

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

**Der Einfluss des Inhalationsanästhetikums Xenon
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
Shala, Kushtrim
aus Prishtina
2005**

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

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

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2005

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

Der Einfluss des Inhalationsanästhetikums Xenon auf myokardiales Stunning und die transmyokardiale Perfusionsverteilung im chronisch instrumentierten wachen Hund

Shala, Kushtrim

Bei 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 vorgelegten Arbeit wurden die Effekte der periischämischen Applikation des Inhalationsanästhetikums Xenon auf den Schweregrad und die Erholung von myokardialen Stunning, sowie auf die transmyokardiale Perfusionsverteilung untersucht.

Die Versuche wurden durch die Bezirksregierung Münster am 8.01.2001 (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 interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie (BFV LAD), sowie der fraktionellen myokardialen Wanddicke im RIVA-perfundierten Myokardbezirk (WTF) durchzuführen. Pneumatische Ballonokkluder um die RIVA 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 fünf Hunden erfolgte die erste 10-minütige LAD-Okklusion unter einer Basisnarkose mit Fentanyl ($25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) und Midazolam ($0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) (Kontrolle) und bei den anderen fünf Tieren unter der gleichen Basisnarkose und gleichzeitiger Applikation von $75 \pm 1 \text{ Vol}\%$ Xenon (Intervention). Die hämodynamischen Parameter und die WTF wurden zu vorbestimmten Zeitpunkten bis zur vollständigen Erholung gemessen. Die Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion erfolgte mittels fluoreszierender Mikrosphären. Zu vorgewählten Zeitpunkten erfolgte die Abnahme arterieller Blutproben zur Bestimmung der Plasmakatecholamine mittels High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC).

Durch die vorgelegten Untersuchungen am Modell des chronisch instrumentierten Hundes konnte gezeigt werden, dass die Applikation von $75 \text{ Vol}\%$ Xenon während einer Fentanyl-Midazolam Basisanästhesie zu einer signifikant besseren Erholung der WTF bis zur 12. Stunden der Reperfusion führt. Der Anstieg der Plasmaadrenalin Spiegel während der Aufwachphase und der frühen Reperfusionphase war in der Xenongruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der globalen hämodynamischen Parameter, der koronaren Blutflussgeschwindigkeit und des regionalen myokardialen Blutflusses gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2005

Inhaltsverzeichnis:

Tabellenverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV

Seite:

1. Einleitung.....	1
1.1 Das Phänomen „ Myocardial Stunning“ - Allgemeine Grundlagen.....	1
1.2 Einfluss von Xenon auf das kardiovaskuläre System.....	5
1.3 Hypothesen und Ziele der Untersuchung.....	7
2. Material und Methoden.....	8
2.1 Das Versuchsmodell.....	8
2.1.1 Die Bedeutung des experimentellen Settings.....	8
2.1.2 Das Modell des chronisch instrumentierten wachen Hundes.....	11
2.1.3 Begründung für die Anzahl der erforderlichen Versuchstiere.....	13
2.1.4 Operative Instrumentierung.....	14
2.1.5 Pflege und medizinische Versorgung der Tiere nach der Instrumentierung.....	17
2.2 Messmethoden.....	18
2.2.1 Implantierte Katheter und Messsonden.....	18
2.2.2 Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke.....	20
2.2.3 Messung der regionalen myokardialen Perfusion.....	22
2.2.4 Entnahme der myokardialen Gewebeproben.....	25
2.2.5 Messung der Katecholamine.....	26
2.3 Eingesetzte Substanz – Xenon.....	27

2.4	Eingesetzte Technik – Der PhysioFlex.....	34
2.5	Das Versuchsprotokoll.....	38
2.6	Datenerfassung und Statistik.....	42
3.	Ergebnisse	43
3.1	Allgemeine Hämodynamik und Kardiodynamik.....	43
3.2	Regionale Myokardfunktion.....	52
3.3	Regionaler myokardialer Blutfluss.....	56
3.4	Arterielle Plasmakatecholaminspiegel.....	65
4.	Diskussion	68
4.1	Definition und Klassifikation von “Myocardial Stunning“.....	68
4.2	Determinanten des Schweregrades von “Myocardial Stunning“.....	70
4.3	Hypothetische Mechanismen von “Myocardial Stunning“.....	76
4.4	Diskussion der Versuchsergebnisse.....	83
4.5	Zusammenfassung.....	93
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	94
5.	Literaturverzeichnis	95
6.	Danksagungen	113
7.	Lebenslauf	114

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i>	Charakteristika von Myokardischämie, „Hibernation“ und „Stunning“	Seite 4
<i>Tabelle 2</i>	Schematische Darstellung des Versuchsablaufs	Seite 41
<i>Tabelle 3</i>	Hämodynamikdaten unter Baseline Bedingungen vor Anästhesieeinleitung, im Status vor Okklusion im Steady State der Anästhesie und unter Ischämie	Seite 46
<i>Tabelle 4</i>	Hämodynamikdaten in den ersten 15 Minuten der Reperfusionsphase	Seite 47
<i>Tabelle 5</i>	Hämodynamikdaten in der Reperfusionsphase (20 bis 60 min nach Wiedereröffnung der LAD)	Seite 47
<i>Tabelle 6</i>	Hämodynamikdaten in der Reperfusionsphase (90 min bis 6 h nach Wiedereröffnung der LAD)	Seite 48
<i>Tabelle 7</i>	Hämodynamikdaten in der Reperfusionsphase (12 bis 48 h nach Wiedereröffnung der LAD)	Seite 48
<i>Tabelle 8</i>	Daten der fraktionellen myokardialen Wanddicke im LAD perfundierten Myokardareal	Seite 54
<i>Tabelle 9</i>	Regionaler myokardialer Blutfluss im LAD-Perfusionsgebiet	Seite 57
<i>Tabelle 10</i>	Regionaler myokardialer Blutfluss im RCX-Perfusionsgebiet	Seite 57
<i>Tabelle 11</i>	<i>Verhältnis des endo- zum epikardialen regionalen myokardialen Blutfluß (RMBF) im LAD- und RCX-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrollgruppe) und mit Xenonapplikation (Xenongruppe)</i>	Seite 58
<i>Tabelle 12</i>	„Myocardial Stunning“ – Hypothesen für die Pathogenese	Seite 76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der kardialen Instrumentierung	Seite 16
Abbildung 2	Der PhysioFlex [®] – Technische Daten	Seite 35
Abbildung 3	Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks im Verlauf der Stunningversuche	Seite 49
Abbildung 4	Veränderungen des linksatrialen Druckes im Verlauf der Stunningversuche	Seite 49
Abbildung 5	Veränderungen der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit während der Experimente	Seite 50
Abbildung 6	Veränderungen der linksventrikulären Druckabfallgeschwindigkeit während der Experimente	Seite 50
Abbildung 7	Veränderungen der Herzfrequenz im Verlauf der Stunningversuche	Seite 51
Abbildung 8	Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit während der Experimente	Seite 51
Abbildung 9	Beispielhafte Registrierung der Hämodynamik, sowie der regionalen und globalen kontraktile Funktion während einer Okklusion der LAD	Seite 53
Abbildung 10	Fraktionelle myokardiale Wanddicke in Prozent des präanarkotischen Baselinewertes im LAD perfundierten Myokardareal	Seite 55
Abbildung 11	Epikardialer Blutfluß im LAD-Perfusionsgebiet	Seite 59
Abbildung 12	Endokardialer Blutfluß im LAD-Perfusionsgebiet	Seite 60
Abbildung 13	Epikardialer Blutfluß im RCX-Perfusionsgebiet	Seite 61
Abbildung 14	Endokardialer Blutfluß im RCX-Perfusionsgebiet	Seite 62
Abbildung 15	Endo- zu epikardiales Blutfluß-Verhältnis im LAD-Perfusionsgebiet	Seite 63
Abbildung 16	Endo- zu epikardiales Blutfluß-Verhältnis im RCX- Perfusionsgebiet	Seite 64

Abbildung 17	Veränderungen der Plasmanoradrenalinwerte bis zur 3. Stunde der Reperfusion	Seite 66
Abbildung 18	Entwicklung der Plasmaadrenalinwerte bis zur 3. Stunde der Reperfusion	Seite 67
Abbildung 19	Darstellung des Exzitations-Kontraktions-Prozesses	Seite 78
Abbildung 20	Die möglichen pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen des „Myocardial Stunning“	Seite 80

Verzeichnis der gebrauchten Abkürzungen und Begriffe

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
Baseline	Ausgangswerte, Ausgangsbedingungen
BFV LAD	Blutflussgeschwindigkeit in der linken Koronararterie
°C	Grad Celsius
g	Gramm
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
LVdP · dt	linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit
LVP	Linksventrikulärer Druck
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
Min / min	Minute(n)
ml	Milliliter
p_aCO₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p_aO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
RIVA	Ramus interventrikularis anterior

RMBF	Regionaler myokardialer Blutfluss
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
Stunning	reversible, postischämische myokardiale Dysfunktion
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
vs.	Versus
WT	„wall thickening“ – Zunahme der Wanddicke
WTF	„wall thickening fraction“ – Wanddickenfraktion
Xe	Xenon

1. Einleitung

1.1 Das Phänomen „Myocardial Stunning“

Allgemeine Grundlagen und klinische Aspekte

Eine Myokardischämie ist eine reduzierte oder vollständig unterbrochene Sauerstoffversorgung eines Myokardareals aufgrund gestörter arterieller Perfusion. Folge der mangelnden myokardialen Sauerstoffversorgung sind häufig elektrophysiologische und kontraktile Funktionsstörungen des betroffenen Areals. Sie führen zu Krankheitsbildern wie Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, dem akuten Koronarsyndrom, sowie dem Herzinfarkt (Fauci et al., 1998). Laut Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland wurde im Jahr 2001 bei 25,9 % aller Verstorbenen eine chronische ischämische Herzkrankheit, ein akuter Myokardinfarkt oder eine Herzinsuffizienz als Todesursache festgestellt (Statistisches Bundesamt, Deutschland 2003). Hinsichtlich der kontraktiven myokardialen Dysfunktion werden im Zusammenhang mit myokardialen Ischämien neben dem irreversiblen Infarkt noch die Phänomene „stunned myocardium“ und „hibernated myocardium“ unterschieden.

In den dreißiger Jahren wurde von Tennant und Wiggers erstmals die Bedeutung der myokardialen Perfusion für die Aufrechterhaltung der kontraktiven Funktion beschrieben (Tennant et al., 1935). Bis zum Beginn der siebziger Jahre 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, 1989). Diese Hypothese wurde 1975 von Heyndrickx in Frage gestellt, als er nach einer kurzen Myokardischämie bei Hunden eine prolongierte regionale Dysfunktion in noch vitalem Myokard nachweisen konnte (Heyndrickx et al., 1975).

Für dieses Phänomen wurde 1982 von Braunwald und Kloner der Begriff „Myocardial Stunning“ geprägt, der 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). Der Definition ist zu entnehmen, dass diese Dysfunktion erstens unabhängig von Schweregrad und Dauer vollständig reversibel ist und zweitens, dass sie fortbesteht, obwohl keine Einschränkung des koronaren Blutflusses vorliegt.

Eine zweite Form kontraktiler Dysfunktion in vitalem Myokard, die von „myocardial stunning“ hinsichtlich ihrer Genese zu unterscheiden ist, ist das „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, unmittelbar erholte (Flameng et al., 1981). Eine Reduktion der regionalen Kontraktilität mit Senkung des Energiebedarfs während chronischer Hypoperfusion wird als Pathomechanismus angenommen (Rahimtoola et al., 1985). „Stunning“ und „Hibernation“ stellen beide eine kontraktile Dysfunktion in vitalem Myokard dar, wobei sie sich aber grundsätzlich in Bezug auf den myokardialen Blutfluss in dem betroffenen Myokardareal unterscheiden. Im „hibernated myocardium“ wird die kontraktile Funktion an eine persistierende Hypoperfusion während einer prolongierten Ischämie angepasst. Demgegenüber hält beim „stunned myocardium“ die myokardiale Dysfunktion nach Beendigung der Ischämie und Wiederherstellung einer normalen Perfusion noch Stunden bis Tage an.

Experimentelle und klinische Studien hinsichtlich „myocardial stunning“ haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Diagnose „Stunning“ ist im klinischen Alltag nur mit Einschränkungen zu stellen. Differentialdiagnostisch spielen die stumme Ischämie, der subendokardiale Infarkt und Hibernation eine Rolle. Erschwert wird die Untersuchung von „Stunning“ an Menschen durch die limitierte Genauigkeit der zur Messung der linksventrikulären Funktion zur Verfügung stehenden Methoden und durch die fehlende Möglichkeit der Quantifizierung des regionalen myokardialen Blutflusses während der Ischämie. Ein weiteres Problem besteht darin, genau Beginn und Ende der ischämischen Episode festzulegen. Trotz dieser Einschränkungen zeigen viele Studien, dass „Stunning“ zur Morbidität und Mortalität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit beiträgt (Bolli et al., 1991; Bolli, 1992).

Klinische Situationen, in denen „Stunning“ auftreten kann, sind beispielsweise die instabile Angina pectoris, die belastungsinduzierte Myokardischämie und der akute

Infarkt mit früher Reperfusion, durch spontane Lyse koronarer Thromben, sowie nach Aufhebung koronarer Spasmen (Atar, 1997). Von großer Bedeutung ist weiterhin die koronare Reperfusion in der Behandlung akuter ischämischer Syndrome mittels thrombolytischer Therapie, perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) oder koronarer Bypasschirurgie, als ein Baustein in der Chirurgie am offenen Herzen mit kardioplegischem Herzstillstand. „Myocardial Stunning“ ist von großer 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 „Stunning“ nach einem Myokardinfarkt oder nach koronararterieller Bypass-Operation 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, spielt es also eine wichtige Rolle sowohl beim akuten postischämischen Pumpversagen, als auch bei der Ausbildung der chronischen ischämischen Kardiomyopathie (Kloner et al., 1987). In den genannten klinischen Beispielen ist die präzise Diagnose „Stunning“ von großer Bedeutung, 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, da myokardiales Stunning keine Indikation für operative Revaskularisationsmassnahmen darstellt.

Obwohl über „Myocardial Stunning“ sehr viele Erkenntnisse vorliegen, ist der Pathomechanismus noch nicht definitiv geklärt. Die wesentlichen Hypothesen zur Pathogenese sind:

1. Schädigung von Zellorganellen und Enzymen durch freie Oxyradikale
2. Massiver Anstieg des freien zytosolischen Kalziums während Ischämie und Reperfusion
3. Verminderte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium

Keine dieser Theorien liefert allein eine vollständige Erklärung für die Kaskade der Ereignisse, die zur postischämischen kontraktile Dysfunktion führen. Die Hypothesen

schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern stellen vermutlich verschiedene Gesichtspunkte 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.

PARAMETER	MYOKARD- ISCHÄMIE	HIBERNATION	STUNNING
Myokardfunktion	Reduziert	Reduziert	Reduziert
Koronarblutfluß	Stark reduziert/ fehlend	Leicht- bis mittel- gradig reduziert	Normal / hoch
Myokardialer Energistoffwechsel	Zunehmend reduziert bei persistierender Ischämie	Reduziert; im steady state	Normal bis massiv gesteigert
Dauer	Minuten bis Stunden	Tage bis Wochen bis Monate	Stunden bis Tage
Outcome	Infarzierung bei persistierender schwerer Ischämie	Erholung mit Wiederherstellung des Blutflusses	Vollständige Erholung

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

1.2 Einflüsse von Xenon auf das kardiovaskuläre System

In den vierziger Jahren untersuchte Lawrence erstmals die anästhesiologischen Eigenschaften von Xenon an Mäusen (Lawrence et al., 1946). Cullen hingegen beschrieb in den fünfziger Jahren die anästhesiologischen Eigenschaften von Xenon zum ersten Mal im Menschen (Cullen et al., 1951) und legte den MAC-Wert für Menschen mit 71 Vol% fest. Nach Durchführung einer großen Patientenstudie (Lachmann et al., 1990) findet Xenon neben wissenschaftlichen Untersuchungen und auch im klinischen Alltag Anwendung.

Xenon wird von nahezu allen Autoren als ein ideales Narkosegas beschrieben. Die Anwendung von Xenon in der Anästhesie zeichnet sich durch eine große hämodynamische Stabilität des Patienten aus. Bedingt durch seinen extrem geringen Blut/Gas - Verteilungskoeffizienten von 0.14 zeigt es im Vergleich mit den anderen in der Anästhesie verwandten Inhalationsnarkotika (Lachgas 0.47, Desfluran 0.45, Sevofluran 0.65, Isofluran 1.40, Enfluran 1.80, Halothan 2.40) die schnellste Einschlaf- und Aufwachcharakteristik (Luttropp et al., 1994; Goto et al., 1997; Nakata et al., 1997). Als Edelgas hat Xenon im Gegensatz zu den konventionellen Inhalationsanästhetika keinen Einfluss auf die Ozonschicht und verursacht keine Umweltbelastung.

1.2.1 Kardiovaskuläre Effekte

Das volatile Anästhetikum Xenon führt, wie bereits erwähnt, zu deutlicher Stabilität des kardiovaskulären Systems während der Anästhesie. Die in den neunziger Jahren von Boomsma et al. durchgeführten Untersuchungen mit Xenon zeigten wenig oder keine Auswirkungen des Inhalationsanästhetikums auf Cardiac Index, arteriellen Blutdruck oder systemvaskulären Widerstand (Boomsma et al., 1990). Mehrere Autoren beschrieben jedoch eine Verlangsamung der Herzfrequenz unter Xenonanästhesie, die auch im klinischen Alltag zu beobachten ist (Burov et al., 1993; Marx et al., 1997;

Hettrick et al., 1998). Tierexperimentelle Untersuchungen an Hunden mit induzierter Kardiomyopathie (Hettrick et al., 1998), sowie Untersuchungen an Patienten, die sich einem abdominal chirurgischen Eingriff unterzogen (Luttrupp et al., 1993) zeigten, dass der Einfluss von 65 Vol% Xenon im Vergleich zu den bisher in der Anästhesie eingesetzten Inhalationsanästhetika keinen depressiven Effekt auf die linksventrikuläre myokardiale Kontraktilität hat. Die von Stowe im Jahr 2000 durchgeführten Studien an isolierten ventrikulären Kardiomyozyten ergaben, dass das volatile Anästhetikum Xenon in einer Konzentration von 80 Vol% keine messbaren Effekte auf Natriumkanäle, Kalziumkanäle vom L-Typ und einwärts gerichtete Kaliumkanäle besitzt (Stowe et al., 2000).

Detaillierte Informationen über kardiovaskuläre Effekte von Xenon unter pathophysiologischen Bedingungen, wie der myokardialen Ischämie und der Kardiomyopathie, sind sehr selten. Die von Preckel et al. durchgeführten experimentellen Untersuchungen an alpha-Chloralose anästhesierten akut instrumentierten Kaninchen zeigten, dass eine Inhalation von 70 Vol% Xenon während der frühen Reperfusionphase die Infarktgröße nach regionaler Ischämie reduziert (Preckel et al., 2000). In der zitierten Studie wurde Xenon allerdings nur während der ersten 15 Minuten der Reperfusion gegeben, während in der hier vorgestellten Arbeit Xenon sowohl in der Ischämie, als auch während der Reperfusion gegeben wurde, was dem klinischen Szenario einer intraoperativen myokardialen Ischämie ähnelt.

Basierend auf den derzeit zur Verfügung stehenden Forschungsergebnissen kann zusammenfassend festgehalten werden, dass Xenon als Inhalationsanästhetikum vor allem bei Patienten mit schweren kardialen Vorerkrankungen im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika vorteilhaft ist, da es eine ausgeprägte hämodynamische Stabilität der Patienten gewährleistet.

1.3 Hypothesen und Ziele der Untersuchung

Mit der vorgelegten experimentellen Untersuchung sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die Erholung von der postischämischen myokardialen Kontraktilitätsstörung „Myocardial Stunning“ verläuft rascher, wenn vor Induktion der Ischämie zusätzlich zu einer Basisnarkose mit Fentanyl und Midazolam 75 Vol% des volatilen Anästhetikums Xenon appliziert werden.

2. Die transmyokardiale Perfusionsverteilung wird verbessert, wenn vor Induktion der Ischämie zusätzlich zu einer Basisnarkose mit Fentanyl und Midazolam 75 Vol% des volatilen Anästhetikums Xenon appliziert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Das Versuchsmodell

2.1.1 Die Bedeutung des experimentellen Settings für die Erforschung von „Myocardial Stunning“

Die Erforschung und die Beschreibung des komplexen Phänomens „Myocardial Stunning“, erfolgte unter sehr verschiedenen experimentellen Bedingungen. Alle haben gemeinsam, dass keine irreversible Myokardschädigung induziert wird, da das Myokard nur einer zeitlich limitierten Ischämiephase ausgesetzt wird. Die pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen der einzelnen Studienmodelle weichen jedoch sehr voneinander ab, und die in einem speziellen Setting gewonnenen Aussagen dürfen nicht ohne weiteres verallgemeinert werden. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Studienmodelle hinsichtlich der jeweiligen Induktionsmechanismen des „Stunning“ klassifiziert.

Myokardiales Stunning nach einer einzelnen, komplett reversiblen ischämischen Episode

Hierbei handelt es sich um das „klassische“ Stunningmodell, in dem das Phänomen erstmals beschrieben wurde (Heyndrickx et al., 1975). Dieses Modell wird auch heute noch häufig für experimentelle Untersuchungen eingesetzt (Bolli, 1999). Eine einzelne Koronarischämie von weniger als 20 Minuten Dauer verursacht beim Hund keine Myokardnekrose (Jennings et al., 1983), wohl aber kommt es in der Reperusionsphase zu einer prolongierten Dysfunktion der myokardialen Kontraktilität (Weiner et al., 1976; Heyndrickx et al., 1978), die im wachen Hund durchschnittlich 24 Stunden anhält (Bolli et al., 1988). In der hier vorgelegten Studie wurde durch eine einzelne 10-minütige Okklusion der LAD ein „Myocardial Stunning“ in dem von der LAD perfundierten Myokardareal induziert.

Myokardiales Stunning nach multiplen, komplett reversiblen ischämischen Episoden

Wiederholte Koronarokklusionen von 2-10 Minuten Dauer bewirken eine Einschränkung der systolischen Funktion und beeinflussen die Kontraktilität des Myokards (Nicklas et al., 1985; Schroder et al., 1987; Bolli et al., 1995). In diesem Modell der repetitiven Ischämien ergibt sich eine insgesamt längere totale Ischämiezeit, die entsprechend 20 bis 60 Minuten dauert. Die mechanische Dysfunktion entwickelt sich eher graduell, und der Schweregrad der Dysfunktion ist nicht von der Kollateralperfusion während der Ischämie abhängig (Cohen et al., 1990). Zehn aufeinanderfolgende fünfminütige Koronarokklusionen führten bei Hunden zu einem partiellen Präkonditionierungseffekt der initialen gegenüber den folgenden Okklusionen. Nach der dritten Okklusion war dieser Effekt jedoch nicht mehr nachweisbar und alle zusätzlichen Ischämien verursachten eine kumulative Depression des Myokards (Bolli et al., 1995).

Myokardiales Stunning nach einer singulären, partiell irreversiblen ischämischen Episode

Ischämiephasen mit einer Dauer von 20 Minuten bis 3 Stunden bewirken beim Hund die Induktion eines subendokardialen Infarktes, wobei gleichzeitig Gewebsanteile in subepikardialen Myokardschichten vital bleiben (Jennings und Reimer, 1983). Die frühe Reperfusion in einem akuten Myokardinfarktareal bewirkt somit ein Mischbild aus infarziertem Subendocard mit irreversibler Dysfunktion und gleichzeitig einem „stunned“ Subepicard mit reversibler Dysfunktion. Die relativen Anteile beider Komponenten können sehr variieren, so dass es jederzeit zu einer Ausweitung des infarzierten Gewebes kommen kann. Eine weitere Störgröße ist außerdem die fortschreitende Umwandlung des nekrotischen Myokards in Narbengewebe.

Myokardiales Stunning nach globaler Ischämie in in-vitro Präparationen

Zur Erforschung der Myokardperfusion und -funktion erfolgen zahlreiche Experimente in vitro an isolierten Herzen in einer modifizierten Langendorff-Perfusionsapparatur. Der in diesen isolierten Organpräparationen häufig beobachtete signifikante Zelluntergang lässt die Validität der Modelle hinsichtlich „Stunning“

jedoch äußerst fragwürdig erscheinen (Bolli, 1990(a)). Andere Variablen, die als unsicher gelten, sind die verwendete Tierspezies, die myokardiale Temperatur, die Dauer der Ischämie und die Zusammensetzung des Perfusates (Qiu et al., 1993; Myers et al., 1986). In isolierten reperfundierten Herzen konnte nur unter ausgesuchten Bedingungen nach transitorischen Ischämien eine Normalisierung des Phosphokreatiningehaltes und des intrazellulären pH-Wertes erreicht werden (Ambrosio et al., 1987; Taegtmeyer et al., 1985). Es wird angenommen, dass diese metabolische Erholung des Myokards repräsentativ darauf hindeutet, dass der ischämische Insult nur subletal war. Schließlich ist kritisch zu bemerken, dass die Reversibilität der kontraktiven myokardialen Dysfunktion in isolierten Organmodellen nicht zu verifizieren ist.

Myokardiales Stunning nach globaler Ischämie während kardioplegischem Herzstillstand in vivo

Globale Ischämien führen auch bei intakten Tieren zu einer prolongierten myokardialen Kontraktilitätsstörung, selbst wenn hypotherme kardioplegische Lösungen verwendet werden (Johnson et al., 1987; Stewart et al., 1983). Die Diagnose „Myocardial Stunning“ darf auch hier, wie im zuvor beschriebenen Modell, nur unter kontrollierten Bedingungen gestellt werden.

Myokardiales Stunning nach belastungsinduzierter Ischämie

In Tiermodellen führte die belastungsinduzierte Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei gleichzeitig eingeschränktem Sauerstoffangebot durch flow-limitierende Koronarstenosen zu myokardialer Ischämie und Dysfunktion. Nachdem die Belastung eingestellt und die relative Stenose aufgehoben wurde, blieb die beobachtete Kontraktilitätsstörung bestehen (Homans et al., 1989; Homans et al., 1986). Hunde, die eine linksventrikuläre Hypertrophie hatten, bekamen trotz fehlender Koronarstenose unter Belastung sowohl eine ischämische myokardiale Dysfunktion als auch ein postischämisches myokardiales Stunning (Hittinger et al., 1990). Infolgedessen kann als Auslöser auch ein gesteigerter Sauerstoffbedarf und nicht nur ein vermindertes Sauerstoffangebot zum Stunning führen.

2.1.2 Das Modell des chronisch instrumentierten wachen Hundes

Zur Untersuchung der Myokardfunktion und -perfusion erfolgten viele experimentelle Studien *in vitro* an isolierten Herzen in einer modifizierten Langendorff-Perfusionsapparatur, an isolierten Myokardfasern, sowie in Zellstudien. In isolierten Organpräparationen gehen oft Zellen zugrunde. Die resultierenden Zellnekrosen lassen die Validität eines Modells bezüglich „Stunning“ fragwürdig erscheinen. „Myocardial Stunning“ liegt per Definition nur dann vor, wenn das betroffene myokardiale Gewebe nachweislich vital, und die Dysfunktion vollständig reversibel ist (Braunwald und Kloner, 1982). Ein wesentlicher Nachteil von isolierten Organpräparationen ist die Ausschaltung des Herzens aus dem Kreislauf, so dass die gewonnenen Ergebnisse nicht oder nur begrenzt auf einen intakten Organismus zu übertragen sind.

Beim Hund führt eine Koronarokklusion von weniger als 20 Minuten Dauer nicht zu Myokardnekrosen (Jennings et al., 1983; Kloner et al., 1983), sondern zu einer prolongierten, bis zu 24 Stunden dauernden Beeinträchtigung der regionalen kontraktile Funktion (Bolli et al., 1988). In der hier vorgelegten Studie wurde pro Versuch einmalig eine zehnminütige Okklusion der LAD bei Hunden induziert und damit das „klassische“ experimentelle Modell für myokardiales Stunning, das erstmalig in den siebziger Jahren beschrieben wurde, eingesetzt (Heyndrickx et al., 1975). Anzumerken ist, dass beim wachen Hund nach einer Koronarokklusion von 10-15 Minuten Dauer eine enge Korrelation zwischen dem Schweregrad der myokardialen Dysfunktion in der Reperfusion und dem Ausmaß der Blutflussreduktion während der vorhergehenden Ischämie besteht (Bolli et al., 1988). Ein wesentlicher Vorteil des Modells ist damit die zuverlässige Reproduzierbarkeit der Myokarddysfunktion, die es ermöglicht, auch geringe Auswirkungen verschiedener Interventionen auf Schweregrad und Zeitdauer des myokardialen Stunning zu erfassen. Eine weitere Stärke des Modells des chronisch instrumentierten wachen Hundes ist, dass Aussagen über die komplexen Interaktionen zwischen Herz, systemischem und pulmonalvaskulärem Kreislauf und den zentralen und humoralen Regulationsmechanismen getroffen werden können.

Die *in vivo* durchgeführten Studien an intakten, chronisch instrumentierten Tieren unterscheiden sich noch in anderen Punkten deutlich von akut instrumentierten Tieren. Bei akut instrumentierten Modellen sind als störende Einflussgrößen die

Anästhetikawirkungen, das akute chirurgische Trauma und der offene Hemithorax, sowie die oft beobachtete Hypothermie des Tieres zu benennen (Doursout und Chelly, 1988). Außerdem kann bei der Instrumentierung der Tiere allein durch die Manipulation an den Koronarien ein myokardiales Stunning induziert werden. Während bei einer chronischen Instrumentierung diese Einflüsse unter Beachtung stabiler Basisbedingungen ausgeschlossen werden können, machen es diese methodologischen Probleme bei Akutmodellen unmöglich, beobachtete Befunde abschließend eindeutig der experimentellen Intervention kausal zuzuordnen.

Ein weiterer positiver Aspekt, auch in Hinsicht auf den Tierschutz, ist die Tatsache, dass in einem chronischen Modell serielle Experimente durchgeführt werden können, wodurch die Zahl der Versuchstiere reduziert wird. Jedes Tier kann hier als seine eigene Kontrolle dienen, wodurch die sonst statistisch relevante Gruppenvariabilität minimiert wird. Außerdem erlaubt ein chronisches Modell auch eine Wochen bis Monate dauernde Verlaufsbeobachtung, die insbesondere im Rahmen experimentell induzierter chronisch progressiver Krankheiten oder chronischer pharmakologischer Behandlungen von großer Bedeutung ist.

Die wesentlichen Nachteile der chronischen Instrumentierung bestehen in einem irreversiblen Informationsverlust bei Ausfall implantierter Messsonden und Katheter, sowie in dem hohen zeitlichen und personellen Aufwand.

Für Hunde (Foxhunds) ist das Modell der chronischen Instrumentierung zur Messung hämodynamischer Parameter besonders geeignet, weil es für diese Tierart sehr weit entwickelt und validiert ist. Aufgrund der umfangreichen chirurgischen Instrumentierung ist ein Grosstiermodell unerlässlich. Gerade beim Hund sind funktionelle Untersuchungen mit hoher Validität zu erheben, da bei dieser Tierart, im Unterschied z.B. zum Schwein, eine ausgeprägte ischämieinduzierte Tachykardie fehlt. Darüber hinaus sind Hunde besonders gut für das Experiment zu trainieren, indem man sie täglich für einige Zeit in den Käfig bringt und an das System anschließt, mit dem auch später die Messungen durchgeführt werden. Hierdurch wird erreicht, dass die Hunde ohne Sedativa während der eigentlichen Experimente ruhig liegen. Dies erhöht die Qualität der erhobenen Daten, denn Sedativa und Anästhetika beeinflussen bei Tierexperimenten nicht nur direkt das kardiovaskuläre System, sondern modulieren jede Reaktion des Organismus auf eine Intervention (Vatner et al., 1971).

2.1.3 Begründung für die Anzahl der erforderlichen Versuchstiere

Die vorgelegte Studie analysiert die Einflüsse von Xenon auf die Erholung von myokardialem „Stunning“ im chronisch instrumentierten Hund. Die Anzahl der erforderlichen Versuchstiere ist im Vergleich zu akuten Tierversuchsmodellen gering. Dies lässt sich dadurch begründen, dass die Tiere nach der unmittelbaren postoperativen Erholung über mehrere Wochen in sehr gutem klinischen Zustand bleiben, so dass mehrere Versuche mit ausreichend langen Zeitintervallen zwischen den Experimenten im gleichen Tier durchgeführt werden können. Dennoch sollte darauf geachtet werden, dass pro Tier möglichst nur zwei regionale Myokardischämien induziert werden. Andererseits kommt es zur Entwicklung einer Koronarkollateralisation, die als Störvariable gesehen wird, weil das Ausmaß des kollateralen Blutflusses während der regionalen Ischämie eine große Rolle für Schweregrad und Dauer des myokardialen Stunning während der Reperfusion spielt (Bolli et al., 1988; Bolli 1990(a)).

Bei dem Modell des chronisch instrumentierten Hundes muss man von einer Ausfallquote von bis zu 10 Prozent ausgehen. Dies ist u.a. durch technische Defekte, durch die Zerstörung von Leitungen durch die wachen Tiere, sowie durch Infektionen zu erklären. Eine Poweranalyse zeigt, dass 10 auswertbare Tiere erforderlich sind, um statistisch aussagekräftige Daten zu erhalten.

2.1.4 Operative Instrumentierung

Für die Experimente wurden Hunde (Foxhounds) beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 11 und 14 Monaten und mit einem Körpergewicht von 23 bis 25 kg verwendet.

Nach einer ausreichend langen Nüchternzeit von mindestens zehn Stunden wurden die Tiere unmittelbar vor der Einleitung mit 5mg/kg Ketamin (Ketanest S[®], Parke-Davis GmbH, Berlin, Deutschland) und 1mg/kg Piritramid (Dipidolor[®], JANSSEN Pharmaceutica N. V., Beerse, Belgien) intramuskulär prämediziert. Danach wurde eine periphere 18 Gauge Venenverweilkanüle (Insyte-Wm[®], Becton Dickinson Vascular Access, Utah, USA) in der Vena Saphena platziert, über die die intravenöse Narkoseeinleitung mit 5mg/kg Propofol (Disoprivan 1%[®], Astra Zeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und 0,4 mg Fentanyl (Fentanyl-Janssen 0,5 mg[®], JANSSEN Pharmaceutica N. V., Beerse, Belgien) erfolgte. Nach endotrachealer Intubation wurde die Anästhesie mit dem gasförmigen Anästhetikum Isofluran (Forene[®], Abbott GmbH, Wiesbaden) in einem Luft/Sauerstoffgemisch mit einer F_iO₂ von 0,4 fortgeführt. Die Beatmung wurde mit einem Respirator (AV1, Dräger, Deutschland) im halbgeschlossenen System aufrechterhalten, wobei ein p_aCO₂ von 35-45 mmHg und p_aO₂ von 90-120 mmHg angestrebt wurden. Die Herzfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung wurden während der gesamten Operationsdauer mit einem Pulsoxymeter (Nellcor[®] N-180, Nelicor GmbH Idstein, Deutschland) überwacht. Um eine ausreichende Analgesie sicherzustellen, wurde Fentanyl wiederholt bedarfsadaptiert intravenös appliziert. Intraoperativ wurden 10ml/kg isotonische Kochsalzlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) oder Ringerlaktat (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) zur Flüssigkeitssubstitution infundiert. Um eine Normothermie bei dem jeweiligen Tier aufrechtzuerhalten, wurde auf den Operationstisch eine Heizmatte aufgelegt. Die Temperatur der Tiere wurde perioperativ mit einer rektalen Temperatursonde überwacht. Nach korrekter Lagerung, lokaler Fellentfernung, Hautdesinfektion und steriler Abdeckung des Operationsfeldes wurde eine linksseitige Thorakotomie im 5. Interkostalraum durchgeführt. Es wurde die Aorta descendens aufgesucht, und über eine Stichinzision wurde ein flüssigkeitsgefüllter 18-Gauge Tygon[®]-Katheter (Norton Performance Plastics, Arkon,

Ohio, USA) zur intraaortalen Blutdruckmessung und zur Entnahme von arteriellen Blutproben implantiert. Danach wurde das Perikard Y-förmig eröffnet und an den Wundrändern befestigt, um die Sicht zu verbessern. Ein mit einem miniaturisierten Druckaufnehmer an der Spitze versehener LVP-Katheter (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) wurde über die Ventrikelspitze in den linken Ventrikel eingeführt und gegen mögliche Luxationen fixiert. Durch den LVP-Katheter ist es möglich, den linksventrikulären Druck (LVP) und dessen erste Ableitung nach der Zeit (LVdp/dt) zu messen. Nach Freilegung der Koronararterien aus perivaskulärem Fett- und Bindegewebe wurde um den Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra (Left anterior descending artery, LAD) eine 20 MHz gepulste Dopplerflusssonde (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) angelegt. Proximal der Dopplerflusssonde wurde die LAD mit zwei pneumatischen Ballonokkludern (dimed medical engineering s.a., Antwerpen, Belgien) umschlungen, die nach Insufflation eine reversible Ischämie in dem von der LAD perfundierten Myokardbezirk erlauben. Auf das Epikard des Versorgungsgebietes der LAD wurden zwei 10 MHz Dopplerkristalle (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) genäht, um die fraktionelle myokardiale Wanddicke (WTF) zu messen. Als letzter Schritt der Instrumentierung wurde ein weiterer flüssigkeitsgefüllter 18-Gauge Tygon-Katheter in den linken Vorhof im Bereich des linken Herzohres implantiert. Dieser erlaubt die Messung des intraatrialen Drucks und die Applikation von Mikrosphären. Nach Überprüfung aller eingebrachten Messsonden und Katheter erfolgte der Verschluss des Perikards. Ein Katheter wurde in die linke Pleurahöhle eingelegt, um das Wundsekret zu drainieren. Alle Katheterverlängerungen und Messkabel wurden subkutan zwischen die Schulterblätter der Tiere getunnelt, nach außen geleitet und in der Haut fixiert. Bevor der schichtweise Verschluss des Thorax erfolgte, wurde zur Interkostalblockade auf Höhe der Interkostalräume 4-6 0,125% Bupivacain (Carbostesin[®], Astra GmbH, Wedel, Deutschland) injiziert. Nach Abschluss der Instrumentierung wurde die Wunde mit Betaisodona[®]-Salbe (Povidon-Iod, Mundipharma GmbH, Limburg, Deutschland) bestrichen, und die Hunde wurden mit einer Textiljacke verbunden, um Beschädigungen der Instrumente und Katheter zu verhindern. Nach Ausleitung der Narkose wurde das Tier in einen speziellen Käfig gebracht, sobald es seine Vitalfunktionen stabil aufrechterhielt.

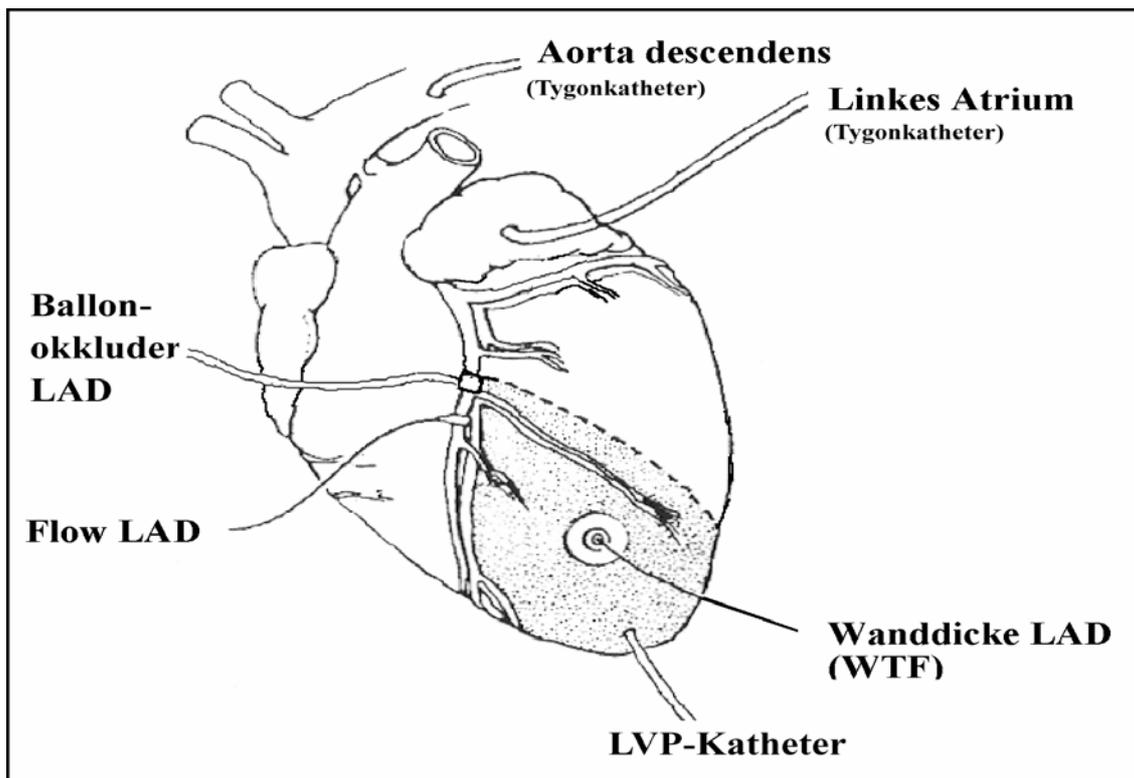


Abbildung 1: Schematische Darstellung der kardialen Instrumentierung.

Die grau unterlegte Fläche bezeichnet den Myokardbezirk, der durch Insufflation des Ballonokkluders reversibel ischämisch wird.

- Tygonkatheter in der Aorta descendens zur intraaortalen Blutdruckmessung und zur Entnahme von arteriellen Blutproben.
- Tygonkatheter im linken Atrium zur Messung des intraatrialen Drucks und zur Applikation von Mikrosphären.
- LVP-Katheter zur Bestimmung des linksventrikulären Drucks und der LV(dP/dt).
- Flow-Dopplerkristall zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD.
- Epikardiales Dopplerkristall zur Bestimmung der fraktionellen myokardialen Wanddicke (WT).
- Pneumatischer Ballonokkluder um die LAD zur Induktion einer reversiblen Ischämie im LAD-Gebiet.

2.1.5 Pflege und medizinische Versorgung der Tiere nach der Instrumentierung

An den operativen Eingriff schloss sich eine mindestens zehntägige Erholungsphase an. Alle Tiere wurden am Operationstag und am ersten postoperativen Tag engmaschig, ca. 2-3 stündlich, sowie vom zweiten bis vierten postoperativen Tag ca. 6-8 stündlich, visitiert.

Im Rahmen der antimikrobiellen Chemoprophylaxe bekamen alle Tiere perioperativ und bis zum 3. postoperativen Tag 2g Ceftriaxon i.v. (Rocephin[®], Hoffmann-La Roche AG, Grenach-Wyhlen, Deutschland).

Die postoperative Schmerztherapie war ein wichtiger Aspekt der medizinischen Versorgung der Tiere nach der Instrumentierung. Zur Schmerzreduktion wurden die Tiere je nach individuellem Bedarf mit wiederholten intramuskulären Injektionen von Piritramid versorgt.

Bei der täglichen Pflege der Tiere wurden der intraaortale und linksatriale Katheter mit heparinierter 0,9% NaCl-Lösung gespült, die Wunden gereinigt und desinfiziert, sowie der Schutzverband erneuert. Damit sich die Tiere an die experimentellen Bedingungen gewöhnten, wurden sie bei diesem Anlass für einige Zeit in einen speziellen Käfig gebracht, an das Messsystem angeschlossen und geschult ruhig zu liegen.

2.2 Messmethoden

2.2.1 Implantierte Katheter und Messsonden

Bei der Auswahl der verwendeten Katheter und Messsonden wurde darauf geachtet, dass sie eine lange in-vivo Haltbarkeit, stabile Ausgabesignale, geringes Gewicht und eine hohe Biokompatibilität besitzen.

Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der LAD

Die koronare Blutflussgeschwindigkeit wurde mit einem um die LAD geschlungenen 20 MHz gepulsten Dopplerkristall gemessen. Diese Technik stellt eine indirekte Blutflussbestimmungsmethode dar, es besteht aber eine direkte Korrelation zwischen der per Doppler gemessenen Frequenzablenkung und dem Blutfluss (Hartley et al., 1978). In diesem Verfahren wird der tatsächliche Blutfluss bei bekanntem Durchmesser der Dopplerflusssonde aus der gemessenen Frequenzablenkung ermittelt. Die Technik der gepulsten Dopplermessung hat gegenüber der elektromagnetischen Blutflussmessung den Vorteil des geringeren Gewichtes der Implantate und eines stabilen intrinsischen Nullsignals. Bei einer elektromagnetischen Messung dagegen ist eine Nullkalibrierung mit Koronarokklusion obligatorisch, die für das beschriebene Modell einen beträchtlichen Störfaktor darstellen würde.

Messung des linksventrikulären Drucks

Damit die systolische und die diastolische Myokardfunktion bei der durchgeführten Untersuchung beurteilt werden konnten, wurde der linksventrikuläre Druck (LVP) kontinuierlich über einem Druckwandler (sog. „Pressure-Microtransducer“) gemessen. Vor jedem Experiment erfolgte zur Ergänzung der in-vivo Kalibrierung (Smet et al., 1979) eine „Kreuzkalibrierung“ gegen den aortalen und den linksatrialen Druck.

Messung der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit

Die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (LVdp/dt) wurde durch elektronische Differenzierung des linksventrikulären Drucksignals (LVP-Signal) ermittelt (Gould Inc., Cleveland, Ohio, USA).

Messung des intraaortalen und linksatrialen Drucks

Der Druck in der Aorta descendens (MAP) und der Druck in dem linken Atrium (LAP) wurden über flüssigkeitsgefüllte 18 Gauge Tygon[®]-Katheter gemessen. Nach Konnektion der Katheter mit sterilen Einmaltransducersystemen (Becton Dickinson Critical Care Systems, Utah, USA) erfolgte vor jedem Experiment der Nullabgleich.

Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke

Die dopplersonographische Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke wird in einem gesonderten Kapitel (Abschnitt 2.2.2) dargestellt.

Das Flowsignal der LAD, die verschiedenen Drucksignale, sowie die Wanddickensignale wurden über ein Sechs-Kanal-Dopplersystem (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) erfasst und zusammen mit der LVdp/dt und der Herzfrequenz durch ein speziell entwickeltes Softwareprogramm für die spätere Datenverarbeitung gespeichert.

2.2.2 Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke

Die regionale myokardiale Kontraktilität ist eine Funktion der lokalen Wandspannung und der dreidimensionalen Deformation des Myokardbezirkes über die Zeit (Waldman et al., 1985). Infolgedessen ist die Bestimmung der dynamischen regionalen kontraktilen Funktion unter experimentellen Bedingungen schwierig und komplex. In der Praxis werden zur regionalen Kontraktilitätsbestimmung häufig Messungen eindimensionaler Deformation verwendet, wie z.B. die myokardiale Segmentverkürzung (Theroux et al., 1976) oder die Wandverdickung (Sasayama et al., 1974). Die beiden Parameter stehen nach dem Gesetz der Massenerhaltung in Zusammenhang. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass die Aussagekraft der Segmentverkürzung entscheidend von der relativen Ausrichtung der Messinstrumente zu den lokalen Myokardfasern abhängig ist.

Um die linksventrikuläre Wanddicke zu messen, wurde in den durchgeführten Experimenten das technische Prinzip des gepulsten Dopplers angewandt. Diese Methode wurde erstmals von Hartley und Mitarbeitern 1983 beschrieben (Hartley et al., 1983) und ist seitdem in mehreren Spezies unter verschiedenen 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 senkrechte Ausrichtung des Dopplerkristalls zur epikardialen Oberfläche ist hierbei sehr wichtig. Die Implantation verursacht nur ein minimales chirurgisches Trauma und die Signaltransmission bleibt über längere Zeit stabil. Gegenüber der konventionellen Wanddickenmessung mittels Transitzeitmethode entfällt die transmyokardiale Platzierung eines zusätzlichen Empfängerkristalls. Vor allem eine korrekte Ausrichtung der Transitzeitsensoren ist wesentlich schwieriger und bleibt nicht über längere Zeit konstant.

Bei dem in dieser Studie eingesetzten Verfahren wird die Bewegungsgeschwindigkeit verschiedener Myokardschichten, die sich in definierter Entfernung von der epikardialen Oberfläche vor und zurück durch ein sog. „Probenvolumen“ bewegen, integriert (Hartley et al., 1983). Das Aufzeichnungsgerät wird vor der eigentlichen Messung in folgender Weise geeicht. Das Probenvolumen

wird in Schritten von $2\mu\text{s}$ (=1,5mm) vom epikardialen Transmitter nach endokardial bewegt. Das Eintreten des Probenvolumens in das Ventrikelcavum und der Kontakt mit strömenden Blutzellen werden durch eine plötzliche Änderung der Signalqualität mit Auftreten eines hochfrequenten Tones erkennbar. Das Probenvolumen wird dann um 1,5 mm nach epikardial zurück verlagert, so dass kein hochfrequentes Flussgeräusch mehr erscheint. In dieser Probentiefe werden die Veränderungen der transmuralen myokardialen Wanddicke am besten widergespiegelt.

Die fraktionelle Wanddicke (WTF) wird nach folgender Formel berechnet:

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

SE : systolische Exkursion der Myokardwand in mm

D: Tiefe des Probenvolumens in mm

Als Beginn der Systole wird der Beginn des schnellen Anstiegs des LVP und als Ende der Zeitpunkt 20 ms vor dem Tiefpunkt der $LVdp/dt$ angenommen.

Zur Bestimmung der Veränderungen der myokardialen Wanddicke und der Wandbewegungsgeschwindigkeit während der Systole und der Diastole wurden computergestützte Analysen der aufgezeichneten Wellensignale durchgeführt.

Die entscheidende Einschränkung des dargestellten Verfahrens liegt darin, dass die absolute Wanddicke ohne gleichzeitige Durchführung eines M-Mode-Echokardiogramms nicht bestimmt werden kann.

2.2.3 Messung der regionalen myokardialen Perfusion

Das Verfahren der markierten Mikrosphären wurde zum ersten Mal von Rudolph und Heymann beschrieben. Sie verwendeten radioaktiv markierte Mikrosphären zur Untersuchung der fetalen Zirkulation in Utero (Rudolph und Heymann, 1967). Die Methode wurde 1969 von Domenech zur Bestimmung der regionalen myokardialen Perfusion validiert (Domenech et al. 1969). Die Messungen beruhen auf dem Prinzip der Indikatordilution (Heymann et al., 1977).

Bevor die Mikrosphären injiziert werden können, müssen sie zunächst aufgeschüttelt und danach durch ein Ultraschallbad im Injektionsvolumen verteilt werden. Durch diese Vorgehensweise wird eine homogene Verteilung der Mikrosphären im Koronarblut gewährleistet. Über das linke Atrium werden die Mikrosphären in den arteriellen Schenkel des Körperkreislaufs injiziert und wie die Erythrozyten mit dem Blutstrom in die Organe verteilt. Aufgrund ihrer Größe und mangelnden Verformbarkeit werden die injizierten Mikrosphären bei ihrer ersten Kreislaufpassage im Kapillarnetz aller Organe abgefangen. In den einzelnen Organen und Geweben ist die Menge der Mikrosphären direkt proportional zum jeweiligen Organblutfluss. Zur ex-vivo Bestimmung des Blutflusses ist die gleichzeitige Entnahme einer Referenzblutprobe unerlässlich. Diese erfolgt parallel zur Injektion der Mikrosphären mit definierter Geschwindigkeit.

Nach der folgenden Formel lässt sich der Blutfluss zu den einzelnen Organen berechnen:

$$\text{Organblutfluss} = \frac{\text{Mikrosphärenkonzentration im Organ} \cdot \text{Referenzfluss}}{\text{Mikrosphärenkonzentration in der Referenzprobe}}$$

In dem hier beschriebenen Experiment wurden fluoreszierende Mikrosphären verwendet (NuFLOW microspheres, Interactive Medical Technologies (IMT), Ltd.,

Irvine, Kalifornien, USA). Es handelt sich um Polystyrenpartikel mit einem Durchmesser von 15 μm , die komplett im Kapillarnetz abgefangen werden und bis zur späteren Messung dort liegen bleiben (Consigny et al., 1982). Hervorzuheben ist, dass 15 μm messende Mikrosphären auch zur Erfassung von Kollateralflüssen geeignet sind (Cohen, 1978). Die Technik fluoreszierender Mikrosphären zur Erfassung der Organperfusion wurde bereits in zahlreichen Studien validiert (Glenny et al., 1993; Austin et al., 1993).

In unseren Versuchen wurden pro Injektionszeitpunkt neun Millionen fluoreszierende Mikrosphären einer definierten Farbe in einem Volumen von 1,8 ml über eine Minute über den linksatrialen 18 Gauge Tygon[®]-Katheter injiziert. Die langsame Injektion garantiert eine gute Vermischung der Mikrosphären mit dem koronaren Blutstrom. Parallel dazu wurde zur Gewinnung einer Referenz-Blutprobe mit einer definierten Geschwindigkeit von 6,6 ml/min über drei Minuten Blut über den intraaortal liegenden 18 Gauge Tygon[®]-Katheter aspiriert (Harvard Apparatus Pump 22, South Natick, Massachusetts, USA). Mit der Aspiration wurde 10 Sekunden vor Mikrosphärenapplikation begonnen und sie wurde noch für 2 Minuten nach Ende der Mikrosphärengabe fortgesetzt. Die Injektion dieser Menge von Mikrosphären verursachte keine Veränderungen des myokardialen Blutflusses, was sich in der unveränderten koronaren Hämodynamik widerspiegelt. Ferner resultierte keine Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

Durch die Verwendung von sechs verschiedenen Mikrosphärenfarbtypen konnte die Organperfusion in jedem Tier unter sechs unterschiedlichen experimentellen Bedingungen erforscht werden.

Die Zeitpunkte der Mikrosphärenapplikation waren:

a) Kontrolle – Versuch ohne Xenon:

1. Ausgangswerte unter Fentanyl-Midazolam Basisanästhesie
2. In der 3. Minute der Ischämie unter Fentanyl-Midazolam Basisanästhesie
3. Nach der 3. Minute der Reperfusion unter Fentanyl-Midazolam Basisanästhesie

b) Intervention – Versuch mit 75 Vol% Xenon:

1. Ausgangswerte unter Fentanyl-Midazolam-Xenonanästhesie
2. In der 3. Minute der Ischämie unter Fentanyl-Midazolam-Xenonanästhesie
3. Nach der 3. Minute der Reperfusionphase unter Fentanyl-Midazolam Xenonanästhesie

2.2.4 Entnahme der myokardialen Gewebeproben

Am Ende der erforderlichen Beobachtungszeit wurde bei den Tieren, wie unter 2.1.4 beschrieben, eine Allgemeinanästhesie intravenös eingeleitet, und die Tiere wurden durch die intravenöse Infusion hochprozentiger Kaliumchloridlösung (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) getötet.

Nach einer Thorakotomie wurde das Herz aus dem Situs entfernt und nicht-muskuläre Strukturen wie epikardiales Fett und Gefäße, sowie Chordae Tendineae entfernt. Geachtet wurde auf makroskopische Anzeichen einer Myokardinfarzierung, damit nur Tiere ohne Infarkt in die Auswertung aufgenommen wurden.

Nachfolgend wurden die Mikrometerkristalle aufgesucht und ihre korrekte Lage überprüft. In unmittelbarer Nähe der Kristalle wurden transmurale Biopsien von 1-2 g entnommen, die weiter in die endokardiale und die epikardiale Myokardschicht unterteilt wurden. Es wurden auch Proben aus nichtischämischen Arealen, wie den beiden Atrien, dem rechten Ventrikel sowie dem RCX-perfundierten Myokardareal entnommen, die gleichzeitig als Kontrolle dienten. Die Gewebeproben, sowie die Referenzblutproben, wurden zur weiteren Aufbereitung und Analyse an ein externes Labor (Interactive Medical Technologies, Ltd., Irvine, Kalifornien, USA) geschickt. Die Extraktion und die Messung der Mikrosphären in den Proben wurden mittels Durchflusszytometer - Analyse durchgeführt.

Bei jedem Herz ging man davon aus, dass die induzierte Ischämie schwer genug war, wenn in den Gewebeproben des LAD-perfundierten Myokardareals während der Ischämie ein RMBF von unter 25% der entsprechenden nicht-ischämischen präanästhesiologischen RMBF-Ausgangswerte gemessen wurde. In dieser Studie musste keines der Tiere wegen unzureichender Induktion einer myokardialen Ischämie ausgeschlossen werden.

Das endo- zu epikardiale RMBF-Verhältnis wurde für das LAD- und RCX-perfundierte Myokard kalkuliert.

2.2.5 Messung der Katecholamine

Zur Bestimmung der Plasmaspiegel der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden zu folgenden Zeitpunkten arterielle Blutproben aus dem intraaortal liegenden 18 Gauge Tygon[®]-Katheter entnommen:

a) Kontrolle – Versuch ohne Xenon:

1. Unter Ausgangsbedingungen vor Narkoseeinleitung
2. 30 Minuten nach Induktion der Narkose unter Steady-State Anästhesie mit Fentanyl und Midazolam
3. Während der Ischämie
4. Nach 1, 5, 15, 30, 60, 180 Minuten Reperfusion

b) Intervention – Versuch mit 75 Vol% Xenon:

1. Unter Ausgangsbedingungen vor Narkoseeinleitung
2. 30 Minuten nach Induktion der Narkose unter Steady-State Anästhesie mit Fentanyl, Midazolam und 75 Vol% Xenon
3. Während der Ischämie
4. Nach 1, 5, 15, 30, 60, 180 Minuten Reperfusion

Es wurden 5 ml Blut in vorgekühlte Polystyren Sammelröhrchen abgenommen, welche EGTA und GSH enthielten (KABE Labortechnik, Nümbrecht-Elsenroth, Deutschland). Die Proben wurden bei 3000 rpm für 20 Minuten bei 4° C zentrifugiert, das Plasma sofort abpipettiert und bei -70 °C bis zur Analyse gelagert. Die Katecholaminplasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin wurden mittels HPLC- (High Performance Liquid Chromatography) Technik bestimmt (Chromsystems, München, Deutschland). Dieses Verfahren der Katecholaminbestimmung wurde bereits ausführlich von Maycock und Frayn beschrieben (Maycock und Frayn, 1987).

Das untere Detektionslimit lag bei 10 pg/ml pro Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin.

Der intra-assay und inter-assay Variationskoeffizient lagen bei 5,4%, respektive 10,6% für Adrenalin und bei 5,8%, respektive 9,4% für Noradrenalin.

2.3 Eingesetzte Substanz – Xenon

2.3.1 Allgemeines

Das Edelgas Xenon wurde im Jahr 1898 von Ramsay und Travers als Restsubstanz bei der Spaltung von Luft entdeckt (Schwinn et al., 1994). Die griechische Übersetzung von „Xenon“ heißt „der Fremde“. Zusammen mit Helium, Neon, Argon, Krypton und Radon bildet Xenon die chemische Gruppe der „Inertgase“, die 1962 in „Edelgase“ umbenannt wurden.

Bei Xenon handelt es sich um ein einatomiges, farb-, geruch- und geschmackloses Edelgas. Es trägt die Nummer 54 des chemischen Periodensystems und besitzt ein Molekulargewicht von 131,29. Gegenwärtig sind neun stabile Isotope und mehrere künstliche Isotope bekannt. Der Schmelzpunkt von Xenon liegt bei $-111,7^{\circ}$ Celsius und der Siedepunkt bei $-107,1^{\circ}$ Celsius. Die chemische Dichte ist ca. fünffach höher als die von Luft, sowie 3,4-mal höher als die von Lachgas. Als Edelgas ist Xenon nicht brennbar und deshalb besteht keine Explosionsgefahr. Sein Öl/Wasser-Löslichkeitskoeffizient liegt bei 20 und ist damit der höchste aller Edelgase. Als schwerstes stabiles Gas der chemischen Edelgasgruppe besitzt Xenon als einziges Edelgas anästhetische Eigenschaften (Lide et al., 1990). Xenon entwickelt in einer Konzentration zwischen 70 bis 80 Vol% seine stärkste narkotische Potenz und volle anästhetische Wirkung bereits unter normobaren Bedingungen (Baum J., 1997).

Das Edelgas Xenon ist in der Atmosphäre mit einer Konzentration von 0,0000087% äußerst gering vorhanden. Der Gesamtgehalt an Xenon in der Atmosphäre wird auf rund 400 Millionen Tonnen geschätzt. (Baum J., 1997).

Xenon wird derzeit in der Lampen-, Elektronik-, und Laserindustrie, im Rahmen von Raumfahrtprojekten, sowie in Röntgenröhren eingesetzt. In der Medizin wird Xenon in Einzelfällen in der Anästhesiologie als Inhalationsnarkotikum verwendet. Routinemäßig ist dagegen sein Einsatz in der Nuklearmedizin als stabiles Gas $^{131}\text{Xenon}$ zur Darstellung der intrapulmonalen Gasverteilung oder als intravenös appliziertes radioaktives Isotop $^{133}\text{Xenon}$ für die Untersuchung der Perfusion von Gehirn, Muskeln, Haut und anderen Organen.

2.3.2 Anästhesieführung und Xenonverbrauch während der Narkose

Seit Entwicklung eines vollständig geschlossenen Narkosesystems erscheint die Xenonanästhesie auch aus wirtschaftlicher Sicht interessant. In einem vollständig geschlossenen Anästhesiesystem werden alle Gaskonzentrationen inspiratorisch und expiratorisch gemessen und nur der tatsächliche Gasverbrauch durch Frischgas, respektive Anästhetika ersetzt. Es resultiert ein extrem niedriger Xenonverbrauch während der Anästhesie. Daher ist aus ökonomischer Sicht für eine Xenonanästhesie eine Low-Flow- oder Minimal-Flow-Anästhesie nicht ausreichend, sondern die Verwendung eines geschlossenen Kreissystems unabdingbar. Durch Anwendung geeigneter Recyclingverfahren lassen sich bis zu 90 % des applizierten Gases nach einer Anästhesie „rückgewinnen“. Aufgrund hoher Kosten ist die Produktion von Xenon weltweit gering, weswegen die Verfügbarkeit des Edelgases auch nur begrenzt ist. Recyclingverfahren für Xenon nach einer Narkose sind zur Zeit noch in Entwicklung, haben aber für die Zukunft eine große Bedeutung.

2.3.3 Zentrale Wirkungen von Xenon

Die in den fünfziger Jahren durch Pittenger an Rhesusaffen durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass eine Applikation von Xenon mit einem Partialdruck über dem Atmosphärendruck zu einem Atemstillstand der Tiere führte (Pittenger et al., 1955). Im Unterschied zu anderen Inhalationsgasen, die in niedrigen Konzentrationen eine Erhöhung der Atemfrequenz mit konsekutivem Abfall des Atemzug- und Atemminutenvolumens bewirken, führt die Inhalation einer niedrigen Xenonkonzentration zur Reduktion der Atemfrequenz mit kompensatorischem Anstieg des Atemzugvolumens bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen (Winkler et al., 1985; Winkler et al., 1987). Neue Untersuchungen weisen darauf hin, dass Xenon als Antagonist des Glutamats am N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor wirkt. Hierdurch ist die größere analgetische Potenz von Xenon im Vergleich mit den anderen Inhalationsanästhetika zu erklären. Die starke analgetische Potenz von Xenon wurde unter anderem in einer randomisierten Studie an 40 Patienten, die sich einer Operation in Xenonnarkose (70 Vol% Xenon und 30 Vol% Sauerstoff) oder in Lachgasnarkose (70 Vol% Lachgas und 30 Vol% Sauerstoff) unterzogen, untersucht. Der zusätzliche Verbrauch von Fentanyl war in der Lachgasgruppe fünfmal höher als in der Xenongruppe (Lachmann et al., 1990). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Nakata und Glass, die feststellten, dass die für eine adäquate Analgesie erforderliche Plasmakonzentration von Fentanyl unter Xenonanästhesie deutlich geringer war als unter Lachgas (Nakata et al., 2000; Glass et al., 1993). Die Vermittlung der hypnotischen Wirkung von Xenon konnte noch nicht eindeutig geklärt werden (de Sousa et al., 2000; Franks et al., 1998). Ungeklärt ist etwa ob, und wenn auf welche Weise, Xenon am Gamma-aminobuttersäure Typ-A-Rezeptor ($GABA_A$ -Rezeptor) wirkt.

2.3.4 Zerebraler Blutfluss und intrakranieller Druck unter Xenonanästhesie

Radioaktiv markiertes Xenon wird seit Jahren von Radiologen und Nuklearmedizinern in der Klinik routinemäßig als Diagnostikum intravenös, intraarteriell oder per inhalationem zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses eingesetzt. Das Edelgas wird bei Patienten mit Zustand nach Apoplex, Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirntrauma, Multipler Sklerose und Gehirntumoren sowohl als Isotop ($^{133}\text{Xenon}$), als auch stabiles Gas ($^{131}\text{Xenon}$) in niedrigen Konzentrationen und über verschiedene Zeiträume verwendet. Tierexperimentelle Studien an wachen Affen haben gezeigt, dass es bei der Bestimmung des zerebralen Blutflusses abhängig von der inhalativen Xenonkonzentration sowohl zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses (12 % Reduktion bei der Anwendung von 33 Vol% Xenon), als auch zu einer Steigerung (50 % Anstieg bei der Anwendung von 80 Vol% Xenon) kommen kann (Yao et al., 1992).

Demgegenüber zeigten klinisch durchgeführte experimentelle Untersuchungen mit 33 Vol% Xenon an freiwilligen Probanden (Hartmann et al., 1991), sowie bei Patienten mit akutem Schädel-Hirntrauma (Plougmann et al., 1994), einen Anstieg des zerebralen Blutflusses. Luttrupp wies mittels transkranieller Doppler-Sonographie ebenfalls an Patienten einen Anstieg des zerebralen Blutflusses unter 65 Vol% Xenon nach (Luttrupp et al., 1993).

Bei Patienten mit akutem Schädel-Hirntrauma zeigten Darby und Mitarbeiter keine Beeinflussung des zerebralen Perfusionsdrucks unter 33 Vol% Xenoninhalationsanästhesie (Darby et al., 1989). Im Gegensatz dazu beobachteten Plougmann et al. in einem anderen Patientenkollektiv mit akutem Schädel-Hirntrauma eine Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks (Plougmann et al., 1994).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Xenon in anästhetisch wirksamen Konzentrationen zu einer Erhöhung des intrazerebralen Blutflusses führt und gegebenenfalls auch den zerebralen Perfusionsdruck vermindert. Xenon sollte daher bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, sowie bei Patienten mit intrakraniellen Perfusionsstörungen nur sehr kritisch angewendet werden, solange keine neueren Untersuchungen vorliegen.

2.3.5 Effekte von Xenon auf den Respirationstrakt

Atemmechanik

Das Edelgas Xenon besitzt eine 3,4-mal höhere Dichte und doppelt so hohe Viskosität wie Lachgas. Man muß daher in Abhängigkeit vom Beatmungsmodus mit einem Anstieg des Atemwegswiderstandes während einer Xenonanästhesie mit höheren Gaskonzentrationen rechnen. Dies belegen die von Zhang durchgeführten Untersuchungen des Atemwegswiderstandes intubierter Hunde mit bzw. ohne Metacholin induzierte Bronchokonstriktion unter Xenon-Sauerstoff- respektive Lachgas-Sauerstoff-Anästhesie. Hervorzuheben ist, dass die untersuchten Blutgasparameter, wie p_{aO_2} und p_{aCO_2} , sowie die ventilatorischen Spitzendrucke während der ganzen Versuchsdauer unverändert blieben (Zhang et al., 1995). Im Vergleich zu der Arbeit von Zhang konnte Calzia in ähnlich angelegten experimentellen Studien keine signifikante Veränderung des Atemwegswiderstandes unter einer Xenonanästhesie nachweisen (Calzia et al., 1998; Calzia et al., 1999).

Die an vierzig Patienten durchgeführten Untersuchungen der Atemwegsdruckparameter unter Xenon-Sauerstoff-, respektive Lachgas-Sauerstoff-Anästhesie ergaben in beiden Gruppen eine tendentielle Erhöhung des Atemwegswiderstandes im Vergleich zu den präanästhesiologischen Ausgangswerten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass bei acht Patienten der Lachgasgruppe ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 92 % beobachtet wurde, während es bei keinem der Patienten der Xenongruppe zu einem Sättigungsabfall kam (Lachmann et al., 1990).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der unter Xenon-Anästhesie auftretende Anstieg des Atemwegswiderstandes keinen Einfluss auf den Gasaustausch hat.

Diffusionshypoxie (Finkeffekt)

Der Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im Blut nach Beendigung der inhalativen Applikation eines Gasgemisches und nachfolgendem Atmen von Raumluft wird „Diffusionshypoxie“ oder „Finkeffekt“ genannt. Das Phänomen der Diffusionshypoxie tritt z.B. in der Anästhesie nach Verwendung von Lachgas-Sauerstoffgemischen auf. Die Löslichkeit ist eine Hauptdeterminante bei der Diffusion eines Gases in ein Gewebe. Da Xenon eine hervorragende Löslichkeit besitzt, kann es auch hier zu einer Diffusionshypoxie kommen, wenn am Ende der Xenonanästhesie nicht mit 100 % Sauerstoff beatmet wird. Stahl et al. untersuchten die Eliminationsphasen von Xenon gegenüber Lachgas-Anästhesien im Schwein. In diesen tierexperimentellen Versuchen konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer Diffusionshypoxie unter Xenon möglich, aber weniger wahrscheinlich ist als unter Verwendung von Lachgas (Stahl et al. 1998). Eine potentielle Erklärung hierfür ist die gegenüber Lachgas geringere Löslichkeit von Xenon in Flüssigkeiten und die Tatsache, dass Xenon trotz seines geringen Blut/Gas-Koeffizienten langsamer in die Alveole diffundiert als Lachgas (Calzia et al., 1999).

2.3.6 Mutagenität und Teratogenität

In den fünfziger Jahren wurde erstmals eine Sectio caesarea in Xenonanästhesie durchgeführt. Das Neugeborene zeigte post partum keine Auffälligkeiten (Morris et al., 1955). Auch die in den achtziger Jahren von Lane durchgeführten Studien zur Fetotoxizität zeigten, dass die Anwendung von Xenon in der Schwangerschaft im Vergleich zu Lachgas mit einer deutlich geringeren Inzidenz hinsichtlich des Auftretens von Organschäden oder Missbildungen verbunden ist (Lane et al., 1980).

Den unbestreitbaren medizinischen und ökologischen Vorteilen von Xenon stehen als entscheidende Nachteile seine begrenzte Verfügbarkeit, sowie der hohe Preis entgegen.

2.4 Eingesetzte Technik – Der PhysioFlex®

PhysioFlex® – Das erste Anästhesiebeatmungsgerät mit völlig geschlossenem Kreissystem

Aufgrund zahlreicher technischer Probleme wurde lange Zeit kein geschlossenes Beatmungssystem routinemäßig im Klinikalltag eingesetzt. Der PhysioFlex® ist das erste Anästhesiebeatmungsgerät mit sehr hohem Gasfluss (50-70 l/min), das auf einem geschlossenen, ventillosen Kreislauf basiert. In unseren Versuchen wurde der PhysioFlex® aus ökonomischen Gründen eingesetzt, da das Inhalationsnarkotikum Xenon sehr teuer ist und durch ein geschlossenes System die geringsten Xenonverluste auftreten.

Das geschlossene System hat folgende Vorteile:

- 1) Minimale Beeinträchtigung des Patienten
 - Wärme und Flüssigkeit der Atemgase gehen nicht bei jedem Atemzyklus verloren
 - Die Dosierung der volatilen Anästhetika richtet sich nach der Aufnahme des Patienten
 - Kürzere Aufwachzeiten durch bessere Steuerbarkeit
- 2) Sehr geringer Verbrauch von Frischgas und Anästhetika
 - Ökonomischer Vorteil
- 3) Umweltfreundlichkeit
 - OP-Personal ist dem volatilen Anästhetikum nicht ausgesetzt
 - Geringere Schädigung der Ozonschicht durch volatile Anästhetika

Funktionsprinzip des PhysioFlex®

Die technischen Daten der nun folgenden Beschreibung beziehen sich auf die Abbildung 2.

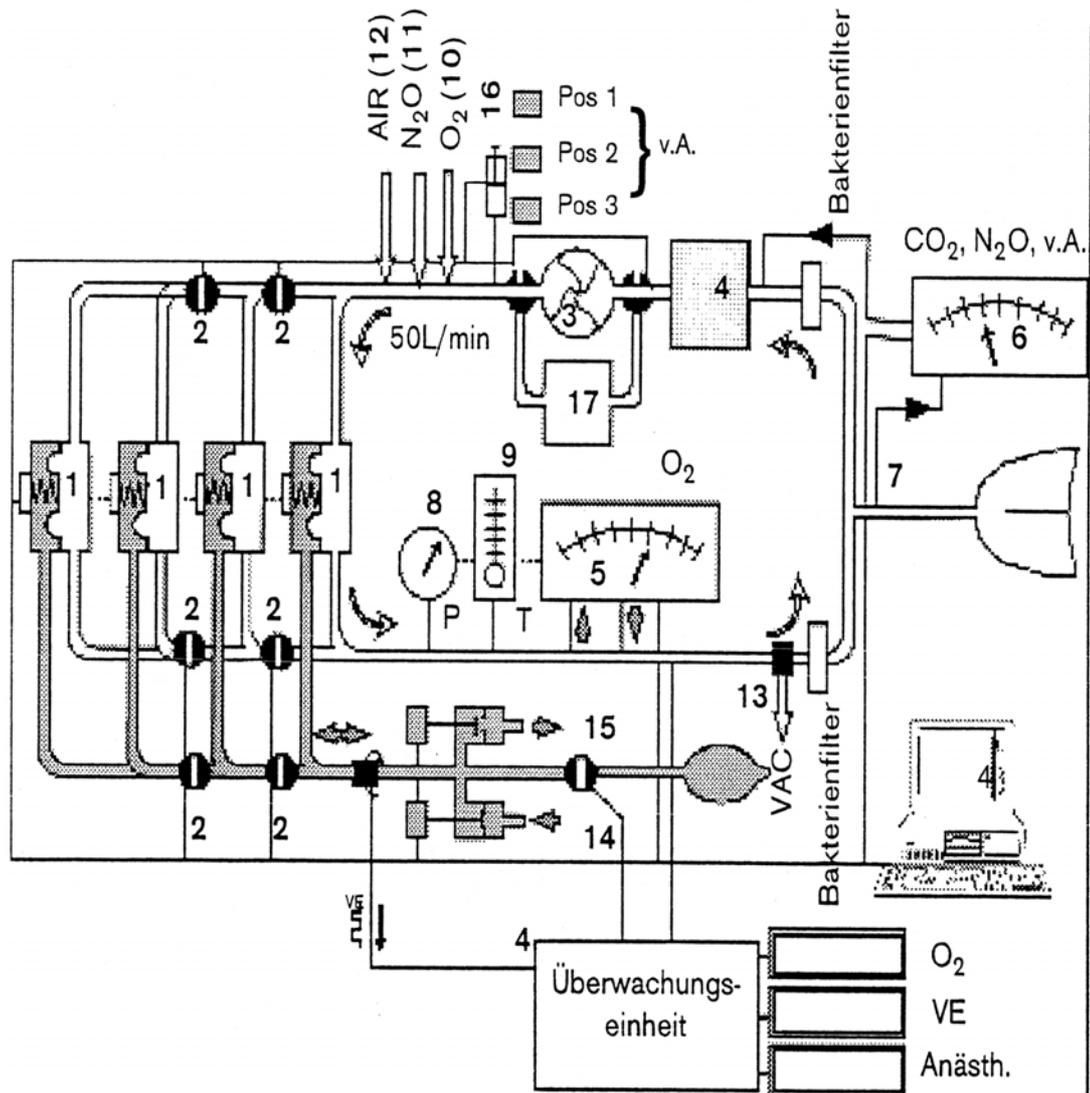


Abbildung 2: Der PhysioFlex® – Technische Daten

Das Kernstück des PhysioFlex[®] wird von einem Membrankammersystem gebildet (1). Es sind vier Membrankammern, die durch Kugelventile (2) parallel geschaltet werden können. Die Membrankammern dienen dazu, das Primärsystem (Antriebsgas) von dem Sekundärsystem, dem geschlossenen Kreissystem (respiratorische Gase), zu trennen. Jede dieser Kammern ist durch eine frei bewegliche Membran in zwei Teile unterteilt. Durch diese Membran werden zwei Ziele erreicht. Erstens gewährleistet sie eine sichere Trennung zwischen dem Antriebsgas und den respiratorischen Gasen. Zweitens registriert ein kapazitiver Sensor die Membranverschiebung und ein Rechner ermittelt die Volumenänderung im Kreissystem. Da das Verhältnis zwischen Hubvolumen und Antriebsgas durch dieses technische Prinzip optimiert werden kann, ist es möglich, den PhysioFlex[®] klinisch nicht nur für Erwachsene, sondern auch für kleine Kinder zu nutzen.

Ein Gebläse (3) ermöglicht die Zirkulation der Atemgase im Kreissystem mit einer Geschwindigkeit von im Mittel 50 l/min. Der hohe Flow verhindert zum einen eine Rückatmung und gestattet zum anderen gleichzeitig eine vollständige schnelle Mischung von Atemgas und volatilem Anästhetikum.

Das vom Patienten ausgeatmete Kohlendioxid wird von einem in das Kreissystem integrierten Kohlendioxid-Absorber (4) gebunden.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration im Kreissystem wird kontinuierlich von einem paramagnetischen Sauerstoff-Analysator (5) gemessen.

Die inspiratorische Lachgaskonzentration (sofern verwendet), der endexpiratorische Kohlendioxidgehalt und die inspiratorische, sowie die endexpiratorische Konzentration des volatilen Anästhetikums werden regelmäßig von einem Drei-Kanal-Infrarotabsorbtionsspektrometer (6) gemessen. Die für diese Messung notwendige Gasprobe wird über einen Bakterien- und Keimfilter am Tubus (7) entnommen.

Der Druck (8) und die Temperatur (9) in dem Kreissystem werden von Sensoren erfasst. Sauerstoff (10), Lachgas (11) oder Druckluft (12) werden exakt von Ventilen dosiert. Überschüssiges Gas wird von einem an die Vakuumleitung angeschlossenen Flushventil (13) aus dem System abgesaugt.

Das volatile Anästhetikum wird von einem automatischen Einspritzsystem (16) aufgenommen und direkt als Flüssigkeit in das Kreissystem abgegeben. Durch den

hohen Flow in dem Kreissystem wird das volatile Anästhetikum ohne Verzögerung verdampft, wodurch eine schnelle Konzentrationssteigerung möglich wird. Sofern das Anästhetikum schnell aus dem Kreissystem entfernt werden soll, leitet ein Bypass (17) das Gas in einen Aktivkohlefilter, der es dann absorbiert.

Ein 32-Bit-Prozessor steuert und überwacht die anästhesierelevanten Beatmungsparameter.

2.5 Das Versuchsprotokoll:

Effekte von Xenon auf die globale linksventrikuläre Myokardfunktion und die transmurale Perfusionsverteilung unter regionaler Myokardischämie, sowie myokardialen Stunning beim chronisch instrumentierten wachen Hund

Für das Versuchsprotokoll wurden zehn gesunde Hunde (Foxhounds) beiderlei Geschlechts im Alter von 11 bis 14 Monaten und mit einem Körpergewicht von 23 bis 25 kg, wie unter 2.1.4 beschrieben, chronisch instrumentiert.

Die Versuche wurden nach einer postoperativen Erholungsphase von mindestens zehn Tagen durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden die Tiere trainiert, damit sie bei Anschluss an die Messkatheter und Messsonden ruhig und stressfrei waren. Ferner mussten vor Beginn der Versuche ein normwertiger arterieller Blutdruck, eine normale Herzfrequenz mit physiologischer respiratorischer Arrhythmie, sowie eine normale arterielle Blutgasanalyse unter Ruhebedingungen vorliegen. Darüber hinaus wurden lokale oder systemische Infektionen der Tiere ausgeschlossen.

Während der Versuche erhielten alle Tiere eine periphervenöse Infusion von 2ml/kgKG/h Ringerlaktat, um eine Normovolämie aufrechtzuerhalten. 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 bei den Versuchen auf die Normothermie der Tiere, eine gleichbleibende Umgebungstemperatur, sowie eine ruhige Umgebung geachtet.

In dem Versuchsprotokoll wurden bei allen Tieren die unten beschriebenen zwei Versuche randomisiert in alternierender Reihenfolge durchgeführt. Bei fünf Hunden der Gruppe erfolgte die erste LAD-Okklusion unter einer Basisnarkose mit Fentanyl und Midazolam ohne gleichzeitige Applikation des volatilen Anästhetikums Xenon (Kontrolle). Das Kontrollexperiment wurde hier also vor der Intervention durchgeführt. Bei den anderen fünf Tieren erfolgte die erste LAD-Okklusion unter der gleichen Basisnarkose mit Fentanyl und Midazolam, wobei gleichzeitig das volatile

Anästhetikum Xenon mit 75 Vol% appliziert wurde (Intervention). Der Kontrollversuch erfolgte dann als 2. Versuch.

Kontrollversuch:

Nach einer ausreichend langen Nüchternzeit von mindestens zehn Stunden wurde bei allen Tieren eine 18 Gauge Venenverweilkanüle (Insyte-Wtm[®], Becton Dickinson Vascular Access, Utah, USA) peripher in der Vena Saphena platziert. Nach Konnektion des Tieres mit den Kathetern und Sonden erfolgte die Messung aller Ausgangswerte (Prä-Anästhesiewerte) im Wachzustand. Danach wurde die intravenöse Gabe der initialen Boli der Basisnarkose mit 20 µg/kg Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®] 0,5 mg, JANSSEN Pharmaceutica N. V., Beerse, Belgien) und 0,4 µg/kg Midazolam (Dormicum[®] V 5 mg, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) vorgenommen. Nach endotrachealer Intubation wurden die Tiere mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch mit einer F₁O₂ von 0,21 am PhysioFlex[®] beatmet. Die Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden zusätzlich über ein Pulsoxymeter überwacht. Um bei den eine Normothermie während des Versuchs aufrechtzuerhalten, wurde ihnen eine Wärmematte untergelegt und auf eine gleichbleibende Umgebungstemperatur geachtet. Die kontinuierliche Basisnarkose wurde mit 25 µg/kg/h Fentanyl und 0,6 µg/kg/h Midazolam fortgesetzt. Nach Erreichen eines Steady-State wurde eine 10-minütige LAD-Ischämie durch Insufflation der implantierten Ballonokkluder induziert. Eine Kontrolle der erfolgreichen Okklusion und Wiedereröffnung der LAD wurde durch Überwachung des Flowsignals der 20 MHz gepulsten Dopplersonde erreicht. Die hämodynamischen Parameter wurden zu vorher festgelegten Zeitpunkten wiederholt gemessen und die Erholung der Wanddickenfraktion (WTF) auf den Ausgangswert im LAD-Gebiet überwacht. Die Basisnarkose wurde zwanzig Minuten nach Beginn der Reperfusion beendet. Etwa zehn Minuten später atmeten die Tiere spontan, so dass nach Wiedererlangen der Schutzreflexe nach durchschnittlich weiteren 15 Minuten die Extubation erfolgte und die Tiere wieder in den für die Messungen vorgesehenen Käfig gebracht wurden. Die Injektion der Mikrosphären erfolgte 1.) unter Fentanyl und Midazolam Basisanästhesie (Baseline), 2.) in der 3. Minute der Ischämie, sowie 3.) nach

der 3. Minute der Reperfusion zur Kontrolle der Blutflussverteilung ohne und mit Ischämie.

Die Technik der Mikrosphäreninjektion wurde zur Messung der regionalen und transmuralen myokardialen Perfusion eingesetzt. Das Messprinzip, eine modifizierte Indikatorverdünnung, wird in Abschnitt 2.2.3 näher erläutert.

Intervention:

Nach der Versuchsvorbereitung und Anlage eines hämodynamischen Monitorings, wie sie bereits für den Kontrollversuch beschrieben wurden, erfolgte die intravenöse Gabe der initialen Boli der Basisnarkose mit 20 µg/kg Fentanyl und 0,4 µg/kg Midazolam. Nach endotrachealer Intubation erfolgte die Beatmung mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch und einer F_{iO_2} von 0,21 Vol%, wobei unmittelbar das Anästhetikum Xenon inhalativ appliziert wurde. Im Mittel wurde nach zehn Minuten eine inspiratorische Xenonkonzentration von 75 ± 1 Vol% erreicht. 75 Vol% korrespondieren mit einem MAC (minimal alveolar concentration) von 0,66 beim Hund (Eger et. al., 1965). Durch Stickstoffakkumulation im Ventilator konnte keine inspiratorische Xenonkonzentration von 79 Vol% erreicht werden. Die Narkose wurde durch die kontinuierliche Gabe von 25 µg/kg/h Fentanyl und 0,6 µg/kg/h Midazolam, sowie 75 ± 1 Vol% Xenon aufrechterhalten. Nach Erreichen eines Steady State wurde eine 10-minütige LAD-Ischämie durch Insufflation der implantierten Ballonokkluder induziert. Die Kontrolle der erfolgreichen Okklusion und Wiedereröffnung der LAD wurde durch Überwachung des Flowsignals der 20 MHz gepulsten Dopplersonde erreicht. Wie bereits im Kontrollversuch, so wurden auch hier die hämodynamischen Parameter zu vorher festgelegten Zeitpunkten gemessen und die Erholung der Wanddickenfraktion (WTF) auf den Ausgangswert im LAD-Gebiet überwacht. Die Fentanyl-Midazolam-Xenon Anästhesie wurde zwanzig Minuten nach Beginn der Reperusionsphase beendet. Wieder etwa 10 Minuten später atmeten die Tiere spontan, so dass nach Wiedererlangen der Schutzreflexe nach weiteren 15 Minuten die Extubation erfolgte. Die Tiere wurden dann in den für die Messungen vorgesehenen Käfig gebracht. Die Injektion der Mikrosphären erfolgte wie unter 2.2.3 erläutert.

Der Zeitabstand zwischen beiden Versuchen betrug sechs Tage, um ein late preconditioning auszuschließen. Der jeweils zweite Versuch wurde nur dann durchgeführt, wenn die Ausgangswerte aller Parameter um weniger als 5% von denen des vorhergehenden Versuches abwichen. Die Anzahl ischämischer Episoden war bei jedem Tier auf zwei begrenzt, da multiple Stunningmanöver eine Kollateralisation der Koronararterien induzieren können und so die Induktion einer postischämischen Dysfunktion verhindert wird.

Kontrollversuch	Ausgangswert (Baseline)	Fentanyl-Midazolam Anästhesie	10-minütige LAD- Ischämie	Nachbeobachtung bis zur vollständigen Erholung der WTF
Intervention	Ausgangswert (Baseline)	Fentanyl- Midazolam-Xenon Anästhesie	10-minütige LAD- Ischämie	Nachbeobachtung bis zur vollständigen Erholung der WTF
Messungen	Ausgangswerte vor Anästhesie- einleitung	Werte im Steady State der Anästhesie	5. Minute der Ischämie	1,5,10,15,30 min und 1,3,6,12,24,48 Stunden Reperfusionphase

Tabelle 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Einzelheiten im Text.

Die oben beschriebenen Messsonden wurden zur Erfassung der folgenden Parameter implantiert:

1. Mittlerer systemarterieller Druck (**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 Blutentnahmen erfolgten zu vorher festgelegten Zeitpunkten über den intraaortalen Katheter.

2.6 Datenerfassung und Statistik

Die zu vorher festgelegten Zeitpunkten erfassten Daten, wie der mittlere systemarterielle Druck, die Herzfrequenz, der linksatriale Druck, der linksventrikuläre Druck, die erste Ableitung des linksventrikulären Druckes nach der Zeit, die fraktionelle myokardiale Wanddicke, sowie die epikardiale koronare Blutflussgeschwindigkeit, wurden im Echtzeitverfahren elektronisch verarbeitet. Als Hardware war eine Apple Power Macintosh 8500/120 mit entsprechender Erweiterung zur online-Datenerfassung verfügbar. Labview 4.0 (National Instruments Germany GmbH, München, Deutschland) wurde als Software eingesetzt. Die erhobenen Daten wurden auf einer CD-ROM dauerhaft gespeichert. Darüber hinaus wurden die übrigen Werte von einer Hilfskraft in regelmäßigen Intervallen abgelesen und digital gespeichert. Ebenso wurden die Blutgasanalysen, die mit Hilfe eines Analysators mit Oxymeter (ABL520, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) erstellt wurden, in Datenerfassungsbögen eingetragen.

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

Durch den Vergleich verschiedener Messzeitpunkte sollten Behandlungsunterschiede und Therapieeffekte herausgearbeitet werden.

Zur statistischen Auswertung wurden daher eine sogenannte „one-way analysis of variance“ für wiederholte Messungen und ein t-Test für abhängige Stichproben verwandt.

Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen. Die Werte sind im Ergebnisteil dieser Arbeit als Mittelwerte \pm der zugehörigen Standard Deviation (SD) aufgeführt.

3. Ergebnisse

Die Untersuchung und Auswertung der zehn für das Versuchsprotokoll instrumentierten Tiere konnten in vollem Umfang durchgeführt werden. Wegen technischer Defekte oder Infektionen gab es keine Ausfälle. Keines der Tiere musste aufgrund einer unzureichenden Induktion von myokardialen „Stunning“ ausgeschlossen werden. Ein analoger Grad maximaler regionaler Dysfunktion wurde für jedes untersuchte Tier im Kontrollversuch und während der Intervention erreicht.

3.1 Allgemeine Hämodynamik und Kardiodynamik

Mit Hilfe der implantierten Messsonden und Tygonkatheter wurden vor Beginn des jeweiligen Versuches, vor Okklusion unter Steady State Anästhesie, sowie zu definierten Zeitpunkten während der Ischämie und Reperfusionsphase folgende Parameter gemessen:

- mittlerer systemarterieller Blutdruck (MAP)
- linksatrialer Druck (LAP)
- Herzfrequenz (HR)
- maximale Rate der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{\max}^{-1}$)
- maximale Rate der linksventrikulären Druckabfallsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{\min}^{-1}$)
- intrakoronare Blutflussgeschwindigkeit der LAD (BFV LAD)

Die Messwerte sind in Tabelle 3 - 7 und Abbildung 3 - 8 zusammengefasst und als Mittelwerte \pm der zugehörigen Standard Deviation dargestellt.

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Durch die Anästhesieeinleitung kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme des MAP gegenüber den präanarkotischen Ausgangswerten sowohl in der Kontroll-, als auch in der Interventionsgruppe. Diese Reduktion hielt bis zur dreißigsten Minute der Reperfusion an. Zu diesem Zeitpunkt wachten die Tiere aus der Anästhesie wieder auf. Die Induktion der Ischämie hatte in beiden Gruppen keinen Einfluss auf den MAP. Zu keinem der Messzeitpunkte gab es signifikante Unterschiede des MAP zwischen beiden Gruppen.

Linksatrialer Druck (LAP)

Nach Anästhesiebeginn blieb der LAP zunächst gegenüber den präanarkotischen Ausgangswerten bei beiden Gruppen unverändert. Nach Induktion der LAD-Ischämie stieg der LAP unter beiden Versuchsbedingungen signifikant an, normalisierte sich dann aber bereits in der ersten Minute der Reperfusion. Der LAP zeigte während der gesamten Reperusionsperiode keine signifikante Abweichung von den Baselinewerten. Zwischen beiden Versuchsgruppen gab es weder während noch nach der Ischämie einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den LAP.

Die maximale Rate der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LVdP·dt_{max}⁻¹)

Nach Anästhesieeinleitung gab es eine signifikante Reduktion der LVdP·dt_{max}⁻¹-Werte gegenüber den präanarkotischen Ausgangswerten sowohl in der Kontroll-, als auch in der Interventionsgruppe. Eine Stunde nach Beginn der Reperfusion kehrten die Werte auf das Ausgangsniveau zurück. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden zu keinem der Messzeitpunkte beobachtet.

Die maximale Rate der linksventrikulären Druckabfallsgeschwindigkeit (LVdP·dt_{min}⁻¹)

Nach Anästhesieeinleitung kam es zu einer signifikanten Reduktion der LVdP·dt_{min}⁻¹ gegenüber den präanarkotischen Ausgangswerten sowohl in der Kontroll-, als auch in der Interventionsgruppe. Einer Stunde nach Beginn der Reperfusion kehrten die Werte auf das Ausgangsniveau zurück. Zu keinem der Messzeitpunkte gab es signifikante Unterschiede der LVdP·dt_{min}⁻¹ –Werte zwischen beiden Versuchsgruppen.

Herzfrequenz (HR)

Die Narkoseeinleitung resultierte in einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz gegenüber den präanarkotischen Ausgangswerten sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe. Die erniedrigte Herzfrequenz war bis zur dreißigsten Minute der Reperfusion zu beobachten. Durch Induktion der Ischämie kam es bei beiden Versuchsgruppen zu einem nicht signifikanten Anstieg der Herzfrequenz im Vergleich zum präischämischen Status.

Die intrakoronare Blutflussgeschwindigkeit der LAD (BFV LAD)

Unter beiden experimentellen Bedingungen konnten ähnliche präischämische BFV–Ausgangswerte aufgezeichnet werden. Die Induktion der Anästhesie mit und ohne Xenon beeinflusste diesen Parameter nicht. Die koronare Blutflussgeschwindigkeit in der LAD fiel in beiden Versuchen während der LAD-Okklusion auf 0. Während der ersten 5 Minuten der Reperfusionsperiode waren die BFV-Werte im Vergleich zu den Baselinewerten vor Anästhesie signifikant erhöht, sie kehrten danach aber auf das Niveau der Ausgangswerte zurück. Zu keinem der Messzeitpunkte gab es signifikante Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen.

Parameter	Versuch	Pränarkotische Baseline	vor Okklusion im Steady State der Anästhesie	Ischämie (5 min nach Okklusion)
MAP [mm Hg]	Kontrolle	108±13	80±11*	80±11*
	Xenon	106±9	84±11*	83±9*
LAP [mm Hg]	Kontrolle	2,3±0,5	2,0±0,4	8,6±0,9*
	Xenon	2,2±0,6	2,1±0,3	9,3±0,8*
LVdP·dt _{max} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	2792±69	2615±37*	2557±57*
	Xenon	2787±44	2649±50*	2582±44*
LVdP·dt _{min} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	-2522±17	-2396±20*	-2377±16*
	Xenon	-2523±21	-2419±42*	-2423±56*
HR [Schläge/min]	Kontrolle	97±6	68±6*	75±2*
	Xenon	97±5	57±8*	65±12*
BFV LAD [kHz]	Kontrolle	5,8±2,7	5,5±1,4	0*
	Xenon	5,4±0,3	5,1±0,2	0*

Tabelle 3: Häodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon unter Baseline Bedingungen vor Anästhesieeinleitung, im Status vor Okklusion im Steady State der Anästhesie und während der Ischämie (5 Minuten nach Okklusion der LAD).

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

Parameter	Versuch	1 min	5 min	10 min	15 min
MAP [mm Hg]	Kontrolle	77±12*	78±12*	79±9*	77±9*
	Xenon	86±12*	87±10*	85±10*	84±11*
LAP [mm Hg]	Kontrolle	2,7±0,7	2,4±0,5	2,3±0,3	2,3±0,4
	Xenon	2,5±0,8	2,4±0,3	2,5±0,4	2,4±0,3
LVdP·dt _{max} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	2597±46*	2589±47*	2585±46*	2586±53*
	Xenon	2626±75*	2624±83*	2596±58*	2615±79*
LVdP·dt _{min} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	-2389±28*	-2384±22*	-2387±24*	-2388±29*
	Xenon	-2431±43*	-2431±51*	-2406±34*	-2424±29*
HR [Schläge/min]	Kontrolle	68±3*	67±4*	65±5*	64±5*
	Xenon	60±12*	56±13*	57±14*	58±12*
BFV LAD [kHz]	Kontrolle	8,9±0,3*	8,1±2,4*	6,0±1,4	6,0±1,2
	Xenon	7,9±2,3*	7,6±0,6*	5,8±0,8	5,9±0,3

Tabelle 4: Hämodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon in den ersten 15 Minuten (min) der Reperfusionphase

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

Parameter	Versuch	20 min	30 min	45 min	60 min
MAP [mm Hg]	Kontrolle	78±9*	77±9*	89±19	95±11
	Xenon	83±7*	85±8*	92±14	95±13
LAP [mm Hg]	Kontrolle	2,2±0,6	2,1±0,4	2,5±1,0	2,4±0,5
	Xenon	2,4±0,5	2,3±0,6	2,6±0,8	2,4±0,7
LVdP·dt _{max} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	2597±41*	2586±41*	2613±76*	2726±29
	Xenon	2625±81*	2645±93*	2647±69*	2733±85
LVdP·dt _{min} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	-2398±26*	-2412±57*	-2443±54*	-2535±45
	Xenon	-2429±47*	-2429±43*	-2451±46*	-2496±67
HR [Schläge/min]	Kontrolle	63±4*	62±12*	87±11	94±9
	Xenon	57±11*	57±11*	89±13	92±15
BFV LAD [kHz]	Kontrolle	5,8±1,4	5,4±0,4	6,1±0,5	6,3±2,3
	Xenon	5,6±0,3	5,4±0,6	6,2±2,0	6,2±1,6

Tabelle 5: Hämodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon in der Reperfusionphase (20 bis 60 Minuten nach Wiedereröffnung der LAD)

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

Parameter	Versuch	90 min	2 h	3 h	6 h
MAP [mm Hg]	Kontrolle	100±20	103±4	108±4	111±2
	Xenon	93±20	104±4	109±2	111±9
LAP [mm Hg]	Kontrolle	2,3±0,6	2,3±0,8	2,0±1,1	2,2±0,7
	Xenon	2,5±0,4	2,4±0,5	2,2±0,9	2,3±0,8
LVdP·dt _{max} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	2766±90	2786±93	2826±97	2786±66
	Xenon	2717±91	2807±74	2824±61	2808±82
LVdP·dt _{min} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	-2537±67	-2543±53	-2545±37	-2530±52
	Xenon	-2509±26	-2566±79	-2572±69	-2544±48
HR [Schläge/min]	Kontrolle	95±10	90±3	97±9	104±8
	Xenon	84±15	92±11	95±6	93±4
BFV LAD [kHz]	Kontrolle	6,1±2,5	5,8±2,2	6,4±2,6	6,2±2,7
	Xenon	6,4±1,3	6,7±2,2	6,1±2,1	5,8±1,4

Tabelle 6: Hämodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon in der Reperfusionphase (90 Minuten bis 6 Stunden nach Wiedereröffnung der LAD)

Parameter	Versuch	12 h	24 h	48 h
MAP [mm Hg]	Kontrolle	116±5	115±6	113±4
	Xenon	104±18	115±13	111±9
LAP [mm Hg]	Kontrolle	2,2±0,9	2,4±0,5	2,3±0,6
	Xenon	2,0±0,6	2,1±0,7	2,1±0,5
LVdP·dt _{max} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	2780±60	2800±84	2807±75
	Xenon	2828±75	2799±62	2793±73
LVdP·dt _{min} ⁻¹ [mm Hg·s ⁻¹]	Kontrolle	-2536±12	-2522±20	-2524±31
	Xenon	-2513±56	-2510±67	-2512±43
HR [Schläge/min]	Kontrolle	102±7	100±4	98±6
	Xenon	99±8	101±8	97±10
BFV LAD [kHz]	Kontrolle	6,1±2,6	6,0±1,8	6,1±1,4
	Xenon	5,6±0,6	5,8±1,2	5,5±1,0

Tabelle 7: Hämodynamikdaten der wachen Hunde ohne (Kontrolle) und mit Xenon 75 Vol% in der Reperfusionphase (12 bis 48 Stunden nach Wiedereröffnung der LAD)

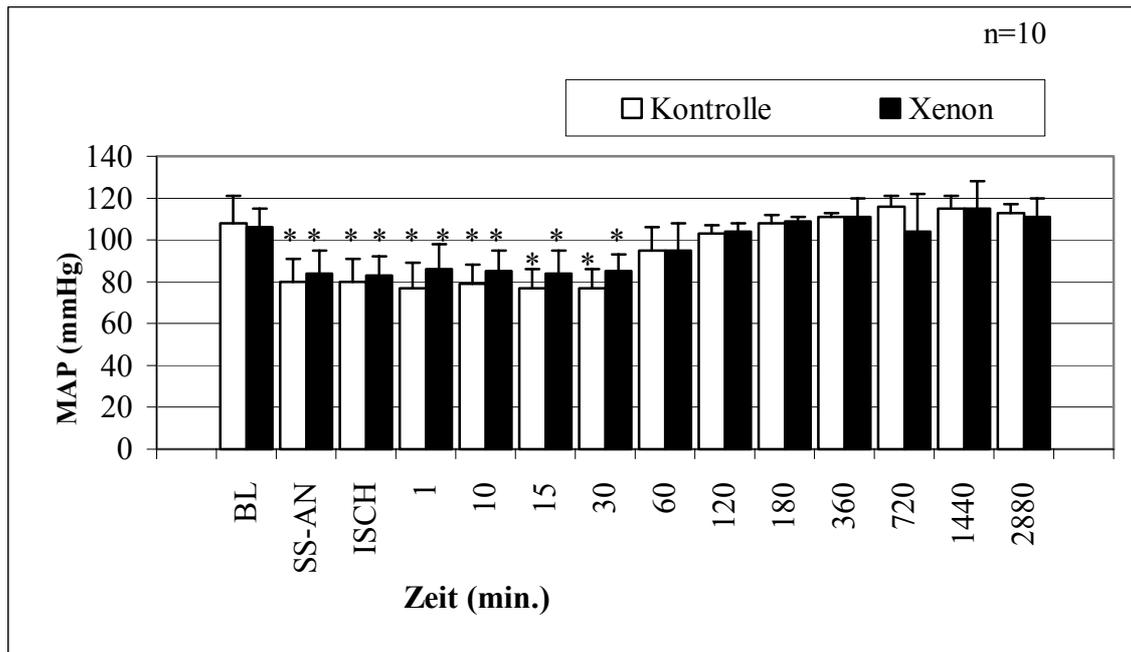


Abbildung 3: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol % Xenon

BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

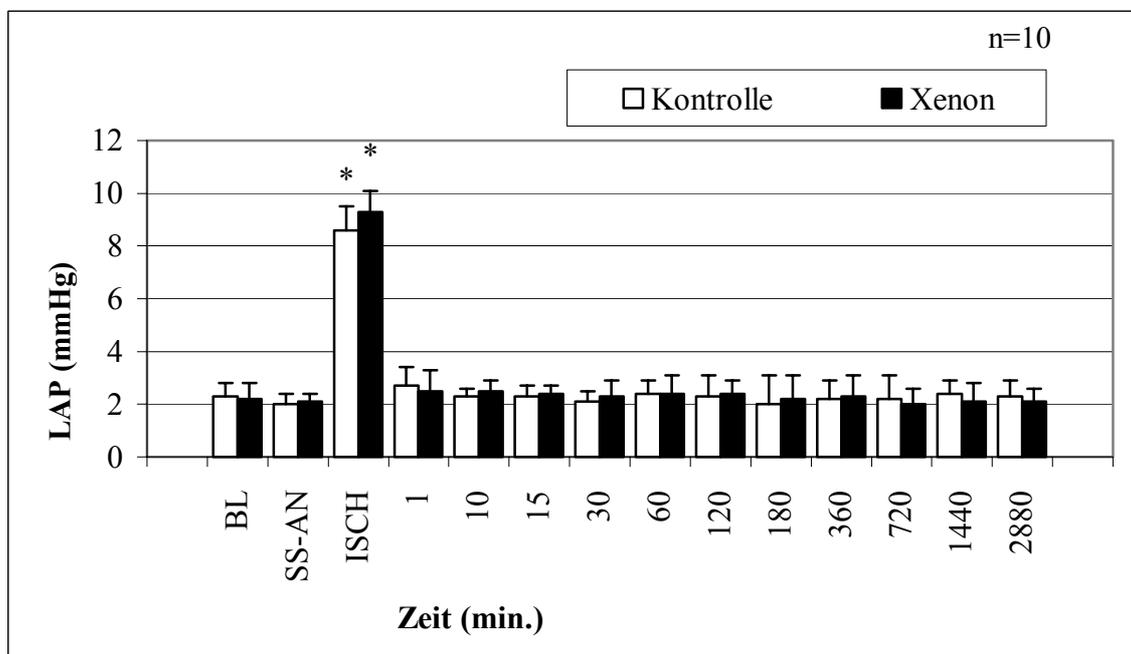


Abbildung 4: Veränderungen des linksatrialen Drucks (LAP) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol % Xenon

BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

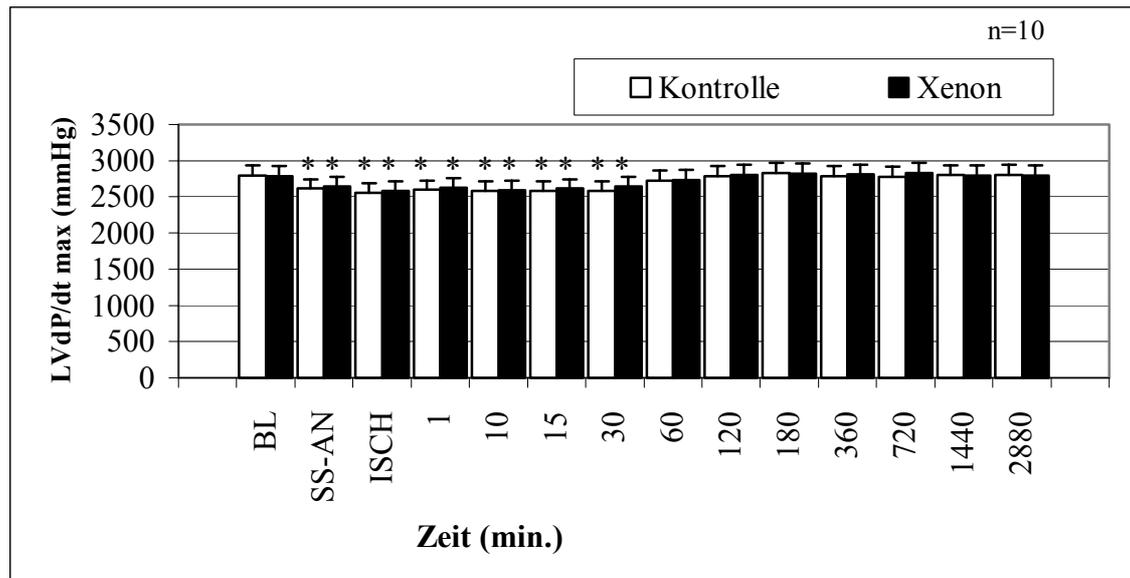


Abbildung 5: Veränderungen der maximalen linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{max}^{-1}$) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon (Xenon)

* BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

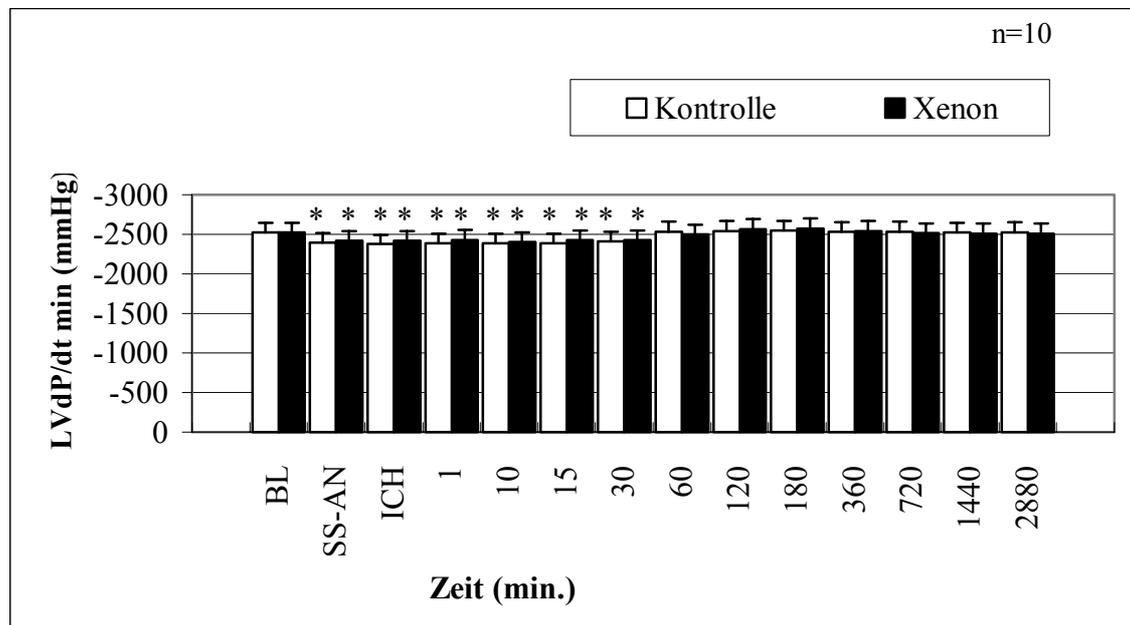


Abbildung 6: Veränderungen der maximalen linksventrikulären Druckabfallgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{min}^{-1}$) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol% Xenon (Xenon)

BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

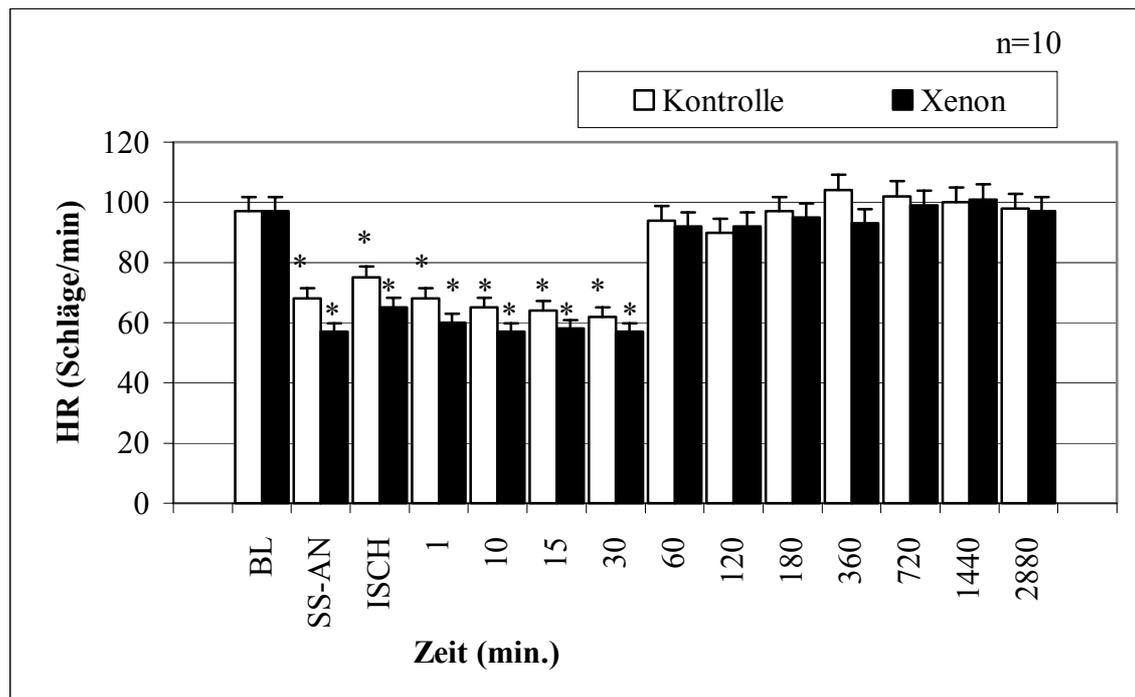


Abbildung 7: Veränderungen der Herzfrequenz (HR) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol % Xenon (Xenon)

BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

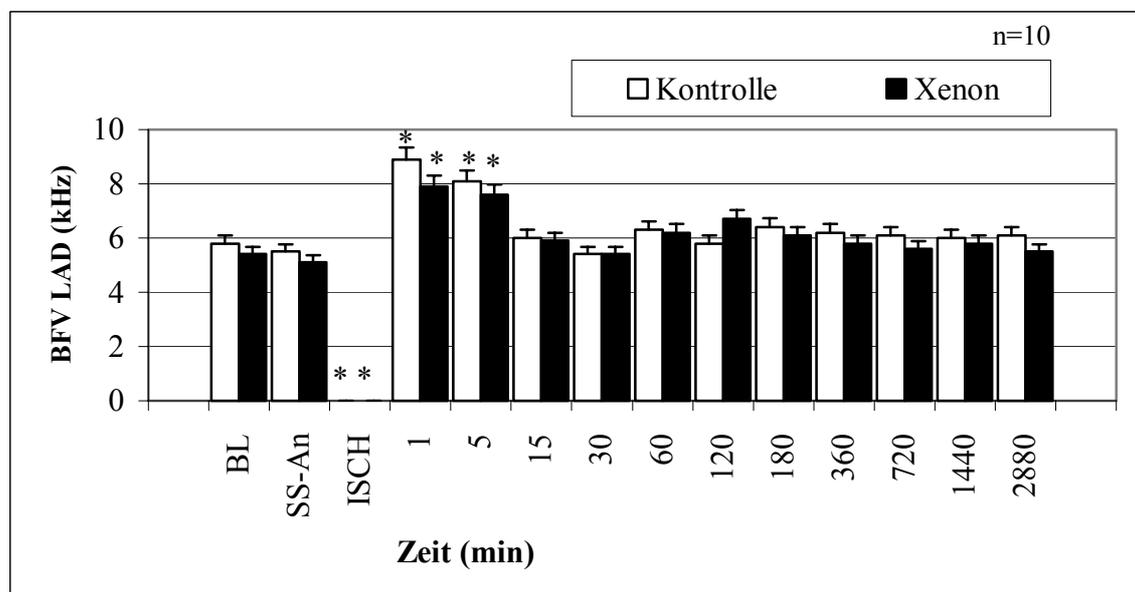


Abbildung 8: Veränderungen der koronaren Blutflussgeschwindigkeit in der LAD (BFV LAD) im Verlauf der Stunningversuche ohne Xenon (Kontrolle) und mit 75 Vol % Xenon (Xenon)

BL=Baseline, SS-AN=Steady State Anästhesie, ISCH=LAD-Ischämie

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

3.2 Regionale Myokardfunktion

Fraktionelle myokardiale Wanddicke im LAD perfundierten Bereich

Nach Induktion der Anästhesie wurde in keiner der beiden Gruppen eine statistisch signifikante Änderung der WTF beobachtet (Abbildung 9). Unter beiden experimentellen Bedingungen kam es während der Ischämie bei allen Tieren übereinstimmend 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 $-35 \pm 23\%$ und in der Interventionsgruppe auf $-33 \pm 18\%$ der jeweiligen präanarkotischen Ausgangswerte ab. Mit Beginn der Reperfusion erholte sich die regionale Myokardfunktion in beiden Gruppen und erreichte bereits in der ersten Minute positive Werte („Wandverdickung“). In der Interventionsgruppe, die Xenon erhielt, resultierte die Reperfusion in einer schnellen und vollständigen Erholung der WTF, welches sich in einer Rückkehr zu positiven WTF-Werten auf das Niveau der präanarkotischen Ausgangswerte widerspiegelt. Im Gegensatz dazu kehrten in der Kontrollgruppe die WTF-Werte im Durchschnitt nur auf 46 % des Ausgangsniveaus zurück und erreichten präanarkotische Werte erst nach 48 Stunden Reperfusion. Hunde, die Xenon erhielten, zeigten bis zum Messzeitpunkt 12 Stunden nach Beginn der Reperfusion eine signifikant bessere Erholung der WTF. Die Unterbrechung der Anästhesie hatte in beiden experimentellen Ansätzen keinen Einfluss auf die regionale Myokardfunktion.

Bei der postmortalen Inspektion des Herzens wurde sichergestellt, dass die Wanddickenfraktionsaufnehmer im LAD-perfundierten Bereich auf den Gewebeproben lokalisiert waren, die für die Analyse der transmyokardialen Blutflussverteilung im LAD-Bereich untersucht wurden.

Die Abbildung 9 zeigt eine typische Aufzeichnung der bereits beschriebenen hämodynamischen Parameter und des Wanddickensignals, sowie ihre Veränderungen durch Induktion einer regionalen Ischämie im LAD-Versorgungsbereich.

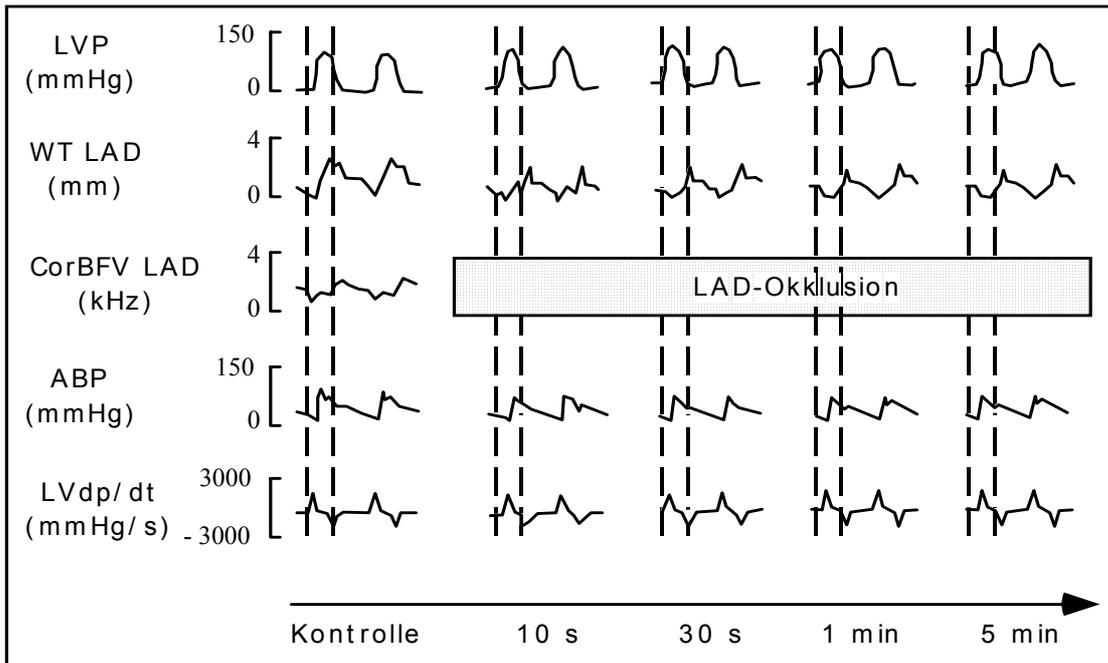


Abbildung 9: Beispielhafte Registrierung der Hämodynamik, sowie der regionalen und globalen kontraktiven Funktion während einer Okklusion der LAD. Durch die senkrechten Linien wird die Systolendauer eingegrenzt. Unter Baselinebedingungen zeigt die fraktionelle myokardiale Wanddicke WTF einen typischen 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.

Parameter	Versuch	Pränarkotische Baseline (BL)	vor Okklusion im Steady State der Anästhesie (SS-AN)	Ischämie (5 min nach Okklusion) (ISCH)
WTF [% der BL]	Kontrolle	100 ± 0	95 ± 14	-35 ± 23*
	Xenon	100 ± 0	93 ± 29	-33 ± 18*

Parameter	Versuch	1min REP	5 min REP	10 min REP	15 min REP	20 min REP
WTF [% der BL]	Kontrolle	46 ± 8*	52 ± 9*	54 ± 10*	55 ± 11*	47 ± 14*
	Xenon	85 ± 16 [#]	89 ± 10 [#]	94 ± 14 [#]	90 ± 19 [#]	82 ± 11 [#]

Parameter	Versuch	30 min REP	60 min REP	2 h REP	3 h REP	6 h REP
WTF [% der BL]	Kontrolle	38 ± 13*	36 ± 20*	37 ± 14*	42 ± 20*	45 ± 13*
	Xenon	79 ± 11 [#]	82 ± 11 [#]	85 ± 9 [#]	88 ± 12 [#]	91 ± 16 [#]

Parameter	Versuch	12 h REP	24 h REP	48 h REP
WTF [% der BL]	Kontrolle	55 ± 16*	77 ± 9*	90 ± 8
	Xenon	92 ± 14 [#]	96 ± 12	98 ± 14

Tabelle 8: Übersicht über die Daten der fraktionellen myokardialen Wanddicke (WTF) im LAD perfundierten Myokardareal (angegeben in Prozent des präanarkotischen Baselinewertes (BL)) vor Okklusion im Steady State der Anästhesie, während einer 10-minütigen LAD-Okklusion, sowie während der Reperfusion (REP) ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Xenonapplikation.

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten (BL) vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

[#]: signifikant gegenüber der Kontrolle ohne Xenon ($p < 0,05$ vs. Kontrolle)

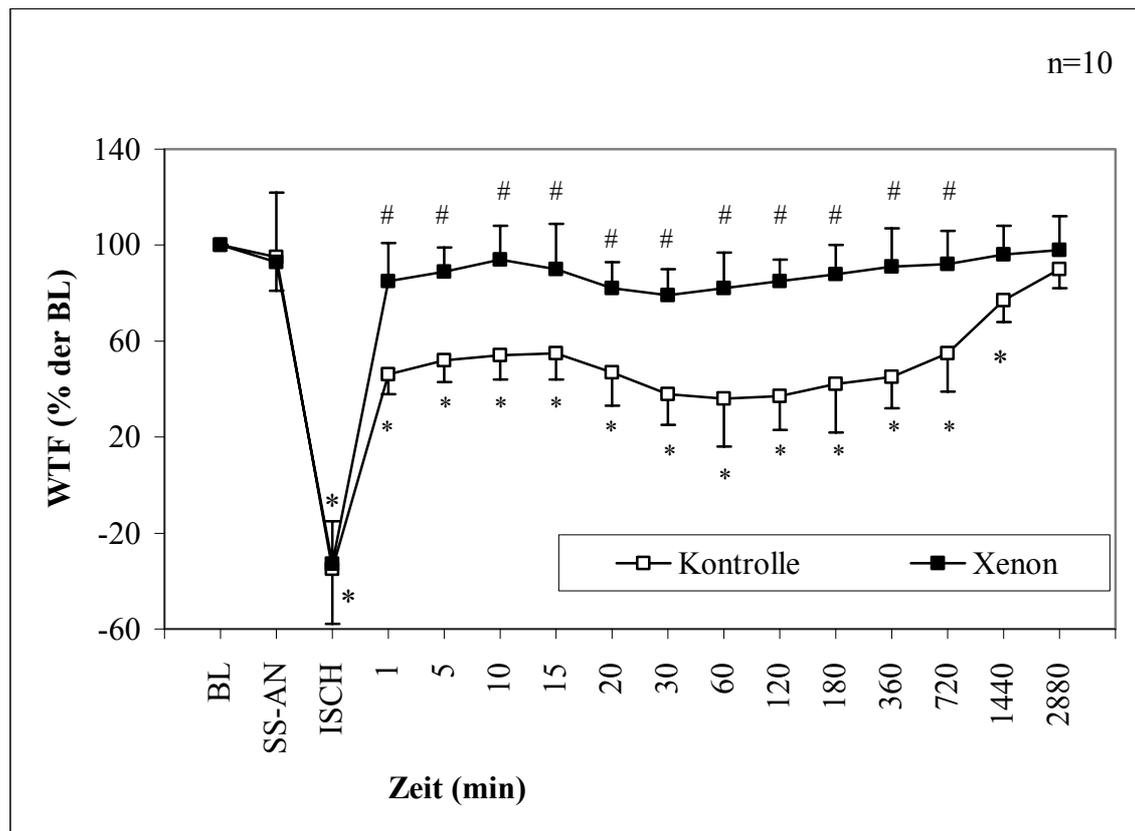


Abbildung 10: Fraktionelle myokardiale Wanddicke (WTF) im LAD perfundierten Myokardareal in Prozent des präanarkotischen Baselinewertes (BL) vor Okklusion im Steady State der Anästhesie (SS-AN), während und nach Induktion einer 10-minütigen LAD-Ischämie (ISCH) ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Xenonapplikation (Xenon)

*: signifikant gegenüber den Baselinewerten (BL) vor Anästhesie ($p < 0,05$ vs. BL)

#: signifikant gegenüber der Kontrolle ohne Xenon ($p < 0,05$ vs. Kontrolle)

3.3 Regionaler myokardialer Blutfluss (RMBF)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Applikation von Xenon zu keinem Zeitpunkt der Versuche zu einer Beeinflussung des RMBF im LAD- und RCX-perfundierten Myokard.

Während der LAD-Okklusion fiel der epikardiale Blutfluss im LAD-Perfusionsgebiet in der Kontrollgruppe signifikant von $0,87 \pm 0,07 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ auf $0,17 \pm 0,05 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ und der endokardiale Blutfluss von $1,05 \pm 0,07 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ auf $0,20 \pm 0,04 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$. In der Interventionsgruppe führte die Induktion der LAD-Okklusion zu einer signifikanten Reduktion des epikardialen Blutflusses von $0,75 \pm 0,06 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ auf $0,12 \pm 0,04 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ und des endokardialen Blutflusses von $0,92 \pm 0,09 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ auf $0,15 \pm 0,07 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ (Tab. 9, Abb. 11 und 12). Dies weist darauf hin, dass es keine Unterschiede in Bezug auf kollaterale Blutflüsse zwischen den Gruppen gab.

Die Reperfusion verursachte einen Anstieg des RMBF. In der Kontrollgruppe stieg der RMBF im Epikard des LAD-Perfusionsgebietes auf $1,13 \pm 0,16 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ und im Endokard auf $1,30 \pm 0,09 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$. In der Interventionsgruppe stieg er im Epikard auf $0,89 \pm 0,19 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ und im Endokard auf $1,04 \pm 0,19 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ (Tab. 9, Abb. 11 und 12). Dieser Anstieg im Rahmen der Reperfusion war nur in der Kontrollgruppe signifikant gegenüber der Baseline.

Eine graphische Darstellung des RMBF im Epikard und Endokard des RCX-Perfusionsgebietes während der Kontroll- und Interventionsversuche zeigen Abb.13 und 14.

Das endo- zu epikardiale RMBF-Verhältnis sowohl im LAD-, als auch im RCX-perfundierten Myokardareal blieb während des gesamten Protokolls unverändert und wurde nicht durch Xenon beeinflusst (Tab. 11, Abb.15 und 16).

RMBF [ml·min ⁻¹ ·g ⁻¹]	KONTROLLGRUPPE		XENONGRUPPE	
	LAD Epikard	LAD Endokard	LAD Epikard	LAD Endokard
Werte im Steady State der Anästhesie(SS-AN)	0,87 ± 0,07	1,05 ± 0,07	0,75 ± 0,06	0,92 ± 0,09
Ischämie	0,17 ± 0,05*	0,20 ± 0,04*	0,12 ± 0,04*	0,15 ± 0,07*
Reperfusion	1,13 ± 0,16*	1,30 ± 0,09*	0,89 ± 0,19	1,04 ± 0,19

Tabelle 9: Regionaler myokardialer Blutfluss (RMBF) im LAD-Perfusionsgebiet

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte ± Standard Deviation (SD), n = 10

LAD = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

*: signifikant gegenüber den Ausgangswerten unter Anästhesie; p < 0,05 vs. SS-AN

RMBF [ml·min ⁻¹ ·g ⁻¹]	KONTROLLGRUPPE		XENONGRUPPE	
	RCX Epikard	RCX Endokard	RCX Epikard	RCX Endokard
Werte im Steady State der Anästhesie(SS-AN)	0,90 ± 0,10	1,12 ± 0,13	0,76 ± 0,08	0,96 ± 0,06
Ischämie	1,04 ± 0,05	1,19 ± 0,05	0,91 ± 0,16	1,12 ± 0,13
Reperfusion	0,96 ± 0,12	1,11 ± 0,13	0,87 ± 0,13	1,03 ± 0,11

Tabelle 10: Regionaler myokardialer Blutfluss (RMBF) im RCX-Perfusionsgebiet.

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte ± Standard Deviation (SD), n = 10

RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

ENDO/EPI RMBF- Verhältnis	KONTROLLGRUPPE		XENONGRUPPE	
	LAD	RCX	LAD	RCX
Werte im Steady State der Anästhesie	1,20 ± 0,06	1,24 ± 0,04	1,22 ± 0,04	1,26 ± 0,09
Ischämie	1,20 ± 0,03	1,14 ± 0,06	1,27 ± 0,09	1,23 ± 0,06
Reperfusion	1,15 ± 0,12	1,15 ± 0,05	1,18 ± 0,09	1,19 ± 0,08

Tabelle 11: Verhältnis des endo- zum epikardialen regionalen myokardialen Blutfluß (RMBF) im LAD- und RCX-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrollgruppe) und mit Xenonapplikation (Xenongruppe)

Die Daten sind dargestellt als Mittelwerte ± Standard Deviation (SD), n = 10

LAD = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

Endo = Endokard

Epi = Epikard

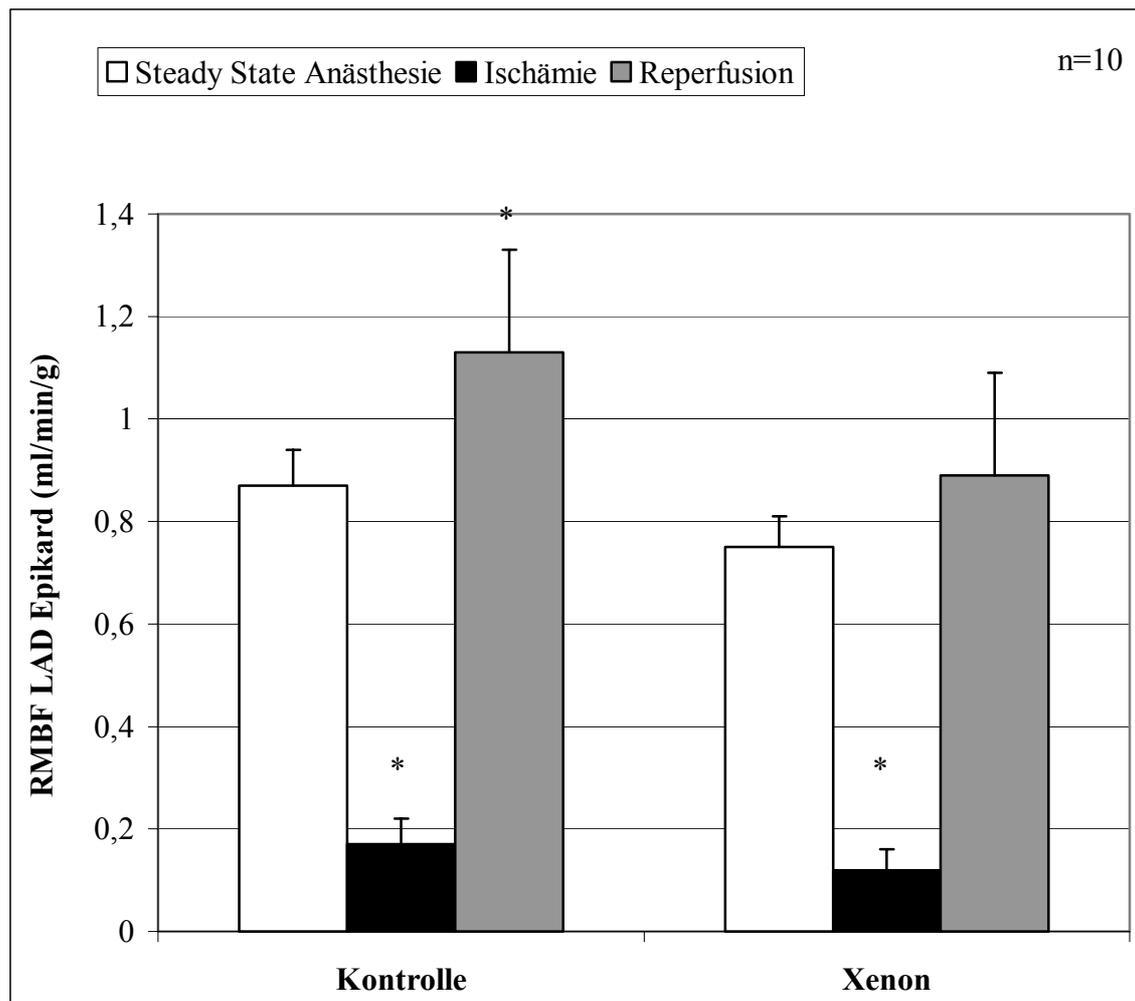


Abbildung 11: Regionaler myokardialer Blutfluß (RMBF) im Epikard des LAD-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

LAD = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

*: signifikant gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert im Steady-State der Anästhesie ($p < 0,05$ vs. SS-AN)

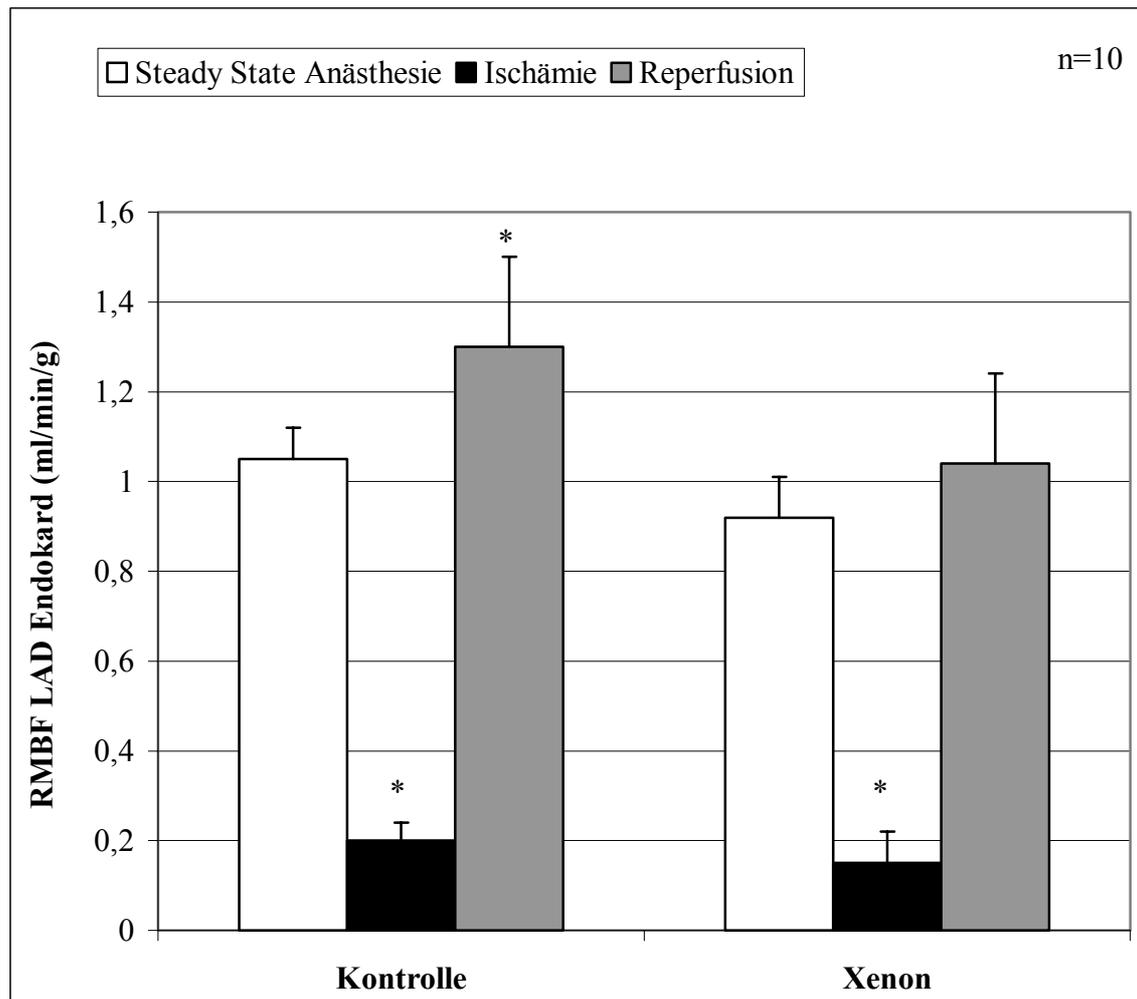


Abbildung 12: Regionaler myokardialer Blutfluß (RMBF) im Endokard des LAD-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

LAD = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

*: signifikant gegenüber dem jeweiligen Baselinewert im Steady-State der Anästhesie ($p < 0,05$ vs. SS-AN)

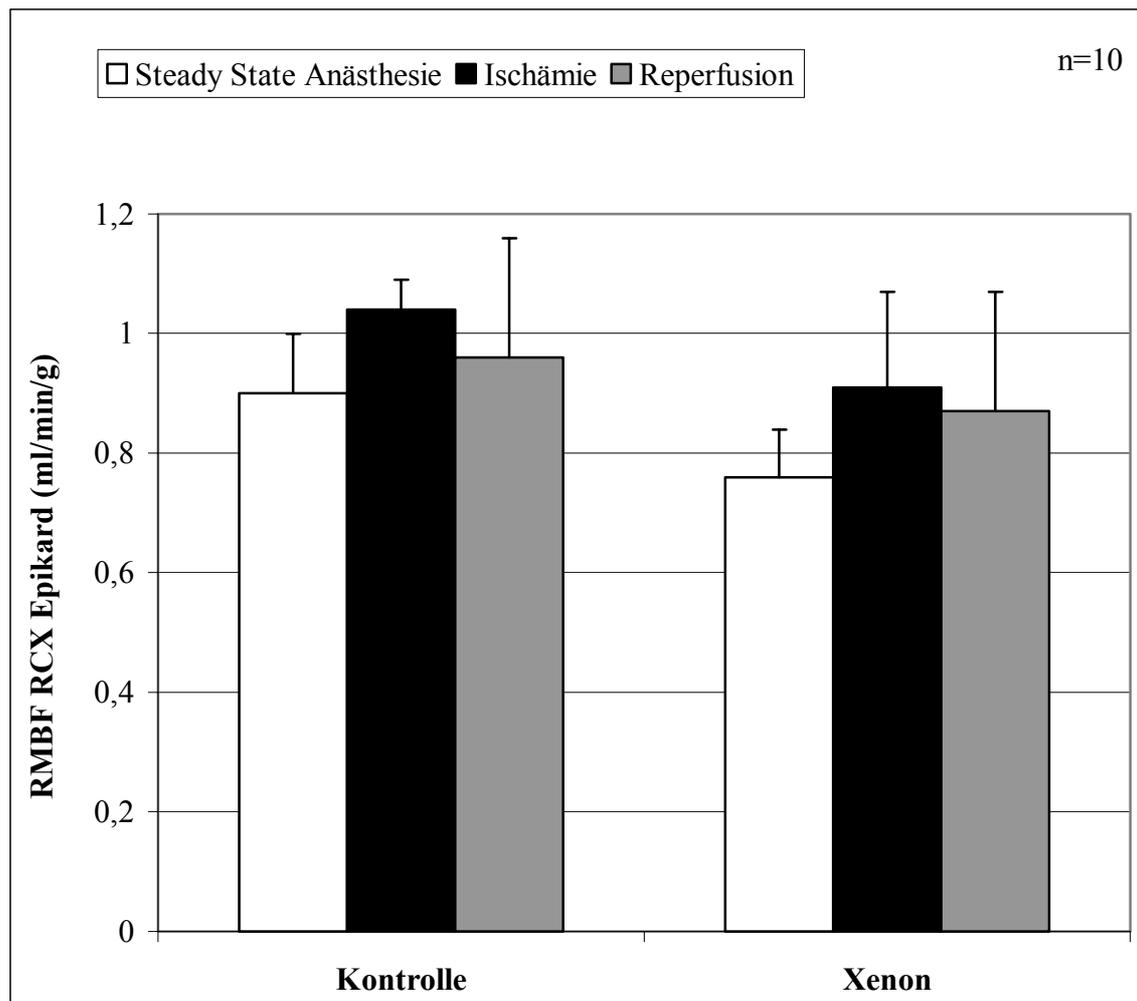


Abbildung 13: Regionaler myokardialer Blutfluß (RMBF) im Epikard des RCX-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

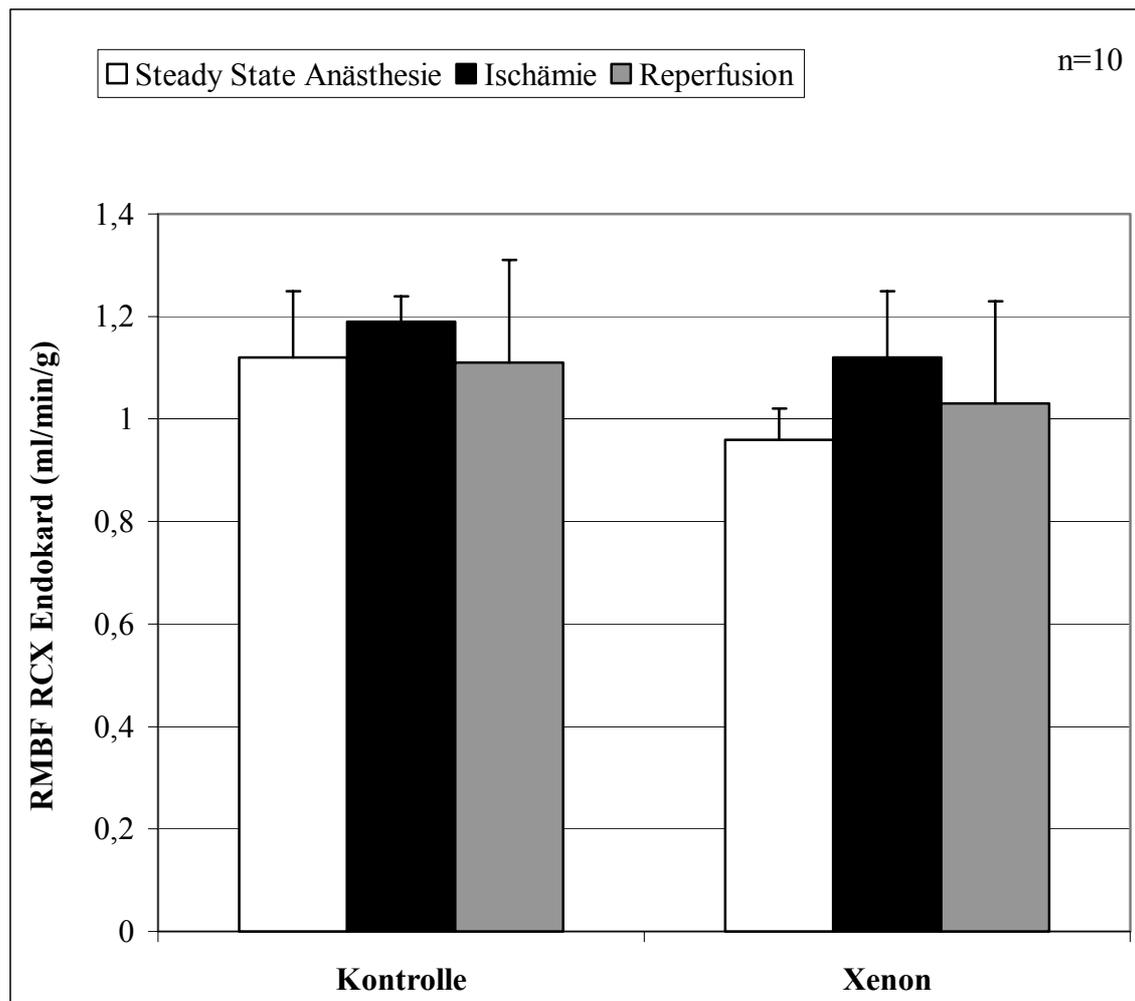


Abbildung 14: Regionaler myokardialer Blutfluß (RMBF) im Endokard des RCX-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

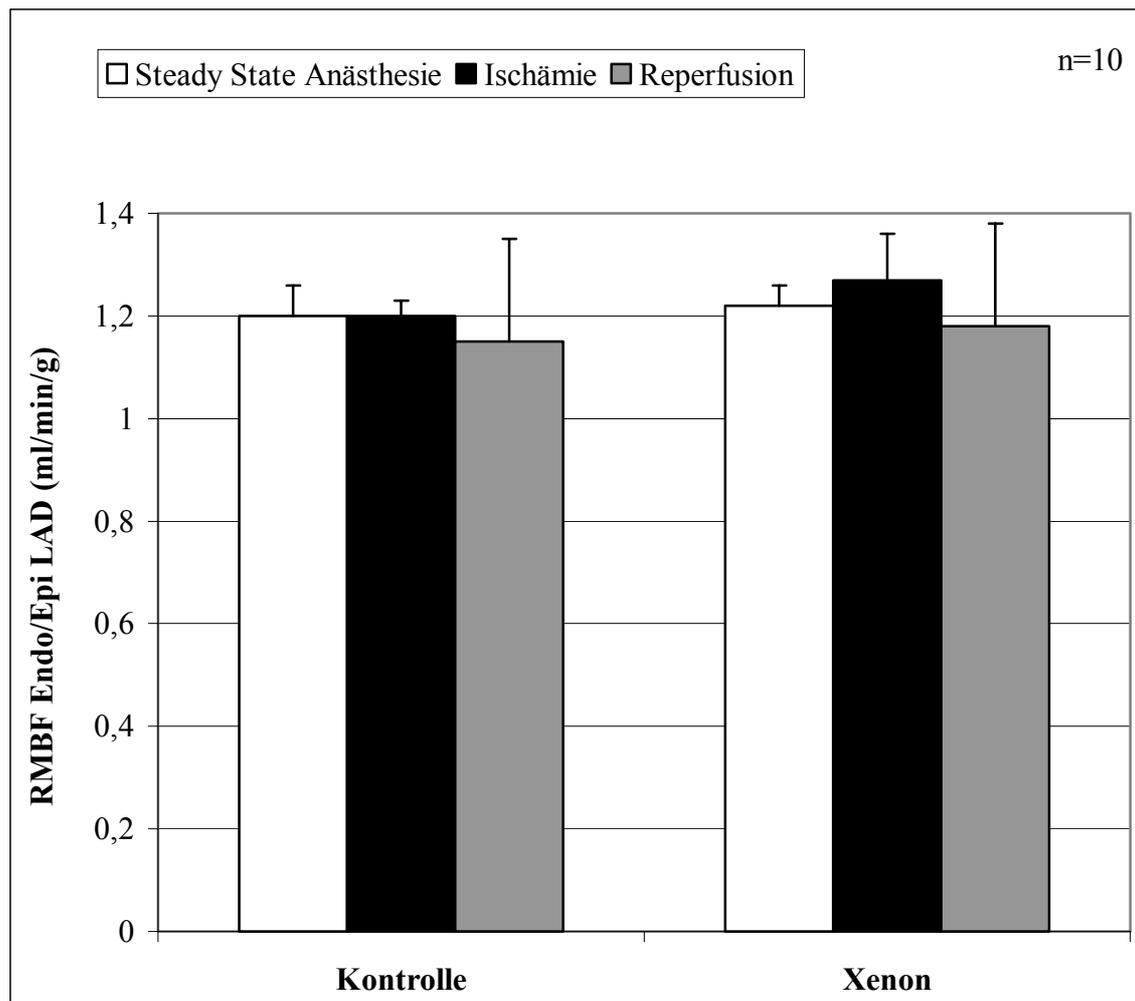


Abbildung 15: Verhältnis des endokardialen (Endo) zum epikardialen (Epi) regionalen myokardialen Blutfluß (RMBF) im LAD-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

LAD = Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie

Endo = Endokard

Epi = Epikard

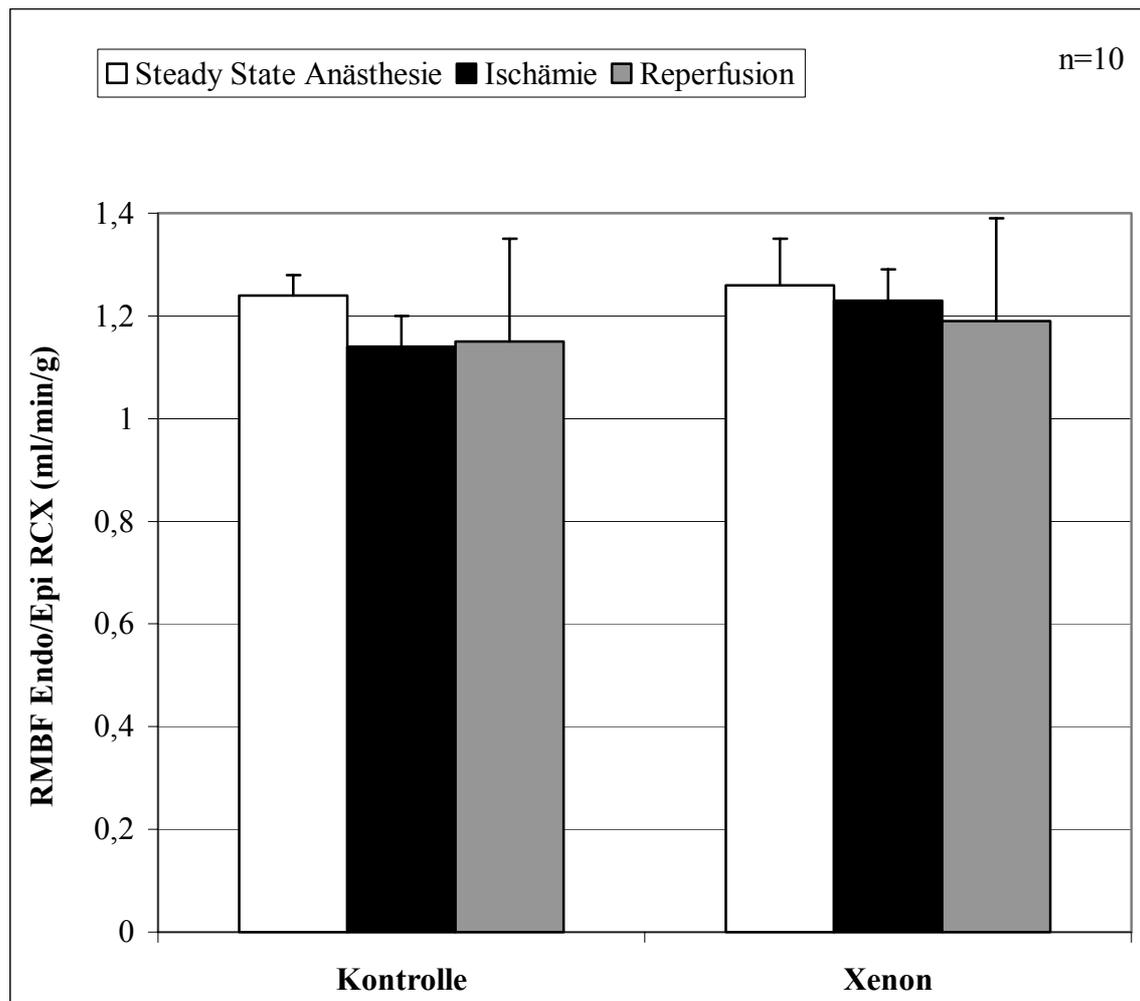


Abbildung 16: Verhältnis des endokardialen (Endo) zum epikardialen (Epi) regionalen myokardialen Blutfluß (RMBF) im RCX-Perfusionsgebiet ohne Xenongabe (Kontrolle) und mit Applikation von 75 Vol% Xenon (Xenon)

RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

Endo = Endokard

Epi = Epikard

3.4 Arterielle Plasmakatecholaminspiegel

Noradrenalinplasmaspiegel

Die präanarkotischen Noradrenalinwerte lagen in der Xenongruppe bei 187 ± 27 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe bei 215 ± 31 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$. In beiden experimentellen Gruppen stiegen die Plasmanoradrenalinwerte nach Induktion der Anästhesie signifikant an, und zwar auf 639 ± 49 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Interventionsgruppe und auf 588 ± 52 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Kontrollgruppe. Während der Ischämie blieben die Werte in beiden Gruppen signifikant erhöht, gleiches gilt für die frühe Reperfusion. Nach Beendigung der Anästhesie fielen die Plasmanoradrenalinwerte in beiden Gruppen ab, waren aber eine Stunde nach der Reperfusion immer noch signifikant erhöht. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe kehrten die Plasmanoradrenalinwerte der Xenongruppe auch 3 Stunden nach Beginn der Reperfusion nicht auf das Ausgangsniveau zurück. Signifikante Unterschiede zwischen den experimentellen Gruppen wurden nicht beobachtet.

Die Abbildung 17 liefert eine graphische Darstellung der Plasmanoradrenalinwerte bis zur 3. Stunde der Reperfusion.

Adrenalinplasmaspiegel

Die präanarkotischen Plasmaadrenalinwerte lagen in der Xenongruppe bei 36 ± 10 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe bei 45 ± 12 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$. Durch Induktion der Anästhesie und der Ischämie blieben die Plasmaadrenalinwerte in beiden Gruppen unbeeinflusst. Während des Aufwachens nach der Anästhesie stiegen die Adrenalinwerte in beiden Gruppen signifikant an und erreichten ihr Maximum 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion in der Xenongruppe mit 314 ± 37 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe mit 436 ± 56 $\text{pg}\cdot\text{ml}^{-1}$. In der Folge sanken die Adrenalinwerte ab, erreichten aber 3 Stunden nach Beginn der Reperfusion noch nicht wieder das präanarkotische Ausgangsniveau. Der Vergleich zwischen den Gruppen zeigt, dass 30 und 60 Minuten nach Beginn der

Reperfusion die Plasmaadrenalinwerte in der Xenonanästhesiegruppe signifikant niedriger lagen.

Die Abbildung 18 liefert eine graphische Darstellung der Plasmaadrenalinwerte bis zur 3. Stunde der Reperfusion.

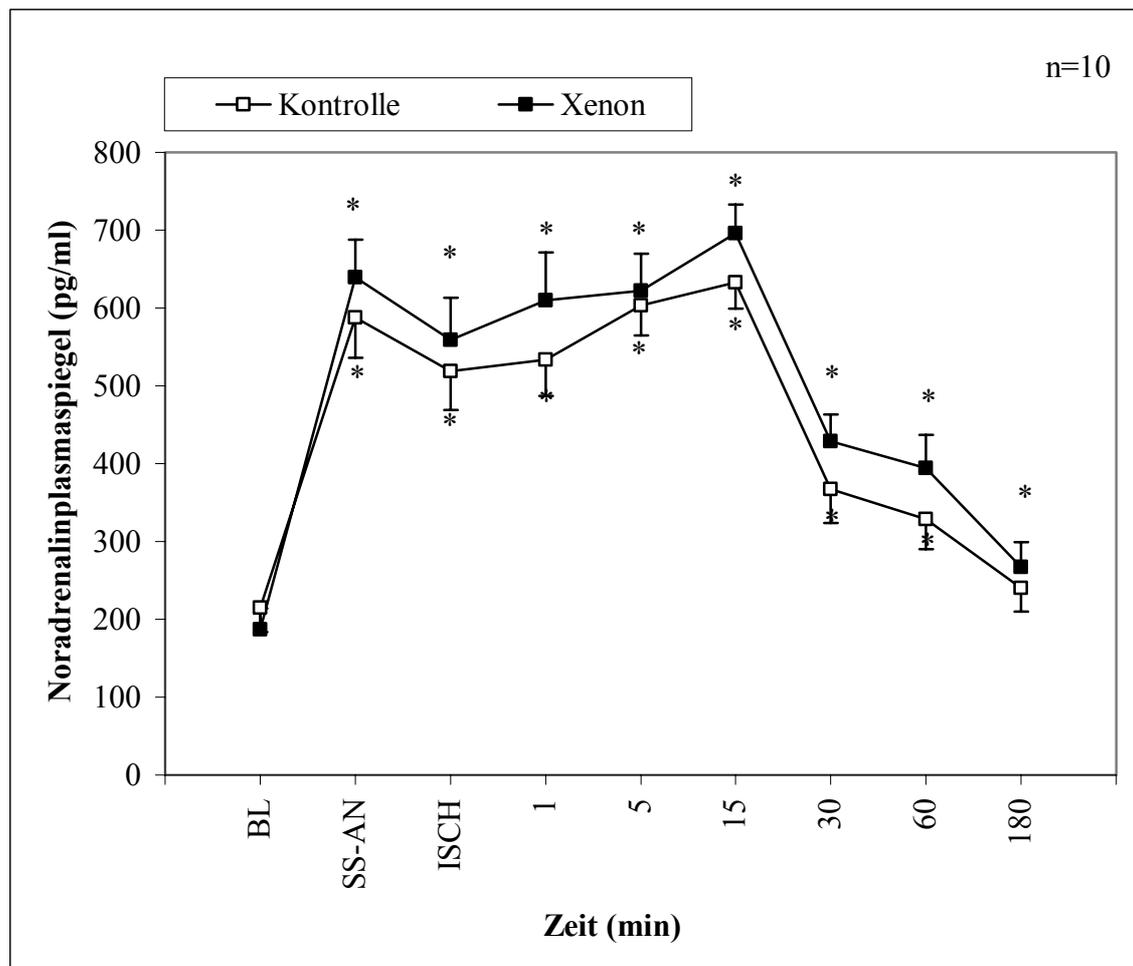


Abbildung 17: Noradrenalinplasmaspiegel bis zur 3. Stunde der Reperfusion

*: signifikant gegenüber den präanarkotischen Baselinewerten; $p < 0,05$ vs. BL

BL = präanarkotische Baselinewerte

SS-AN = vor Okklusion im Steady State der Anästhesie

ISCH = Ischämie

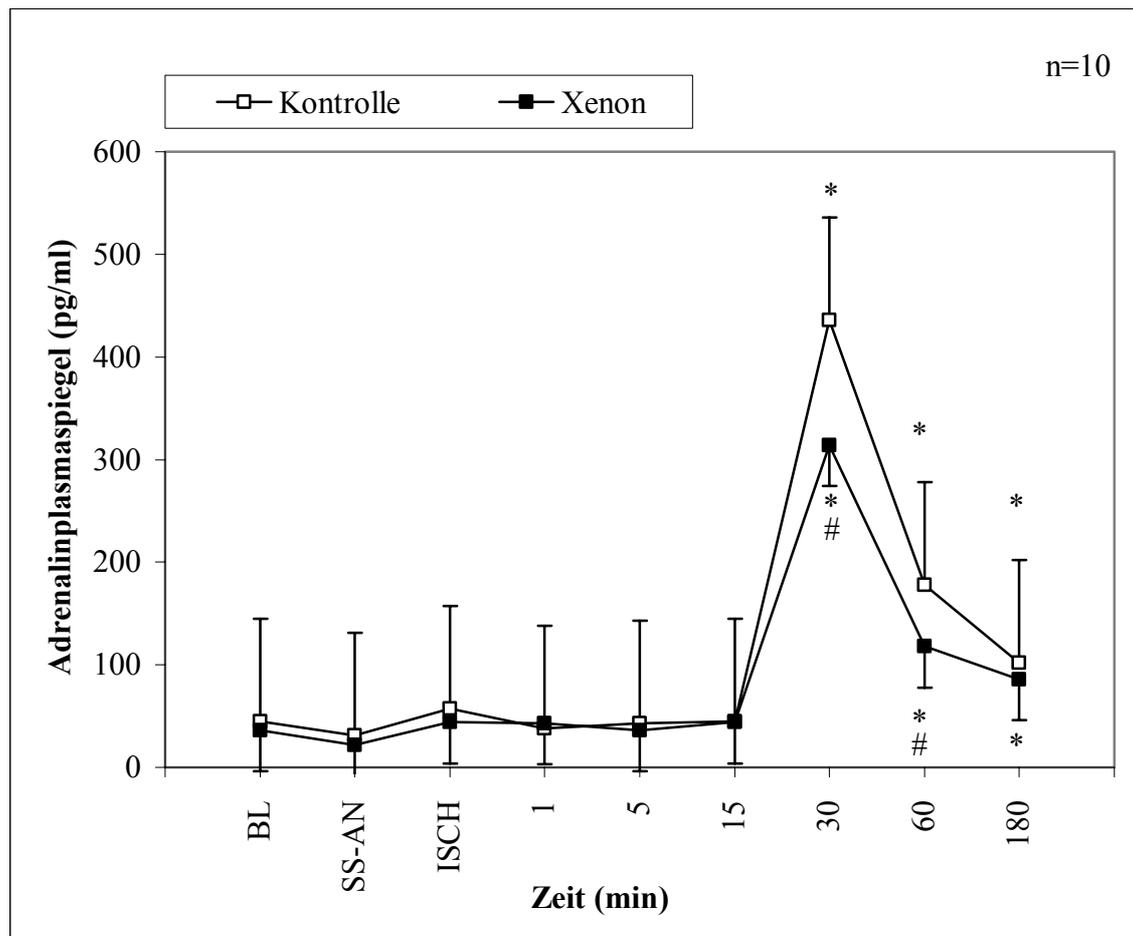


Abbildung 18: Adrenalinplasmaspiegel bis zur 3. Stunde der Reperfusion

*: signifikant gegenüber den präanarkotischen Baselinewerten; $p < 0,05$ vs. BL

#: signifikant gegenüber der Kontrollgruppe; $p < 0,05$ vs. Kontrolle

BL = präanarkotische Baselinewerte

SS-AN = vor Okklusion im Steady State der Anästhesie

ISCH = Ischämie

4. Diskussion

4.1 Definition und Klassifikation von „Myocardial Stunning“

Eine klare Definition des Phänomens „Myocardial Stunning“ ist von entscheidender Bedeutung. Der Begriff wird häufig fälschlich zur Beschreibung einer postischämischen, kontraktilen Dysfunktion benutzt, die auf Ursachen, wie z.B. einer Myokardnekrose, einer persistierenden Ischämie oder einer nichtischämischen Verletzung des Myokards beruht.

„Myocardial Stunning“ wurde von Braunwald und Kloner 1982 definiert 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). Bei dieser Definition sind zwei wichtige Aspekte hervorzuheben: 1. Die Dysfunktion ist unabhängig von Schweregrad und Dauer vollständig reversibel. 2. Die Dysfunktion besteht fort, obwohl eine Einschränkung des koronaren Blutflusses fehlt. Entsprechend der Definition handelt es sich bei „Stunning“ um einen von einem Myokardinfarkt deutlich abzugrenzenden, subletalen Myokardschaden. Aus diesem Grund können in einem Infarktmodell gewonnene Daten nicht auf Stunningmodelle übertragen werden können.

In der hier vorgelegten Studie durfte die Diagnose „Myocardial Stunning“ eindeutig gestellt werden. Direkt nach Induktion der regionalen Myokardischämie kam es zu einer klaren Verschlechterung der Myokardfunktion und zu einer Abnahme der WTF-Werte bis hin zu negativen Werten („Wandverdünnung“). Ferrari und Vatner beschrieben diese paradoxe Wandbewegungsstörung während einer Myokardischämie bereits in experimentellen und klinischen Studien (Ferrari, 1995; Vatner et al., 1995). Akuität und Schweregrad der beobachteten myokardialen Dysfunktion und die simultane Reduktion des subendokardialen Blutflusses um mehr als 80 % des Ausgangswertes belegen, dass eine schwere Ischämie aufgetreten ist. Nach einer Reperfusionzeit von 48 Stunden war eine Rückkehr der WTF-Werte auf das Ausgangsniveau sowohl im Kontroll-, als auch im Interventionsversuch zu beobachten. Daraus lässt sich eine vollständige Erholung der regionalen kontraktilen Funktion bei

allen Tieren ableiten. Darüber hinaus waren bei keinem der Tiere bei der Autopsie makroskopische Zeichen einer Infarzierung erkennbar.

Hinsichtlich der myokardialen Perfusion ist hervorzuheben, dass die koronare Blutflussgeschwindigkeit in der LAD während ihrer Okklusion auf Null fiel und dann während der ersten fünf Minuten nach der Reperfusion signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht war. Die BFV der LAD lag im weiteren Verlauf der Reperfusionsphase mindestens auf Baselinenniveau. In Bezug auf die BFV der LAD gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

4.2 Determinanten des Schweregrades von „Myocardial Stunning“ unter Berücksichtigung methodologischer Probleme

Seit der Erstbeschreibung des Phänomens „Myocardial Stunning“ durch Heyndrickx (Heyndrickx et al., 1975) war es Mittelpunkt zahlreicher experimenteller Untersuchungen. Die positive Beeinflussung von Dauer und Schweregrad dieser postischämischen myokardialen Kontraktilitätsstörung durch zahlreiche Pharmaka und andere Interventionen konnte in den unterschiedlichsten Untersuchungen nachgewiesen werden. Bei der Interpretation der Studien müssen jedoch mögliche methodologische Aspekte und Artefakte berücksichtigt werden (Bolli, 1995(a)). Das „stunned myocardium“ ist als hypersensibel anzusehen. Die kontraktile Funktion des normalen gesunden Myokards wird bereits von vielen Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren haben noch deutlich stärkere Auswirkungen auf postischämisches, sich erholendes Myokard.

Heterogene transmurale Ausprägung der kontraktilen Dysfunktion

Im Jahr 1989 wies Charlat nach, dass sowohl die systolische, als auch die diastolische Funktion im „stunned myocardium“ beeinträchtigt sind (Charlat et al., 1989). Myokardiales Stunning zeigt dabei jedoch *keine uniforme transmurale Ausprägung*. Die Dysfunktion ist in subepikardialen Schichten deutlich weniger ausgeprägt als subendokardial (Bolli et al., 1989).

Aussagekraft isolierter Organpräparationen

In Rahmen der Erforschung der Myokardfunktion und -perfusion gab es viele in vitro- Untersuchungen, die an isolierten Herzen, an isolierten Myokardfasern oder an Zellkulturen durchgeführt wurden. *Isolierte Organpräparationen* lassen jedoch keine Aussagen über komplexe Interaktionen zwischen Herz, systemischem und pulmonalvaskulärem Kreislauf und den zentralen sowie humoralen

Regulationsmechanismen zu. In diesen Studien gewonnene Ergebnisse sind daher nicht oder nur begrenzt auf einen intakten Organismus übertragbar.

Unterschiede zwischen akut und chronisch instrumentierten Tiermodellen

In der Diskussion dieser Studie sollen auch die Unterschiede *zwischen akut und chronisch instrumentierten Tiermodellen* hervorgehoben werden. Ein wichtiger Aspekt ist, dass die in akuten Tierexperimenten verwendeten Sedativa und Anästhetika nicht nur das kardiovaskuläre System direkt beeinflussen, sondern auch die Reaktion des Organismus auf jede Intervention (Vatner et al., 1971 (a); Vatner et al., 1971(b)). In Akutexperimenten sind weiterhin das akute chirurgische Trauma und der offene Hemithorax, sowie die oft beobachtete Hypothermie des Tieres entscheidende Störvariablen (Doursout und Chelly, 1988; Priebe et al., 1988). Weiterhin kann bei der Instrumentierung der Versuchstiere allein durch die Manipulation an den Koronarien ein myokardiales Stunning induziert werden. Triana und Mitarbeiter bewiesen im direkten Vergleich zwischen einem akuten und chronischen Stunning-Modell im Hund, dass die oben genannten Störvariablen von Akutexperimenten zu einer Zunahme von Dauer und Schweregrad des „myocardial stunning“ führen (Triana et al., 1991).

Die in dem hier vorgelegten Manuskript beschriebenen Versuche wurden an einem chronisch instrumentierten Hundemodell durchgeführt. Die Vorteile dieses Modells sind detailliert in Abschnitt 2.1.2 dargestellt.

Kollateraler Blutfluss während der Ischämie

Eine direkte Beziehung zwischen dem *kollateralen Blutfluss während der Ischämie* und der postischämischen regionalen Dysfunktion konnte sowohl in akuten, als auch in chronisch instrumentierten Tiermodellen belegt werden (Bolli et al., 1988; Sekili et al., 1995; Zughaib et al., 1993). Dies bedeutet, dass bereits geringe Unterschiede in der residualen myokardialen Perfusion während der Okklusion den Schweregrad und die Dauer des „myokardialen Stunning“ während der Reperfusionphase wesentlich beeinflussen können (Bolli et al., 1995 (a)). Bei

Untersuchungen des Phänomens „myocardial stunning“ sollte daher idealerweise der kollaterale Blutfluss gemessen werden. Ist dies nicht möglich, so sollte zumindest sichergestellt werden, dass er in den einzelnen Untersuchungsgruppen auf vergleichbarem Niveau liegt.

In den hier vorgestellten Untersuchungen wurde berücksichtigt, dass wiederholte Okklusionen der Koronarien im chronisch instrumentierten Hundemodell eine Koronarkollateralisation hervorrufen. Pro Hund wurden daher nur zwei Ischämien induziert. Damit mögliche Effekte einer vorhergehenden Ischämiephase die nachfolgende gleichmäßig beeinflussten, wurden Kontrollversuch und Intervention in alternierender Reihenfolge durchgeführt. Zur Erfassung von Kollateralflüssen sind die verwandten fluoreszierenden Mikrosphären gut geeignet (Cohen, 1978).

Einfluss der Körpertemperatur

Triana und Mitarbeiter haben bei akut instrumentierten Hunden mit offenem Hemithorax den *großen Einfluss der Körpertemperatur* auf die Erholung von myokardialem Stunning nachgewiesen (Triana et al., 1991). Die mittlere Körpertemperatur sank bei Hunden innerhalb einer Reperfusionzeit von vier Stunden, wenn keine Maßnahmen zum Wärmeerhalt der Tiere getroffen wurden. Wenn zu diesem Zeitpunkt die Körpertemperatur wieder in den Normbereich angehoben wurde, kam es zu einem dramatischen Abfall der systolischen Wanddickenfraktion im postischämischen Myokard. Im nicht ischämischen Myokardareal löste eine Temperaturerhöhung keine Veränderung der Kontraktilität aus. Dies deutet darauf hin, dass die Temperatur einen depressiven Effekt selektiv auf die Funktion postischämischen Myokards besitzt (Engelmann, 1994; Mattheusen et al., 1993). Die myokardiale Temperatur hat zum Zeitpunkt der Ischämie ebenfalls einen Einfluss auf die regionale Funktion im „stunned myocardium“, jedoch wird die regionale Funktion im „stunned myocardium“ eher durch den Temperaturverlauf in der Reperusionsphase bestimmt.

In der hier vorgelegten Arbeit erfolgten alle Experimente an chronisch instrumentierten Tieren bei gleichbleibender Umgebungstemperatur. Eine

Normothermie bei erhaltener Temperaturhomöostase der Hunde war zu jedem Zeitpunkt gewährleistet. Eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Temperaturveränderungen kann ausgeschlossen werden.

Dauer der Flowdeprivation

Eine weitere wichtige Determinante des Schweregrads von „myocardial stunning“ ist die *Dauer der Flowdeprivation*. Die kontraktile Dysfunktion ist um so ausgeprägter, je länger die Ischämie dauert (Preuss et al., 1987).

In den hier vorgestellten Untersuchungen dauerte die Ischämiephase sowohl im Kontroll- als auch in dem Interventionsversuch genau zehn Minuten.

Platzierung der Dopplerkristalle

Eine korrekte Instrumentierung der Tiere ist bei dem angewandten Modell von großer Bedeutung. Durch eine *fehlerhafte Platzierung der Dopplerkristalle* zur Messung der fraktionellen myokardialen Wanddicke in die Grenzzone zwischen ischämischem und nicht-ischämischem Myokard kann eine günstigere Erholung von „Stunning“ vorgetäuscht werden (siehe auch Abschnitt 2.1.4).

Diesen Störvariablen wurde in den vorgelegten Experimenten durch eine Positionierung der Ultraschallkristalle in ausreichendem Abstand von der beschriebenen Grenzzone und der Verwendung derselben Tiere im Kontroll- und Interventionsversuch Rechnung getragen.

Größe des ischämischen Myokardareals

Auch die *Größe des potentiell ischämischen Myokardareals* beeinflusst die postischämische Myokardfunktion. In diesem Zusammenhang sollten zwei Aspekte herausgestellt werden: 1. Wird der ischämische Myokardbezirk zu klein gewählt, so

kann es, wie oben dargestellt, schwierig sein die Dopplerkristalle in ausreichender Entfernung von den nicht-ischämischen Bezirken zu platzieren. 2. Wird dagegen ein zu großes, potentiell ischämisches Myokardareal gewählt, so muss mit dem Auftreten einer systolischen Dyskinesie gerechnet werden. Bei der Konzeption eines Versuchsmodells muss daher die Größe des ischämischen Myokardareals so gewählt werden, dass sie in Bezug auf den Schweregrad des myokardialen Stunning einen unabhängigen Parameter darstellt (Bolli et al., 1988).

In den hier vorgestellten Experimenten wurde ein Einfluss der Größe des ischämischen Myokardareals auf die erhobenen Befunde durch Verwendung derselben Tiere im Kontroll- und Interventionsversuch ausgeschlossen.

Begleitende Hämodynamik: arterieller Blutdruck, Vorlast und Herzfrequenz

Einen wesentlichen Einfluss auf die postischämische myokardiale Kontraktilität haben Veränderungen der Nachlast, die näherungsweise als *arterieller Blutdruck* gemessen wird. Durch Senkung des arteriellen Blutdrucks kann die fraktionelle myokardiale Wanddicke verbessert und durch Blutdruckanstiege verschlechtert werden. Deshalb sind Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen und Versuchen nur dann möglich, wenn die Nachlast unverändert bleibt oder in verschiedenen Versuchsgruppen in gleicher Art verändert wird.

In der vorgelegten Arbeit gab es zwischen den Versuchsgruppen zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede in Bezug auf den arteriellen Mitteldruck.

Die *Höhe der Vorlast* hat im ischämischen und insbesondere im postischämischen Myokard einen erheblichen Einfluss auf die kontraktile Funktion. Die Vorlast bestimmt die Länge der Muskelfasern in Ruhe, also in der Diastole. Nimmt die Vordehnung der Myokardfasern zu, so steigt die Kontraktilität des Myokards an. Die enddiastolische Wandspannung ist nicht auf einfache Art messbar, daher werden klinisch häufig der linksventrikuläre enddiastolische Druck, sowie der linksatriale Druck als Indikator für die Höhe der Vorlast herangezogen (Bolli, 1995).

In den hier vorgelegten Untersuchungen gab es keine Unterschiede des linksatrialen Drucks zwischen den Versuchsgruppen.

Grundsätzlich kann eine Steigerung der *Herzfrequenz* eine Verschlechterung der Funktion postischämischen Myokards hervorrufen, da die diastolische Füllung und damit die enddiastolische Segmentlänge, sowie die Koronardurchblutung abnehmen.

In den in diesem Manuskript beschriebenen Experimenten wurde zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied bezüglich der Herzfrequenz zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe beobachtet. Sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Interventionsgruppe kam es zu einem signifikanten Abfall der Herzfrequenz bis zur dreißigsten Minute der Reperfusion. Dieser Effekt ist durch den Anästhetikaeinfluss zu erklären.

Abschließend ist hervorzuheben, dass die Dauer der vorausgehenden Ischämie und das Ausmaß der Blutflussreduktion den größten Einfluss auf den Schweregrad der kontraktiven myokardialen Dysfunktion in der Reperusionsphase haben. Obwohl das „myocardial stunning“ zumindest als eine Form des Reperusions Schadens angesehen wird, initiiert und moduliert doch die Ischämie durch ihre Dauer diesen Prozess (Bolli, 1990(a); 1999). Infolgedessen begünstigt jede therapeutische Intervention, die die residuale Perfusion während der Ischämie verbessert auch die Erholung des „stunned myocardium“.

4.3 Hypothetische Mechanismen von „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). Bisher kann keine der in der Tabelle 12 aufgeführten Theorien die Kaskade von Ereignissen, die zur postischämischen kontraktile Dysfunktion führen, allein und vollständig erklären. Eine Integration der verschiedenen Hypothesen ist dadurch erschwert, dass fast jede der Hypothesen in einem anderen Modell entwickelt worden ist.

<p>WAHRSCHEINLICHSTE MECHANISMEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entstehung von freien Sauerstoffradikalen • Intrazelluläre Kalziumüberladung • Reduzierte Kalziumempfindlichkeit der Myofilamente • Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion aufgrund einer Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums
<p>WEITERE DISKUTIERTER THEORIEN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffiziente mitochondriale Energieproduktion • Gestörte Energieutilisation der Myofilamente • Störung der sympathikoadrenergen Ansprechbarkeit • Störung der mikrovaskulären Myokardperfusion • Schädigung der extrazellulären Kollagenmatrix

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

Die zur Zeit hauptsächlich diskutierten Theorien sind die „Oxyradikal-Hypothese“ und die „Kalzium-Hypothese“ (Bolli und Marban, 1999). Die verschiedenen Hypothesen schließen sich gegenseitig nicht aus, sondern stellen wahrscheinlich verschiedene Aspekte des gleichen pathophysiologischen Prozesses dar (Hearse et al., 1978).

Oxyradikal-Hypothese

Der Pathomechanismus, der von der Oxyradikal-Hypothese als wesentliche Erklärung für das Phänomen „Stunning“ angesehen wird, ist die durch Ischämie und Reperfusion vermehrt induzierte Generation von reaktiven oxidativen Substanzen, wie z.B. dem Superoxidanion ($\cdot O_2^-$), Wasserstoffperoxyd (H_2O_2) und dem Hydroxylradikal ($\cdot OH$). Bolli und Mitarbeiter zeigten erstmals 1988 am Modell des akut instrumentierten Hundes die deutlich gesteigerte Produktion freier Radikale in der frühen Reperfusionsphase (Bolli et al., 1988(a)). Freie Radikale werden vor allem in den ersten zwanzig Minuten nach Ende der Ischämie gebildet, wobei der Gipfel in der zweiten oder dritten Minute der Reperfusion liegt. Das Ausmaß der Hypoperfusion und damit die Schwere der voraus gehenden Ischämie stehen dabei in positiver linearer Korrelation zu der Menge gebildeter Sauerstoffradikale und zum Ausmaß des Reperfusionsschadens (Henry et al., 1993). Diese Resultate wurden an wachen, chronisch instrumentierten Tieren (Li et al., 1993; Sekili et al., 1993), sowie für das menschliche Herz von Ferrari et al. (Ferrari et al., 1990) bestätigt. Es wurde nachgewiesen, dass verschiedene Antioxydantien die Entstehung der reaktiven Sauerstoffradikale deutlich reduzieren, Schweregrad und Dauer des myokardialen Stunnings konnten jedoch nur vermindert werden, falls die Antioxydantien bereits während der Ischämie oder in der frühen Reperfusionsphase gegeben wurden (Myers et al., 1986; Przyklenk et al., 1986; Triana et al., 1991).

1996(a)). Die vermehrte Bildung oxydierten Glutathions durch freie Sauerstoffradikale, sowie strukturelle Veränderungen der kontraktilen Proteine erklären möglicherweise die verminderte Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium. Zu erwähnen ist hier vor allem die teilweise Denaturierung von Troponin I und Troponin T. Diese wird sowohl durch Oxyradikale (Gao et al., 1997), als auch durch Aktivierung kalziumabhängiger Enzyme, wie Calpain I und Calpain II, und schließlich auch durch die transitorische Kalziumüberladung in der frühen Reperfusion induziert (Yoshida et al., 1995; Di Lisa et al., 1995). Auffallend ist, dass obschon die Basisfunktion des reperfundierten Myokards herabgesetzt ist, der Herzmuskel die Fähigkeit behält, auf inotrope Interventionen zu reagieren (Bolli et al., 1985; Ito et al., 1987).

Eine Übersicht der möglichen Arbeitshypothesen zum Pathomechanismus des „Myocardial Stunning“ ist schematisch in Abbildung 20 dargestellt.

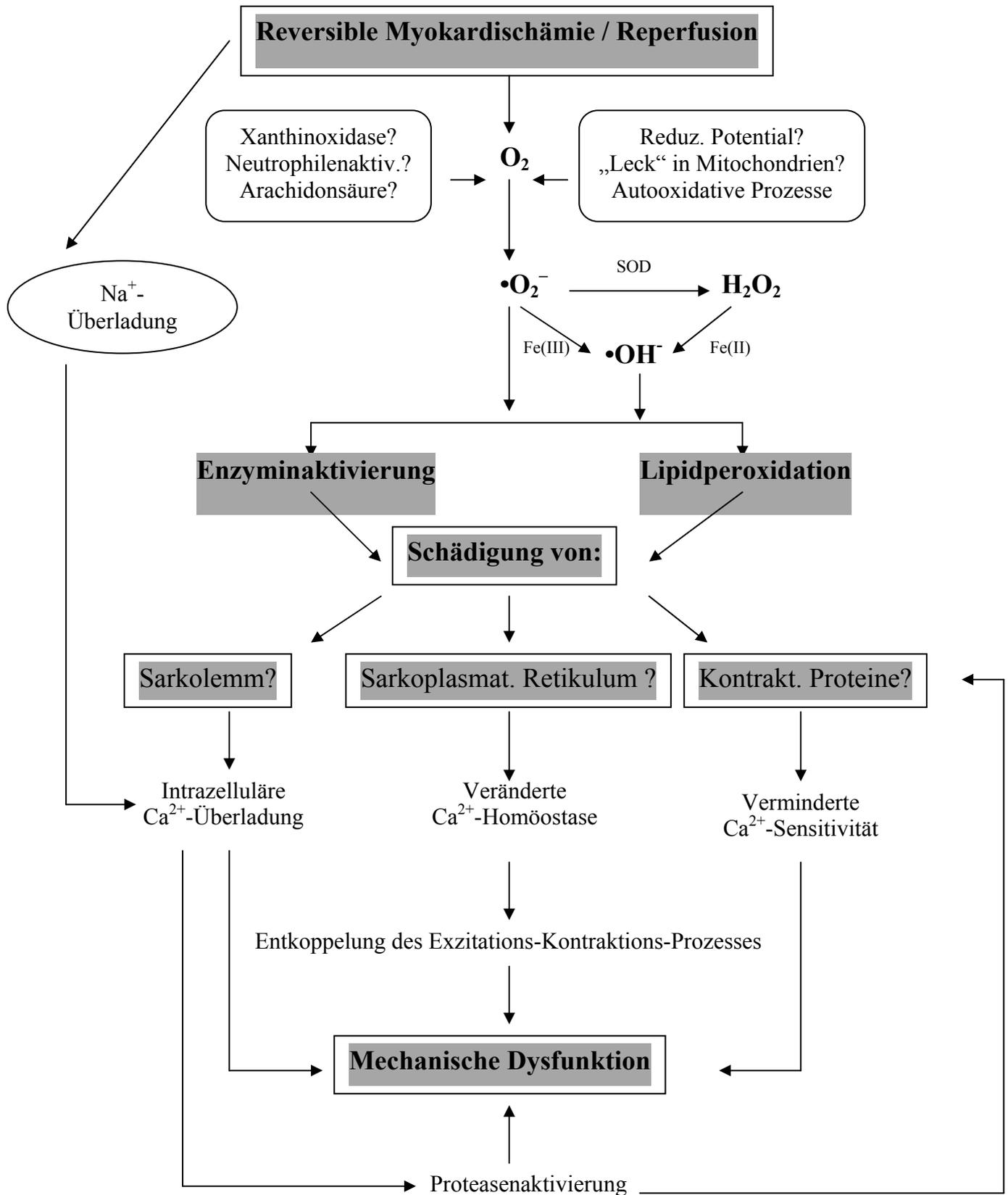


Abbildung 20: Die möglichen pathogenetischen und pathophysiologischen Grundlagen des „Myocardial Stunning“

Eine reversible, transitorische Ischämie und die nachfolgende Reperfusion können eine gesteigerte Bildung reaktiver oxidativer Substanzen (Superoxidanion($\bullet\text{O}_2^-$), Wasserstoffperoxyd (H_2O_2), Hydroxylradikal ($\bullet\text{OH}$)) induzieren. Bislang gibt es keine sichere Erklärung dafür woher die vermehrten Oxyradikale stammen, aber die folgenden Mechanismen kommen dafür 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*
- 6. Autooxidation von Katecholaminen und anderen Substanzen*

Die Superoxiddismutase (SOD) katalysiert die Bildung von Wasserstoffperoxyd aus Sauerstoffradikalen. In der Gegenwart von katalytischem Eisen reagieren ($\bullet\text{O}_2^-$) und (H_2O_2) dann in einer Haber-Weiss-Reaktion zum Hydroxylradikal ($\bullet\text{OH}$). Freie Radikale denaturieren Proteine mit der Folge von Enzyminaktivierungen. Ebenso peroxidieren sie mehrfachungesättigte Fettsäuren in Zellmembranen. Resultat dieser Reaktionen ist zwar nicht der Zelltod, dennoch kommt es zur Störung der Membranpermeabilität und Dysfunktion wesentlicher Zellorganellen (Hearse, 1991).

Die Schädigung des Sarkolemm führt zum Verlust seiner selektiven Permeabilität und zur Aktivitätsverminderung der kalziumabhängigen ATPase mit konsekutiver Beeinträchtigung des Kalziumtransportes aus der Zelle (Kaneko et al., 1989). Die Minderung der kalziumabhängigen ATPase-Aktivität führt zur Beeinträchtigung der Kalziumaufnahme in das Sarkoplasmatische Retikulum und damit zur reduzierten Kalziumsequestration (Rowe et al., 1983). Außerdem kommt es zum Verlust der kontraktilen Filamente mit der Folge geringerer Kalziumsensitivität.

Gleichzeitig kann es nach Ischämie und Reperfusion zu einer zellulären Natriumüberladung kommen. Diese wird erklärt durch eine Hemmung der sarkolemmalen Natrium-Kalium-ATPase (verursacht durch ATP-Mangel), sowie durch Azidose mit gesteigertem Natrium-Wasserstoffionen-Austausch (Kim et al., 1987). Die

Natriumüberladung verstärkt über gesteigerten Natrium-Kalzium-Austausch zusätzlich die bestehende Kalziumüberladung (Reeves et al., 1986; Kusuoka et al., 1993). Die Steigerung des intrazellulären Kalziumspiegels führt zur Aktivierung degenerativer Enzyme, wie Proteinkinasen, Phospholipasen und besonders auch den kalzium-aktivierten Proteasen. Diese Enzyme bewirken eine Proteolyse von Elementen des kontraktile Apparats, wie etwa von Troponin I und α -Aktinin und die weitere Schädigung der genannten Zellorganellen (Gao et al., 1997). Die Steigerung des zytosolischen Kalzium endet schließlich in einer Entkoppelung von Exzitation und Kontraktion (Gao et al., 1996). Außerdem steigert die Kalziumüberladung selbst durch vermehrte Konversion der Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase die Produktion freier Sauerstoffradikale.

Der oxidative Stress in der Zelle setzt die Ansprechbarkeit der Myofilamente auf Kalzium nicht nur indirekt durch den intramyozytären Kalziumüberschuss, sondern auch direkt durch Modifikation kontraktile Proteine, wie z.B. durch Oxydierung ihrer Thiolgruppen (Suzuki et al., 1991), herab.

Zusammenfassend wird in diesem Erklärungsmodell als Ursache des „myokardialen Stunnings“ ein Myofilamentschaden gesehen, der sowohl durch oxidativen Stress, als auch durch die intrazelluläre Kalziumüberladung begründet wird.

Die typische langsame aber vollständige Erholung des „stunned myocardium“ könnte auf einer Resynthese kontraktile Proteine und/oder einer Reparatur des oxidativen Schadens beruhen (Kusuoka und Marban, 1992).

4.4 Diskussion der Versuchsergebnisse

4.4.1 Einflüsse von Xenon auf myocardiales Stunning

Die Haupteckennis der vorgelegten Studie ist, dass die Zugabe von 75 Vol% Xenon zu einer Fentanyl-Midazolam-Basisanästhesie bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden die Erholung von der postischämischen regionalen myokardialen kontraktile Dysfunktion „myocardial stunning“ verbessert. Die induzierte Ischämie resultierte in einer Reduktion der endokardialen Perfusion auf weniger als 20 % der präanarkotischen Werte und in einer signifikanten Reduktion der fraktionellen Wanddicke (WTF) auf negative Werte. Der kardioprotektive Effekt des zugeführten volatilen Anästhetikums Xenon trat in der Reperfusion ein, obwohl die Beeinträchtigung der systolischen Wandfunktion während der Ischämie nicht verhindert wurde. Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Xenon erlauben nur bedingt eine Analyse der zugrunde liegenden protektiven Mechanismen.

Eine der Theorien bezüglich der Pathogenese des myokardialen Stunnings ist die Kalzium-Hypothese. Sie besagt, dass die postischämische myokardiale kontraktile Dysfunktion ein Ergebnis der Störung der zellulären Kalziumhomöostase ist, und zwar durch Entkoppelung des Exzitations-Kontraktions-Prozesses bei Dysfunktion des sarkoplasmatischen Retikulums mit intrazellulärer Kalziumüberladung und verminderter Ansprechbarkeit der kontraktile Proteine auf Kalzium (Bolli et al., 1999).

Die im Jahr 2000 durchgeführten elektrophysiologischen Studien an Kardiomyozyten zeigten, dass 80 Vol% Xenon die wesentlichen kardialen Kationenströme nicht beeinflusst. Es wurde bewiesen, dass das volatile Anästhetikum in der genannten Konzentration keine messbaren Effekte auf Natriumkanäle, Kalziumkanäle von L-typ und einwärts gerichtete Kaliumkanäle von isolierten ventrikulären Myozyten des Meerschweinchens besitzt (Stowe et al., 2000). Diese Daten stimmen mit denen von Hüneke und Mitarbeitern überein, die an humanen atrialen Myozyten zeigten, dass Xenon gegenüber Halothan und Isofluran nicht die Kalziumkanäle vom L-typ beeinflusst und nur eine leichte Inhibition der spannungsabhängigen nach außen gerichteten Kaliumkanäle hervorruft (Hüneke et al., 2001).

Kersten und Mitarbeiter beschrieben in einer Studie aus dem Jahr 1996 einen kardioprotektiven Effekt von Isofluran. Es wurde angenommen, dass das volatile Anästhetikum Isofluran das ischämische Preconditioning durch Öffnung myokardialer ATP-abhängiger K^+ -Kanäle (K_{ATP}) vermittelt (Kersten et al., 1996). Bis jetzt gibt es keine Publikationen hinsichtlich des Effektes von Xenon auf myokardiale ATP-abhängige K^+ -Kanäle (K_{ATP}). Ferner wurde in verschiedenen Studien bestätigt, dass nicht das sogenannte „early preconditioning“ sondern das „late preconditioning“ einen protektiven Effekt hinsichtlich der Erholung von myokardialen Stunning hat. Darüber hinaus spielen Adenosine und K_{ATP} nur eine obligatorische Rolle für das ischämieinduzierte „late preconditioning“ gegen Infarkte, nicht aber gegen Stunning (Bolli et al., 2000). Vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund kann gesagt werden, dass die verbesserte Erholung von myokardialen Stunning nach inhalativer Applikation von Xenon nicht durch einen durch Adenosin und K_{ATP} vermittelten Preconditioning Effekt erklärt werden kann.

4.4.2 Kardiovaskuläre Effekte von Xenon

In früheren tierexperimentellen und klinischen Studien wurde für Xenon eine äußerst geringe Beeinflussung des kardiovaskulären Systems beobachtet. Auch in der hier vorgelegten Studie veränderte Xenon den arteriellen Druck (MAP), die Herzfrequenz (HR), den linksatrialen Druck (LAP), die maximale Rate der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{\max}^{-1}$) und die maximale Rate der linksventrikulären Druckabfallsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{\min}^{-1}$) nicht signifikant, wenn es gesunden Hunden während einer Fentanyl-Midazolam-Basisanästhesie zugeführt wurde. Ebenso wurden der regionale myokardiale Blutfluss (RMBF) und das endokardiale-epikardiale RMBF-Verhältnis nicht verändert.

Die in den neunziger Jahren von Boomsma et al. an 42 Patienten durchgeführten klinischen Studien zeigten, dass eine Xenonanästhesie im Vergleich zu einer Lachgasanästhesie wenig oder keine Auswirkungen auf den Cardiac Index, den arteriellen Blutdruck und den systemvaskulären Widerstand hat (Boomsma et al., 1990). Mehrere Autoren beschrieben jedoch eine Verlangsamung der Herzfrequenz unter Xenonanästhesie, die sich auch bei klinischen Anwendungen bestätigte (Burov et al., 1993; Marx et al., 1997; Hettrick et al., 1998). Eine Erklärung für den beobachteten Effekt gibt es bis jetzt nicht. In unserer Studie zeigten die Hunde ebenfalls eine Tendenz zur Reduktion der Herzfrequenz, wobei keine Arrhythmien auftraten. Xenon verhinderte nicht den reaktiven, wenn gleich nicht signifikanten Anstieg der Herzfrequenz während der koronaren Okklusionphase. Es muss in Betracht gezogen werden, dass eine kombinierte Applikation von Fentanyl und Midazolam als Basisanästhesie bereits eine erniedrigte Herzfrequenz induzierte und auch den MAP verringerte. Als Ursache kann eine Dämpfung des Sympathikotonus angesehen werden. Dementsprechend beobachteten wir während des Aufwachens der Hunde aus der Anästhesie einen Anstieg des Sympathikotonus mit Anstieg der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Drucks und des linksventrikulären Drucks.

Die von Schroth et al. durchgeführten Experimente zeigten, dass Xenon nicht die Reaktivität isolierter ventrikulärer Muskelbündel auf positiv inotrope und chronotrope Stimulation verschlechterte (Schroth et al., 2002). Untersuchungen von ASA I (american society of anesthesiologists) Patienten, die sich einem

abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen und deren LV-Funktion mittels transösophagealer Echokardiographie evaluiert wurde (Luttrupp et al., 1993) zeigten, dass der Einfluss von 65 Vol% Xenon im Vergleich zu bisher in der Anästhesie eingesetzten Inhalationsanästhetika keine Depression der linksventrikulären myokardialen Kontraktilität zur Folge hatte. In der in dieser Arbeit vorgestellten experimentellen Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es unter Fentanyl-Midazolam-Anästhesie nach zusätzlicher Applikation von 70 Vol% Xenon nicht zu einer Depression der myokardialen Kontraktilität kam. In von Hettrick et al. durchgeführten Untersuchungen an Isofluran-anästhesierten gesunden Hunden wurde nachgewiesen, dass die Zugabe von Xenon nicht die intrinsische myokardiale Kontraktilität der Tiere beeinflusst (Hettrick et al., 1998). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen blieb die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{max}^{-1}$) unverändert. Die von Hettrick berichtete diastolische Dysfunktion mit Abfall der maximalen Rate der linksventrikulären Druckabfallsgeschwindigkeit ($LVdP \cdot dt_{min}^{-1}$) und einem Anstieg von Tau (τ), welche dosisabhängig unter Xenon 65 Vol% auftraten (Hettrick et al., 1998), wurden in der hier vorgestellten Untersuchung nicht beobachtet. Bei akut instrumentierten Hunden unter Midazolam-Piritramid-Basisanästhesie verursachte die intrakoronare Applikation von Xenon einen geringen direkt negativ inotropen Effekt (Preckel et al., 2002). Diese augenscheinlichen Diskrepanzen im Vergleich mit unserer Studie können aller Wahrscheinlichkeit nach Unterschieden in der Methodik zugeschrieben werden. Zu erwähnen ist einerseits das experimentelle Modell (akut vs. chronisch instrumentierte Hunde), sowie andererseits die unterschiedlichen Basisanästhesien (Midazolam-Piritramid vs. Midazolam-Fentanyl).

Die Abnahme von $LVdP \cdot dt_{max}^{-1}$ und $LVdP \cdot dt_{min}^{-1}$ während der Anästhesie, sowie in der frühen Reperfusionphase, kann auf den negativ inotropen Effekt der Kombination von Fentanyl und Midazolam zurückgeführt werden. $LVdP \cdot dt_{max}^{-1}$ und $LVdP \cdot dt_{min}^{-1}$ blieben nach Induktion der regionalen Ischämie, sowie in der Reperfusionphase in beiden Gruppen unverändert, da keine globale kontraktile Dysfunktion induziert wurde. Die gewonnenen WTF-Daten spiegeln jedoch die schwere regionale myokardiale kontraktile Dysfunktion wider.

Detaillierte Informationen über kardiovaskuläre Effekte von Xenon unter pathophysiologischen Bedingungen, wie der myokardialen Ischämie und der Kardiomyopathie, sind sehr selten. Die von Preckel et al. durchgeführten experimentellen Untersuchungen an alpha-Chloralose anästhesierten akut instrumentierten Kaninchen zeigten, dass eine Inhalation von 70 Vol% Xenon während der frühen Reperfusionphase die Infarktgröße nach regionaler Ischämie reduziert (Preckel et al., 2000). In der zitierten Studie wurde Xenon allerdings nur während der ersten 15 Minuten der Reperfusion gegeben, während in der hier vorgestellten Arbeit Xenon sowohl in der Ischämie, als auch während der Reperfusion gegeben wurde, was dem klinischen Szenario einer intraoperativen myokardialen Ischämie ähnelt.

Die Applikation von 70 Vol% Xenon an Ketamin-Propofol anästhesierte Kaninchen mit chronisch kompromittierter linksventrikulärer Funktion nach Koronararterienligatur resultiert in einem geringen Abfall des LVP, des $\text{LVdP} \cdot \text{dt}_{\text{max}}^{-1}$ und des Herzminutenvolumens (Preckel et al., 88; 2002). Erhielten Hunde, bei denen schnelles Pacing eine Kardiomyopathie induziert wurde, zusätzlich zu einer Isoflurananästhesie inhalativ Xenon, so zeigten sie nur minimale hämodynamische Reaktionen (Hettrick et al., 1998). Die Evaluierung von Xenon als postoperativem Sedativum nach Bypass-Operationen zeigte, dass Xenon eine hämodynamische Stabilität gewährleistete und den Sympathikotonus der Patienten mit limitierter kardiovaskulärer Reserve nicht beeinträchtigte (Dingley et al., 2001).

4.4.3 Einfluss von Xenon auf die myokardiale Gewebepfusion

Ein anderer bedeutender Effekt von Inhalationsanästhetika ist die Abschwächung des koronarvaskulären Widerstandes (Crystal et al. 2000). Stowe et al. stellten fest, dass der koronararterielle Blutfluss in isolierten Herzen von Meerschweinchen nicht durch 80 Vol% Xenon beeinflusst wurde (Stowe et al 2000).

Über die Effekte von Xenon auf die myokardiale Gewebepfusion ist bisher sehr wenig bekannt. In einer Untersuchung von Schmidt und Mitarbeitern beeinflusste eine Inhalation von 75 Vol% Xenon nicht den koronaren Blutfluss von Schweinen (Schmidt et al. 2001). Diese Beobachtung wurde durch Preckel et al. bestätigt, die zeigten, dass die regionale intrakoronare Verabreichung von 70 Vol% Xenon in akut instrumentierten Hunden keinen Einfluss auf die transmurale Blutflussverteilung hatte (Preckel et al., 2002).

Unsere Daten sind mit diesen Studien im Einklang. Die hier vorgelegte Arbeit zeigt, dass Xenon keine Reduktion des RMBF im LAD und RCX-perfundierten Myokard bewirkt. Zusätzlich beeinflusste Xenon weder in normal perfundierten Myokard, noch während der Ischämie das endokardiale zu epikardiale Blutflussverhältnis. Die beobachtete verbesserte Erholung von myokardialen Stunning kann nicht durch Xenoneffekte auf die myokardiale Perfusionsverteilung erklärt werden.

4.4.4 Endokrine und neurohormonelle Wirkung von Xenon

Das Edelgas Xenon zeigt konzentrationsabhängig unterschiedliche Effekte auf das endokrine und das neurohormonale System. Die sehr wenigen Untersuchungen, die sich mit den neurohormonellen Effekten der Xenonanästhesie befassen, deuten auf eine zentral vermittelte Abschwächung der neurohormonellen Antwort auf z.B. operativen Stress hin (Boomsma et al., 1990; Marx et al., 1997). Boomsma et al. verglichen die neurohormonellen (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Kortisol und Prolaktin) Effekte einer Xenonanästhesie mit denen einer Lachgasanästhesie bei erwachsenen ASA I-II Patienten während verschiedener operativer Eingriffe. Während der perioperativen Phase stiegen die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und Prolaktin in beiden Versuchsgruppen an. Im Gegensatz hierzu waren die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Kortisol nur in der Lachgasgruppe erhöht, blieben aber in der Xenongruppe unverändert. In der Xenongruppe fielen die Wachstumshormonwerte unter die Kontrollwerte, was in der Lachgasgruppe nicht beobachtet wurde. Die Dopaminspiegel blieben in beiden Gruppen unverändert. Unmittelbar nach der Operation waren die Plasmakonzentrationen der Hormone bei allen Patienten gleichermaßen erhöht und normalisierten sich innerhalb der ersten drei bis vier Stunden postoperativ (Boomsma et al., 1990). Marx und Mitarbeiter untersuchten dosisabhängige Einflüsse einer Xenonanästhesie (30-70 Vol%) in mechanisch ventilierten barbituratnarkotisierten Schweinen, die einem standardisierten operativen Stress ausgesetzt wurden. Während die Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen im Normalbereich blieben und keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen zeigten, waren die Adrenalinplasmakonzentrationen der Tiere während der Xenonanästhesie signifikant erniedrigt. Reduzierte Adrenalinpiegel fanden sich nicht nur bei inspiratorischen Konzentrationen von 1 MAC (71 Vol%), sondern auch bei subanästhetischen Konzentrationen von 30 Vol% und 50 Vol% (Marx et al., 1997).

Diese Daten sind nicht direkt mit den hier vorgelegten Studien vergleichbar, da in den Experimenten chronisch instrumentierte Hunde untersucht wurden und den Tieren kein operativer Stress zugefügt wurde. Dennoch zeigte die inhalative Applikation von 75 Vol% Xenon auch in unserem Modell einer myokardialen Ischämie mit folgendem Reperfusionsschaden vorteilhafte neurohumorale Eigenschaften. In der Xenongruppe

waren die Plasmakonzentrationen von Adrenalin während des Aufwachens von der Anästhesie und in der frühen postnarkotischen Phase signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Frühere Studien an dem gleichen Modell chronisch instrumentierter Hunde zeigten, dass eine Verringerung der Sympathikusaktivität die Erholung von myokardialem Stunning verbessert (Rolf et al. 1996). Es ist jedoch sehr unwahrscheinlich, dass die beschriebenen Plasmakatecholamindaten eine Erklärung für die verbesserte Erholung von myokardialem Stunning nach Xenonanästhesie sind, da sie insbesondere zu Beginn der Reperfusionphase nicht mit dem Zeitverlauf der WTF-Werte korrespondieren. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die erhöhten Adrenalinplasmakonzentrationen während des Aufwachens von der Anästhesie sich nicht in den Hämodynamikdaten widerspiegeln. Wir postulieren, dass der globale Adrenalineffekt auf die Hämodynamik durch den Einsatz der kombinierten Opioid-Benzodiazepin-Anästhesie abgeschwächt wurde. In beiden Versuchen stiegen die Noradrenalinplasmakonzentrationen nach der Anästhesieinduktion signifikant an und nahmen nach Narkoseausleitung wieder ab. Da Fentanyl und Midazolam eine Vasodilatation verursachen, kann die gesteigerte Freisetzung von Noradrenalin während der Anästhesie als Gegenregulation gesehen werden, um den MAP zu stabilisieren.

4.4.5 Diskussion des experimentellen Modells

Einige Aspekte des experimentellen Modells, das in dieser Studie genutzt wurde, müssen hinsichtlich der Interpretation unserer Daten berücksichtigt werden.

Da Xenon systemisch verabreicht wurde, ist es nicht möglich zwischen den direkten Effekten von Xenon auf die myokardiale Funktion und den indirekten Effekten aufgrund von Veränderungen globaler hämodynamischer Parameter zu unterscheiden. Unsere Daten zeigen jedoch in guter Korrelation mit früheren Untersuchungen, dass Xenon systemische hämodynamische Parameter nicht wesentlich verändert.

Sowohl in Kontrollversuch, als auch während der Intervention wurde die Beatmung mit einem geschlossenen Kreissystem durchgeführt, und es ergaben sich bezüglich der Beatmungsparameter keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die endexpiratorische Xenonkonzentration wurde am Monitor angezeigt, wohingegen Messungen der Xenonkonzentration im Blut, das die LAD erreichte, nicht zur Verfügung standen. In vorausgehenden Studien, in denen derartige Blutanalysen durchgeführt wurden, zeigte sich jedoch, dass die Blutkonzentrationen des Inhalationsanästhetikums in direkter Korrelation zu den inhalativ applizierten Anästhetikakonzentrationen standen (Nalos et al., 2001). In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass wiederholte arterielle Blutgasanalysen in beiden Experimenten durchgeführt wurden und einen p_aO_2 von durchschnittlich 96 mmHg ergaben. Da keine Änderungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks während der Experimente beobachtet wurden, kann eine Hypoxie während der Xenoninhalation ausgeschlossen werden. Diese Daten sind in Übereinstimmung mit denen von Calzia und Mitarbeitern und zeigen, dass eine Diffusionshypoxie während des Aufwachens aus einer Xenonanästhesie sehr unwahrscheinlich ist (Calzia et al., 1999).

Ein weiterer wichtiger Punkt hinsichtlich der Interpretation der vorgestellten Daten ist, dass die Effekte eines inhalierten Anästhetikums unter dem Einfluss eines Opioids (Fentanyl) und eines Benzodiazepins (Midazolam) untersucht wurden. Eine legitime Überlegung ist daher, dass die Ergebnisse durch die verschiedenen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Einflüsse der intravenösen Agenzien beeinflusst worden sein könnten. Eger berichtete jedoch, dass der MAC-Wert von Xenon bei den einzelnen Spezies variiert und gab für Hunde einen MAC von 119 Vol%

an (Eger et al., 1965). Daher muss eine Allgemeinanästhesie mit Xenon bei dieser Spezies durch andere Anästhetika supplementiert werden. Wir setzten eine balanzierte Anästhesietechnik mit Fentanyl und Midazolam ein, um sicher zu gehen, dass protektive Effekte von Xenon leicht beobachtet werden konnten. Andere in Hunden durchgeführte Studien nutzten erfolgreich eine Fentanyl-Midazolam-Basisanästhesie um kardiovaskuläre und koronare Effekte von volatilen Anästhetika zu untersuchen (Crystal et al., 2000). Es wurde gezeigt, dass dieses Anästhesieverfahren nur mit minimalen Effekten auf den koronaren Blutfluss, die myokardiale Kontraktilität und Hämodynamik verbunden ist (Jones et al., 1979; Riveness et al., 2000). Kato et al. zeigten, dass in Langendorff-Herzen von Ratten die Infarktgröße durch Fentanyl reduziert wurde (Kato et al., 2000). Ein protektiver Effekt von Fentanyl bezüglich myokardialem Stunning wurde jedoch nicht beobachtet.

Die Möglichkeit, dass die unterschiedlichen WTF-Werte der beiden Gruppen durch eine größere Anästhesietiefe in der Xenongruppe zu erklären ist, ist sehr unwahrscheinlich. Während der Anästhesie wurden zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich hämodynamischer Variablen oder Plasmakatecholaminwerte beobachtet. Die vegetativen Reaktionen waren unter beiden Anästhesieregimen identisch, und das Aufwachen aus der Anästhesie folgte dem gleichen Zeitablauf im Kontrollexperiment und während der Intervention.

4.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte durch die vorgelegten Untersuchungen gezeigt werden, dass die inhalative Applikation von 75 Vol% Xenon in Kombination mit einer Fentanyl-Midazolam Basisanästhesie unter kontrollierten hämodynamischen Bedingungen am Modell des chronisch instrumentierten Hundes erstens die Erholung von myokardialen Stunning verbessert, und zweitens die transmyokardiale Perfusionsverteilung nicht beeinflusst.

Der kardioprotektive Effekt von 75 Vol% Xenon trat ein, ohne die Beeinträchtigung der systolischen Wandfunktion, die während der Ischämie auftrat, zu verhindern. Die in der vorgelegten Studie gewonnenen Daten erlauben keine Analyse der zu Grunde liegenden protektiven Mechanismen. Folgestudien müssen die noch offenen Fragen klären.

Dieses ist die erste Studie, die den Effekt von Xenon auf die Erholung von myokardialen Stunning untersucht.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz ständiger Fortschritte in der perioperativen Protektion des kardiovaskulären Systems bleibt myokardiales Stunning als eine Form der postischämischen myokardialen Dysfunktion eine bedeutsame Einflussgröße bezüglich der Morbidität und Mortalität kardialer Risikopatienten. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen, die zur Klärung des Pathomechanismus dieser Kontraktilitätsstörung beitragen und die Richtung für neue Therapieansätze weisen, werden in Zukunft von großer Bedeutung sein (Bolli et Marban, 1999).

Die charakteristische kardiovaskuläre Stabilität, die durch eine Xenonanästhesie gewährleistet wird und ihre protektiven Effekte gegen postischämische kontraktile Dysfunktionen lassen den Schluss zu, dass Xenon ein sicheres Anästhetikum für kardiovaskulär vorgeschädigte Patienten mit hohem Risiko einer perioperativen Myokardischämie ist. Den Vorteilen einer Xenonanästhesie stehen trotz unbestreitbaren medizinischen und ökologischen Vorteilen jedoch seine begrenzte Verfügbarkeit, sowie der hohe Preis nachteilig gegenüber. Der zukünftige Stellenwert von Xenon in der klinischen Anästhesie ist derzeit trotz vereinzelter Einsätze im klinischen Alltag noch nicht endgültig abschätzbar.

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 reduction of basal ATP content and contractility. *J Moll 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 funktion after resolution of exercise-induced angina: Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 94: 2455-2464.
3. Atar D (1997) Die Reperfusion des Myokards: Rettung oder Gefahr für den Herzmuskel? *Schweiz Med Wochenschrift* 127: 2008-2013.
4. Austin GE, Tulvin MB, Martino-Salzman D, Hunter RL, Justicz AG, Thompson NK, Brooks AC (1993) Determination of regional myocardial blood flow using fluorescent microspheres. *Am J Cardiovasc Pathol* 4: 352-357.
5. 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.
6. Baum J (1997) Low flow anesthesia with xenon. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 32: 51-55.

7. 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.
8. 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 alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 82: 476-485.
9. Bolli R, Zhu WX, Thornby JI O’Neill PG (1988(b)) Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 257: H375-H385.
10. Bolli R Patel BS, Hartley CJ, Thornby JI, Jeroudi MO, Roberts R (1989) Nonuniform transmural recovery of contractile function in stunned myocardium. *Am J Physiol* 257: H375-H385.
11. Bolli R (1990(a)) Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 82: 723-738.
12. Bolli R, Hartley CJ, Rabinovitz RS (1991) Clinical relevance of myocardial „stunning“. *Cardiovasc Drugs Ther* 5: 877-890.
13. Bolli R (1992) Myocardial “Stunning” in man. *Circulation* 86: 1671-1691.
14. Bolli R (1995(a)) Common methodological problems and artifacts associated with studies of myocardial stunning in vivo. *Basic Res Cardiol* 90: 257-262.
15. Bolli R, Zughuib M, Li XY, Tang XL, 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.

16. Bolli R, Marban E (1999) Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79: 609-634.
17. Bolli R (2000) The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87: 972-983.
18. Boomsma F, Ruprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B (1990) Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 45: 273-278.
19. Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149.
20. Burov NE, Dzhabarov DA, Ostapchenko DA, Kernienko LI, Shulunov MV (1993) Clinical stages and subjective sensation in xenon anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol* 7-11.
21. Burov NE, Ivanov GG, Ostapchenko DA, Dzhabarov DA, Kernienko LI, Shulunov MV (1993) Hemodynamics and function of the myocardium during xenon anesthesia. *Anesthesiol Reanimatol* 5: 57-59.
22. Calzia E, Handschuh T, Stahl W, Marks T (1998) Respiratory mechanics during nitrous oxide and xenon anesthesia with and without metacholine-induced bronchoconstriction. *Crit Care Med* 2: 107.
23. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marks T, Froba G, Georgieff M, Rademacher P (1999) Continuous arterial P(O₂) and P(CO₂) measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 90: 829-834.
24. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marks T, Froba G, Bader S, Georgieff M, Rademacher P (1999) Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology* 91: 1378-1386.

25. 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 course and relation to systolic function. *J Am Coll Cardiol* 13: 185-194.
26. Cohen MV (1978) Quantitation of collateral and ischemic flows with microspheres and diffusible indicator. *Am J Physiol* 234: H487-H495.
27. Cohen MV, Downey JM (1990) Myocardial stunning in dogs: preconditioning effect and influence of coronary collateral flow. *Am Heart J* 120: 282-291.
28. 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: H392-H404.
29. Crystal GJ, Zhou X, Gurevicius J, Czinn EA, Salem MR, Alam S, Piotrowskie A, Hu G (2000) Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in situ canine hearts. *Anesthesiology* 92: 1103-1113.
30. Cullen SC, Gross EG (1951) The anesthetic properties of Xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. *Science* 113:580-582.
31. Darby JM, Yonas H, Pentheny S, Marion D (1989) Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. *Surg Neurol* 32: 343-345.
32. De Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP (2000) Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 92: 1055-1066.

33. 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.
34. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, Youhana A, Watkins A (2001) Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. *Anaesthesia* 56:829-835.
35. 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.
36. Doursout MF, Chelly JE (1988) Effects of basal anaesthesia on cardiac function. *Br J Anaesth* 60: 119S-122S.
37. Eger EI 2nd, Brandstater B, Saidman LJ, Regan MJ, Severinghaus JW, Munson ES, 1965 Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether, fluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 26: 771-777.
38. Engelman RM (1994) Myocardial Stunning: a temperature dependent phenomenon. *J Card Surg* 9: 493-496.
39. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (1998) Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition, McGraw-Hill.
40. Ferrari R (1990) The role of free radicals in ischaemic myocardium. *Br J Clin Pract* 44: 301-305.

41. Ferrari R (1995) Commentary on myocardial stunning and its clinical relevance. *Basic Res Cardiol* 90: 300-302.
42. 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.
43. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR (1998) How does xenon produce anesthesia? *Nature* 396: 324.
44. 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.
45. 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.
46. Glass PS, Doherty M, Jacobs JR, Goodman D, Smith R (1993) Plasma concentration of fentanyl, with 70 % nitrous oxide, to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology* 78: 842-847.
47. Glenny RW, Bernhard S, Brinkley M (1993) Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol* 74: 2585-2597.
48. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S (1997) Emergence times from xenon anesthesia are independent of the duration of anesthesia. *Br J Anesth* 79: 595-599.

49. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S (1997) Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 86: 1273-1278.
50. 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.
51. 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.
52. Hartley CJ, Latson LA, Michael LH, Seidel CL, Lewis RM, Entman ML (1983) Doppler measurement of myocardial thickening with a single epicardial transducer. *Am J Physiol* 245: H1066-H1072.
53. Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ, Wassmann HD, Schumacher HW (1991) Effect of stable xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. *Stroke* 22: 182-189.
54. Hearse DJ, Humphrey SM, Bullock GR (1978) The oxygen paradox and the calcium paradox: two facets of the same problem? *J Mol Cell Cardiol* 10: 641-668.
55. Hearse DJ (1991) Stunning: a radical re-view. *Cardiovasc Drugs Ther* 5: 853-876.
56. Henry TD, Archer SL, Nelson D, Weir EK, From AH (1993) Postischemic oxygen radical production varies with duration of ischemia. *Am J Physiol* 264: H478-H484.

57. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, Georgieff M, Warltier DC (1998) Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89: 1166-1173.
58. Heyendrickx G, Millard R, Mc Ritchie R, Maroko P and Vatner S (1975) Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 56: 978-985.
59. Heyendrickx GR, Baing H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF (1978) Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 234: H653-H659.
60. Heymann MA, Payne BD, Hoffman JI, Rudolph AM (1977) Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis* 20: 55-79.
61. 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.
62. 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.
63. Homans DC, Laxson DD, Sublett E, Lindstrom P, Beache RJ (1989) Cumulative deterioration of myocardial function after repeated episodes of exercise-induced ischemia. *Am J Physiol* 256: H1462-H1471.
64. Hüneke R, Jüngling E, Skasa M, Roissant R, Lückhoff A (2001) Effects of the anesthetic gases xenon, halothane und isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. *Anesthesiology* 95: 999-1006.

65. Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W (1987) Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Circ Res* 61: 834-846.
66. Jennings RB, Reimer KA (1983) Factors involved in salvaging ischemic myocardium. Effects of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68: 125-136.
67. 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.
68. Johnson DL, Horneffer PJ, Dinatale JM, Gott VL, Gardner TJ (1987) Free radical scavengers improve functional recovery of stunned myocardium in a model of surgical coronary revascularization. *Surgery* 102: 334-340.
69. Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL (1979) Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. *Anesthesiology* 51: 430-434.
70. Kaneko M, Beamish RE, Dhalla NS (1989) Depression of heart sarcolemmal Ca^{2+} -pump activity by oxygen free radicals. *Am J Physiol* 256: H368-H374.
71. Kato R, Foex P (2000) Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anesth* 84: 608-614.
72. Kersten JR, Lowe D, Hettrick DA, Glyburide (1996) a K_{ATP} channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth Analg* 83: 27-33.
73. Kim MS, Akera T (1987) O_2 free radicals: cause of ischemia-reperfusion injury to cardiac $Na^+-K^+-ATPase$. *Am J Physiol* 252: H252-H257.

74. Kloner RA, Ellis SG, Lang R, Braunwald E (1983) Studies of experimental coronary artery occlusion: effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 68: 18-115.
75. Kloner RA, Przyklenk K, Patel B (1989) Altered myocardial states. The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 86: 14-22.
76. Kusuoka H, Marban E (1992) Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Annu Rev Physiol* 54: 243-256.
77. Kusuoka H, Camilion de Hurtado MC, Marban E (1993) Role of sodium/calcium exchange in the mechanism of myocardial stunning: protective effect of reperfusion with high sodium solution. *J Am Coll Cardiol* 21: 240-248.
78. Lachmann B, Verdouw PD, Schairer W, van Woerkens LJ, Van Daal GJ (1988) Xenon anesthesia and circulation. 9th World Congress of Anesthesiologists, Washington US (Abstract).
79. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W (1990) Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335: 1413-1415.
80. Lane GA, Nahrworld ML, Tait AR, Taylor- Busch M, Cohen PJ (1980) Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 210: 899-901.
81. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH (1946) Preliminary observations on the narcotic effects of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oil. *Am J Physiol* 105: 197-204.
82. Li XY, McCay PB, Zughuib 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.

83. Lide DR, ed *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Chapter 4: the Elements, 71st edn. CRC Press, Boston, 1990.
84. Luttrupp HH, Rommer B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Wener O (1993) Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study. *Anaesthesia* 48: 1045-1049.
85. Luttrupp HH, Thomasson R, Dahm S, Persson J, Werner O (1994) Clinical experience with minimal flow xenon anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 121-125.
86. Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M (1997) Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth* 78: 326-327.
87. Mattheusen M, Mubagwa K, Rusy BF, Van Aken H, Flameng W (1993) Potentiated state contractions in isolated hearts: effects of ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 264: H1663-H1673.
88. Maycock PF, Frayn KN (1987) Use of alumina columns to prepare plasma samples for liquid-chromatographic determination of catecholamines. *Clin Chem* 33: 286-287.
89. Morris L, Knott J, Pittinger CB (1955) Electroencephalographic and blood gas observation in human patients during xenon-anaesthesia. *Anesthesiology* 16: 312-319.

90. 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.
91. Myers CL, Weiss SJ, Kirsh MM, Shephard BM, Schlafer M (1986) Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol, or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 281-289.
92. Nakata Y, Goto T, Morita S (1997) Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anesthesiol Scand* 41:1157-1161.
93. Nakata Y, Goto T, Saito H, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Tsuruta Y, Niimi Y, Morita S (2000) Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 92: 1043-1048.
94. Nalos M, Wachter U, Pittner A, Georgieff M, Radermacher P, Froeba G (2001) Arterial and mixed venous xenon blood concentrations in pigs during wash-in of inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth* 87: 497-498.
95. Nicklas JM, Becker LC, Buckley BH (1985) Effects of repeated brief coronary occlusion on regional left ventricular function and dimension in dogs. *Am J Cardiol* 56: 473- 478.
96. Perzyklenk K, Kloner RA (1986) Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the „stunned myocardium“. *Circ Res* 58: 148-156.

97. Pittenger C, Faulconer A, Knott JR (1955) Electroencephalographic and other observations on monkeys during xenon anesthesia at elevated pressures. *Anesthesiology* 16: 551-563.
98. Plougmann J, Astrup J, Pedersen J, Gyldensted C (1994) Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. *J Neurosurg* 81: 822-828.
99. Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W (2000) Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. *Anesth Analg* 91: 1327-1332.
100. Preckel B, Ebel D, Müllenheim J, Fraßdorf J, Thämer V, Schlack W (2002) The direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo. *Anesth Analg* 94: 545-551.
101. 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.
102. Priebe HJ (1988) The acute open-chest model. *Br J Anaesth* 60: 38S-41S.
103. Qiu Y, Manche A, Hearse DJ (1993) Contractile and vascular consequences of blood versus crystalloid cardioplegia in the isolated blood-perfused rat heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 7: 137-145.
104. Rahimtoola, SH (1985) A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72: 123-135.
105. Rahimtoola, SH (1989) The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117: 211-221.

106. Reeves JP, Bailey CA, Hale CC (1986) Redox modification of sodium-calcium exchange activity in cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem* 261: 4948-4955.
107. Riveness SM, Lewin MB, Stayer SA, Bent ST, Schoening HM, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB (2001) Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 94: 223-229.
108. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF, Möllhoff T, Weber TP, Van Aken HK (1969) Thoracic epidural anesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 56: 1154-1159.
109. 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.
110. Sasayama S, Franklin D, Ross Jr, Kemper WS, McKnown D (1976) Dynamic changes in the left ventricular wall thickness and their use in analyzing cardiac function in the conscious dog. *Am J Cardiol* 38: 870-879.
111. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J, Luderwald S, Armbruster S, Topalidis P, Schirmer U, Reinelt H (2001) Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia. *Anaesthesia* 56: 1154-1159.
112. 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.
113. Schroth SC, Schotten U, Alkanoglu O, Reyle-Hahn MS, Hanrath P, Roissant R (2002) Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation. *Anesthesiology* 96: 422-427.

114. Schultz R, Heusch G (2000) Hibernating myocardium. 84: 587-594.
115. Schwinn DA, Watkins WD, Leslie BJ (1994) Basic principles of pharmacology related to anesthesia. In: Miller RD (Hrsg.) Anesthesia, Churchill & Livingstone, New York, Edinburgh, London, Milan, Tokyo.
116. 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.
117. Sekili S, Jeroudi MO, Tang XL, Zughaib M, Sun JZ, Bolli R (1995) Effect of adenosine on myocardial „stunning“ in the dog. *Circ Res* 76: 82-94.
118. Smet F, D'Aubioul J, van Gerven W, Xhonneux R, Reneman RS (1979) A chronically implantable catheter-tip micromanometer (JSI 0400) that can be calibrated after implantation. *Cardiovasc Res* 13: 601-605.
119. Stahl W, Handschuh T, Calzia E, Marx T, Rademacher P, Georgieff M (1998) Arterial oxygen pressures during nitrous oxide and xenon elimination. *Crit Care* 2: 108.
120. Statistisches Bundesamt Deutschland 2003
121. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL, Loughlin V, Geenfield LJ, Hess ML (1983) Inhibition of surgically induced ischemia / reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 262-272.

122. Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM, Weigt HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ (2000) Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. *Anesthesiology* 92: 516-522.
123. Suzuki S, Kaneko M, Chapman DC, Dhalla NS (1991) Alterations in cardiac contractile proteins due to oxygen free radicals. *Biochem Biophys Acta* 1074: 95-100.
124. Taegtmeier 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.
125. Tennant R, Wiggers CJ (1985) The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 112: 351-361.
126. Theroux P, Franklin D, Ross JJR, Kemper WS (1974) Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res* 35: 896-908.
127. 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.
128. Vatner SF, Franklin D, Braunwald E (1971(a)) Effects of anesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation. *Am J Physiol* 220: 1249-1255.
129. Vatner SF, Higgins CB, Patrick T, Franklin D, Braunwald E (1971(b)) Effects of cardiac depression and anesthesia on the myocardial action of a cardiac glycoside. *J Clin Invest* 50: 2585-2595.

130. Vatner SF, Heyendrickx GR 1995 (1995) Ubiquity of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol* 90: 253-256.
131. Waldman LK, Fung YC, Cowall JW (1985) Transmural myocardial deformation in the canine left ventricle. *Circ Res* 57: 152-163.
132. Weiner JM, Apstein CS, Arthur JA, Pirzada FA, Hood WB (1976) Persistence of myocardial injury following brief periods of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 10: 678-686.
133. Winkler SS, Turski P (1985) Potential hazards of Xenon inhalation. *Am J Neuroradiol* 6: 974-975.
134. Winkler SS, Nielsen A, Mesina J (1987) Respiratory depression in goats by stable xenon: implications for CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 11: 496-498.
135. Yao LP, Bandres J, Nemoto EM, Boston JR, Darby JM, Yonas H (1992) Effect of 33% xenon inhalation on whole-brain blood flow and metabolism in awake and fentanyl-anesthetized monkeys. *Stroke* 23: 69-74.
136. Yao LP, Nemoto EM, Boston JR, Yonas H (1992) Effect of 80% xenon on whole blood flow and metabolism in awake monkeys. *J Neurosurg Anesthesiol* 4: 268-271.
137. 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.
138. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I (1995) Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anesth* 42: 547-553.

139. 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: H1045-H1055.
140. Zughuib ME, Abd-Elfattah AS, Jeroudi MO, Sun JZ, Sekili S, Tang XL, Bolli R (1993) Augmentation of endogenous adenosine attenuates myocardial “stunning” independently of coronary flow or hemodynamic effects. *Circulation* 88: 2359-2369.

6. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hugo van Aken für die freundliche Überlassung dieser Promotionsarbeit und seine großzügige Unterstützung bedanken.

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med T.P. Weber möchte ich für die hervorragende Betreuung und seine konstruktive Unterstützung in allen Bereichen meiner Arbeit danken.

Frau Dr. med. M.A. Große Hartlage bin ich aufgrund ihres außergewöhnlichen und nie ermüdbaren Engagements, ihrer sehr wertvollen Ratschläge und zahlreichen Hilfestellungen bei der experimentellen Durchführung dieser Arbeit, sowie bei der Erstellung des Manuskriptes zu ganz herzlichem Dank verpflichtet.

Außerdem möchte ich mich bei den übrigen Mitarbeitern der Forschungsgruppe, insbesondere Christoph Ulonska und Christian Ewelt, für die enge und unkomplizierte Zusammenarbeit, sowie den Mitarbeitern der tierexperimentellen Einrichtung für die Unterstützung bei der Betreuung und Pflege der Tiere herzlich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank soll meiner Frau Valbonë, meiner Tochter Folezë, meinen Eltern und meinen vier Geschwistern gelten, die mich während des Studiums und während der Promotion zu jeder Zeit und in jeder Hinsicht unterstützt haben.

7. Lebenslauf



