im Koronarsinus, wie Saeed und Mitarbeiter in ihren Studien an 39 akut instrumentierten Hunden mit bilateraler zervikaler Vagotomie beschreiben, und kann somit eine Verminderung der Sauerstoffversorgung des Myokards bewirken (Saeed et al., 1985). Die Effekte Dexmedetomidins auf den regionalen myokardialen Blutfluss im postischämischen Myokard entsprechen Studien bezüglich aspezifischer  $\alpha$ -Blockade oder –Stimulation während einer Ischämie. Wie Nathan et al. 1986 bereits zeigen konnten, ist die Aufrechterhaltung eines Restblutflusses im ischämischen Myokard bei der Anwendung von  $\alpha$ -2-Agonisten wahrscheinlich bedingt durch stärkere lokal metabolische, vasodilatierende Stimuli während einer Ischämie, die die adrenerge Vasokonstriktion in dieser Region übersteigen. So wird eine Hypoperfusion endokardialer Myokardareale vermindert, welche den Schweregrad einer Myokardischämie wesentlich mitbeeinflusst (Nathan et al., 1986). Distal einer flusslimitierenden Stenose führen solche epikardial-vasokonstringierenden Effekte zu einer Verbesserung der endokardialen Perfusion, was auch als „Reverse Steal“-Effekt beschrieben wird.

Weiterhin muss beachtet werden, dass  $\alpha$ -2-Agonisten nicht nur peripher vermittelt Einfluss auf das kardiovaskuläre System nehmen, sondern auch zentral. Dexmedetomidin bewirkt eine Reduktion der Katecholaminfreisetzung durch präsynaptische  $\alpha$ -2-Adrenozeptorstimulation im Zentralnervensystem. In der hier vorgestellten Studie gehen die Adrenalinplasmaspiegel in der Reperusionsphase auf  $23 \pm 5$  pg/ml im Vergleich zur Kontrolle mit  $121 \pm 12$  pg/ml

zurück, während die Noradrenalinplasmaspiegel bei  $61 \pm 15$  pg/ml im Vergleich zur Kontrolle mit  $337 \pm 43$  pg/ml liegen (siehe Kap. 3.4). Die verminderte sympathische Aktivität durch reduzierte Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung mit konsekutiver Hypotension kann den direkten vasokonstringierenden Einfluss des  $\alpha_2$ -Agonisten Dexmedetomidin überdecken. Ferner ist zu beachten, dass  $\alpha$ -Rezeptoren in den epikardialen Gefäßen prädominieren, wohingegen  $\beta$ -Rezeptoren überwiegend in den endokardialen Gefäßabschnitten vorkommen, welche damit weniger einer Vasokonstriktion durch einen  $\alpha_2$ -Agonisten unterliegen.

Unter den genannten Kautelen sowie durch die zentral vermittelte fehlende postischämische Tachykardie wie auch den fehlenden MAD-Anstieg unter Dexmedetomidin wird ein Anstieg der Herzarbeit verhindert und eine Verbesserung der endokardialen gegenüber der epikardialen Perfusion erzielt. Das myokardiale Sauerstoffangebot bleibt dabei gleich, der myokardiale Sauerstoffbedarf jedoch fällt, wobei das resultierende Sauerstoffdefizit des ischämischen und postischämischen Myokards reduziert wird, wie Roekaerts und Mitarbeiter an akut instrumentierten Hunden nach Gabe von Dexmedetomidin demonstrieren konnten (Roekaerts et al., 1996).

Die hier vorgelegte Studie zeigt bezüglich des regionalen myokardialen Blutflusses zwar sowohl im Endokard als auch im Epikard des LAD-Versorgungsgebietes eine signifikante Abnahme der regionalen Blutperfusion gegenüber der Kontrolle, jedoch ist das endokardiale zum epikardialen Perfusionsverhältnis unter Dexmedetomidin für die Erholung bzw. Prävention vom myokardialen Stunning günstiger.

Ebenso wie bei anderen experimentellen und klinischen Studien mit  $\alpha_2$ -Agonisten wurde auch in dieser Untersuchung an chronisch instrumentierten Hunden eine Reduktion der Kontraktilität ( $LVdP/dt_{\max}^{-1}$  und  $LVdP/dt_{\min}^{-1}$ ) unter Baselinebedingungen, während der Ischämie und bis einschliesslich zur 60. Minute der Reperfusionphase im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (siehe Kap. 3.1). Gallagher und Mitarbeiter bestätigten 1983, dass die myokardiale Funktion eng mit dem endokardialen Blutfluss korreliert ist

(Gallagher et al., 1983). Eine Reduktion des linksventrikulären endokardialen Blutflusses (vergleiche Kap. 3.3) führt zu einer eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion in diesem Areal. Weiterhin wird durch die reduzierte Katecholaminfreisetzung unter Dexmedetomidin die Kontraktilität zusätzlich beeinträchtigt.

Meißner et al. postulierten hingegen in ihrer Studie an chronisch instrumentierten Hunden, dass die verminderte Kontraktilität durch den  $\alpha_2$ -Agonisten Clonidin zusammen mit anderen hämodynamischen Veränderungen wie verminderter Herzfrequenz, vermindertem vaskulären Widerstand und erhöhter venöser Kapazität als Konsequenz den endokardialen Blutfluss verbessere, da die Herzarbeit deutlich herabgesetzt ist (Meißner et al., 1998).

Meißner und Mitarbeiter zeigten in der zitierten Studie an chronisch instrumentierten Hunden einen signifikant positiven Effekt auf die Erholung vom regionalen myokardialen Stunning nach kurzer ischämischer Episode (Meißner et al., 1998). Nach Gabe des hochselektiven  $\alpha_2$ -Agonisten Dexmedetomidin wurde dieser positive Effekt jedoch nicht bestätigt. Die hämodynamische Stabilität unter Dexmedetomidin wird aber durch zahlreiche klinische Studien belegt, wobei besonders solche in Bezug auf die Gefäß- und Herzchirurgie sehr bedeutsam sind. In Übereinstimmung mit Studien an gesunden Freiwilligen fanden Talke et al. in einer perioperativen Studie an 24 gefäßchirurgischen Patienten, dass Dexmedetomidin die Hämodynamik perioperativ günstig beeinflusst, obwohl parallel Pharmaka zur Unterstützung des Blutdrucks und der Herzfrequenz appliziert werden mussten (Talke et al., 1995). Es traten keine Erregungsleitungsstörungen oder andere Arrhythmien auf. Auch Jalonen und Mitarbeiter zeigten in einer Studie an 80 Patienten vor elektiver Bypass-OP, dass Dexmedetomidin signifikant die Plasmakonzentration von Noradrenalin um über 90% senkt, den Blutdruckanstieg während Induktion der Anästhesie und intraoperativ vermindert, jedoch den Bedarf an intravenöser Flüssigkeitssubstitution v.a. während des kardiopulmonalen Bypasses erhöhte. Die Inzidenz intraoperativer und postoperativer Tachykardien, die als Risikofaktor für das Auftreten von Myokardischämien nach chirurgischen

Eingriffen gelten, wurden dabei auch signifikant reduziert (Jalonen et al., 1997). Wie Willigers und Mitarbeiter in ihrer Studie an 11 akut instrumentierten Hunden feststellten, zeigten Dexmedetomidin und der Betablocker Esmolol gleichermaßen eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs und der Herzarbeit, jedoch aufgrund unterschiedlicher hämodynamischer Effekte. Dexmedetomidin hat eine stärker bradykarde Wirkung als Esmolol und erhöht den systolischen Aortendruck, wohingegen Esmolol den systolischen Aortendruck senkt und sich stärker auf die Kontraktilität auswirkt. Beide Medikamente haben jedoch keinen Effekt auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Willigers et al., 2004).

Da in der hier vorgelegten Studie anders als bei Meißner et al. mit Clonidin unter gleichen Versuchsbedingungen eine Bradykardie unter Dexmedetomidin mittels Schrittmacherstimulation verhindert wurde, um den alleinigen Effekt auf den regionalen myokardialen Blutfluss und die Erholung der Wanddicken zu untersuchen, ist anzunehmen, dass die positive Wirkung von Clonidin unter Aufrechterhaltung einer Normofrequenz in dem beschriebenen Maße nicht reproduzierbar ist. Trotzdem bleibt festzuhalten, dass es unter Dexmedetomidin selbst nach Antagonisierung des günstigen Bradykardieeffektes mittels Schrittmacherstimulation nicht zu einer Verschlechterung der Wanddickenfraktion und der Erholungsphase des Myokards kommt. Damit nicht die Bradykardie, die auch beispielsweise durch  $\beta$ -Blocker hätte erreicht werden können, Ursache für eine bessere Erholung vom myokardialen Stunning ist, ist die Schrittmacherstimulation zur Antagonisierung dieses Effektes von Dexmedetomidin gewählt worden.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Zusammenfassend konnte durch die vorgelegte Untersuchung am Modell des chronisch instrumentierten Hundes gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Dexmedetomidin vor Induktion einer reversiblen Ischämie (1.) die Erholung von der postischämischen myokardialen Kontraktilitätsstörung „Stunning“ nicht signifikant verbessert und (2.) die transmyokardiale Perfusionsverteilung über eine Zunahme des subendokardialen Blutflusses nicht günstiger beeinflusst werden kann.

Trotzdem bleibt festzuhalten, dass es unter Dexmedetomidin selbst nach Antagonisierung des günstigen Bradykardieeffektes mittels Schrittmacherstimulation nicht zu einer Verschlechterung der Wanddickenfraktion und der Erholungsphase des Myokards kommt.

## 5. Literaturverzeichnis

1. **Ambrosio** G, Jacobus WE, Bergman CA, Weisman HF, Becker LC (1987) Preserved high energy phosphate metabolic reserve in globally “stunned” hearts despite of reduction of basal ATP content and contractility. *J Mol Cell Cardiol* 19: 953-964.
2. **Ambrosio** G, Betocchi S, Pace L, Losi MA, Perrone-Filardi P, Soricelli 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: 2455-2464.
3. **Ballantyne** CM, Verani MS, Short HD, Hyatt C, Noon GP (1987) Delayed recovery of severely “stunned” myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 10: 710-712.
4. **Bloor** BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M (1992) Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 77: 1134-1142.
5. **Bolli** R, Zhu WX, Meyers ML, Hartley CJ, Roberts R (1985) Beta-adrenergic stimulation reverses postischemic myocardial dysfunction without producing subsequent deterioration. *Am J Cardiol* 56: 964-968.
6. **Bolli** R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB (1988(a)) Demonstration of free radical generation in “stunned” myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alphaphenyl N-tert-butyl nitrante. *J Clin Invest* 82: 476-485.
7. **Bolli** R, Zhu WX, Thomby J, O`Neill PG (1988(b)) Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 254: 102-114.
8. **Bolli** R, Patel BS, Hartley CJ, Thomby J, Jeroudi MO, Roberts R (1989) Nonuniform transmural recovery of contractile function in stunned myocardium. *Am J Physiol* 257: 375-385.

9. **Bolli R** (1990(a)) Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 82: 723-738.
10. **Bolli R**, Triana JF, Jeroudi MO (1990(b)) Prolonged impairment of coronary vasodilatation after reversible ischemia: Evidence for microvascular stunning. *Circ Res* 67: 332-343.
11. **Bolli R**, Hartley CJ, Rabinovitz RS (1991) Clinical relevance of myocardial "stunning". *Cardiovasc Drugs Ther* 5: 877-890.
12. **Bolli R** (1992) Myocardial "Stunning" in man. *Circulation* 86: 1671-1691.
13. **Bolli R** (1995(a)) Common methodological problems and artefacts associated with studies of myocardial stunning in vivo. *Basic Res Cardiol* 90: 257-262.
14. **Bolli R**, Zughuib M, Li XY, Tang XC, Sun JZ, Triana JF, McCay P (1995(b)) 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: 1066-1084.
15. **Bolli R** (1998) Why myocardial stunning is clinically important. *Basic Res Cardiol* 93: 169-172.
16. **Bolli R**, Marban E (1999) Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79: 609-634.
17. **Braunwald E**, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149.
18. **Charlat ML**, O'Neill PG, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R (1989) Prolonged abnormalities of left ventricular diastolic wall thinning in the „stunned“ myocardium in conscious dogs: time and relation to systolic function. *J Am Coll Cardiol* 13: 185-194.
19. **Chien GL**, Anselone CG, Davis RP, Von Winkle DM (1995) Fluorescent vs. radioactive microsphere measurement of regional myocardial blood flow. *Cardiovasc Res* 30: 405-412.

20. **Cohen** MV (1978) Quantitation of collateral and ischemic flows with microspheres and diffusible indicator. *Am J Physiol* 234: 487-495.
21. **Cohen** MV, Downey JM (1990) Myocardial stunning in dogs: preconditioning effect and influence of coronary collateral flow. *Am Heart J* 120: 282-291.
22. **Consigny** PM, Verrier ED, Payne BD, Edelist G, Jester J, Baer RW, Vlahakes GJ, Hoffman JI (1982) Acute and chronic microsphere loss from canine left ventricular myocardium. *Am J Physiol* 242: 392-404.
23. **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 mu-calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *Biochem J* 308: 57-61.
24. **Docherty** JR (1998) Subtypes of functional alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 361: 1-15.
25. **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: 581-596.
26. **Dorman** BH, Zucker JR, Verrier ED, Gartman DM, Slachman FN (1993) Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Surg* 7: 386-395.
27. **Doursout** MF, Chelly JE (1988) Effects of basal anaesthesia on cardiac function. *Br J Anaesth* 60: 1195-1225.
28. **Ellis** JE, Drijvers G, Pedlow S, Laff SP, Sorrentino MJ, Foss JF, Shah M, Busse JR, Mantha S, McKinsey JF (1994) Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis. *Anesth Analg* 79: 1133-1140.
29. **Flacke** WE, Flacke JW, Bloor BC, McIntee DF, Sargan M (1993) Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7: 41-49.



30. **Flameng W, Suy R, Schwarz F (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: 846-857.
31. **Ferrari R (1990)** The role of free radicals in ischemic myocardium. *Br J Clin Pract* 44: 301-305.
32. **Ferrari R (1995)** Commentary on myocardial stunning and its clinical relevance. *Basic Res Cardiol* 90: 300-302.
33. **Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross J Jr (1983)** Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res* 52: 716-729.
34. **Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E (1995)** Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium. Direct evidence for decreased myofilament  $Ca^{2+}$  responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 76: 1036-1048.
35. **Gao WD, Liu Y, Marban E (1996)** Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle. Implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation* 94: 2597-2604.
36. **Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E (1997)** Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res* 80: 393-399.
37. **Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silviu EN (???)** Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. ????
38. **Gervais M, Demolis P, Domergue V, Lesage M, Richter C, Giudicelli JF (1999)** Systemic and regional hemodynamics assessment in rats with fluorescent microspheres. *J Cardiovasc Pharmacol* 33: 425-432.

39. **Glenny** RW, Bernard S, Brinkley M (1993) Validation of fluorescent labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol* 74: 2585-2597.
40. **Grinwald** PM (1982) Calcium uptake during post-ischemic reperfusion in the isolated rat heart: influence of extracellular sodium. *J Mol Cell Cardiol* 14: 359-365.
41. **Hanich** RF, Levine JH, Prood C, Weiss JL, Callans DJ, Spear JF, Moore EN (1993) Electrophysiologic recovery in postischemic, stunned myocardium despite persistent systolic dysfunction. *Am Heart J* 125: 23-32.
42. **Hartley** CJ, Hanley HG, Lewis RM, Cole JS (1977) Synchronized pulsed doppler blood flow and ultrasonic dimension measurement in conscious dogs. *Ultrasound in Med Biol* 4: 99-110.
43. **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: 1066-1072.
44. **Hearse** DJ (1991) Stunning: a radical re-view. *Cardiovasc Drugs Ther* 5: 853-876.
45. **Henry** TD, Archer SL, Nelson D, Weir EK, From AH (1993) Postischemic oxygen radical production varies with duration of ischemia. *Am J Physiol* 264: 1478-1484.
46. **Heusch** G, Schipke J, Thanner V (1985) Clonidine prevents the sympathetic initiation and aggravation of poststenotic myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: 1176-1182.
47. **Heymann** MA, Payne BD, Hoffmann JI, Rudolph AM (1977) Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis* 20: 55-79.
48. **Heyendrickx** G, Millard R, McRitchie R, Maroko P, Vatner S (1975) Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 56: 978-985.

49. **Heyendrickx** GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fischbein MC, Vatner SF (1978) Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 234: 653-659.
50. **Hittinger** L, Shannon RP, Kohin S, Manders WT, Kelly P, Vatner SF (1990) Exercise-induced subendocardial dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 72: 50-56.
51. **Homans** DC, Sublett E, Dai XZ, Bache RJ (1986) Persistence of regional left ventricular dysfunction after exercise-induced myocardial ischemia. *J Clin Invest* 77: 66-73.
52. **Homans** DC, Laxson DD, Sublett E, Lindstrom P, Bache RJ (1989) Cumulative deterioration of myocardial function after repeated episodes of exercise-induced ischemia. *Am J Physiol* 256: 1462-1471.
53. **Illes** RW, Silverman NA, Krukenkamp IB, del Nido PJ, Levitsky LJ (1989) Amelioration of postischemic stunning by deferoxamine-blood cardioplegia. *Circulation*; 80: 30-35.
54. **Ito** BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W (1987) Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 61: 834-846.
55. **Jalonen** J, Halkola L, Kuttilla K, Perttala J, Rajalin A, Savunen T, Scheinin M, Valtonen M (1995) Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9: 519-524.
56. **Jalonen** J, Hynynen M, Kuitunen A, Heikkila H, Perttala J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A (1997) Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 86: 331-345.
57. **Jeroudy** MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R (1994) Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 127: 1241-1250.

58. **Jennings** RB, Reiner KA (1983) Factors involved in salvaging ischemic myocardium. Effects of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68: 125-136.
59. **Karol** MD, Maze M (2000) Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 261-269.
60. **Kaneko** M, Beamish RE, Dhalla Ns (1989) Depression of heart sarcolemmal  $Ca^{2+}$ -pump activity by oxygen free radicals. *Am J Physiol* 256: 368-374.
61. **Kim** MS, Akera T (1987)  $O_2$  free radicals: cause of ischemia-reperfusion injury to cardiac  $Na^+K^+$ -ATPase. *Am J Physiol* 252: 252-257.
62. **Kloner** RA, Przyklenk K, Patel B (1989) Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 86: 14-22.
63. **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: 974-982.
64. **Kusuoka** H, Marban E (1992) Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Annu Rev Physiol* 54: 243-256.
65. **Kusuoka** H, Camilion de Hurtado MC, Marban E (1993) Role of sodium/calcium exchange in the mechanism of myocardial stunning: protective effect reperfusion with high sodium solution. *J Am Coll Cardiol* 21: 240-248.
66. **Lawrence** CJ, Prinzen FW, De Lange S (1996) The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand. *Anesth Analg* 82: 544-550.
67. **Lawrence** CJ, Prinzen FW, De Lange S (1997) Hemodynamic and coronary vascular effects of dexmedetomidine in the anaesthetized goat. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 830-836.
68. **Li** XY, McCay PB, Zughaib M, Jeroudi MO, Triana JF, Bolli R (1993) Demonstration of free radical generation in the "stunned" myocardium in the conscious dog and identification of major differences between conscious and open-chest dogs. *J Clin Invest* 92: 1025-1041.

69. **Mantz** Jean (2000) Alpha2-adrenoceptor agonists: analgesia, sedation, anxiolysis, haemodynamics, respiratory function and weaning. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14 :
70. **Maze** M, Tranquilli W (1991) Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605.
71. **Meißner** A, Weber TP, Van Aken H, Zbieranek K, Rolf N (1998) Clonidine improves recovery from myocardial Stunning in conscious chronically instrumented dogs. *Anaesth Analg* 87: 1009-1014.
72. **Merin** RG (1988) The isolated heart preparation. *Br J Anaesth* 60, 285.
73. **Moens** Y (2000) The veterinary experience. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 293-304.
74. **Mohrman** DE, Feigl EO (1978) Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilatation in the canine coronary circulation. *Circ Res* 42: 79-86.
75. **Motsch** J (2000) Management of the cardiac risc patient. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 369-380.
76. **Mudge** GH, Grossmann W, Mills RM et al. (1976) Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Eng J Med* 24: 1333-1337.
77. **Myers** ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R (1986) Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation* 72: 915-921.
78. **Nathan** HJ, Feigl EO (1986) Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* 250: 645-653.
79. **Nicklas** JM, Becker LC, Bukley BH (1985) Effects of repeated brief coronary occlusion on regional left ventricular function and dimension in dogs. *Am J Cardiol* 56: 473-478.
80. **Priebe** HJ (1988) The acute open-chest model. *Br J Anaesth* 60: 385-415.

81. **Preuss** KC, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC (1987) Time course of “stunned” myocardium following variable periods of ischemia in conscious and anesthetized dogs. *Am Heart J* 114: 696-703.
82. **Rahimtoola** SH (1985) A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circ* 72: 123-135.
83. **Reeves** JP, Bailey CA, Hale CC (1986) Redox modification of sodium-calcium exchange activity in cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem* 261: 4948-4955.
84. **Roekaerts** PM, Prinzen FW, De Lange S (1996) Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs. *Br J Anaesth.* 77: 427-429.
85. **Rowe** GT, Manson NH, Caplan M, Hess ML (1983) Hydrogen peroxide and hydroxyl radical mediation of activated leukocyte depression of cardiac sarcoplasmic reticulum. Participation of the cyclooxygenase pathway. *Circ Res* 53: 584-591.
86. **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: 163-184.
87. **Saeed** M, Holtz J, Elsner D, Bassenge E (1985) Sympathetic control of myocardial oxygen balance in dogs mediated by activation of coronary vascular alpha 2-adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: 167-173.
88. **Sasayama** S, Franklin D, Ross JJR, Kemper WS, McKnown D (1974) Dynamic changes in the left ventricular wall thickness and their use in analyzing cardiac function in the conscious dogs. *Am J Cardiol* 38: 870-879.
89. **Scheinin** M, Kallio A, Koulu K, Viikari J, Scheinin H (1987) Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha 2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 24: 443-451.

90. **Scheinin** M, Pihlaristo M (2000) Molecular pharmacology of alpha2-ardenoceptor agonists. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 247-260.
91. **Schroder** E, Kieso RA, Laughlin D, Schroder M, Meng R, Kerber RE (1987) Altered response of reperfused myocardium to repeated coronary occlusion in dogs. *J Am Coll Cardiol* 10: 898-905.
92. **Schulz** R, Heusch G (2000) Hibernating myocardium. *Heart* 84: 587-594.
93. **Sekili** S, McCay PB, Li XY, Zughaib 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: 705-723.
94. **Stähle** H (2000) A historical perspective: development of clonidine. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 237-246.
95. **Stuhmeier** KD, Mainzer B, Cierpka J, Sandmann W, Tarnow J (1996) Small oral doses of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery. *Anesthesiology* 85: 706-712.
96. **Sun** D, Lin CH, Hurley LH (1993) A-tract and (+)-CC-1065-induced bending of DNA. Comparison of structural features using non-denaturing gel analysis, hydroxyl-radical footprinting, and high-field NMR. *Biochemistry* 32: 4487-4495.
97. **Suzuki** S, Kaneko M, Chapman DC, Dhalla NS (1991) Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. *Biochim Biophys Acta* 1074: 95-100.
98. **Taegtmeyer** H, Roberts AFC, Raine AEG (1985) Energy metabolism in reperfused heart muscle: metabolic correlates to return of function. *J Am Coll Cardiol* 6: 864-870.
99. **Talke** P, Jain U, Leung J, Drasner K, Hollenberg M, Mangans DT (1995) Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 82: 620-633.

100. **Talke P** (2000) Pharmacodynamics of alpha2-adrenoceptor agonists. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 14: 271-283.
101. **Talke P, Lobo E, Brown R** (2003) Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans. *Anesthesiology* 99: 65-70.
103. **Tennant R, Wiggers CJ** (1935) The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 112: 351-361.
104. **Theroux P, Franklin D, Ross JJR, Kemper WS** (1976) Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res* 35: 896-908.
104. **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: 731-747.
105. **Vatner SF, Franklin D, Braunwald E** (1971a) Effects of anaesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation. *Am J Physiol* 220: 1249-1255.
106. **Vatner SF, Higgins CB, Patrick T, Franklin D, Braunwald E** (1971b) Effects of cardiac depression and of anaesthesia on the myocardial action of a cardiac glycoside. *J Clin Invest* 50: 2585-2595.
107. **Vatner SF, Heyendrickx GR** (1995) Ubiquity of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol* 90: 253-256.
108. **Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, Vedio A, Singer M, Feneck R, Treacher D, Willatts SM, Grounds RM** (1999) Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesth* 54: 1136-1142.
109. **Waldmann LK, Fung YC, Covall JW** (1985) Transmural myocardial deformation in the canine left ventricle. *Circ Res* 57: 152-163.



110. **Willigers HM**, Prinzen FW, Roekaerts PM (2004) Comparison of the effects of dexmedetomidine and esmolol on myocardial oxygen consumption in dogs. *Eur J Anaesthesiol* 21: 957-66.
111. **Wouters PF**, Van de Velde MA, Marcus MA, Deruyter HA, Van Aken H (1995) Hemodynamic changes during induction of anaesthesia with etanolone and propofol in dogs. *Anesth Analg* 81: 125-131.
112. **Yoshida K**, Sorimachi Y, Fujiwara M, Hironaka K (1995) Calpain is implicated in rat myocardial injury after ischemia or reperfusion. *Jpn Circ J* 59: 40-48.
113. **Zhu WX**, Meyers ML, Hartley CJ, Roberts R, Bolli R (1986) Validation of a single crystal for measurement of transmural and epicardial thickening. *Am J Physiol* 251: 1045-1055.

## **6. Danksagung**

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Hugo Van Aken

danke ich herzlich für die freundliche Überlassung dieser Promotionsarbeit und seine großzügige Unterstützung.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Weber

danke ich für die hervorragende Betreuung und seine konstruktive Unterstützung in allen Bereichen meiner Arbeit.

Frau Dr. med. Maike Große Hartlage

bin ich im besonderen aufgrund ihres außergewöhnlichen Engagements, ihrer wertvollen Ratschläge und zahlreichen Hilfestellungen sowohl bei der experimentellen Durchführung als auch bei der theoretischen Bearbeitung und Verfassung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Sie hat meine Arbeit immer sehr zuverlässig und kompetent betreut.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter und meinem Vater, die mich während des Studiums und während der Promotion in jeder Hinsicht unterstützt haben.

## 7. Lebenslauf

---

---

---

---

\_\_\_\_\_