

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Hinrich Sievers

Evaluation eines Großtiermodells
für Untersuchungen
zur Myokardprotektion

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Kai Törber
aus Hamburg

Lübeck, 2007

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Bechtel

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Heringlake

Tag der mündlichen Prüfung:

26.06.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

26.06.2007

**gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation (EKZ)	2
1.2 Die Bedeutung des Na ⁺ /H ⁺ -Austauscherkanals für den postischämischen Reperfusionsschaden	2
1.3 Kardioprotektion durch Cariporide	3
1.4 Die GUARDIAN- und EXPEDITION-Studie	4
1.5 Ziel der Untersuchung und Fragestellungen	5
2. Material und Methoden	8
2.1 Tiere	8
2.2 Versuchsdurchführung	8
2.2.1 Übersicht	8
2.2.2 Anästhesie	9
2.2.3 Platzierung der Messtechnik	10
a) Arteria carotis-Katheter	10
b) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter	10
c) Mikromanometer-Katheter	11
d) Mikrosonometrie	11
2.2.4 Messung M1	12
2.2.5 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	13
2.2.6 Messung M2	14
2.2.7 Messung M3	14
2.2.8 Messung M4 ff	15
2.3 Auswertung der Ergebnisse	15

2.3.1	Hämodynamische Messungen	15
a)	Herzfrequenz (HR)	16
b)	Herzminutenvolumen (HMV)	16
c)	Ejektionsfraktion (EF)	16
d)	Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW)	16
e)	Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (tau)	16
2.3.2	Troponin T (TropT)	17
2.3.3	pH-Wert und Laktat	17
2.4	Statistik	18
3.	Ergebnisse	19
3.1	Herzrhythmus	19
3.2	Hämodynamische Parameter	20
3.2.1	Herzminutenvolumen (HMV) Mikrosonometrie	20
3.2.2	Herzminutenvolumen (HMV) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter	20
3.2.3	Korrelation von Mikrosonometrie und Rechtsherz-/Pulmonalis- Katheter für das Herzminutenvolumen (HMV)	20
3.2.4	Ejektionsfraktion (EF) Mikrosonometrie	21
3.2.5	Ejektionsfraktion (EF) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter	21
3.2.6	Korrelation von Mikrosonometrie und Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter für die Ejektionsfraktion (EF)	22
3.2.7	Mittlerer arterieller Druck (MAP)	22
3.2.8	Mittlerer arterieller Druck in Arteria pulmonalis (MPAP)	22
3.2.9	Herzfrequenz (HR)	23
3.2.10	Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW)	23
3.2.11	Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (tau)	23
3.3	Myokardiale Schädigung	24
3.3.1	Troponin T (TropT)	24
3.4	Metabolische Parameter	24
3.4.1	pH-Wert	24
3.4.2	Laktat	24

4.	Diskussion	25
4.1	Übersicht	25
4.2	Kardioprotektion durch St. Thomas-Krankenhaus- Kardioplegielösung und Hypothermie	25
4.3	Einschätzung des Myokardschadens anhand hämodynamischer und enzymatischer Parameter	27
4.4	Induktion eines signifikanten Myokardschadens in anderen experimentellen Großtiermodellen	27
4.5	Die Kardioprotektion von Cariporide durch Reduktion des postischämischen Reperfusionsschadens	30
4.6	Überwachung hämodynamischer Parameter: Mikrosonometrie versus Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter	32
5.	Zusammenfassung	36
6.	Literaturverzeichnis	39
7.	Anhang	46
ab 7.1	Abbildungen	46
7.17	Genehmigung für die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen an Tieren	66
8.	Danksagung	67
9.	Lebenslauf	69

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
CABG	Koronar-arterielle Bypassoperation
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
HMV	Herzminutenvolumen
LV	Linker Ventrikel/ linksventrikulär
LVP	Linksventrikulärer Druck
LVVED	Enddiastolisches-linksventrikuläres Volumen
MPAP	Mittlerer arterieller Druck in Arteria pulmonalis
NHE	Natrium-Protonen-Austauscherkanal
NXC	Natrium-Calcium-Austauscherkanal
PAP	Pulmonar-arterieller Druck
PC	Personal-Computer
PCWP	Pulmonal-kapillärer Verschlußdruck
PRSW	Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
tau	Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation
VCI	Vena cava inferior
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation (EKZ)

In Deutschland wurden 2002 an den herzchirurgischen Zentren 96194 Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) durchgeführt [5].

Ein grundlegendes Problem der Herzoperationen mit EKZ ist die Ischämiephase, der das erkrankte Herz zwecks optimaler Exposition und zur Gewährleistung eines blutleeren, gut einsehbaren Situs, in aller Regel unterworfen wird. Es existiert eine Vielzahl von Protokollen, die eine Kardioprotektion während dieser Ischämiephase gewährleisten sollen, doch kommt es durch die chirurgisch induzierte Ischämie mit anschließender Reperfusion weiterhin zu Myokardnekrosen, die je nach Ausmaß labortechnisch, elektrokardiographisch und echokardiographisch nachweisbar sind.

Die klinische Ausprägung schwankt dabei zwischen subtiler, kaum nachweisbarer, temporärer, reversibler Myokarddysfunktion und hämodynamischer Instabilität mit ausgeprägtem Myokardinfarkt [14,31].

Um diese negativen Effekte von Operationen mit EKZ noch stärker zu minimieren, als dies in den letzten Jahren bereits gelungen ist, besteht in der Herzchirurgie ein großes Interesse, Methoden und Substanzen zu entwickeln, die kardioprotektiv wirken.

1.2 Die Bedeutung des Na⁺/ H⁺-Austauscherkanals für den postischämischen Reperfusionsschaden

Die Ischämie- und die anschließende Reperfusionsphase führen über einen komplexen Stoffwechselmechanismus u.a. zu einer Ca²⁺-Überladung der

Myokardzelle, die zu Kontrakturen, Arrhythmien und Nekrosen führen kann [1,2,26,34].

An diesem Prozess ist wesentlich der Na^+/H^+ -Austauscherkanal (NHE) beteiligt. Von diesem Kanal sind bisher acht Isoformen bekannt [22], von denen die Isoform 1 (NHE-1) der vorwiegend in Myokardzellen exprimierte Subtyp ist [15].

NHE-1 gehört zum pH-Wert regulierenden System der Myokardzelle und wird durch eine intrazelluläre Azidose aktiviert. Der Kanal tauscht bei intrazellulärer Azidose intrazelluläre Protonen gegen extrazelluläre Na^+ -Ionen aus. Der intrazelluläre Na^+ -Anstieg bewirkt, dass sekundär über den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscherkanal (NXC) die Na^+ -Ionen gegen extrazelluläre Ca^{2+} -Ionen ausgetauscht werden. Die Aktivierung von NHE-1 im Myokard führt dadurch also sekundär zur intrazellulären Ca^{2+} -Akkumulation [16,26].

1.3 Kardioprotektion durch Cariporide

Seit ungefähr zwanzig Jahren wird mit NHE-Inhibitoren experimentiert. Der Prototyp ist das kaliumsparende Diuretikum Amilorid, das jedoch nur eine relativ schwache, unselektive NHE-inhibitorische Aktivität besitzt [37]. Der heute am besten erforschte Inhibitor dieser Medikamentengruppe ist der NHE-1 selektive Inhibitor Cariporide, der zunächst als HOE 642 bezeichnet wurde.

Cariporide hat sich in zahlreichen experimentellen Studien an isolierten Herzen, Myozyten und Tierversuchen, an verschiedenen Spezies und in verschiedenen Modellen der regionalen und globalen Ischämie als kardioprotektiv erwiesen.

Während Cariporide auf physiologisch oxygeniertes Myokard keinen messbaren Einfluss hat, bewirkt es in der Ischämie- und Reperfusionphase eine Verringerung der intrazellulären Na^+ -Konzentration und wirkt damit der konsekutiven Ca^{2+} -Überladung, welches der wesentliche Entstehungsmechanismus des postischämischen Reperfusionsschadens ist, entgegen [23]. Das Myokard bildet weniger Kontrakturen aus und hat eine deutlich

verkürzte Regenerationszeit bezüglich der hämodynamischen Leistungsfähigkeit [40,46].

Des Weiteren konnte unter der Applikation von Cariporide ein reduzierter Verbrauch der myokardialen ATP-Reserven und eine reduzierte Bildung von toxischem H₂O₂ nachgewiesen werden [25,36].

1.4 Die GUARDIAN- und EXPEDITION-Studie

Diese positiven Ergebnisse führten zu der Entwicklung einer groß angelegten klinischen Studie, der GUARDIAN (**Guard During Ischemia Against Necrosis**) Studie.

In dieser Studie wurde untersucht, ob Cariporide die Mortalität und die Infarktrate bei Hochrisikopatienten, die der Gefahr einer myokardialen Nekrose ausgesetzt sind, reduziert. Es nahmen insgesamt 11590 Patienten teil, die entweder wegen eines akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris oder non-ST-Hebung Myokardinfarkt, n=5233), einer perkutanen Koronarintervention (PTCA, n=3439) oder einer koronar-arteriellen Bypassoperation (CABG, n=2918) stationär versorgt werden mussten.

Die Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert, die Cariporide in Dosen von 20mg, 80mg oder 120mg oder ein Placebo erhielten. Die Dosen wurden alle acht Stunden für die Zeit von zwei bis sieben Tagen gegeben.

Ein signifikanter Effekt von Cariporide auf den primären Studienendpunkt war nur innerhalb der CABG-Kohorte und dort nur innerhalb der 120mg-Gruppe nachweisbar. Der primäre Studienendpunkt war definiert als Gesamtmortalität plus die Anzahl der Myokardinfarkte nach 36 Tagen [9,28,47].

In einer pharmakokinetischen Substudie konnte gezeigt werden, dass die meisten Patienten der GUARDIAN-Studie eine subtherapeutische Serumkonzentration von Cariporide aufwiesen [50]. Den Empfehlungen dieser Substudie folgend wurden die Dosierung und Applikationsform für eine weitere multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Studie, die EXPEDITION-Studie (Na⁺/H⁺ Exchange

inhibition to **Prevent coronary Events in acute cardiac condition**), geändert. Um höhere Cariporide-Serumkonzentrationen zu erzielen, erhielten die Patienten in dieser Studie einen Cariporide-Bolus von 180mg, gefolgt von einer kontinuierlichen Cariporide-Infusion mit 40mg/h.

Die fehlende Wirksamkeit in den beiden Studienarmen „Akutes Koronarsyndrom“ und „PTCA“ der GUARDIAN-Studie wurde damit erklärt, dass NHE-Inhibitoren zur Gewährleistung einer optimalen Kardioprotektion bereits zu Beginn der Ischämie im Myokard vorhanden sein müssen. Dies ist bei akuten Koronarsyndromen nicht möglich, wohl aber bei der kontrollierten Situation einer koronaren Bypass-Operation. Eine klinisch wirksame Kardioprotektion – so wurde gefolgert – ist also nur bei ausreichend hoher Dosierung und rechtzeitiger Applikation von NHE-Inhibitoren zu erwarten. In der EXPEDITION-Studie wurden daher nur herzchirurgische Patienten untersucht.

1.5 Ziel der Untersuchung und Fragestellungen

Da bis zu Beginn der EXPEDITION-Studie keine experimentellen Untersuchungen über den kardioprotektiven Effekt von Cariporide im Rahmen von Operationen mit EKZ und systemischer Hypothermie vorlagen und die Frage, ob die intrakoronare Infusion einer kardioplegischen Lösung mit der Applikation von Cariporide interferiert, nicht untersucht worden war, wurde an der Universität zu Lübeck von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus Herzchirurgie und Anästhesie ein Großtiermodell entwickelt, das diese Fragen klären sollte.

Für diese Untersuchungen wurde ein Versuchsmodell übernommen, das durch vorausgegangene Studien zu Gasaustauschstörungen nach EKZ in der Arbeitsgruppe bereits etabliert war [3,13] und von dem bekannt war, dass ein messbarer Myokardschaden initiiert wird [42]. Die vorausgegangenen Studien hatten jedoch nicht primär der Untersuchung hämodynamischer Fragestellungen gegolten, weshalb die Erfassung der Myokardfunktion für die anstehenden Untersuchungen verbessert werden musste und nun mittels Mikrosonometrie und direkter Messung des linksventrikulären Drucks erfolgte.

Die Mikrosonometrie ist ein Verfahren zur Bestimmung einer Distanz zwischen zwei oder mehr Punkten durch Schall. In dieser Studie wurde ein Produkt der Firma Sonometrics Corporation (London, Ontario, Canada) verwendet.

Das System setzt sich zusammen aus so genannten Kristallen (34 AWG Cu, 2 mm, Sonometrics Corporation, London, Ontario, Canada), die aus einem piezoelektrischen Keramikmaterial bestehen, und dem eigentlichen Mikrosonometer, das aus einer externen Transceiver Unit und einer auf einem PC installierten Sonomikrometer-Karte besteht. Die Kristalle können Ultraschall sowohl senden als auch empfangen. Die Kristalle werden mit der externen Transceiver Unit verbunden; die Transceiver Unit wiederum ist mit der Mikrosonometer-Karte konnektiert, die in einen Pentium III Computer installiert ist (Digital Ultrasonic Measurement System, TRX Series 4, Sonometrics Corporation, London, Ontario, Canada). Gesteuert durch das komplett digitale Sonomikrometer senden die Kristalle mit einer Frequenz von 1,2 MHz Ultraschallsignale aus, die von den anderen Kristallen empfangen werden. Aufgrund der Laufzeit zwischen den Kristallen kann der PC die Entfernung zwischen ihnen berechnen. Die Daten werden auf dem PC gespeichert und mittels der mitgelieferten Software lassen sich daraus multiple Parameter errechnen.

Die Mikrosonometrie ist jedoch ein invasives Verfahren, die Platzierung der Kristalle und auch des Druckaufnehmers für den LV-Druck gehen mit einer Penetration des LV-Myokards einher, können akut zu Herzrhythmusstörungen führen und verursachen einen lokalen Myokardschaden.

Moderne Rechtsherz-/Pulmonalarterienkatheter erlauben eine nahezu kontinuierliche Messung des Herzminutenvolumens (HMV) und des rechtsventrikulären Volumens mittels Thermodilution. Eine Reihe der Messungen, die mittels Mikrosonometrie/ LV-Druckmessung erfolgt, kann also zumindest theoretisch durch einen solchen Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ersetzt werden, was wesentlich weniger invasiv wäre. Ob Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter jedoch unter den gegebenen experimentellen Bedingungen am Schwein valide Messungen ergeben, ist bislang nicht untersucht worden.

Die vorliegende Promotionsarbeit verfolgt daher zwei Ziele:

1. Ist das primär für Untersuchungen zum Gasaustausch nach EKZ etablierte Tiermodell auch zur Untersuchung der Myokardfunktion geeignet, wenn präzisere Messmethoden angewendet werden? Können Unterschiede in der Myokardfunktion detektiert werden zwischen einer Gruppe von Tieren, die mit Cariporide behandelt werden, und einer Kontrollgruppe, die eine herkömmliche Kardioprotektion durch Infusion einer kardioplegischen Lösung erhält ?
2. Kann ein moderner Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter unter den gegebenen experimentellen Bedingungen die Messungen mittels Mikrosonometrie/ LV-Druckmessung zumindest teilweise ersetzen?

2 Material und Methoden

2.1 Tiere

Der Antrag auf Durchführung der Studie wurde vom Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig Holstein unter dem Zeichen V 252-72241.122-6 (75-7/00) am 17.11.2000 genehmigt.

Bei den verwendeten Schweinen handelt es sich um weibliche Hausschweine mit einem Gewicht von 49-67 kg und einem Alter von ca. 6 Monaten. Die Tiere wurden prospektiv in zwei Gruppen randomisiert.

2.2 Versuchsdurchführung

Die Placebogruppe P (n=5; 55 ± 2 kg) erhielt als Placebo Glukose 5%- Lösung, die Cariporidegruppe C (n=5; 61 ± 7 kg, $p=0,15$) erhielt Cariporide.

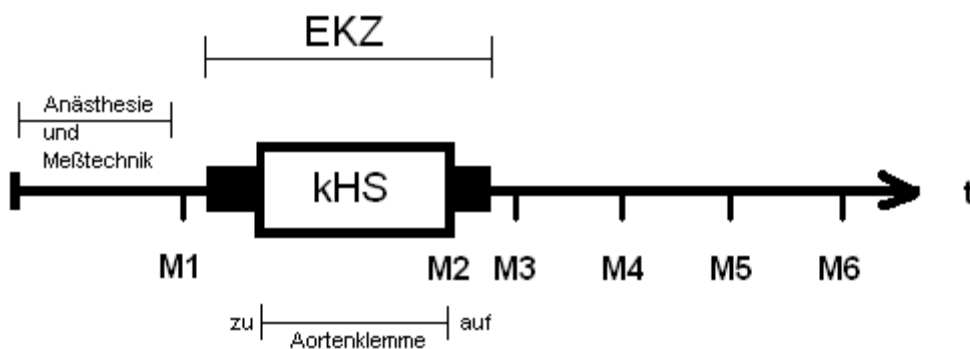
Das Medikament wurde nach Einleitung der Anästhesie in Form einer Kurzinfusion von 180 mg über 30 min intravenös verabreicht. Anschließend erfolgte eine kontinuierliche Infusion von $40 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ bis zur Terminierung der Tiere. Die Verum- oder Placebospritzen wurden von einer an der Versuchsdurchführung unbeteiligten Person zubereitet, so dass die Verblindung des Operationsteams gewährleistet war.

2.2.1 Übersicht

Nachdem die Messtechnik am Herzen des narkotisierten Tieres platziert war, erfolgte eine Basismessung (M1). Daraufhin wurde ein kardioplegischer Herzstillstand induziert. Direkt vor Beendigung des kardioplegischen Herzstillstands wurden Blutproben entnommen (M2). Die nächste Messung (M3),

bei der die gleichen Parameter wie bei der Basismessung gewonnen wurden, erfolgte nach Beendigung der EKZ. Identische Messungen wurden 60 (M4), 120 (M5) und 180 (M6) Minuten nach Beendigung der EKZ durchgeführt. Anschließend wurde das narkotisierte Tier durch T61 (1 ml enthält: 200 mg Embutramidum, 50 mg Mebezonium iodatum und 5 mg Tetracainumhydrochlorid; Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) terminiert. Siehe Abb. 2.1.

Abb. 2.1: Schematische Darstellung des Versuchs:



EKZ: extrakorporale Zirkulation
kHS: kardioplegischer Herzstillstand
M1-M6: Meßzeitpunkte 1 bis 6
t: Zeit

2.2.2 Anästhesie

Die Tiere wurden intramuskulär mit Ketanest ($15 \text{ mg}(\text{kgKG})^{-1}$), Xylazine ($2 \text{ mg}(\text{kgKG})^{-1}$) und Atropin ($0,5 \text{ mg}$) prämediziert. Die Narkose wurde durch einen intravenösen Bolus von Propofol ($3 \text{ mg}(\text{kgKG})^{-1}$), Sufentanil ($0,3 \mu\text{g}(\text{kgKG})^{-1}$) und Pancuronium ($0,1 \text{ mg}(\text{kgKG})^{-1}$) eingeleitet und mit der intravenösen Gabe von Sufentanil ($1 \mu\text{g}(\text{kgKG})^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) und Propofol ($3\text{-}5 \text{ mg}(\text{kgKG})^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) aufrechterhalten.

Die Tiere wurden tracheotomiert und über einen endotrachealen Tubus (Innendurchmesser 7mm) beatmet. Die volumenkontrollierte, mechanische Beatmung (PEEP=5mmHg, I:E ratio=1:1,7) erfolgte mit dem Gerätetyp „CatoH“ der Firma Draeger (Lübeck, Germany). Das Tidalvolumen betrug $8-10 \text{ ml}(\text{kgKG})^{-1}$ bei einer Beatmungsfrequenz von $10-15 \text{ min}^{-1}$. Initial wurde mit 100% Sauerstoff beatmet. Die arteriellen Blutgase wurden regelmäßig bei 37°C kontrolliert, und zur Aufrechterhaltung des physiologischen pH- und pCO_2 - Wertes wurden die Beatmungsparameter dementsprechend angepasst.

Die Tiere wurden mit intravenösen Heparinabgaben von $300 \text{ IU}(\text{kgKG})^{-1}$ antikoaguliert und auf eine Ziel-ACT von $\text{ACT} \geq 400 \text{ s}$ eingestellt. Die ACT wurde regelmäßig kontrolliert (Hemochrom 401, International Technodym, Edison, NY, USA), und bei Bedarf wurde Heparin nachgegeben.

2.2.3 Platzierung der Messtechnik

Zur Gewinnung der Daten wurde folgende Messtechnik verwendet:

a) Arteria carotis-Katheter

Zur permanenten Blutdruckmessung und zur Gewinnung arterieller Blutproben wurde ein flüssigkeitsgefüllter Arterienkatheter nach Seldinger (REF:115.798, 20 G, L.8 cm, Laboratoires pharmaceutiques, Vygon, Ecouen, France) in die Arteria carotis communis gelegt.

b) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter

Es wurde ein flüssigkeitsgefüllter „Swan-Ganz Thermodilutionskatheter zur kontinuierlichen Messung des Herzminutenvolumens/ enddiastolischen Volumens“ (777HF8) der Firma „Edward Lifesciences“ (Irvine, CA, USA) in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Der Katheter dient der Ermittlung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP). Des Weiteren können über diesen Katheter Infusionen und Medikamente verabreicht werden.

In Kombination mit einem „Vigilance CEDV Monitor“ von „Edward Lifesciences“ (Irvine, CA, USA) können mit diesem Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter die Parameter Herzminutenvolumen (HMV), enddiastolisches Volumen (EDV) und Ejektionsfraktion (EF) kontinuierlich überwacht werden. Die gemessenen Parameter beziehen sich alle auf den rechten Ventrikel.

Zur kontinuierlichen Messung des Herzminutenvolumen nutzt der Vigilance-Monitor die vom Wärmedraht am Katheter erzeugte Wärmeenergie, um auf Basis des Thermodilutionsprinzips das Herzminutenvolumen zu messen. Für die kontinuierliche Messung der Ejektionsfraktion nutzt der Vigilance-Monitor ebenfalls die vom Wärmedraht am Katheter erzeugte Wärmeenergie und ein EKG-Signal, um auf der Basis des Thermodilutionsprinzips die Ejektionsfraktion zu errechnen. Das enddiastolische Volumen wird dann aus der Ejektionsfraktion und dem Herzminutenvolumen abgeleitet.

c) Mikromanometer-Katheter

Zur Messung des LV-Drucks (LVP) wurde ein Mikromanometer-Katheter (SPC-330, Size 3F, L.65 cm, Millar instruments INC, Houston, Texas, USA) über den Apex cordis in den linken Ventrikel eingeführt und mittels einer Tabaksbeutelnaht gesichert.

Alle drei bisher aufgeführten Katheter wurden, ebenso wie ein **3-Kanal Oberflächen-EKG** zur Herzrhythmusüberwachung, an einen Siemens Monitor (Sirecust 1260, Siemens Medical Electronics, Danver, MA 01923, USA) angeschlossen.

d) Mikrosonometrie

Das technische Prinzip der Mikrosonometrie und die einzelnen Bausteine der Anlage sind bereits in der Einleitung erläutert worden.

Die Transceiver Unit empfängt neben den digitalen mikrosonometrischen Daten auch die analogen Daten des Siemens-Monitors (LVP des Mikromanometer-Katheters und das EKG).

Die Aufzeichnungsfrequenz der Mikrosonometriedaten betrug in dieser Studie 64 Hz, d.h. etwa alle 15 ms wurde die Entfernung der Kristalle voneinander gemessen und aufgezeichnet. Dabei wird eine räumliche Auflösung von 24 µm erreicht.

Nachdem die Tiere thorakotomiert waren, wurden die Kristalle intraoperativ in einer longitudinalen und einer transversalen Achse subendokardial am linken Ventrikel angebracht. Um eine Achse zu erzeugen wurden zwei Kristalle verwendet.

Für die longitudinale Achse wurde der erste Kristall an der ventralen Vereinigung vom Sulcus interventricularis anterior und Sulcus atrioventricularis und der zweite an der Apex cordis angebracht.

Die transversale Achse ergab sich aus einem Kristall am Sulcus interventricularis anterior in Höhe des Ramus diagonalis und einem weiteren am Sulcus interventricularis posterior im mittleren Drittel.

2.2.4 Messung M1

Diese Messung wurde als Basismessung vor der EKZ durchgeführt.

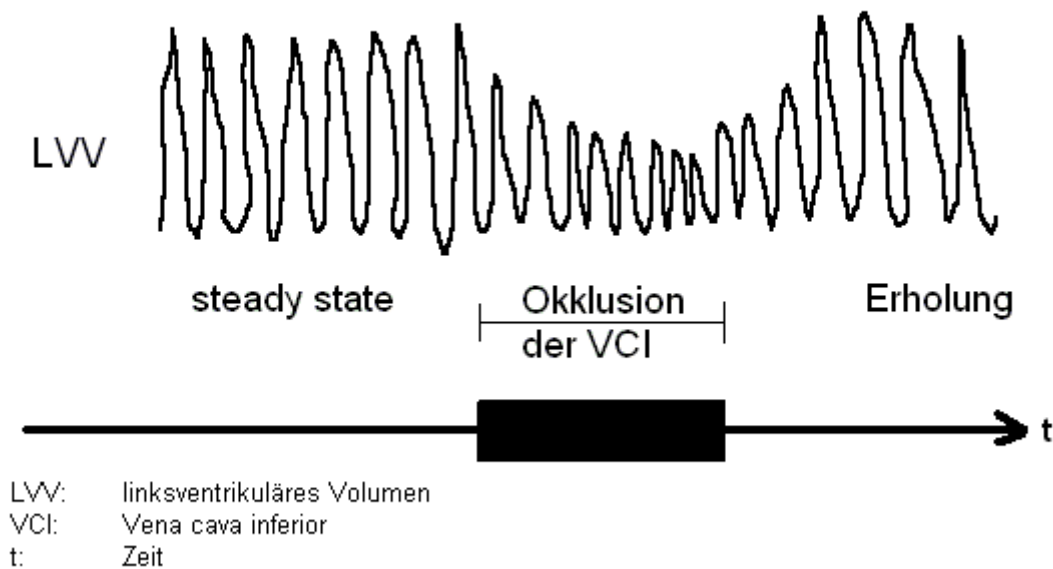
Zuerst wurden zwei arterielle Vollblutproben entnommen:

- 1.) eine für die Bestimmung des myokardialen Markers Troponin T
- 2.) eine zweite für die Bestimmung des pH-Wert, des Laktat sowie zur Überwachung der Blutgasanalyse

Anschließend wurden für 90 Sekunden EKG, arterieller und LV-cavitärer Druck und die mikrosonometrisch ermittelten Bewegungen der Herzachsen aufgezeichnet. Während der ersten 45 Sekunden war das Tier hämodynamisch stabil (steady state); dann wurde für 15 Sekunden die Vena cava inferior (VCI) mittels einer Gefäßklemme okkludiert. Durch den akuten Volumenmangel kam es zu einer Vorlastsenkung.

Zu Beginn der steady state Phase wurden die durch den Pulmonalis-Katheter ermittelten Parameter (zentral-venöser Druck (ZVD), pulmonal-arterieller Druck (PAP) und der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (PCWP)) manuell notiert.

Abb. 2.2: Schema der Intervention zur Vorlastreduktion während der hämodynamischen Messungen



2.2.5 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

Der extrakorporale Kreislauf wurde mit 1550 ml frischem allogenen Blut vorgefüllt. Der Aortenbogen (Arterienkanüle 6 mm, abgewinkelt, Sherwood, Sulzbach, Germany) und der rechte Vorhof (0,5 Inch Metallkorbchen) wurden kanüliert. Nun wurde der Bypass angefahren (Membranoxygenator: Hilite, Medos, Stolberg, Germany; Rollerpumpen: Stöckert, München, Germany; Verbindungsschläuche: Medos, Stolberg, Germany; Mikrofilter: DII AF-1040, Baxter, Unterschleissheim,

Germany). Nach dem Erreichen des errechneten Ziel-Fluß ($2,4 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} (\text{m}^2 \text{KÖF})^{-1}$) wurde die systemische Kühlung (Sarns TCM II; Terumo; Zieltemperatur 32°C rektal) eingeschaltet. Ein systemischer Blutdruck von 60-80 mmHg wurde durch die Modifikation des Blutflusses aufrechterhalten. Nach der Positionierung eines Kardioplegiekatheters nahe der Aortenwurzel wurde das Herz durch die EKZ vollständig entlastet. Dann wurde die Aorta quer abgeklemmt und der Herzstillstand durch die antegrade Perfusion der Koronararterien mit einer 4°C kalten kristalloiden St. Thomas-Lösung (Zusammensetzung: Na^+ : 110 mmol/l, K^+ : 16 mmol/l, Mg^{2+} : 16 mmol/l, Ca^{2+} : 1,2 mmol/l, Bikarbonat: 10 mmol/l; pH: 7,8, Osmolalität: 324 mOsmo/l) für 4 Minuten (800-1000 ml) induziert. Nach Beendigung der kardioplegischen Infusion wurde auch der Truncus pulmonalis quer abgeklemmt. Die Kardioplegie wurde nach 20 min und 40 min für jeweils 2 Minuten wiederholt. Nach der zweiten Kardioplegiewiederholung begann die systemische Wiedererwärmung und nach 60 Minuten wurden die Aortenklemme und die Truncus pulmonalis-Klemme geöffnet. Nach einer Reperfusion von 10-15 Minuten wurde das Tier schrittweise, durch Reduzierung der Flußrate, von der EKZ entwöhnt.

2.2.6 Messung M2

Unmittelbar vor Öffnung der Aortenklemme wurden Blutentnahmen analog zur Messung M1 entnommen.

2.2.7 Messung M3

Nachdem die Tiere nach Beendigung der EKZ in einem kardiopulmonal stabilen Zustand waren, wurde die nächste Messung vorgenommen, welche identisch mit der Messung M1 war.

2.2.8 Messung M4 ff

Nach der Messung M3 wurden im Abstand von jeweils sechzig Minuten weitere Messungen vorgenommen. Diese Messungen waren ebenfalls identisch mit der Messung M1 und werden M4, M5 und M6 bezeichnet.

Nach der letzten Messung wurde das narkotisierte Tier durch Injektion von 6-8 ml T61 terminiert (1 ml enthält: 200 mg Embutramidum, 50 mg Mebezonium iodatum und 5 mg Tetracainumhydrochlorid; Veterinaria AG, Zürich, Schweiz).

2.3 Auswertung der Ergebnisse

Die Datenermittlung zur Auswertung der Ergebnisse erfolgte erst nach Abschluß der Versuchsreihe. Von insgesamt 16 durchgeführten Versuchen wurden sechs Tiere vor der Entblindung des Teams von der Auswertung ausgeschlossen. Die Ausschlüsse erfolgten wegen instabiler Hämodynamik vor EKZ (n=2: Kammerflimmern mit notwendiger Defibrillation während der Platzierung der Messtechnik; Tiere Nr. 3 und 6), inadäquater Myokardprotektion (n=1: anhaltende Fibrillation während des kardiopulmonalen Herzstillstand; Tier Nr. 11), Pneumonie mit pulmonalem Versagen (n=1; Tier Nr.13) und technischer Probleme bei der Datengewinnung (n=2; Tiere Nr. 1 und 15).

2.3.1 Hämodynamische Messungen

Aus den gewonnenen sonomikrometrischen Daten der longitudinalen und der transversalen Achse wurden unter der Annahme eines ellipsoiden Ventrikels das linksventrikuläre Volumen (LVV) durch folgende Formel ermittelt:

$$LVV = LA \times TA \times \frac{TA}{6}$$

(LVV: LV Volumen; LA: Longitudinale Achse; TA: Transversale Achse). Wie bereits erwähnt, zeichnete das Sonomikrometer auch den linksventrikulären Druck

(LVP) des Mikromanometer-Katheters und das EKG auf. Die End-Diastole wurde definiert durch die Spitze der R-Zacke des EKG. Die End-Systole wurde definiert als der Zeitpunkt der maximalen negativen Änderung des LVP [43].

Aus diesen gewonnenen Daten wurden mittels der mitgelieferten Software „Sonoview“ und „Cardiosoft“ (Sonometrics, London, Ontario, Canada) Druck-Volumen-Kurven erstellt und verschiedene Parameter berechnet.

a) Herzfrequenz (HR)

Die Herzfrequenz (HF) pro Minute wurde aus dem EKG-Signal ermittelt.

b) Herzminutenvolumen (HMV)

Das Herzminutenvolumen (HMV) ist das Schlagvolumen multipliziert mit der Herzfrequenz:

$$HMV = SV \times HF$$

c) Ejektionsfraktion (EF)

Die Ejektionsfraktion (EF) ist der prozentuale Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen. $EF = \frac{SV}{LVVED} \times 100$

d) Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW)

Die Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW) ist ein Vor- und Nachlast-unabhängiges Maß für die Kontraktilität.

PRSW ist die lineare Beziehung zwischen der Schlagarbeit und dem LVVED.

PRSW wird berechnet, indem die Steigung der Geraden, die die Punkte aus mehreren Schlägen mit variierendem LVVED verbindet, mittels der Methode der „least square fit“ bestimmt wird. Für die Ermittlung des PRSW sind daher Daten aus der Vorlast-Intervention notwendig [21].

e) Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (tau)

Die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (tau) ist ein Maß für die aktive Phase der diastolischen Relaxation des linken Ventrikels. Tau wird aus der

Zeitspanne zwischen End-Systole und dem Erreichen von 10 mmHg oberhalb des enddiastolischen LVP mittels der Methode der „least square exponential fit“ aus der Gleichung $LVP(t) = LVP(es) \frac{-t}{\tau} + P_{asym}$ ermittelt, wobei LVP(t) der LVP zum Zeitpunkt t, LVP(es) der endsystolische LVP und P_{asym} eine Konstante ist [32]. Der Parameter tau wird automatisiert durch das Software-Paket aus den Daten der Vorlast-Intervention ermittelt.

2.3.2 Troponin T (TropT)

Nach der Entnahme wurden die Blutproben 5 Minuten lang in einer Zentrifuge bei 3000 Umdr./min zentrifugiert, das Serum anschließend abpipettiert und bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung tiefgefroren.

Die Serumproben wurden mit immunologischen in vitro Tests quantitativ auf den myokardialen Marker Troponin T untersucht. Dabei wurde der Test „Troponin T STAT“ der Firma Roche Diagnostics GmbH (Mannheim, Germany) in Verbindung mit dem Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) verwendet und nach der Händlerbeschreibung angewandt.

2.3.3 pH-Wert und Laktat

Die Vollblutproben sind nach der Entnahme unmittelbar in einem BGA-Gerät (ABL 700 Series, Radiometer, Copenhagen, Denmark) auf die Parameter pH-Wert und Laktat hin analysiert worden.

2.4 Statistik

Die Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten oder als Mittelwert \pm Standardabweichung wiedergeben, es sei denn, es ist anders angegeben. Relative Häufigkeiten zwischen den Gruppen wurden mit dem *Fisher's exact test* verglichen. Die Werte der Ausgangsmessung sind mittels *Mann-Whitney U-test* auf Gruppenunterschiede getestet worden. Wiederholt erhobene Variablen wurden mittels *analysis of variance* [ANOVA] auf Änderungen über die Zeit untersucht. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden dann mittels verbundenem t-test oder verbundenem *Wilcoxon signed ranks test* anhand der Änderung zwischen der Ausgangsmessung und dem Wert ermittelt, zu dessen Zeitpunkt die maximale Änderung gegenüber dem Ausgangswert vorgelegen hat. Der Grad der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Messverfahren wurde mittels des Pearson's Korrelationskoeffizienten und linearer Regressionsanalyse untersucht. Eine Gesamtwahrscheinlichkeit von $< 0,05$ wurde statistisch als signifikant erachtet. Für die Auswertung wurde das Programm *SPSS for Windows, release 8.0*, verwendet.

3. Ergebnisse

Wie bereits erwähnt, wurden sechs Tiere von der Auswertung der Versuchsreihe ausgeschlossen. Nach der Entblindung entfielen fünf Tiere auf die Cariporide-Gruppe C (n=5) und fünf Tiere auf die Placebo-Gruppe P (n=5).

Die Tiere wogen in der Cariporide-Gruppe 61 ± 7 kg und in der Placebo-Gruppe 55 ± 2 kg. Das Gewicht der Tiere unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,14$).

Auswertung der kardiovaskulär-relevanten Parameter

Die zu den Ergebnissen gehörenden **Abbildungen** finden sich **im Anhang**.

3.1 Herzrhythmus

Je zwei Tiere pro Gruppe mussten nach dem Lösen der Aortenklemme wegen anhaltender Fibrillationen defibrilliert werden ($p=1,00$). Dabei unterschied sich die Anzahl der notwendigen Elektrostimulationen zwischen den Gruppen nicht (Cariporide: Median 2, Minimum-Maximum 1-3; Placebo: Median 2,5, Minimum-Maximum 1-4; $p=0,68$). Die restlichen drei Tiere je Gruppe entwickelten spontan einen Rhythmus.

Im weiteren Versuchsverlauf entwickelte je ein Tier pro Gruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die nur durch eine Defibrillation beendet werden konnten ($p=1,00$). Die Entwöhnung von der EKZ verlief bei allen Tieren problemlos.

3.2 Hämodynamische Parameter

3.2.1 Herzminutenvolumen (HMV) Mikrosonometrie

Das mikrosonometrisch ermittelte HMV änderte sich im zeitlichen Verlauf signifikant ($p=0,023$). Die höchsten Werte wurden im Mittel unmittelbar nach Ende der EKZ (M_3) gemessen. Siehe Abb. 7.1a.

Die Betrachtung der beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede. Weder zu Versuchsbeginn ($p=0,69$), noch zum Zeitpunkt des maximalen Anstiegs von M_1 nach M_3 (ΔM_3-M_1 ; $p=0,83$) lag ein signifikanter Gruppenunterschied vor. Siehe Abb. 7.1b.

3.2.2 Herzminutenvolumen (HMV) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter

Im Gegensatz zu den mikrosonometrisch ermittelten Werten war mittels Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter keine signifikante Änderung des HMV während des Versuchs über die Zeit zu erkennen ($p=0,29$). Siehe Abb. 7.2a.

Im Mittel war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des mittels Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ermittelten HMV zu beobachten ($p=0,78$). Siehe Abb. 7.2b.

3.2.3 Korrelation von Mikrosonometrie und Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter für das Herzminutenvolumen (HMV)

Betrachtet man die Messungen an allen Tieren und zu den verschiedenen Meßzeitpunkten gemeinsam, so ergibt sich insgesamt eine signifikante, aber schwache, positive Korrelation zwischen den mikrosonometrisch und den mittels Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ermittelten HMV-Werten ($p=0,002$, $r=0,44$). Siehe Abb. 7.3a und 7.3b.

Mittels Regressionsanalyse lässt sich folgende Beziehung zwischen den beiden Meßverfahren ermitteln:

$$HMV_{\text{pulmonalis}} = 3,4 + 0,44 \times HMV_{\text{mikroso}} \text{no}$$

Bei der graphischen Aufarbeitung fällt auf, dass die Übereinstimmung der Messwerte z.T. erheblich zu wünschen übrig lässt. Untersucht man die Beziehung zwischen den beiden Messverfahren getrennt nach Messzeitpunkten, so zeigt sich, dass die Güte der Übereinstimmung vom Messzeitpunkt abhängig ist. Unmittelbar nach Abgang von der EKZ bestand keine Übereinstimmung der Messwerte beider Verfahren. Die Korrelationen betragen im einzelnen: M₁: r= 0,777, p= 0,008; M₃: r= 0,231, p= 0,52; M₄: r= 0,867, p= 0,001; M₅: r=0,881, p=0,005; M₆: r= 0,607, p= 0,083

Eine signifikante Korrelation besteht für M₁, M₄ und M₅. M₆ ist annähernd signifikant. Siehe Abb. 7.4a-d

3.2.4 Ejektionsfraktion (EF) Mikrosonometrie

Die mikrosonometrisch ermittelte linksventrikuläre EF änderte sich während des Versuchs signifikant über die Zeit (p<0,001). Die niedrigsten Werte wurden im Mittel bei M₅ gemessen. Siehe Abb 7.5a.

Es bestanden zwischen den Gruppen weder zu Versuchsbeginn (p=0,31), noch zwischen den Werten der maximalen Änderung gegenüber dem Ausgangswert ($\Delta M_5 - M_1$; p=0,31) signifikante Unterschiede. Siehe Abb 7.5b.

3.2.5 Ejektionsfraktion (EF) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter

Im Gegensatz zu den mikrosonometrisch ermittelten Werten war bezüglich der mittels Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ermittelten rechtsventrikulären EF keine signifikante Änderung während des Versuchs zu erkennen (p=0,208). Siehe Abb. 7.6a.

Zwischen den Gruppen bestanden im Mittel keine signifikanten Unterschiede ($p=0,262$). Siehe Abb. 7.6b.

3.2.6 Korrelation von Mikrosonometrie und Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter für die Ejektionsfraktion (EF)

Betrachtet man die Messungen an allen Tieren und zu den verschiedenen Messzeitpunkten gemeinsam, so zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den mikrosonometrisch und den mittels Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ermittelten EF-Werten ($p=0,315$, $r=0,161$).

Siehe Abb. 7.7a und 7.7b.

In den Abb. 7.8a-e werden die mittels der unterschiedlichen Verfahren gemessenen EF-Werte für jeden einzelnen Messzeitpunkt gegenübergestellt. Dabei wird deutlich, dass kein systematischer Zusammenhang zwischen den beiden Messverfahren zu bestehen scheint.

3.2.7 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Der mittlere arterielle Druck (MAP) änderte sich während des Versuchs nicht signifikant über die Zeit ($p=0,05$). Siehe Abb. 7.9a und 7.9b.

3.2.8 Mittlerer arterieller Druck in A. pulmonalis (MPAP)

Der MPAP änderte sich signifikant über die Zeit ($p<0,001$). Die höchsten Werte wurden im Mittel bei M_4 gemessen. Siehe Abb. 7.10a.

Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand weder zu Versuchsbeginn ($p=0,69$), noch bei der größten Änderung gegenüber dem Ausgangswert (ΔM_5-M_1 , $p=0,68$). Siehe Abb. 7.10b.

3.2.9 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz änderte sich während des Versuchs signifikant über die Zeit ($p=0,004$). Der stärkste Anstieg war von M_1 nach M_3 zu verzeichnen (ΔM_3-M_1 ; $p=0,013$). Nach einem kurzen Abfall blieb die Herzfrequenz bis zum Versuchende auf einem anhaltend hohen Niveau. Siehe Abb. 7.11a.

Im Gruppenvergleich ergaben sich sowohl bei der Basismessung M_1 ($p=0,84$), als auch bei M_3 ($p=0,42$) und den übrigen Messpunkten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Das gleiche gilt für den Gruppenvergleich des Anstiegs von M_1 nach M_3 (ΔM_3-M_1 ; $p=0,15$), und des Abfalls von M_3 nach M_6 (ΔM_6-M_3 ; $p=0,29$). Siehe Abb. 7.11b.

3.2.10 Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW)

Bei der Vorlast-rekrutierbaren Schlagarbeit (PRSW) ließen sich keine signifikanten Änderungen über die Zeit beobachten ($p=0,22$). Siehe Abb. 7.12a.

Im Vergleich der beiden Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt Unterschiede (M_1 : $p=0,69$; M_3 : $p=0,84$; M_4 : $p=0,84$; M_5 : $p=0,69$; M_6 : $p=1,00$). Siehe Abb. 7.12b.

3.2.11 Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (tau)

Der Parameter tau änderte sich signifikant über Zeit ($p=0,019$). Die höchsten Werte wurden bei M_4 gemessen. Siehe Abb. 7.13a.

Zu Versuchsbeginn bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,84$). Im weiteren Verlauf unterschieden sich weder der maximale Anstieg (ΔM_4-M_1 ; $p=0,31$), noch der anschließende Abfall (ΔM_6-M_4 ; $p=0,41$) signifikant. Siehe Abb. 7.13b.

3.3 Myokardiale Schädigung

3.3.1 Troponin T (TropT)

Das Troponin T stieg während des Versuchs stetig an. Der Anstieg im zeitlichen Verlauf war signifikant ($p < 0,001$). Siehe Abb. 7.14a.

Zu Beginn des Versuchs bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen ($p = 0,22$). Auch die maximale Änderung gegenüber dem Ausgangswert unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($\Delta M_6 - M_1$; $p = 0,79$). Siehe Abb. 7.14b.

3.4 Metabolische Parameter

3.4.1 pH-Wert

Der pH-Wert veränderte sich während des Versuchs signifikant über die Zeit ($p < 0,001$). Die niedrigsten Werte wurden im Mittel bei M_4 gemessen. Siehe Abb. 7.15a.

Zwischen der Cariporide- und der Placebo-Gruppe bestand weder bei Versuchsbeginn ($p = 0,056$) noch zwischen den Werten der größten Änderung von M_1 nach M_4 ($\Delta M_4 - M_1$; $p = 0,46$) ein signifikanter Unterschied. Siehe Abb. 7.15b.

3.4.2 Laktat

Während des Versuchs änderte sich der Laktat-Wert signifikant über die Zeit ($p < 0,001$). Die höchsten Werte wurden im Mittel bei M_4 gemessen. Siehe Abb. 7.16a.

Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte nicht festgestellt werden. Weder zu Versuchsbeginn ($p = 1,00$), noch bei dem Anstieg von M_1 nach M_4 ($\Delta M_4 - M_1$; $p = 0,56$) waren signifikante Unterschiede zu beobachten. Siehe Abb. 7.16b.

4. Diskussion

4.1 Übersicht

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass sich Tiere, die den NHE-1-Inhibitor Cariporide entsprechend dem Applikationsschema der EXPEDITION-Studie erhielten, nach einer Stunde kardioplegischen Herzstillstand hinsichtlich hämodynamischer, enzymatischer und metabolischer Parameter nicht signifikant von Tieren unterscheiden, die statt Cariporide ein Placebo erhielten. Dieses Ergebniss ist insofern überraschend, als multiple Arbeiten mit unterschiedlichsten Modellen eine kardioprotektive Wirkung von Cariporide experimentell etabliert haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde aber auch gezeigt, dass das experimentelle Modell einen nur relativ geringfügigen Myokardschaden induziert hat, der zu keiner wesentlichen Einschränkung der myokardialen Kontraktilität geführt hat. Daher erscheint das in dieser Arbeit gewählte Modell, das ursprünglich zur Untersuchung von Gasaustauschstörungen nach EKZ etabliert worden war, zur Untersuchung von verschiedenen Myokardprotektionsstrategien nur unzureichend geeignet. Angesichts dieser experimentellen Schwäche tritt der fehlende Gruppenunterschied zwischen Placebo und Cariporide in den Hintergrund.

Außerdem konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass der verwendete Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter nicht geeignet ist, eine umfassende hämodynamische Überwachung durch Mikrosonometrie zu ersetzen.

4.2 Kardioprotektion durch St. Thomas-Krankenhaus-Kardioplegielösung und Hypothermie

In dieser Studie wurde die Myokardprotektion während EKZ untersucht. Diese Situation unterscheidet sich insofern von spontanen ischämischen Ereignissen, z.B. auf dem Boden einer koronaren Herzkrankheit (KHK), als dass die Ischämie

des Herzmuskels global ist, aber kontrolliert herbeigeführt wird. Die in dieser Studie verwendete St.-Thomas-Krankenhaus-Kardioplegielösung ist eine experimentell bis in die Einzelkomponenten gut untersuchte Lösung zur Kardioprotektion während Operationen mit Herzstillstand. Die Kardioprotektion resultiert aus folgenden Einzelkomponenten:

Die K^+ -Konzentration der St. Thomas-Kardioplegielösung von 16 mmol/l erzeugt eine dauerhafte Depolarisation der Zellmembran mit konsekutivem Herzstillstand. Durch die 4°C kalte Kardioplegielösung wird eine myokardiale Hypothermie erzeugt, die in Verbindung mit dem Herzstillstand, den zellulären Metabolismus und Sauerstoffverbrauch auf ein Minimum reduziert und somit die Energiereserven des Myozyten weitestgehend schont [10].

Der St.-Thomas-Krankenhaus-Kardioplegielösung sind des Weiteren Natriumchlorid (110 mmol/l), Magnesiumchlorid (16 mmol/l), Calciumchlorid (1,2 mmol/l) und Natriumbikarbonat (10 mmol/l) zugesetzt, die in diesen Konzentrationen ischämiespezifischen Elektolytverschiebungen und der ischämiebedingten intrazellulären Azidose entgegen wirken [10].

Da bei den Versuchstieren keine koronare Herzerkrankung vorlag und keine einschränkende Manipulation durch Okklusion der Koronargefäße vorgenommen wurde, muss davon ausgegangen werden, dass eine uneingeschränkte Verteilung der Kardioplegielösung im Myokard während des Versuchs vorgelegen hat und somit auch eine suffiziente Kardioprotektion erfolgte.

In verschiedenen experimentellen Arbeiten konnte eine erfolgreiche Kardioprotektion durch die Applikation von St.-Thomas-Krankenhaus-Kardioplegielösung bei Ischämiezeiten von 60 Minuten nachgewiesen werden [33]. Insofern überrascht es nicht, daß bei der Versuchsanordnung dieser Arbeit mit 60 Minuten Ischämiezeit und ähnlichem Applikationsschema der Kardioplegielösung wie in oben erwähnten Arbeiten eine signifikante Einschränkung der Myokardfunktion post EKZ weder in der Cariporide- noch in der Placebo-Gruppe nachweisbar war.

4.3 Die Einschätzung des Myokardschadens anhand hämodynamischer und enzymatischer Parameter

Das Ausmaß des induzierten Myokardschadens wurde in dieser Arbeit anhand von enzymatischen und hämodynamischen Parametern beurteilt:

Das Troponin T, ein für das Myokard spezifischer Marker, der auch bei Schweinen etabliert ist [4,17], stieg während des Versuchs kontinuierlich an und zeigte signifikante Veränderungen über die Zeit. Dies spricht für einen deutlich messbaren Myokardschaden. Allerdings muss aufgrund des Versuchsprotokolls bezweifelt werden, dass dieser Myokardschaden allein auf dem Boden der Ischämie entstanden ist. Für die Platzierung der Messtechnik (Mikrosonometrie-Kristalle, Millar-Katheter, Kanülierung) sind diverse Manipulationen des Myokards erforderlich, die eine Verletzung nach sich ziehen und somit einen Anteil an der Freisetzung des Troponin T haben können.

Während die hämodynamischen Parameter Ejektionsfraktion (EF) und Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (τ) für eine mäßige und vorübergehende systolische und diastolische Funktionseinschränkung sprechen, konnte für die Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW) keine signifikante Änderung über die Zeit festgestellt werden. Die PRSW ist sowohl unabhängig von der Vor- und Nachlast [21], als auch von moderaten Schwankungen der Herzfrequenz [43]. Damit stellt die PRSW einen wesentlich sensitiveren Parameter zur Beurteilung der myokardialen Kontraktilität dar als die übrigen Parameter.

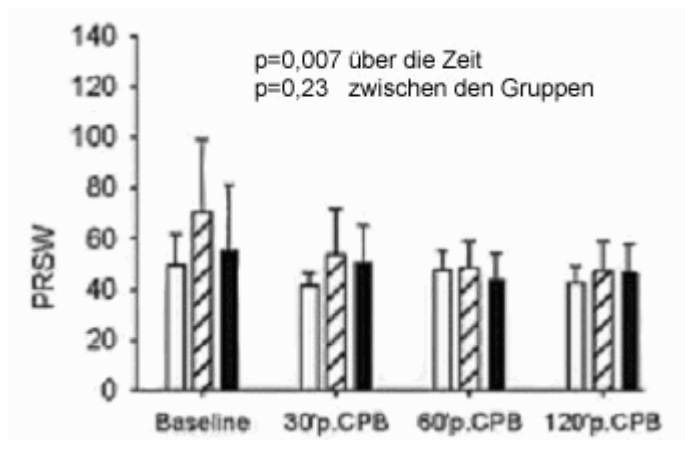
Gemessen an der PRSW ist während des gesamten Versuchs keine signifikante Reduktion der myokardialen Kontraktilität eingetreten.

4.4 Induktion eines signifikanten Myokardschadens in anderen experimentellen Großtiermodellen

Es gibt eine Arbeit von Klass et al. [27], bei der ein sehr ähnliches Studiendesign wie in dieser Arbeit verwendet wurde.

Klass et al. behandelten Schweine mit dem NHE-1-Inhibitor Eniporide (EMD 96785) sowohl systemisch, als auch systemisch plus Eniporide-Zusatz in der Kardioplegielösung. Für den 60 minütigen kardioplegischen Herzstillstand wurde eine hyponatriämische (12mmol/l) Bretschneider-Lösung verwendet.

Abbildung 4.1: PRSW bei Klass et al.[27] nach 60 Minuten kardioplegischen Herzstillstand. **Weißer Säulen:** Kontrolle; **gestrichelte Säulen:** Eniporide in Kardioplegie; **schwarze Säulen:** Eniporide in Kardioplegie plus systemische Gabe. Messpunkte 30, 60 und 120 Minuten ['] p(ost) EKZ [CPB].



Klass et al. konnten, ebenso wie in dieser Studie, keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen den Eniporide-Gruppen und einer Placebo-Gruppe hinsichtlich der myokardialen Funktion feststellen. Allerdings konnte eine dezente, aber signifikante Veränderung von PRSW über die Zeit nachgewiesen werden. Die absoluten PRSW-Werte von Klass et al. ähneln den gemessenen PRSW-Werten in dieser Studie sehr (siehe Abbildung 4.1). Da bei Klass et al. jeweils zwei Tiere pro Gruppe mehr zur Verfügung standen, könnte es sein, dass ein möglicherweise vorhandener Gruppenunterschied in der Verminderung der myokardialen Kontraktilität aufgrund der geringeren Gruppengröße statistisch nicht nachweisbar war.

Die geringe Gruppengröße führt dazu, dass nur große Unterschiede zwischen den Gruppen hätten nachgewiesen werden können.

In diesem Zusammenhang muss aber erwähnt werden, dass eine Gruppengröße von n=5 Tieren bei Studien mit Großtieren eine übliche Gruppengröße ist [20,18,29,30,41,48].

Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass durch ein anderes Versuchsprotokoll ein signifikanter Myokardschaden induziert werden kann (siehe unten). Beispiele hierfür sind die Verlängerung der EKZ unter kardioplegischer Protektion, eine ungeschützte normotherme globale Ischämie oder eine temporäre regionale Ischämie durch Okklusion eines Koronargefäßes mit bzw. ohne anschließende EKZ unter kardioplegischer Protektion. Dabei konnte auch jedes Mal ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen einer mit NHE-Inhibitoren behandelten Gruppe und einer Placebo-Gruppe festgestellt werden.

Cox Jr. et al.[11] konnten bei Hunden nach 120 Minuten EKZ unter Protektion mit einer 4° C kalten Bretschneider Lösung, einmal mit Eniporidezusatz und einmal ohne, einen signifikanten Gruppenunterschied anhand der Parameter PRSW und Myokardödem zugunsten der Eniporide-Gruppe feststellen.

R.M. Stevens et al.[45] okkludierten bei Schweinen die linke anteriore descendierende Koronararterie (LAD) für 15 Minuten mit anschließender Reperfusion über 3 Stunden. Eine Gruppe erhielt 10 Minuten vor der Ischämie eine systemische Applikation mit Cariporide, die andere Gruppe ein Placebo. Nach 3 Stunden Reperfusion zeigte die Cariporide-Gruppe eine signifikant bessere myokardiale Kontraktilität anhand der PRSW als die Kontrollgruppe.

Von M. Castella et al.[6,7,8] gibt es drei Arbeiten bei denen an Yorkshire-Duroc Schweinen durch 30 Minuten normotherme ungeschützte globale Ischämie ein signifikanter Myokardschaden induziert wurde. Bei unterschiedlichen Fragestellungen der Untersuchungen erfolgte anschließend eine Reperfusion mit Blut über 30 Minuten oder eine EKZ von 30 Minuten unter Protektion einer kardioplegischen Blutlösung, welcher teilweise Cariporide zugesetzt war. Des Weiteren wurde Cariporide teilweise prae-ischämisch systemisch appliziert.

Bei jeder Art der Cariporide-Applikation konnte zwischen den Cariporide-Gruppen und den Placebo-Gruppen ein signifikanter Unterschied der myokardialen

Kontraktilität, anhand der PRSW, und enzymatischer Parameter festgestellt werden.

Diese Arbeiten zeigen, dass die kardioprotektive Wirkung von Cariporide auch im Großtierversuch - nach Induktion eines ausreichend großen Myokardschadens - regelmäßig nachgewiesen werden kann.

4.5 Die Kardioprotektion von Cariporide durch Reduktion des postischämischen Reperfusionsschadens

Der putative kardioprotektive Effekt der NHE-Inhibitoren beruht auf einer Reduktion der Kalziumakkumulation während der Ischämie- und Reperusionsphase.

NHE ist ein bei Säugetieren ubiquitär vorkommender transmembranöser Ionenkanal, der an der Homöostase des intrazellulären pH-Wertes (pH_i) beteiligt ist. Bisher sind acht Isoformen (NHE-1 bis NHE-8) identifiziert worden [22], von denen NHE-1 der vorwiegend im Myokard exprimierte Subtyp ist [15].

Bei einem physiologischen intrazellulären pH-Wert (7,1- 7,3) ist die Aktivität von NHE-1 zu vernachlässigen. Das transmembranöse Konzentrationsgefälle von Na^+ und K^+ wird über die ATP-abhängige Na^+/K^+ -ATPase aufrecht erhalten. Drei intrazelluläre Na^+ -Ionen werden gegen zwei extrazelluläre K^+ -Ionen getauscht.

Intrazelluläre Ca^{2+} -Ionen werden gegen extrazelluläre Na^+ -Ionen über einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Cotransporter (NXC) ausgetauscht, der durch das von extrazellulär nach intrazellulär abfallende Na^+ -Konzentrationsgefälle angetrieben wird.

Während einer Ischämie kommt die Na^+/K^+ -ATPase aufgrund der ATP-Verarmung der Zelle zum Erliegen. Der Kardiomyozyt ist jetzt nicht in der Lage intrazelluläres Natrium aus der Zelle zu schleusen. Die aus der anaeroben Glykolyse anfallenden Protonen bewirken eine intrazelluläre Azidose, welche NHE-1 aktiviert. In einem elektroneutralen Prozeß tauscht NHE-1 extrazelluläre Na^+ -Ionen gegen intrazelluläre H^+ -Ionen aus. Die Konzentration des intrazellulären Na^+ steigt.

Dadurch verringert sich das transmembranöse Na^+ -Konzentrationsgefälle, welches den Antrieb für den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - Cotransporter darstellt. Die Calciumeliminierung aus der Zelle ist damit gestört. Weil es sich bei dem $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - Cotransporter um einen bidirektionalen Transporter handelt, kann es im Extremfall sogar zu einem Netto-Influx von Calcium kommen [1,25,26].

So bewirkt die Aktivität von NHE-1 indirekt eine Akkumulation von intrazellulärem Calcium, welche wesentlich an der Entstehung des Ischämie- und Reperfusionsschadens beteiligt ist.

Der hohe zytosolische Calcium-Spiegel führt zu einem Oszillieren der Calcium-Konzentration im Zytosol bei Reoxygenierung. Dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung des Kontraktionsapparates und der Entstehung einer Hyperkontraktur [38].

Dies kann in einer Kontraktionsbandnekrose münden, die durch das Nebeneinander von hyperkontrahierten Sarkomeren, Überdehnung der Zellzwischenräume und Ruptur des Sarkolemmas imponiert [19], und in der Lage ist sich über Zell-Zell-Kontakte wellenartig auszubreiten [39].

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die hohe zytosolische Natrium-Konzentration [23] und die konsekutive Calcium-Akkumulation während der Ischämie- und Reperfusionsphase durch eine NHE-Inhibition unterdrückt bzw. abgeschwächt werden kann [24,46] und daß dies eine Reduktion des Ischämie- und Reperfusionsschadens bewirkt.

Unter anderem werden die ATP-Reserven der Zelle langsamer aufgebraucht und die Bildung von toxischem H_2O_2 wird reduziert [25,36]. In der Ischämiephase erfolgt die Erholung des pH-Wertes langsamer, die Ausbildung von Kontrakturen wird vermindert und die Regenerationszeit des Myokards, hinsichtlich seiner hämodynamischen Leistungsfähigkeit, ist verkürzt [40,46].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit diesem experimentellen Modell nur ein geringer Myokardschaden induziert wurde, welcher zu keiner eindeutig nachweisbaren Verschlechterung der myokardialen Kontraktilität geführt hat.

Möglicherweise bestehende geringe Gruppenunterschiede konnten allerdings aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht herausgearbeitet werden.

Das hier verwendete experimentelle Tiermodell, welches ursprünglich für die Untersuchung von Gasaustauschstörungen nach EKZ etabliert worden war, sollte daher nicht ohne Modifikationen auf Untersuchungen zur Myokardprotektion angewendet werden.

4.6 Überwachung hämodynamischer Parameter:

Mikrosonometrie versus Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter

In einem weiteren Aspekt der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob der Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter 777HF8 statt der Mikrosonometrie für die Überwachung einfacher hämodynamischer Parameter herangezogen werden kann.

In Kombination mit einem „Vigilance CEDV Monitor“ von „Edward Lifesciences“ (Irvine, CA, USA) wird das Herzminutenvolumen (HMV) mittels Thermodilutionsprinzip ermittelt. Die Ejektionsfraktion (EF) des rechten Ventrikels wird auf der Basis des Thermodilutionsprinzips und der Kopplung an ein EKG-Signal errechnet. Das enddiastolische Volumen (EDV) wird aus dem HMV und der EF abgeleitet. Die gewonnenen Daten beziehen sich alle ausschließlich auf den rechten Ventrikel.

Die hämodynamischen Parameter „Herzminutenvolumen“ (HMV) und „Ejektionsfraktion“ (EF) wurden jeweils mittels Mikrosonometrie und Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter parallel ermittelt, aufgezeichnet und anschließend verglichen.

Die statistische Auswertung und die graphische Aufarbeitung der Messwerte zeigt die Diskrepanz zwischen den Messverfahren:

Während durch die Mikrosonometrie sowohl für das Herzminutenvolumen, als auch für die Ejektionsfraktion eine signifikante Änderung über die Zeit detektiert

wurde, konnte für die Messwerte des Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter bei keinem der Parameter eine signifikante Änderung ermittelt werden.

Bei der Überprüfung der Korrelation der beiden Messverfahren ergibt sich lediglich für das Herzminutenvolumen bei der gemeinsamen Betrachtung der Messungen an allen Tieren zu den verschiedenen Messzeitpunkten eine schwache, signifikante, positive Korrelation. Bei der Betrachtung der Einzelmesspunkte besteht nur bei einem Meßpunkt eine signifikante Korrelation.

Für die Ejektionsfraktion läßt sich keine signifikante Korrelation ermitteln, und bei der graphischen Aufbereitung der Messwerte fällt die zum Teil erhebliche Diskrepanz zwischen den Messverfahren für beide Parameter auf.

Unserer Meinung nach, kommen zur Erklärung dieser Diskrepanzen im Wesentlichen drei Möglichkeiten in Betracht:

1. Besonders evident ist die fehlende Übereinstimmung der beiden Meßverfahren beim Herzminutenvolumen (HMV) unmittelbar nach der EKZ. In dieser Adaptionsphase schwankt die Herzleistung zum Teil erheblich. Da die Messungen des Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter in festen Intervallen erfolgen, ist es möglich, dass der Messzeitpunkt nicht absolut identisch mit dem der Mikrosonometrie ist. Retrospektiv kann so nicht ermittelt werden, ob zum Zeitpunkt der Messung z.B. hämodynamisch wirksame Arrhythmien vorlagen.

Die fehlende Möglichkeit, den Messzeitpunkt exakt und ggf. auch retrospektiv zu ermitteln, ist ein wesentlicher Nachteil dieses Messverfahrens.

2. Der Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter misst die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), während die Mikrosonometrie die linksventrikuläre EF misst. Diese sind aber nicht notwendigerweise identisch. Im Extremfall kann es sogar zu einer passiven Durchströmung des rechten Ventrikels kommen. Dies ist eindrucksvoll durch univentrikuläre Herzen nach Korrekturoperation mit konsekutiver, so genannter Fontan-Zirkulation belegt [12,44].

3. Ob und inwieweit die langsame Auskühlung des Schweins durch den offenen Thorax Auswirkungen auf die Messergebnisse mittels Thermodilutionsverfahren hat, ist bisher noch nicht untersucht worden.

Insgesamt kann man sagen, daß die Überwachung des Herzminutenvolumens (HMV) tendenziell wahrscheinlich möglich ist. Ausgenommen sind aber Situationen mit stark schwankender Hämodynamik.

Nach unserer Erfahrung sollte von einer Überwachung der Ejektionsfraktion (EF) durch den Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter in experimentellen Untersuchungen Abstand genommen werden.

Die von uns gewonnenen Daten legen nahe, dass für die exakte Analyse von hämodynamischen Situationen die am rechten Ventrikel erhobenen Werte nicht einfach auf den linken Ventrikel übertragen werden können.

Des Weiteren sind die Parameter HMV und EF viel zu stark von Vor- und Nachlast abhängig, so daß keine präzisen Aussagen zur Kontraktilität gemacht werden können.

Letztendlich scheint diese Art von Rechtsherz-/Pulmonalis-Kathetern für experimentelle Untersuchungen, bei denen das Hauptaugenmerk auf der linksventrikulären Funktion liegt - wenigstens zur Zeit - noch nicht geeignet zu sein.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Arbeiten, die sich mit dem Vergleich der Messverfahren Mikrosonometrie versus Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter zur Gewinnung hämodynamischer Parameter beschäftigt haben. So ist es nicht möglich, hier gewonnene Erkenntnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen zu vergleichen.

Bisherige Vergleiche von Messverfahren zur kontinuierlichen Gewinnung hämodynamischer Parameter haben sich sowohl im experimentellen wie im klinischen Bereich vornehmlich auf Vergleiche zwischen Thermodilutionsverfahren, Pulskonturanalyse und Dopplersonografische Untersuchungen konzentriert [35,49,51].

Inwieweit in Zukunft neue oder modifizierte Meßverfahren die sehr invasive Mikrosonometrie ersetzen können, kann nur durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

5. Zusammenfassung

Die vorgelegte Promotionsschrift ist eine experimentelle Untersuchung an Schweinen, die der Klärung von zwei Fragestellungen dienen soll.

Durch eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe, aus Herzchirurgie und Anästhesie bestehend, sollte die Wirkung von Cariporide, einem Natrium-Protonen-Austausch Inhibitor des Subtyp 1 (NHE-1), auf die Myokardfunktion bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) untersucht werden.

Der Subtyp 1 des Natrium-Protonen-Austauscherkanals (NHE-1) ist der vorwiegend im Myokard exprimierte Subtyp eines ansonsten ubiquitär vorkommenden Ionenkanals, der an der Regulierung des intrazellulären pH-Werts beteiligt ist. Während NHE-1 bei physiologischem pH-Wert inaktiv ist, wird dieser bei intrazellulärer Azidose zunehmend aktiviert und ist über einen komplexen Stoffwechselmechanismus wesentlich an der Entstehung des postischämischen Reperfusionsschadens beteiligt.

Die Inhibition von NHE-1 hat erwiesenermaßen eine kardioprotektive Wirkung.

Für diese Untersuchungen wurde ein Versuchsmodell übernommen, welches bereits zuvor von dieser Arbeitsgruppe für Untersuchungen zu Gasaustauschstörungen nach EKZ etabliert worden war und von dem bekannt war, dass ein messbarer Myokardschaden induziert wird [3,13,42].

Da diese experimentellen Arbeiten aber nicht primär der Untersuchung hämodynamischer Fragestellungen gedient hatten, wurden die hämodynamischen Parameter jetzt mittels Mikrosonometrie und direkter linksventrikulärer Druckmessung erfasst. Parallel dazu wurden die hämodynamischen Parameter Herzminutenvolumen und Ejektionsfraktion durch einen modernen Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter ermittelt.

Im ersten Teil der Untersuchung sollte geklärt werden, ob mit diesem Versuchsmodell ein Unterschied hinsichtlich der Myokardfunktion zwischen einer mit Cariporide und einer mit einem Placebo behandelten Gruppe nach EKZ nachzuweisen ist.

Hierzu wurde ein 60-minütiger Herzstillstand durch die intrakoronare Perfusion mit einer hypothermen, kristalloiden, hyperkaliämischen St.-Thomas-Krankenhauslösung induziert und durch regelmäßige Reinfusionen aufrecht erhalten. Die Tiere erhielten einen intravenösen Cariporide-Bolus von 180 mg, anschließend wurde Cariporide mit 40 mg/h kontinuierlich infundiert. Die Kontrolltiere erhielten entsprechend dem Applikationsschema ein Placebo. Die Zuteilung der Tiere erfolgte randomisiert.

Nach 60 Minuten Herzstillstand und einer Nachbeobachtungszeit von drei Stunden konnte kein Gruppenunterschied zwischen der Cariporide- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Größe des Myokardschadens und der systolischen und diastolischen links- und rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen werden.

Die detaillierte Analyse der Daten zeigt, dass der 60-minütige Herzstillstand unter Kardioprotektion durch die hypotherme, hyperkaliämische St.-Thomas-Krankenhauslösung nicht ausreichte, um bei den jungen gesunden Versuchstieren einen Myokardschaden zu induzieren, der sich signifikant auf die Myokardfunktion auswirkt. Angesichts dieser experimentellen Schwäche tritt der fehlende Gruppenunterschied in den Hintergrund.

Somit konnte gezeigt werden, daß das hier verwendete Versuchsmodell in dieser Form nicht für experimentelle Untersuchungen mit Fragestellungen zur Kardioprotektion geeignet ist.

Der zweite Teil der Untersuchung beschäftigt sich mit der Fragestellung ob ein moderner Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter die Gewinnung hämodynamischer Parameter durch die Mikrosonometrie zumindest teilweise ersetzen kann. Da die Mikrosonometrie ein deutlich invasiveres Messverfahren ist als der Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter, würde dies die Überwachung hämodynamischer Parameter deutlich vereinfachen.

Die Auswertung der Daten zeigt eine signifikante, schwach positive Korrelation der beiden Messverfahren für das Herzminutenvolumen. Bei der Ejektionsfraktion kann keine Korrelation nachgewiesen werden.

Besonders bei den graphischen Darstellungen fallen die teilweise erheblichen Diskrepanzen zwischen den beiden Messverfahren auf.

Zusammengefasst kann man sagen, dass tendenziell eine Überwachung des Herzminutenvolumens durch einen Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter möglich ist. Ausgenommen sind hiervon Situationen mit stark schwankender Hämodynamik. Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass die rechtsventrikulär erhobenen Daten nicht unkritisch auf den linken Ventrikel übertragen werden können. Hinzu kommt, dass die Parameter Herzminutenvolumen und Ejektionsfraktion von der Vor- und Nachlast erheblich beeinflusst werden. Präzise Aussagen über die myokardiale Kontraktilität können somit nicht gemacht werden.

Abschließend betrachtet scheinen Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter für experimentelle Arbeiten, bei denen die Untersuchung der linksventrikulären Funktion im Mittelpunkt stehen, zurzeit noch nicht geeignet zu sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Avkiran M (2001) Protection of the ischemic myocardium by Na/H-exchange inhibitors: potential mechanisms of action. *Basic Res Cardiol* 96: 306-311
2. Avkiran M, Marber MM (2002) Na/H Exchange Inhibitors for Cardioprotective Therapy: Progress, Problems and Prospects. *J Am Coll Cardiol* 39: 747-753
3. Bechtel JFM, Eichler W , Großherr M, Sievers HH, Bartels C (2007) Lung temperature during cardiopulmonary bypass and the effect of hypothermic ventilation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol im Druck*
4. Bertsch T, Janke C, Denz C, Weiss M, Luiz T, Ellinger K, Korth U, Hannak D, Bartelt U, Krieter H (2000) Cardiac troponin I and cardiac troponin T increases in pigs during ischemia-reperfusion damage. *Exp Toxicol Pathol* 52: 157-159
5. Bruckenberger E (2003) Herzchirurgie in Deutschland - 2002. Herzbericht 2002 mit Transplantationschirurgie. Kapitel 4. Hannover, p 33
6. Castellá M, Buckberg GD, Saleh S, Tan Z, Ignarro LJ (2003) A new role for cardioplegic buffering: should acidosis or calcium accumulation be counteracted to salvage jeopardized hearts ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 1442-1448
7. Castellá M, Buckberg GD, Tan Z (2003) Blood cardioplegic protection in profoundly damaged hearts: role of Na⁺-H⁺ exchange inhibition during pretreatment or during controlled reperfusion supplementation. *Ann Thorac Surg* 75: 1238-1245
8. Castellá M, Buckberg GD, Tan Z, Ignarro LJ (2002) Myocyte and endothelial effects of preconditioning the jeopardized heart by inhibiting Na/H exchange. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 1113-1121

9. Chaitman B (2003) A review of the GUARDIAN trial results: clinical implications and the significance of elevated perioperative CK-MB on 6-month survival. J Card Surg 18: 13-20
10. Chambers DJ (2003) Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest,. Ann Thorac Surg 75: 661-666
11. Cox Jr CS, Sauer H, Allen SJ, Buja LM, Laine GA (2002) Sodium/hydrogen-exchanger inhibition during cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: An experimental study. J Thorac Cardiovasc Surg 123: 959-966
12. Diller GP, Uebing A, Wilson K, Davies LC, Dimopoulos K, Thorne SA, Gatzoulis MA, Francis DP (2006) Analytical Identification of Ideal Pulmonary-Systemic Flow Balance in Patients With Bidirectional Cavopulmonary Shunt and Univentricular Circulation. Circulation 114: 1243-1250
13. Eichler W, Bechtel JFM, Schumacher J, Wermelt JA, Klotz KF, Bartels C (2003) A rise of MMP-2 and MMP-9 in bronchoalveolar lavage fluid is associated with acute lung injury after cardiopulmonary bypass in a swine model. Perfusion 18: 107-113
14. Ferguson Jr TB, Hamill BG, Peterson ED, DeLong ER; Grover FL (2003) A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures,1990-1999; a report from the STS National Database Committee and the duke Clinical research Institute: Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg 73: 480-489
15. Fliegel L, Dyck JRB, Wang H, Fong C (1993) Cloning and analysis of the human myocardial Na⁺/H⁺-exchanger. Mol Cell Biochem 125: 137-143
16. Fliegel L (2001) Regulation of myocardial Na/H exchanger activity. Basic Res Cardiol 96: 301-305

17. Fredericks S, Merton GK, Lerena MJ, Heining P, Carter ND, Holt DW (2001) Cardiac troponins and creatine kinase content of striated muscle in common laboratory animals. *Clin Chim Acta* 304: 65-74
18. Fries R, Graeter T, Aicher D, Reul H, Schmitz C, Bohm M, Schaefers HJ (2006) In vitro comparison of aortic valve movement after valve-preserving aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132: 32-37
19. Ganote CE (1983) Contraction band necrosis and irreversible myocardial injury. *Mol Cell Cardiol* 15: 67-73
20. Garcia-Delgado M, Navarrete-Sanchez I, Colmenero M, Touma-Fernandez A, Lopez-Cuervo JE, Hassan-Montero L, Fernandez-Mondejar E (2006) Intermittent alveolar overdistension for 30 or 240 minutes does not produce acute lung injury in normal pig lung. *J Surg Res* 131: 233-240
21. Glower DD, Spratt JA, Snow ND, KabasJS, Davis JW, Olsen CO, Tyson GS, Sabiston DC, Rankin JS (1985) Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation* 71: 994-1009
22. Goyal R; Vanden Heuvel G; Aronson PS (2003) Renal expression of novel Na⁺/H⁺-exchanger isoform NHE8. *Am J Physiol* 284: 467-473
23. Hartmann M, Decking UK (1999) Blocking Na⁺/H⁺ exchange by cariporide reduces Na⁺-overload in ischemia and is cardioprotective. *J Mol Cell Cardiol* 31: 1985-1995

24. Hendrikx M, Mubagwa K, Verdonck F, Overloop K, Van Hecke P, Vanstapel F, van Lommel A, Verbeken E, Lauweryns J, Flameng W (1994) New Na⁺-H⁺ exchange inhibitor HOE 694 improves postischemic function and high-energy phosphate resynthesis and reduces Ca²⁺ overload in isolated perfused rabbit heart. *Circulation* 89: 2787-2798
25. Hoque AN, Karmazyn M (1997) Effect of sodium-hydrogen exchange inhibition and metabolic impairment produced by oxidative stress in the isolated rat heart. *Can J Physiol Pharmacol* 75: 326-334
26. Karmazyn M, Sostaric JV, Gan XT (2001) The Myocardial Na/H Exchanger. *Drugs* 61: 375-389
27. Klass O, Fischer UM, Perez E, Easo J, Bosse M, Fischer JH, Tossios P, Mehlhorn U (2004) Effect of the Na⁺/H⁺ exchange inhibitor eniporide on cardiac performance and myocardial high energy phosphates in pigs subjected to cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 77: 658-663
28. Klatte K, Chaitman B, Th  roux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A , for the GUARDIAN investigators (2001) Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. Results from the GUARDIAN-trial. *J Am Coll Cardiol* 38: 1070-1077
29. Lee KU, Zheng LX, Cho YB, Kim KH, Ha J, Suh KS, Jung SE (2005) An experimental animal model of fulminant hepatic failure in pigs. *J Korean Med Sci* 20: 427-432
30. Malmberg M, Vahasilta T, Saraste A, Kyto V, Kiss J, Kentala E, Kallajoki M, Savunen T (2006) Cardiomyocyte apoptosis and duration of aortic clamping in pig model of open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 30: 480-484

31. Mangano DT (1995) Cardiovascular morbidity and CABG surgery - a perspective: epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. J Card Surg 10: 366-368
32. Matsubara H, Takaki M, Yasuhara S, Araki J, Suga H (1995) Logistic Time Constant of Isovolumic Relaxation Pressure-Time Curve in the Canine Left Ventricle. Circulation 92: 2318-2326
33. Mentzer Jr RM, Jahania MS, Lasley RD (2003) Myocardial Protection. In Crohn LH, Edmunds Jr. LH (Hrsg.), Cardiac Surgery in the Adult, Kapitel 14. 2. Auflage, Mc Graw Hill, New York: pp 413-438
34. Mentzer Jr.RM, Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M (2003) Intracellular Sodium Hydrogen Exchange Inhibition and Clinical Myocardial Protection. Ann Thorac Surg 75: 700-708
35. Mielck F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H (2003) Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 17: 211-216
36. Myers ML, Farhangkhoue P, Karmazyn M (1998) Hydrogen peroxide induced impairment of post-ischemic ventricular function is prevented by the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide). Cardiovasc Res 40: 290-296
37. Pierce G, Cole WC, Liu K, Massaelli H, Maddaford TG, Chen YJ, McPerson CD, Jain S, Sontag D (1993) Modulation of cardiac performance by amiloride and several selected derivatives of amiloride. J Pharmacol Exp Ther 265:1280-1291
38. Piper HM, Meuter K, Schäfer C (2003) Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. Ann Thorac Surg 75: 644-648

39. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Hofstaetter B, Piper HM, Soler-Soler J (1999) Propagation of cardiomyocyte hypercontracture by passage of Na⁺ through Gap junctions. *Circ Res* 85: 280-287
40. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Julia M, Inserte J, Siegmund B, Ladilov Y, Piper M, Tritto FP, Gonzalez MA, Soler-Soler J (2000) Protective effect of HOE642, a selective blocker of Na⁺/H⁺ exchange, against the development of rigor contracture in rat ventricular myocytes. *Exp Physiol* 85: 17-25
41. Salmons S, Greer K, Shortland A, Jarvis JC, Lu H, Bastian S, Hammond R, Stephenson I (2004) Skeletal muscle ventricles with a single-limb conduit: the importance of hemodynamic design. *J Card Surg* 19: 119-127
42. Sayk F, Kruger S, Bechtel JFM, Feller AC, Sievers HH, Bartels C (2004) Significant damage of the conduction system during cardioplegic arrest is due to necrosis not apoptosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 801-806
43. Schertel ER (1998) Assessment of Left-Ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 46(suppl): 248-254
44. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Katogi T, Kyo S, Yokote Y (2006) Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol* 47: 2528-2535
45. Stevens RM, Jahania MS, Mentzer Jr. RM, Lasley RD (2004) Sodium-hydrogen exchange inhibition attenuates in vivo porcine myocardial stunning. *Ann Thorac Surg* 77: 651-657
46. Strömer H, de Groot MCH, Horn M, Faul C, Leupold A, Morgan GP, Scholz W, Neubauer S (2000) Na⁺/H⁺ exchange inhibition with HOE642 improves postischemic recovery due to attenuation of Ca²⁺ overload and prolonged acidosis on reperfusion. *Circulation* 101:2749-2755

47. Thérroux P, Chaitman BR, Danchin N, Erhardt L, Meinertz T, Schroeder JS, Tognoni G, White HD, Willerson JT, Jessel A, for the GUARd During Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) Investigators (2000) Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. Main results of the GUARDIAN trial.

Circulation 102: 3032-3038

48. Toth Z, Györmölnár I, Abraham A, Fazekas L, Hevesi A, Repa I, Papp L (2005) Aortic cannulation and cardiopulmonary bypass independently produce selective brain lesions in pig. Prague Med Rep 106: 243-252

49. Tsutsui M, Mori T, Aramaki Y, Fukuda I, Kazama T (2004) A comparison of two methods for continuous cardiac output measurement: PulsCO vs CCO.

Masui 53: 929-933

50. Weber W, Hernisch L, Jessel A (2002) Lessons learned from a phase III population pharmacokinetic study of cariporide in coronary artery bypass graft surgery. Clin Pharmacol Ther 71: 457-467

51. Zink W, Nöll J, Rauch H, Bauer H, DeSimone R, Martin E, Böttiger BW (2004) Continuous Assessment of Right Ventricular Ejection Fraction: New pulmonary artery catheter versus transoesophageal echocardiography.

Anesthesia 59: 1126-1132

7. Anhang

Abb. 7.1a: Herzminutenvolumen (HMV) Mikrosonometrie: alle Tiere

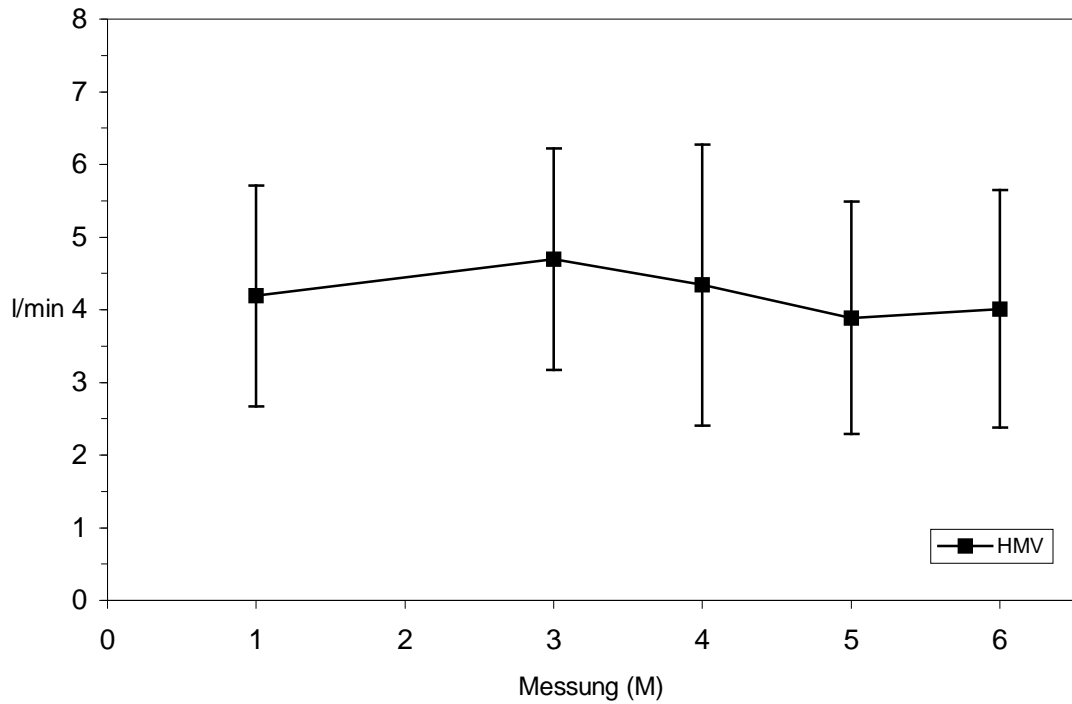


Abb. 7.1b: Herzminutenvolumen (HMV) Mikrosonometrie: Cariporide- und Placebogruppe

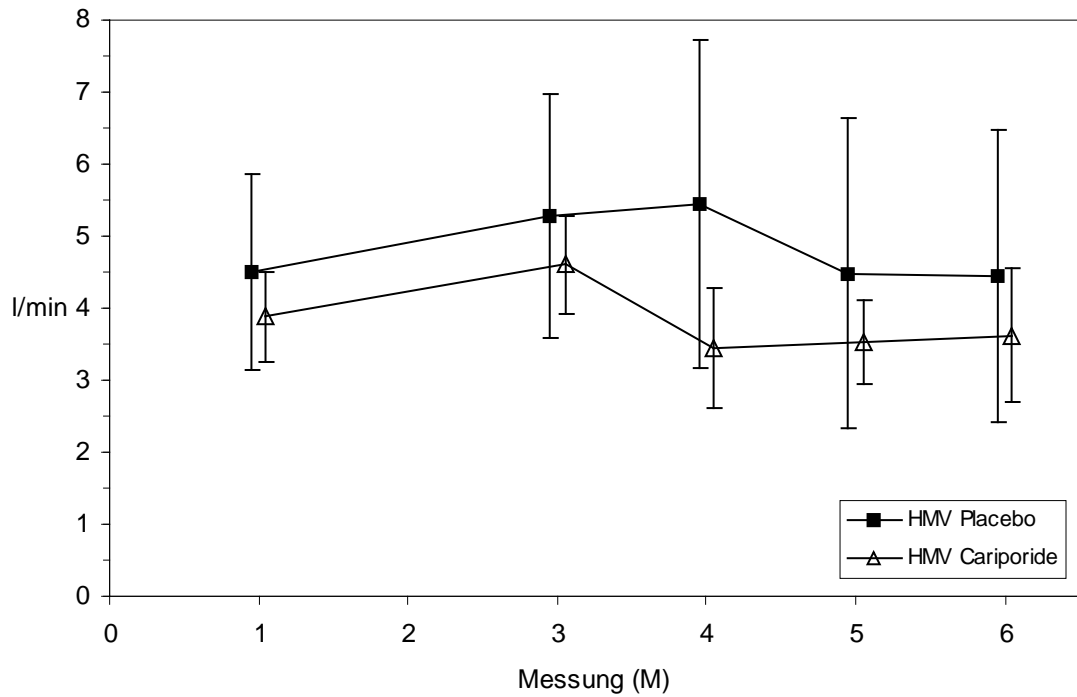


Abb. 7.2a: Herzminutenvolumen (HMV) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter: alle Tiere

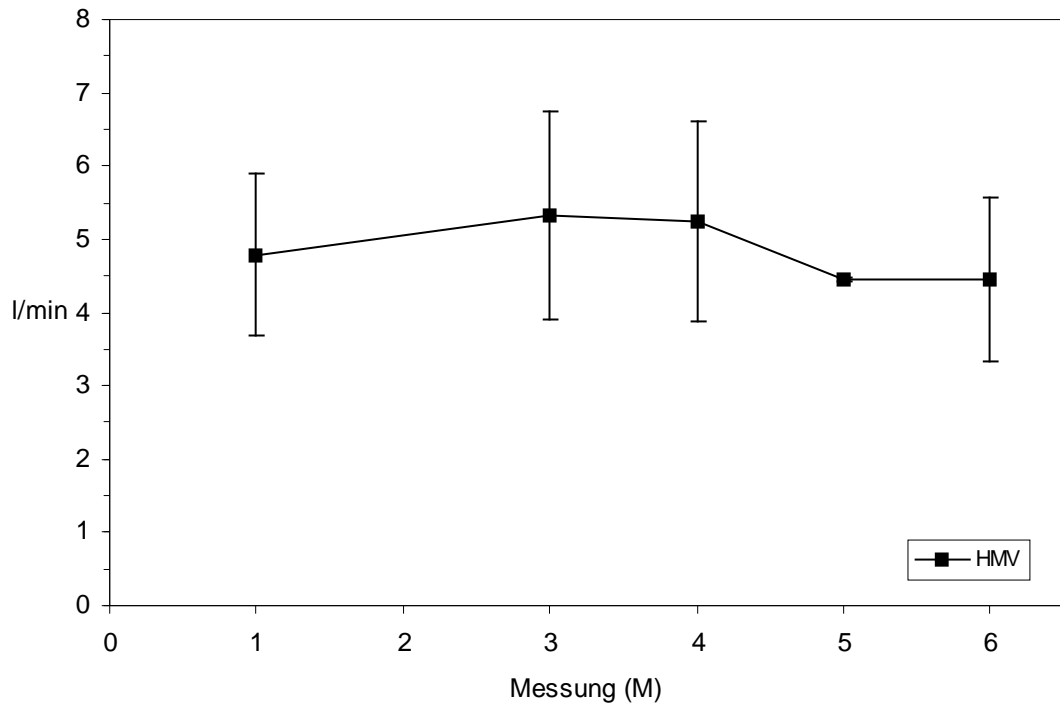


Abb.: Herzminutenvolumen (HMV) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter: Cariporide- und Placebogruppe

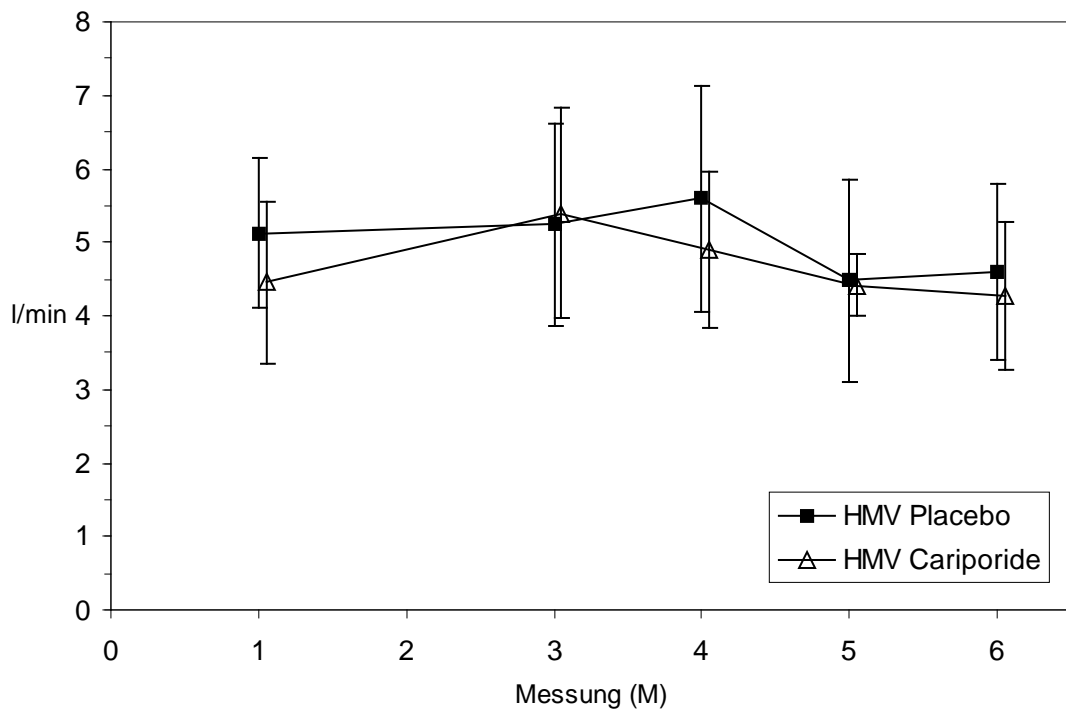


Abb. 7.3a: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere; alle Messzeitpunkte

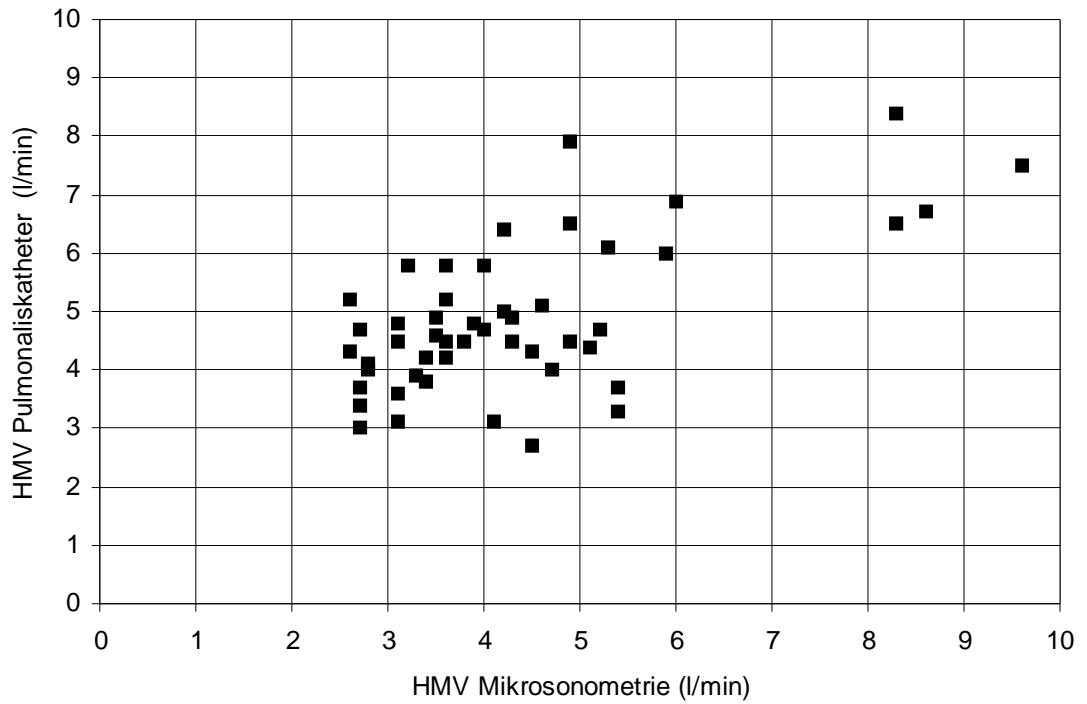


Abb. 7.3b: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): getrennte Darstellung der Tiere; alle Messzeitpunkte

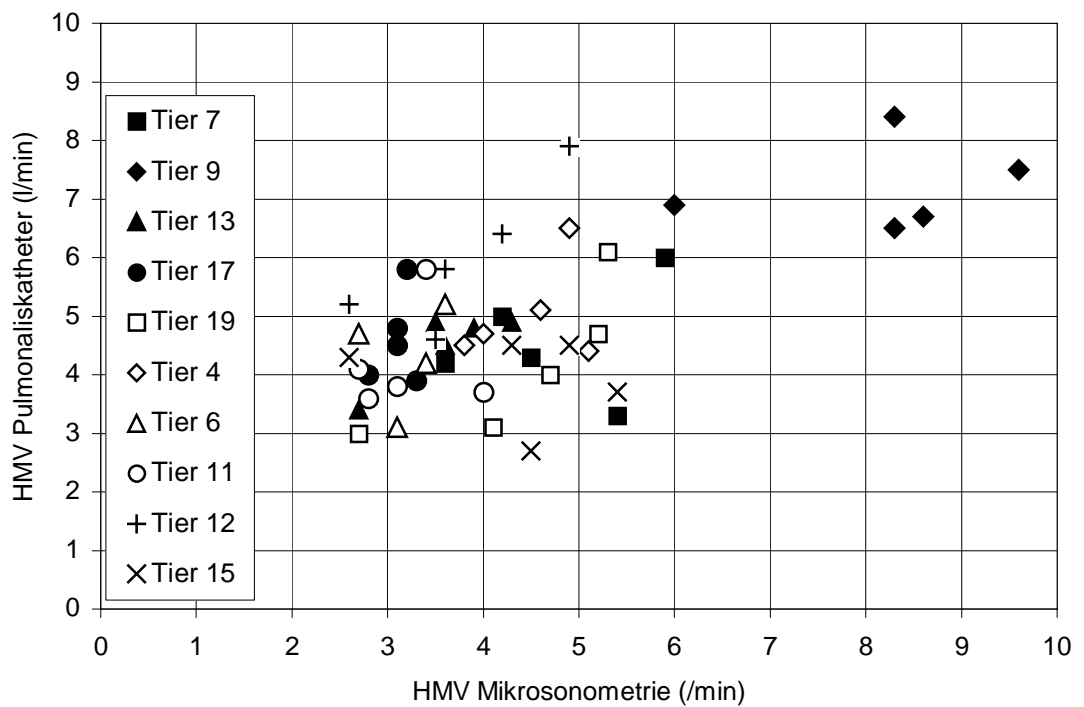


Abb. 7.4a: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere bei Messzeitpunkt M1

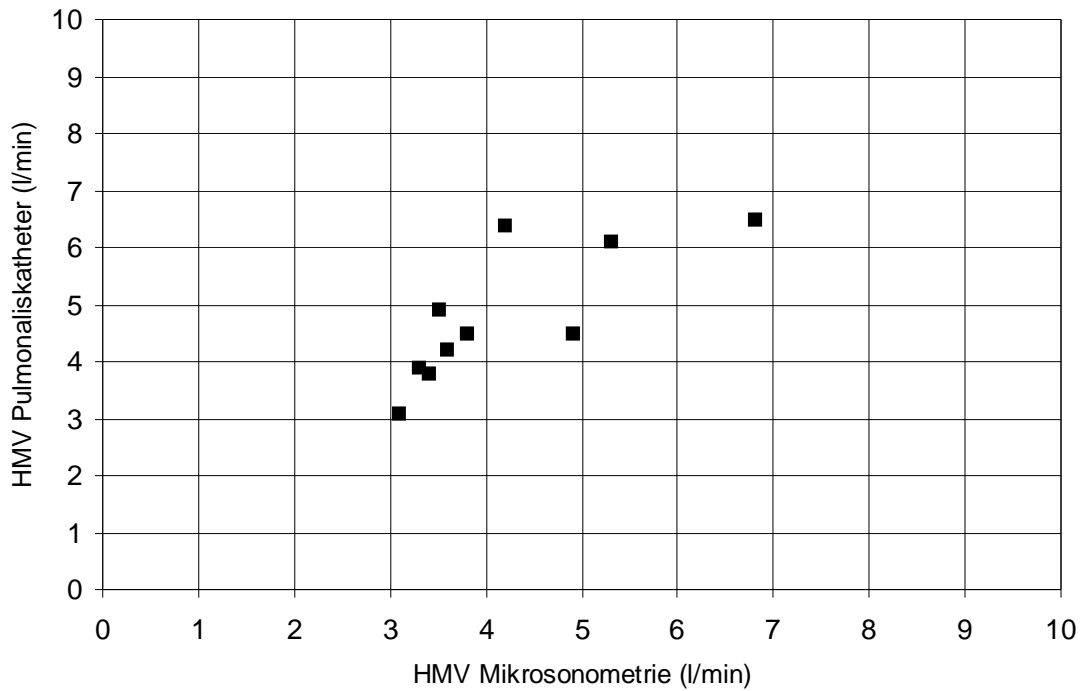


Abb. 7.4b: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere bei Messzeitpunkt M3

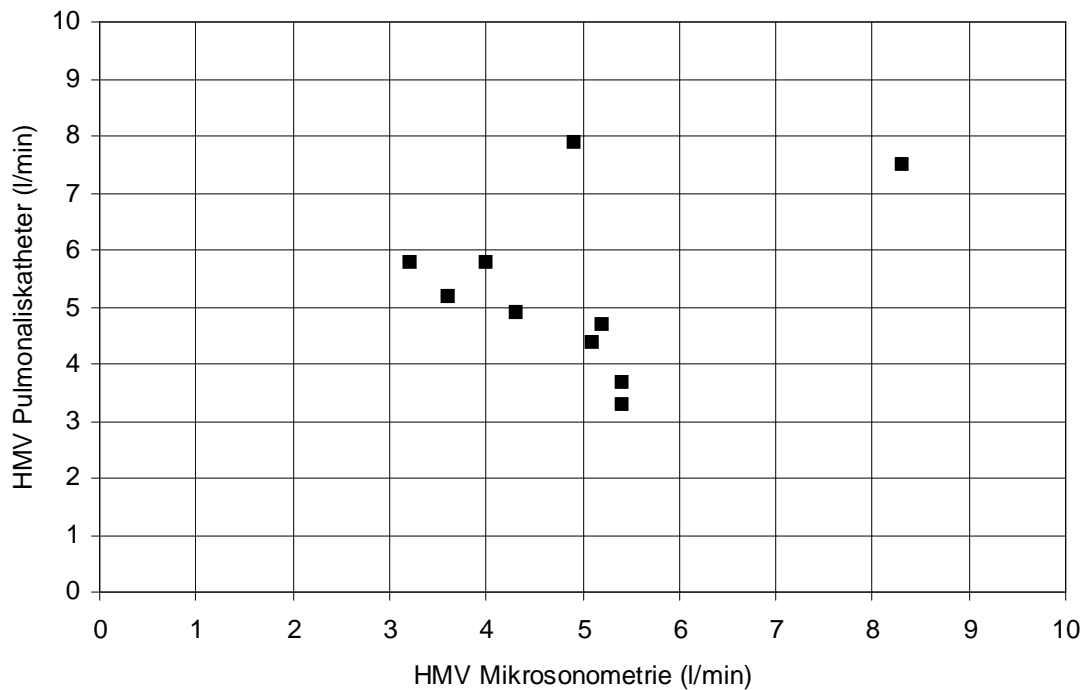


Abb. 7.4c: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere bei Messzeitpunkt M4

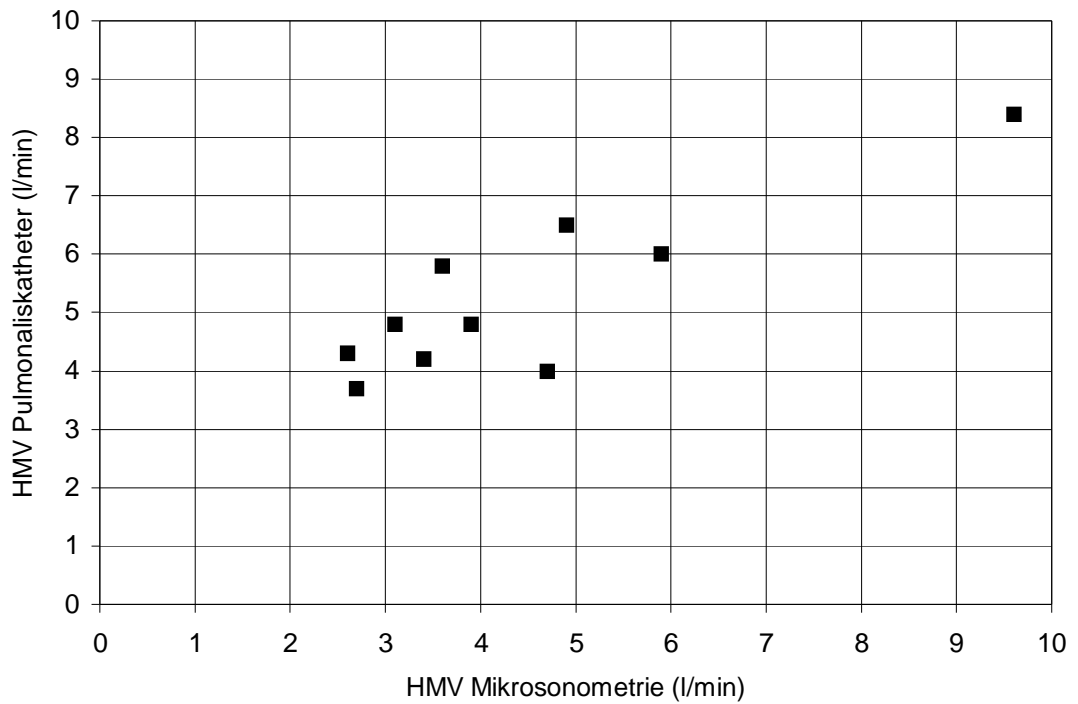


Abb. 7.4d: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere bei Messzeitpunkt M5

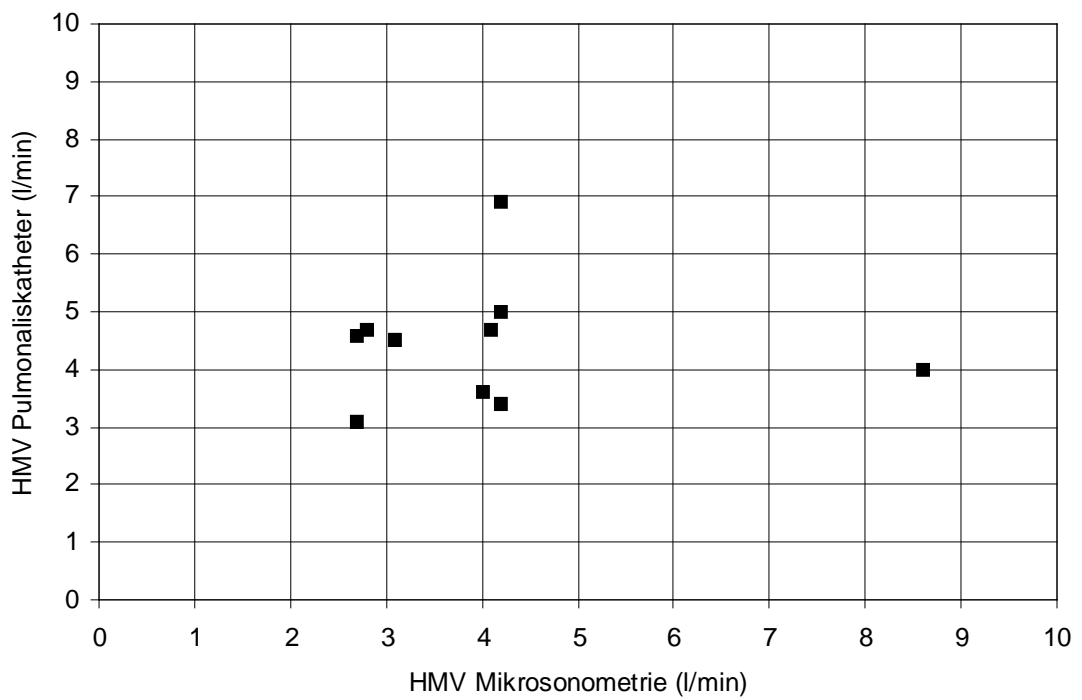


Abb. 7.4e: Streudiagramm Herzminutenvolumen (HMV): alle Tiere bei Messzeitpunkt M6

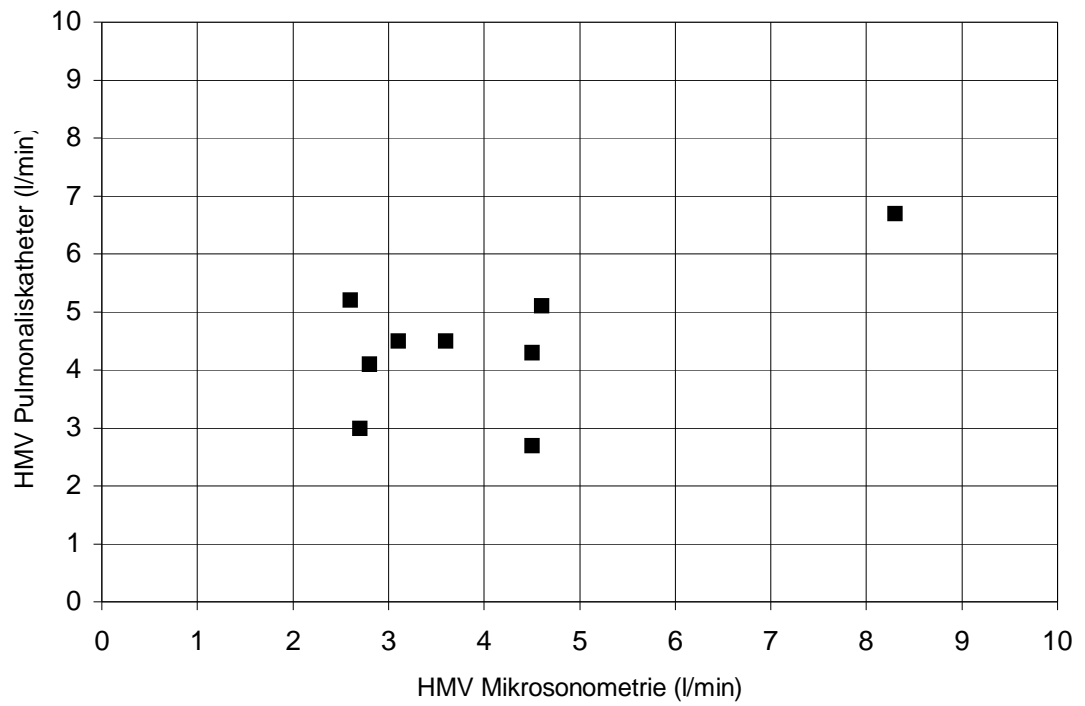


Abb. 7.5a: Ejektionsfraktion (EF) Mikrosonometrie: alle Tiere

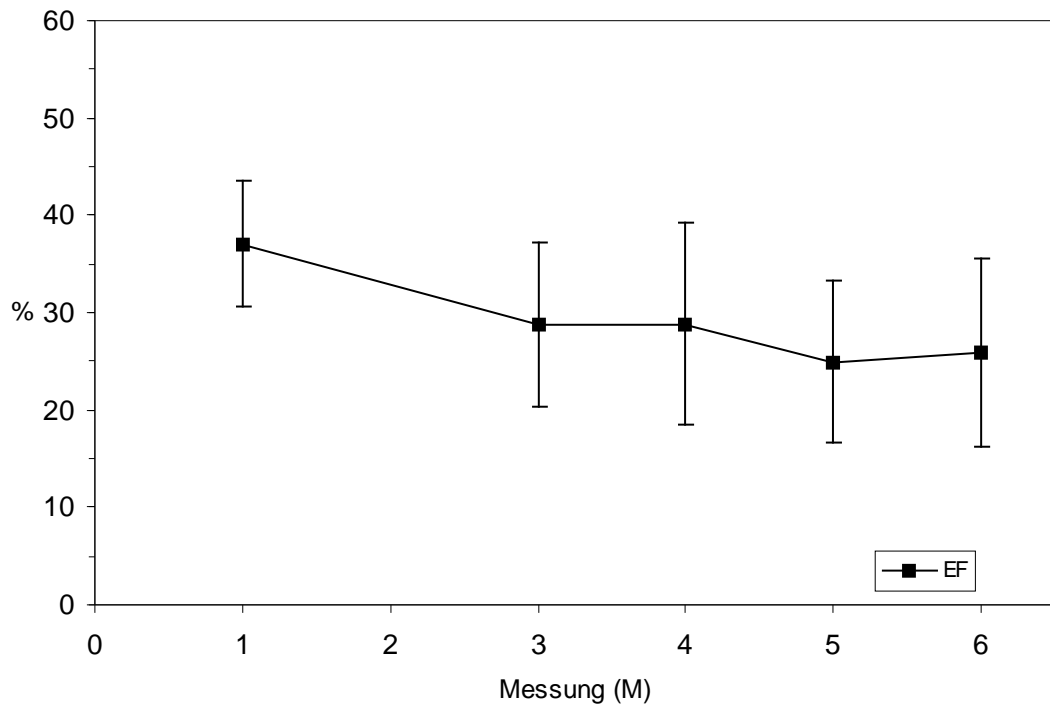


Abb. 7.5b: Ejektionsfraktion (EF) Mikrosonometrie: Cariporide- und Placebogruppe

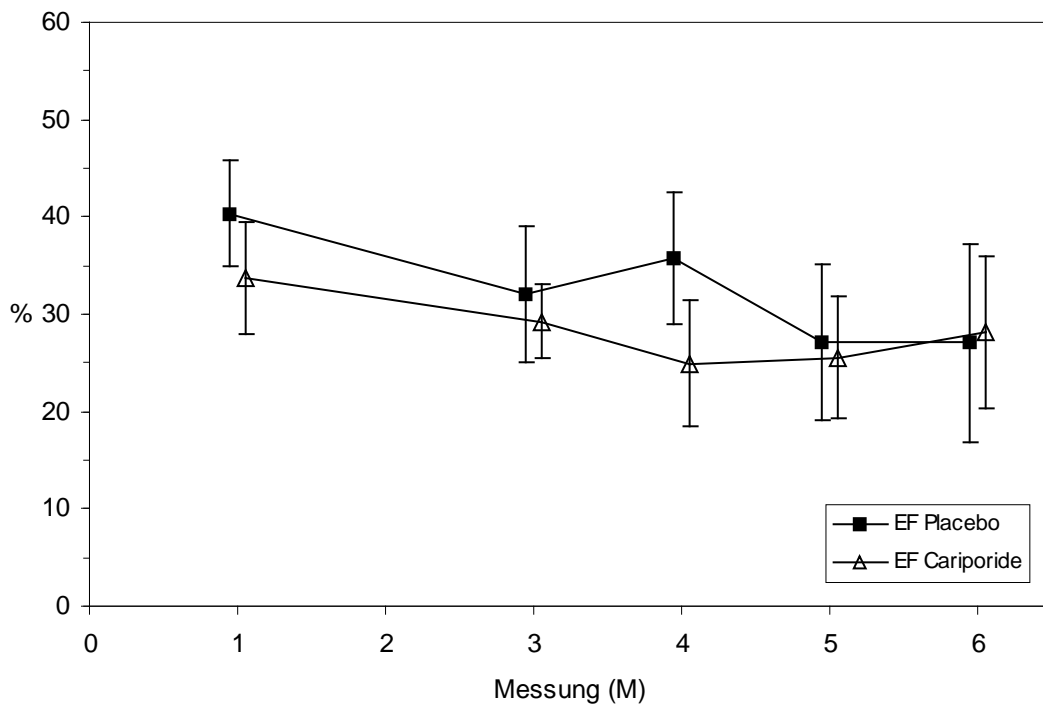


Abb. 7.6a: Ejektionsfraktion (EF) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter: alle Tiere

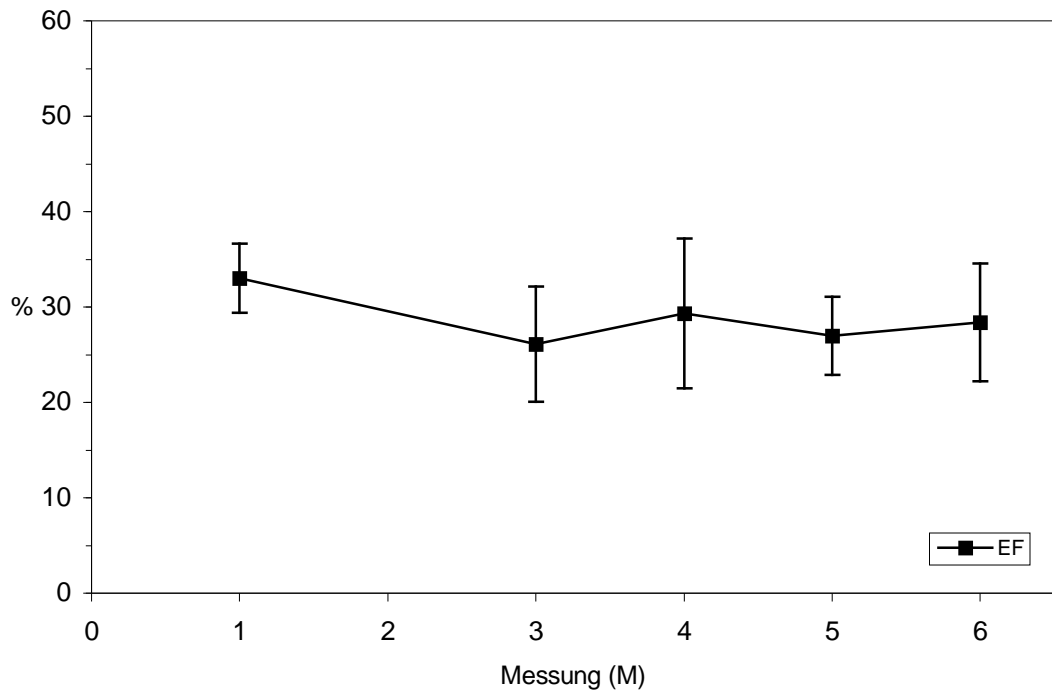


Abb. 7.6b: Ejektionsfraktion (EF) Rechtsherz-/Pulmonalis-Katheter: Cariporide- und Placebogruppe

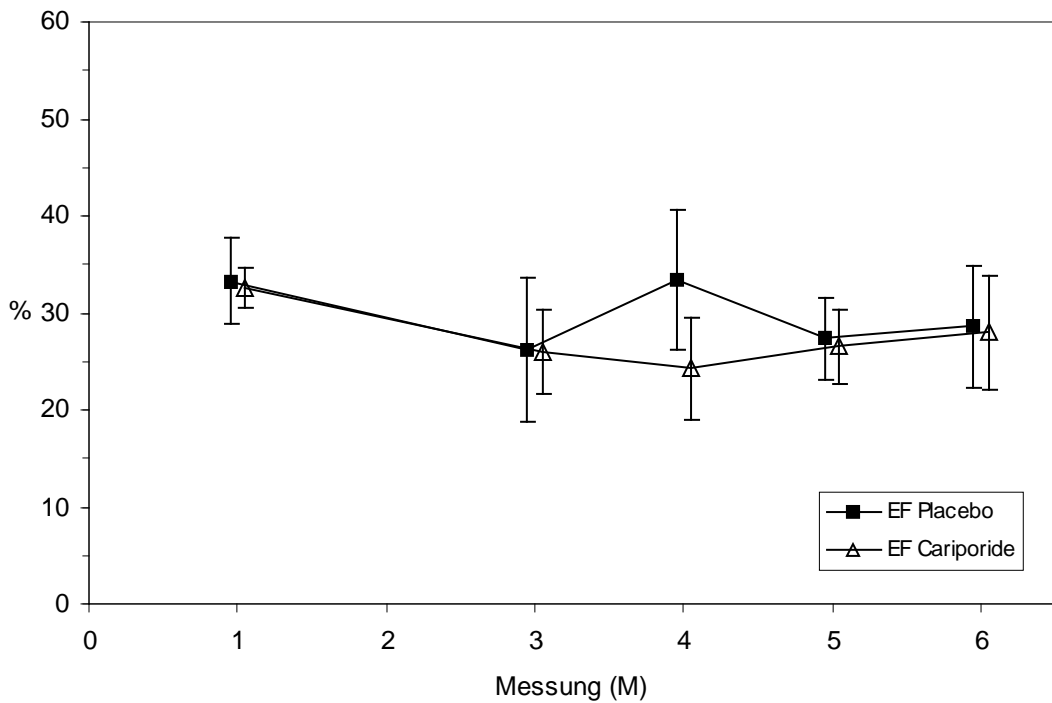


Abb. 7.7a: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere; alle Messzeitpunkte

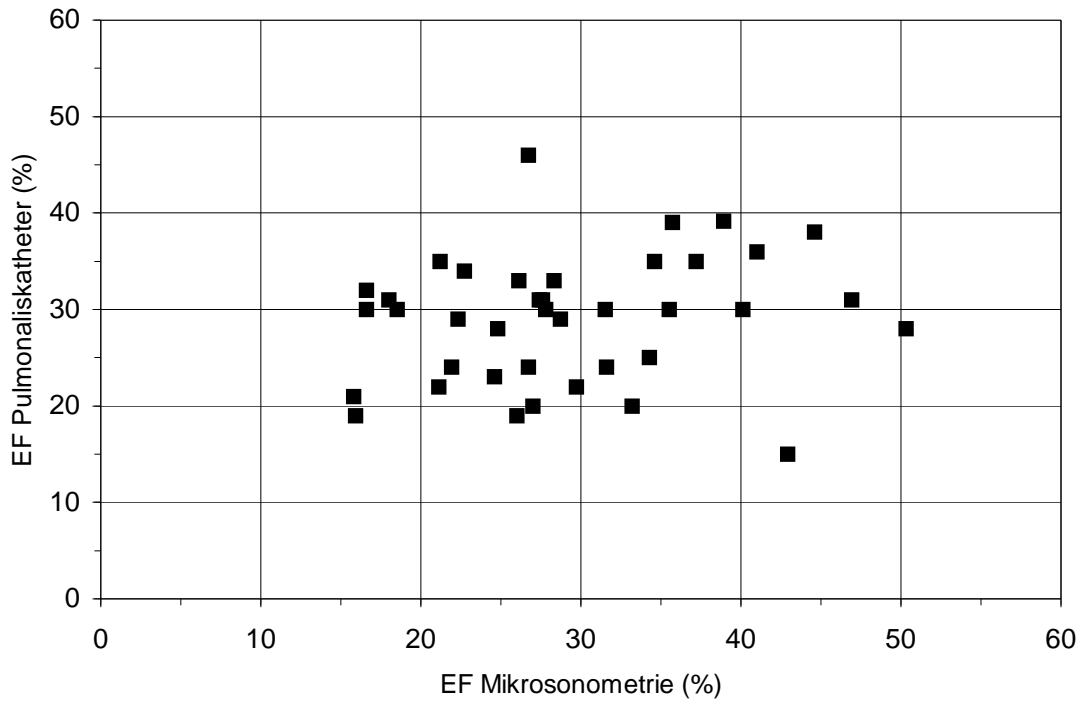


Abb. 7.7b: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): getrennte Darstellung der Tiere; alle Messzeitpunkte

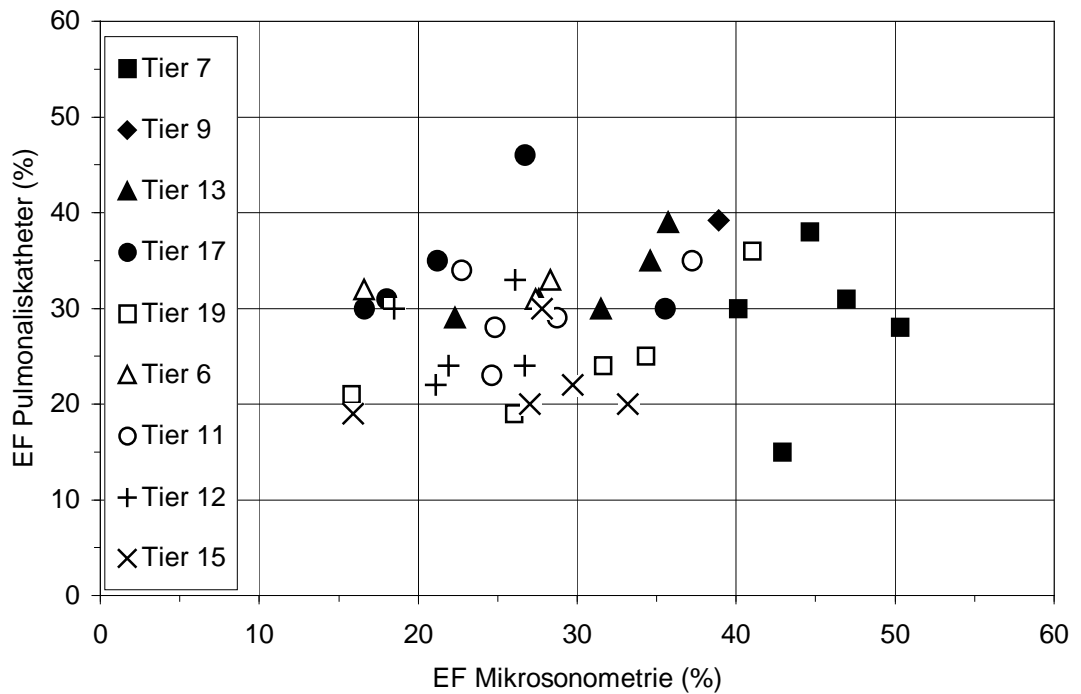


Abb. 7.8a: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere zum Messzeitpunkt M1

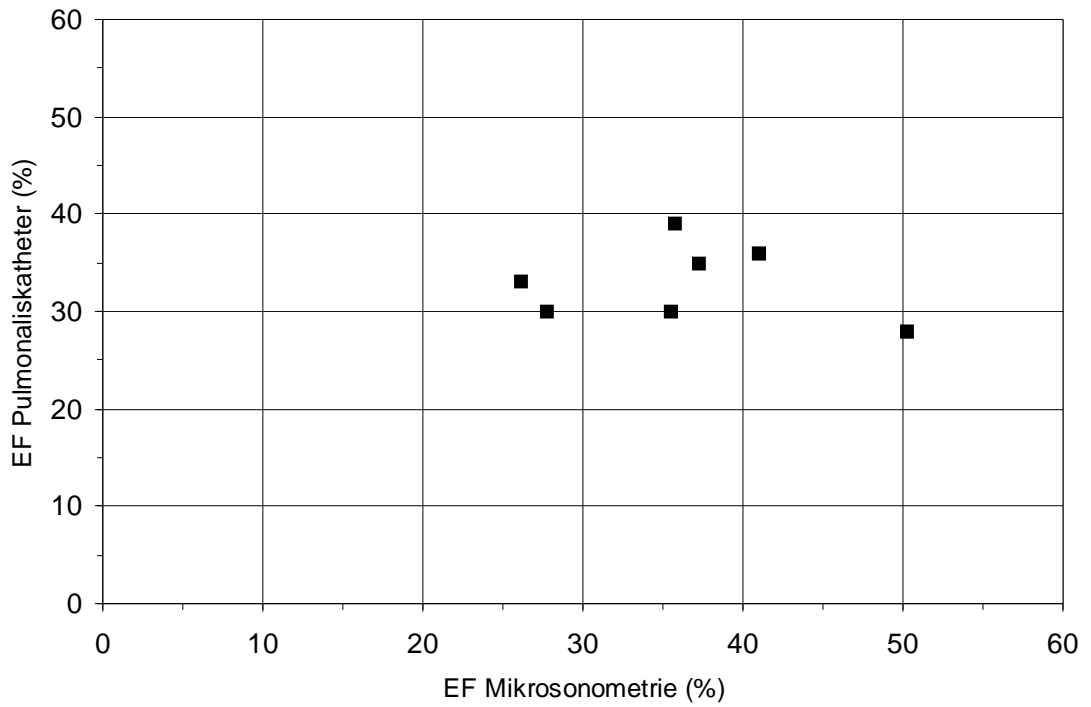


Abb. 7.8b: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere zum Messzeitpunkt M3

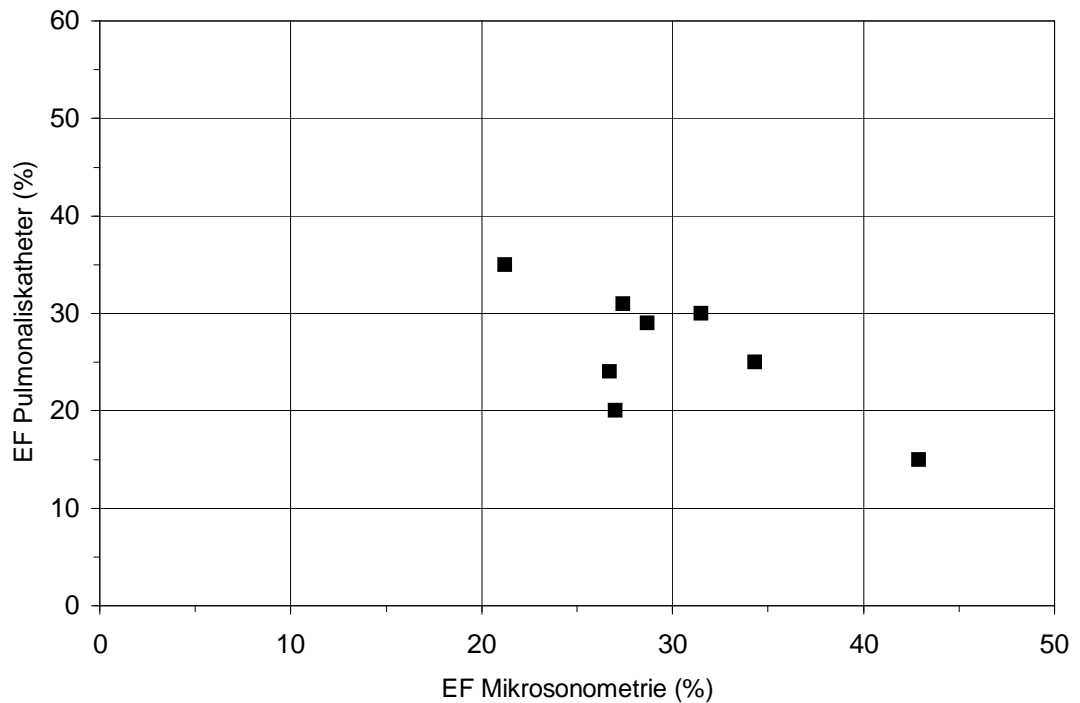


Abb. 7.8c: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere zum Messzeitpunkt M4

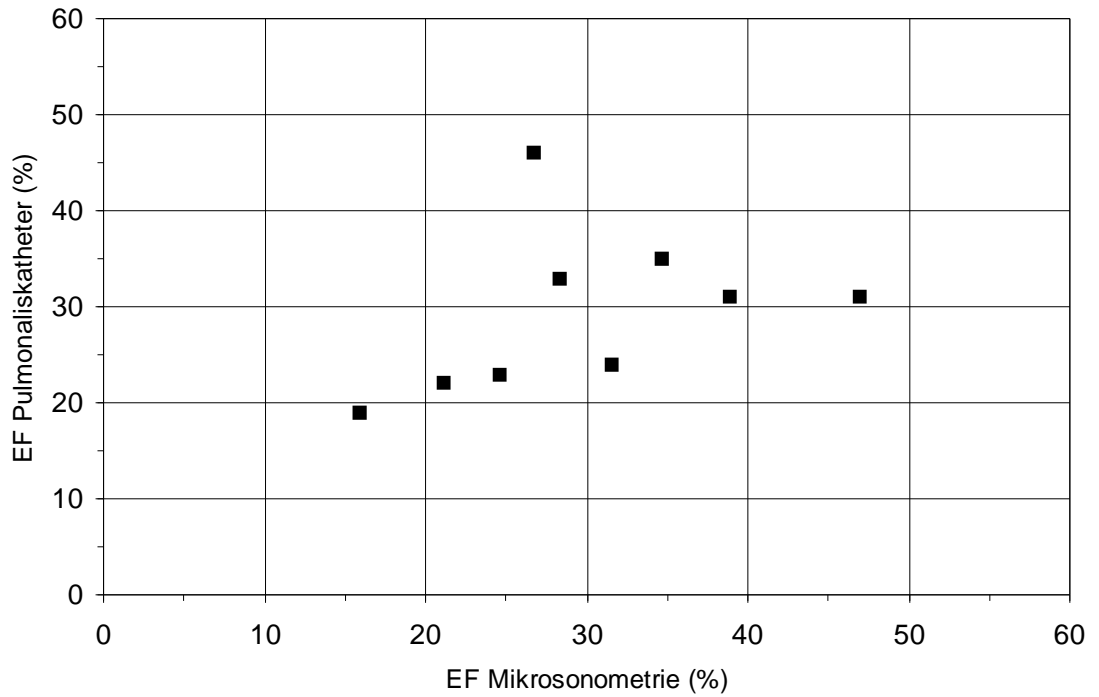


Abb. 7.8d: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere zum Messzeitpunkt M5

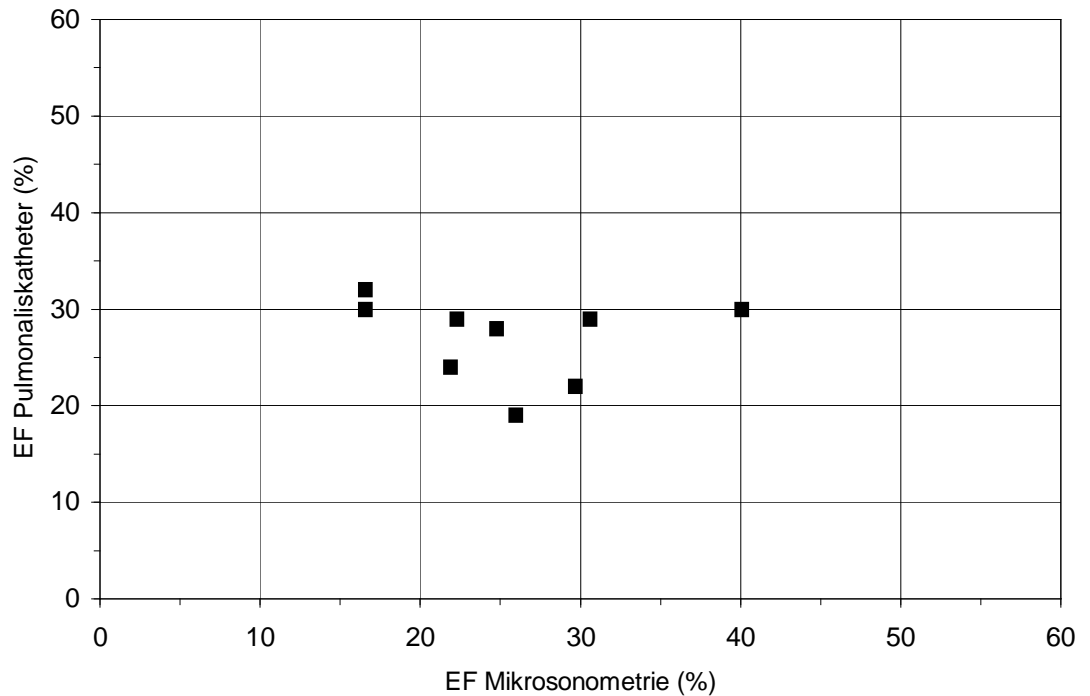


Abb. 7.8e: Streudiagramm Ejektionsfraktion (EF): alle Tiere zum Messzeitpunkt M6

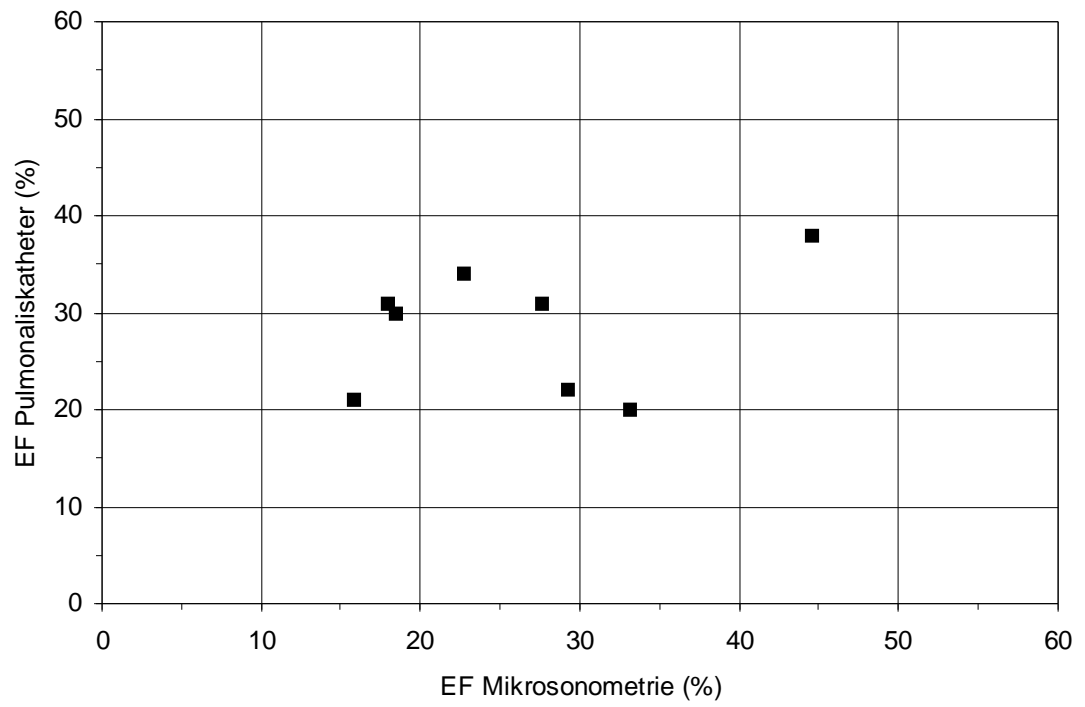


Abb. 7.9a: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP): alle Tiere

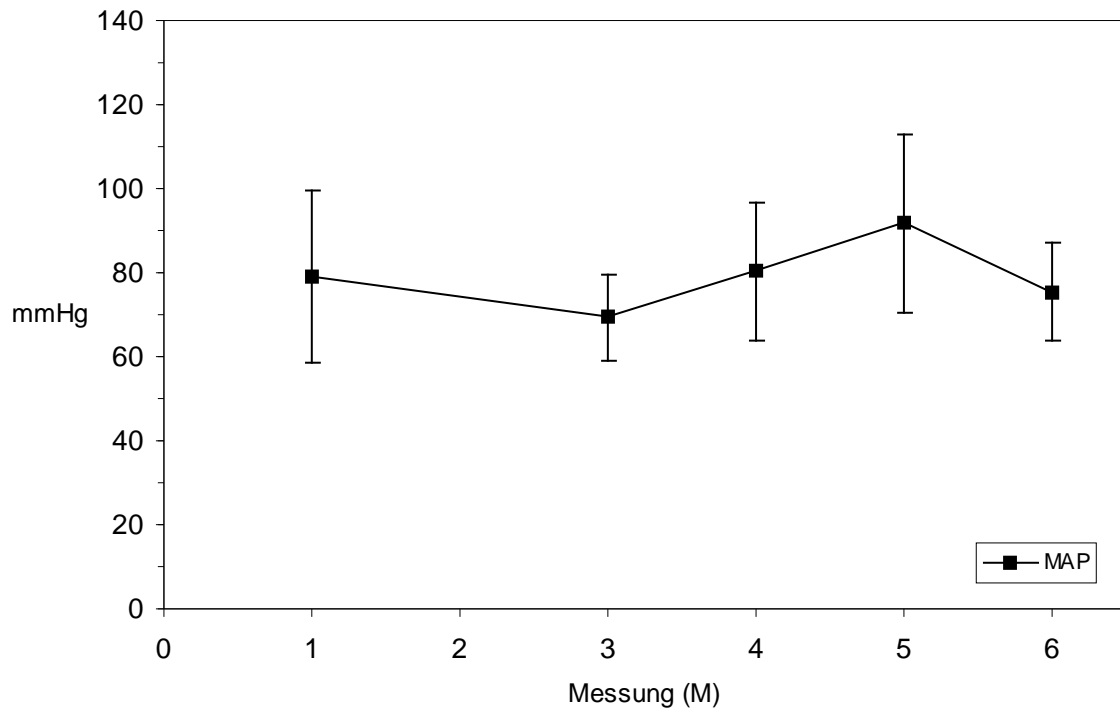


Abb. 7.9b: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP): Cariporide- und Placebogruppe

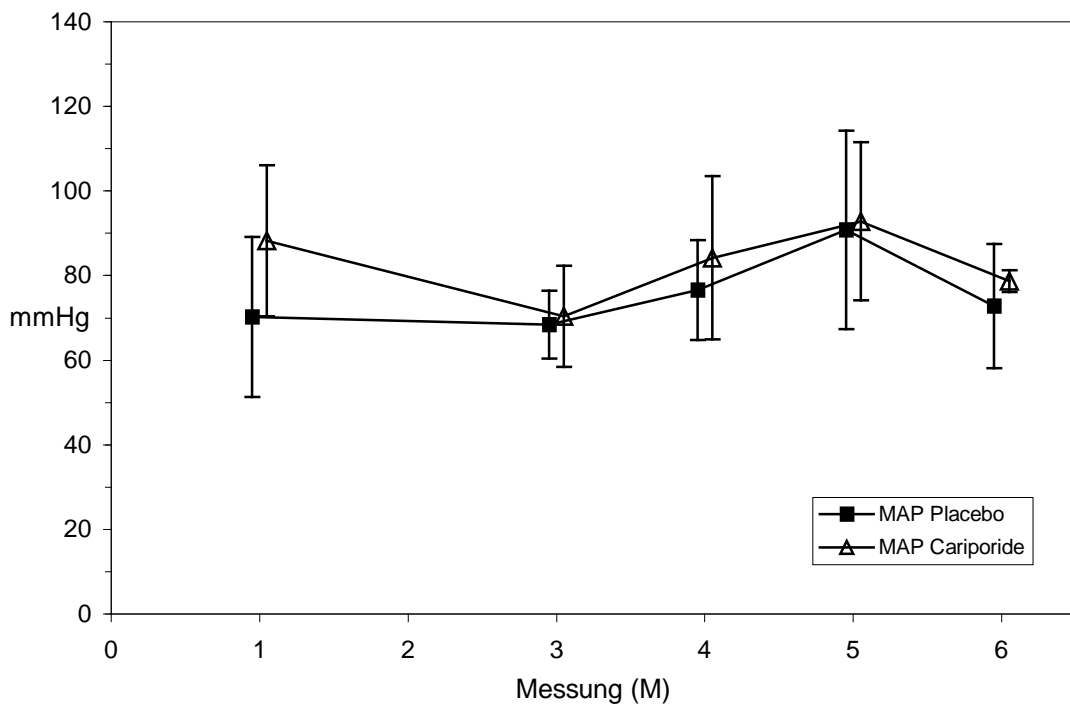


Abb. 7.10a: Mittlerer arterieller Druck in A. pulmonalis (MPAP): alle Tiere

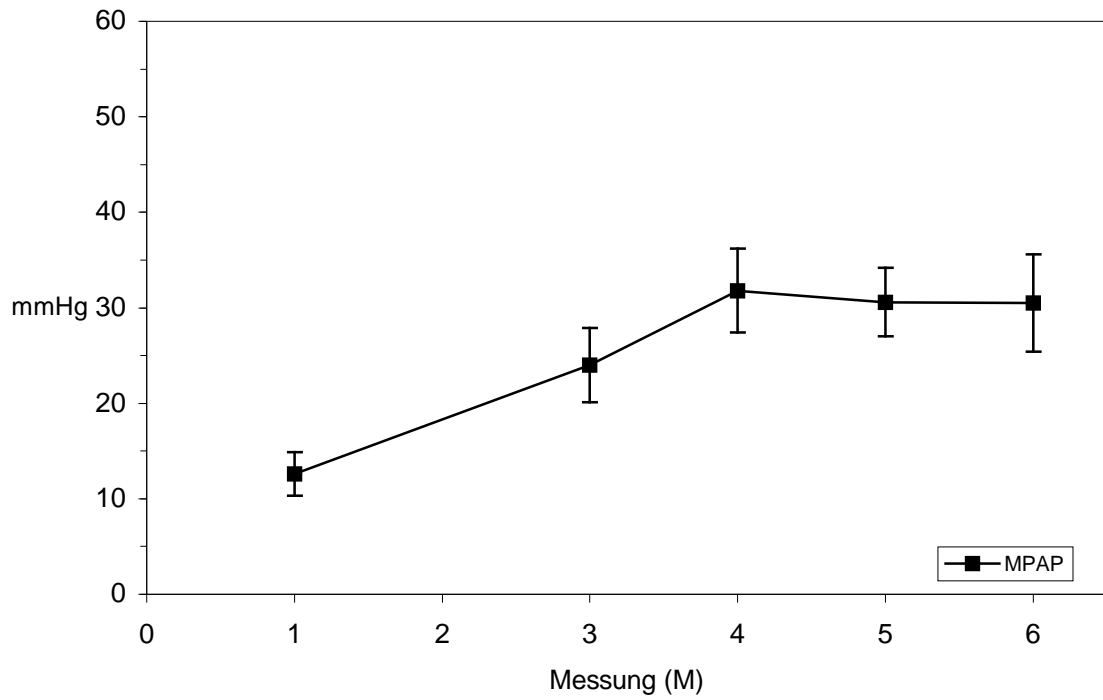


Abb. 7.10b: Mittlerer arterieller Druck in A. pulmonalis (MPAP): Cariporide- und Placebogruppe

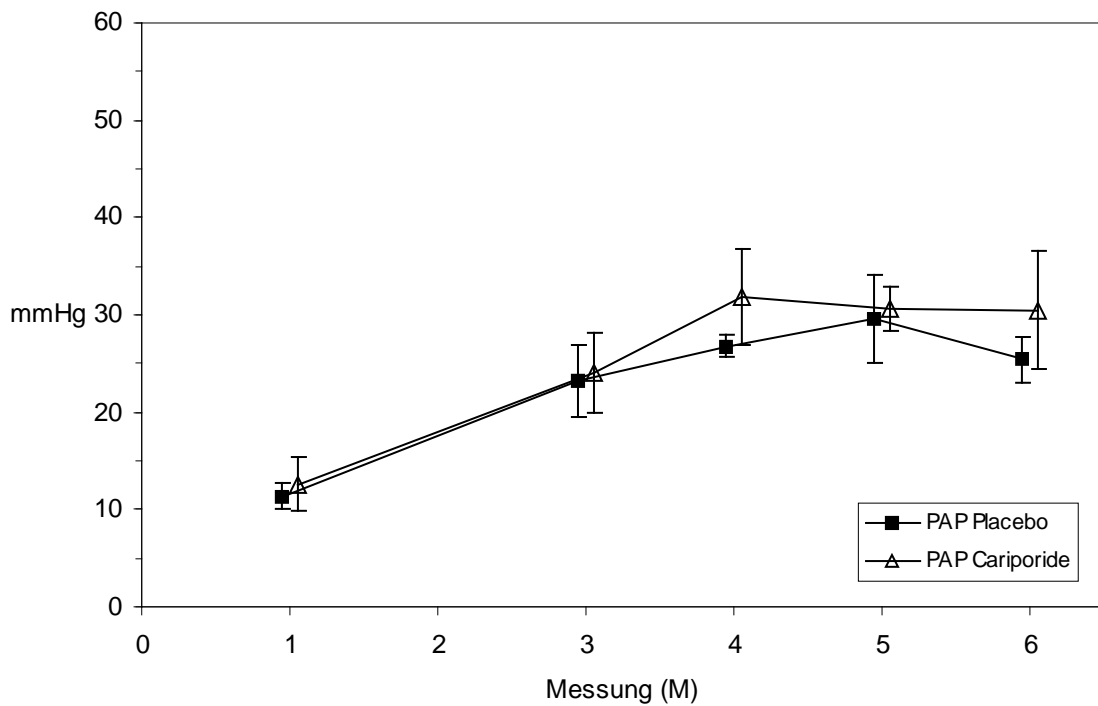


Abb. 7.11a: Herzfrequenz (HR): alle Tiere

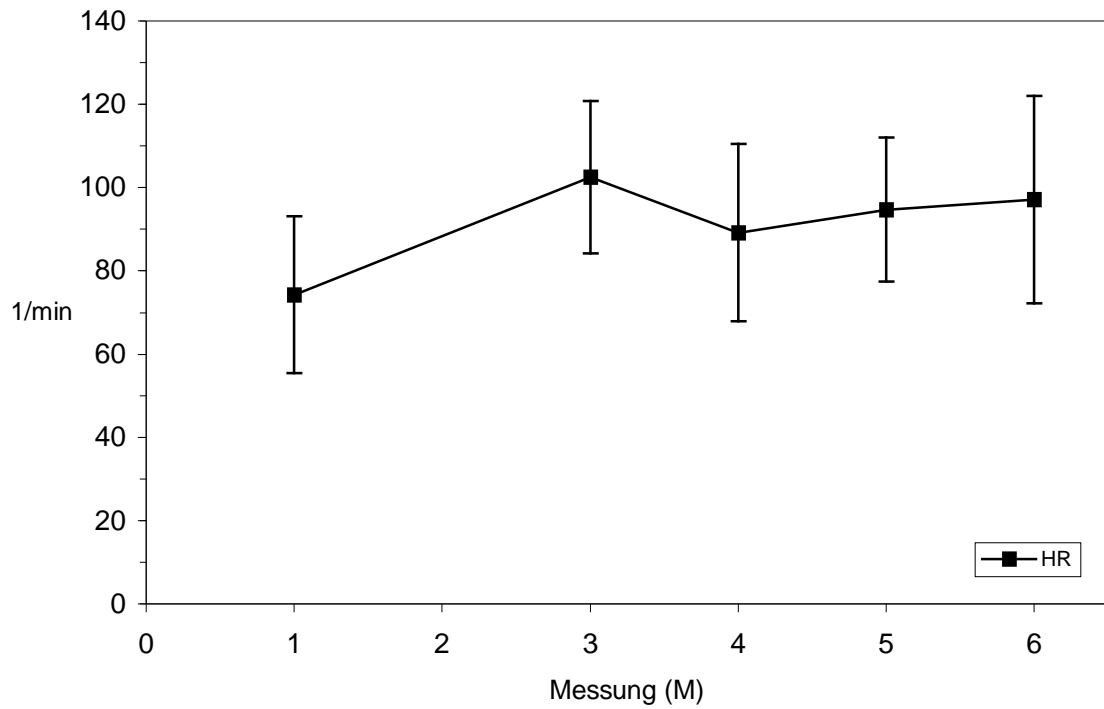


Abb. 7.11b Herzfrequenz (HR): Cariporide- und Placebogruppe

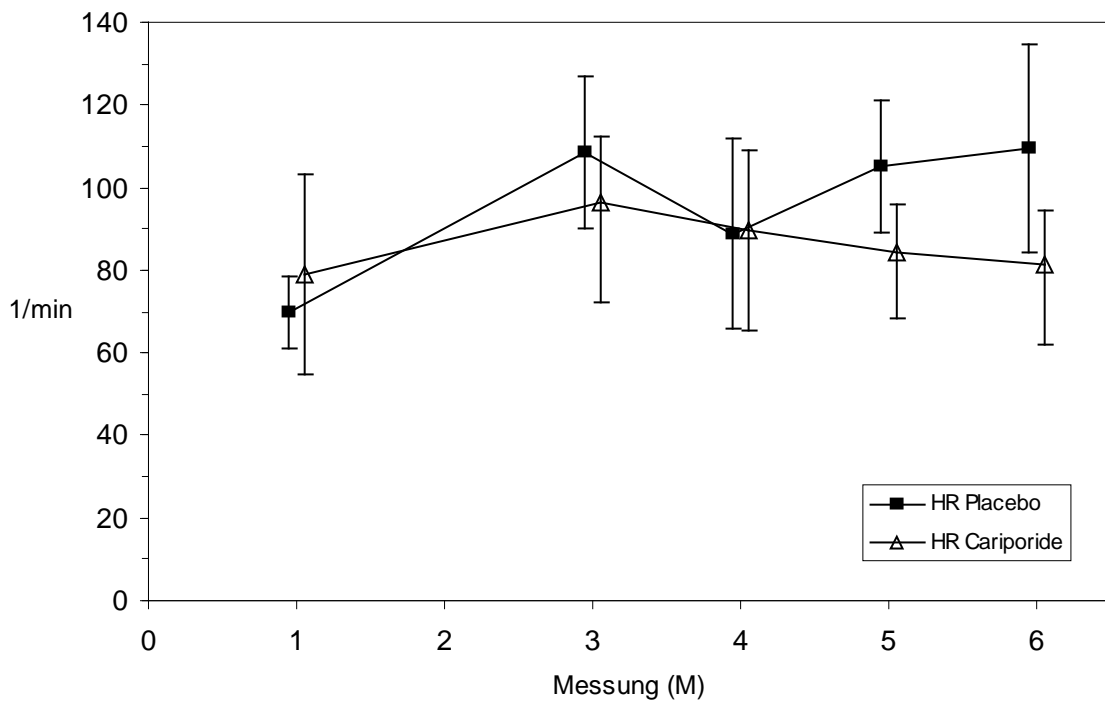


Abb. 7.12a: Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW): alle Tiere

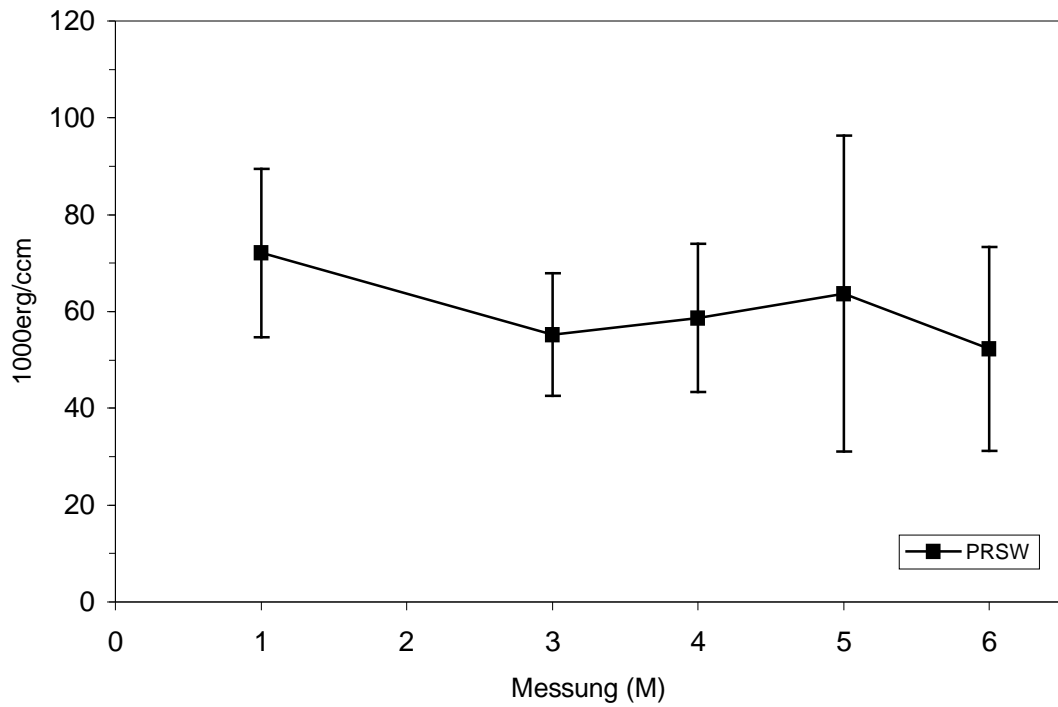


Abb. 7.12b: Vorlast-rekrutierbare Schlagarbeit (PRSW): Cariporide- und Placebogruppe

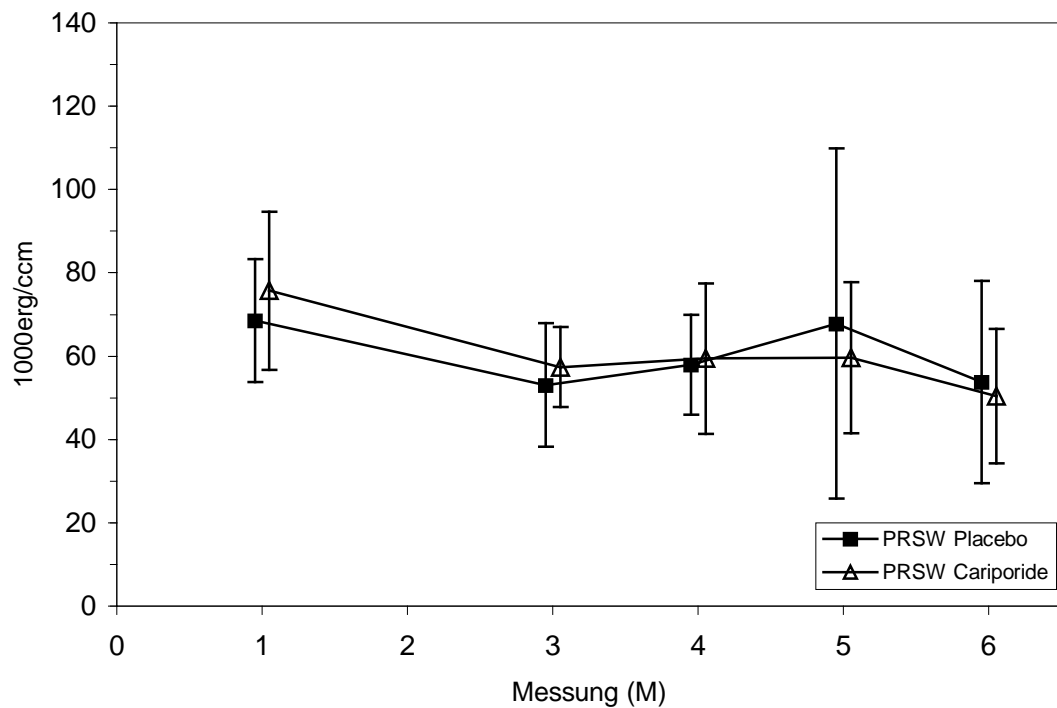


Abb. 7.13a: Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (τ): alle Tiere

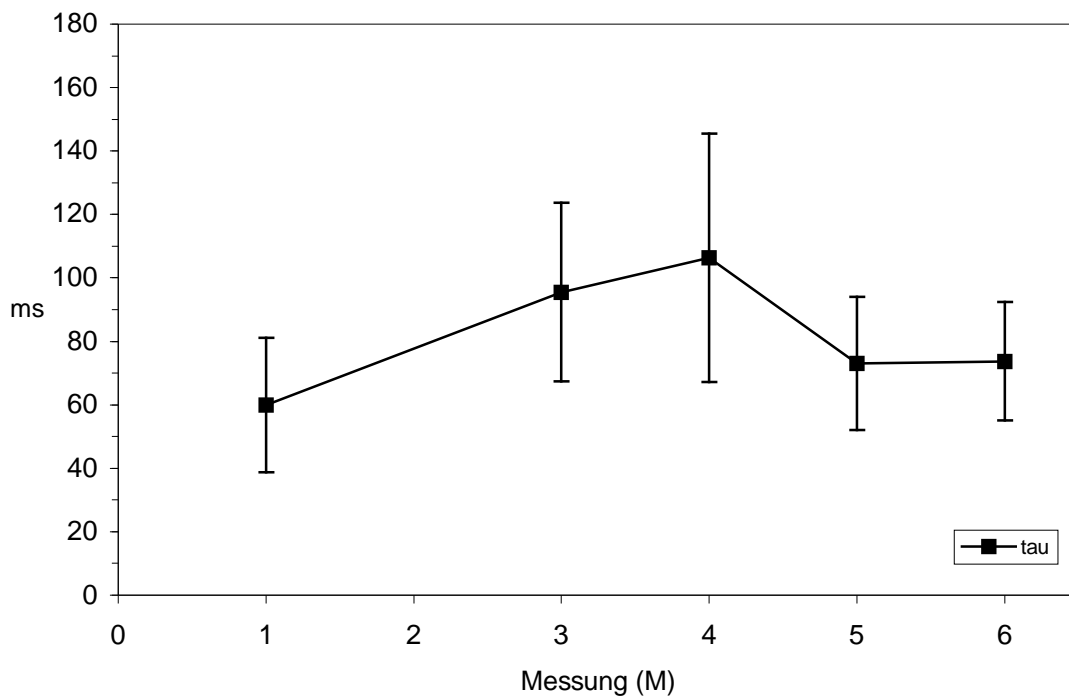


Abb. 7.13b: Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (τ): Cariporide- und Placebogruppe

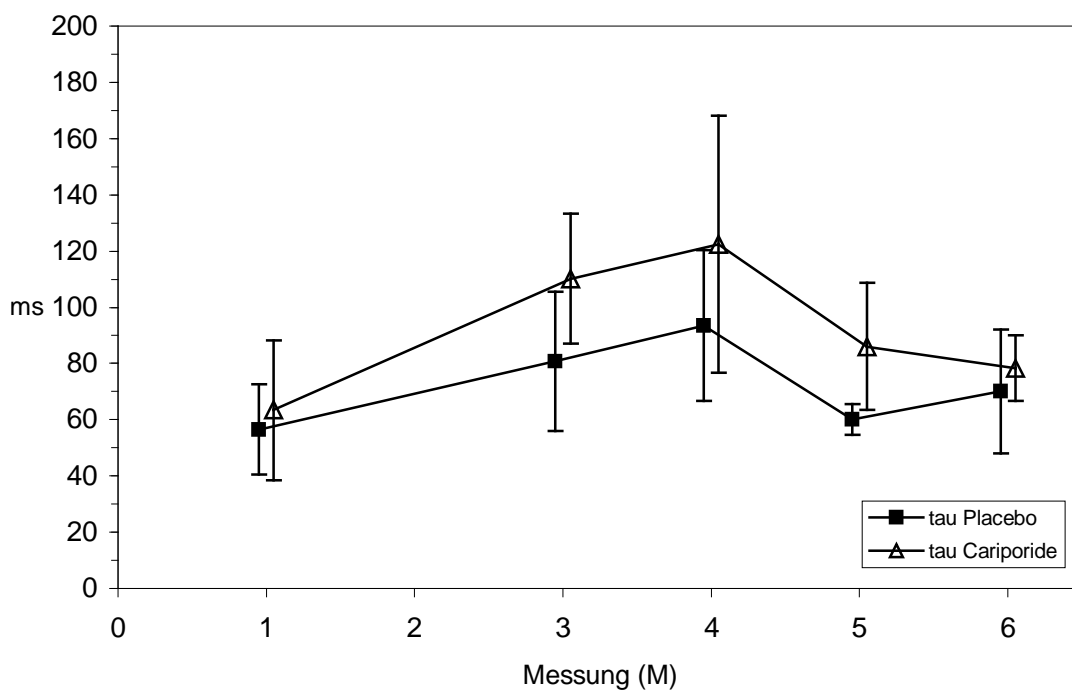


Abb. 7.14a: Troponin T (TropT): alle Tiere

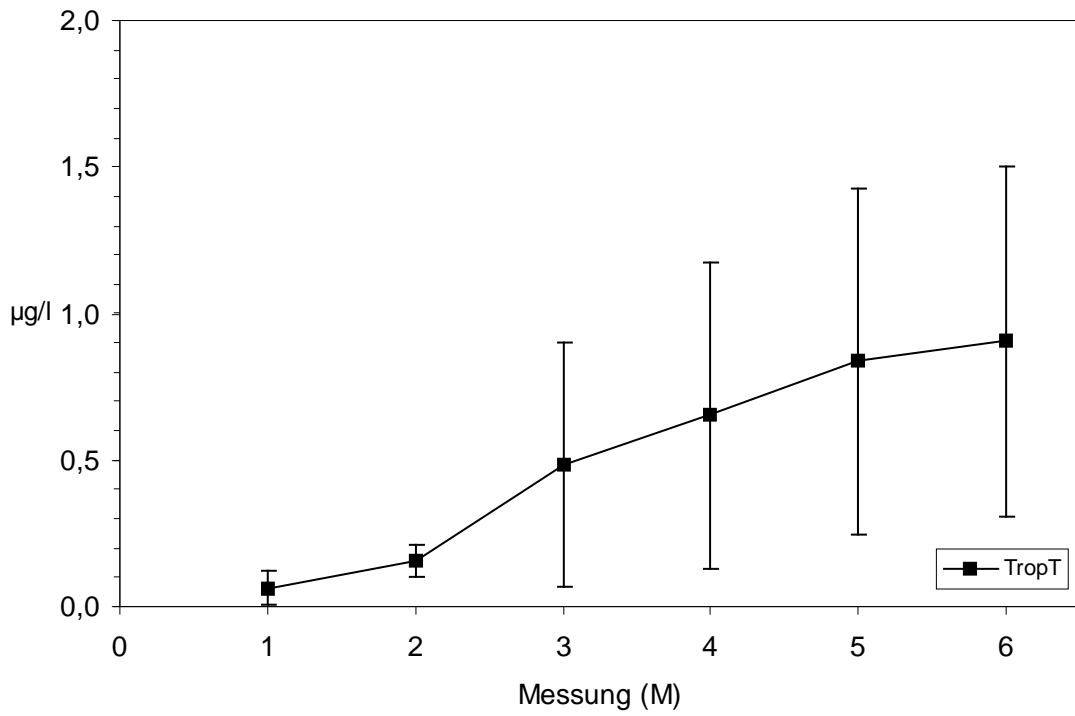


Abb. 7.14b: Troponin T (TropT): Cariporide- und Placebogruppe

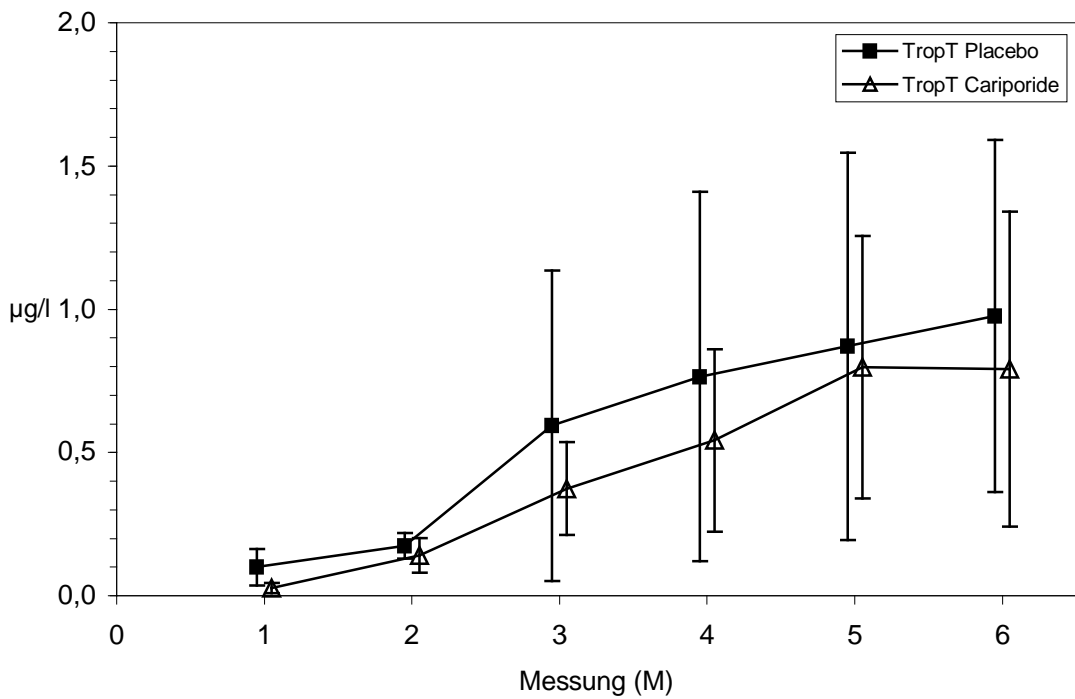


Abb. 7.15a: pH-Wert: alle Tiere

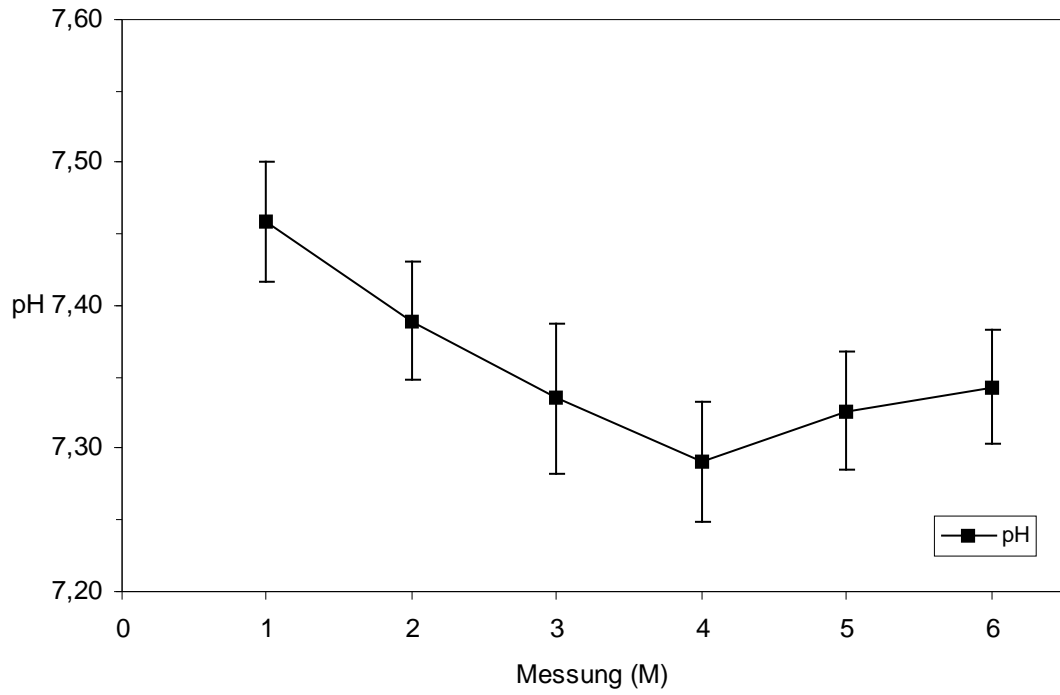


Abb. 7.15b: pH-Wert: Cariporide- und Placebogruppe

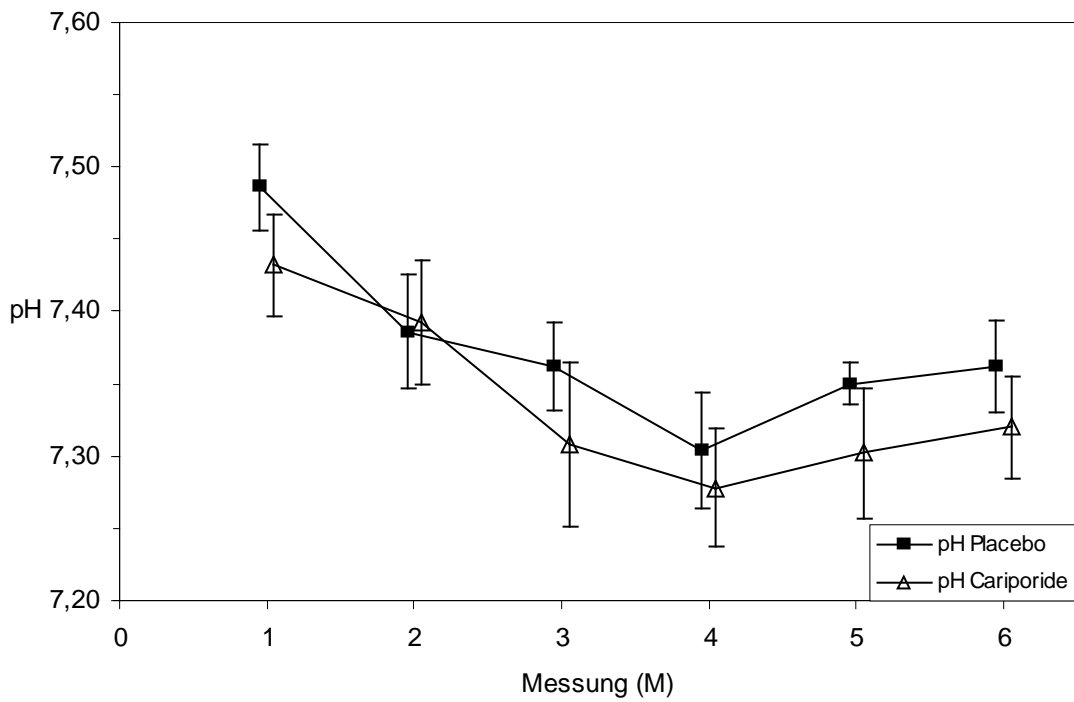


Abb. 7.16a: Laktat: alle Tiere

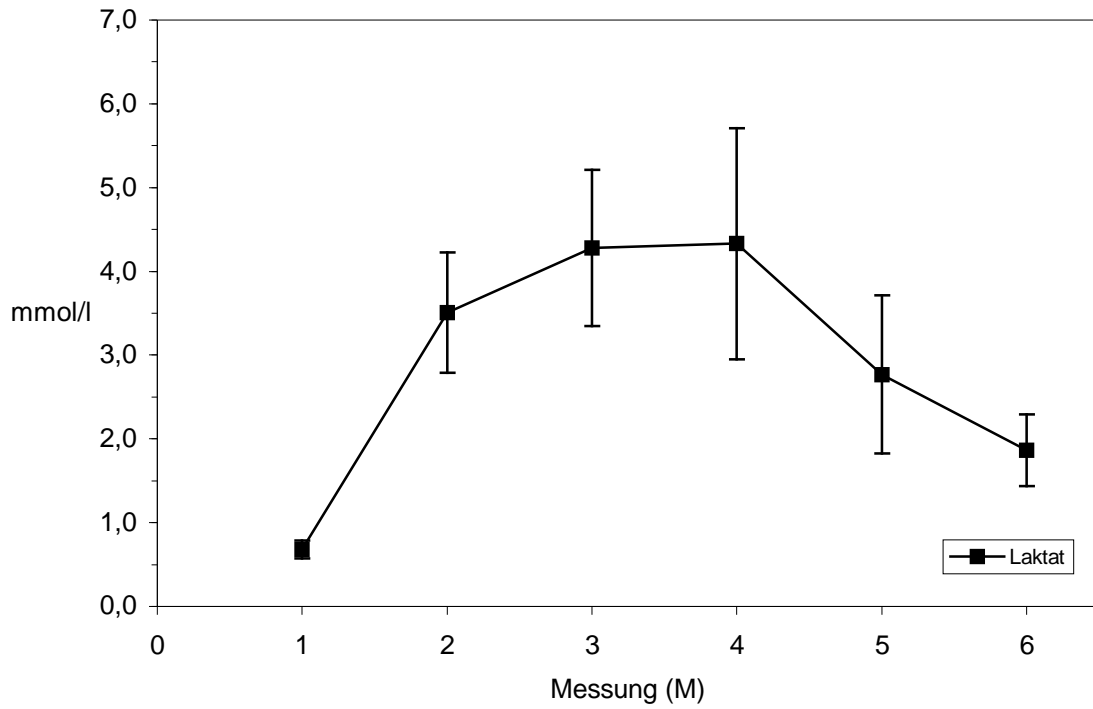
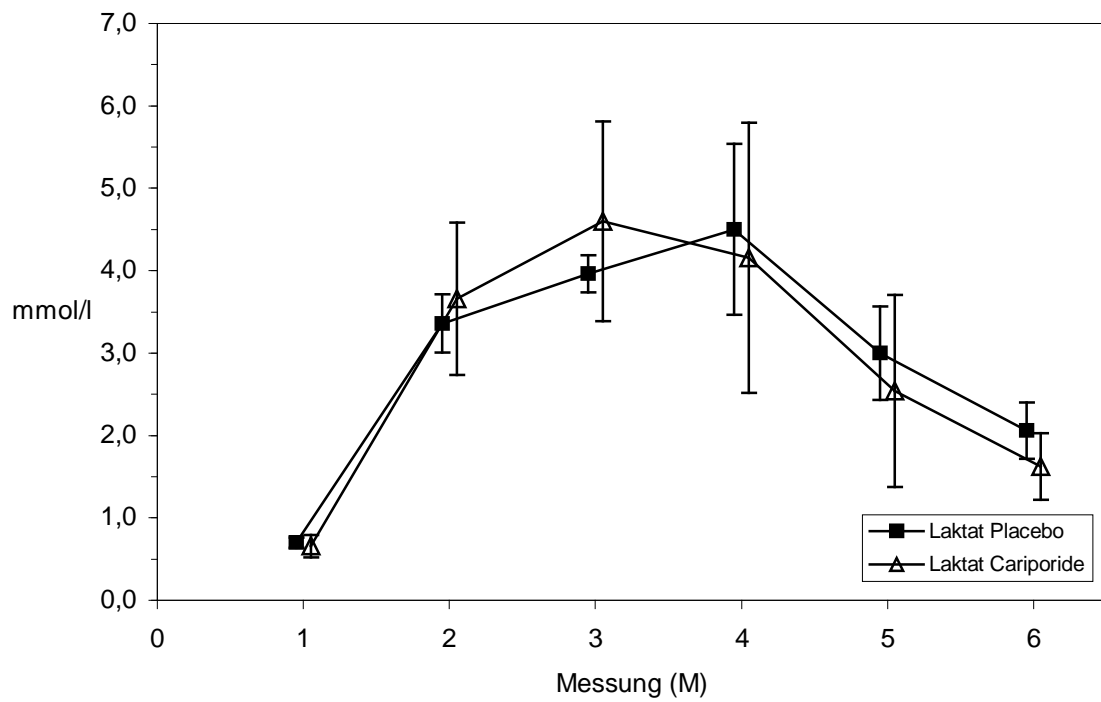


Abb. 7.16b. Laktat: Cariporide- und Placebogruppe



7.17: Genehmigung für die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen an Tieren

Der Antrag auf Durchführung der Studie wurde vom Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig Holstein unter dem Aktenzeichen V 252-72241.122-6(75-7/00) am 17.11.2000 genehmigt.

8. Danksagung

An der Vorbereitung und Durchführung der Experimente, der Auswertung der Daten und letztendlich der Fertigstellung dieser Promotionsarbeit waren viele Personen beteiligt. Bei all diesen Menschen möchte ich mich für ihre Unterstützung und Ermutigung aufrichtig bedanken. Dabei möchte ich folgende Menschen besonders hervorheben:

- Herrn Professor Dr. med. Hans-Hinrich Sievers, Leiter der Klinik für Herzchirurgie der Medizinischen Universität zu Lübeck, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.
- Herrn Professor Dr. med. Claus Bartels für die konstruktive Kritik bei der Vorbereitung der Experimente und der Aufarbeitung der Daten.
- Herrn PD Dr. med. J.F. Matthias Bechtel gilt mein ganz besonderer Dank für die exzellente Betreuung und die tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit. Mit seinen Hilfestellungen, seiner konstruktive Kritik und seinen ermutigenden Worten trägt er einen wesentlichen Anteil an der Fertigstellung dieser Arbeit. Matthias, vielen Dank!
- das OP-Team, bestehend aus Herrn PD Dr. med. J.F. Matthias Bechtel, Herrn PD Dr. med. Wolfgang Eichler und Mario Hernandez, für die lehrreiche, erfolgreiche und humorvolle Zeit während der Experimente.
- die Kardiotechniker Hans Bischof, Christian Dörnbrack, Markus Fahrenkrog und Peter Henke für die kardiotechnische Betreuung.
- Frau Dr. Ursula Schindler und Dr. Jürgen Pünter, Aventis Pharma Deutschland, für die kostenlose Bereitstellung des Studienmedikaments Cariporide.

- Frau Elisabeth Theissing für die Aufbereitung der Cariporide/Placebo-Lösungen.
- Frau Dr. med Britta Weidtmann und Frau Katharina Franke für die Bestimmung der Myokardenzyme.
- Herrn Dr. Ralph Noël und Herrn Willi Jakobs für die Vorbereitung und Pflege der Versuchstiere.
- Herrn Dr. Derek Robinson, Department of Mathematics, University of Sussex, Brighton, UK, für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.
- meine Frau Silke und meine Söhne Gent und Peer, welche mich so manches mal entbehren und meinen Missmut ertragen mussten. Danke für Eure Geduld und Eure Unterstützung in jeder Hinsicht.
- meine Eltern, Hans-Peter Törber und Eva Törber, ohne deren Unterstützung ich weder mein Studium noch diese Promotionsarbeit hätte bewältigen können. Vielen Dank für Euer Vertrauen!

9. Lebenslauf

Person

Kai Törber

*14.08.1968 in Hamburg

verheiratet, 2 Kinder

Schulstr. 3

38170 Eitzum

Beruf

seit 03/2005

Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des
Kreiskrankenhaus Helmstedt

Studium

11/2004

Abschluß des Studiums der Humanmedizin an der
Georg-August-Universität Göttingen durch das
3.Staatsexamen

10/2003 - 09/2004

Studium der Humanmedizin an der Georg-August-
Universität Göttingen; Praktisches Jahr am Klinikum der
Stadt Wolfsburg

10/1997 - 09/2003

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Universität zu Lübeck.

Physikum: 09/1999

1.Staatsexamen: 09/2000

2.Staatsexamen: 03/2003

12/2001 – 02/2007	Promotionsarbeit in der Klinik für Herzchirurgie der Universität zu Lübeck
04/1993 - 06/1997	Studium des Höheren Lehramts an der TU-Braunschweig

Praktische Tätigkeiten

02/1990 – 04/1991	Zivildienst bei der Gemeinnützigen Gesellschaft für Paritätische Sozialarbeit mbH in Braunschweig
05/1991 – 01/1992	Angestellter beim City-Kurier in Braunschweig
08/1992 – 03/1993	Angestellter beim City-Kurier in Braunschweig

Auslandsaufenthalt

02/1992 – 07/1992	Studienreise nach Mittelamerika und den USA
-------------------	---------------------------------------------

Schulbildung

1975 – 1979	Grundschule Meine und Grundschule Hoheneggelsen
1979 – 1981	Orientierungsstufe Meine
1981 – 1989	Lessinggymnasium Wenden und BBS V in Braunschweig; Abschluß: Allgemeine Hochschulreife