

**Aus der
Klinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Tarnow, FRCA**

**Die Protektion gegen den myokardialen
Reperfusionsschaden durch das
volatile Anästhetikum Sevofluran ist
konzentrationsabhängig.**

Studie an Ratten *in vivo*.

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von

Frank Höterkes

2005

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

Gez.: Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H. M. Raab

Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang Schlack, DEAA

Koreferent: Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 6 |
| 2. Fragestellung | 8 |
| 3. Material und Methoden | 9 |
| 3.1 Präparation und Datenerhebung | 9 |
| 3.2 Substanzen und Lösungen | 12 |
| 3.3 Versuchsdurchführung und Auswertung | 13 |
| 3.4 Datenanalyse und Statistik | 19 |
| 4. Ergebnisse | 21 |
| 4.1 Hämodynamik | 21 |
| 4.2 Infarktgrößen | 25 |
| 5. Diskussion | 27 |
| 6. Literaturverzeichnis | 32 |
| 7. Danksagung | 40 |
| 8. Lebenslauf | 41 |
| 9. Zusammenfassung | 42 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Präparation der Herzen | 11 |
| Abbildung 2: Versuchsprotokoll | 13 |
| Abbildung 3: Veränderungen im EKG | 15 |
| Abbildung 4: Reaktion von Triphenyltetrazoliumchlorid | 17 |
| Abbildung 5: Färbung der Herzschnitte | 17 |
| Abbildung 6: Originalregistrierung | 21 |
| Abbildung 7: Globale Hämodynamik | 23 |
| Abbildung 8: Infarktgrößen | 26 |

Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Hämodynamische Variablen | 24 |
| Tabelle 2: Herzgewichte und Größe des Risikogebietes | 25 |

Einleitung

Eine Myokardischämie, d.h. die Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung des Herzens, kann zu Herzrhythmusstörungen, einem Myokardinfarkt und/oder einer Herzinsuffizienz führen. Nach dem Verschluss einer Koronararterie kommt es aufgrund des Nährstoff- und Sauerstoffmangels (Ischämie) bereits nach 20 Minuten zum Zelluntergang [1].

Die kausale Therapie besteht deshalb in der Wiederherstellung der Sauerstoffversorgung durch Wiedereröffnung oder Überbrückung des verschlossenen Herzkranzgefäßes und Reperfusion des Herzmuskels. Dies kann mittels Thrombolytika, oder im Rahmen einer PTCA (Perkutane transluminale Coronar-Angioplastie, STENT-Implantation), sowie durch eine Bypass-Operation erreicht werden. Auf diese Weise können Schäden am Myokard nicht rückgängig gemacht, aber ein Fortschreiten der Zellschäden verhindert werden. Unglücklicherweise kann es im Rahmen der Reperfusion zu einer Induktion weiterer Schäden kommen, die einen zusätzlichen Zellverlust bewirken. Dieser Zelluntergang wird als „Reperfusionsschaden“ bezeichnet [2-14]. Durch die Gabe von Inhalationsanästhetika zu Beginn der Reperfusion kann der myokardiale Zellschaden sowohl *in vitro* als auch *in vivo* verringert werden [2-14]. In neueren Untersuchungen konnte bei Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, ein starker kardioprotektiver Effekt volatiler Anästhetika gezeigt werden [16].

Die Kardioprotektion durch Inhalationsanästhetika kann durch drei verschiedene Mechanismen erklärt werden: Erstens wird durch die Gabe vor der Ischämie der Effekt der Präkonditionierung ausgelöst, welcher

eine deutliche Kardioprotektion hervorruft. Zweitens hat die Gabe während der Ischämie einen geringen anti-ischämischen Effekt. Das bedeutet, dass die Gabe des Inhalationsanästhetikums einen gewissen Zellschutz gewährleistet und die Zellen widerstandsfähiger gegen die Ischämie macht [17]. Drittens hat die Gabe während der Reperfusion eine starke kardioprotektive Wirkung über eine Interaktion mit dem Ryanodinrezeptor in der frühen Reperfusion. Zusätzlich wird der späte Reperfusionsschaden günstig beeinflusst, da die Adhäsion der neutrophilen Granulozyten im reperfundierten Myokard vermindert wird. Somit wird das Herzgewebe selbst geschützt [39].

Die ersten klinischen Befunde zeigen deutlich, dass eine pharmakologische Präkonditionierung durch volatile Anästhetika für Patienten bedeutsam ist. Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, konnte die präischämische Gabe von Sevofluran die renale und myokardiale Funktion verbessern [38].

Sevofluran zeichnet sich durch einen geringen Blut-Gas-Koeffizienten aus, wodurch es während der Narkose gut steuerbar ist. Um mögliche Nebenwirkungen der Sevoflurangabe (z.B. starke Blutdruckabfälle) [15] zu Beginn der Reperfusion gering zu halten, ist es wichtig zu wissen, welche Konzentration des Medikamentes nötig ist, um einen maximalen Effekt bei minimaler Kreislaufbelastung zu erreichen. Dies trifft in besonderem Maße für die klinischen Bereiche der Anästhesiologie zu, in der zunehmend ältere Patienten mit einem immer größer werdenden Spektrum an Vorerkrankungen, besonders kardialer und vaskulärer Genese, behandelt werden.

Fragestellung

Aus Studien an isolierten Herzen weiß man, dass die wesentlichen intrazellulären Veränderungen, die zum Reperfusionsschaden führen, in den ersten Minuten der Reperfusion stattfinden [9,18,37,40]. Volatile Anästhetika können den myokardialen Reperfusionsschaden verringern [9].

Es konnte gezeigt werden, dass eine zweiminütige Gabe von Sevofluran (Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) nach regionaler Ischämie bei Ratten *in vivo* zu einer signifikanten Verringerung der Infarktgröße führt [54]. Dabei kann durch eine längere Sevoflurangabe keine weitere Steigerung des protektiven Effektes erzielt werden. Dies könnte vor allem durch hämodynamische Nebenwirkungen wie zum Beispiel einer Senkung des koronaren Perfusionsdruckes bedingt sein. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden, wäre es möglicherweise von Vorteil, die kardioprotektive Substanz möglichst niedrig dosiert zu verabreichen oder die Dauer der Gabe zu verkürzen.

In der vorliegenden Studie sollte am Rattenherz *in vivo* untersucht werden, ob der protektive Effekt von Sevofluran während der initialen Reperfusion konzentrationsabhängig ist. Dazu wurde Sevofluran in einer Dosierung von 0,75 MAC (minimale alveoläre Konzentration), 1 MAC, 1,5 MAC und 2 MAC nach regionaler Myokardischämie inhalativ über 15 Minuten verabreicht und nach 120 Minuten Reperfusion die Infarktgröße bestimmt.

Material und Methoden

Die Studie wurde nach Zustimmung durch die Tierschutzkommission und nach Genehmigung durch den Regierungspräsidenten der Bezirksregierung Düsseldorf durchgeführt.

Präparation und Datenerhebung

Bei 58 männlichen Wistar Ratten (Körpergewicht 486(479–493) g (Mittelwert und 95%iges Konfidenzintervall)) wurde die Narkose zu Versuchsbeginn mit Pentobarbital (60 mg/kg) intraperitoneal eingeleitet. Die Ratten wurden endotracheal intubiert (Vasofix Braunüle; 2,2 mm Durchmesser, B-Braun, Deutschland) und mit einem Tidalvolumen von 5 ml und einer Frequenz von 60 Atemzügen pro Minute beatmet (Rheuma Labortechnik Beatmungsgerät, Typ 10 ml, Cass 34931, Deutschland). Die Atemgas-Zusammensetzung wurde kontinuierlich gemessen (Datex Monitor, Capnomac Ultima, Helsinki, Finnland) und die endexpiratorische CO₂ Konzentration bei 40 mm Hg gehalten.

Bei allen Tieren wurde ein Oberflächen-Elektrokardiogramm über die Extremitätenableitung II (nach Einthoven) registriert und die ST-Strecken-Veränderungen gemessen (Siemens Elema AB EKG-Gerät, Deutschland).

Nach Punktion der rechten Vena femoralis wurde die Narkose durch kontinuierliche Gabe von α -Chloralose ($25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) aufrechterhalten. Um Flüssigkeitsverluste auszugleichen, wurden zusätzlich kontinuierlich 5 ml/h NaCl 0,9% Lösung intravenös infundiert. Zur Muskelrelaxation wurde 0,8 mg Pancuronium[®] einmalig appliziert.

Zur Messung des Aortendrucks wurde ein Katheter über die rechte Arteria femoralis in die Aorta descendens vorgeschoben und an einen Druck-Wandler angeschlossen (Statham, PD23, Gould, Cleveland, OH, USA).

Nach medialer Sternotomie und Eröffnung des Perikards, wurde ein Ultraschallmesskopf zur Messung des Herzminutenvolumens an der Arteria pulmonalis platziert (6S Ultraschall Messkopf, T 206, Transonic Systems Inc., Ithaca, New York, USA). Um später eine zeitweise Myokardischämie induzieren zu können, wurde ein Hauptast der linken Koronararterie mit einer Ligatur (Prolene 5-0, Ethicon GmbH, Johnson-Johnson International, Norderstedt, Deutschland) umstoßen. Zur kontinuierlichen Messung des linksventrikulären Drucks wurde ein Katheterspitzenmanometer (Millar Microtip-Catheter Model SPR-407, Größe 2F, Houston, Texas, USA) über die rechte Arteria carotis communis durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben (Abbildung 1).

Die Körpertemperatur wurde subdiaphragmal mit einer Thermometersonde gemessen (GTH 1160, Digital Thermometer, Geisinger Elektronik, Deutschland) und durch ein Heizkissen und eine Wärmelampe konstant bei $38,8 \pm 0,3^\circ\text{C}$ gehalten.

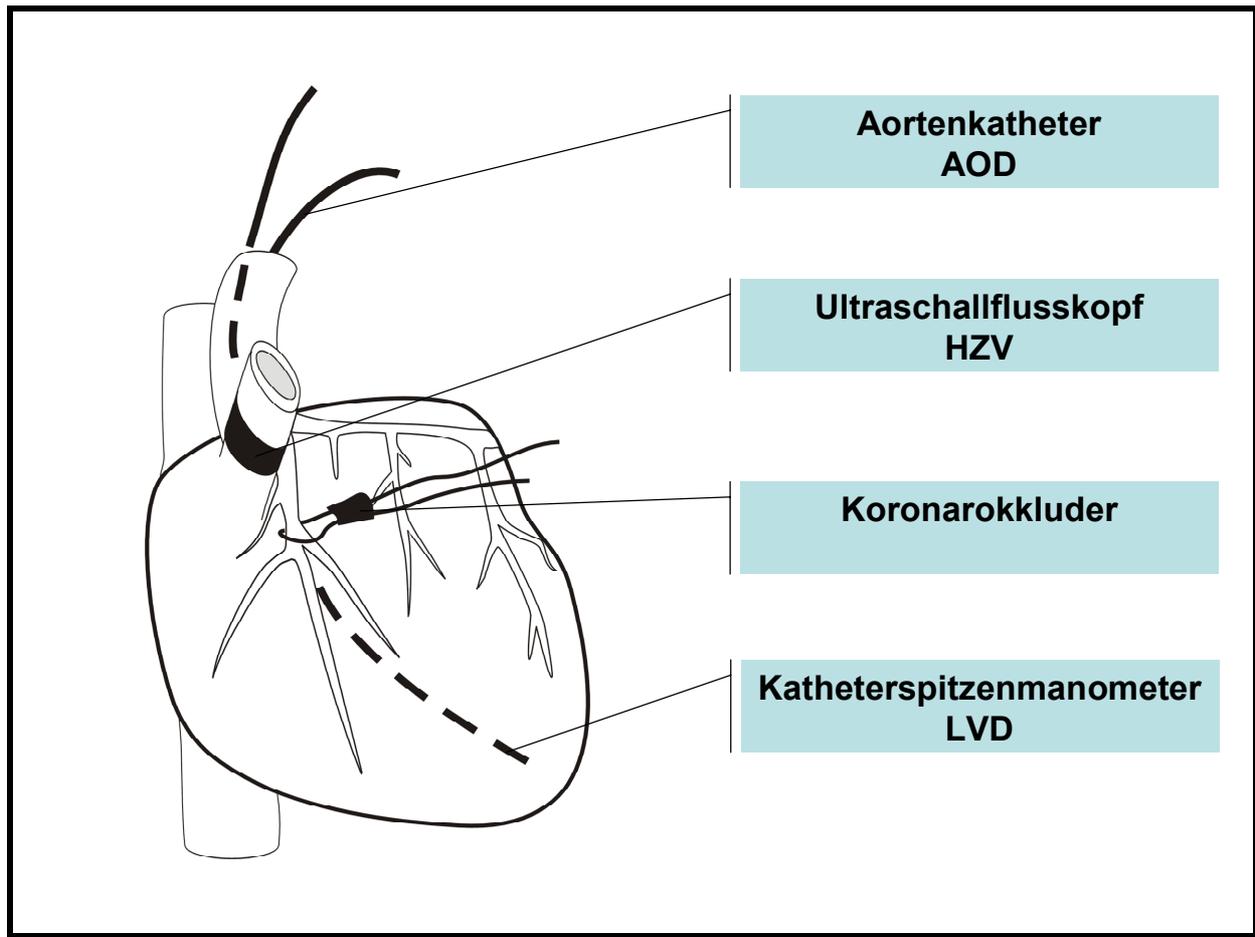


Abb.1 - Präparation der Herzen

AOD= Aortendruck, HZV= Herzzeitvolumen, LVD= Linksventrikulärer Druck

Substanzen und Lösungen

- α -Chloralose: 75 mg α -Chloralose (1,2-O-[2,2,2-Trichlorethylidene- α -D-Glucofuranose, Sigma Aldrich Chemie GmbH) + 112,5 mg Borax (Natriumtetraborat, Sigma Aldrich Chemie GmbH) in 7,5 ml 0,9%iger NaCl Lösung
- Pentobarbital: 180 mg Pentobarbital (Nembutal - Sanofi-Ceva) in 13 ml 0,9%iger NaCl Lösung
- Evans-Blue: 5 g Dextran (Sigma Aldrich Chemie GmbH) 1%ig + 1 g Evans-Blue (Sigma Aldrich Chemie GmbH) 0,2%ig in 500 ml 0,9% NaCl Lösung
- TTC: 5 mg 1,3,5, Triphenyltetrazoliumchlorid (Sigma Aldrich Chemie GmbH) 1%ig + 2,42 mg TRIS-Puffer (Trometamol, Sigma Aldrich Chemie GmbH) in 200 ml 0,9% NaCl Lösung; pH = 7,4

Versuchsdurchführung und Auswertung

Nach Beendigung der Präparation und einer 15 minütigen Erholungsphase wurden die hämodynamischen Ausgangswerte bestimmt. Danach wurde die Koronararterie verschlossen. Der erfolgreiche Verschluss des Gefäßes wurde durch das Auftreten einer epikardialen Zyanose und Ischämie-spezifischer Veränderungen im Elektrokardiogramm, sowie hämodynamischer Abweichungen (Abbildung 6) überprüft. Nach 25 Minuten wurde die Okklusion durch Öffnen des „Snare“-Okkluders aufgehoben (wobei der Faden weiterhin *in situ* verblieb) und das Myokard für 90 Minuten reperfundiert. Die erfolgreiche Reperfusion wurde durch das sofortige Verschwinden der epikardialen Zyanose überprüft.

Versuchsprotokoll

| Ischämie (25min) | Reperfusion (90min) | |
|------------------|---------------------|----------------------------|
| | 15min | 0,75 MAC Sevofluran |
| | 15min | 1 MAC Sevofluran |
| | 15min | 1,5 MAC Sevofluran |
| | 15min | 2 MAC Sevofluran |

Abb. 2 - Versuchsprotokoll

Innerhalb der ersten 15 Minuten der Reperfusion erhielten die Ratten das volatile Anästhetikum Sevofluran in einer end-expiratorischen Konzentrationen von 1,8 Vol.% (0,75 MAC (minimal alveoläre Konzentration); n=11), 2,4 Vol.% (1,0 MAC; n=11), 3,6 Vol.% (1,5 MAC; n=13) und

4,8 Vol.% (2,0 MAC; n=12) [42,43]. Um eine entsprechende Gaskonzentration zu Beginn der Reperfusion zu erhalten, wurde in einem offenen Beatmungssystem mit einem Frischgasfluss von 10 l/min eine Minute vor Öffnen der Koronarokklusion mit der Gabe von Sevofluran begonnen. Die Ratten der Kontrollgruppe (n=11) erhielten kein Inhalationsanästhetikum mit Beginn der Reperfusion. Nach Abschluss der 90 minütigen Reperfusion wurden die Herzen entnommen und an einer modifizierten Langendorff-Anlage perfundiert (siehe auch Infarktgrößenbestimmung).

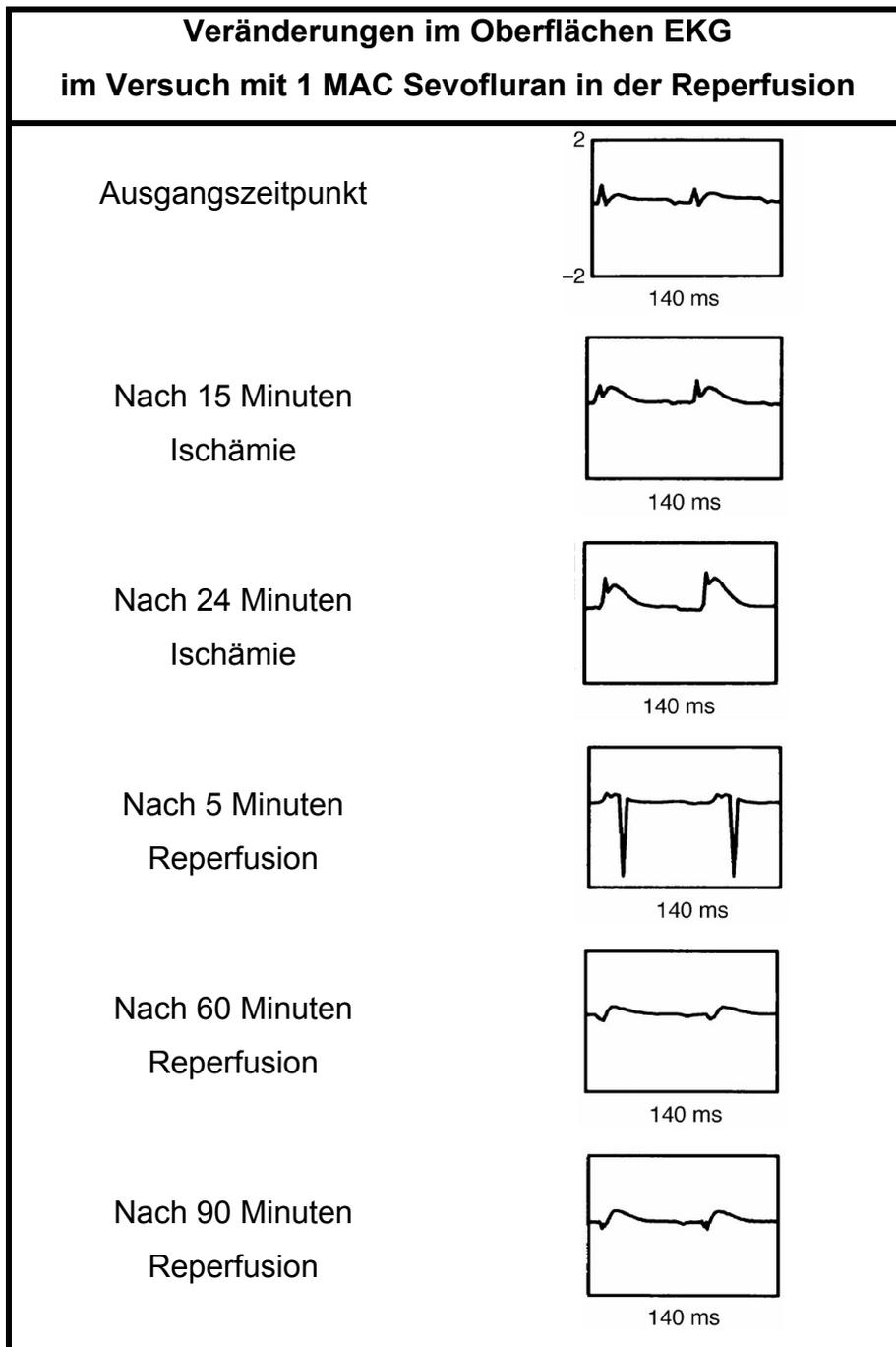


Abb. 3 - Veränderungen im EKG

Bestimmung der Infarktgrößen

Nach 90 minütiger Reperfusion wurden die Herzen rasch entnommen und an der Aortenwurzel an eine modifizierte Langendorff-Apparatur angeschlossen. Dabei wurde das Herz mittels Knopfkanüle und Dreiweghahn über die Aortenwurzel zunächst für 15 Minuten mit einer 0,9%igen NaCl Lösung bei einem Druck von 80 mm Hg retrograd perfundiert, um das im Herzen verbliebene Blut auszuwaschen. Dann wurde die zuvor verschlossene Koronararterie mit dem *in situ* verbliebenen Okkluder erneut verschlossen, und das Herz mit einer 0,2%igen Evans-Blue-Lösung in 1%iger Dextranlösung für 10 Minuten perfundiert. Dabei verblieb das zuvor ischämische Myokard ungefärbt, während sich das restliche Gewebe blau färbte. Die verbliebene intrakoronare Evans-Blau-Lösung wurde durch kurze erneute Perfusion mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen.

Im Anschluss wurden die Herzen bei -78°C gefroren und nach 24 Stunden gleichmäßig in 8-14 Scheiben von 1 mm Dicke von der Herzspitze beginnend geschnitten. Als nächstes wurden die Scheiben für 15 Minuten in einer TTC-Lösung bei 37°C inkubiert und anschließend für 24 Stunden in 4%igem Formaldehyd (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) fixiert. Das farblose und wasserlösliche TTC wird in vitalem Gewebe durch Dehydrogenasen zum roten und wasserunlöslichen Formazan reduziert. Nach dem Untergang der Zelle kann diese Reaktion nicht mehr stattfinden und die entsprechende Farbreaktion fehlt (Abbildung 4).

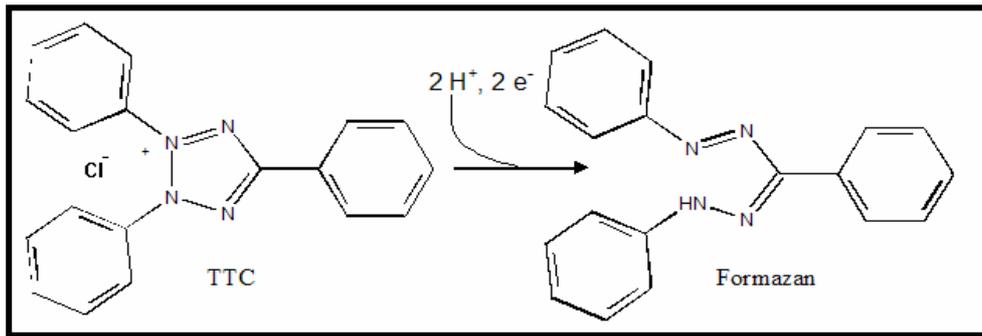


Abb. 4 - Reduktion von TTC zu Formazan

Als Folge erscheint im Risikogebiet vitales Gewebe rot und bereits nekrotisches Gewebe ungefärbt blassgrau.

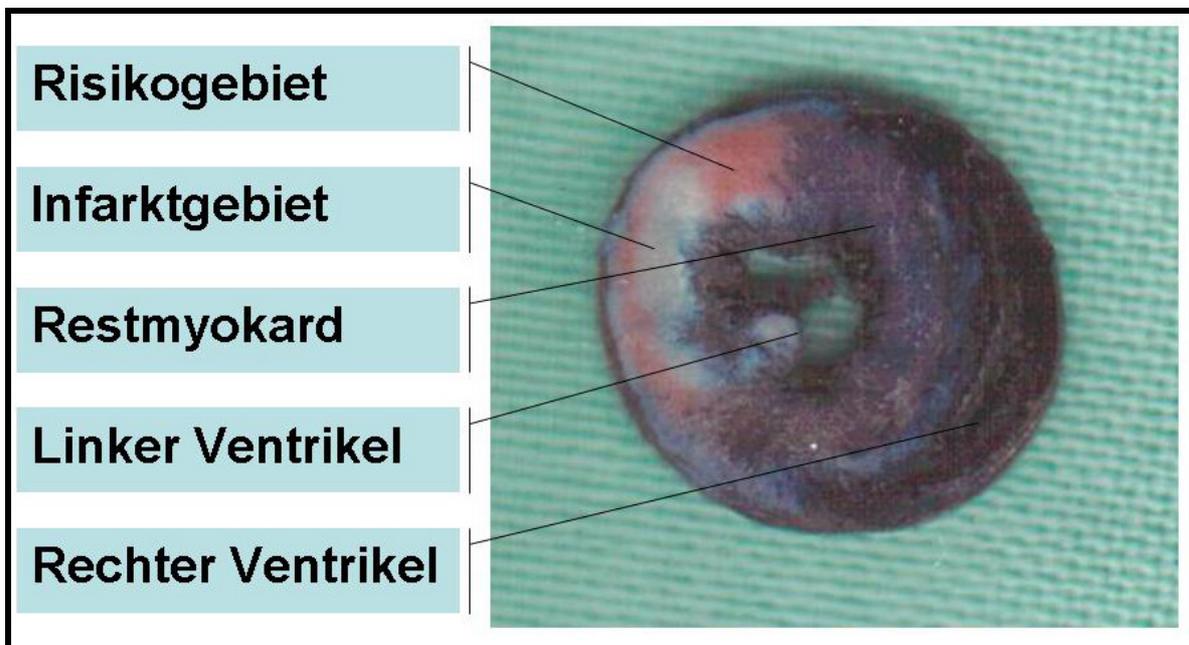


Abb. 5 - Färbung der Herzschnitte

Nach Einscannen (CanonScan FB620P; Canon Deutschland GmbH, Krefeld, Deutschland) der Herzscheiben wurde die Fläche des linken Ventrikels, des Risikogebietes und des Infarktes computer-unterstützt -geblindet bezüglich der Gruppenzugehörigkeit- planimetriert (Software SigmaScan Pro, Image Analysis, Version 5.0.0, SPSS Science, Deutschland). Im Anschluss an die Infarktgrößenbestimmung wurden

die Herzscheiben für 24 Stunden in einem Wärmeschrank bei 45 °C getrocknet und hinterher das Trockengewicht bestimmt (Sartorius Präzisionswaage, Sartorius AG Göttingen, Deutschland). Aus dem Gewicht und dem Flächenanteil wurde dann das Trockengewicht des Infarktes und der übrigen Anteile des linken Ventrikels errechnet.

Datenanalyse und Statistik

Der linksventrikuläre Druck (LVD), die Geschwindigkeit der linksventrikulären Druckänderung (dP/dt), der Aortendruck (AOD), sowie das Herzzeitvolumen (HZV) wurden kontinuierlich auf einem Datenschreiber (Hellige 120 710 94, Freiburg, Deutschland) registriert und gleichzeitig über einen Analog/Digital-Wandler (Data Translation, Marlboro, MA, USA) mit einer Abtastgeschwindigkeit von 500 Hz in einen Computer übertragen. Die Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms Cordat (Cordat II, Triton Inc., San Diego, USA; Distributor: FMI GmbH, Seeheim, Deutschland) weiter ausgewertet.

Hämodynamische Variablen

Zur Darstellung der Ventrikelfunktion dienten linksventrikulärer Spitzendruck (LVSD) und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{\max}). Als Ende der Systole wurde der Zeitpunkt, an dem das dP/dt den niedrigsten Wert erreichte, definiert. Als Ende der Diastole wurde der Zeitpunkt des Beginns des stärksten Anstiegs im dP/dt definiert.

Als Variable des myokardialen Sauerstoffverbrauchs wurde aus Herzfrequenz (HF) und dem linksventrikulären Spitzendruck (LVSD) das Druckfrequenzprodukt berechnet. Der totale periphere Widerstand (TPW) wurde als Quotient aus dem mittleren Aortendruck (AOD_{mean}) und dem HZV berechnet.

Statistische Auswertungen

Vor Beginn der Studie führten wir eine Power-Analyse zur Berechnung der notwendigen Gruppengröße durch (Instat V 2.04a; Graph Pad Software, San Diego, Kalifornien, USA). Diese Berechnung ergab eine Gruppengröße von 11 Tieren pro Gruppe, um einen Unterschied der Infarktgröße von 17% mit einer Power von 95% nachweisen zu können.

Alle Daten sind als Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall angegeben. Um den Einfluss von Sevofluran auf die Hämodynamik zu untersuchen, wurde eine Zwei-Wege-Varianzanalyse (ANOVA) für Zeit- und Behandlungseffekte (Sevoflurandosis) durchgeführt. Wenn ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden wurde, wurde zu jedem dieser Zeitpunkte eine Ein-Wege-Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt von Tukey's Post-Hoc-Test durchgeführt. Zeiteffekte innerhalb der Gruppen wurden ebenfalls mit einer Ein-Wege-Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt von Dunnet's Post-Hoc-Test, mit den Ausgangswerten als Referenzgruppe, untersucht. Unterschiede mit einem p-Wert kleiner als 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Zur Ermittlung der Unterschiede in den Infarktgrößen zwischen den Gruppen wurde zunächst eine Ein-Wege-Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt von einem Tukey's Post-Hoc-Test, durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 64 Ratten instrumentiert. Sechs Ratten verstarben an Kammerflimmern während der Myokardischämie. Von den verbliebenen 58 Versuchstieren wurden komplette Datensätze erhoben.

Hämodynamik

Abbildung 6 zeigt ein Beispiel für die während der Versuche registrierten hämodynamischen Daten.

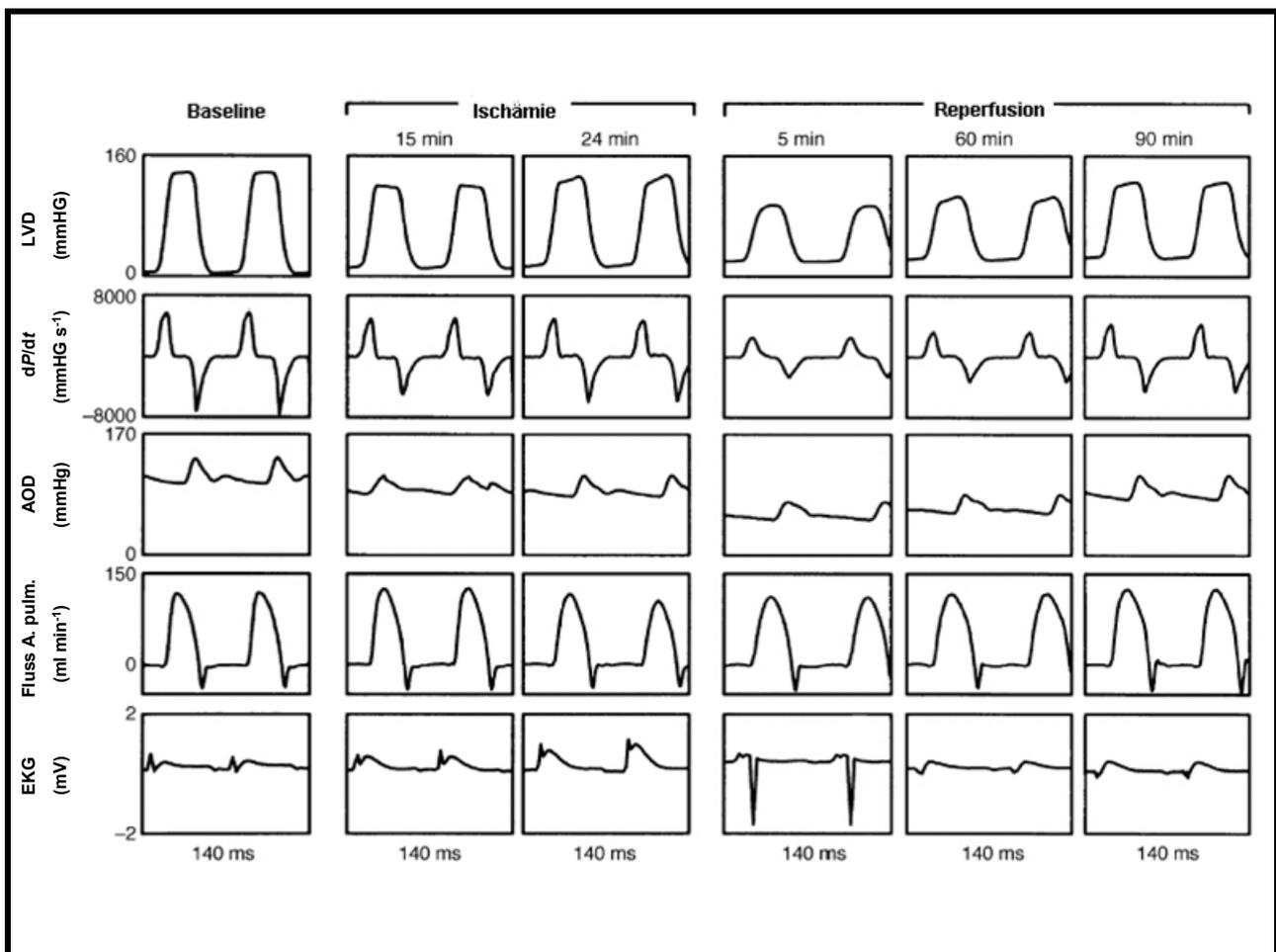


Abb. 6 - zeigt die Aufzeichnung zu einzelnen Zeiten des Versuches bei 1 MAC Sevofluran gegeben zum Zeitpunkt der Reperfusion. LVD=Linksventrikulärer Druck; dP/dt=Druckänderungsgeschwindigkeit; AOD=Aortendruck; Fluss A. pulm.=Blutfluss in der Pulmonalarterie; EKG=Elektrokardiographie

Zu Beginn des Versuches konnte kein signifikanter Unterschied in den hämodynamischen Variablen zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Der Verschluss einer Koronararterie führte in allen Gruppen zu einer Reduktion von LVSD, dP/dt_{\max} und des TPW auf 91(85-96)%, 94(87-102)% und 83(79-88)% der Ausgangswerte.

Während der Reperfusion konnten nahezu keine Veränderungen der Hämodynamik in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Lediglich der TPW sank auf 83 (71-96)% des Ausgangswertes.

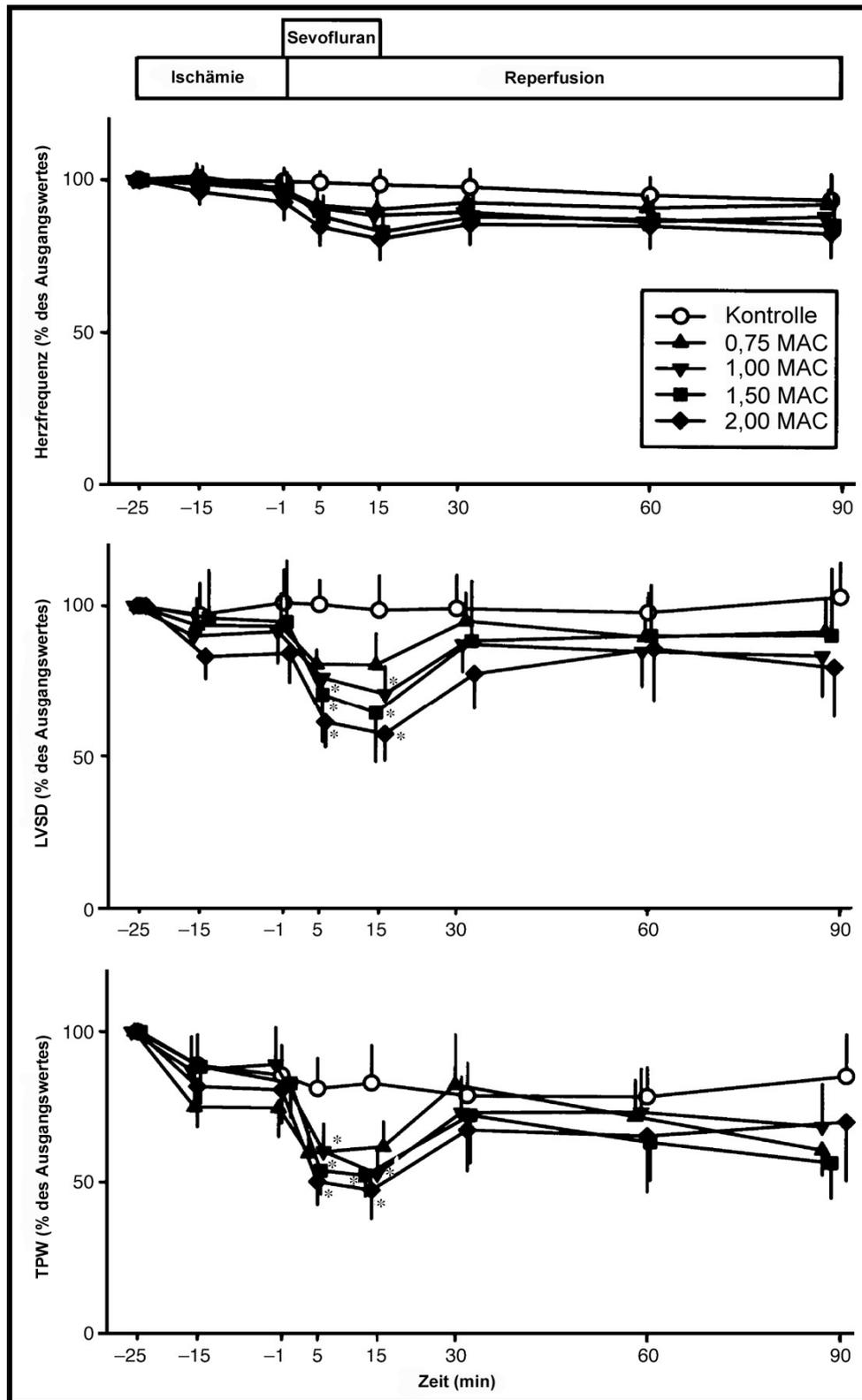


Abb. 7 - zeigt den Zeitverlauf von Herzfrequenz, Linksventrikulärem Spitzendruck (LVSD) und Totalem peripheren Widerstand (TPW) während des Experimentes (Daten mit 95% Konfidenzintervall), *p<0,05 vs. Ausgangswert. LVSD und Herzfrequenz werden zum Beginn der Reperfusion konzentrationsabhängig supprimiert, gegen Ende der Reperfusion sind die Unterschiede ausgeglichen.

| | Koronarokklusion | | | Reperfusion | | | |
|----------------------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Ausgangswert | 15 min | 24 min | 5 min | 15 min | 30 min | 90 min |
| LVEDD | [mmHg] | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) |
| Kontrolle | 10 (7-12) | 163 (143-183) | 171 (141-203) | 184 (139-229) | 160 (134-188) | 153 (117-189) | 147 (103-192) |
| 0,75 MAC | 10 (5-15) | 162 (110-214) | 167 (110-214) | 189 (120-259) | 177 (117-236) | 155 (124-186) | 129 (83-175) |
| 1,0 MAC | 9 (7-11) | 165 (130-200) | 176 (129-223) | 196 (129-263) | 188 (119-257) | 202 (134-270) | 198 (133-263) |
| 1,5 MAC | 9 (7-11) | 205 (147-264) | 237 (167-307) | 229 (165-292) | 227 (166-288) | 244 (175-312) | 228 (130-326) |
| 2,0 MAC | 10 (7-12) | 158 (122-194) | 169 (134-205) | 168 (134-202) | 169 (140-198) | 163 (129-196) | 168 (138-198) |
| dP/dt_{max} | [mmHg s ⁻¹] | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) |
| Kontrolle | 6845 (5794-7897) | 105 (87-123) | 108 (89-126) | 103 (84-123) | 102 (79-124) | 103 (79-126) | 110 (81-139) |
| 0,75 MAC | 6222 (5444-7001) | 92 (81-103) | 105 (86-125) | 75 (63-86)*# | 74 (57-91)*# | 98 (84-111) | 99 (85-113) |
| 1,0 MAC | 6972 (5643-8301) | 95 (84-107) | 91 (79-104) | 66 (54-78)*# | 61 (48-74)*# | 81 (69-93) | 77 (60-95) |
| 1,5 MAC | 7584 (6532-8636) | 101 (74-128) | 102 (65-138) | 59 (38-80)*# | 52 (32-72)*# | 81 (52-110) | 82 (52-112) |
| 2,0 MAC | 6737 (5482-7990) | 80 (66-94) | 81 (67-94) | 46 (37-55)*# | 43 (34-52)*# | 71 (56-86) | 73 (53-93)* |
| HZV | [ml min ⁻¹] | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) | (%) |
| Kontrolle | 32 (27-37) | 102 (90-114) | 102 (90-114) | 108 (99-117) | 107 (98-116) | 112 (101-124) | 114 (95-133) |
| 0,75 MAC | 30 (26-34) | 103 (90-116) | 104 (88-119) | 109 (91-128) | 104 (89-120) | 114 (103-125) | 114 (96-133) |
| 1,0 MAC | 35 (27-42) | 95 (88-101) | 97 (89-119) | 102 (89-115) | 101 (90-111) | 100 (92-107) | 99 (82-116) |
| 1,5 MAC | 37 (32-42) | 104 (92-116) | 99 (83-114) | 92 (93-111) | 88 (64-112) | 64 (86-103) | 100 (83-118) |
| 2,0 MAC | 34 (26-41) | 92 (84-100) | 93 (82-103) | 89 (76-103) | 86 (70-101) | 94 (81-108) | 90 (73-106) |

Hämodynamische Variablen während einer Ischämie-Reperfusion Sequenz (Veränderungen in % der Ausgangswerte) in der Kontrollgruppe, sowie bei 0,75 MAC, 1 MAC, 1,5 MAC und 2 MAC Sevofluran. Jeweils Mittelwert und 95% Konfidenzintervall.
 *) p<0,05 vs. Kontrolle; #) p<0,05 vs. Ausgangswert, LVEDD=Linksventrikuläre diastolischer Druck, HZV=Herzzeitvolumen

Tab. 1 - Hämodynamische Variablen

Infarktgrößen

Die Trockengewichte des linken Ventrikels betragen 0,19 (0,18-0,21)g. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gewichte zwischen den einzelnen Versuchsgruppen.

Das ischämische, aber reperfundierte Gebiet (Risikogebiet) machte 28 (24-31)% des linksventrikulären Gewichtes aus. In der Kontrollgruppe betrug die Infarktgröße 38 (31-45)% des Risikogebietes. Die Infarktgröße wurde auf 23 (17-30)% des Risikogebietes durch 1,0 MAC Sevofluran reduziert ($p < 0,05$). Eine Steigerung der Sevoflurankonzentration hatte keinen weiteren signifikanten Einfluss auf die Reduzierung der Infarktgröße:

Bei 1,5 MAC betrug die Infarktgröße 23 (17-30)% und bei 2,0 MAC 23 (13-33)% des Risikogebietes (beide $p < 0,05$ gegenüber der Kontrollgruppe). Eine geringere Konzentration von Sevofluran (0,75 MAC) hatte keinen Einfluss auf die Infarktgröße (0,75 MAC, 33 (27-41)%, $p = 0,83$ gegenüber der Kontrollgruppe).

| Gruppe | Herzgewicht (g) | Größe des Risikogebietes (in % des Herzgewichtes) |
|-----------|------------------|--|
| Kontrolle | 0,19 (0,17-0,21) | 29 (21-38) |
| 0,75 MAC | 0,18 (0,17-0,20) | 32 (21-43) |
| 1,0 MAC | 0,19 (0,18-0,20) | 26 (20-31) |
| 1,5 MAC | 0,19 (0,18-0,20) | 23 (16-30) |
| 2,0 MAC | 0,21 (0,15-0,27) | 28 (20-37) |

Tab. 2 - zeigt die Herzgewichte und die Größe des Risikogebietes. Die Daten sind Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall.

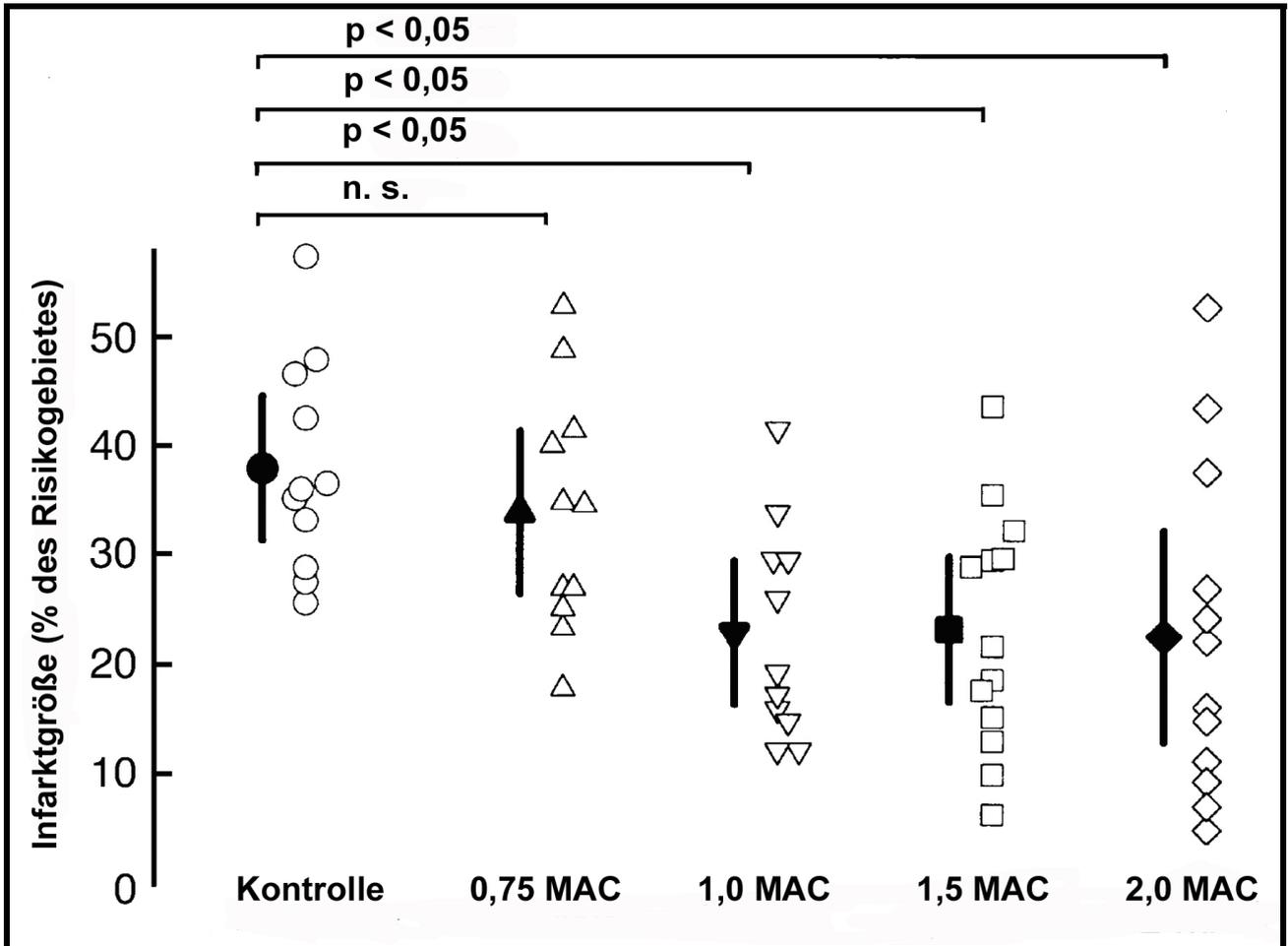


Abb. 8 - zeigt die Infarktgröße in Prozent des Risikogebietes. Die einzelnen durchsichtigen Symbole repräsentieren jeweils einen Datenwert, die schwarzen Symbole die entsprechenden Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass 1 MAC Sevofluran die Infarktgröße nach einer Ischämie-Reperfusionssituation signifikant verringert. Eine Steigerung der Konzentration führte zu keiner weiteren Reduzierung der Infarktgröße.

Die Veränderung der intrazellulären Elektrolytkonzentration, die erneute Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr und das Auftreten von Sauerstoffradikalen führen bei Reperfusion von zuvor ischämischem Myokard zu einem Zellschaden, der als Reperfusionsschaden bezeichnet wird [18-21].

Für diesen Zellschaden ist kennzeichnend, dass er nicht durch die Ischämie, sondern erst durch Mechanismen während der Reperfusion verursacht wird. Verschiedene Studien haben bereits *in vivo* und *in vitro* gezeigt, dass volatile Anästhetika einen Schutz gegenüber dem Reperfusionsschaden bieten [5,7,10,14]. Sevofluran reduziert den Reperfusionsschaden sowohl *in vitro* (Reduktion der Kreatinkinasenfreisetzung und Verbesserung der myokardialen Funktion) bei einer Konzentration von 1,5 MAC [7], als auch *in vivo* (Reduktion der Infarktgröße an Kaninchen) bei einer Konzentration von 1 MAC [6,16].

Die Protektion durch das volatile Anästhetikum ist so stark, dass trotz anti-ischämischer Vorbehandlung mit kardioplegischer Lösung ein zusätzlicher Schutz durch Sevofluran in einer Konzentration von 1,5 MAC demonstriert werden konnte [2].

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem konzentrationsabhängigen Effekt von Sevofluran bei einer regionalen Ischämie am Rattenherz *in vivo*. Eine geringere Konzentration (0,75 MAC) führte zu keiner signifikanten Reduktion der Infarktgröße. Eine Erhöhung der Konzentration auf 1,5 oder 2,0 MAC hatte keinen Rückgang der Infarktgröße im Ver-

gleich zu 1 MAC zur Folge. Bei erhöhten Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums traten zunehmend hämodynamische Nebeneffekte wie Abnahme des dP/dt_{\max} , ein Blutdruckabfall und eine Reduktion des HZV auf.

Das Auftreten des Reperfusionsschadens wurde zunächst an isolierten Kardiomyozyten demonstriert und als „Sauerstoffparadoxon“ bezeichnet: Dabei tritt an hypoxischen Zellen zu Beginn der Reoxygenierung eine Hyperkontraktur auf, die wahrscheinlich ursächlich ist für eine Schädigung des Zytoskeletts und aller Zellorganellen [22].

Die unkontrollierte Hyperkontraktur wird dadurch verursacht, dass bei der Reoxygenierung der Zellen und konsekutiver Reaktivierung der oxidativen Phosphorylierung (ATP) erneut energiereiche Phosphate gebildet werden und gleichzeitig Ca^{2+} ungehindert aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ausströmt.

Diese Ca^{2+} -Oszillationen können durch Hinzugabe von Ryanodin blockiert werden, das den Kalziumausstrom hemmt [36]. Nach *in vitro* Versuchen beträgt die Dauer der durch Kalzium verursachten Oszillation zwischen zwei bis fünf Minuten [37].

Nicht nur Ryanodin, sondern auch volatile Anästhetika wie Halothan hemmen diese Oszillationen, da sie den unkontrollierten Kalziumausstrom am sarkoplasmatischen Retikulum verlangsamen [9]. Erste Erkenntnisse deuten auf die Interaktion von volatilen Anästhetika an Liganden dieses Kalzium-Kanals hin [41].

Dies würde bedeuten, dass der Effekt der Inhalationsanästhetika zwar dosisabhängig ist, eine Erhöhung der Konzentration aber zu keinem weiteren Schutz gegen den Reperfusionsschaden führt, da alle Kanäle durch die Substanz geblockt sind. Des Weiteren sind die Effekte der einzelnen volatilen Anästhetika in Bezug auf die Auswirkungen des Kalziumkanals am sarkoplasmatischen Retikulum höchst unterschiedlich

[23-25], und die entsprechenden Effekte von Sevofluran bis heute weiterhin unbekannt. Die in dieser Studie entdeckten maximalen Effekte von 1 MAC Sevofluran *in vivo* könnten auf eine spezifische Reaktion an diesem Kanal hindeuten.

In vivo können hämodynamische Effekte während der Reperfusion die Größe des infarzierten Gewebes beeinflussen. So kann zum Beispiel die Reduktion der Nachlast [26,27] oder die Reperfusion in Etappen [28-30] (im Gegensatz zur plötzlichen Reperfusion) den Reperfusionsschaden weiter verringern. Neben frühen Schäden treten häufig im späteren Verlauf der Reperfusion Zellnekrosen auf, was durch die Aktivierung des Komplementsystems verursacht sein könnte [46,47].

Trotz der an sich erheblichen Nekrose finden sich bei den untersuchten Herzen keine signifikanten Änderungen im LVSD und HZV. Dies kann damit erklärt werden, dass die Größe des infarzierten Gewebes 38(31-34)% des Risikogebiets, aber nur 7,5(6,2-8,8)% des linken Ventrikels beträgt. Zieht man in Betracht, dass das Myokard eine große Reserve zur Steigerung des HZV hat, so verwundert es nicht, dass eine Abnahme des kontraktiven Myokards um 7,5% problemlos kompensiert werden kann, ohne hämodynamische Änderungen hervorzurufen [48].

Es ist bekannt, dass hämodynamische Effekte von volatilen Anästhetika konzentrationsabhängig sind. Sevofluran verursacht eine signifikante Änderung des systemischen Widerstandes, aber nur eine geringe Verminderung der Herzfrequenz [49,50,51,52]. Eine Verminderung des systemischen Widerstandes führt nicht automatisch zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens, und bei einer Abnahme der Herzfrequenz kann eine Erhöhung des Schlagvolumens das Herzzeitvolumen konstant halten. In den Experimenten mit der Sevofluran-Konzentration von 1,5 und 2,0 MAC war der linksventrikuläre Spitzendruck während der Reperfusion deutlich reduziert.

Bei höheren Sevofluran-Konzentrationen wurde die Infarktgröße nicht weiter verringert. Daher ist es wahrscheinlich, dass durch spezielle Interaktionen des Sevoflurans am reperfundierten Myokard die Infarktgröße reduziert wird und nicht durch hämodynamische Veränderungen. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen überein, in denen gezeigt werden konnte, dass die Protektion durch volatile Anästhetika unabhängig von hämodynamischen Veränderungen ist [10].

Außer direkten Effekten am Myokard und hämodynamischen Veränderungen, kann auch durch die Aktivierung und Ansammlung von Leukozyten der Reperfusionsschaden reduziert werden [53]. Bei der Verstopfung von Kapillaren können Leukozyten durch Adhäsion an Gewebe eine wichtige Rolle beim postischämischen „no-reflow“ Phänomen spielen, resultierend in einer anhaltenden Ischämie [31]. Ebenso kann die Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus den neutrophilen Granulozyten die Gewebeschädigung verstärken [44,45]. Es hat sich gezeigt, dass Sevofluran (0,5 bis 1,0 MAC) zu einer reduzierten Adhäsion von neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten in den Koronarien nach Ischämie und Reperfusion führt [32-35]. Als Folge kann es zu einer Veränderung der regionalen Myokarddurchblutung kommen. Der myokardiale Blutfluss wurde in der vorliegenden Studie nicht gemessen und es kann nicht ausgeschlossen werden das Änderungen im endo- oder epikardialen Blutfluss zum Schutz gegen Reperfusionsschäden durch Sevofluran beitragen. Die Aktivierung von Leukozyten führt zu einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die zu einem weiteren Zellschaden führen können. Sevofluran reduziert sowohl die Produktion von freien Radikalen, als auch den durch freie Radikale verursachten Zellschaden [34].

Die Reperfusion von ischämischem Myokard kommt in verschiedenen klinischen Situationen vor, wie zum Beispiel nach einer koronaren

Bypass-Operation. Kardial gefährdete Patienten könnten durch einen optimalen Schutz gegen den myokardialen Reperfusionsschaden profitieren, bei gleichzeitig geringen hämodynamischen Nebenwirkungen durch volatile Anästhetika. Wir konnten zeigen, dass bereits 1 MAC Sevofluran vor dem Reperfusionsschaden am Rattenherzen *in vivo* schützt und dass eine Steigerung der Konzentration nicht zu einer verbesserten Kardioprotektion führt.

Literaturverzeichnis

- 1 Strasser R, Vogt A, Schaper W:
Myokardprotektion durch Präkonditionierung. Experimentelle und klinische Bedeutung.
Zeitschrift für Kardiologie 1996; **85**: 79-89

- 2 Preckel B, Thämer V, Schlack W:
Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest.
Can J Anaesth 1999; **46**: 1076–1081

- 3 Martini N, Preckel B, Thämer V, Schlack W:
Can isoflurane mimic ischaemic preconditioning in isolated rat heart?
Br J Anaesth 2001; **86**: 269-271.

- 4 Ebel D, Preckel B, You A, Müllenheim J, Schlack W, Thämer V:
Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia.
Br J Anaesth 2002; **88**: 828-835.

- 5 Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thämer V:
Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart.
Br J Anaesth 1996; **76**: 860–867

- 6 Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V:
Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo.
Br J Anaesth 1998; **81**: 905–912

- 7 Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V:
Effect of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart.
Br J Anaesth 1998; **81**: 913–919

8 Preckel B, Schlack W, Thämer V:

Enflurane and isoflurane, but not halothane, protect against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest with HTK solution in the isolated rat heart.

Anesth Analg 1998; **87**: 1221-1227.

9 Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, Balsler C, Piper HM:

Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture.

Circulation 1997; **96**: 4372–4379

10 Schlack W, Preckel B, Barthel H, Obal D, Thämer V:

Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart *in vivo*.

Br J Anaesth 1997; **79**: 88–96

11 Müllenheim J, Ebel D, Fräßdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W:

Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals.

Anesthesiology 2002; **96**: 934-940.

12 Preckel B, Müllenheim J, Schlack W:

Myocardial protection by volatile anesthetics.

Anaesthesiol Reanim 2002; **27**:116-123.

13 Müllenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Fräßdorf J, Preckel B, Schlack W:

Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits.

Anesthesiology 2003; **99**: 624-631.

14 Preckel B, Müllenheim J, Moloschavij A, Thämer V, Schlack W:

Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart *in vivo*.

Anesth Analg 2000; **91**: 1327-1332.

15 Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S:

Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability.

Anesthesiology, 2003, **98**: 34-40

16 De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE:

Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients.
Anesthesiology 2002; **97**: 42-44

17 Kato R, Foëx P:

Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists.

Can J Anaesth 2002; **49**: 777-791

18 Maroko PR, Braunwald E:

Effects of metabolic and pharmacologic interventions on myocardial infarct size following coronary occlusion.

Circulation, 1976, **53**: 162-168

19 Piper HM, Siegmund B, Ladilov YV, Schlüter KD:

Myocardial protection during reperfusion.

Thorac Cardiovasc Surg, 1996, **44**: 15-19

20 Schlüter KD, Schwartz P, Siegmund B, Piper HM:

Prevention of the oxygen paradox in hypoxic-reoxygenated hearts.

Am J Physiol, 1991, **261**: 416-423

21 Jennings RB, Yellon DM:

Reperfusion injury: Definitions and historical background. In: Yellon DM, Jennings RB, eds. *Myocardial Protection: The Pathophysiology of Reperfusion and Reperfusion Injury*.

New York: Raven Press, 1992; 1–11

22 Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB:

Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release.

J Mol Cell Cardiol 1973; **5**: 395–407

23 Lynch C, III, Frazer MJ:

Anesthetic alterations of ryanodine binding by cardiac calcium release channels.

Biochim Biophys Acta 1994; **1194**: 109–117

24 Lynch C:

Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane *in vitro*.

Anesthesiology 1986; **64**: 620–631

25 Blanck TJ, Thompson M:

Enflurane and isoflurane stimulate calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum.

Anesth Analg 1982; **61**: 142–145

26 Shell WE, Sobel BE:

Protection of jeopardized ischemic myocardium by reduction of ventricular afterload.

N Engl J Med 1974; **291**: 481–486

27 Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE:

Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions.

Circulation 1971; **43**: 67–82

28 Yamazaki S, Fujibayashi Y, Rajagopalan RE, Meerbaum S, Corday E:

Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog.

J Am Coll Cardiol 1986; **7**: 564–572

29 Okamoto F, Allen BS, Buckberg GD, Bugyi H, Leaf J:

Studies of controlled reperfusion after ischemia. XIV. Reperfusion conditions: Importance of ensuring gentle versus sudden reperfusion during relief of coronary occlusion.

J Thorac Cardiovasc Surg 1986; **92**: 613–620

30 Richard V, Berdeaux A, La Rochelle CD, Guidicelli JF:

Regional coronary hemodynamic effects of two inhibitors of nitric oxide synthesis in anaesthetized, open chest dogs.

Br J Pharmacol 1991; **104**: 59–64

31 Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC:

Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow.

Circulation 1989; **80**: 1846–1861

32 Heindl B, Becker BF, Zahler S, Conzen PF:

Volatile anaesthetics reduce adhesion of blood platelets under low-flow conditions in the coronary system of isolated guinea pig hearts.

Acta Anaesthesiol Scand 1998; **42**: 995–1003

33 Heindl B, Conzen PF, Becker BF:

The volatile anesthetic sevoflurane mitigates cardiodepressive effects of platelets in reperfused hearts.

Basic Res Cardiol 1999; **94**: 102–111

34 Heindl B, Reichle FM, Zahler S, Conzen PF, Becker BF:

Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils.

Anesthesiology 1999; **91**: 521–530

35 Kowalski C, Zahler S, Becker BF:

Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system.

Anesthesiology 1997; **86**: 188–195

36 Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM:

Protection of reoxygenated cardiomyocytes against hypercontracture by inhibition of Na⁺/H⁺ exchange.

Am J Physiol 1995; **268**: 1531-1539.

37 Siegmund B, Zude R, Piper HM:

Recovery of anoxic-reoxygenated cardiomyocytes from severe Ca²⁺ overload.

Am J Physiol 1992; **263**: 1262-1269

38 Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M:

Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study.

Anesthesiology 2003; **98**: 1315-1327

39 Loscar M, Conzen P:

Volatile Anästhetika - Übersichtsarbeit

Der Anästhesist 2004

40 Kloner R, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E:

Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning

Circulation 1998; **97**: 1848-1867

41 Gross GJ, Kersten JR, Wartier DC:

Mechanisms of postischemic contractile dysfunction

Ann Thorac Surg 1999; **68**: 1898-1904

42 Tsutahara S, Furumido H, Ohta Y, Harasawa K, Yamamura T, Kemmotsu O:

Effects of halothane, isoflurane, enflurane and sevoflurane on the monosynaptic reflex response in the isolated spinal cord of newborn rats

Masui 1996; **45**: 829-836

43 Alkire MT, Gorski LA:

Relative amnestic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule

Anesthesiology 2004; **101**: 417-429

44 Ambrosio G, Weismann HF, Mannisi JA, Becker LC:

Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow.

Circulation 1989; **80**: 1846-1861

45 Mullane KM, Young M:

The contribution of neutrophil activation and changes in endothelial function to myocardial ischemia-reperfusion injury.

In: *The Pathophysiology of Reperfusion and Reperfusion injury*

Raven Press 1992, 59-83

46 Amsterdam EA, Stahl GL, Pan HL, Rendig SV, Fletcher MP, Longhurst JC:

Limitation of reperfusion injury by a monoclonal antibody to C5a during myocardial infarction in pigs.

Am J Physiol 1995; **268**: 448-457

- 47 Mathey D, Schofer J, Schäfer HJ, Hamdoch T, Joachim HC, Ritgen A, Hugo F, Bhakdi S:
Early accumulation of the terminal complement complex in the ischemic myocardium after reperfusion.
Eur Heart J 1994; **15**: 418-423
- 48 Harvey RC, Walker MJ:
Special considerations for anesthesia in research animals
In: Principles and Practice of Veterinary Anesthesia. Baltimore, Williams and Wilkins, 1987: 380-392
- 49 Ciofalo MJ, Reiz S:
Circulatory effects of volatile anesthetic agents.
Minerva Anesthesiol 1999; **65**: 232-238
- 50 Husedzinovic I, Tonkovic D, Barisin S, Bradic N, Gasparovic S:
Hemodynamic differences in sevoflurane versus propofol anesthesia.
Coll Antropol 2003; **27**: 205-212
- 51 Pypendop BH, Ilkiw JE:
Hemodynamic effects of sevoflurane in cats
Am J Vet Res 2004; **65**: 20-25
- 52 MacPhail CM, Monnet E, Gaynor JS, Perini A:
Effect of sevoflurane on hemodynamic and cardiac energetic parameters in ferrets
Am J Vet Res 2004; **65**: 653-658
- 53 Larmann A, Mersmann J, Jurk K, Van Aken H, Theilmeier G:
Soluble recombinant urokinase-receptor (sru-PAR) modulates myocardial reperfusion injury in mice by reducing leukocyte recruitment
Anesthesiology 2004; **101**: 613

54 Obal D, Scharbatke H, Barthel H, Preckel B, Müllenheim J, Schlack W:

Cardioprotection against reperfusion injury is maximal with only two minutes of sevoflurane administration in rats.

Can J Anaesth 2003; **50**: 940-945

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Schlack und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Preckel für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und kritische Begleitung während der Durchführung der Studie. Mein Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thämer für die Möglichkeit, einen Teil der Studie in seinen Laboren durchzuführen.

Herrn Dr. med. Obal danke ich für die Hilfe, die exzellente Betreuung und die Ausdauer, meine häufigen Fragen zu beantworten.

Nicht unerwähnt bleiben soll die Mitarbeit meiner Mitdoktoranden, mein besonderer Dank für seine Mitarbeit gilt Herrn Dr. med. Horst Scharbatke, mit dem ich viele Nachtschichten durchgestanden habe und Herrn Ragnar Huhn, der mir bei der Zusammenstellung der Ergebnisse mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meinen Eltern gilt der besondere Dank, mich während der Zeit meines Studiums und der Doktorarbeit finanziell und besonders aber ideell unterstützt zu haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir geholfen haben, die Ergebnisse zu Papier zu bringen.

Name: Frank Höterkes

Geburt: 25.10.1976 in Düsseldorf

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1983-1987 Grundschule St. Mauritius, Meerbusch

1987-1996 Mataré Gymnasium, Meerbusch

Abschluss Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1996-2003 Studium der Humanmedizin an der

Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Oktober 2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

1. Tertial Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik Düsseldorf

2. Tertial Klinik für Allgemeine Chirurgie, Uniklinik Düsseldorf

3. Tertial Zentrum für Innere Medizin, Uniklinik Düsseldorf

Berufliche Tätigkeiten:

Januar 2004 - September 2004 Arzt im Praktikum

Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik Düsseldorf

Seit Oktober 2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik Düsseldorf

Zusammenfassung

Der Schutz vor dem myokardialen Reperfusionsschaden durch Sevofluran ist konzentrationsabhängig

Fragestellung: Volatile Anästhetika können durch ihren kardioprotektiven Effekt das Herz gegen den Reperfusionsschaden schützen. Es wurde untersucht, in wie weit, die durch Sevofluran-induzierte Kardioprotektion gegen den myokardialen Reperfusionsschaden konzentrationsabhängig ist.

Methodik: 58 mit α -Chloralose anästhesierte Ratten wurden einer 25 min Koronarklusion, gefolgt von einer 90 min Reperfusion unterzogen. Sevofluran wurde in den ersten 15 min der Reperfusion gegeben in Konzentrationen entsprechend 0,75 (n=11), 1,0 (n=11), 1,5 (n=13) oder 2,0 MAC (n=12). Die Kontrollgruppe (KON, n=11) erhielt kein Sevofluran. Es wurden der linksventrikuläre Spitzendruck (LVSD, Katheterspitzenmanometer) und das Herzzeitvolumen (HZV, Ultraschallflussmeßkopf) gemessen. Die Infarktgröße (Tetrazoliumfärbung) wurde bestimmt in Prozent des Risikogebietes.

Ergebnisse: Die hämodynamischen Ausgangswerte waren in allen Gruppen gleich (LVSD 131 mmHg (MW (126-135 mmHg, 95% Konfidenzintervall); HZV 33 ml min⁻¹ (31-36 ml min⁻¹)). Während der frühen Reperfusion wurde der LVSD durch Sevofluran konzentrationsabhängig auf 78 (67-89)% des Ausgangswertes bei 0,75 MAC (kein Unterschied vs. KON), auf 71 (62-80)% bei 1 MAC (p<0,05), auf 66 (49-83)% bei 1,5 MAC (p<0,05) und auf 56 (47-65)% bei 2 MAC (p<0,05) reduziert. Das HZV blieb konstant. Während 0,75 MAC Sevofluran keinen Effekt auf die Infarktgröße (34 (27-41)% des Risikogebietes) im Vergleich zur Kontrolle (38 (31-45)%), p=0,83) hatte, reduzierte 1,0 MAC Sevofluran die Infarktgröße signifikant auf 23 (17-30)% (p<0,05). Eine Erhöhung der Sevofluran-Konzentration auf 1,5 MAC (23 (17-30)%) oder 2,0 MAC (23 (13-32)%), beide p<0,05 vs. KON) hatte keinen weiteren protektiven Effekt.

Interpretation: 1 MAC Sevofluran schützt das Myokard vor einem Reperfusionsschaden. Eine Erhöhung der Konzentration über 1 MAC führt zu keiner weiteren Reduktion.

Gesehen und genehmigt:



Prof. Dr. med. Wolfgang Schlack, DEAA