

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Untersuchungen zur Wirkung von Levosimendan auf die
Hämodynamik und den Metabolismus unter akuter
Hypoxie bei anästhesierten Hunden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kai Thomas

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: PD Dr. med. Lothar A. Schwarte

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Axel Gödecke

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia

Lothar A. Schwarte, Ingo Schwartges, Kai Thomas, Patrick Schober, Olaf Picker

Intensive Care Medicine (2011) 37: 701 – 710

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	6
Material und Methoden	12
Versuchstiere.....	12
Vorbereitende Operationen.....	13
Messungen.....	14
Versuchsprotokoll.....	18
Statistik.....	22
Abbildungen.....	24
Ergebnisse	27
Hämodynamik und Metabolismus.....	27
Statistik.....	31
Abbildungen und Tabellen.....	32
Diskussion	43
Methodenkritik.....	43
Ergebniskritik.....	47
Zusammenfassung	55
Literaturverzeichnis	56
Hinweise zur Veröffentlichung	68
Lebenslauf	69
Danksagung	70
Eidesstattliche Versicherung	71

Einleitung

In der Anästhesiologie und Intensivmedizin ist die adäquate Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff von zentraler Bedeutung. In kritischen Behandlungssituationen, wie zum Beispiel bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen und bestimmten medizinischen Interventionen [1] [2], kann eine akute oder drohende Hypoxie weitere Komplikationen nach sich ziehen.

Das Hauptziel therapeutischer Maßnahmen liegt stets auf der Beseitigung der die Hypoxie auslösenden Ursache und einer Wiederherstellung des Normalzustandes. Dabei erscheint auch eine unterstützende pharmakologische Behandlung von Vorteil.

Eine systemische Hypoxie ist Auslöser für zahlreiche pathomechanische Vorgänge [3]. Bezogen auf das Herz-Kreislauf-System kommt es durch eine Ca^{2+} -Desensibilisierung der Myofilamente zu einer Herzleistungsschwäche [4] [5]. Als Reaktion auf die Hypoxie werden auch K^{+}_{ATP} -Kanäle in den Gefäßmuskelzellen aktiviert und es entsteht eine Vasodilatation [6].

Der Inodilator Levosimendan (Simdax[®], Orion Oyj, Espoo, Finnland) wirkt als Ca^{2+} -Sensitizer auf die kardialen Myofilamente und gleichzeitig als K^{+}_{ATP} -Kanal Öffner auf die Gefäßmuskelzellen. Deshalb könnte er möglicherweise zur Unterstützung des kardiovaskulären Systems bei Hypoxie eingesetzt werden, um dem hypoxisch bedingten kardiodepressiven Effekt und der regionalen Vasokonstriktion entgegen zu wirken. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Frage, ob ein positiv inotroper Effekt der Substanz mit einem nachteilig erhöhten Sauerstoffverbrauch (VO_2) einhergeht [7]. Bislang sind wissenschaftliche Arbeiten zur Wirkung von Levosimendan bei akuter Hypoxie meist auf isolierte Organe oder Zellen beschränkt. Studien an einem intakten Tiermodell fehlen jedoch.

Durch eine Hypoxie wird, ähnlich wie durch andere kardiovaskuläre Stressoren, die Versorgung der Splanchnikusregion mit Sauerstoff verschlechtert. Eine herausragende Stellung nimmt hier vor allem die gastrointestinale Schleimhaut ein, da sie bei einer verminderten Oxygenierung frühzeitig geschädigt wird [8] [9]. Hierfür ist einerseits die Hypoxie *per se* und andererseits eine Änderung in der mesenterialen Durchblutung verantwortlich [10] [11] [12]. Folglich sollten therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der systemischen, hämodynamischen Variablen während einer Hypoxie die regionale Mukosaoxygenierung nicht zusätzlich beeinträchtigen [13] [14].

Deshalb untersuchten wir in einem tierexperimentellen Modell den Einfluss des Ca^{2+} -Sensitizers Levosimendan auf die systemische Hämodynamik bei Hypoxie unter besonderer Berücksichtigung der Wirkung auf die Oxygenierung der Magenschleimhaut.

Die Mukosa des Gastrointestinaltraktes hat eine wichtige Barrierefunktion gegen im Darmlumen befindliche Bakterien und Toxine [15] [16]. Diese kann sie jedoch nur bei kontinuierlicher mikrozirkulatorischer Sauerstoffversorgung erfüllen [17] [18]. Unter verschiedenen pathologischen Bedingungen, zum Beispiel bei Sepsis [19], hämorrhagischem Schock [20] [21], Verbrennungen [22] [23], nach koronarer Bypassoperation [24] und bei akuter Pankreatitis [25], wird diese Funktion beeinträchtigt. Die Permeabilität der Mukosa nimmt zu, was wiederum eine Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darmlumen in die Vena portae und die drainierenden Lymphgefäße, sowie eine systemische Bakteriämie fördert [26]. Durch Kontakt der translozierten Bakterien mit Leukozyten kommt es zu einer Zytokinausschüttung und Freisetzung weiterer Mediatorsubstanzen, durch die eine Insuffizienz der Mukosa begünstigt wird [27] [28].

Die Gefahr einer Sauerstoffunterversorgung des Splanchnikusgebietes, und damit einer herabgesetzten Barrierefunktion der Mukosa, wird durch drei prädisponierende Faktoren bestimmt:

1. Der Organismus reagiert hier auf ein initiales Trauma mit einer präferenziellen Vasokonstriktion. Dabei handelt es sich um eine sympathikoadrenerge Reaktion, die auf Grund der hohen α -Rezeptordichte im Gastrointestinaltrakt besonders stark ausgeprägt ist [29].
2. Der Sauerstoffverbrauch der Darmmukosa ist im Vergleich zum Gesamtorganismus sehr hoch (60 ml/kg Gewebe/min). Infolge einer Reduktion des Blutflusses im Splanchnikusgebiet und eines damit einhergehenden verminderten Sauerstoffangebots entsteht frühzeitig eine Ischämie des Gewebes [30]. Der eintretende Gewebeschaden wird in der Reperusionsphase durch freie Sauerstoffradikale weiter verstärkt [31].
3. Das Gegenstromprinzip beeinträchtigt ebenfalls die Sauerstoffversorgung des Darms. Hierbei kommt es durch die parallele Anordnung von Mukosa versorgenden Arteriolen und gegenläufigen Venolen zu einem arteriovenösen O_2 Austausch. Die Oxygenierung nimmt unter anderem daher zur Schleimhautoberfläche hin ab [32]. Dieser Effekt wird während systemischer und/oder regionaler Hypoperfusion weiter verstärkt [33].

Jährlich werden in Deutschland 7-8 Millionen Narkosen in Krankenhäusern und Arztpraxen durchgeführt und mehr als 17 Millionen Patienten stationär betreut [34]. Ein wichtiges Ziel ist es, Situationen in denen der Patient einer Hypoxie ausgesetzt ist, zu vermeiden und von Anfang an rechtzeitig zu therapieren, damit

die adäquate Versorgung der Gewebe und Organe mit Sauerstoff gewährleistet wird.

Zahlreiche Studien belegen die große Bedeutung einer ausreichenden Splanchnikusoxygenierung [35][36]. Hierbei spielen K^+_{ATP} -Kanäle eine entscheidende Rolle [37].

Die Bedeutung der K^+_{ATP} -Kanäle wurde in den vergangenen Jahren ausgiebig erforscht. In den Gefäßmuskelzellen sind sie unter Ruhebedingungen geschlossen. Bei Hypoxie werden die Kanäle aktiviert und es kommt zu einem Ausstrom von Kalium aus der Zelle, wodurch der Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle verhindert wird. Somit hyperpolarisiert die Gefäßmuskelzelle und es entsteht eine Vasodilatation. Die Mechanismen dieser Aktivierung sind vielfältig. Zum einen werden unter Hypoxie vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) und atriales Natriuretisches Peptid (ANP) freigesetzt, die beide mittels zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) eine Vasodilatation bewirken [38]. Zum anderen hat der pH-Abfall im Blut und die entstehende Azidose eine direkte K^+_{ATP} -Kanal Öffnung zur Folge, was ebenfalls zu einer Vasodilatation als Reaktion auf die Hypoxie führt [39]. Durch diese Reaktion des Organismus wird der adäquate Blutfluss zu den Organen unter hypoxischen Bedingungen gesichert [40]. Deshalb könnte es sinnvoll sein, die körpereigenen Mechanismen der Vasodilatation zu unterstützen, um zum Beispiel mittels eines Kalium-Kanal-Öffners wie Levosimendan eine verbesserte regionale Oxygenierung zu erzielen.

Bei einer Hypoxie kommt es zu einer Ca^{2+} -Desensibilisierung der Myofilamente des Myokards und der Gefäßmuskelzellen [4] [41]. Als therapeutische Maßnahme könnte hier der Einsatz von Levosimendan dienen.

Levosimendan gehört zur Gruppe der Ca^{2+} -Sensitizer und findet bereits klinische Verwendung bei der Therapie der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz [42] [43]. Neben seinem positiv inotropen Effekt auf die Herzmuskulatur, hat es auch Wirkung auf das Gefäßsystem. Levosimendan führt über eine Öffnung von K_{ATP}^+ -Kanälen zu einer Hyperpolarisation von glatten Gefäßmuskelzellen und hierdurch zu einer Vasodilatation [37] [44]. Es existieren bisher keine wissenschaftlichen Studien, ob die verbesserte Oxygenierung der Magenmukosa unter Levosimendanapplikation [7] tatsächlich ein Effekt der vasodilatierenden Eigenschaften auf Basis einer Bindung an die K_{ATP}^+ -Kanäle der Gefäßmuskelzellen ist.

Eine Möglichkeit, diese Zusammenhänge zu analysieren, ist der Einsatz einer Substanz, die K_{ATP}^+ -Kanäle blockiert und an dieser Stelle dem K_{ATP}^+ -Kanal öffnenden Effekt von Levosimendan entgegenwirkt. Der Sulfonylharnstoff Glibenclamid besitzt diese Eigenschaft. Über den Einfluss von Glibenclamid auf die Magenschleimhautautoxygenierung gibt es bisher keine Forschungsergebnisse. Ebenso wenig ist bekannt, welche Auswirkung die Verabreichung einer Kombination von Glibenclamid und Levosimendan bei systemischer Hypoxie auf die Magenschleimhautautoxygenierung hat.

Mit Experimenten an narkotisierten Hunden sollte geklärt werden, welchen Einfluss die Substanzen Levosimendan und Glibenclamid unter kontrollierter Hypoxie auf die gastrale Sauerstoffversorgung haben. Dabei stellten wir folgende Hypothesen auf:

1. Levosimendan hat positive Effekte auf die Hämodynamik und den Metabolismus sowie auf die regionale Gewebeoxygenierung der Magenschleimhaut bei Hunden unter einer kontrollierten Hypoxie.

2. Für die regionalen vasodilatatorischen Effekte unter Levosimendan-Applikation spielen K^+_{ATP} -Kanäle eine entscheidende Rolle.

Im Rahmen dieser zweiten Hypothese wurde auch untersucht, welche Rolle K^+_{ATP} -Kanäle *per se* bei Hypoxie spielen, und welche Effekte eine Blockade der K^+_{ATP} -Kanäle unter nicht hypoxischen Bedingungen hat.

Material und Methoden

Das Material und die Methoden, welche für die zugrunde liegenden Experimente verwendet wurden, sind Teil eines fest etablierten Modells der Forschungsgruppe „Intestinale Sauerstoffversorgung und Mikrozirkulation“ der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Sie stimmen mit der Darstellung aus früheren Publikationen der Arbeitsgruppe überein [45] [46].

Bei den Experimenten wurde die Ein- und Ausleitung der Narkose von einem wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Die Instrumentierung der Versuchstiere, Durchführung von Interventionen und Kontrolle des Versuchsablaufs übernahmen der Doktorand und eine technische Angestellte der Klinik. Dabei war der wissenschaftliche Mitarbeiter jederzeit anwesend und fungierte als Supervisor. Vor Beginn der Versuchsreihe absolvierte der Doktorand einen Kursus zur Versuchstierkunde gemäß § 9 des Tierschutzgesetzes.

Versuchstiere

Die Experimente dieser Studie wurden in randomisierter Reihenfolge und mit Genehmigung des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (Az.: 50.05.230-3-56/03) an 6 gesunden und chronisch instrumentierten Hunden (Fox-Hounds beiderlei Geschlechts, Gewicht 24 – 34 kg) durchgeführt. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden Experimenten hatte jeder Hund ein versuchsfreies Intervall von mindestens 14 Tagen, um Interaktionen und Kumulationen der verabreichten Pharmaka zu vermeiden. Die Tiere wurden in der universitätseigenen Tierversuchsanlage gemäß Tierschutzgesetz in der Fassung vom 25. Mai 1998 (BGB1. Jg. 1998, Teil I, Nr. 30, S. 1105 ff.) gehalten. Sie

erhielten Standardnahrung (Medium adult 1[®], Royal Canin, Aimargues, Frankreich) und hatten durchgehend freien Zugang zu Wasser. Vor den Versuchen hielten die Tiere eine zwölfstündige Nahrungskarenz ein, um eine vollständige Magenentleerung zu gewährleisten und eine Beeinflussung der Mikrozirkulation des Magens zu verhindern.

Über den gesamten Versuchszeitraum waren die Tiere verhaltensunauffällig und körperlich in gesundem Zustand. Hündinnen im Oestrus wurden wegen der veränderten Stoffwechsellage von den Versuchen ausgeschlossen.

Vorbereitende Operationen

Einige Wochen vor den Versuchen erfolgte bei jedem Hund eine Operation unter aseptischen Bedingungen in Allgemeinanästhesie (Enfluran/Stickoxydul und Fentanyl). Dabei wurden die Aa.carotidae freipräpariert und beidseits in Hautschlingen vorverlagert [47], um eine kontinuierliche Blutdruckmessung und intermittierende Blutabnahmen während der Versuche durchzuführen (Abbildung 1 Nr. 3).

Zur kontinuierlichen Messung des Herz-Zeit-Volumens implantierten wir in einer zweiten vorbereitenden Operation den Flusskopf eines Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmers (T101, Transonic[®]-Systems, Ithaca, USA) über eine linksseitige Thorakotomie um die A. pulmonalis. Die transkutane Ausleitungsstelle des Anschlusskabels lag zwischen den Schulterblättern (Abbildung 1 Nr. 6), wobei diese dauerhaft durch eine spezielle Hundeweste geschützt war.

Die Operationswunden verheilten innerhalb der darauffolgenden Wochen komplikationslos. Während dieser Zeit wurden die Tiere täglich trainiert, um bei den eigentlichen Versuchen später ruhig und entspannt in Seitenlage auf einem

Versuchstisch zu verweilen. So gewöhnten sie sich an den Versuchsablauf und die Experimentatoren.

Messungen

Während der Versuche erfolgte die Aufzeichnung der kontinuierlich erhobenen Messwerte mit einem Acht-Kanal-Schreiber (RS 3800, Gould Inc., Cleveland, USA). Parallel dazu wurden die Daten nach vorhergehender analog-digital Umwandlung mit einer Frequenz von 1kHz pro Kanal auf der Festplatte eines Computers für weitere Analysen gespeichert. Die Auswertung führten wir mit Hilfe des Programms Chart 4.0 (Powerlab[®], ADInstruments, Castle Hill, Australien) durch.

Mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenierung der Magenschleimhaut

Der Aufbau und die Funktion der folgenden Messapparatur wurde bereits in ähnlicher Weise in verschiedenen Publikationen beschrieben [48] [49]:

Die gastrale Gewebeoxygenierung (μHbO_2) wurde mit dem Erlangen Mikrolichtleiter-Spektro-Photometer II (EMPHO II, Bodenseewerk Gerätetechnik GmbH, Überlingen, Deutschland) gemessen. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Reflexions-Spektrophotometrie, die anhand der Absorptionsspektren diffus reflektierten Lichts Aussagen über die mikrozykulatorische Oxygenierung erlaubt [50].

Ein Linsensystem überträgt das Licht einer Xenon-Hochdruck-Bogenlampe auf einen Lichtleiter (Durchmesser 250 μm). Dieser wird über einen als Magensonde dienenden Gummischlauch *via naturalis* transösophageal in das Tier eingeführt und kommt im Magen ohne Druckkontakt mit der Mukosa zum Liegen. Das Untersuchungsareal misst 0,09 mm^2 . Die Eindringtiefe des ausgesendeten Lichts

in die Schleimhaut beträgt 0,25 mm [51], wodurch sich die Messung auf das Gebiet der kapillaren Mukosaperfusion beschränkt [52].

Das in das Gewebe eingestrahlte Licht wird unter anderem an den Mitochondrien gestreut und nimmt so einen statistisch bedingten Weg durch das Gewebe, wobei es zum Teil an der Oberfläche der Mukosa detektiert werden kann. Das Spektrum des von der Schleimhaut reflektierten Lichts ändert sich dabei mit deren Oxygenierungsgrad. Sechs hexagonal um den Lichtleiter herum angeordnete, detektierende Fasern (Durchmesser 250 μm , Aperturwinkel 60° , numerische Apertur 0,5) leiten das reflektierte Licht auf eine rotierende Filterscheibe (Spektralreichweite 502 – 630 nm). Dort wird es in seine spektralen Komponenten zerlegt und über eine flüssigkeitsgefüllte Röhre an einen Fotoverstärker weitergeleitet. Dieser wandelt das empfangene Signal in elektrische Impulse um, welche mittels eines A/D – Wandlers digitalisiert und an den PC des EMPHO II weitergeleitet werden. Durch einen Algorithmus, der die gemessenen Spektren mit denen solcher Hämoglobinproben vergleicht, deren Oxygenierung bekannt ist, erfolgt in Echtzeit online eine Bestimmung der Oxygenierung im gemessenen Gewebevolumen [53] [54]. Die gemessenen Spektren werden sowohl grafisch als auch numerisch auf einem Computer zur weiteren Verarbeitung gespeichert [51] [55].

Die grafische Darstellung der Spektren auf dem Monitor des EMPHO II zur Laufzeit ermöglicht die Beurteilung der Qualität des Signals und die Kontrolle der korrekten Lage der Sonde (Abbildung 2).

Herz-Zeit-Volumen

Das Herz-Zeit-Volumen (HZV) wurde kontinuierlich mittels eines um die Pulmonalarterie implantierten Flusskopfes (Transducer der Serie S, 20 – 24mm,

Silikonummantelter U-Reflektor, Transonic[®]-Systems, Ithaka, USA) und dem dazugehörigen Messgerät (Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer T-101, Transonic[®]-Systems, Ithaka, USA) bestimmt [56] [57]. Zur Eichung des Flusskopfes dienten vor Beginn der Versuche zwei methodologisch unabhängige Verfahren [57]. Zum einen vor Implantation *in vitro* die Eichung des Flusskopfes mit definierten Flüssen einer kalibrierten Rollerpumpe, zum anderen *in vivo*, mindestens drei Wochen nach Einheilung des Flusskopfes, nach dem Fick'schen Prinzip. Hierbei wird das HZV als Quotient aus Sauerstoffverbrauch (VO_2) und arterio-venöser Sauerstoffgehaltsdifferenz ($C_{a-v}O_2$) bestimmt ($HZV = VO_2 / (C_aO_2 - C_vO_2)$).

Die Messgenauigkeit der implantierten und kalibrierten Flusssonden beträgt hierbei $\pm 2\%$ und bleibt über mehrere Jahre erhalten [56] [58], sodass eine genaue Bestimmung des Herzminutenvolumens sicher über mehrere Monate bei einem Tier gewährleistet blieb.

Blutdruck und Widerstand

Der mittlere arterielle Druck (MAD) und der zentralvenöse Druck (ZVD) wurden kontinuierlich und direkt mittels flüssigkeitsgefüllter, druckfester Katheter über elektromanometrische Druckwandler (Modell P23 ID, Gould Statham[®], Elk Grove, USA) gemessen. Die Katheter führten wir über die *Arteria carotis communis* in die *Aorta ascendens* beziehungsweise von einer Hinterlaufvene über die *Vena cava inferior* zum rechten Vorhof ein. Die korrekte Lage des zentralvenösen Katheters überprüften wir anhand der gemessenen Druckkurve sowie radiologisch mittels eines Bildwandlers. Die Druckwandler wurden auf die halbe Thoraxhöhe der liegenden Hunde justiert, analog dem Dornfortsatz des 7. Halswirbels, und mit einem Quecksilber-Eichmanometer nach Gauer (HSE Druckeichgerät Typ 367,

Hugo Sachs Elektronik, March, Deutschland) vor und zu Kontrollzwecken nach jedem Experiment geeicht. Der arterielle Mitteldruck (MAD) sowie der zentralvenöse Druck wurden über Integration des jeweiligen Originalsignals ermittelt (Chart 4.1.2 Software).

Der systemische Gefäßwiderstand errechnete sich nach dem Ohm'schen Gesetz als Quotient aus arterio-venösem Druckgradienten und Herz-Zeit-Volumen: $SVR = (MAD - ZVD) / HZV$.

Für den SVR verwendeten wir die in der Pädiatrie üblichen Wood-Einheiten ($\text{mmHg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$). Durch Multiplikation mit dem Faktor 80 können diese in die für Erwachsene üblichen metrischen Widerstandseinheiten ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) umgerechnet werden.

Herzfrequenz

Zur Bestimmung der Herzfrequenz wurde ein auf die R-Zacke getriggertes Standard-Oberflächen EKG abgeleitet. So konnte eine kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz erreicht werden (Chart 4.1.2 Software).

Blutgase, Lactatkonzentration und pH-Wert des Blutes

Arterielle und zentralvenöse Blutproben wurden alle 30 Minuten und vor jeder Intervention mit luftfreien, heparinisierten Spritzen entnommen. Hieraus bestimmten wir den arteriellen und zentralvenösen Sauerstoffgehalt (CaO_2 , CvO_2), die beiden Oxygenierungsvariablen Sauerstoffpartialdruck (PO_2) und Sauerstoffsättigung (SaO_2), den Kohlendioxidpartialdruck (PCO_2) sowie den pH-Wert, die Lactatkonzentration und den Base Excess (BE). Ebenfalls die Elektrolyte Kalium (K^+), Natrium (Na^+), Calcium (Ca^{2+}) und Chlorid (Cl^-) (ABL-3, Radiometer®, Kopenhagen, Dänemark). Der systemische Sauerstofftransport (DO_2) errechnete

sich als Produkt aus dem Herz-Zeit-Volumen (HZV) und dem arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2): $\text{DO}_2 = \text{HZV} \cdot \text{CaO}_2$. Die systemische Sauerstoffextraktion ergab sich als Quotient aus Sauerstoffverbrauch und systemischem Sauerstofftransport: $\text{ERO}_2 = \text{VO}_2 / \text{DO}_2$.

Alle Blutprobenmessungen wurden doppelt durchgeführt. Den daraus errechneten Mittelwert verwendeten wir für die weitere Analyse.

Körpertemperatur

Zur kontinuierlichen Messung der Körpertemperatur wurde ein Quecksilber-Eichthermometer rektal bei dem Versuchstier eingeführt. Die Temperatur wurde mit Decken innerhalb des für Hunde physiologischen Bereiches von $37,0 - 38,5^\circ\text{C}$ gehalten. Die Raumtemperatur blieb konstant bei $24 \pm 1^\circ\text{C}$, entsprechend der thermoneutralen Indifferenztemperatur für Hunde [59].

In- und expiratorische O_2 -, CO_2 - und Narkosedampfkonzentration

Die in- und expiratorischen Atemgaskonzentrationen (O_2 , CO_2) und die Konzentration des Narkosemittels (Sevofluran) wurden kontinuierlich mit einem kalibrierten Multigas Monitor (Capnomac[®], Ultima SV, Datex-Engström, Helsinki, Finnland) direkt am Endotrachealtubus gemessen.

Sauerstoffverbrauch / Kohlendioxidproduktion

Zur kontinuierlichen Messung des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) und der Kohlendioxidproduktion (VCO_2) diente ein DeltatracII[®] Metabolic Monitor (Datex-Engström, Helsinki, Finnland. Genauigkeit bei Spontanatmung und Raumluft $\pm 4\%$). Vor jedem Experiment fand eine Eichung der Gassensoren des Gerätes

statt, und zwar unter Verwendung von Raumluft und einem Eichgas aus 95% O₂ und 5% CO₂, nach einer mindestens dreißigminütigen Aufwärmphase.

Während der Anästhesie mit kontrollierter Beatmung wurde der VO₂ und der VCO₂ direkt aus den Atemgasen bestimmt. Die Expirationsluft strömte durch den Endotrachealtubus in die Mischkammer des DeltatracII®-Monitors (Respirator-Modus). Das Beatmungssystem war sorgfältig abgedichtet, insbesondere im Bereich des Endotrachealtubus.

Zur Überprüfung dieses Messsystems wurde der Sauerstoffverbrauch intermittierend auch nach dem reversen Fick'schen Prinzip bestimmt, das heißt aus dem Produkt des Herz-Minuten-Volumens (Q) und der arterio-venösen Sauerstoffgehaltdifferenz (AVDO₂ = C_{a-v}O₂): $VO_2 = Q \cdot AVDO_2$

Versuchsprotokoll

Alle Experimente begannen ab 8:00 Uhr morgens unter Grundumsatzbedingungen der Versuchstiere (Nahrungskarenz von mindestens zwölf Stunden bei freiem Zugang zu Wasser) und standardisierten Laborbedingungen (Tiere in Rechtsseitenlage auf einem gepolsterten Untersuchungstisch, thermoneutrale Raumtemperatur für Hunde entsprechend 24°C, leicht abgedunkelter und schallgedämpfter Raum).

Zu Beginn der Experimente wurde eine Vorderlaufvene der Tiere punktiert (Vasofix® Braunüle® 17 G, Braun, Melsungen, Deutschland) und die Narkose durch intravenöse Gabe von Propofol (Propofol® 1 % Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland; 3,0 mg·kg⁻¹·KG⁻¹) eingeleitet. Dadurch konnte eine schonende und sichere Intubation unter direkter Laryngoskopie (Lo Contour™ Murphy 8.5, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland)

und Instrumentierung stattfinden. Die Hunde wurden kontinuierlich in einem offenen System unter normoxischen Bedingungen beatmet (Starling Ventilator, Braun®, Melsungen, Deutschland). Das Atemgasgemisch setzte sich aus 30 Vol.% O₂ und 70 Vol.% N₂ (gemäß DIN 3188) zusammen. Das Atemhubvolumen betrug 12,5 ml·kg⁻¹·KG⁻¹ [60] bei einer Beatmungsfrequenz zwischen 12 und 16 min⁻¹. Hierdurch wurde ein etCO₂ von 35 mmHg eingestellt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit dem Narkosedampf Sevofluran (Sevorane[®], Abbott, Wiesbaden, Deutschland; 3,0 Vol.%, entsprechend 1,25 MAC bei Hunden) [61] [62], zugeführt über einen substanzspezifischen Vapor (Modellreihe 19.3, Dräger®, Lübeck, Deutschland). Die intravenöse Verabreichung von Rocuronium sicherte eine kontinuierliche Muskelrelaxierung (Esmeron[®], Organon AG, Pfäffikon, Schweiz; 0,6 mg·kg⁻¹·KG⁻¹ initial als Bolus, anschließend 1 mg·kg⁻¹·KG⁻¹·h⁻¹ als Erhaltungsdosis über eine Spritzenpumpe, Perfusor[®] segura, Braun, Melsungen, Deutschland), um eine Beeinflussung der Messwerte durch unwillkürliche Muskelkontraktionen auszuschließen.

Über die beiden Karotisarterien wurde je ein Katheter in den Aortenbogen vorgeschoben (Vygon Leader Cath. REF 115.11, Durchmesser 1,2 mm / 18G, Länge 100 mm, Braun, Melsungen, Deutschland). Über den ersten Katheter konnte kontinuierlich der Blutdruck in der Aorta gemessen werden. Der zweite Katheter diente der regelmäßigen Entnahme arterieller Blutproben. Über eine Hinterlaufvene wurde ein zentraler Venenkatheter in den rechten Herzvorhof zur kontinuierlichen Messung des zentralvenösen Drucks vorgeschoben (Cavafix[®] Ref. 4153758, Durchmesser 1,7mm, 16G, Länge 700mm, Braun, Melsungen, Deutschland). Im Weiteren befestigten wir EKG-Elektroden am Thorax des Tieres, konnektierten das zwischen den Schulterblättern ausgeleitete Ultraschall-Transitzeit-Flussaufnehmer-Kabel mit dem stationären Basisgerät, sodass das

HZV kontinuierlich erfasst wurde, und positionierten den Lichtleiter des EMPHO II unter röntgenologischer und Signal-Kontrolle im Magen. Nach einer Stabilisierungsphase, in der alle Variablen ein „steady state“ erreicht hatten, begannen die Experimente mit der Aufzeichnung einer Kontrollperiode (C) für weitere 30 Minuten (*Baseline*). Hiernach erfolgte die Randomisierung der Hunde zu einer der folgenden 2 Versuchsgruppen (Abb. 3):

Gruppe 1: Hypoxie / Hypoxie + Glibenclamid

Das Versuchsprotokoll der Gruppe 1 (Abbildung 3) diente der Klärung der Frage, welchen Effekt die Hypoxie *per se* und welche Wirkung eine Vorbehandlung mit Glibenclamid bei anschließender Hypoxie hat. Nach einer *Baseline* Phase von 30 Minuten wurde die erste Hypoxie ($F_iO_2 = 0,11$) induziert. Danach folgte eine 60-minütige Erholungsphase mit jeweils zwei Messungen nach 30 und 60 Minuten (Post 1 und Post 2), an deren Ende die Versuchstiere Glibenclamid 0,2 mg/kgKG intravenös über 10 Minuten injiziert bekamen. Nach weiteren 30 Minuten wurde eine zweite 15-minütige Hypoxie ($F_iO_2 = 0,11$) eingestellt, gefolgt von einer abschließenden Erholungsphase über 30 Minuten (Post 3).

Gruppe 2: Hypoxie + Levosimendan / Hypoxie + Levosimendan + Glibenclamid

Das Versuchsprotokoll der Gruppe 2 (Abbildung 3) sollte der Klärung der Frage dienen, welchen Einfluss Levosimendan bei einer Hypoxie hat und welchen Effekt die Vorbehandlung mit Levosimendan und Glibenclamid bei anschließender Hypoxie hat. Nach einer *Baseline* Phase von 30 Minuten wurde eine Loading-Dose (LD) Levosimendan von 20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ über 15 Minuten und 0,25 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ als kontinuierliche Infusion bis zum Ende des Versuchs gegeben. Nach 30 Minuten induzierten wir eine 15-minütige Hypoxie ($F_iO_2 = 0,11$). Danach folgte

eine 60-minütige Erholungsphase mit jeweils zwei Messungen nach 30 und 60 Minuten (Post 1 und Post 2), an deren Ende die Versuchstiere Glibenclamid 0,2 mg/kgKG intravenös über 10 Minuten injiziert bekamen. Nach weiteren 30 Minuten wurde eine zweite 15-minütige Hypoxie ($F_{iO_2} = 0,11$) unter kombinierter Levosimendan und Glibenclamid Vorbehandlung eingestellt, gefolgt von einer abschließenden Erholungsphase über 30 Minuten (Post 3).

Bei beiden Versuchsgruppen wurden sämtliche Kreislaufvariablen am Ende jeder Intervention über 5 Minuten gemittelt und ausgewertet. Arterielle und zentralvenöse Blutproben zur Bestimmung der Blutgasspannungen (pO_2 und pCO_2) und des Säuregrades des Blutes (pH) sowie des $AVDO_2$ entnahmen wir jeweils während der letzten Minute vor Interventionsende. Die Tiere erwachten binnen 15 Minuten nach Beendigung der Zufuhr des Anästhetikums und waren nach weiteren 15 Minuten verhaltensmäßig normal. Sie konnten selbstständig laufen und reagierten auf Ansprache.

Um eine vollständige Elimination der zugeführten Substanzen zu gewährleisten und Interaktionen zwischen den Medikamenten auszuschließen, lag für das jeweilige Tier ein Mindestabstand von 14 Tagen zwischen den Versuchen.

Statistik

Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde mit Prism Software durchgeführt (Version 5.0, GraphPad, La Jolla, USA). Die Darstellung erfolgte als Mittelwert (\bar{x}) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) für $n = 6$ Tiere pro Versuchsgruppe. Zunächst wurde bestimmt, dass sich die gewonnenen Daten entsprechend einer

Normalverteilung verhalten (Kolmogorov-Smirnov Test, StatView 4.1, SAS-Institute Inc., Cary, USA). Die direkten Effekte nach Gabe von Levosimendan und Glibenclamid vor den jeweiligen Hypoxiephasen wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht. Unterschiede zwischen Versuchsgruppe 1 und 2 und den Hypoxiephasen 1 und 2 innerhalb einer Versuchsgruppe wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse getestet.

Die Testungen erfolgten entsprechend der Korrektur nach Bonferroni. Die Nullhypothese wurde verworfen und eine statistische Signifikanz angenommen, wenn der α -Fehler $< 5\%$ ($P < 0,05$) war.

Abbildungen

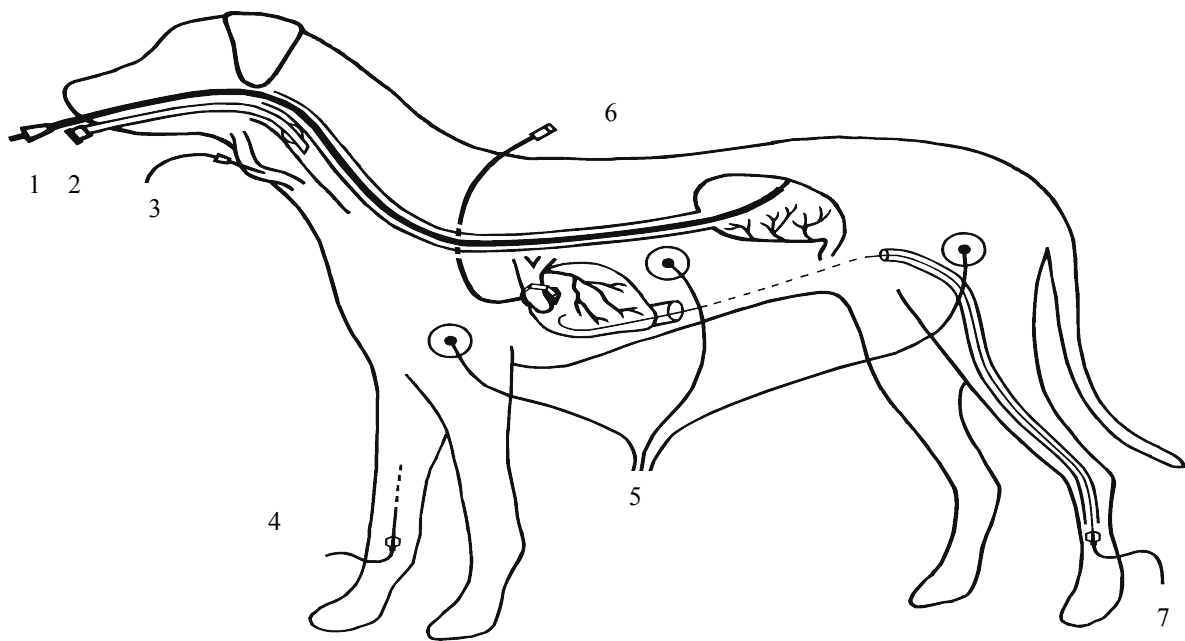


Abbildung 1: Instrumentierung des Versuchshundes. 1. Emphosonde 2. Endotrachealtubus
3. Arterieller Katheter 4. Venenverweilkanüle 5. EKG Elektroden 6. Anschlusskabel des
Flussmessers 7. Zentraler Venenkatheter.

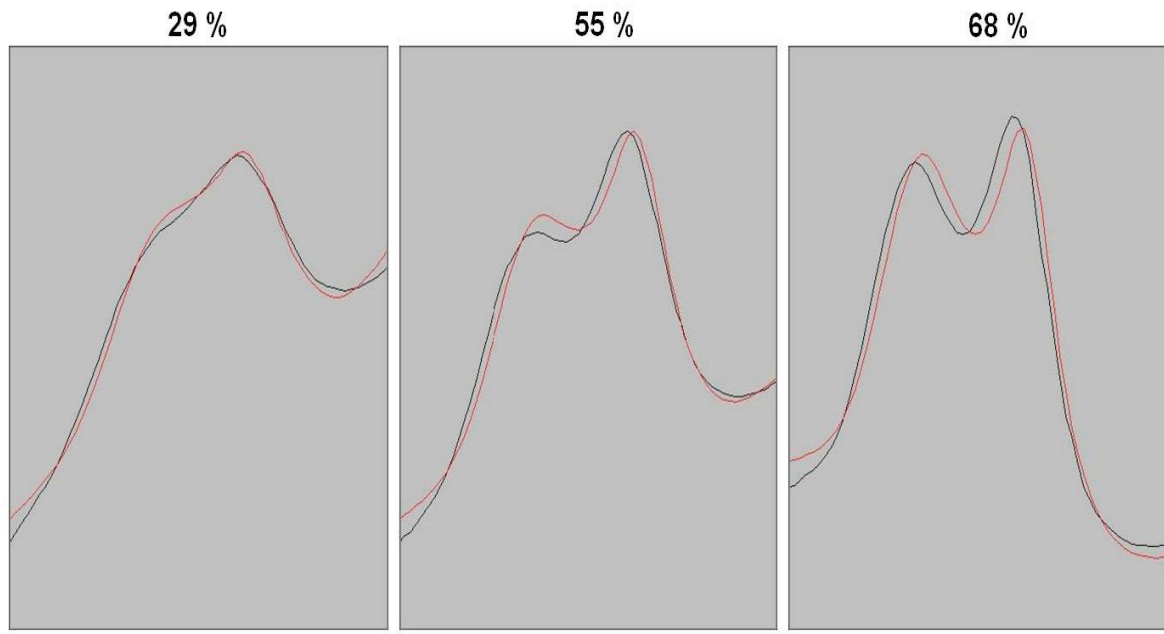
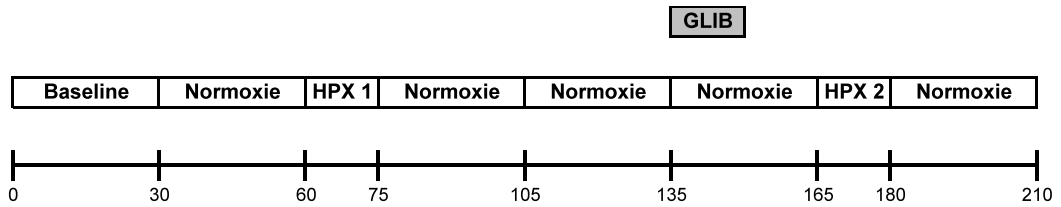


Abbildung 2: Originale Spektralkurven des EMPHO-Monitors bei unterschiedlichen Hämoglobinoxygenierungen der gastralen Mukosa mit charakteristischen Peaks bei Wellenlängen von 542 und 577 nm. Die graue Kurve stellt dabei das mit den Kalibrierspektren korrigierte Rohspektrum dar. Zusätzlich wird in schwarzer Farbe die idealisierte Kurve eingezeichnet, die bei der Auswertung errechnet worden ist. Sie vermittelt einen optischen Eindruck über die Güte der Auswertung.

Gruppe 1: Hypoxie / Glibenclamid + Hypoxie



Gruppe 2: Levosimendan + Hypoxie / Leosimendan + Glibenclamid + Hypoxie

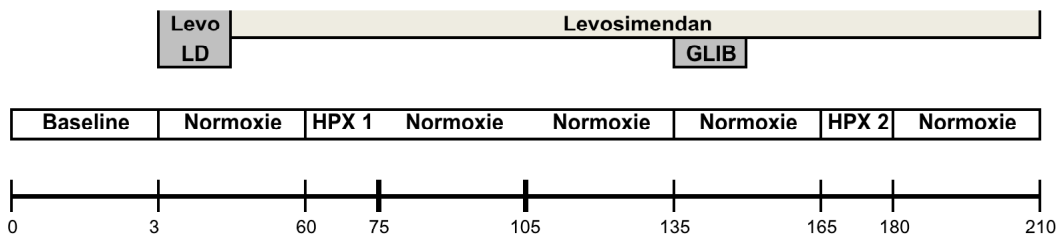


Abbildung 3: Versuchsablauf der Gruppe 1 und 2. *Baseline*, Normoxie ($F_{iO_2} = 0,30$) und Hypoxie ($F_{iO_2} = 0,11$). Levo LD (Loading Dose): $20 \mu\text{g}/\text{kgKG}$, Levosimendan (Infusion): $0,25 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, Glibenclamid: $0,2 \text{ mg}/\text{kgKG}$.

Ergebnisse

Hämodynamik und Metabolismus

Durch die experimentellen Rahmenbedingungen wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) unter Normoxie bei 29 ± 1 Vol% und unter Hypoxie bei 11 ± 1 Vol% gehalten (Abbildung 3). Hierdurch kam es beim arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) und arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) zu einem Abfall während der Hypoxiephasen (Abbildung 4, Tabelle 1.1.).

Beim arteriellen Sauerstoffgehalt kam es durch Levosimendangabe unter Normoxie bereits zu einer signifikanten Erniedrigung. Beim arteriellen Sauerstoffpartialdruck war während der ersten Hypoxie ein signifikanter Unterschied zwischen Levosimendangabe in Gruppe 2 (34 ± 1 mmHg) und der Hypoxie ohne Levosimendan in Gruppe 1 (39 ± 1 mmHg) erkennbar. Durch zusätzliche Glibenclamidgabe sank der PaO_2 während der zweiten Hypoxie in beiden Gruppen weiter ab (36 ± 1 mmHg und 32 ± 2 mmHg). Analog zum niedrigeren PaO_2 war auch die Sauerstoffsättigung (SaO_2) in beiden Hypoxiephasen erwartungsgemäß niedriger als unter Normoxie (Abbildung 5 und Tabelle 1.1.). Zusammengefasst zeigen die Werte, dass Levosimendan die arterielle Sauerstoffaufnahme unter Normoxie verringert und zu einem niedrigen arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter Hypoxie führt.

Der Kohlendioxidpartialdruck blieb bei beiden Versuchsgruppen zwischen 35 – 38 mmHg stabil. Bei Gruppe 2 zeigte sich eine Signifikanz zur Baseline nach Levosimendangabe während der Normoxie, möglicherweise als Folge einer kurzfristigen Stoffwechseleerhöhung (Abbildung 5).

Levosimendan erhöhte in Versuchsgruppe 2 die Magenschleimhautoxygenierung (μHbO_2) unter Normoxie im Vergleich zur Baseline ($51 \pm 2 \%$ zu $56 \pm 2 \%$). Unter Hypoxie gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Vorbehandlung mit Levosimendan oder einer Hypoxie ohne Vorbehandlung. Gleiches galt auch für die Gabe von Glibenclamid. In beiden Gruppen kam es zu einem Abfall der μHbO_2 während der Hypoxien, was auf die Hypoxie an sich als Ursache für die beobachtete Veränderung hindeutet (Abbildung 6).

Das Herz-Zeit-Volumen stieg durch Levosimendangabe bei Versuchsgruppe 2 unter Normoxie signifikant gegenüber der Baseline ($78 \pm 5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ zu $94 \pm 6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) (Abbildung 6). Dieser Effekt hielt auch während der ersten Hypoxie an ($97 \pm 6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), wobei ein ebenfalls signifikanter Unterschied zur Hypoxie ohne Levosimendan in Versuchsgruppe 1 bestand ($78 \pm 3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Die Hinzugabe von Glibenclamid hatte hierauf keine weitere Auswirkung. Während der zweiten Hypoxie blieb die Differenz vergleichbar stabil ($74 \pm 5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ zu $89 \pm 3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

Das Schlagvolumen (SV) erhöhte sich durch Levosimendangabe von der Baseline zur ersten Messung unter Normoxie in Gruppe 2 ($20 \pm 1 \text{ ml}$ zu $22 \pm 1 \text{ ml}$) (Abbildung 6). Während der ersten Hypoxie bestand zudem eine signifikante Differenz zur Gruppe 1, bei der keine Medikamentengabe erfolgt war ($17 \pm 1 \text{ ml}$ zu $21 \pm 1 \text{ ml}$). Während der zweiten Hypoxie blieb dieser Unterschied weiter bestehen ($15 \pm 1 \text{ ml}$ zu $21 \pm 1 \text{ ml}$). Das Ergebnis zeigt, dass Levosimendan selbst unter hypoxischen Bedingungen zu einer Steigerung des SV führt.

Der systemische Widerstand (SVR) sank verglichen mit der Baseline nach Levosimendangabe in Versuchsgruppe 2 ($29 \pm 2 \text{ mmHg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{l}^{-1}$ zu $24 \pm 1 \text{ mmHg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{l}^{-1}$). Dieser Effekt blieb auch während der Hypoxiephasen bestehen (beide $25 \pm 2 \text{ mmHg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{l}^{-1}$) (Abbildung 7). Demgegenüber konnte in

Versuchsgruppe 1 während der ersten Hypoxie keine Änderung des SVR gegenüber der Baseline registriert werden. Durch die Hinzugabe von Glibenclamid vor der zweiten Hypoxie stieg der systemische Widerstand jedoch signifikant von $30 \pm 2 \text{ mmHg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{l}^{-1}$ auf $35 \pm 3 \text{ mmHg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{l}^{-1}$ im Vergleich zum Messzeitpunkt Post 2 (Abbildung 7). Die alleinige Glibenclamidgabe unter Normoxie hatte in unseren Versuchen demnach eine Erhöhung des SVR zur Folge.

Der positiv inotrope Effekt von Levosimendan war zudem am signifikanten Anstieg von dP/dt_{max} in Versuchsgruppe 2 erkennbar (Abbildung 8). dP/dt_{max} erhöhte sich von der Baseline ($425 \pm 39 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$) zum ersten Messpunkt unter Normoxie ($560 \pm 36 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$) und blieb im Verlauf der ersten Hypoxie ($577 \pm 44 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$) und zweiten Hypoxie ($588 \pm 54 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$) stabil. Der Unterschied während der Hypoxiephasen war signifikant zu Versuchsgruppe 1 und deutet darauf hin, dass es sich um einen Effekt hervorgerufen durch Levosimendan handelt.

Der systemische Sauerstoffverbrauch (VO_2) wurde durch die Levosimendangabe nicht beeinflusst (Abbildung 8). Lediglich bei Glibenclamid in Versuchsgruppe 1 kam es unter Normoxie zu einem Anstieg des VO_2 ($3,7 \pm 0,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ zu $4,1 \pm 0,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$).

Die systemische Sauerstoffextraktion stieg bei beiden Versuchsgruppen von der ersten zur zweiten Hypoxiephase (Abbildung 9). Insgesamt war die systemische Sauerstoffextraktion nach Glibenclamidgabe während der Hypoxiephasen höher als bei der unbehandelten Hypoxie oder der Hypoxie mit vorheriger Levosimendangabe. Glibenclamidgabe unter Normoxie führte ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg.

Durch Glibenclamid kam es in beiden Versuchsgruppen zu einem signifikanten Abfall der Lactatkonzentration (Abbildung 10). In Gruppe 1 sank Lactat von Post 2 ($2,2 \pm 0,2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) nach Glibenclamidgabe ($1,2 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Selbiges war in Gruppe 2 zu beobachten ($2,0 \pm 0,2 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ zu $1,1 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Auch beim direkten Vergleich beider Hypoxiephasen wird der Einfluss von Glibenclamid deutlich. Ohne Vorbehandlung waren hier in Gruppe 1 und 2 höhere Lactatkonzentrationen ($2,6 \pm 0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ und $2,3 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) als nach Glibenclamidgabe ($1,2 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ und $1,1 \pm 0,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) zu verzeichnen (Abbildung 10). Zusammengefasst hat Glibenclamid bei unseren Versuchen die Lactatkonzentration, unabhängig von gleichzeitiger Levosimendangabe, gesenkt. Ein weiterer Effekt von Glibenclamid war der Abfall der Glucosekonzentration (Abbildung 11). Sowohl in Gruppe 1 wie auch in Gruppe 2 waren vom Messzeitpunkt Post 2 ($98 \pm 3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ und $103 \pm 4 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) zur Normoxie unter Glibenclamid ($84 \pm 2 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ und $87 \pm 3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Beim direkten Vergleich zwischen den beiden Hypoxiephasen mit und ohne Glibenclamid waren in Gruppe 1 ($106 \pm 2 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ zu $78 \pm 3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) und Gruppe 2 ($114 \pm 3 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ zu $82 \pm 6 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$) niedrigere Glucosekonzentrationen nach Glibenclamidapplikation erkennbar.

Bei den Elektrolyten Natrium, Kalium und Chlorid waren nur geringe Änderungen festzustellen, die die eigentlichen Hypoxiephasen nicht betrafen (vgl. Abbildung 10 und 11).

Die Hämoglobinkonzentration (Hb) (Abbildung 5), die systemischen hämodynamischen Variablen Herzfrequenz (HR) und Mittlerer-Arterieller-Druck (MAD) (Abbildung 7), die Kohlendioxidproduktion (VCO_2) (Abbildung 8), das

Elektrolyt Calcium (Ca^{2+}) (Abbildung 11), sowie die metabolischen Variablen pH-Wert, Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) und Basenüberschuss (BE) (Abbildung 12) blieben unabhängig von Levosimendan- oder Glibenclamidgabe stabil.

Statistik

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse und Darstellung der Signifikanzen ist in den Tabellen 1.1. und bis 1.2. zusammengefasst sowie in den Abbildungen 4 bis 12 grafisch dargestellt.

Abbildungen und Tabellen

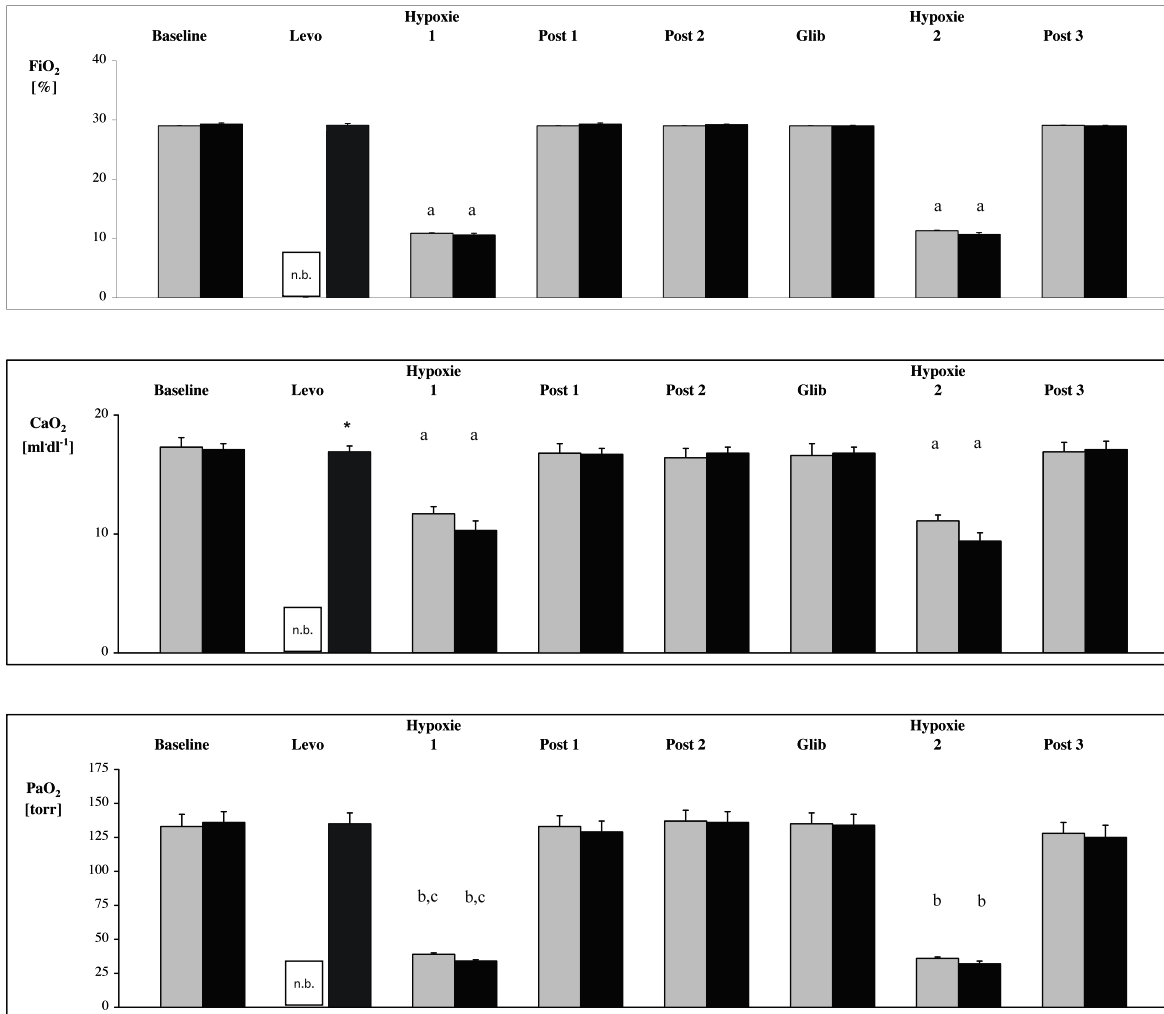


Abbildung 4: Darstellung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_{iO_2}), des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2). Normoxie bei $F_{iO_2} \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_{iO_2} \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe, „c“ signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während Hypoxie 1 oder Hypoxie 2. „*“ signifikanter Effekt nach Levosimendangabe.

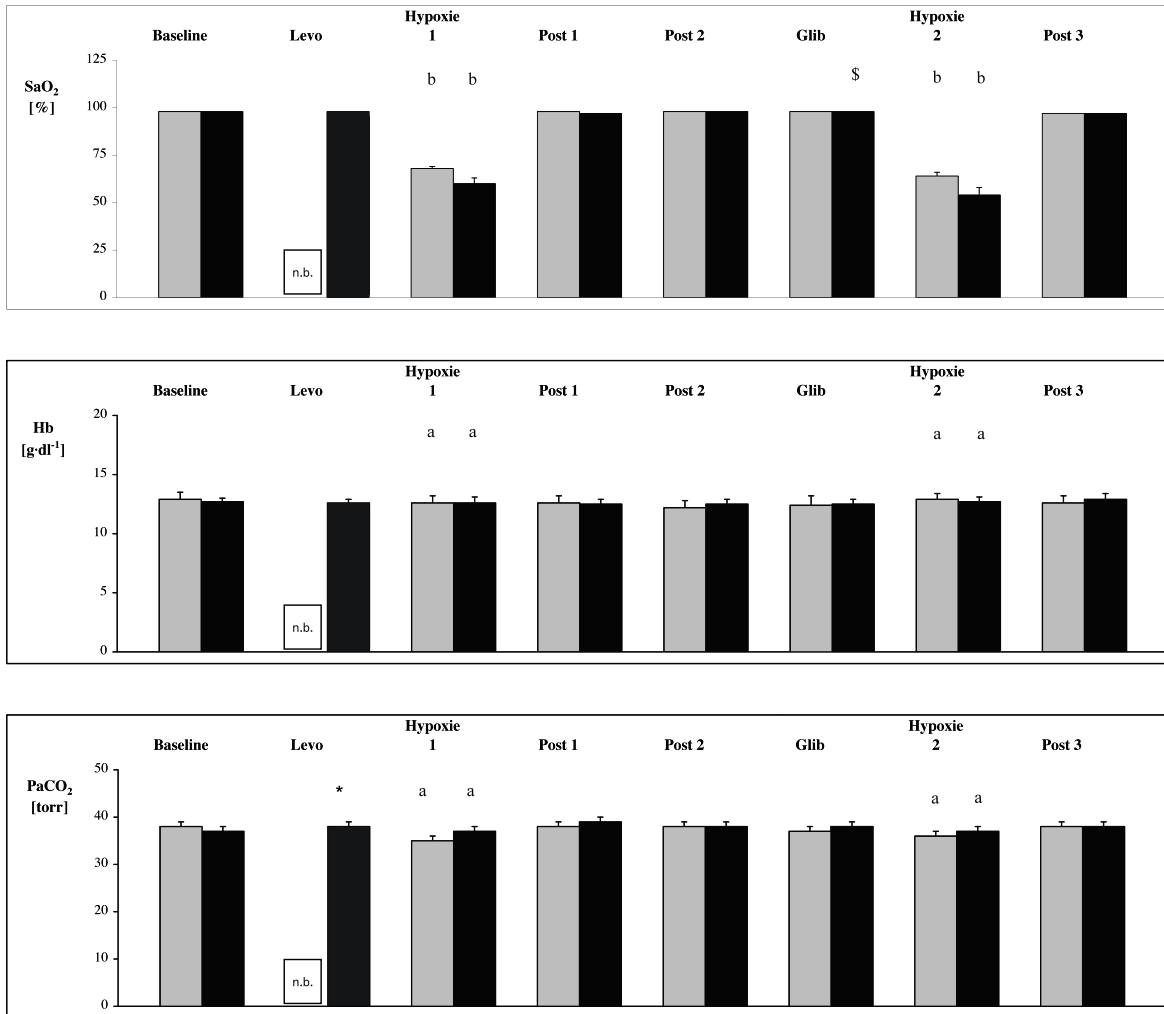


Abbildung 5: Darstellung der Sauerstoffsättigung (SaO₂), der Hämoglobinkonzentration (Hb) und des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO₂). Normoxie bei F_iO₂ ~ 29 ± 1 Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei F_iO₂ ~ 11 ± 1 Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 (n = 6) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 (n = 6) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei P < 0,05. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe. „*“ signifikanter Effekt nach Levosimendangabe, „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

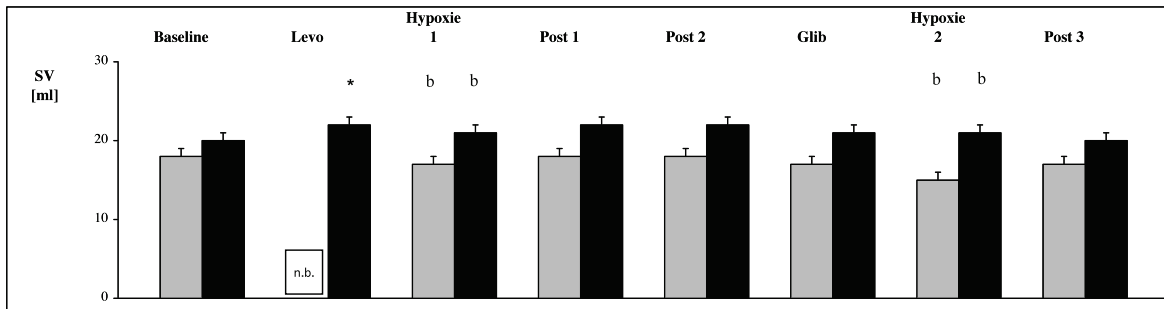
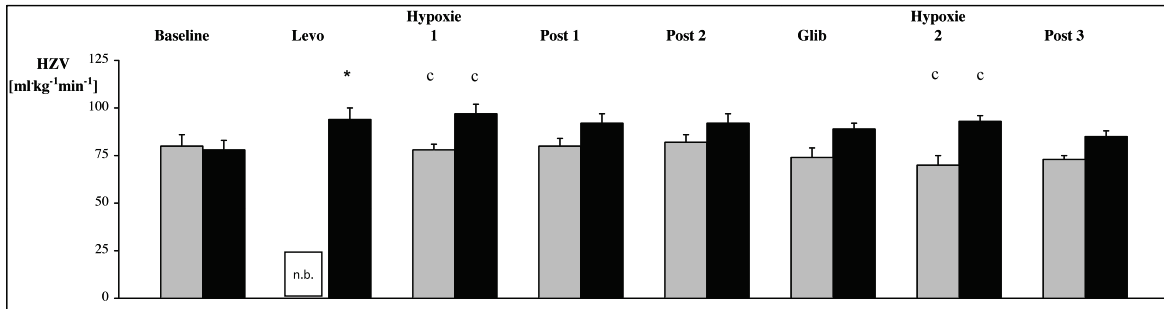
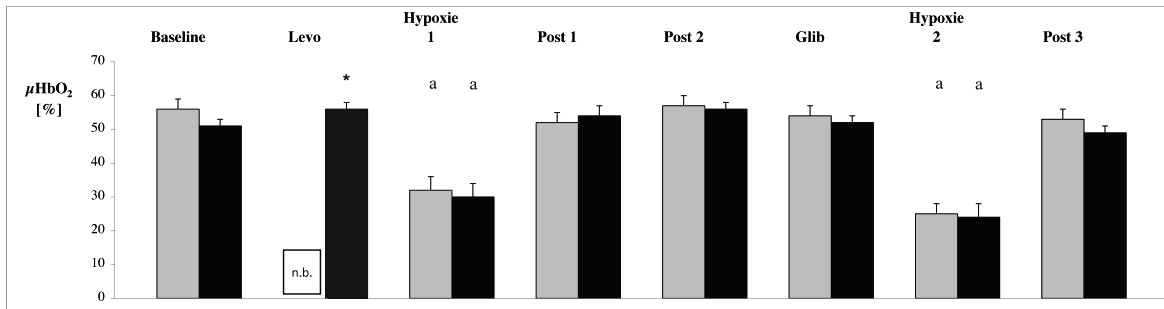


Abbildung 6: Darstellung der mikrovaskulären Hämoglobinoxxygenierung der Magenschleimhaut (μHbO_2), des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und des Schlagvolumens (SV). Normoxie bei $F_{\text{I}\text{O}_2} \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_{\text{I}\text{O}_2} \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe, „c“ signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während Hypoxie 1 oder Hypoxie 2. „*“ signifikanter Effekt nach Levosimendangabe.

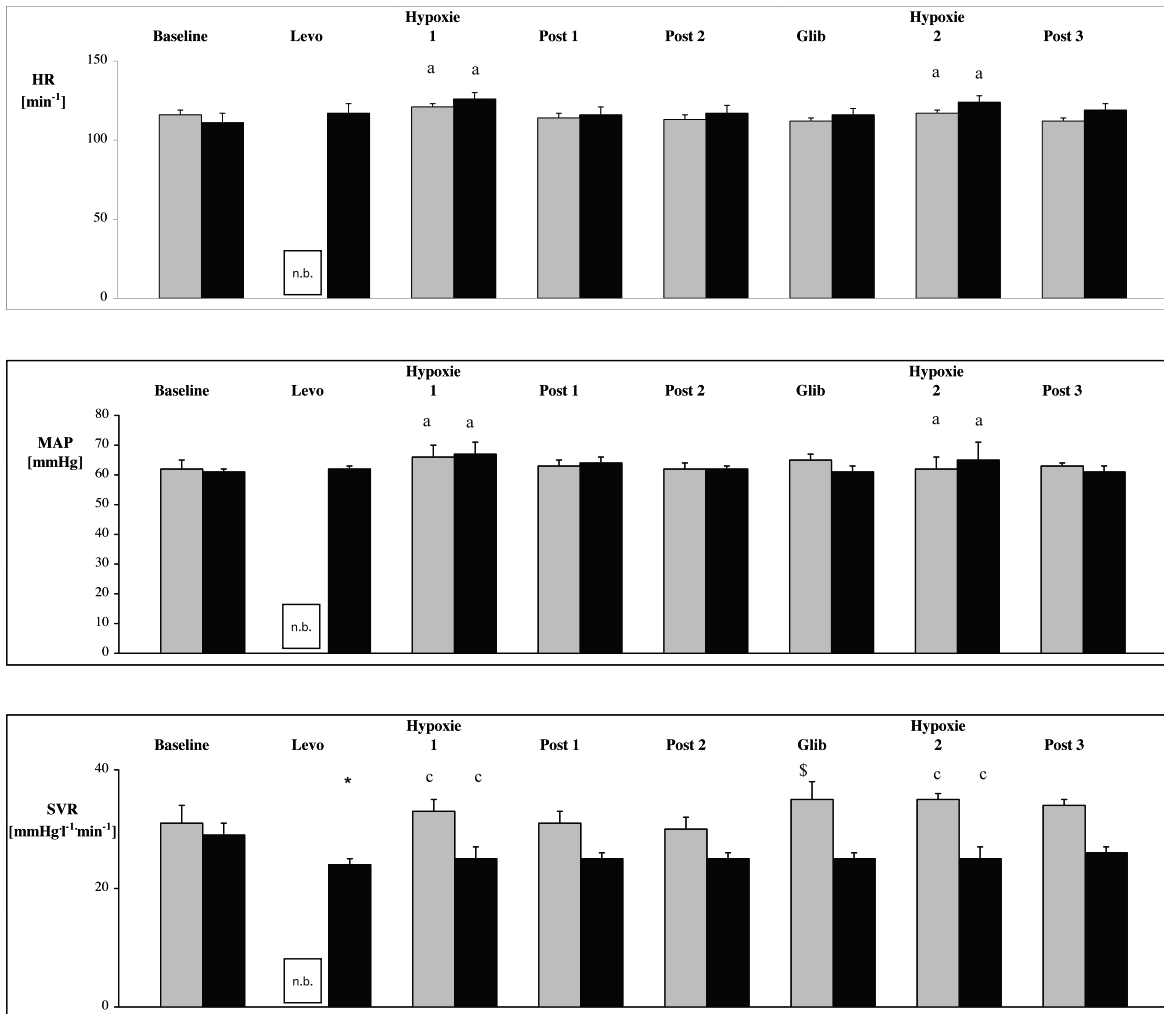


Abbildung 7: Darstellung der Herzfrequenz (HR), des Mittlere-Arteriellen-Drucks (MAD) und des systemischen Widerstandes (SVR). Normoxie bei $F_{iO_2} \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_{iO_2} \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „c“ signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während Hypoxie 1 oder Hypoxie 2. „*“ signifikanter Effekt nach Levosimendangabe, „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

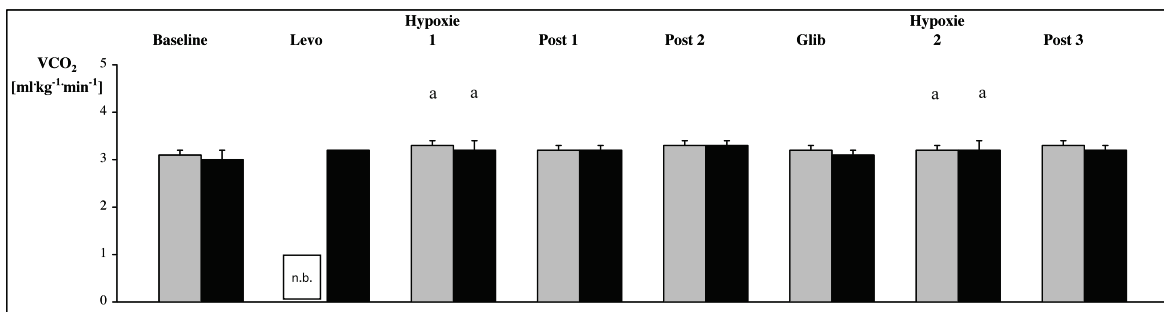
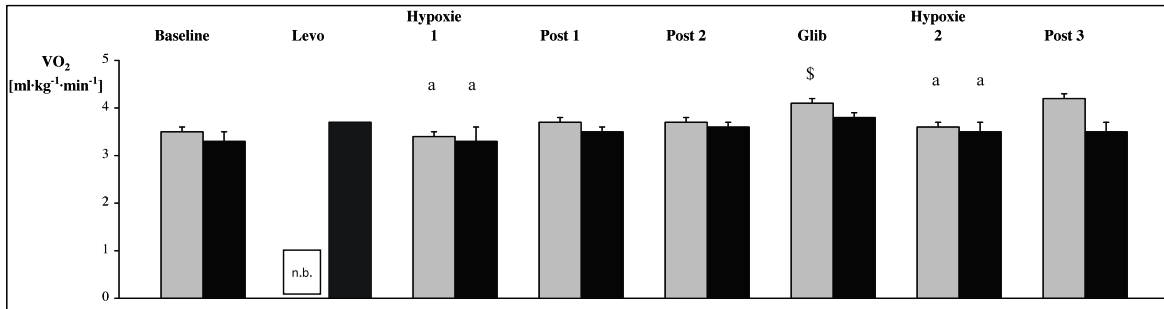
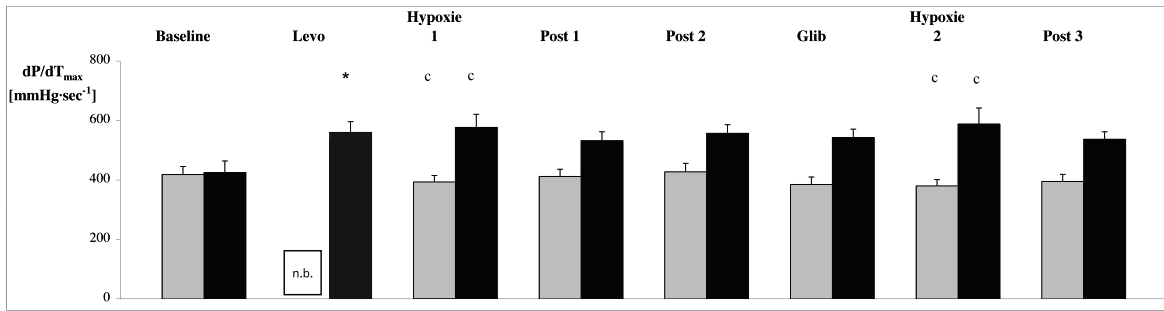


Abbildung 8: Darstellung des Inotropie Markers (dP/dt_{max}), des Sauerstoffverbrauchs (VO_2) und der Kohlendioxidproduktion (VCO_2). Normoxie bei $F_iO_2 \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_iO_2 \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „c“ signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während Hypoxie 1 oder Hypoxie 2. „*“ signifikanter Effekt nach Levosimendangabe, „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

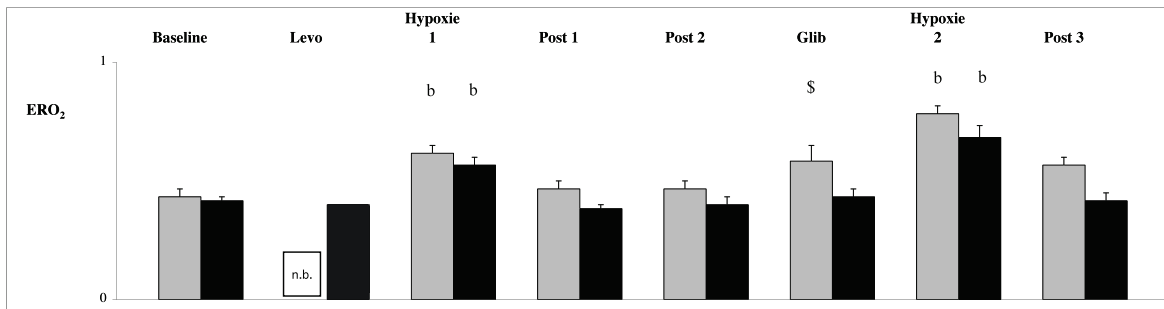


Abbildung 9: Darstellung der systemischen Sauerstoffextraktion (ERO_2). Normoxie bei $F_{iO_2} \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_{iO_2} \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe. „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

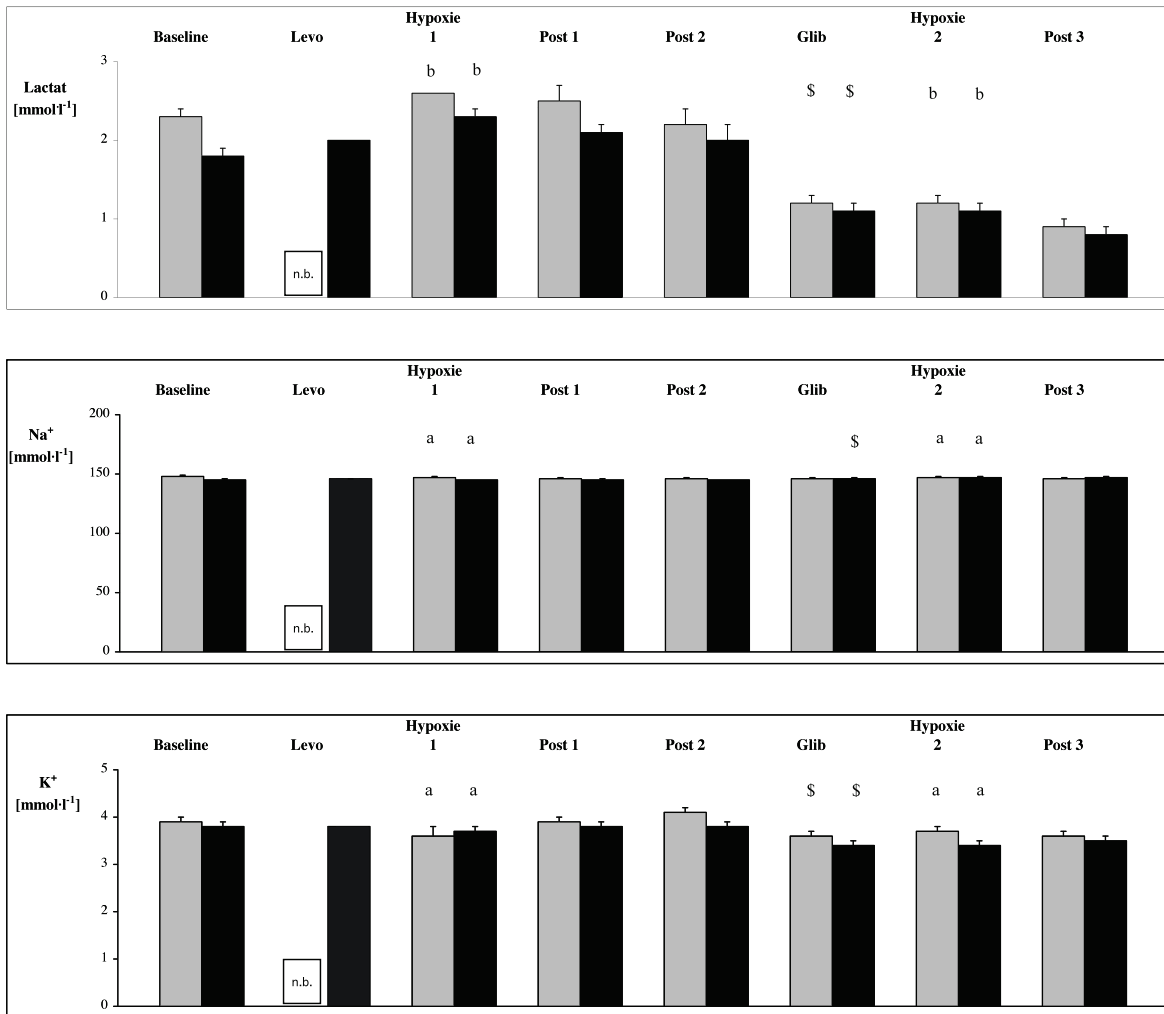


Abbildung 10: Darstellung der Lactatkonzentration und der Elektrolyte Natrium (Na⁺) und Kalium (K⁺). Normoxie bei F₁O₂ ~ 29 ± 1 Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei F₁O₂ ~ 11 ± 1 Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 (n = 6) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 (n = 6) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei P < 0,05. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe. „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

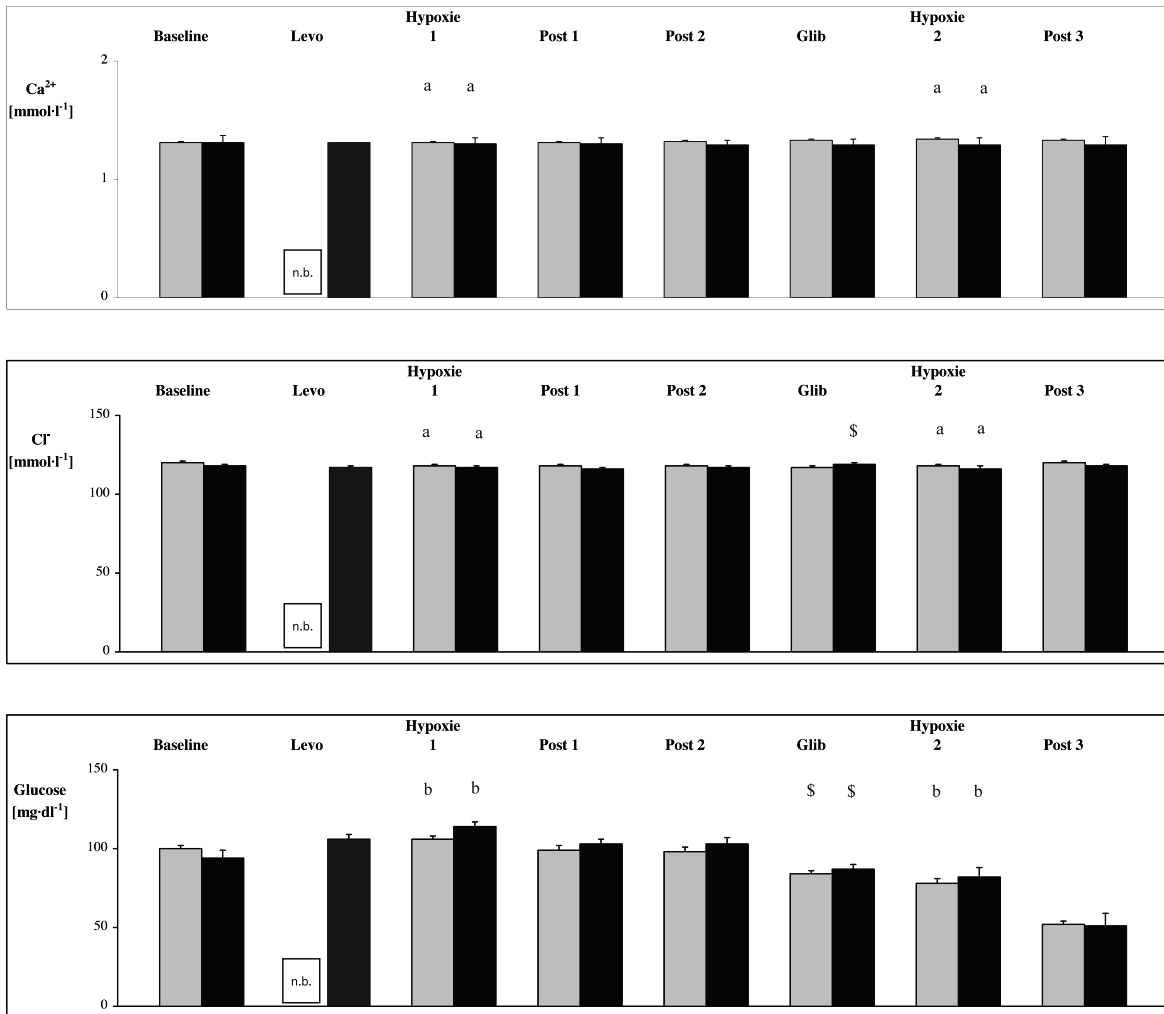


Abbildung 11: Darstellung der Elektrolyte Calcium (Ca²⁺) und Chlorid (Cl⁻) und der Glucosekonzentration. Normoxie bei F_iO₂ ~ 29 ± 1 Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei F_iO₂ ~ 11 ± 1 Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 (n = 6) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 (n = 6) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei P < 0,05. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe. „\$“ signifikanter Effekt nach Glibenclamidgabe.

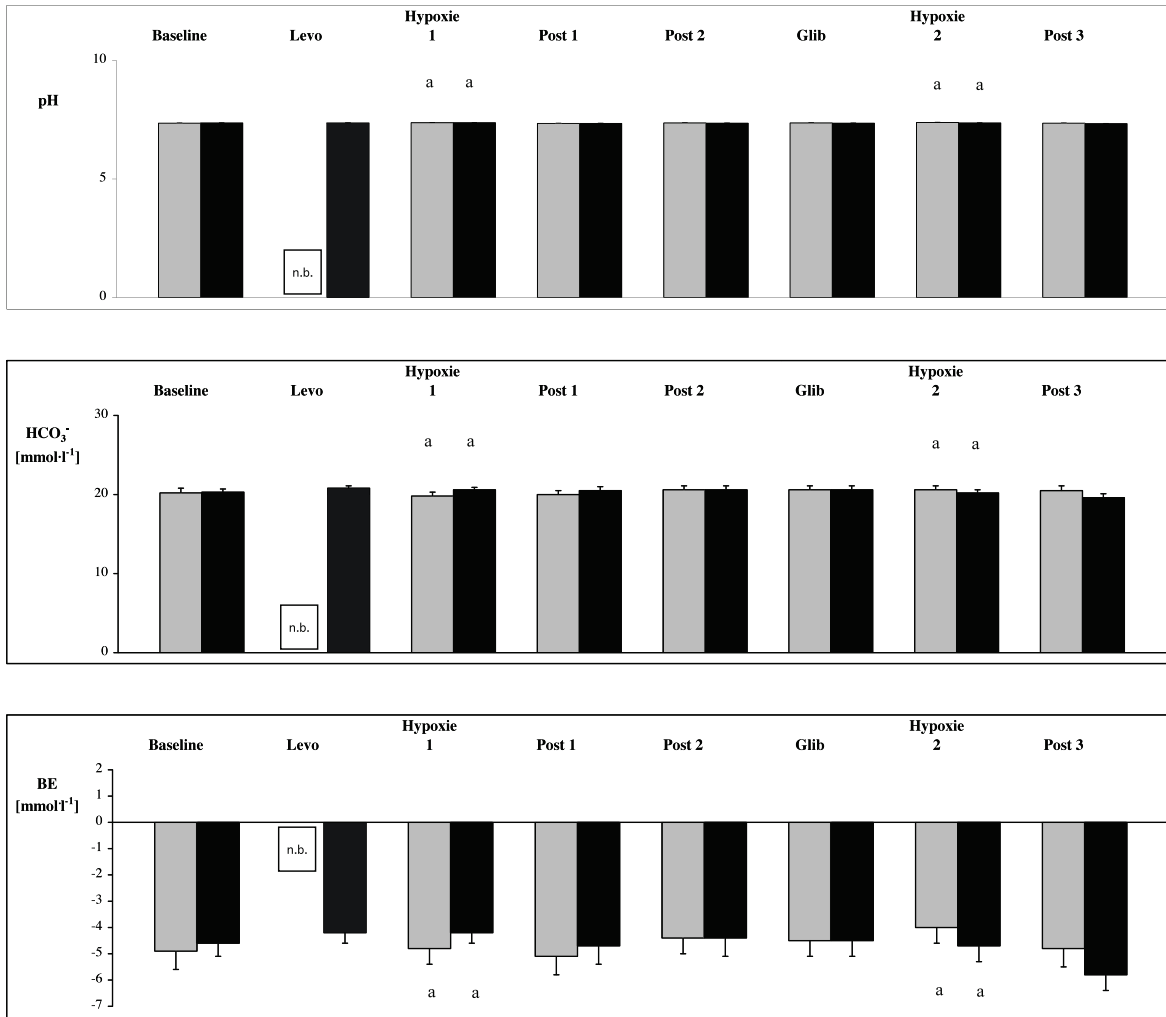


Abbildung 12: Darstellung des pH-Werts (pH), der Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) und des Basenüberschusses (BE). Normoxie bei $F_{\text{I}}\text{O}_2 \sim 29 \pm 1$ Vol% während „Baseline“, „Levo“ (= Levosimendangabe), „Post 1“, „Post 2“, „Glib“ (= Glibenclamidgabe) und „Post 3“. Hypoxie bei $F_{\text{I}}\text{O}_2 \sim 11 \pm 1$ Vol% während „Hypoxie 1“ und „Hypoxie 2“. Gruppe 1 ($n = 6$) mit hellem Balken dargestellt. Gruppe 2 ($n = 6$) mit dunklem Balken dargestellt. Levosimendan wurde in Gruppe 1 nicht gegeben und in der Abbildung unter „Levo“ gekennzeichnet mit „n.b.“ (nicht bestimmt). „Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen.

Variable	Versuchsgruppe		Levo	Hypoxie 1		Post 1		Post 2		Glib		Hypoxie 2		Post 3
	Gruppe I	Gruppe II		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	
μHbO_2 , %	56 ± 3	(n.b.)		52 ± 4	57 ± 3	54 ± 3	57 ± 3	54 ± 3	54 ± 3	25 ± 3	25 ± 3	53 ± 3	53 ± 3	
HZV, $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	51 ± 2	58 ± 2		50 ± 4	56 ± 2	52 ± 3	56 ± 2	52 ± 3	56 ± 2	24 ± 4	24 ± 4	49 ± 2	49 ± 2	
SV, ml	80 ± 6	(n.b.)		78 ± 3	82 ± 4	80 ± 4	82 ± 4	74 ± 5	80 ± 4	70 ± 5	70 ± 5	73 ± 2	73 ± 2	
HR, min^{-1}	78 ± 5	84 ± 6		97 ± 5	92 ± 5	92 ± 5	92 ± 5	89 ± 3	92 ± 5	93 ± 3	93 ± 3	85 ± 3	85 ± 3	
MAP, mmHg	18 ± 1	(n.b.)		17 ± 1	18 ± 1	18 ± 1	18 ± 1	17 ± 1	18 ± 1	15 ± 1	15 ± 1	17 ± 1	17 ± 1	
dP/dt _{max} , mmHg sec^{-1}	20 ± 1	22 ± 1		21 ± 1	22 ± 1	22 ± 1	22 ± 1	21 ± 1	22 ± 1	21 ± 1	21 ± 1	20 ± 1	20 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	116 ± 3	(n.b.)		121 ± 2	113 ± 3	114 ± 3	113 ± 3	112 ± 2	113 ± 3	112 ± 2	112 ± 2	112 ± 2	112 ± 2	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	111 ± 6	117 ± 6		126 ± 4	117 ± 5	115 ± 5	117 ± 5	115 ± 4	117 ± 5	124 ± 4	124 ± 4	119 ± 4	119 ± 4	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	62 ± 3	(n.b.)		66 ± 4	62 ± 2	63 ± 2	62 ± 2	65 ± 2	62 ± 2	62 ± 4	62 ± 4	63 ± 1	63 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	61 ± 1	62 ± 1		67 ± 4	62 ± 1	64 ± 2	62 ± 1	61 ± 2	62 ± 1	65 ± 6	65 ± 6	61 ± 1	61 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	31 ± 3	(n.b.)		33 ± 2	30 ± 2	31 ± 2	30 ± 2	35 ± 3	30 ± 2	35 ± 1	35 ± 1	34 ± 1	34 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	29 ± 2	24 ± 1		25 ± 2	25 ± 1	25 ± 1	25 ± 1	25 ± 1	25 ± 1	25 ± 2	25 ± 2	26 ± 1	26 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	418 ± 27	(n.b.)		393 ± 22	412 ± 24	412 ± 24	427 ± 29	385 ± 25	427 ± 29	380 ± 21	380 ± 21	395 ± 24	395 ± 24	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	425 ± 39	560 ± 36		577 ± 44	567 ± 29	532 ± 30	567 ± 29	543 ± 28	567 ± 29	588 ± 54	588 ± 54	537 ± 25	537 ± 25	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	3,5 ± 0,1	(n.b.)		3,4 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,7 ± 0,1	4,1 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,6 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	3,3 ± 0,2	3,7 ± 0,2		3,3 ± 0,3	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,8 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	3,1 ± 0,1	(n.b.)		3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,3 ± 0,1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,2		3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,2 ± 0,1	

Tabelle 1.1.: Hypoxiemodell. Beatmungs-, Säure-Basen-abhängige Variablen und Lactatkonzentration.

Variable	Versuchsgruppe		Levo	Hypoxie 1		Post 1		Post 2		Glib		Hypoxie 2		Post 3
	Gruppe I	Gruppe II		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	
FiO ₂ , %	29,0 ± 0,0	(n.b.)		10,9 ± 0,1	29,0 ± 0,0	29,0 ± 0,0	29,0 ± 0,0	29,0 ± 0,0	29,0 ± 0,0	11,3 ± 0,1	11,3 ± 0,1	29,1 ± 0,0	29,1 ± 0,0	
CaO ₂ , ml dl^{-1}	29,3 ± 0,2	29,1 ± 0,3		10,6 ± 0,3	29,3 ± 0,2	29,3 ± 0,2	29,2 ± 0,1	29,0 ± 0,1	29,0 ± 0,1	10,7 ± 0,3	10,7 ± 0,3	29,0 ± 0,1	29,0 ± 0,1	
PaO ₂ , mmHg	17,3 ± 0,8	(n.b.)		11,7 ± 0,6	16,8 ± 0,8	16,8 ± 0,8	16,4 ± 0,8	16,6 ± 1,0	16,6 ± 1,0	11,1 ± 0,5	11,1 ± 0,5	16,9 ± 0,8	16,9 ± 0,8	
SaO ₂ , %	17,1 ± 0,5	16,9 ± 0,5		10,3 ± 0,8	16,7 ± 0,5	16,7 ± 0,5	16,8 ± 0,5	16,8 ± 0,5	16,8 ± 0,5	9,4 ± 0,7	9,4 ± 0,7	17,1 ± 0,7	17,1 ± 0,7	
PaCO ₂ , mmHg	133 ± 9	(n.b.)		39 ± 1	133 ± 8	133 ± 8	137 ± 8	135 ± 8	135 ± 8	36 ± 1	36 ± 1	128 ± 8	128 ± 8	
pH	136 ± 8	135 ± 8		34 ± 1	129 ± 8	129 ± 8	136 ± 8	134 ± 8	134 ± 8	32 ± 2	32 ± 2	125 ± 9	125 ± 9	
HCO ₃ ⁻ , mmol l^{-1}	98 ± 0	(n.b.)		68 ± 1	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	64 ± 2	64 ± 2	97 ± 0	97 ± 0	
Glucose, mg dl	98 ± 0	98 ± 0		60 ± 3	97 ± 0	97 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	98 ± 0	54 ± 4	54 ± 4	97 ± 0	97 ± 0	
Lactat, mmol l^{-1}	38 ± 1	(n.b.)		35 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	36 ± 1	36 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	37 ± 1	38 ± 1		37 ± 1	39 ± 1	39 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	37 ± 1	37 ± 1	38 ± 1	38 ± 1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	7,35 ± 0,01	(n.b.)		7,37 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,38 ± 0,01	7,38 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,35 ± 0,01	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	7,36 ± 0,01	7,36 ± 0,01		7,37 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,34 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,35 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,36 ± 0,01	7,33 ± 0,01	7,33 ± 0,01	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	20,2 ± 0,6	(n.b.)		19,8 ± 0,5	20,0 ± 0,5	20,0 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,5 ± 0,6	20,5 ± 0,6	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	20,3 ± 0,4	20,8 ± 0,3		20,6 ± 0,3	20,5 ± 0,5	20,5 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,6 ± 0,5	20,2 ± 0,4	20,2 ± 0,4	19,6 ± 0,5	19,6 ± 0,5	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	2,3 ± 0,1	(n.b.)		2,6 ± 0,0	2,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1		2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	100 ± 2	(n.b.)		106 ± 2	99 ± 3	99 ± 3	98 ± 3	84 ± 2	84 ± 2	78 ± 3	78 ± 3	52 ± 2	52 ± 2	
VO ₂ , $\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	94 ± 5	106 ± 3		114 ± 3	103 ± 3	103 ± 3	103 ± 4	87 ± 3	87 ± 3	82 ± 6	82 ± 6	51 ± 8	51 ± 8	

Tabelle 1.2.: Mikro- und makrozyklatorische Variablen.

Tabelle 1.1. und 1.2.: Darstellung der Variablen für Gruppe 1 und 2. Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert (\bar{x}) und Standardfehler des Mittelwertes (SEM) für $n = 6$ Tiere pro Versuchsgruppe.

„Post 1“ und „Post 2“ sind Messpunkte bei 30 Minuten und 60 Minuten nach „Hypoxie 1“. „Post 3“ ist ein Messpunkt 30 Minuten nach „Hypoxie 2“. Statistische Signifikanzen bei $P < 0,05$. „a“ kein Unterschied zwischen den Hypoxiegruppen, „b“ signifikanter Unterschied zwischen Hypoxie 1 und Hypoxie 2 innerhalb einer Gruppe, „c“ signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen während Hypoxie 1 oder Hypoxie 2. „*“ signifikanter Effekt durch Levosimendangabe, „\$“ signifikanter Effekt durch Glibenclamidgabe.

Variablen Tabelle 1.1.: Inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2), arterieller Sauerstoffgehalt (CaO_2), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), Sauerstoffsättigung (SaO_2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$), pH-Wert (pH), Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-), Lactatkonzentration (Lactat) und Glucosekonzentration.

Variablen Tabelle 1.2.: Mikrovaskuläre Hämoglobinoxygenierung der Magenschleimhaut (μHbO_2), Herz-Zeit-Volumen (HZV), Schlagvolumen (SV), Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Druck (MAD), systemischer Widerstand (SVR) und Inotropie Marker (dp/dt_{max}), Sauerstoffverbrauch (VO_2), Kohlendioxidproduktion (VCO_2)

Diskussion

Methodenkritik

Bei der Deutung der Versuchsergebnisse sollen zunächst die experimentellen Rahmenbedingungen einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Die Wahl der experimentellen Rahmenbedingungen sollte geeignet sein, sekundäre Einflüsse auf die systemischen und regionalen Kreislaufvariablen zu minimieren und weitgehend identische Kontrollbedingungen in aufeinander folgenden Versuchen zu gewährleisten. Vom Zeitgang abhängige Einflüsse auf die Versuchsergebnisse sollten dabei durch Randomisierung der Versuchstiere und Zuordnung zu den Versuchsgruppen gleichmäßig auf die beiden Studiengruppen verteilt werden.

Die Versuche wurden in einem schallgedämpften, abgedunkelten Raum unter Grundumsatzbedingungen [63] durchgeführt. Durch regelmäßiges Training waren die Hunde an die Versuche und die Experimentatoren gewöhnt, sodass sie vor Einleitung der Narkose ruhig und angstfrei in Seitenlage auf dem Versuchstisch lagen. Die Gabe von Propofol garantierte eine atraumatische, sichere Intubation. Die weitere Instrumentierung der narkotisierten Tiere lief problemlos ab. Durch den Narkosedampf Sevofluran wurde eine kontinuierliche Anästhesie der Tiere gewährleistet. Das Muskelrelaxans Rocuronium verhinderte dabei eine Beeinflussung der Messergebnisse durch unwillkürliche Muskelkontraktionen während der Anästhesie. Die Körpertemperatur der Tiere wurde kontinuierlich gemessen und mittels Thermodecken konstant gehalten, um kardiovaskuläre oder metabolische Einflüsse durch Hypothermie zu vermeiden. Durch Verwendung chronisch instrumentierter Hunde waren akute chirurgische Interventionen an den Tieren nicht notwendig. Somit blieb eine endokrine Stressreaktion auf derartige

Eingriffe aus. Auf zusätzliche Analgetika, außer der genannten Sedierung mittels Sevofluran (plus Rocuronium), konnte verzichtet werden [64].

Um den Einfluss der verabreichten Medikamente zwischen den Versuchsgruppen zu minimieren, wurden die jeweiligen Versuche an ein und demselben Tier in randomisierter Reihenfolge durchgeführt, wobei mindestens 14 Tage zwischen aufeinander folgenden Experimenten lagen. Auf Basis der Halbwertszeit für Levosimendan (ca. 80 Stunden) [65] und Glibenclamid (ca. 20 – 40 Stunden) [66], konnten somit pharmakologische Kumulations- und Interaktionseffekte verhindert werden.

Zwischen den jeweils zwei Hypoxiephasen einer Versuchsgruppe wurde eine 60-minütige Normoxiephase initiiert, welche eine vollständige Erholung der gemessenen Variablen auf die Ausgangswerte ermöglichte. Zusätzlich führten wir vor den eigentlichen Experimenten Vorversuche ohne Gabe von Glibenclamid oder Levosimendan durch, um zu überprüfen, ob die erste Hypoxie einen Einfluss auf die gemessenen Variablen während der zweiten Hypoxie hat. Es konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bei der Verwendung des Propofol zur Einleitung der Narkose war durch Vorversuche bestimmt worden, dass die Wirkung der Initialdosis längstens 15 Minuten anhält und somit kein kumulativer Effekt auf die weitere Medikamentengabe bestand.

Die experimentell erzeugte Hypoxie sollte die regionale Oxygenierung der Magenschleimhaut verändern und ein möglicher Effekt durch ein spektrophotometrisches Messverfahren verifizierbar sein.

Bei den vorliegenden Untersuchungen verwendeten wir ein moderates Modell künstlich erzeugter Hypoxie, das sich an bereits etablierten Hypoxiemodellen aus

anderen Studien orientierte [67] [68]. Bei tierexperimentellen Studien wird oft eine signifikante Erhöhung des Hämoglobins infolge kardiovaskulären Stresses festgestellt, die durch Autotransfusion von in der Milz gespeicherten Erythrozyten entsteht [69] [70]. Der unveränderte Hämoglobinwert in unserer Studie weist darauf hin, dass dieser Störfaktor bei den Tieren unter der beschriebenen Sedierung und den moderaten Hypoxiebedingungen keinen Einfluss hatte.

Da die experimentell erzeugte Hypoxie über eine Verringerung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ($F_{iO_2} \sim 0.11$) erreicht wurde, war eine schnelle Einstellung und stabile Aufrechthaltung der vorgegebenen Bedingungen möglich. Die resultierende Hypoxämie wurde anhand des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO_2) nachgewiesen. Sie war für beide Versuchsgruppen bei den entsprechenden Interventionen vergleichbar. Signifikante inter- oder intragruppenspezifische Unterschiede bestanden nicht.

Die Bestimmung der Magenschleimhautoxygenierung erfolgte durch kontinuierliche Messung mit dem Erlangen-Mikrolichtleiter-Photometer (EMPHO II), einer sowohl *in vivo* als auch *in vitro* validierten Methode [71] [72]. Die Spektrophotometrie ermöglicht eine direkte Messung der mikrovaskulären Hämoglobin-Sauerstoff-Sättigung entsprechend der mikrozirkulatorischen Sauerstoffverfügbarkeit [73]. Außerdem gibt sie bereits klinisch asymptotische Erniedrigungen der Gewebeoxygenierung verlässlich wieder [74]. Sie korreliert in hohem Maße mit dem Ausmaß und der Schwere eines Gewebeschadens der Magenschleimhaut [17]. Das Verfahren registriert vornehmlich die kapillare Hämoglobinoxygenierung der Mukosawand, ohne dass hierbei außerhalb dieser Struktur liegende Gefäße oder Gewebe einen Einfluss auf die Messwerte haben [75]. Eine mögliche Ischämie der Magenschleimhaut wird durch das EMPHO II mit ähnlicher Genauigkeit wie durch ein Laser-Flowmeter [76], intravitale Mikroskopie

[77] oder H₂-Gas-Clearance [78] registriert. Das Messgerät wurde atraumatisch oro-oesophageal in den Magen eingeführt, entsprechend den oben angegebenen experimentellen Rahmenbedingungen, welche in früheren Studien bereits etabliert worden waren [7] [79]. Während der Experimente wurde die korrekte Lage der Sonde im Hundemagen fortlaufend überwacht. Eine Evaluation der Signalqualität erfolgte, indem die grafisch dargestellten Werte mit errechneten Idealwerten verglichen wurden (Abbildung 2) [80].

Der Magen gilt als repräsentativ für die mikrozirkulatorische Oxygenierung des oberen Gastrointestinaltrakts [81]. Die gemessenen μHbO_2 -Werte unter Grundumsatzbedingungen in der *Steady State* Phase während der Versuchsreihen befinden sich in Übereinstimmung mit den Werten aus bereits früher durchgeführten Studien an chronisch instrumentierten Schweinen [82] [83] und Hunden [84] [85].

Die Substanz Levosimendan sollte in der in den Versuchsreihen verwendeten Dosierung einen messbaren Effekt auf die systemische Hämodynamik haben. Ebenso sollte die Substanz Glibenclamid in einer Dosis gegeben werden, die bei den Versuchstieren eine K^+_{ATP} -Kanal-Blockade hervorruft und somit dem erwarteten Effekt von Levosimendan entgegenwirken kann.

Die von uns eingesetzte Levosimendan-Dosis von 0,25 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ mit einer Loading-Dose von 20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ liegt hierbei im Bereich zwischen 0,2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ in einer Studie an 15 septischen Patienten [86] und 3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ in einer Studie an chronisch instrumentierten Hunden [87]. In beiden Studien wurden positive Effekte auf den regionalen Blutfluss im Intestinum festgestellt.

Die von uns in Gruppe 2 verwendete Dosis an Glibenclamid betrug 0,2 mg/kgKG als Bolusgabe. In früheren Studien wurden Dosen von 0,06 mg/kgKG bis 0,45

mg/kgKG bei Hunden verwendet [88-91]. Somit liegt die von uns applizierte Dosis in einem Bereich, bei dem ein Effekt von Glibenclamid auf K^+_{ATP} -Kanäle bereits bekannt ist.

Die DeltatracII[®]-Messwerte des VO_2 und VCO_2 während der Inhalationsanästhesie wurden korrigiert, weil das Gerät die volatilen Anästhetika nicht erkennt und somit ein Verdünnungseffekt entsteht [92].

Da die oben beschriebenen Kriterien für experimentelle Rahmenbedingungen während der gesamten Versuchsdauer erfüllt waren, sind Veränderungen in den beobachteten Variablen den Versuchsinterventionen zuzuordnen.

Ergebniskritik

Mit Blick auf die eingangs gestellten Fragen liefern die eigenen Versuche zwei wesentliche Ergebnisse:

1. Die systemische Gabe von Levosimendan vor einer kontrollierten Hypoxiephase bei chronisch instrumentierten Hunden führt zu keiner Steigerung der Magenschleimhautoxygenierung. Diese bleibt im Vergleich mit einer unbehandelten Hypoxie stabil. Es zeigen sich jedoch positive Effekte auf die systemische Hämodynamik und den Metabolismus.
2. Durch die Gabe von Glibenclamid wurden die regionalen vasodilatatorischen Effekte von Levosimendan nicht vollständig blockiert. Neben K^+_{ATP} -Kanälen

scheinen auch andere Mechanismen an der durch Levosimendan ausgelösten Vasodilatation beteiligt zu sein.

Bei den durchgeführten Experimenten wurden zwei Hypoxiephasen pro Versuchsgruppe induziert. Bei Versuchsgruppe 1 wurde vor der ersten Hypoxie auf eine Levosimendangabe verzichtet, wohingegen bei Versuchsgruppe 2 Levosimendan appliziert wurde. Durch den Vergleich beider Gruppen konnte der Effekt einer Vorbehandlung mit Levosimendan untersucht werden.

Vor der zweiten Hypoxie wurde in beiden Versuchsgruppen Glibenclamid hinzugegeben. Durch den Vergleich zwischen der Hypoxiephase unter alleiniger Gabe von Glibenclamid (Gruppe 1) und der Hypoxie mit Glibenclamid und Levosimendanvorbehandlung, sollte der Einfluss von K^+_{ATP} -Kanälen geklärt werden. Aus anderen Studien ist bekannt, dass Glibenclamid Glib-sensitive K^+_{ATP} -Kanäle blockiert [88] [89].

Die Gabe von Levosimendan während einer akuten Hypoxie könnte eine Möglichkeit sein, um das kardiozirkulatorische System zu unterstützen [93]. Die Effekte auf die hämodynamischen Variablen waren in einer anderen Studie unter Normoxie unabhängig von den metabolischen Effekten, die durch Levosimendan ausgelöst wurden [7].

Die Vorbehandlung mit Levosimendan steigerte das HZV sowohl unter Normoxie als auch während der Hypoxiephasen. Gleichzeitig zeigte sich dabei keine signifikante Änderung systemischen Sauerstoffverbrauchs. VO_2 unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen und blieb sowohl unter Normoxie wie auch unter Hypoxie in Versuchsgruppe 2 konstant. Der Umstand, dass der systemische Sauerstoffverbrauch durch die Verwendung des Ca^{2+} -Sensitizers Levosimendan

nicht nachteilig beeinflusst wurde, konnte mittlerweile durch verschiedene Arbeitsgruppen bestätigt werden [94] [95] [96].

Die positiv inotropen und hämodynamisch optimierenden Effekte von Levosimendan [97] [98] waren in unseren Versuchen auch während der Hypoxiephasen vorhanden. Dies spricht dafür, dass mögliche andere durch Hypoxie gesteuerte Faktoren, wie zum Beispiel eine veränderte Pharmakodynamik [99], keinen Einfluss hierauf hatten. Die wesentlichen Variablen, wie pH-Wert, arterieller Kalium- und Calciumgehalt, wurden durch die Gabe von Levosimendan nicht signifikant verändert. Temperatur und arterieller Kohlendioxidpartialdruck wurden kontinuierlich überprüft und entsprechend den experimentellen Rahmenbedingungen konstant gehalten. Diese Variablen, welche an der Modulation des Gefäßmuskeltonus beteiligt sind, blieben demnach annähernd gleich. Das unterstützt die Annahme, dass die kardiovaskuläre Reaktion direkt durch die Substanz hervorgerufen wurde und nicht durch Effekte auf oben genannte homöostatische Faktoren [93].

Möglicherweise trägt zusätzlich die Funktion von Levosimendan als Phosphodiesterase (PDE) Inhibitor zur Steigerung des HZV bei, da entsprechende Studien bei anderen PDE-III Inhibitoren zu diesem Ergebnis gelangen [13].

Der positiv inotrope Effekt von Levosimendan, war neben der Erhöhung des HZV auch an einem signifikanten Anstieg des Inotropiemarkers dP/dt_{max} zu sehen. „Neben seiner Funktion als Ca^{2+} - *Sensitizer* aktiviert Levosimendan ebenfalls K^+_{ATP} -Kanäle. Physiologischerweise existieren verschiedene K^+_{ATP} -Kanal-Isoformen, die nach ihren Sulfonylharnstoffrezeptoren (SUR; Sulfonyl-Urea-Rezeptor) in pankreatische β -Zellrezeptoren (SUR-1), quergestreifte Skelett- und Herzmuskulatur assoziierte Rezeptoren (SUR-2A) und glatte Gefäßmuskulatur

assoziierte Rezeptoren (SUR-2B) klassifiziert werden. Durch intrazelluläre ATP Depletion, zum Beispiel während einer Hypoxie, werden in der Gefäßmuskulatur die K_{ATP}^+ -Kanäle aktiviert und führen über eine Hyperpolarisation der Gefäßmuskelzellen zu einer Vasorelaxation [6]. Dieser Mechanismus kommt bei verschiedenen pathophysiologischen Vorgängen in unterschiedlicher Stärke zum Tragen, unter anderem beim septischen Schock [6] [39]. Folglich bleibt die Frage des Nutzens von additiver Levosimendanangabe stets abhängig von dem zuvor bestandenen individuellen Aktivierungsgrad der Gefäßmuskulatur und dem Aktivierungsgrad der K_{ATP}^+ -Kanäle“ [93].

Die Möglichkeit der Blockade dieser Kanäle durch Glibenclamid (Glyburide) oder ähnliche Sulfonylharnstoffe ist etabliert. In früheren Studien wurde bereits nachgewiesen, dass die Substanz die verschiedenen Isoformen des Sulfonylharnstoff-Rezeptors, nämlich SUR-1, SUR-2A und SUR-2B, blockiert [6] [100]. Die Wirkung von Glibenclamid in Gruppe 1 und 2 war durch den signifikanten Abfall der Glucosekonzentration sichtbar (SUR-1 Effekt) [99]. Außerdem erhöhte die Gabe von Glibenclamid signifikant den SVR, vermutlich als Folge einer Blockade der K_{ATP}^+ -Kanäle der Gefäßmuskelzellen. Da die Substanz gleichzeitig eine stark Blutzucker senkende Wirkung hat, sind dem klinischen Einsatz als Vasopressor enge Grenzen gesetzt [93] .

Die Levosimendanapplikation führte zu einer Reduktion des SVR, wahrscheinlich ausgelöst durch eine für Levosimendan typische Vasodilatation [101] [102].

„Die kombinierte Gabe von Levosimendan und Glibenclamid führte im Vergleich zur alleinigen Vorbehandlung mit Glibenclamid zu einem signifikant höheren HZV und dP/dt_{max} während der Hypoxiephasen. Diese Beobachtung deckt sich mit der Annahme, dass auch andere Mechanismen als die Aktivierung von K_{ATP}^+ -Kanälen

für die Wirkung von Levosimendan während der Hypoxie verantwortlich sind“ [93]. Bekannt ist beispielsweise, dass Ca^{2+} -aktivierte Kaliumkanäle (BK_{Ca}^+ -Kanäle) und die Freisetzung von NO aus dem Gefäßendothel diese Reaktion auslösen können [103] [104].

Bezüglich der regionalen Magenschleimhautoxygenierung ergab sich keine Differenz zwischen der Hypoxie mit Vorbehandlung durch Levosimendan und derjenigen ohne. Bei beiden sank die μHbO_2 (Gr. 1, Hypoxie 1: 32 ± 4 % vs. Gr. 2, Hypoxie 1 30 ± 4 %). In einer tierexperimentellen Studie an septischen Schweinen zeigte sich, dass Levosimendan keinen Effekt auf die regionale Splanchnikusregion hatte, jedoch einen positiven Einfluss auf die systemische Hämodynamik [105]. Allerdings wurde bei diesen Versuchen keine Hypoxiephase induziert.

Unter normoxischen Bedingungen führt Levosimendan zu einer gesteigerten Magenschleimhautoxygenierung [7]. Sie wird vermutlich über den Mechanismus einer K_{ATP}^+ -Kanal gesteuerten Vasodilatation hervorgerufen [106] [107] [108]. Dieser Effekt war in Versuchsgruppe 2 (Abbildung 6) zu sehen.

Da nach Beendigung der Hypoxie und Erreichen der Ausgangswerte für den systemischen Sauerstoffverbrauch die regionale Oxygenierung wieder auf den Ausgangswert zurückging, scheint die Hypoxie *per se* maßgebend für die beobachteten Veränderungen der regionalen Oxygenierung zu sein.

Unterschiedliche Studien sowohl an therapierefraktären, septischen Patienten wie auch an septischen Schweinen konnten eine Steigerung der Magenmukosaperfusion durch Levosimendan nachweisen [109] [110] [111]. Hierbei handelte es sich allerdings ausschließlich um normoxische Bedingungen.

Zwei *in vitro* Studien zur Vasorelaxation unter Levosimendan in menschlichen *Aa. thoracicae internae* und in isolierten Koronararterien von Schweinen kamen zu dem Ergebnis, dass spannungsabhängige und Ca^{2+} -aktivierte Kaliumkanäle bei hohen Konzentrationen an Levosimendan (ab 10^{-6} M) für eine Vasodilatation verantwortlich sind [112] [113].

Glibenclamid führte in beiden Versuchsgruppen zu einer Erniedrigung der Lactatkonzentration. Der signifikante Abfall könnte durch die $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$ -Kanal blockierenden Eigenschaften der Substanz entstanden sein. Während der Hypoxie werden die $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$ -Kanäle infolge einsetzender Azidose und pH Abfalls aktiviert. Es kommt zur Vasodilatation, bedingt durch eine Relaxation von Gefäßmuskelzellen [114]. Glibenclamid wirkt dem entgegen. Die Inhibition der $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$ -Kanäle bewirkt eine Senkung des Lactatspiegels [6]. Weil bei unseren Ergebnissen jedoch keine signifikante Änderung des pH-Wertes, des Basenüberschusses und der Bicarbonatkonzentration nachzuweisen war, handelt es sich möglicherweise nicht um einen Effekt hervorgerufen durch unterschiedliche Gewebedurchblutung, sondern eher um einen direkten metabolischen Effekt von Glibenclamid. Denkbar ist zudem eine spezifische Reaktion auf die Hypoxie, da in einer Studie an normoxischen, septischen Patienten Glibenclamid keine Änderung des Lactats erzeugte [115].

In einer Studie an Schafen konnte festgestellt werden, dass bei sehr hohen Levosimendandososen (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ initial über 30 min, gefolgt von 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) ein deutlicher Anstieg des Lactats entsteht [116]. Dies könnte auf einen erhöhten Sauerstoffverbrauch in Kapillarstromgebieten anderer Organe als dem Magen deuten, oder aber eine direkte Reaktion auf die durch Hypotonie induzierte endogene Freisetzung von Epinephrin sein [117]. In einer weiteren Studie wurde

eine Erhöhung des Lactatspiegels nach Gabe von Dobutamin beobachtet [106]. Bei anderen Untersuchungen ergab sich ein Absinken des Lactats bei einer verwendeten Dosierung von 0,2 µg/kgKG/min Levosimendan [102].

Insgesamt bleiben die Ergebnisse diesbezüglich uneinheitlich. Um eine azidotische Stoffwechsellage zukünftig beim Einsatz von Levosimendan zu vermeiden, sollte untersucht werden, ab welcher Dosis die Substanz eine Lactaterhöhung auslöst.

Bezüglich ihrer klinischen Relevanz für die Anästhesiologie und Intensivmedizin zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass eine Vorbehandlung mit dem Ca^{2+} -Sensitizer Levosimendan eine Steigerung der hämodynamischen Variablen während einer akuten Hypoxie herbeiführen kann. Die systemische Sauerstoffversorgung und die Magenschleimhaut-Oxygenierung bleiben hierbei unverändert.

Der Effekt von Levosimendan auf die gastrale Mukosa-Oxygenierung wird zum Teil über die regionale Aktivierung von K_{ATP}^{+} -Kanälen gesteuert. Daneben kommen andere Mechanismen, wie beispielsweise die Wirkung als Phosphodiesterase-Inhibitor, hierfür in Betracht. Diese vorgenannten Eigenschaften sind eine wichtige Voraussetzung, um die Mukosabariere des Gastrointestinaltrakts aufrecht zu erhalten [118] [119]. Falls sich die Ergebnisse unserer Studie auf den klinischen Umgang mit Patienten übertragen ließen, wäre eine Vorbehandlung mit Levosimendan möglicherweise geeignet, um die Hämodynamik und den Metabolismus unter akuter Hypoxie zu optimieren [93]. Wichtig wäre dann vor allem die Klärung der Frage, ob die Magenschleimhautoxygenierung, wie in unseren Versuchen, ebenfalls unbeeinflusst bleibt. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich um eine

tierexperimentelle Studie an gesunden Hunden handelte, kann die Übertragung der Ergebnisse auf den klinischen Umgang mit hypoxischen Patienten nicht abschließend beurteilt werden [120]. In wie weit jedoch diese Effekte am Patienten reproduzierbar sind und ob sie wiederum einen entscheidenden Einfluss auf einen Krankheitsverlauf haben können, müssen weitere Studien zeigen. [121]. Die derzeitigen Forschungsergebnisse sind viel versprechend, beruhen allerdings auf geringen Fallzahlen und eingeschränkter klinischer Übertragbarkeit [122] [123].

Zusammenfassung

Untersuchungen zur Wirkung von Levosimendan auf die Hämodynamik und den Metabolismus unter akuter Hypoxie bei anästhesierten Hunden

Es sollte die Frage beantwortet werden, ob der Ca^{2+} -Sensitizer Levosimendan positive systemische und regionale Effekte auf Hämodynamik, Metabolismus und die Gewebeoxygenierung der Magenschleimhaut unter akuter Hypoxie hat und welche Rolle hierbei ein über K^+_{ATP} -Kanäle vermittelter Mechanismus spielt.

Die Ergebnisse stammen aus insgesamt 2 Versuchsreihen mit jeweils sechs Experimenten an chronisch instrumentierten, narkotisierten Hunden, welche randomisiert untersucht wurden.

Levosimendan steigerte signifikant das Herzzeitvolumen (78 ± 3 auf 97 ± 5 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) unter einer akuten Hypoxie im Vergleich zur Hypoxie ohne Levosimendan-Behandlung. Dabei wurde der systemische Sauerstoffverbrauch (VO_2) nicht erhöht und die regionale Oxygenierung der Magenmukosa blieb unbeeinflusst ($\mu HbO_2 \sim 32 \pm 4$ % versus 30 ± 4 %) im Vergleich zur Hypoxie ohne Levosimendan-Behandlung. Es kam zu keiner Änderung der metabolischen Variablen (pH, BE, Lactat).

Bei der Kombination von Levosimendan mit dem K^+_{ATP} -Kanal Blocker Glibenclamid erhöhte sich das HZV in ähnlichem Maß wie bei alleiniger Levosimendangabe (93 ± 3 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$). Die metabolischen Variablen Lactat ($1,1 \pm 0,1$ zu $2,3 \pm 0,1$ $mmol \cdot l^{-1}$) und Glucose (82 ± 6 zu 106 ± 3 $mg \cdot dl^{-1}$) waren signifikant niedriger.

Die Ergebnisse rechtfertigen weiterführende Studien, ob die Gabe von Levosimendan bei akuter Hypoxie zur Optimierung metabolischer und hämodynamischer Prozesse geeignet wäre.

Literaturverzeichnis

1. Jaber S., Amroui J., Lefrant J.Y., Arich C., Cohendy R., Landreau L., Calvet Y., Capdevila X., Mahamat A., Eledjam J.J., Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study.
Crit Care Med 2006; 34: p. 2355 – 2361
2. Mort T.C., Preoxygenation in critically ill patients requiring emergency tracheal intubation.
Crit Care Med 2005; 33: p. 2672 – 2675
3. Zaobornyj T., Gonzales G.F., Valdez L.B., Mitochondrial contribution to the molecular mechanism of heart acclimatization to chronic hypoxia: role of nitric oxide.
Front Biosci 2007; 12: p. 1247 - 1259
4. Allen D.G., Orchard C.H., Myocardial contractile function during ischemia and hypoxia.
Circ Res 1987; 60: p. 153 – 168
5. Day S.M., Westfall M.V., Fomicheva E.V., Hoyer K., Yasua S., La Cross N.C., D'Alecy L.G., Ingwall J.S., Metzger J.M., Histidine button engineered into cardiac troponin I protects the ischemic and failing heart.
Nat Med 2006; 12: p. 181 - 189
6. Landry D.W. Oliver J.A., The pathogenesis of vasodilatory shock.
N Engl J Med 2001; 345: p. 588 – 595
7. Schwarte L.A., Picker O., Bornstein S.R., Fournell A., Scheeren T.W., Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs.
Crit Care Med 2005; 33: p. 135 – 142
8. Cerny V., Cvachovec K., Gastric tonometry and intramucosal pH- theoretical principles and clinical application.
Physiol Res 2000; 49: p. 289 – 297
9. Sandek A., Rauchhaus M., Anker S.D. et al, The emerging role of the gut in chronic heart failure.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: p. 632 – 639
10. Mathie R.T., Baumgart L.H., Effect of denervation on the hepatic haemodynamic response to hypercapnia and hypoxia in the dog.

- Pflugers Arch 1983; 397: p. 152 – 157
11. Marshall J.M., Metcalfe J.D., Analysis of factors that contribute to cardiovascular changes induced in the cat by graded levels of systemic hypoxia.
J Physiol 1989; 412: p. 429 – 448
 12. Leach R.M., Robertson T.P., Twort C.H. et al, Hypoxic vasoconstriction in rat pulmonary and mesenteric arteries.
Am J Physiol 1994; 266: p.223 – 231
 13. Satoh T., Morisaki H., Ai K. et al, Olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, reduces gut mucosal injury and portal endotoxin level during acute hypoxia in rabbits.
Anesthesiology 2003; 98: p. 1407 – 1414
 14. Ai K., Kotake Y., Satoh T. et al, Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits.
Anesthesiology 2001; 94: p. 263 - 269
 15. Pastores S.M., Katz D.P., Kvetan V., Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome.
Am J Gastroenterol 1996; 91: p. 1697 – 1710
 16. Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P., Ferwerda C.C., Cuesta M.A., Meyer S., Westorp R.I., Clinical significance of translocation.
Gut 1994, 35: p. 28 - 34
 17. Sato N., Kawano S., Kamada T., Takeda M., Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and in patients with gastric ulcer.
Dig Dis Sci 1986; 31: p. 35 – 41
 18. Sato N., Kawano S., Tsuji S., Kamada T., Microvascular basis of gastric mucosal protection.
J Clin Gastroenterol 1988; 10 Suppl 1: p. 13 – 18
 19. Fink M.P., Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis.
Crit Care Med 1991, 19: p. 627 – 41
 20. Gosain A., Rabkin J., Raymond J.P., Jensen J.A., Hunt T.K., Upton R.A., Tissue oxygen tension and other indicators of blood loss or organ perfusion during graded hemorrhage.
Surgery 1991, 109: p. 523 – 232
 21. Baker J.W., Deitch E.A., Li M., Berg R.D., Specian R.D., Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut.

- J Trauma 1988, 28: p. 896 – 906
22. Magnotti L.J., Deitch E.A., Burns, bacterial translocation, gut barrier function and failure.
J Burn Care Rehabil, 2005, 26: p. 383 – 391
23. Gosain A., Gamelli R.L., Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis.
J Burn Care Rehabil 2005, 26: p. 85 - 91
24. Ford E.G, Baisden C.E., Matteson M.L, Picone C.L., Sepsis after coronary bypass grafting: evidence for loss of the gut mucosal barrier.
Ann Thorac Surg. 1991 Sep, 52(3): p. 514 – 517
25. Zhang X.P., Zhang J., Song Q.L., Chen H.Q., Mechanism of acute pancreatitis complicated with injury of intestinal mucosa barrier.
J Zhejiang Univ Sci B. 2007 Dec; 8(12): p. 888 - 895
26. Frey L., Pacheco A., Meßmer K., Integrität und Vulnerabilität der Darmmukosa, Intensivmedizin. 1992: In: Peter K., Lawin P., Bein T., 13. Internationales Symposium über aktuelle Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie. Thieme, Stuttgart – New York, p. 30 – 34
27. Nieuwenhuijzen G.A.P., Deitch E.A., Goris R.J.A., Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome.
Eur J Surg 1996; 162: p. 259 – 273
28. Deitch E.A., Beck S.C., Cruz N.C., De Maio A., Induction of heat shock gene expression in colonic epithelial cells after incubation with Escherichia coli or endotoxin.
Crit Care Med 1995 (23): p. 1371 – 1376
29. Messmer K., Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenbecks Arch Chir 1967, 319: p. 890 – 893
30. Nelson D.P., King C.E., Dodd S.L., Schumaker P.T., Cain S.M., Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog.
J Appl Physiol 1987, 63: p. 387 – 394
31. Granger D.N., Parks D.A., Role of oxygen radicals in the pathogenesis of intestinal ischemia.
Physiologist 1983 June; 26(3): p. 159 – 164
32. Haglund U., Jodal M., Lundgren O., The small bowel in arterial hypotension and shock. In: Shepherd A.P., Granger D.N., Physiology of intestinal circulation.
Raven Press, New York, p. 305 – 319

33. Shepherd A.P., Kiel J.W., A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus.
Am J Physiol 1992; 262: H1 p. 136 – 142
34. Bundesamt für Statistik Deutschland, Zahlen 2009. www.destatis.de
35. Out L., Haupt M. T., Persistent gastric intramucosal ischemia in patients with sepsis following resuscitation from shock.
Chest 1999, May; 115(5): p. 1390 - 1396
36. Vallet B., Lund N., Curtis S. E., Kelly D., Cain S. M., Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation.
J Appl Physiol 1994 (76): p. 793 – 800
37. Li M.K., Tsui C.P., Sung J.J., Scremin O.U., Leung F.W., Potassium channels participate in gastric mucosal protection in rats with partial portal vein ligation.
Hepatology. 1998, Jun; 27(6): p. 1530 - 1535
38. Murphy M.E., Brayden J.E., Nitric oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels.
J Physiol. 1995, Jul; 1(486): p. 47 - 58
39. Landry D.W., Oliver J.A., The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog.
J Clin Invest 1992; 89: p. 2071 - 2074
40. Kinoshita H., Kimoto Y., Nakahata K., Iranami H., Dojo M. Hatano Y., The role of K⁺ channels in vasorelaxation induced by hypoxia and the modulator effects of lidocaine in the rat carotid artery.
Anesth. Analg. 2003; 97: p. 333 – 338
41. Robert L., Wardle, Min Gu, Yukisato Ishida, Richard J. Paul, Ca²⁺-desensitizing hypoxic vasorelaxation: pivotal role for the myosin binding subunit of myosin phosphatase (MYPT1) in porcine coronary artery.
J Physiol 572.1 2006: p.259-267
42. Orion Corp. SIMDAX® Summary of Product Characteristics. April 2001.
43. Follath F., Cleland J .G. F., Lehtonen L., Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial.
The Lancet, Vol 360, July 20, 2002: p. 196 - 202

44. Bowman P. Haikala H., Paul R.J., Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization.
J Pharmacol Exp Ther. 1999; 288(1): p. 316 – 325
45. Warkus S., Über die Herzfrequenzregulation während Inhalationsanästhesie: Bedeutung von Sympathikus und Blutdruckniveau – eine Studie an wachen und narkotisierten Hunden.
Dissertation Medizinische Fakultät Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2008): p. 7 - 18
46. Greve J., Blutdruckstabilisierende Systeme während einer Inhalationsanästhesie mit Sevofluran: Bedeutung des Endothelins gegenüber Vasopressin und Angiotensin.
Dissertation Medizinische Fakultät Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2005): p. 6 - 15
47. Leersum, v.E., Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren.
Pflügers Arch, 1911. 142: p. 377-395
48. Hiller M.T., Remissionsspektrofotometrische Untersuchungen am Schweineherz mit dem EMPHO II SSK.
Dissertation Medizinische Fakultät Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (2005): p. 14 – 20
49. Düchs R., Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Rattencolons. Komparative Evaluation dreier Messmethoden: Intravitalmikroskopie, Mikrolichtleiter-Spektroskopie, Polarographische Sauerstoffsonde.
Dissertation Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin (2009): p. 10 - 12
50. Chance B., Oshino N., Sugano T., Mayevsky A., Basic principles of tissue oxygen determination from mitochondrial signals.
Adv Exp Med Biol 1973, 37 A: p. 277 - 292
51. Frank K.H., Kessler M., Appelbaum K., Dümmler W., The Erlangen micro-lightguide spectrophotometer EMPHO I.
Phys. Med. Biol., 1989. 34(12): p. 1883 – 1900
52. Kuchenreuther S., Adler J., Schutz W., Eichelbronner O., Georgieff M., The Erlangen Microlightguide Photometer: a new concept for monitoring intracapillary oxygen supply for tissue- first results and a review of the physiological basis.
J Clin Monit 196, 12: p. 211 – 224
53. Kubelka P., Munk F.: Ein Beitrag zur Optik der Farbanstriche.
Z Techn Physik 1931; 12: p. 593 – 601
54. Star W.M., Marijnissen J.P., van Gemert M.J., Light dosimetry: status and prospects.

- J Photochem Photobiol B 1987; 1: p. 149 - 167
55. Siegemund M., Bommel van J., Ince C., Assessment of regional tissue oxygenation.
Intensive Care Med. 1999, 25: p. 1044 - 1060
56. Picker O., Schindler A., Scheeren T.W., Accuracy and reproducibility of long-term implanted transit-time ultrasound flow probes in dogs.
Intensive Care Med, 2000. 26(5): p. 601-7
57. Bednarik J.A., May C.N., Evaluation of a transit-time system for the chronic measurement of blood flow in conscious sheep.
J Appl Physiol 1995, 78: p. 524 - 530
58. Picker O., W.G., Scheeren T.W., Arndt J.O., Determination of total blood volume by indicator dilution: a comparison of mean transit time and mass conservation principle.
Intensive Care Med., 2001. Apr. 27(4): p.767-74
59. Hammel, H.T., Wyndham C.H., Hardy J.D., Heat production and heat loss in the dog at 8-36°C environmental temperature.
Am J Physiol, 1958. 194: p. 99-108
60. Blumenthal S.R., Skoula C.M., Gordon B.E., Relationship between inspiratory pressure and tidal volume in the anesthetized canine.
Lab Anim Sci 1998; 48: p. 69 - 73
61. Kazama T., Ikeda K., Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog.
Anesthesiology 1988; 68: p. 435 – 437
62. Boller M., Moens Y., Kastner S.B. et al., Closed system anaesthesia in dogs using liquid sevoflurane injection; evaluation of the square-root-of-time model and the influence of CO₂ absorbent.
Vet Anaesth Analg 2005; 32: p. 168 - 177
63. Mikat M., et al., Whole body oxygen consumption in awake, sleeping and anesthetized dogs.
Anesthesiology 1984. 60(3): p. 220 – 227
64. Ebert T.J., Ficke D.J., Arain S.R. et al., Vasodilation from sufentanil in humans. Anesth Analg 2005; 101: p. 1677 - 1680
65. Karow T., Lang-Roth R., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2006, 14. Auflage: p. 285

66. Karow T., Lang-Roth R., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2006, 14. Auflage: p. 697
67. Kohzuki H., Sakata S., Misawa H. et al., O₂ delivery and the venous P(O₂)-O₂ uptake relationship in pump-perfused canine muscle.
Exp Physiol 2002; 87: p. 53 – 61
68. Kato R., Sato J., Nishino T., Milrinone decreases both pulmonary arterial venous resistance in the hypoxic dog.
Br J Anaesth 1998; 81: p. 920 – 924
69. Isbister J.P., Physiology and pathophysiology of blood volume regulation.
Transfus Sci 1997; 18(3): p. 409 – 423
70. Hsia C.C., Johnson R.L.jr., Dane D.M., Wu E.Y., Estrera A.S., Wagner H.E., Wagner P.D., The canine spleen in oxygen transport: gas exchange and hemodynamic responses to splenectomy.
J Appl Physiol 2007. Nov; 103(5): p. 1496 - 1505
71. Hasibeder W., Germann R., Sparr H., et al: Vasomotion induces regular major oscillations in jejunal mucosal tissue oxygenation.
Am J Physiol 1994; 266: p.978 – 986
72. Mayevsky A., Frank K., Muck M., et al: Multiparametric evaluation of brain functions in the Mongolian gerbil in vivo.
J Basic Clin Physiol Pharmacol 1992; 3: p. 323 – 342
73. Jakob S.M., Takala J., ARDS. Monitoring tissue perfusion.
Crit Care Clin 2002; 18: p. 143 – 163
74. Fournell A., Schwarte L.A., Kindgen-Milles D., et al: Assessment of microvascular oxygen saturation in gastric mucosa in volunteers breathing continuous positive airway pressure.
Crit Care Med 2003; 31: p. 1705 – 1710
75. Seveinghaus J.W., Continuous positive airway pressure, shock therapy and gastric mucosal oxygenation.
Crit Care Med 2003; 31: p. 1870 - 1871
76. Leung F.W., Morishita T., Livingston E.H., et al: Reflectance spectrophotometry for the assessment of gastroduodenal mucosal perfusion.
Am J Physiol 1987; 253: p. 797 – 804

77. Bellamy M.C., Mullane D., O'Beirne H.A., et al: Dopexamine and microcirculatory flow in transplanted small bowel.
Transplant Proc 1997; 29: p. 1847 – 1849
78. Machens H.G., Pallua N., Mailaender P., et al: Measurements of tissue blood flow by the hydrogen clearance technique (HCT). A comparative study including a laser Doppler flowmetry (LDF) and the Erlangen microlightguide spectrophotometer (EMPHO).
Microsurgery 1995; 16: p. 808 – 817
79. Schwarte L.A., Picker O., Schindler A.W. et al: Dopamine under alpha 1-blockade, but not dopamine alone or fenoldopam, increases depressed gastric mucosal oxygenation.
Crit Care Med 2004; 32: p. 150 - 156
80. Schwarte L.A., Scheeren T.W., Lorenz C. et al. Moderate increase in intraabdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy.
Anesthesiology 2004; 100: p. 1081 - 1087
81. Temmesfeld-Wollbruck B., Szalay A., Mayer K., Olschweski H., Seeger W., Grimminger F.: Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: p. 1586 - 1592
82. Germann R, Haisjackl M., Schwarz B., Salak N., Deutsch E., Pajk W., Wolf H.J., Riedmann B., Hasibeder W.: Dopamine and intestinal mucosal tissue oxygenation in a porcine model of haemorrhage.
Br J Anaesth 1997; 79: p. 357 – 362
83. Schwarz B., Hofstotter H., Salak N. et al: Effects of norepinephrine and phenylephrine on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension.
Intensive Care Med 2001; 27: p. 593 - 601
84. Scheeren T.W.L., Schwarte L.A., Loer S.A., Picker O., Fournell A. Dopexamine but not dopamine increases gastric mucosal oxygenation during mechanical ventilation in dogs.
Crit Care Med 2002; 30: p. 881 – 887
85. Schwarte L.A., Picker O., Schindler A.W., Fournell A., Scheeren T.W.L. Fenoldopam- but not dopamine- selectively increases gastric mucosal oxygenation in dogs.
Crit Care Med 2003; 31: p. 1999 – 2005

86. Dubin A., Murias G., Sottile J.P., Pozo O.M., Baran M., Edul V.S.K, Canales H.S., Etcheverry G., Maskin B., Estenssoro E. Effects of levosimendan and dobutamine in experimental acute endotoxemia: a preliminary controlled study.
Intensive Care Med 2007; 33: p. 485 – 494
87. Pagel P.S., Hettrick D.A., Waritier D.C., Influence of levosimendan, pimobendan and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs.
Br J Pharmacol 1996; 119: p. 609 – 615
88. Yao Z., Gross G.J., Glibenclamide antagonizes adenosine A1 receptor-mediated cardioprotection in stunned canine myocardium.
Circulation 1993; 88: p. 235-244
89. Yao Z., Gross G.J., A comparison of adenosine-induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs. Efficacy, time course, and role of KATP channels.
Circulation 1994; 89: p. 1229 – 1236
90. Ito M., Pride H.P., Zipes D.P., Glibenclamide enhances but pinacidil reduces attenuation in sympathetic responsiveness after acute coronary artery occlusion.
Circ Res 1994; 75: p. 379 – 392
91. Fukunari A., Miyai H., Shinagawa K., Nakajima T., Y-26763 protects the canine heart from a stunning injury through opening of the KATP channels.
Eur J Pharmacol 1997, Apr 4; 323(2-3): p. 197 - 204
92. Aukburg S.J., Geer R.T., Wollmann H., Neufeld G.R. Errors in measurement of oxygen uptake due to anesthetic gases.
Anesthesiology 1985. 62: p.54- 59
93. Schwarte L.A., Schwartges I., Thomas K., Schober P., Picker O., The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia.
Intensive Care Med. 2011 Apr; 37(4): p. 701 - 710
94. Müller S., How O.J., Jakobsen O., Hermansen S.E., Rosner A., Stenberg T.A., Myrmet T., Oxygen-wasting effect of inotropy: is there a need for a new evaluation? An experimental large animal study using dobutamine and levosimendan.
Circ Heart Fail. 2010; Mar 1;3(2): p. 277 – 285

95. Cunha-Goncalves D., Perez-de-Sa V., Larsson A., Thörne J., Blomquist S., Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine.
Anesth Analg 2009 Nov; 109(5): p. 1576 – 1583
96. Soeding P.E., Royse C.F., Wright C.E., Royse A.G., Angus J.A., Inoprotection: the perioperative role of levosimendan.
Anaesth Intensive Care 2007 Dec;35(6): 845 - 862
97. Oldner A., Konrad D., Weitzberg E., Rudehill A., Rossi P., Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock.
Crit Care Med 2001, November; 29(11): p. 2185 – 2193
98. Hasenfuss G., Pieske B., Castell M. et al., Influence of the novel inotropic agent levosimendan in isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium.
Circulation 1998; 98(20): p. 2141 – 2147
99. Mace S.E., Effect of hypoxemia on pharmacokinetics of endotracheal lidocaine in dogs.
Resuscitation 1990; 20: p. 41 - 48
Anaesth Intensive Care 2007 Dec; 35(6): p. 845 – 862
100. Kersten J.R., Montgomery M.W., Pagel P.S., Warltier D.C., Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels.
Anesth Analg. 2000 Jan; 90(1): p. 5 -11
101. Pataricza J., Hohn J., Petri A., Balogh A., Papp J.G. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator levosimendan in human isolated portal vein.
J Pharm Pharmacol 2000; 53: p. 213 – 217
102. Banfor P.N., Preusser L.C., Campbell T.J., Marsh K.C., Polakowski J.S., Reinhart G.A., Cox B.F., Fryer R.M. Comparative effects of levosimendan, OR 1896, OR 1855, dobutamine and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function and O₂ consumption in dogs.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294: p. 238 – 248
103. Grossini E., Molinari C., Caimmi P.P. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel.
Br J Pharmacol 2009; 156: p. 250 – 261
104. Yildiz O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K(+)-channels.

- J Pharmacol Sci 2007; 104: p. 1 - 5
105. Cunha-Goncalves, Levosimendan in early experimental sepsis: effects of the heart and hepatosplanchnic circulation. University dissertation from Lund University, Sweden, 2009
106. Hona H.M., Korge P., Weiss J.N., Mitochondria and ischemia/reperfusion injury.
Ann N Y Acad Sci 2005; 1047: p. 248 – 258
107. Kapustinskiene D.M., Pollesello P., Saris N.E., Levosimendan is a mitochondrial K(ATP) channel opener.
Eur J Pharmacol 2001; 428: p. 311 - 314
108. Ozdem S.O., Yalcin O., Meiselman H.J., Baskurt O.K., Usta C. The role of potassium channels in relaxant effect of Levosimendan in rat small mesenteric arteries.
Cardiovascular Drugs and Therapy 2006, Apr; 20(2): p. 123 – 127
109. Morelli A., Castro S. de, Teboul J.L., Effects of levosimendan on regional and systemic hemodynamics in septic myocardial depression.
Intensive Care Med 2005; 31: p. 638 – 644
110. Garcia-Septiem J., Lorente J.A., Delgado M.A., de Paula M., Nin N., Moscoso A., Sanchez-Ferrer A., Perez-Vizcaino F. Esteban A., Levosimendan increases portal blood flow and attenuates intestinal intramucosal acidosis in experimental septic shock.
Shock 2009 Dec; 7.
111. Cunha-Goncalves D., Perez-de-Sa V., Grins E., Dahm P.L., Thörne J., Blomquist S., Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part I. The effects of levosimendan on splanchnic perfusion.
Anesth Analg. 2009 Nov; 109(5): p. 1568 - 1575
112. Usta C., Eksert B., Gölbası I., Bigat Z., Ozdem S.S. The role of potassium channels in the vasodilatory effect of levosimendan in human internal thoracic arteries.
Eur J Cardiothoracic Surg. 2006 Aug; 30(2): p. 329 – 332
113. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S., et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure.
Circulation 2000; 102: p. 2222 – 2227
114. Piao L., Li Y., Li L., Xu W.X., Increment of calcium activated and delayed rectifier potassium current by hyposmotic swelling in gastric antral circular myocytes of guinea pig.
Acta Pharmacol Sin. 2001 Jun; 22(6): p. 566 - 572

115. Morelli A, Lange M., Ertmer C., Broeking K., Aken H., Orecchioni A., Rocco M., Bachetoni A., Traber D.L., Landoni G., Pietropaoli P., Westphal M., Glibenclamide dose response in patients with septic shock: effects of norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance and global oxygen transport.
Shock 2007; 28(5): p. 530 – 535
116. Dubin A., Maskin B., Murias G., Pozo M.O., Sottile J.P., Baran M., Edul V.S.K., Canales H.S., Estenssoro E. Effects of levosimendan in normodynamic endotoxaemia: a controlled experimental study.
Resuscitation 2006, May; 69(2): p. 277 – 286
117. Levy B., Mansart A., Bollaert P.E., Franck P., Mallie J.P. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism and organ energetics in endotoxemic rats.
Intensive Care Med 2003; 29: p. 292 – 300
118. Nduka O.O., Parrillo J.E., The pathophysiology of septic shock.
Crit Care Clin. 2009 Oct; 25(4): p. 677 – 702
119. Coopersmith C.M., Levosimendan and gut mucosal blood flow – not all inotropes are created equal.
Crit Care Med 2005; 33(1): p. 246 - 247
120. Kumar A. Inotropes and gut mucosal perfusion: A brake on the motor of multiple organ failure?
Crit Care Med 1997; 25: p. 1266 – 1267
121. Salmenperä M., Eriksson H., Levosimendan in perioperative and critical care patients.
Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Aug; 22(4): p. 496 – 501
122. Archan S., Toller W., Levosimendan: current status and future prospects.
Curr Opin Anaesthesiol. 2008 Feb; 21(1): p. 78 – 84
123. Delaney A., Bradford C., McCaffrey J., Bagshaw S.M., Lee R., Is there a place for levosimendan in the intensive care unit?
Crit Care Resusc. 2007 Sep; 9(3): p. 290 - 292

Hinweise zur Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht unter dem Titel:

The effects of levosimendan and glibenclamide on circulatory and metabolic variables in a canine model of acute hypoxia

Intensive Care Medicine (2011) 37: 701 – 710

DOI 10.1007/s00134-011-2144-1

Autoren:

Lothar A. Schwarte, Ingo Schwartges, Kai Thomas, Patrick Schober, Olaf Picker

Zum oben genannten Artikel erschien folgender Beitrag als Editorial:

Levosimendan: from coronary care to intensive care?

Intensive Care Medicine (2011) 37: 569 – 571

DOI 10.1007/s00134-011-2204-6

Autor:

Karen Stuart-Smith

Lebenslauf

(entfernt)

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Lothar A. Schwarte, für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation. Durch intensive Diskussionen und den kritischen Disput wurde die Realisierung erst möglich.

Ebenfalls danke ich Frau Birgit Berke für die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Experimente, der Anleitung in Registrier- und Auswerttechniken, der Interpretation und statistischen Auswertung der Daten.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Alfred und Else Thomas sowie meiner Ehefrau Karolin. Sie gaben mir die notwendige Kraft und motivierten mich auch in schwierigen Zeiten, kontinuierlich mit der Erstellung der Dissertation fortzufahren.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Langenfeld, Oktober 2013

Kai Thomas

