

Aus der  
Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation  
Heinrich-Heine Universität  
Düsseldorf

Direktor:  
Professor Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Sandmann

**Postischämische Funktionsverluste an der  
hinteren Extremität des Kaninchens**

**Tierexperimentelle Studie  
zur Diagnostik und Beeinflussung  
des Reperfusionssyndroms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Joachim Alexander Schrand**

**2005**

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan

Referent: Prof. Dr. Luther

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Thämer

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	2
<b>2. Fragestellungen</b>	7
<b>3. Material und Methoden</b>	8
3.1 Tiermaterial und Gruppeneinteilung	8
3.2 Versuchsaufbau	9
3.3 Experimentelle Methodik	12
3.4 Statistik	16
<b>4. Ergebnisse</b>	17
4.1 Muskuläre Funktion	17
4.2 Nervale Funktion	20
4.3 Postischämisches Ödem	24
4.4 Andere	26
<b>5. Diskussion</b>	34
5.1 Ischämiemodell	34
5.2 Wie ist das Verhalten der muskulären Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?	38
5.3 Wie ist das Verhalten der nervalen Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?	40
5.4 Erholen sich muskuläre und nervale Funktionen wieder, wenn ja, in welcher Zeitspanne und in welchem Ausmaß?	41
5.5 Wann und warum tritt ein postischämisches Ödem im Hinterlauf des Kaninchens auf?	43
5.6 Angiologische Therapie	45
<b>6. Zusammenfassung</b>	46
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	48
Anlagen	57

# 1. Einleitung und Problemstellung

Das Thema dieser experimentellen Studie ist der Ischämie-, und Reperfusionsschaden am Hinterlauf des Kaninchens. Es ist bekannt, daß unmittelbar nach vollständiger Unterbrechung der Durchblutung eines organischen Gewebes, z. B. der Skelettmuskulatur, eine anaerobe Stoffwechsellkaskade im perfusionsabhängigen Gebiet beginnt, die zum Verlust energiereicher Phosphate und zur Anhäufung von Metaboliten führt. Die Folgen dieses ischämischen Vorganges sind Zerstörung des Elektrolytgleichgewichtes, metabolische Azidose, zelluläre Funktionseinbuße und Zelltod. Schließlich resultiert der irreversible Untergang von Geweben und Organen (Lindsay 1992, Homer 1997).

Im Kontrast dazu ermöglichen die modernen lumeneröffnenden Verfahren und Techniken der Gefäßchirurgie, Angiologie und Interventionsradiologie die Beseitigung oder Kollateralisierung der Strombahnhindernisse und die Wiederdurchströmung der hyp- bzw. anoxischen Gewebe. Daher ist die Reperfusion das oberste Therapieziel bei allen ischämischen Organerkrankungen, wie z. B. dem Herzinfarkt oder auch der Ischämie der unteren Extremität.

Verschiedene Studien beschreiben das Auftreten von Ödemen nach Ischämie und Reperfusion (Menger 1993, Homer-Vanniasinkam 1994, Petrsek 1994, Punz 1999). Das sogenannte Reperfusionsoedem ist gut bekannt bei Patienten nach femoropoplitealen Bypass oder nach Revaskularisierung der unteren Extremitäten nach akuter Ischämie. Bei Patienten mit femorodistalen Rekonstruktionen sind häufig ödematöse Veränderungen zu beobachten, deren Ursache eine unphysiologische Kapillarfiltration, die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen und der Aufstau lymphatischer Spaltprodukte, sein kann (Soong 1998). Selten kommen venöse Rückstrombehinderungen hinzu.

Weniger bekannt, aber therapeutisch zu berücksichtigen, sind die Prozesse der körpereigenen Reparatur und Regeneration. Bei Wiederdurchblutung (Reperfusion) finden in den ehemals anoxischen als auch in den nur mangelndurchbluteten, also noch reanimierbaren Randzonen (vgl. Penumbra des ischämischen zerebralen Insults oder des Myocardinfarktes) Prozesse statt, die auf den Abbau der Metabolite, die Entsorgung avitaler Zellen sowie den Aufbau der Energiespeicher und die Stabilisierung der Endothel-

funktionen gerichtet sind (Welbourn 1991, Nishida 1998). Dabei entstehen jedoch zeitweilig:

1. ein Überangebot an Sauerstoffradikalen, die durch körpereigene Schutzsysteme nicht vollständig verstoffwechselt werden können (Bushell 1996, Zavitsanos 1996)
2. eine Invasion neutrophiler Granulozyten, die durch Freigabe reaktiver Inhaltsstoffe auch auf vitale Zellverbände toxisch wirken (Deune 1996, Petrsek 1996)
3. eine Adhäsionssteigerung von Leukozyten und Thrombozyten, die zur Sludgebildung und erneuten Gewebeischämie führen können (Carden 1990, Crinnion 1996, Ferrante 1996)
4. Prostaglandinderivate (Thromboxan A<sub>2</sub>), welche mikrozirkulatorisch vaso-konstriktiv und kardial negativ-inotrop wirken (Paetz 1992, Huk 1997)

Diese komplexen Pathomechanismen lösen ein global messbares Phänomen aus, das als postischämisches oder Reperfusionssyndrom bezeichnet wird. Es gilt neben lymphatischen und venösen Stauungen als wichtige Ursache für die postoperative Schwellneigung der Gewebe und die funktionelle Dysregulation der Skelettmuskulatur (Jacobs 1990, Odeh 1991, Sigmund 1993, Haaverstad 1995).

Die Folgen sind petechiale Einblutungen und Fibrinablagerungen sowie Gewebeuntergänge und fibrinöser Umbau mit Funktionsverlust der Erfolgsorgane. Am Bein kommt es durch Ödembildung zu einem Druckanstieg in den Muskelkompartimenten (Mubarak 1989, Velmahos 2002). Durch diesen Druckanstieg (Kompartmentsyndrom) kann sich eine erneute Ischämie entwickeln.

Desweiteren ist durch den erhöhten Gewebedruck eine Schädigung von Nerven möglich. So wird in der Klinik häufig eine Parese im Bereich des empfindlichen Nervus peroneus beobachtet, wenn die Spannung im Kompartiment der Anteriorloge 30 mmHg übersteigt (Willy 2001). Als therapeutische Maßnahme hilft in dieser Situation häufig nur das frühzeitige chirurgische Eröffnen der Muskelkompartimente, die sogenannte Fasziotomie. Dem interstitiellen Ödem kommt also eine große Bedeutung während der Therapie von ischämischen Extremitäten zu.

Aus den vorstehenden Ausführungen wird deutlich, daß neben der Beseitigung der Ischämieursache auch die Behandlung der zytotoxischen Folgen erforderlich ist. Von besonderem Interesse sind Sauerstoffradikale. Diese hypoxischen Stoffwechselprodukte sind hochreaktive Mediatoren und bewirken in den wiederdurchbluteten Gewebe eine Enzymaktivierung, Proteindenaturierung, Lipidperoxidation, Membranalteration der Endothelzellen, sowie eine Leukozytenaktivierung, wodurch wiederum Sauerstoffradikale generiert werden, so daß ein Circulus vitiosus der Zellschädigungen resultiert (Natori 1997, Schlag 2001).

Obwohl die Arbeitsgruppe um Beyersdorf bereits 1988 Reoxygenationsläsionen am exartikulierten Rattenhinterlauf nachweisen konnte (Beyersdorf 1988), sind in vivo Experimente, die eine klinische Situation simulierten (Huk 1997), und klinische Untersuchungen (Soong 1993) nicht eindeutig bzw. nur punktuell durchgeführt worden. Da aber die auf Reperfusionprozesse zurückzuführende Morbidität der Patienten nicht gering zu sein scheint, ergibt sich ein aktuelles, bisher ungelöstes klinisches Problem der akuten und elektiven rekonstruktiven Gefäßchirurgie mit großer medizinischer Relevanz.

Der Reperfusionsschaden kann den primären Ischämieschaden noch übertreffen und wird in vielen Einzelheiten noch ungenügend verstanden. In experimentellen und klinischen Untersuchungen an verschiedenen ischämischen Organen wurde bisher vor allem Wert auf pathobiochemische Stoffwechselforgänge gelegt (Ravindranath 1994, Kolvenbach 1995, Lehmann 1996, Luther 1999). Weniger bekannt sind die Ursachen pathophysiologischer Ischämiefolgen (Störung der Reizleitung, des Aktionspotentials, der elektro-mechanischen Entkopplung), die zur funktionellen Dysregulation der Muskulatur führen. (van den Wildenberg 1996, Tsapenko 2001).

In diesem Zusammenhang spielen die aus Myocarduntersuchungen bekannte Überladung von Zellen mit Calcium und die spontane Kontraktion von Muskelfibrillen eine Rolle (Ravindranath 1994). Versuche an isolierten Myozyten haben gezeigt, daß sich während der hypoxischen Phase die intrazelluläre Calciumüberladung erhöht und sich der Konzentration des interstitiellen Mediums angleicht. Wird nun der Zelle durch eine Reoxygenierung wieder Energie verfügbar gemacht, beginnt aufgrund des hohen Calciumspiegels eine Reihe unkontrollierter starker Kontraktionen (Schlack 1994). Dies führt zu unregelmäßigen Zuckungen der Myozyten parallel zu starken Oszillationen des in-

trazellulären Calciumspiegels. Erst nach einigen Minuten ist die Zelle in der Lage, ihren Elektrolythaushalt wieder zu normalisieren, so daß eine geordnete Kontraktion ablaufen kann (Moss 1999, Bers 2000, Katz 2001, Xia 2001). Der isolierte Myozyt kann diese Zuckungen überleben, nicht aber die Zelle, die im Verband zwischen zwei Zellen ausgespannt ist. Hier kommt es zu Zerreißen der Zellstruktur und zum Zelluntergang. Magnesium scheint, aufgrund der antiarrhythmischen und antithrombotischen Wirkung hierbei einen protektiven Einfluss zu besitzen (Thämer 1997).

Unsere Hypothese ist, daß die Vorgänge, die an isolierten Myozyten eingehend untersucht wurden, in ähnlicher Weise am quergestreiften Extremitätenmuskel ablaufen. Vorausgegangene Versuche haben bereits gezeigt, daß auch in der Extremitätenmuskulatur, abhängig von der Ischämie, Zelluntergänge zu verzeichnen sind (Kuroda 1994, Vargas 1995).

Ziel dieser Untersuchung ist die klinische Situation unter möglichst physiologischen Bedingungen experimentell nachzuvollziehen, wie sie bei einem gefäßkranken Patienten besteht. Insbesondere die Diagnostik der Pathophysiologie und die gefäßchirurgische Beeinflussung des Ischämie-, Reperfusionsschadens an der unteren Extremität waren relevante Fragestellungen. Hierzu ist ein in vivo Modell simuliert worden, dessen Ergebnisse helfen sollen, den Mechanismus der postischämischen Zellschädigung mit der neuromuskulären Funktionseinschränkung und Ödembildung (Beinschwellung) weiter aufzuklären. Beide Symptome (motorische Schwäche und Schwellneigung) werden auch nach langstreckigen arteriellen Rekonstruktionen wegen chronischer Mangel durchblutung beobachtet (Allen 1995). Das postoperative Missverhältnis zwischen gefäßweiternden und –verengenden Substanzen, kann ein no-reflow-Phänomen des Gewebes hervorrufen und zum sogenannten Reperfusionskollaps führen (Tsapenko 2001).

Therapeutisch wurden verschiedene Medikamente, für die eine Protektion der Herzmuskulatur gezeigt werden konnte, überprüft (Klein 1989, Fukuta 1996). Als Prophylaxe des sogenannten Reperfusionssyndroms wird in der Klinik häufig PGE<sub>1</sub> (Prostava-sin<sup>®</sup>) eingesetzt. Dieses Prostaglandin bewirkt eine Vasodilatation, Fibrinolyse, Thrombozytenaggregationshemmung, Erythrozytenflexibilitätssteigerung, Neutrophilenhemmung sowie eine Reduktion freier Sauerstoffradikale (Long 1987, Neumann 1989).

Es ergeben sich scheinbar präventive Therapieansätze für das große Krankengut mit akuten oder chronischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, die zur Qualitätssteigerung vaskulärer Wiederherstellungsoperationen beitragen können und eine Beeinflussung des Reperfusionsschadens aufzeigen, mit der sich die klinische Situation der betroffenen Patienten entscheidend verbessern lässt.

## 2. Fragestellungen

Verbunden mit der Entdeckung und Erforschung von Prostaglandinen sind in den letzten Jahren wesentliche Erkenntnisse über die Reperfusion und den daraus resultierenden Zellschäden gewonnen worden. Trotz zahlreicher biochemischer Versuche konnten die Fragen hinsichtlich der neuromuskulären Funktion und des postischämischen Ödems aber bisher nicht hinreichend geklärt werden.

Deshalb stellten wir uns in dieser Studie folgenden Fragen:

1. Wie ist das Verhalten der muskulären Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?
2. Wie ist das Verhalten der nervalen Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?
3. Erholen sich muskuläre und nervale Funktionen wieder, wenn ja, in welcher Zeitspanne und in welchem Ausmaß?
4. Wann und warum tritt ein postischämisches Ödem im Hinterlauf des Kaninchens auf?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Tiermaterial und Gruppeneinteilung

Es wurden 32 adulte männliche New Zealand White Kaninchen mit einem Alter von 2 Monaten und einem Körpergewicht von durchschnittlich 2,7 kg (2,4-3,8 kg) verwandt. Die Durchführung der Tierversuche in der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf war von der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät genehmigt worden (Versuchsnummer G 84/99, Aktenzeichen: 50.05-230-84/99).

Die Haltung der Tiere erfolgte in Einzelkäfigen ohne Einstreu bei einer Raumtemperatur von 20°C +/- 2°C. Die Käfige waren klimatisiert und wurden mit 350 Lux Weißlicht in der Mitte des Käfigs einen Meter über dem Boden beleuchtet. Für die Ernährung wurden 80g je kg/KG Standardfutter und 750 ml entkeimtes auf pH 2,7 angesäuertes Wasser ad libidum verabreicht.

Es wurden folgende Versuchsgruppen gebildet (Abb. 1):

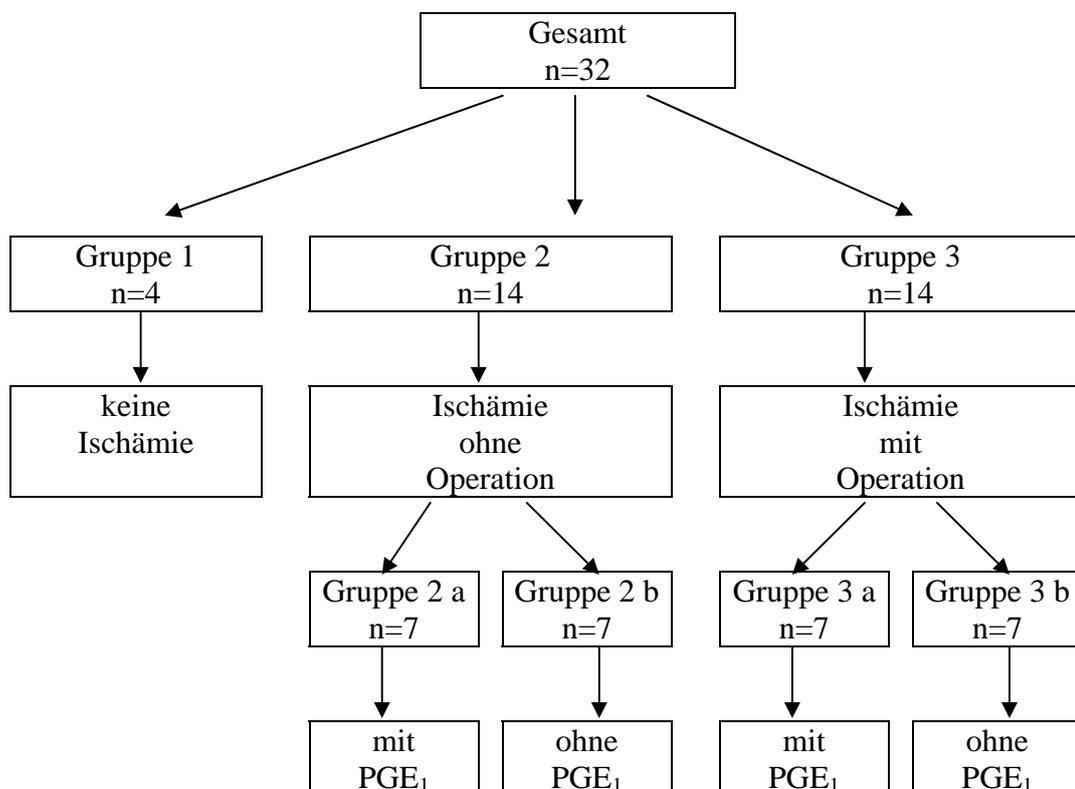


Abb. 1: Gruppeneinteilung der experimentellen Tierversuche (n=32)

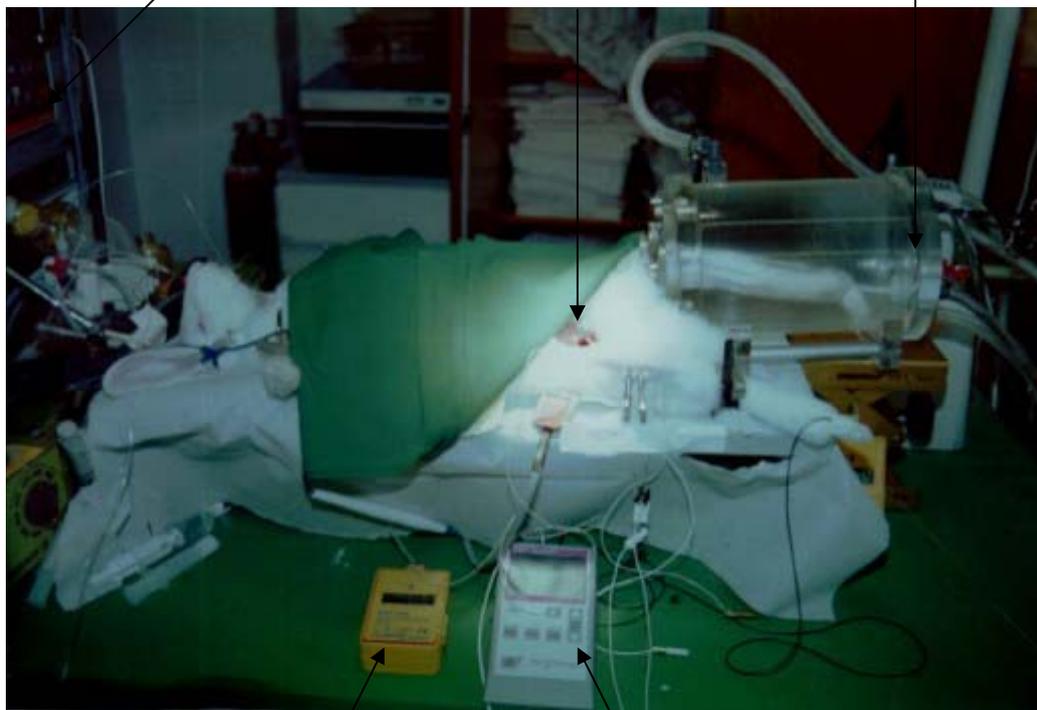
Die Messungen wurden über die maximale Versuchsdauer von 165 Minuten durchgeführt. Hierzu wurden 28 Kaninchen (Gruppe 2 und 3) jeweils für 45 Minuten einer Ischämie ihrer hinteren Extremitäten ausgesetzt und anschließend für zwei Stunden reperfundiert. 4 Tiere wurden über 165 Minuten in gleicher Art und Weise wie die anderen Kaninchen operiert, aber keiner Ischämie-Reperfusion unterzogen (SHAM-Gruppe). Die Gruppe 2 stellte den nicht operierten, die Gruppe 3 den operierten Hinterlauf dar. 14 Tiere (7 x Gruppe 2 a + 7 x Gruppe 3 a) erhielten nach 30 Minuten Ischämie  $0,08\mu\text{g/kg}$  KG  $\text{PGE}_1$  (Prostavasin<sup>®</sup>) bis zum Ende der Reperfusion intravenös appliziert. Gruppe 2 b und Gruppe 3 b dienten als Kontrollgruppe.

### 3.2 Versuchsaufbau

Die Tierversuche fanden in der Tierversuchsanstalt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf statt. Im Versuchsraum befanden sich Messgeräte und Instrumentarien. Die Tiere wurden auf einem Operationstisch gelagert (Abb. 2).

Herzminutenvolumenmodul

Ultraschallflussmesskopf Plethysmograph



Digitalthermometer

Reizschwellenmessung

Abb. 2: In der Mitte der Abbildung ist das Versuchstier gelagert, bei dem das freigelegte Operationsgebiet (rechte Femoralisgabel) zu erkennen ist. Oberhalb des Kopfes des Kaninchens (links im Bild) befanden sich die Geräte zur Anästhesie und zur Erfassung der Vitalfunktionen. Rechts im Bild sind der Plethysmograph mit linkem Hinterlauf und das Gerät zur Reizschwellenmessung am rechten Hinterlauf des Kaninchens dargestellt.

## Geräte

1. Ultraschallflussmesskopf (Model T106)  
Transonic Systems Inc., 34 Dutch Mill. Rd., Ithaca, New York 14850, USA,  
0,15 A, 50-60 HZ, 220-240 V
2. Beatmungsgerät (AV 1)  
Dräger AG, Moislinger Allee 53/55, 23542 Lübeck, BRD
3. Beatmungsmessgerät (Capnomac Ultima Typ ULT-SI-33-06)  
Datex-Ohmeda GmbH, 28832 Schim, BRD, 455 mA, 50-60 HZ, 220-240 V,  
100 VA
4. Statham transducer (PD 23)  
Gould, Cleveland, Ohio
5. Herzminutenvolumenmodul (Sirecust 404 Model 7368004E2250)  
Siemens AG, Wittelbacherplatz 2, 80312 München, BRD, Seriennummer 10427580,  
0,2 A
6. Perfusoren:  
(Secura Typ 871702/8)  
B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, BRD, Nr. 04643, 0,06 A  
(VI, Typ 371222)  
B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, BRD, Nr. 2609, 0,038 A
7. Reizschwellenmessung (Toff-Watch)  
Organon Technika, Boseind 15, 5281 RM Boxtel, Niederlande, 140 mA
8. 2 Digitalthermometer (GTH 1160)  
Greisinger Electronic, Hans-Sachs-Str. 26, 93128 Regenstauf, BRD
9. Plethysmograph (H. Lembach, Eigenbau)  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Physiologisches Institut, Universitätsstr. 1,  
BRD, Doppelwandiger Zylinder

## Medikamente

1. Disoprivan 20 ml Astrazeneca GmbH, 22876 Wedel, BRD, 1 % Wirkstoff Propofol
2. Dipidolor 2 ml  
Janssen-Cilag GmbH, Raiffeisenstr. 8, 41470 Neuss, BRD, Wirkstoff Piritramid-Salz 22 mg (15 mg Piritramid)
3. Dormicum 6 ml  
Hoffmann-La Roche, Emil-Barrell-Str. 1, 79639 Grenzbach-Wyhlen, BRD, Wirkstoff 30 mg Midazolam
4. Prostavasin<sup>®</sup> 20 µg  
Schwarz Pharma Deutschland GmbH, 40789 Monheim, BRD, Wirkstoff 48,2 mg Alprostadil Trockensubstanz in 20 µg Alfadex-Einschlussverbindung; bei einem durchschnittlichen Gewicht der Versuchstiere von 2835 g wurden 1,1 ml/h=0,22 µg verabfolgt
5. Liquemin N25.000 5 ml  
Hoffmann-La Roche, Emil-Barrell-Str. 1, 79639 Grenzbach-Wyhlen, BRD, Wirkstoff Heparin-Natrium 25.000 IE aus Schweinemucosa + 50 mg Benzylalkohol
6. NaCl 0,9 %  
B. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, BRD

### 3.3 Experimentelle Methodik

#### *Narkoseeinleitung*

Nach Rasur und Desinfektion der Ohraußenseite, wurde die laterale Ohrvene kanüliert und eine Infusion angebracht. Über den liegenden Zugang erfolgte die Narkoseeinleitung mit Disoprivan 1 % (10 mg/kg Propofol).

Die Tiere wurden zunächst oral intubiert und maschinell beatmet (Außenluft + 12 % O<sub>2</sub>, 35 % O<sub>2</sub> gesamt). Zur Narkoseerhaltung bekamen die Tiere eine kontinuierliche Infusion des Narkosemittels Dipidolor/Dormicum 3 ml/h (entsprechen 11,85 mg Piritramid und 7,11 mg Midazolam). Die Tiere wurden auf einem Operationstisch für Kaninchen fixiert. Nach Rasur des Operationsgebietes wurde zunächst eine Tracheotomie (3,0 mm ID) durchgeführt, um eine sichere Beatmung mittels Respirator zu gewährleisten, da erfahrungsgemäß der orale Tubus bei Kaninchen leicht disloziert und eine akute Gefährdung des Versuchstieres darstellen kann. Die Beatmungsfrequenz betrug 30-35/min und das Volumen 15-20 ml.

#### *Präparation*

Während der Präparation erhielten die Tiere 6 ml/h Dipidolor/Dormicum. Nach der Präparation der Halsgefäße wurde über die linke A. carotis communis ein Katheder zur Messung des Aortendrucks und der Pulsfrequenz sowie zur arteriellen Blutabnahme gelegt und an einen Statham transducer angeschlossen. Die Katheterisierung der rechten V. jugularis erfolgte zur Injektion notwendiger Medikamente und zur Volumensubstitution mit NaCl, 30 ml/h während der Präparation, 12 ml/h während des restlichen Versuches (siehe Gruppeneinteilung).

Im Anschluss wurde die rechte arterielle und venöse Femoralisgabel präpariert. Um die rechte A. femoralis communis wurde ein Ultraschallflussmesskopf zur Messung des arteriellen Blutflusses angebracht. Die venöse Blutentnahme erfolgte aus der rechten V. femoralis.

Nach der Präparation wurden 500 IE Heparin i. v. verabfolgt.

## *Messeinrichtungen*

Die Messung der muskulären Funktion erfolgte mit Hilfe eines Stromstärkemessgerätes am rechten Musculus tibialis anterior. Dazu wurden in den Muskel 2 Nadelelektroden (1 mm) gestochen, durch die elektrischer Strom geleitet wurde. Die Stromstärke bei der gerade noch eine Reaktion messbar ist, in diesem Fall 2 mA, wurde als Grundlage herangezogen. Die Messungen erfolgten mit der dreifachen Reizschwelle 6 mA (3x2 mA) bis zu 60 mA (maximale Stromstärke des Gerätes).

Die Messungen am Nervus peroneus erfolgten durch Anlegen von Elektroden auf der Haut nach gleichem Schema. Die Stelle wurde hier bei dem höchsten Ausschlag des Beines bei geringster Stromstärke ausgewählt. Bei unseren Experimenten waren es 7 mA je Versuchstier. Die Reizschwelle war bedingt durch den Hautwiderstand leicht variabel. Als Funktionsparameter wurde die Motorik der Pfote des Kaninchens registriert.

Zur Prüfung der Schwellneigung wurde der linke nicht operierte Hinterlauf (Gruppe 2) bzw. der rechte operierte Hinterlauf (Gruppe 3) mit einem Kondom überzogen und bei 37,6°C in einem Plethysmographen fixiert. Die Sensitivität des Plethysmographen lag bei 0,1 ml Volumenveränderung innerhalb der Messkammer.

In definierten Zeitabständen, erfolgte die Messung folgender Parameter:

1. die Reizantwort der Extremität. Hierzu erfolgte eine elektrische Reizung
  - a. des zuführenden Nerven (Nervus peroneus) und
  - b. der Muskulatur (Musculus tibialis anterior)
2. das Ausmaß der Schwellneigung (Ödembildung) der hinteren Extremität mittels Plethysmographen.
3. der arterielle Blutfluss der Arteria femoralis der rechten hinteren Extremität (Ultraschallflussmesskopf)
4. das biochemische Ausmaß der Zellschädigung (Creatinkinase im art. und ven. Blut)  
Die Messung erfolgte zeitgleich über die Arteria carotis communis und die Vena femoralis. Die Blutproben wurden bei 3000 U/min je 15 Minuten zentrifugiert und dem Labor zur Bestimmung der Creatininkinasewerte zugeleitet.

Es wurden für die Gruppen folgende Messpunkte gewählt:

Gruppe 1 (SHAM)

1. und 45. Minute der Okklusion

5., 15., 30., 60., 90. Minute der Reperfusion

Gruppe 2 und 3

1. und 45. Minute der Okklusion

5., 15., 20., 30., 60., 90., 120. Minute der Reperfusion

### *Ischämiemodell*

Die komplette Ischämie der beiden hinteren Extremitäten wurde durch extraperitoneale Freilegung und Unterbinden der Aorta abdominalis oberhalb der Bifurkation in die Aa. iliaca communes mit einem Gummiband ausgelöst. Distalere Okklusionen, der A. iliaca communes und der A. femoralis, erbrachten wegen der ausgeprägten aorto-distalen Kollateralisation bei Nagern nur inkomplette Ischämiegrade. Zur Kontrolle des Modells wurden in Vorversuchen nach der Occlusion farbmarkierte Mikrosphären in den Aortenbogen injiziert. Danach wurden die Muskeln der oberen und unteren Extremität präpariert um Mikrosphären nach der Methode von Kowallik ausfindig zu machen (Kowallik 1991). Es wurden keine Mikrosphären in der Muskulatur der Hinterläufe gefunden und somit galt die komplette Ischämie als nachgewiesen.

Bei einem Teil der Versuchstiere (Gruppe 2 a + 3 a) wurde getestet, ob der Vasodilator PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) einen protektiven Einfluss auf das Verhalten und die Erholung der muskulären und nervalen Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter Reperfusion hat.

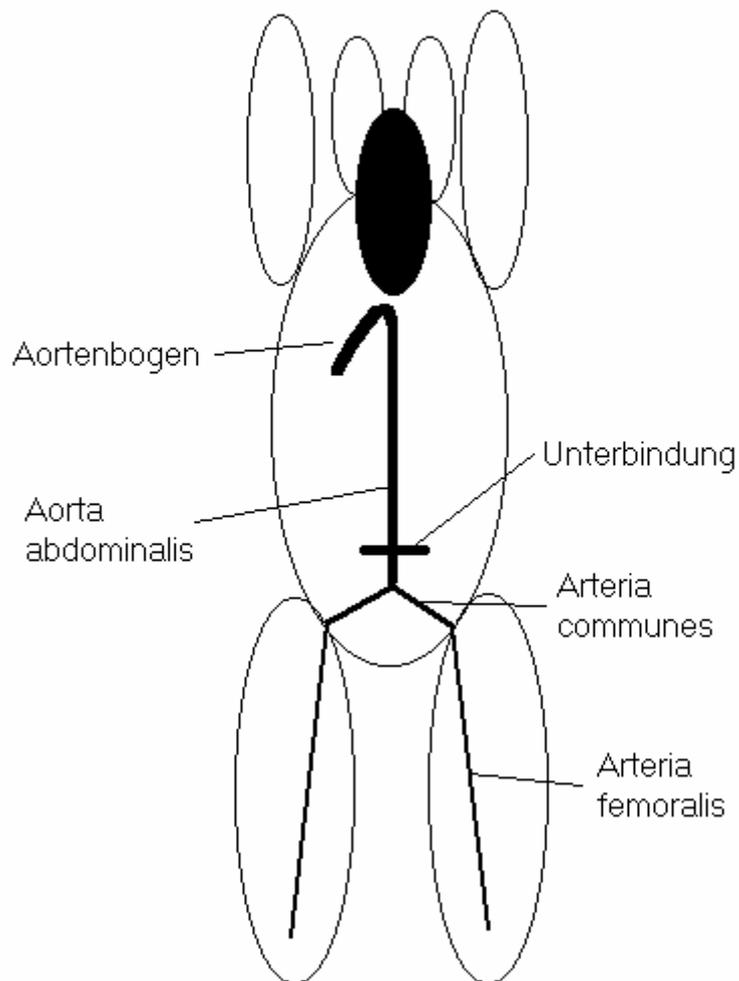


Abb. 3: Schema Ischämiemodell

### *Tötung der Tiere*

Nach Ende der Reperfusion wurden die Tiere mittels Überdosierung von Disoprivan (5 ml) in tiefer Narkose getötet. Die Entsorgung erfolgte gemäß den gesetzlichen Bestimmungen.

### 3.4 Statistik

Bei den im nachfolgenden Text sowie in den Tabellen angeführten Daten handelt es sich, soweit nicht anders angegeben, um Mittelwerte und Standardabweichungen vom Mittelwert (SD) aus n individuellen Versuchen, durchgeführt an verschiedenen Tagen. Die Versuchstiere wurden randomisiert auf k verschiedene Gruppen verteilt. Sofern Vergleiche der Mittelwerten durchgeführt wurden, erfolgte eine Überprüfung der Daten auf Signifikanz mittels einfaktorieller Varianzanalyse [ANOVA] (Walter 1988).

Die Streuungszerlegung erfolgte mit Hilfe der Aufsplitterung in die Abweichung jedes Einzelwertes vom Gesamtmittel in zwei Anteile:  $X_{ij} - \bar{X}_{..} = \bar{X}_i - \bar{X}_{..} + X_{ij} - \bar{X}_i$   
Der erste Summand auf der rechten Seite der Gleichung repräsentiert die Abweichung des Mittelwertes aller Messwerte in der i-ten Gruppe (das ist die Gruppe, der der betrachtete Messwert zugehört), der zweite Summand (links) repräsentiert die Abweichung des j-ten Messwertes innerhalb der i-ten Gruppe vom Mittelwert aller Messwerte derselben Gruppen  $i, 1 \leq i \leq k$ .

Summenabweichungsquadrate (SAQ):

$$\sum_{i,j} (X_{ij} - \bar{X}_{..})^2 = \sum_{i,j} (\bar{X}_i - \bar{X}_{..})^2 + \sum_{i,j} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2$$

Die erste Doppelsumme (auf der linken Seite der Gleichung) repräsentiert die Gesamtvariabilität, die zweite Doppelsumme (die erste auf der rechten Seite der Gleichung) repräsentiert die Variabilität zwischen den Gruppen, weil die Streuung der Mittelwerte aller Gruppen um das Gesamtmittel betrachtet wird, und die letzte Doppelsumme enthält die Variabilität innerhalb der Gruppen, also den Rest, die in diejenige Variabilität, die nicht bereits durch die Variabilität der Mittelwerte der Gruppen erklärt wird.

Tafeln der Varianzanalyse:  $MAQ = SAQ/FG$

Die Teilergebnisse der Streuungszerlegung wurden zusammengestellt, in der sich die Summen der Abweichungsquadrate (SAQ) und die Freiheitsgrade (FG) der Komponenten zu den Gesamtgrößen addieren. Die mittleren Abweichungsquadrate (MAQ) ergeben sich als Quotienten der Summe von Abweichungsquadraten und der zugehörigen Anzahlen von Freiheitsgraden (Mau 1994).

Berechnete p-Werte von  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Muskuläre Funktion

Während die muskuläre Reizbarkeit am nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + 2 b) ab der 10. Minute bis zur 40. Minute der Occlusion auf 0 abfiel und nur noch mit maximaler Stromstärke von 60 mA stimuliert werden konnte, fiel diese am operierten Hinterlauf Gruppe (3 a + 3 b) erst nach der 15. Minute der Occlusion ab und lag zum Ende der Ischämie immerhin noch bei 11 und 28 %.

Die Motorik bei Stimulation mit dreifacher Reizschwelle 21 mA (3 x 7 mA) erholte sich während der Reperfusion auf 44 und 61 % vom Ausgangswert beim nicht operierten Hinterlauf und auf 75 und 72 % am operierten Hinterlauf (Tab. 1, Abb. 4).

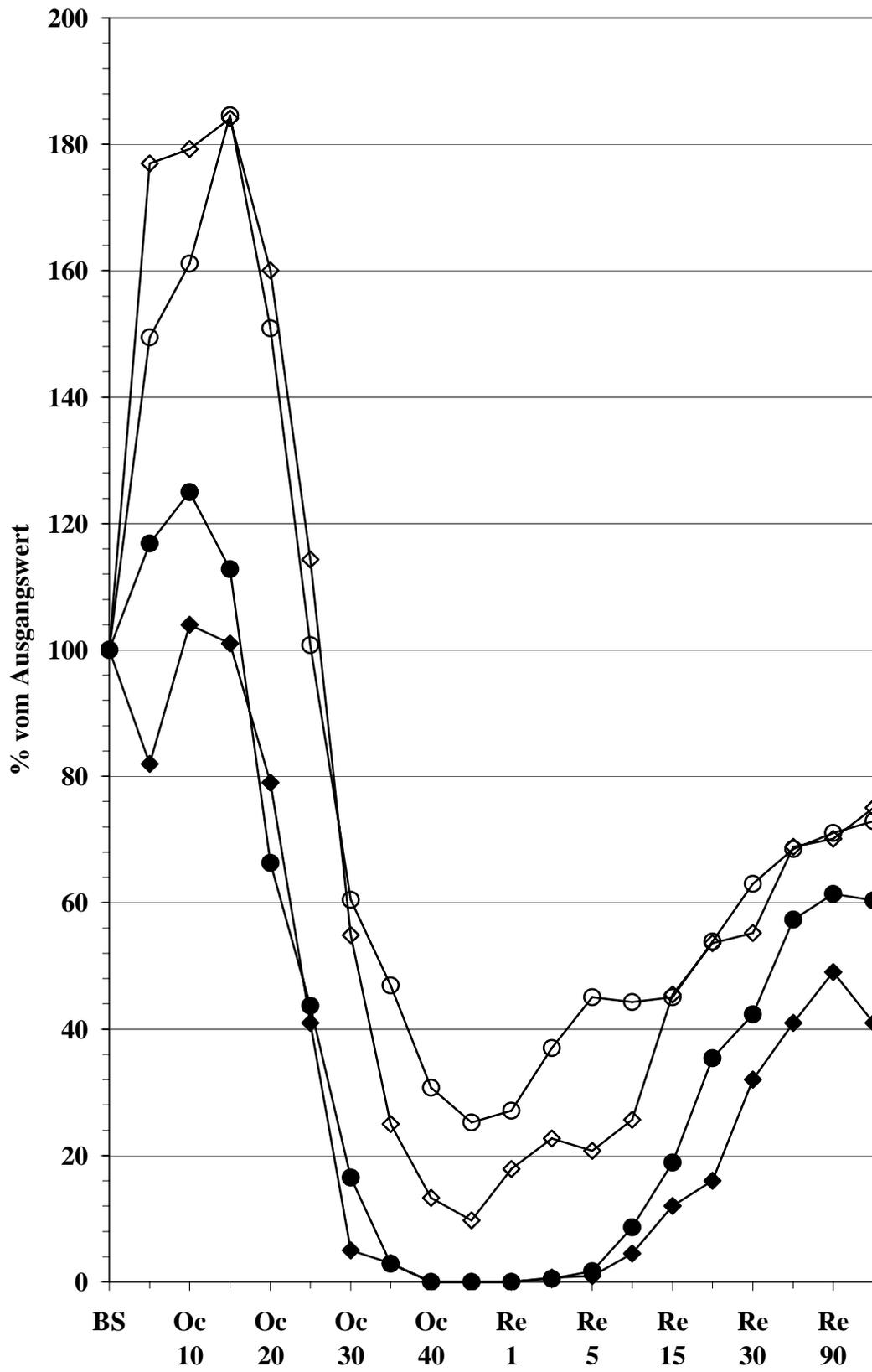
Tab. 1: Funktion des Musculus tibialis anterior in % [3-fache Reizschwelle-6 mA]

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100	112	115	103	107	103	104				97				100		91	91	97	
<b>Gr. 2a</b>	100	117	125	113	67	44	17	2	0	0	0	0	1	8	19	36	43	57	62	61
<b>Gr. 2b</b>	100	82	104	101	79	41	5	3	0	0	0	1	1	4	12	16	32	41	49	41
<b>Gr. 3a</b>	100	148	161	184	151	1	62	46	31	26	26	28	46	44	46	54	64	69	72	72
<b>Gr. 3b</b>	100	177	180	184	159	114	55	25	14	9	18	23	20	25	45	55	55	68	70	75

Anders verhielt es sich bei der direkten Stimulation des Muskels mit maximaler Stromstärke von 60 mA. Hier zeigte sich am Ende des Versuches eine Erholung der muskulären Funktion am operierten Hinterlauf auf über 90 % (Tab. 2, Abb. 5).

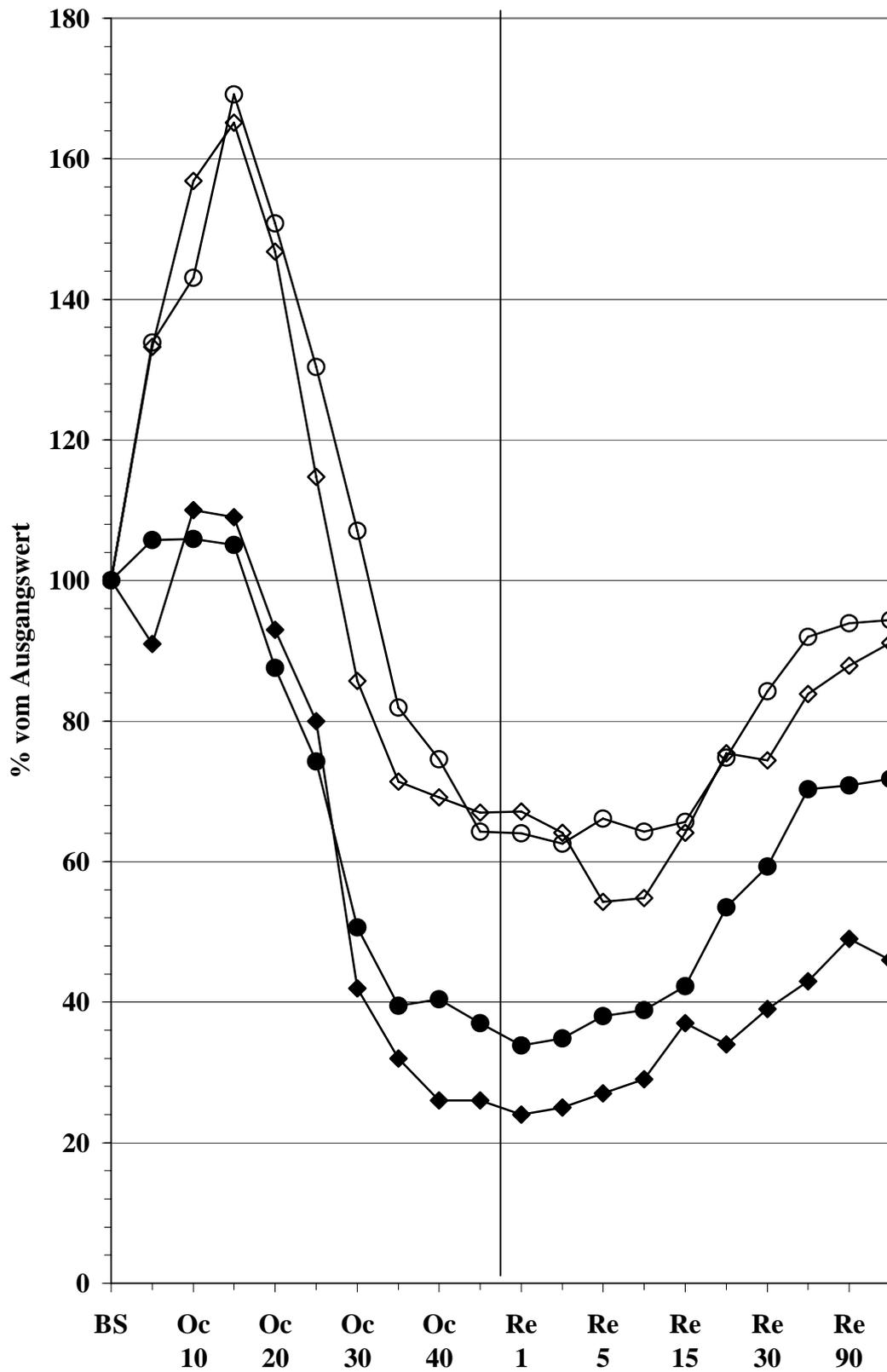
Tab. 2: Funktion des Musculus tibialis anterior in % [60 mA]

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100	99	92	97	98	92	88				83				84		76	76	68	
<b>Gr. 2a</b>	100	106	106	105	88	74	51	39	40	37	34	35	38	39	42	54	59	70	71	72
<b>Gr. 2b</b>	100	91	110	109	93	80	42	32	26	26	24	25	27	29	37	34	39	43	49	46
<b>Gr. 3a</b>	100	134	143	169	151	130	107	82	75	64	64	63	66	64	66	75	84	92	94	94
<b>Gr. 3b</b>	100	133	157	165	147	115	86	71	69	67	67	64	54	55	64	75	74	84	88	91



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 4: Funktion des Musculus tibialis anterior in % [3-fache Reizschwelle]



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 5: Funktion des Musculus tibialis anterior in % [60 mA]

## 4.2 Nervale Funktion

Während die nervale Reizbarkeit am nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + 2 b) ab der 5. Minute bis zum Ende der Occlusion auf 0 abfiel und nur noch mit maximaler Stromstärke von 60 mA stimuliert werden konnte, fiel diese am operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + 2 b) erst nach der 10. Minute der Occlusion ab und lag zum Ende der Ischämie immerhin noch bei über 20 %.

Die Funktion bei Stimulation mit dreifacher Reizschwelle 21 mA (3x7 mA) erholte sich während der Reperfusion auf ca. 50 % vom Ausgangswert beim nicht operierten Hinterlauf und auf ca. 81 % am operierten Hinterlauf (Tab. 3, Abb. 6).

Tab. 3: Funktion des Nervus peroneus in % [3-fache Reizschwelle]

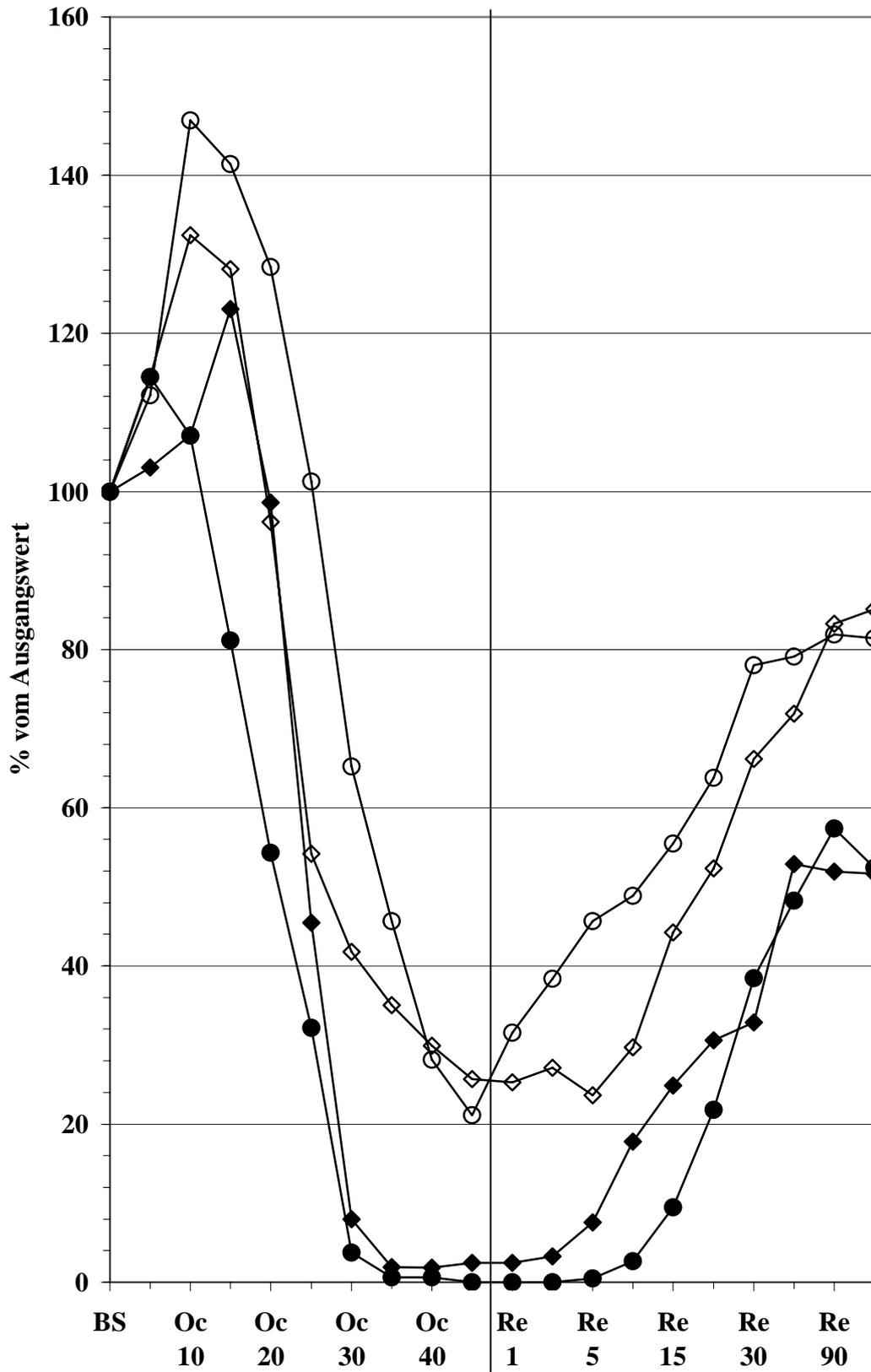
Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100	91	87	89	87	82	82				83				76		72	72	64	
<b>Gr. 2a</b>	100	114	17	81	54	32	4	1	1	0	0	0	0	3	9	22	38	48	57	52
<b>Gr. 2b</b>	100	13	17	123	99	45	8	2	2	2	2	3	8	18	25	31	33	53	52	52
<b>Gr. 3a</b>	100	112	147	141	128	101	65	46	228	21	32	38	46	49	55	64	78	79	82	81
<b>Gr. 3b</b>	100	114	132	128	96	54	42	35	30	26	25	27	24	30	44	52	66	72	83	85

Anders verhielt es sich bei der direkten Stimulation des Muskels mit maximaler Stromstärke von 60 mA. Hier zeigte sich am Ende des Versuches eine Erholung der nervalen Funktion am operierten Hinterlauf auf fast 100 % (Tab. 4, Abb. 7).

Tab. 4: Funktion des Nervus peroneus in % [60 mA]

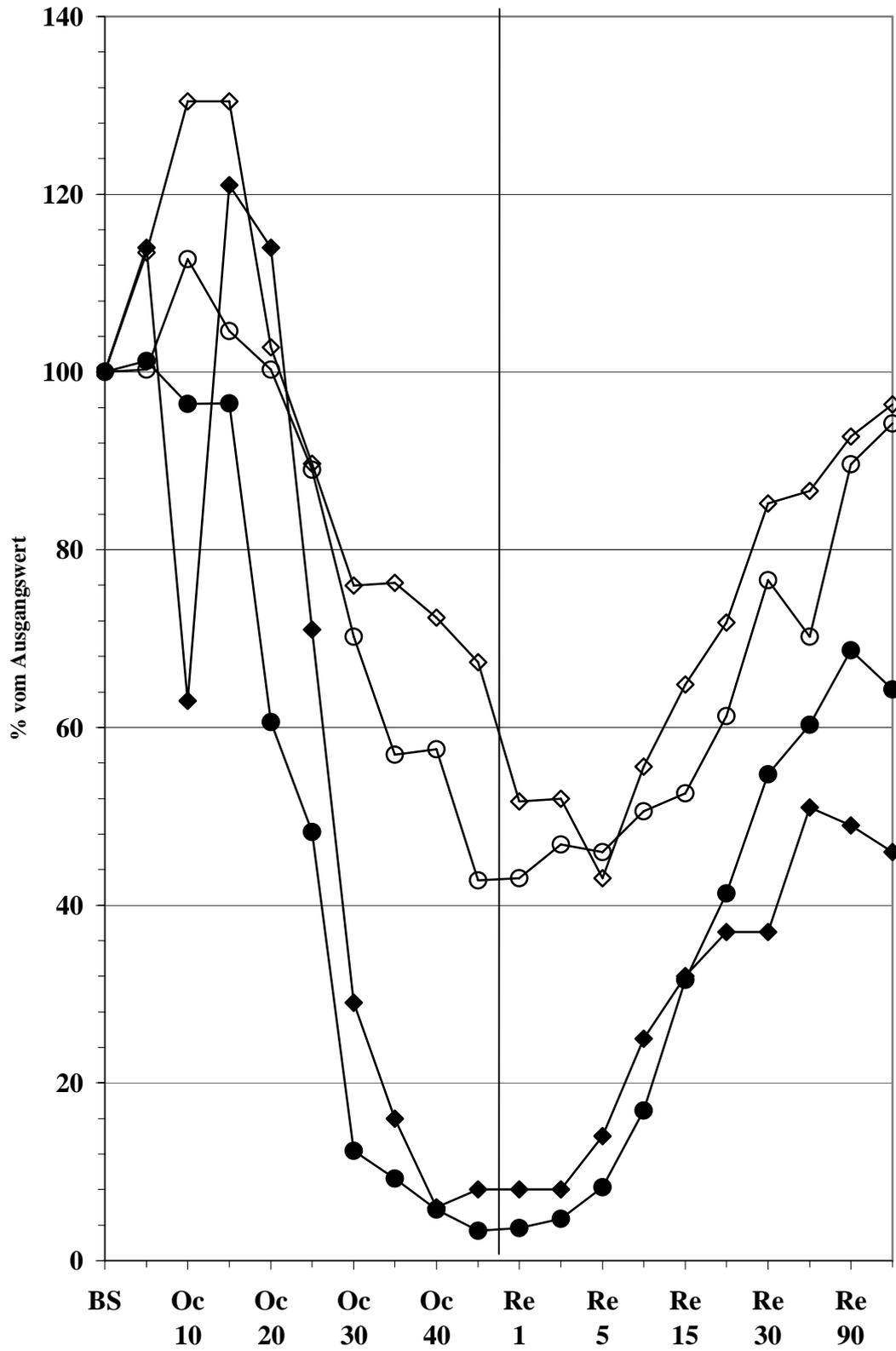
Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100	103	102	102	94	93	90				94				91		82	80	84	
<b>Gr. 2a</b>	100	101	96	96	61	48	12	9	6	3	4	5	8	17	32	41	55	60	69	64
<b>Gr. 2b</b>	100	114	63	121	114	71	29	16	6	8	8	8	14	25	32	37	37	51	49	47
<b>Gr. 3a</b>	100	100	113	105	100	89	70	57	58	43	43	47	46	51	53	61	77	70	90	94
<b>Gr. 3b</b>	100	113	130	130	103	90	76	76	72	67	52	52	43	56	65	72	85	87	93	96

Der Unterschied am operierten sowie am nicht operierten Hinterlauf hinsichtlich der PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) Gruppen 2 a + 3 a und den Kontrollgruppen 2 b + 3 b war über den gesamten Zeitraum des Versuches nur gering. Innerhalb den ersten 15 Minuten der Occulsion stieg bei der direkten Stimulation mit maximaler Stromstärke von 60 mA die nervale Funktion in den Kontrollgruppen auf 151 % Gruppe 2 b und 130 % Gruppe 3 b an, während sie bei den Versuchsgruppe 2 a lediglich 96 % und bei Gruppe 3 a 105 % erreichte.



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 6: Funktion des Nervus peroneus in % [3-fache Reizschwelle]



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 7: Funktion des Nervus peroneus in % [60 mA]

### 4.3 Postischämisches Ödem

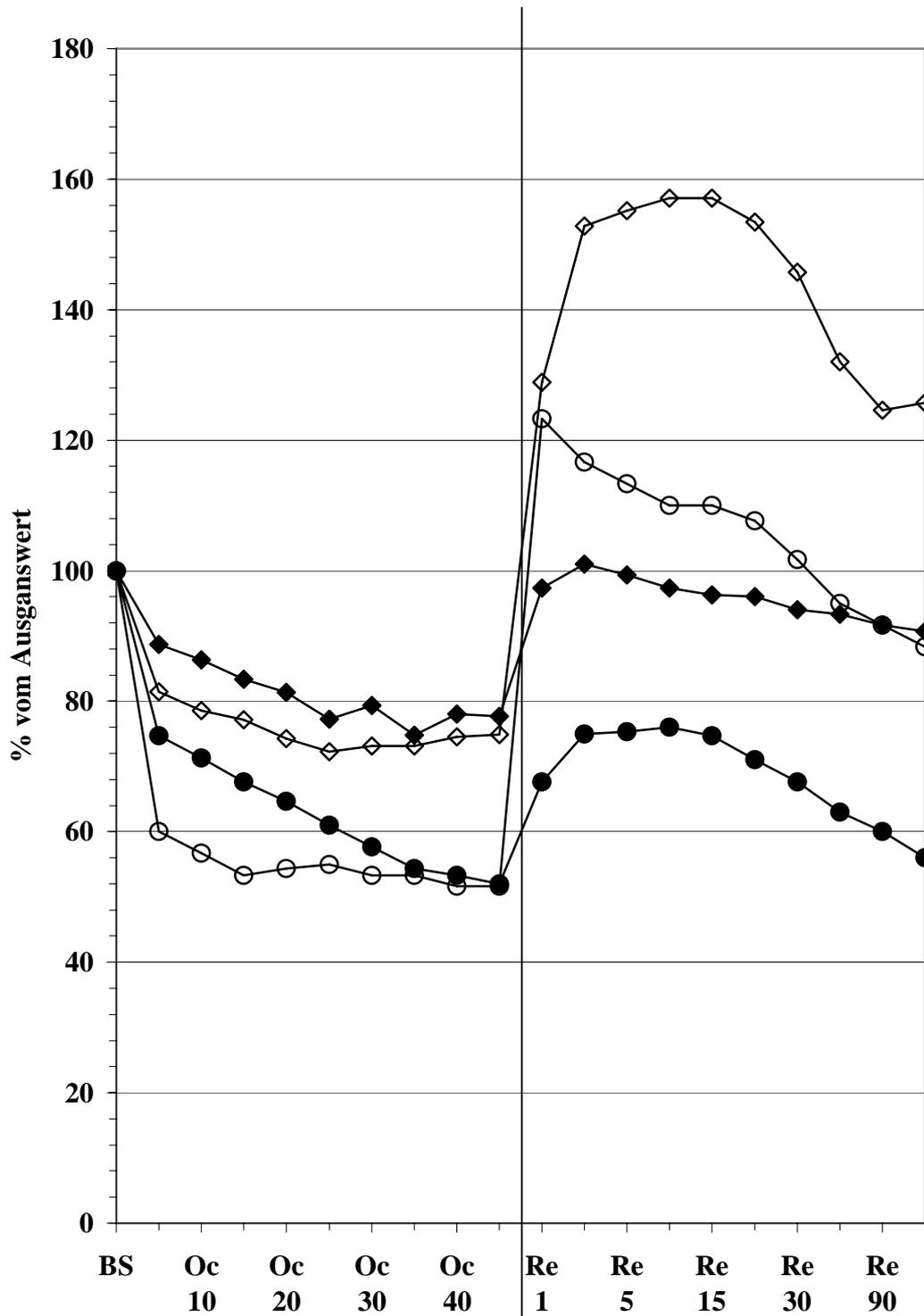
Mit Beginn der Ischämie fiel das Volumen des Hinterlaufes kontinuierlich um etwa 50 % in den PGE<sub>1</sub> (Prostavasin®) Gruppen 2 a + 3 a etwa 25 % in den Kontrollgruppen bis zum Ende der Ischämiephase ab.

In den ersten Minuten der Reperfusion stieg das Volumen in den Gruppen 2 a + 3 a des nicht operierten Hinterlaufes wieder auf 75 und 100 % an.

Im Gegensatz dazu stehen die beiden Gruppen 3 a + 3 b des operierten Hinterlaufes. Hier stieg das Volumen auf über 120 % mit PGE<sub>1</sub> (Prostavasin®) und über 150 % ohne PGE<sub>1</sub> (Prostavasin®) an (Tab. 5, Abb. 8).

Tab. 5: Volumen (Schwellung des Hinterlaufes) in %

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100	100	100	100	100	100	100				100				100		100	100	98	
<b>Gr. 2a</b>	100	75	71	68	65	61	58	54	53	52	68	75	75	76	75	71	68	63	60	56
<b>Gr. 2b</b>	100	89	86	83	81	77	79	75	78	78	97	101	99	97	96	96	94	93	92	91
<b>Gr. 3a</b>	100	60	57	53	54	55	53	53	52	52	123	117	113	110	110	108	102	95	92	88
<b>Gr. 3b</b>	100	81	79	77	74	72	73	73	75	75	129	153	155	157	157	153	146	132	125	126



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 8: Volumen (Schwellung des Hinterlaufes) in %

#### 4.4 Andere

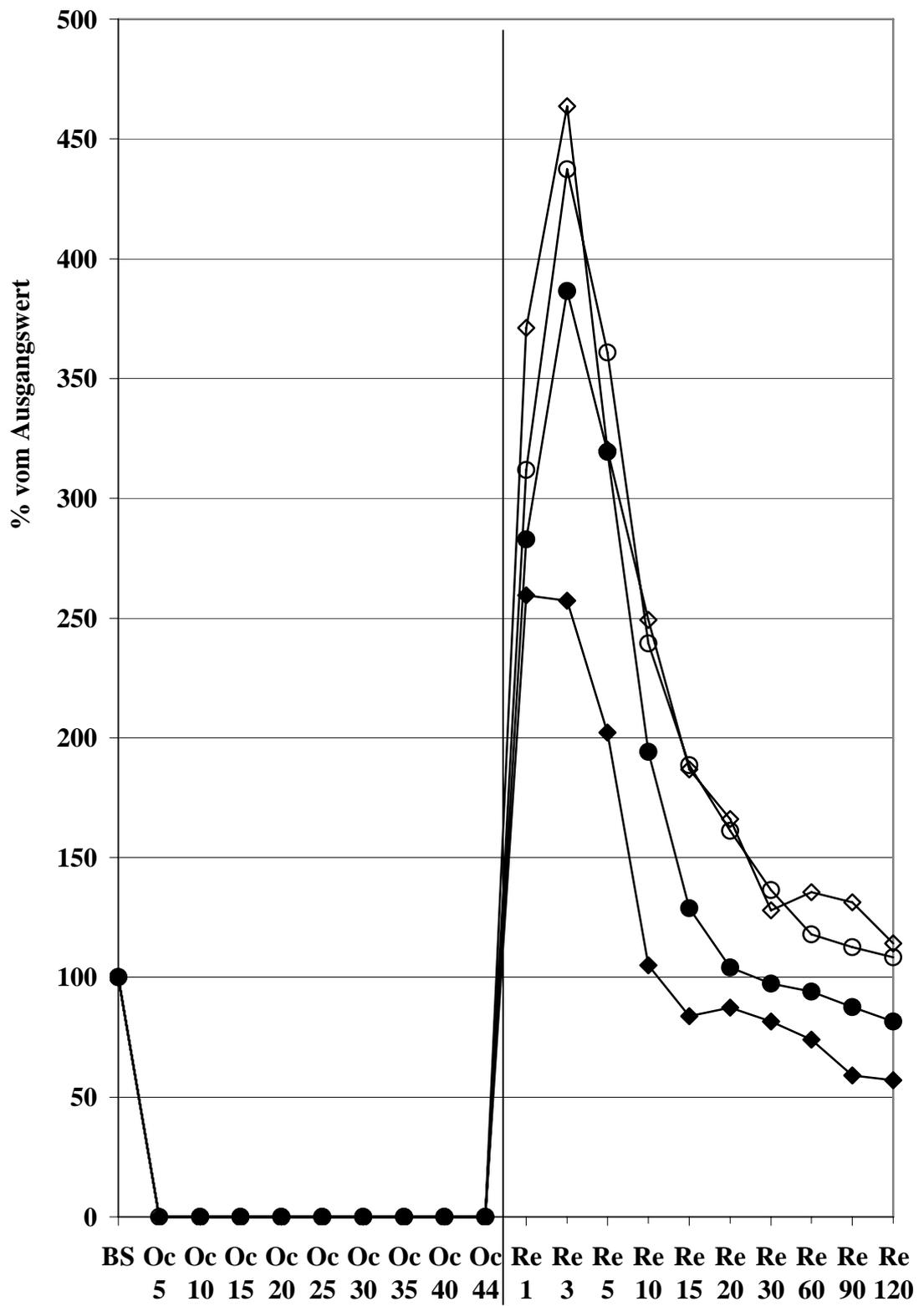
##### Fluss in der Arteria femoralis

Der Fluss in der Arteria femoralis betrug zu Beginn des Versuches im Mittel 8 ml/Minute (100 % als Ausgangsbasis) bei den Gruppen 2 a, 2 b, 3 a und 10 ml/Minuten bei Gruppe 3 b. Durch den Verschluss der Aorta abdominalis kam es in allen vier Ischämiegruppen zu einer vollständigen Unterbindung des Blutflusses in der Arteria femoralis.

Der Fluss betrug nach einer hyperämischen Phase zum Ende des Versuches im Mittel 6 ml/Minute (Gruppe 2 a), 4 ml/Minute (Gruppe 2 b), 9 ml/Minute (Gruppe 3 a), 11 ml/Minute (Gruppe 3 b) (Tab. 6, Abb. 9).

Tab. 6: Fluss in der Arteria femoralis in %

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re									
Min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	44	1	3	5	10	15	20	30	60	90	120
Gr. 1	100	106	107	106	108	108	109			105					115		108	123	111	
Gr. 2a	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	283	387	319	194	129	104	97	94	88	82
Gr. 2b	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	259	257	202	105	84	87	82	74	59	57
Gr. 3a	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	312	437	361	239	189	161	136	118	113	108
Gr. 3b	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	371	464	320	249	187	166	128	135	131	114



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 9: Fluss in der Arteria femoralis in %

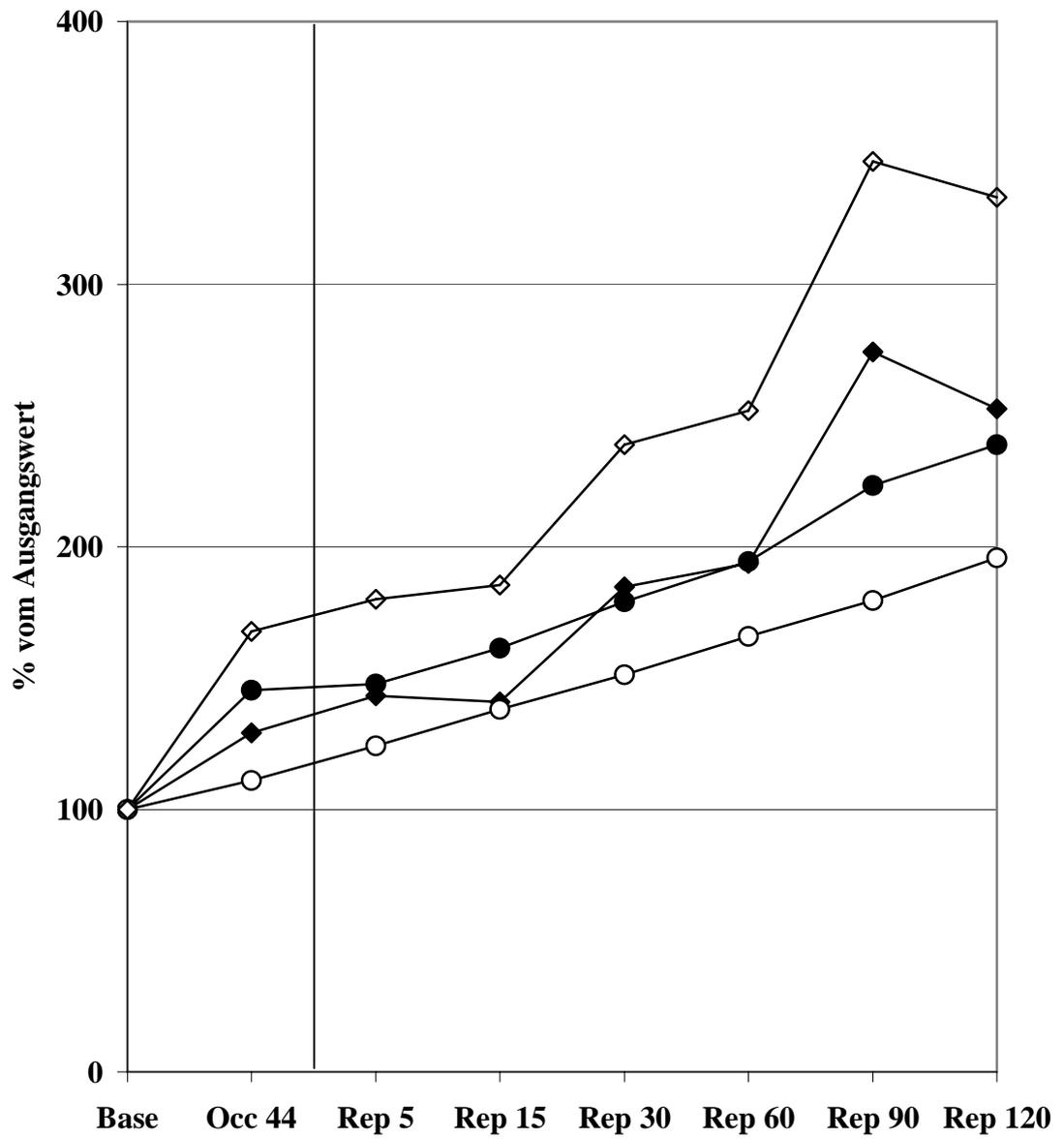
## Zellschaden

Mit Beginn der Reperfusion kam es in allen vier Gruppen zu einer erhöhten CK-Freisetzung als Maß für den Zellschaden. In allen Gruppen stieg die Creatininkinase im Laufe des Versuches kontinuierlich an.

Die CK-Freisetzung in den PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) Gruppen 2 a + 3 a lag am Ende der Versuche im Mittel bei 382 und 355 U/l/(239 und 196 %), die der Kontrollgruppe ohne PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) etwa bei 606 und 598 U/l/(253 und 333 %) (Tab. 7, Abb. 10).

Tab. 7: Zellschaden (Creatininkinase) in %

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>44</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	100							139
<b>Gr. 2a</b>	100	145	148	161	179	194	223	239
<b>Gr. 2b</b>	100	129	143	141	185	194	274	253
<b>Gr. 3a</b>	100	111	124	138	151	166	179	196
<b>Gr. 3b</b>	100	168	180	185	239	252	347	333



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 10: Zellschaden (Creatininkinase) in %

## Blutdruck und Temperatur

Nach Verschluss der Aorta abdominalis stieg der arterielle Mitteldruck um circa 10-30 % an. Mit Beginn der Reperfusion fiel der Blutdruck dann wieder, teilweise unter die Ausgangswerte, ab.

Ein Unterschied zwischen den Gruppen des operierten (Gruppe 3 a + 3 b) und des nicht operierten Hinterlaufes (Gruppe 2 a + 2 b) war nicht zu verzeichnen. Die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostasin®) hatte keinen Einfluss auf den Blutdruck (Tab. 8, Abb. 11).

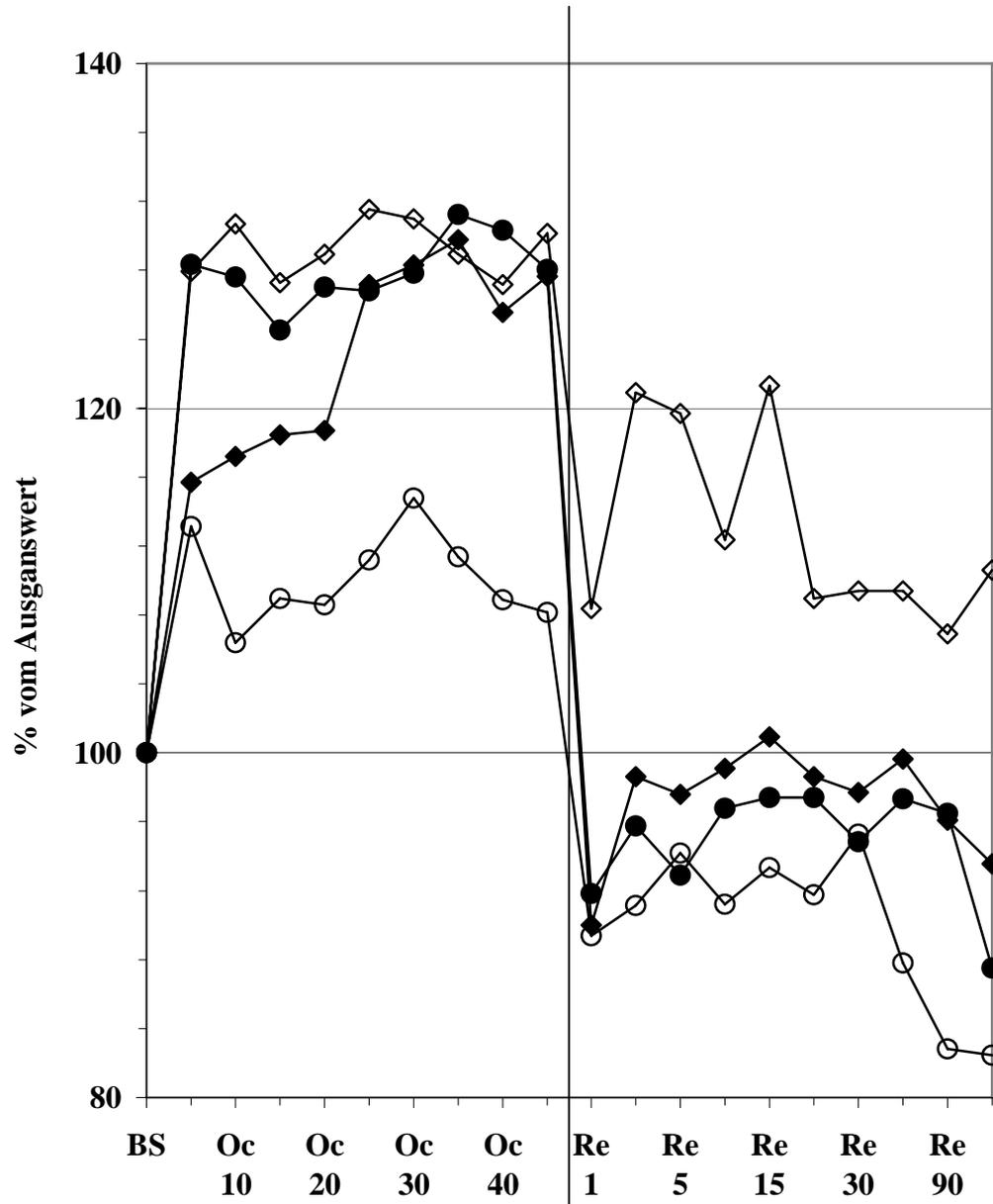
Tab. 8: Mittlerer Aortendruck in %

Occ/Rep	BS	Oc	Re																	
Min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	44	1	3	5	10	15	20	30	60	90	120
Gr. 1	100	97	96	94	95	97	99				99				95		101	103	99	
Gr. 2a	100	128	128	125	127	127	128	131	130	128	92	96	93	97	97	97	95	97	96	88
Gr. 2b	100	116	117	118	119	127	128	130	126	128	90	99	98	99	101	99	98	100	96	94
Gr. 3a	100	113	106	109	109	111	115	111	109	108	89	91	94	91	93	92	95	88	83	82
Gr. 3b	100	128	131	127	129	132	131	129	127	130	108	121	120	112	121	109	109	109	107	11

Die Temperatur der Hinterläufe in den einzelnen Gruppen zeigte keine relevanten Schwankungen während der Versuche (Tab. 9, Abb. 12).

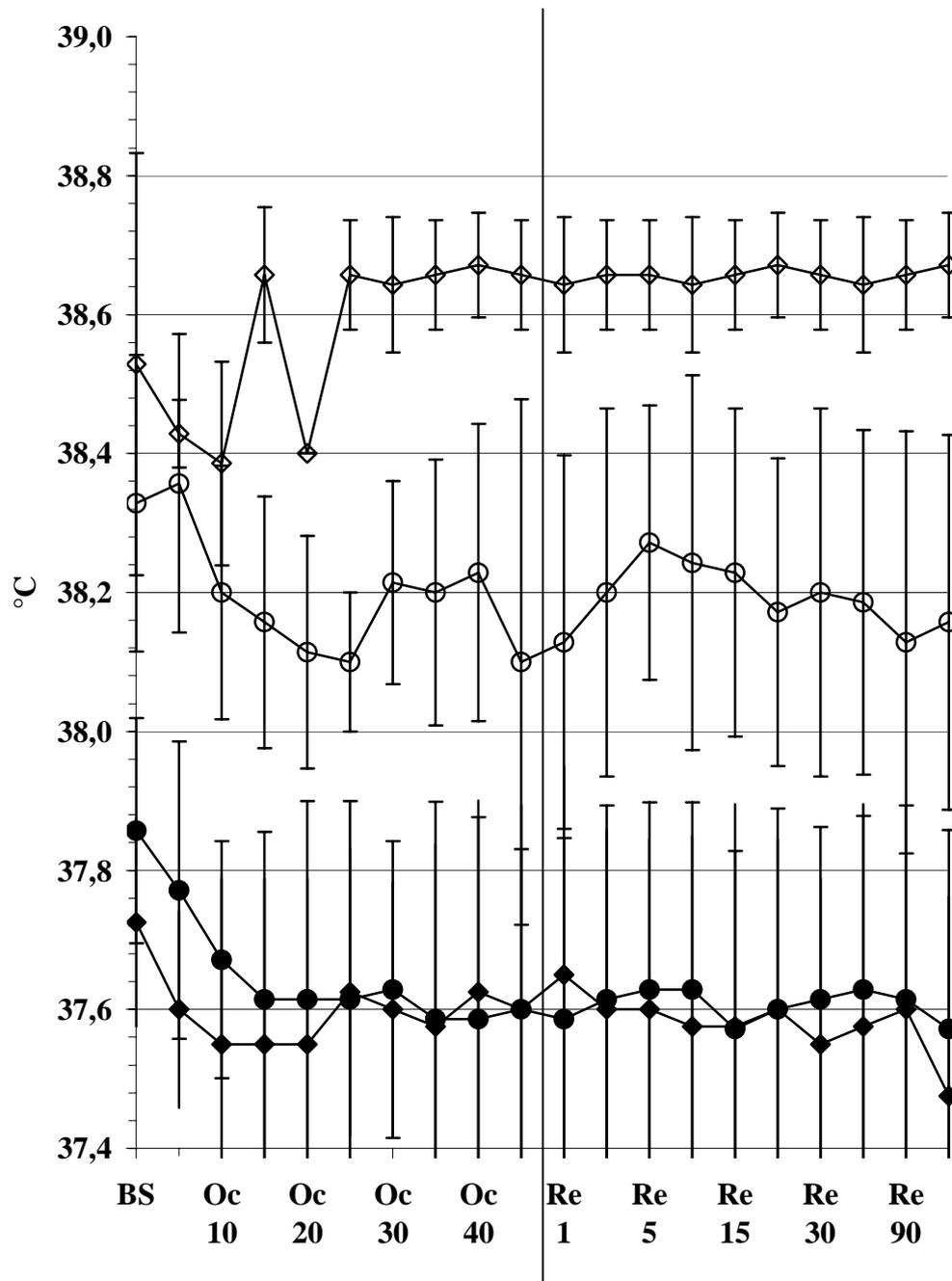
Tab. 9: Temperatur in °C

Occ/Rep	BS	Oc	Re																		
Min	0	5	10	15	20	25	30	35	40	44	1	3	5	10	15	20	30	60	90	120	
Gr. 1	34,9	35,0	34,9	35,0	34,9	35,0	34,9				34,9				34,9		34,8	34,8	34,8		
Gr. 2a	37,9	37,8	37,8	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6
Gr. 2b	37,7	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,7	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,5
Gr. 3a	38,3	38,4	38,2	38,2	38,1	38,1	38,2	38,2	38,2	38,1	38,1	38,2	38,3	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2	38,2	38,1	38,2
Gr. 3b	38,5	38,4	38,4	38,7	38,4	38,7	38,6	38,7	38,7	38,7	38,6	38,7	38,7	38,6	38,7	38,7	38,7	38,7	38,6	38,0	38,7



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 11: Mittlerer Aortendruck in %



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 12: Temperatur in °C

Tab. 10: Ergebnisse der Variablen am Ende der Reperfusion (Mittelwert  $\pm$  SD)

Angaben in % des Ausgangwertes

	Gruppe 1 SHAM	Gruppe 2 a PGE <sub>1</sub>	Gruppe 2 b Kontrolle	Gruppe 3 a PGE <sub>1</sub>	Gruppe 3 b Kontrolle
Muskuläre Funktion [60 mA]	78 $\pm$ 23	72 $\pm$ 65	46 $\pm$ 81	94 $\pm$ 28	91 $\pm$ 23
Nervale Funktion [60 mA]	84 $\pm$ 26	64 $\pm$ 84	64 $\pm$ 92	94 $\pm$ 28	96 $\pm$ 31
Volumen	100 $\pm$ 12	56 $\pm$ 59	91 $\pm$ 25	88 $\pm$ 61	126 $\pm$ 21
Creatininkinase	139 $\pm$ 156	239 $\pm$ 237	253 $\pm$ 330	196 $\pm$ 206	333 $\pm$ 398

( $P < 0,05$  versus SHAM. ANOVA mit Korrektur nach Bonferroni.)

## 5. Diskussion

### 5.1 Ischämiemodell

Keine experimentelle Studie hat bisher versucht, das Verhalten der kontrollierten Extremitätenreperfusion *in vivo*, d. h. das normale Durchblutungsverhalten am lebenden Tiermodell nachzuvollziehen. Während der postischämische Zellschaden schon seit langem untersucht und beschrieben ist, mangelt es an Erkenntnissen über den Verlust und die Regenerationsfähigkeit physiologischer Funktionsparameter (Walker 1991, Allen 1995, Schweiger 1998, Andrews 2000, Hoang 2002). Die im folgenden Überblick genannten Modelle machen deutlich, warum ein neues bisher nicht beschriebenes Modell zur Beantwortung unserer Fragen notwendig wurde.

#### *Isolierte (amputierte) Hinterläufe:*

Beyersdorf konnte bereits 1988 in seinem Ischämiemodell an Ratten eine kontrollierte Reperfusion über 60 Minuten mit künstlichen Drücken von 60-100 mmHg *in vitro* simulieren. Dazu wurden beide Hinterläufe in Hüfthöhe amputiert und die Haut entfernt. Der linke Hinterlauf diente der Präparation der Arteria femoralis für das Experiment, der rechte Hinterlauf der Kontrolle. Mittels Kanülierung der Arteria femoralis erfolgte die Perfusion.

Vorteile: Mit Hilfe dieses Modells können die Einflüsse der Parameter Blutdruck, Hypothermie des Blutes, sowie Beatmungsgase und Inhalationsnarkotika sehr präzise überprüft werden. Es diente im wesentlichen als Grundmodell für weitergehende Experimente der Ödementwicklung, die stark von der Calciumüberladung und subfascialen Drücken, die von 0-5 auf 40 mmHg ansteigen können, abhängen. Aber auch die Auswahl der Reperfusate z. B. hinsichtlich der Hyperosmolarität und der Limitierung von Sauerstoffradikalen kann hier überprüft werden.

Nachteile: Angesichts der Tatsache, dass der Ischämie-, Reperfusionsschaden ein sehr komplexer Vorgang ist und sich ausserhalb der kontrollierten Reperfusion bewegt, ist ein *in vivo* Modell unerlässlich, da der Grund für das Ansteigen der Morbidität und Mortalität nach Extremitätenrevaskularisation stark vom Reperfusionsschaden abhängig ist (Fainzilber 1995, Paetz 1992, Schweiger 1998).

### *Isolierte Flaps:*

Das Modell mit isolierten Ratten- oder Schweine-Hautlappen wurde von Cordeiro im Jahr 1999 ausführlich beschrieben. Dazu wurde die Haut der unteren Brust und des oberen Abdomens rasiert und ein Hautlappen von 3 x 6 cm freipräpariert. Lediglich die unteren epigastrischen Gefäße blieben als Verbindung zum Körper bestehen. Zusätzlich wurde der Lappen mit Durchtrennung des epigastrischen Nerves komplett denerviert. Die Unterbindung erfolgte für 10 Stunden mit einem 3-0 Seidenfaden am abdominalen Teil der Gefäße. Anschließend erfolgte die Biopsie der Gewebelappen.

Vorteile: Das Modell eignet sich für die Beantwortung der Fragen hinsichtlich der Beteiligung von Gewebe- und Blutzellen, da ischämische Flaps nur eine begrenzte Anzahl von Zellen aufweisen. Insbesondere Neutrophile und Mastzellen können auf ihren Einfluss eventueller Schäden hin überprüft werden.

Nachteile: Neben der Tatsache, dass in diesem Modell keine Aussagen über die Ödembildung sowie nur unzulängliche Ergebnisse hinsichtlich muskulärer und nervaler Funktion gewonnen werden können, ist die Zahl der Ausfälle, bedingt durch Nekrosen, nicht unerheblich.

### *Isolierte Kremastermuskeln:*

Allen vollzog seine Experimente 1995 an isolierten Kremastermuskeln von Ratten, ein nach Anderson modifiziertes Modell, welches erstmals 1964 von Grant beschrieben worden war. Hierzu wurde der Musculus cremaster rundherum freipräpariert und lediglich die Gefäße des kleinen Beckens isoliert. Anschließend konnte der Kremastermuskel longitudinal eröffnet, gespreizt und auf einer Plexiglasscheibe fixiert werden. Diese 2 bis 4 dicke Zellschicht war zur intravitalen Videomikroskopie geeignet. Die Ischämiedauer betrug 5 Stunden, bei 90 Minuten Reperfusion.

Vorteile: Der Vorteil zu unserem Modell liegt in der genaueren quantitativen Information über die mikrovaskuläre Dynamik.

Nachteile: Der signifikante Nachteil dieses Modells ist, dass es intensive Gewebeschäden, bedingt durch ein erhöhtes operatives Trauma im Bereich der Aorta, induziert und etwa 2,5 Stunden zur Präparation benötigt werden.

### *Tourniquet:*

Im Tourniquetmodell am Kaninchen konnte Rowland 1999 bereits einen Anstieg des Blutflusses durch PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) nachweisen (Rowlands 1999). Hierbei wurde

Gefäßunterbindung nicht durch einen operativen Eingriff erzielt, sondern lediglich einseitig am proximalen Hinterlauf eine externe Komprimierung mit Hilfe eines Bandes vorgenommen. Die Messung erfolgte am Musculus gastrocnemius während 6 Stunden Ischämie und 4 Stunden Reperfusion.

Vorteile: Im Tourniquet-Modell gibt es keine inguinale Inzision, dennoch kann ein Schädigung der venösen und lymphatischen Strombahnen nicht ausgeschlossen werden. Nachteile: Es zeigt sich ein Ödem nach der Tourniquet induzierten Ischämie, welcher in unserem Modell a priori ausgeschlossen werden konnte.

#### *Bisherige In-vivo-Modelle:*

Huk hatte 1997 am Kaninchen zwar Messungen in vivo mit 2,5 Stunden Ischämie und 2 Stunden Reperfusion durchgeführt, aber auch in diesem Modell wurde das Verhalten der nervalen und muskulären Funktion nicht von allen Aspekten her betrachtet. Hierzu wurden beide Arteriae femoralis in der Leiste abgeklemmt und die Kollateraldurchblutung mit Hilfe eines am proximalen Drittels um jeden oberen Hinterlauf geschlungenen Gummibandes ausgeschlossen.

Vorteile: Einfacherer Versuchsaufbau sowie schnellere Präparation.

Nachteile: Wesentliche Parameter wie Creatininkinase, Temperatur und Schwellneigung, wurden nicht erfasst, insbesondere Fragen zu deren Einfluss und Wechselspiel auf das Verhalten der nervalen und muskulären Funktion, welches bisher noch nicht geklärt werden konnte, blieben bei diesen Ischämie-Modellen unbeantwortet. Auch der Einfluss des Operationstraumas ist hier nicht nachzuvollziehen. Distalere Okklusionen erzielen, aufgrund der speziell ausgeprägten Kollateralisierung bei Nagern, nur inkomplette Ischämiegrade (Revec 1996).

#### *Eigenes in vivo Modell:*

Gerade die Hyperämie und der normale Blutdruck in der initialen Reperfusion erzeugen einen Reperfusionsschaden, der in unserem Modell genau registriert werden kann. Wir haben durch Aufteilung in zwei Gruppen mit und ohne Operationstrauma der Frage der iatrogenen Verletzung Rechnung getragen.

Vorteile: Um eine komplette Ischämie zu gewährleisten wurde die Okklusion der Aorta oberhalb der Bifurkation in die Aa. iliaca communes durchgeführt. Mittels infrarenalem Verschluss der Aorta ist es möglich, einen Ischämie-, Reperfusionsschaden ähnlich dem

der Klinik zu induzieren (Mitrev 1996), da nachweislich eine komplette Ischämie beider Extremitäten erzeugt wird. In der Extremitätenmuskulatur wurden bei der postokklusiven Präparation keine Mikrosphären (Marker der Blutzirkulation) nachgewiesen. Dieses gilt als sicherer Beweis für die komplette Ischämie über 45 Minuten (Kowallik 1991).

Nachteile: Unberücksichtigt bleibt hier das operative Trauma und die Beeinflussung der physiologischen Kreislaufparameter durch die Präparation der Aorta abdominalis, die in dieser Form in der Klinik nicht durchgeführt wird.

In unserem Ischämiemodell können die postischämischen nervalen und muskulären Funktionsverluste am Hinterlauf des Kaninchens und ihre Regeneration *in vivo* studiert werden. Eine Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis scheint ebenso möglich, wie die experimentelle medikamentöse Beeinflussung durch Prostaglandinpräparate.

## **5.2 Wie ist das Verhalten der muskulären Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?**

Als Parameter der neuromuskulären Funktion des Hinterlaufes registrierten wir die Bewegung des Hinterlaufs nach elektrischer Stimulation des Nervus peroneus und direkter elektrischer Stimulation des Musculus tibialis anterior. Es wird deutlich, daß mit Auftreten der Ischämie die motorische Kraft initial größer wurde. Warum die Beschleunigung mit Auftreten der Ischämie ansteigt ist unklar, könnte aber auf eine initiale hypoxische Überreaktion zurückzuführen sein, wie dies anhand von Darmkrämpfen auch bei Initialstadien der akuten mesenterialen Ischämie beschrieben wird (Vollmar 1996). Es gibt jedoch Hinweise, daß die Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems die Hauptrolle beim Anstieg der Skelettmuskelkontraktion einnimmt (Ozolins 2001). Nach 10 Minuten (Gruppe 2) und 15 Minuten (Gruppe 3) fiel die Beweglichkeit ab. Nach 40 Minuten war die Beweglichkeit bei der Gruppe 2 ganz ausgefallen, während sie bei Gruppe 3 (operierter Hinterlauf) noch bei 11 und 28 % lag. Ursächlich für die Dys- bzw. Amototrik sind der kontinuierliche Abbau von ATP, die Entleerung der Glykogenspeicher und die Anhäufung von Lactat, da unter anoxischen Zuständen keine Regeneration stattfindet (Walker 1991).

Die in dieser Studie parallel durchgeführten Langzeitversuche mit 180 Minuten Okklusion und 180 Minuten Reperfusion zeigen, dass nach 180 Minuten Ischämie jegliche muskuläre Funktion vollständig erloschen ist. In der Klinik hingegen ist nach 6 Stunden kompletter Ischämie ebenfalls keine muskuläre Funktion der Extremitäten mehr feststellbar.

Die muskuläre Funktion am Musculus tibialis anterior zeigte erhebliche Unterschiede zwischen der Gruppe 2 und der Gruppe 3. Während am nicht operierten Hinterlauf die muskuläre Reizbarkeit innerhalb der Ischämiephase zuerst im wesentlichen unverändert war und dann abfiel, stieg diese am operierten Hinterlauf sofort nach Beginn der Occlusion deutlich auf bis zu 180 % an, um erst ab der 15. Minute abzufallen. Ursächlich könnte hier die durch das Trauma noch zusätzlich verstärkte Hypoxie sein.

Die allermeisten Studien die sich mit der Funktion der Skelettmuskulatur während

Ischämie und Reperfusion beschäftigen, zeigen die kontraktile Funktion während der postischämischen Reperfusion. Bei unserem Modell waren wir in der Lage, die Funktion eines Hinterlaufes in vivo während der Ischämie zu messen.

Bei maximaler Stromstärke von 60 mA wird der Abfall der muskulären Funktion durch die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) sehr deutlich verlangsamt. Die Reaktion liegt im gesamten Verlauf deutlich höher als in den Kontrollgruppen. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist am operierten Hinterlauf noch deutlicher ausgeprägt als in den Gruppen des nicht operierten Hinterlaufes.

Es wäre auch möglich, dass dieses Phänomen mit der Gewebläsion und anderen Botenstoffen in Verbindung steht. Die Gewebläsion aktiviert ferner die Blutgerinnung und damit die Ausschüttung von Bradykinin und Serotonin. Die Mediatoren Bradykinin und Serotonin wirken zusätzlich zum PGE<sub>2</sub> vasodilatatorisch und steigern die Gefäßpermeabilität. Folge des lokalen Ödems ist ein steigender Gewebsdruck, der Nozizeptoren erregt. Ferner bewirkt Bradykinin eine gesteigerte Ausschüttung von Catecholaminen und Stimulation der glatten Muskulatur (Silbernagel 1998 S. 320). Auch hier wäre ein Einfluss auf die quergestreifte Muskulatur des Hinterlaufes denkbar.

Es muss auch die Tatsache bedacht werden, dass PGE<sub>1</sub> nicht das einzige Prostaglandin ist, welches auf die Vasodilatation und Gefäßpermeabilität wirkt. Arachidonsäure wird aus Phospholipiden der Zellmembran unter Einfluss des Enzyms Phospholipase A<sub>2</sub> freigesetzt. Dieses Enzym wird bei Zellschwellung und unter einer Zunahme der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration aktiviert. Stimulatoren sind eine Reihe von Mediatoren, wie Histamin, Serotonin, Bradykinin und Noradrenalin. Arachidonsäure kann über das Enzym Cyclooxygenase zu Prostaglandin G umgewandelt werden. Aus PGG<sub>2</sub> können die Prostaglandine PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> gebildet werden (Silbernagel 1998 S. 296).

Weiterhin ist hinlänglich bekannt, dass nekrotische Zellen K<sup>+</sup> und intrazelluläre Proteine freisetzen. Eine Zunahme der extrazellulären K<sup>+</sup>-Konzentration wiederum depolarisiert die Nozizeptoren. Diese geben bei Reizung die Peptide Substanz P und Calcitonin gene-related peptide ab, die ebenfalls Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität bewirken. (Silbernagel 1998 S. 320). Die hier kurz erwähnten Parameter wurden in unsere Versuche nicht miteinbezogen und könnten Anlass zu weitergehenden Studien sein.

### **5.3 Wie ist das Verhalten der nervalen Funktion am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion?**

Die nervale Funktion des Nervus peroneus blieb in der Ischämiephase am operierten Hinterlauf zum Teil erhalten, während sie am nicht operierten Hinterlauf vollständig erloschen war.

Die nervale Funktion (Nervus peroneus) zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen 2 a + 2 b und den Gruppen 3 a + 3 b. Während die Reizbarkeit am nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + 2 b) nach 30 Minuten Ischämie nahezu vollständig erloschen und nur noch mit maximaler Stromstärke von 60 mA stimuliert werden konnte, lag diese am operierten Hinterlauf immerhin noch über 20 %. Auch hier ist es bisher ungeklärt, warum die Beschleunigung mit Auftreten der Ischämie initial ansteigt. Auch in diesem Fall ist in den Langzeitversuchen nach 180 Minuten Ischämie das vollständige Erlöschen der nervalen Funktion zu beobachten.

Wie auch bei der muskulären Funktion muß davon ausgegangen werden, dass die Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems auch hier einen wesentlichen Einfluss auf den Anstieg der Skelettmuskelkontraktion ausübt (Ozolins 2001).

Fraglich ist lediglich, ob sich dauerhaft eine Differenz zwischen beiden Gruppen bzw. eine dauerhafte bessere Funktion mit PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) einstellt oder ob sich der Abfall mit PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) lediglich langsamer vollzieht und später auf dem gleichen Niveau ankommt. Dazu wären weitere Versuche, die über einen längeren Zeitraum, als in unserem, notwendig. Vorteilhaft wären unter Umständen Versuche über mehrere Tage, um das endgültige Ausmaß des Schadens zu übersehen.

#### **5.4 Erholen sich muskuläre und nervale Funktionen wieder, wenn ja, in welcher Zeitspanne und in welchem Ausmaß?**

Während sich die muskuläre Funktionserholung bei dreifacher Reizschwelle am operierten Hinterlauf (Gruppe 3 a + Gruppe 3 b) nach einer kompletten Ischämiezeit von 45 Minuten sofort mit Beginn der Reperfusionphase zeigte, erfolgte diese am nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + Gruppe 2 b) erst in der 10. Minute der Reperfusion. Am Ende der Reperfusion wiesen die Gruppe 3 72 % und 75 %, die Gruppe 2 lediglich 61 % und 75 % der Ausgangslage auf. Bei der maximalen Stromstärke war der Unterschied mit 94 % und 91 % bei der Gruppe 3 und 72 % und 51 % bei Gruppe 2 noch deutlicher.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Erholung der nervalen Funktion. Auch hier zeigt sich die Erholung bei dreifacher Reizschwelle am operierten Hinterlauf (Gruppe 3 a + Gruppe 3 b) bereits mit Beginn der Reperfusion, während sie beim nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + Gruppe 2 b) im wesentlichen erst in der 5. und 10. Minute erfolgte. Am Ende der Reperfusion wies die nervale Funktion eine Erholung bei Gruppe 2 von 52 % und 81 % bzw. 85 % bei Gruppe 3 auf. Auch hier sind die Unterschiede bei maximaler Reizstärke Gruppe 2 64 % bzw. 52 % und Gruppe 3 mit 94 % sowie 96 % stärker ausgeprägt.

Die Ergebnisse der Langzeitversuche zeigen, dass nach 180 Minuten Ischämie jegliche muskuläre und nervale Funktion vollständig und irreversibel erloschen sind. Die Ergebnisse zeigen, dass die Zeitpunkte des vollständigen Erlöschen der muskulären und nervalen Funktion und deren Irreversibilität nicht identisch sind. Der Zeitpunkt an dem der „point of no return“ eintritt, muss sich also zwischen der 45. und 180. Minute bewegen.

Die Erholung scheint vom Operationstrauma abhängig sein. Die Erholung vollzieht, evtl. bedingt durch eine verstärkte Reperfusion, sich am operierten Hinterlauf schneller und erreicht höhere Endwerte. Die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostvasin<sup>®</sup>) hat nur einen geringen Einfluss auf die Funktionserholung der Extremität nach Ischämie und Reperfusion. Da die Irreversibilität durch die anoxischen Zustände bedingt ist, wäre neben zeitlich kurzgefassten operativen Eingriffen, ein mögliches Ziel den Sauerstoffverbrauch während

der Ischämiephase zu senken. Dies wäre durch eine Hypothermie oder Präkonditionierung zu erzielen.

## 5.5 Wann und warum tritt ein postischämisches Ödem im Hinterlauf des Kaninchens auf?

Die postrekonstruktive Schwellneigung ist als Ausdruck einer pathologischen postischämischen Stoffwechselreaktion noch nicht schlüssig bewiesen, wohingegen dieselbe Genese beim Faszienlogensyndrom (Torniquetsyndrom, Kompartmentsyndrom, Crushsyndrom) nicht mehr bestritten wird (Kindhaeuser 1979, Kronja 2000, Widmer 2000, Biffel 2001). Temporäre und permanente Funktionsstörungen der femoro-kruralen Skelettmuskulatur führen ebenfalls zum Verdacht auf eine postischämische Reperfusionsschädigung (Walker 1991, Paetz 1992, Fainzilber 1995).

Um jeden chirurgischen Einfluss auf die Schwellneigung zu vermeiden, wurde die Muskelkompartimentloge nicht zur Druckmessung eröffnet.

Mit Beginn der Ischämie fiel das Volumen des Hinterlaufes kontinuierlich ab. Ursächlich könnte hier die Tatsache sein, daß das Volumen des mit Wasser gefüllten Plethysmographen einen entsprechenden Gegendruck auf den Hinterlauf ausübt, was während der Unterbindung des Blutzufusses zum verstärktenvenösen Blutaustrom aus dem Hinterlauf führen könnte.

Nach Wiedereinsetzen des Blutflusses stieg das Volumen in den Gruppen 2 a + 2 b des nicht operierten Hinterlaufes auf 75 % der Ausgangswerte mit PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) und nahezu 100 % ohne PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) an. In beiden Ischämiegruppen konnte kein Ödem nachgewiesen werden.

Hieraus ist klar ersichtlich, daß das postischämische Ödem am Hinterlauf des Kaninchens nur in den Gruppen 3 a + 3 b, dem operierten Hinterlauf, auftrat. Gleichzeitig lässt sich feststellen, PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) hat einen deutlichen protektiven Einfluss auf die Schwellneigung, insbesondere auf das postischämische Ödem am operierten Hinterlauf. Das Reperfusionsoedem scheint nicht oder nicht nur von der Ischämie oder der Reperfusion abhängig zu sein.

Des weiteren weist Haaverstad auf die Möglichkeit hin, daß der Schaden des Lymphsystems eine Rolle bei der Entstehung des Ödems haben könnte (Haaverstad 1995). In

unseren Versuchen wurde nur die Arteria femoralis und nicht der gesamte Hinterlauf okkludiert. Dennoch sind während der Präparation Verletzungen der inguinalen Lymphkonnektoren wahrscheinlich.

In experimentellen Studien zur akuten Hinterlaufischämie und -reperfusion wird das Auftreten von Muskelödemen ebenfalls oft beobachtet. Die meisten dieser Studien bestimmen die Größe der Ödemausbildung mit Hilfe eines Nass-Trocken-Verhältnisses des Muskelgewichts (Homer-Vanniasinkam 1993, Petrsek 1994). Im Gegensatz dazu, haben wir den Anstieg des Hinterlaufvolumens unter zur Hilfenahme eines Plethysmographen, in vivo gemessen. Unsere Resultate zeigten, daß die Ödemausbildung deutlich stärker auf der Seite entstand, auf der auch die chirurgische Präparation der Leiste erfolgte. Die Eröffnung der Leiste ohne Ischämie/Reperfusion ließ das Hinterlaufvolumen nicht ansteigen, ein Hinweis darauf, daß die Pathogenese des Hinterlaufödems komplexer ist.

Vorangegangene Studien explorierten den Einfluss von neutrophilen Zellen oder Sauerstoffradikalen auf Ischämie und Reperfusion nach akuter Ischämie des Hinterlaufs (Welbourn 1991, Schlag 2001). Die meisten dieser Untersuchungen waren in vitro Studien und demonstrieren, daß neutrophile Zellen und Sauerstoffradikale für Zellschaden und -schwellung verantwortlich sind (Welbourn 1991, Crinnion 1994, Oredsson 1995, Crinnion 1996, Luther 1999). Weil wir das Auftreten von Ödemen nicht verhindern konnten, ist es sehr wohl möglich, daß dieses nur ein Teil des Mechanismus der Ödementwicklung nach Ischämie/Reperfusion und Leisteninzision ist.

Rowlands et al. berichteten 1999, daß PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) den Blutfluss im Musculus gastrocnemius nach 6 Stunden der Ischämie und 4 Stunden der Reperfusion erhöht. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten sie ein Ansteigen des Ödems nach tourniquet-induzierter Ischämie in Ratten. Die Autoren maßen das Ödem mittel Nass-Trocken-Verhältnis. Im Tourniquetmodell, gab es keine inguinale Inzision, dennoch könnten venöse und lymphatische Strombahnen geschädigt worden sein.

## 5.6 Angiologische Therapie

Die Wirkung von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) ist in der internationalen Literatur umstritten (Hanazaki 2000, Luther 1999, Natori 1997 Otsuka 1994). Die therapeutische Dosis von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) für Patienten ist 0,1-0,6 ng/kg min bei kontinuierlicher intraarterieller Infusion und mit 4 ng/kg min über 2 Stunden bei intravenöser Infusion. Die Dosis, die wir verwandten (80 ng/kg min intravenös) liegt deutlich über der geforderten Dosis für Menschen. Rowlands nahm eine Dosis von 70 ng/kg min intravenös um den Effekt auf die Ischämie/Reperfusion in Kaninchen zu beweisen (Rowlands 1999).

Wir haben eine relativ hohe Dosis gewählt, um den möglichen Effekt von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) auf den Ischämie-, Reperfusionsschaden am Hinterlauf des Kaninchens deutlich zu demonstrieren. Während die bis jetzt veröffentlichten Studien den Effekt bei einer Dosis von 500 ng/kg min (Kuroda 1994, Liu 1998, Hossain 1999) oder 1000 ng/kg min (Farber 1989, Huk 1997) beschrieben, konnten unsere Versuche sogar einen Effekt bei 50 ng beweisen.

Dabei weist Totsuka darauf hin, daß eine vorsichtige Dosierung notwendig ist um einen optimalen Schutz mit minimalen Nebenwirkungen wie Erytheme und Ödeme an der infundierten Extremität oder Blutdruckabfall und Tachykardien zu erzielen (Totsuka 1998). In unseren Versuchen wurde die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) über die Vena jugularis verabreicht, eventuell könnte eine Gabe über die Arteria femoralis, also direkt in das betroffene Gefäß noch bessere Effekte erzielen. Dabei konnten wir aufzeigen, dass die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) gleich zu Beginn der Ischämiephase den Abfall der muskulären und nervalen Funktion hinauszögert, jedoch die Erholung nicht wesentlich positiv beeinflusst.

## 6. Zusammenfassung

Von Februar bis September 2000 wurden an dem Physiologischen Institut Abteilung Herz- u. Kreislaufphysiologie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Experimente an 32 Tieren durchgeführt. Wir untersuchten das Verhalten und die Erholung der muskulären und nervalen Funktion sowie das Auftreten des postischämischen Ödems am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion. Dazu wurde eine beidseitige komplette Hinterlaufischämie durch Unterbindung der Aorta abdominalis oberhalb der Bifurkation in die Beckenarterien erzeugt, wir untersuchten die postischämischen Volumenänderungen des operierten und nicht operierten Hinterlaufes, die neuromuskuläre Funktion des Hinterlaufes und die Höhe der Creatininkinase als Marker des Zellschadens.

Zur Beantwortung der pathophysiologischen Fragestellungen wurden folgende Gruppen gebildet:

- 1 (4 Versuchstiere) 360 Min. ohne Ischämie (SHAM-Gruppe)
- 2 a (7 Versuchstiere) 45 Min. Occ./120 Min. Rep. + PGE<sub>1</sub> nicht operierter Hinterlauf
- 2 b (7 Versuchstiere) 45 Min. Occ./120 Min. Rep. nicht operierter Hinterlauf
- 3 a (7 Versuchstiere) 45 Min. Occ./120 Min. Rep. + PGE<sub>1</sub> operierter Hinterlauf
- 3 b (7 Versuchstiere) 45 Min. Occ./120 Min. Rep. operierter Hinterlauf

Wir erzielten folgende Ergebnisse:

1. Mit Auftreten der Ischämie wird die motorische Beschleunigung initial größer. Nach 10 Minuten fällt die Beschleunigung in der Gruppe 2, nach 15 Minuten in der Gruppe 3 ab und ist nach 40 Minuten bei der Gruppe 2 vollständig ausgefallen, während sie bei Gruppe 3 noch bei 11 und 28 % liegt. Die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostavasin<sup>®</sup>) gleich zu Beginn der Ischämiephase zögert den Abfall der muskulären Funktion hinaus.
2. Während die Reizbarkeit am nicht operierten Hinterlauf (Gruppe 2 a + 2 b) nach 30 Minuten Ischämie nahezu vollständig erloschen und nur noch mit maximaler Stromstärke von 60 mA stimuliert werden konnte, lag diese am operierten Hinterlauf immerhin noch über 20 %.

3. Das Erlöschen der muskulären und nervalen Funktion ist nach 45 Minuten Ischämie reversibel. Die Erholung könnte vom Operationstrauma, bedingt durch die verstärkte Reperfusion, abhängig sein. Die Erholung vollzieht sich am operierten Hinterlauf, mit Beginn der Reperfusion im Gegensatz zum nicht operierten Hinterlauf schneller und erreicht höhere Endwerte auf über 90 %. Die Zeitpunkte des vollständigen Erlöschens der muskulären und nervalen Funktion und deren Irreversibilität sind nicht identisch. Der Zeitpunkt an dem die Irreversibilität eintritt, bewegt sich zwischen der 45. und 180. Minute.

4. Die Schwellung des Hinterlaufes wird nur in den Gruppen 3 a + 3 b, dem operierten Hinterlauf, hervorgerufen. Das Reperusionsödem scheint nicht oder nicht nur von der Ischämie oder der Reperfusion abhängig zu sein.

Zusammenfassend konnten wir aufzeigen, dass die muskuläre und nervale Reaktion initial grösser wird, am Ende der Ischämiephase beim nicht operierten Hinterlauf nahezu vollständig, aber reversibel, ausfällt und die Erholung am operierten Hinterlauf schneller und mit höheren Endwerten eintritt. Der Zeitpunkt der Irreversibilität muss demnach jenseits von 45 Minuten Ischämie liegen. Die Entwicklung von Ödemen scheint von der Leisteninzision im Hinterlauf des Kaninchens in vivo abhängig zu sein.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Allen DM, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR (1995) Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin Ortho Res* 314: 122-133
2. Anderson RJ, Cambria R, Kerr J, Hobson RW 2nd (1990) Sustained benefit of temporary limited reperfusion in skeletal muscle following ischemia. *J Surg Res* 49: 271-275
3. Andrews K, Mowlavi A, Neumeister MW, Russell RC (2000) Ischemia-reperfusion injury: a multicellular phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 106: 1664-1665
4. Awerbuck D, Luong V, Plyley MJ, McKee NH (1994) Skeletal muscle form and function after 4 hr ischemia-hypothermia. *J Surg Res* 57: 480-486
5. Bers DM (2000) Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction. *Circ Res* 87: 275-281
6. Beyersdorf F, Matheis G, Krüger S, Hanselmann A, Freisleben H-J, Zimmer G, Satter P (1988) Kontrollierte Reperfusion zur Verminderung des Reperfusionsschadens nach akutem, peripherem Gefäßverschluss. *angio* 10: 233-244
7. Beyersdorf F, Unger A, Wildhirt A, Kretzer U, Deutschlander N, Kruger S, Matheis G, Hanselmann A, Zimmer G, Satter P (1991) Studies of reperfusion injury in skeletal muscle: preserved cellular viability after extended periods of warm ischemia. *J Cardiovasc Surg* 32: 664-676
8. Beyersdorf F, Sarai K, Mitrev Z, Eckel L, Ihnken K, Satter P (1993) Studies of reperfusion injury in skeletal muscle: controlled limb reperfusion to reduce post-ischaemic syndrome. *Cardio Vasc Surg* 1: 330-336
9. Biffi WL, Moore EE, Burch JM Femoral arterial graft failure caused by the secondary abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 2001 50: 740-742
10. Bushell A, Klenermann L, Davies H, Grierson I, Jackson MJ (1996) Ischemia-reperfusion induced muscle damage: Protective effect of corticosteroids and antioxidants in rabbits. *Acta Orthop Scand* 67: 393-398
11. Carden DL, Smith JK, Korthuis RJ (1990) Neutrophil-mediated micro vascular dysfunction in postischemic canine skeletal muscle. Role of granulocyte adherence. *Circulation Res* 66: 1436-1444
12. Cheng HT, Chang H, Lue HJ, Wen CY (1996) Unpredictability of triphenyltetrazolium chloride in staining irreversible ischaemia reperfusion injury in the skeletal muscle of rats. *Eur J Surg* 162: 407-412
13. Chiang CH, Wu K, Yu CP, Yan HC, Perng WC, Wu CP (1999) Hypothermia and prostaglandin E<sub>1</sub> produce synergistic attenuation of ischemia-reperfusion lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 160: 1319-1323

14. Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Hatton R, Parkin SM, Gough MJ (1994) Role of neutrophil depletion and elastase inhibition in modifying skeletal muscle reperfusion injury. *Cardiovasc Surg* 2: 749-753
15. Crinnion JN, Homer-Vanniasinkam S, Parkin SM, Gough MJ (1996) Role of neutrophil-endothelial adhesion in skeletal muscle reperfusion injury. *Br J Surg* 83: 251-254
16. DeCampos KN, Keshavjee S, Liu M, Slutsky AS (1998) Prevention of rapid reperfusion-induced lung injury with prostaglandin E<sub>1</sub> during the initial period of reperfusion. *J Heart Lung Transpl* 17: 1121-1128
17. Deune EG, Koopmann R, Smith ME, Hong SP, Ozbek MR, Khouri RK (1996) Prevention of ischemia-reperfusion injury with a synthetic metalloprotein super oxide dismutase mimic, SC52608. *Plast Reconstr Surg* 98: 711-718
18. Duran WN, Takenaka H, Hobson RW (1998) Microvascular pathophysiology of skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Sem Vasc Surg* 11: 203-214
19. Echtermeyer V, Horst P (1997) Compartment syndrome. Exclusively the result of increased pressure in the muscular compartment? *Unfallchirurg* 100: 924-937
20. Fainzilber G, Roy-Shapira A, Wall MJ, Mattox KL (1995) Predictors of amputation for popliteal artery injuries *Am J Surg* 170: 568-570, disc 570-571
21. Farber NE, Gross GJ (1989) Prostaglandin E<sub>1</sub> attenuates postischemic contractile dysfunction after brief coronary occlusion and reperfusion *Am Heart J* 118: 17-24
22. Ferrante RJ, Hobson RW, Miyasaka M, Granger DN, Duran WN (1996) Inhibition of white blood cell adhesion at reperfusion decrease tissue damage in postischemic striated muscle. *J Vas Surg* 24: 187-193
23. Fukuta M, Wkida Y, Iwa T, Uesugi M, Kobayashi T (1996) Role of Na-H exchange on reperfusion related myocardial injury and arrhythmias in an oren-chest swine model. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 2027-2033
24. Guerke L, Marx A, Harder F, Heberer M (1996) Ischämische Präkonditionierung in der Extremitätenchirurgie: Experimentelle Untersuchungen. *Chirurg* 67: 839-842
25. Guerke L, Marx A, Sutter PM, Frentzel A, Harder F, Seelig J, Heberer M (1996) Ischemic preconditioning - a new concept in orthopaedic and reconstructive surgery. *J Surg Res* 61: 1-3
26. Guerke L, Marx A, Sutter PM, Frentzel A, Salm T, Harder F, Seelig J, Heberer M (1996) Ischemic preconditioning improves post-ischemic skeletal muscle function. *Am Surg* 62: 391-394

27. Haaverstad R, Johnson H, Saether OD, Myhre HO (1995) Lymph drainage and the development of post-reconstructive leg oedema is not influenced by the type of inguinal incision. A prospective randomised study in patients undergoing femoropopliteal bypass surgery. *Eur J Vasc Surg* 10: 316-322
28. Hanazaki K, Kuroda T, Kajikawa S, Amano J (2000) Prostaglandin E<sub>1</sub> reduces thromboxane A<sub>2</sub> in hepatic ischemia-reperfusion. *Hepato Gastroenterol* 47: 807-811
29. Hoang C, Porter JM, Ursic CM (2002) Compartment syndrome in multiple uninjured extremities: a case report. *Am Surg* 68: 127-129
30. Homer VS, Crinnion JN, Gough MJ (1997) Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Surg* 14: 195-203
31. Homer-Vanniasinkam S, Hardy SC, Gough MJ (1993) Reversal of the postischemic changes in skeletal muscle blood flow and viability by a novel inhibitor of lipid peroxidation. *Eur J Vasc Surg* 7: 41-45
32. Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ (1994) Role of lipid mediators in the pathogenesis of skeletal muscle infarction and oedema during reperfusion after ischemia. *Br J Surg* 81: 1500-1503
33. Hooper TL, Thomson DS, Jones MT, Cook L, Owen S, Wilkes S, Woodcock A, Webster AH, Hasleton P, Campbell CS (1990) Amelioration of lung ischemic injury with prostacyclin. *Transplantation* 49: 1031-1035
34. Hossain MA, Hamamoto I, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H (1998) The effects of intraportal administration of prostaglandin E<sub>1</sub> on liver ischemia and hepatectomy in rats. *J Hepato-Biliary-Pancreat Surg* 5: 437-444
35. Hossain MA, Hamamoto I, Wakabayashi H, Goda F, Kobayashi S, Maeba T, Maeta H (1999) Experimental study of the effect of intraportal prostaglandin E<sub>1</sub> on hepatic blood flow during reperfusion after ischaemia and hepatectomy. *Br J Surg* 86: 776-783
36. Huk I, Nanabashvili J, Neumayer C, Punz A, Mueller M, Afkhampur K, Mittlboeck M, Losert U, Polterauer P, Roth E, Patton S, Malinski T (1997) L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and super oxide release and reduces ischemia reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation* 96: 667-675
37. Jacobs MJ, Becker RC, Journing PJ, Slaaf DW, Reneman RS (1990) Microcirculatory hemodynamics before and after vascular surgery in severe limb ischemia - the relation to post operative oedema formation. *J Vasc Surg* 4: 525-529
38. Katz AM (2001) A growth of ideas: role of calcium as activator of cardiac contraction. *Cardiovasc Res* 52: 8-13
39. Kindhaeuser V, Eigler FW (1979) Das Postischaemie- (Tourniquet-) Syndrom nach arteriellen Gefaessverletzungen. *Unfallheilkunde* 82: 275-279

40. Klein HH, Pich S, Lindert S, Nebendahl K, Warneke G, Kreuzer H (1989) Treatment of reperfusion injury with intracoronary calcium antagonists and reduced coronary free calcium concentration in regionally ischemic, reperfused porcine hearts. *J Am Coll Cardiol* 13: 1395-1401
41. Kolvenbach R, Sandmann W, Hansen R, Stühmeier K (1990) Reperfusionsschäden bei Aorteneingriffen durch Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Nachweis und klinische Bedeutung. *angio* 12: 217-220
42. Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Groß R et al. (1991) Measurement of regional myocardial blood flow with multiple coloured microspheres. *Circulation*. 83: 974-982
43. Kronja G; Misovic S; Tomic A (2000) Indications and results of fasciotomy in vascular injuries of the lower extremities. *Vojnosanit Pregl* 57: 271-276
44. Kuroda T, Shiohara E, Haba Y, Hanazaki K, Homma T, Iwatsuki K, Chiba S (1994) Prostaglandin E<sub>1</sub> protects dog pancreas from ischemia-reperfusion injury. *Pancreas* 9: 354-360
45. Lee HT, Lineaweaver WC (1996) Protection against ischemic-reperfusion injury of skeletal muscle: role of ischemic preconditioning and adenosine pre-treatment. *J Reconstr Microsurgery* 12: 383-388
46. Lehmann CH, Luther B, Kox WF (1996) Pharmakologische Beeinflussbarkeit des intestinalen Reperfusionsschadens in Tierexperiment. *Zentralbl Chir* 121: 70-76
47. Lindsay TF, Hill J, Ortiz F, Rudolph A, Valeri CR, Hechtman HB (1992) Blockade of complement activation prevents local and pulmonary albumin leak after lower torso ischemia-reperfusion. *Ann Surg*. 216: 677-683
48. Liu H, Wang L, Liu Y, Song J, Huang J, He S (1998) Experimental study on liver microcirculation disturbance following transplantation and the protective effect of prostaglandin E<sub>1</sub> in the rat. *Chinese Med J* 111: 1079-1082
49. Long, W. A and Rubin, L. J. (1987) Prostacyclin and PGE<sub>1</sub> treatment of pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 136: 773-776
50. Luther B, Lehmann CH, Schwilden ED, Holzaepfel A (1996) Perioperative intraarterielle Spülperfusion zur adjuvanten Therapie akuter intestinaler Durchblutungsstörungen. *Zentralbl Chir* 121: 61-66
51. Luther B, Lehmann C, Grune T, Meyer R, Schwenke G, Beutel H, Bürger K (1999) Kontrollierte Reperfusion ischämischer Extremitätenmuskulatur zur Verminderung radikalischer Läsionen. *Zentralbl Chir* 124: 336-343
52. Majumdar R, Cwik VA, Brooke MH (1994) Evidence of two mechanisms of prostaglandin release in an in vitro model of muscle damage. Possible therapeutic implications *Neuromusc Dis* 4: 483-488

53. Matheis G, Beyersdorf F, Hanselmann A, Unger A, Wildhirt A, Krueger S, Zimmer G, Satter P (1994) Reperfusion injury in skeletal muscle: interaction of osmotic and colloid-osmotic pressure in the initial reperfusate for oedema prevention. *Cardiovasc Surg* 2: 725-736
54. Mau J (1994) *Scriptum zur Hauptvorlesung Biomathematik in der Medizin - Klinische Statistik - Institut für Statistik in der Medizin Heinrich-Heine Universität Düsseldorf*
55. Menger MD, Messmer K (1993) Die Mikrozirkulation des Skelettmuskels nach Ischämie und Reperfusion. *Wiener Med Wochenschr* 143: 148-158
56. Mitrev Z, Ihnken K, Poloczek Y, Hallmann R, Herold H, Unkelbach U, Zimmer G, Freisleben HJ, Beyersdorf S, Beyersdorf F (1996) Kontrollierte Extremitäten-Reperfusion zur Verminderung lokaler und systemischer Schäden nach mehrstündiger Ischämie. Eine experimentelle Studie am Schweinmodell. *Zentralbl Chir* 121: 774-787
57. Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Kihara M, Low PA (1999) Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischaemia-reperfusion injury. *Brain* 122: 161-169
58. Moss RL (1999) Plasticity in the dynamics of myocardial contraction: Ca<sup>2+</sup>, cross-bridge kinetics, or molecular cooperation. *Circ Res* 84: 862-865
59. Mubarak SJ, Pedowitz RA, Hargens AR (1989) Compartment syndromes. *Curr Orthop* 3: 36-40
60. Mueller BT, Luther B, Hort W, Neumann-Haefelin T, Aulich A, Sandmann W (2000) Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg* 31: 980-988
61. Nabeshima M, Moriyasu F, Nishikawa K, Hamato N, Fujimoto M, Nada T, Okuma M, Morikawa S, Inubushi T (1995) Evaluation of protective effects of prostaglandin E<sub>1</sub> on ischemic liver damage with in vivo <sup>31</sup>P-MR spectroscopy. *Magn Resonance Med* 34: 457-461
62. Natori S, Fujii Y, Kurosawa H, Nakano A, Shimada H (1997) Prostaglandin E<sub>1</sub> protects against ischemia-reperfusion injury of the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells. *Transplantation* 64: 1514-1520
63. Neumann FJ, Diehm C, Mueller-Bhl U, Weiss T, Zimmermann R, Tillmanns H; Koebler W (1989) Einfluss von Prostaglandin E<sub>1</sub> auf Funktion und Verformbarkeit neutrophiler Granulozyten bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Vasa Suppl* 27: 40-41
64. Nishida K, Miyazawa Y, Hatano M, Suzuki K, Hirose A, Fukushima R, Okinaga K (1998) Reperfusion induces sublethal endothelial injury. *J Surg Res* 79: 85-90
65. Odeh M (1991) The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the cruh syndrome. *N Engl J Med* 324: 1417-1421

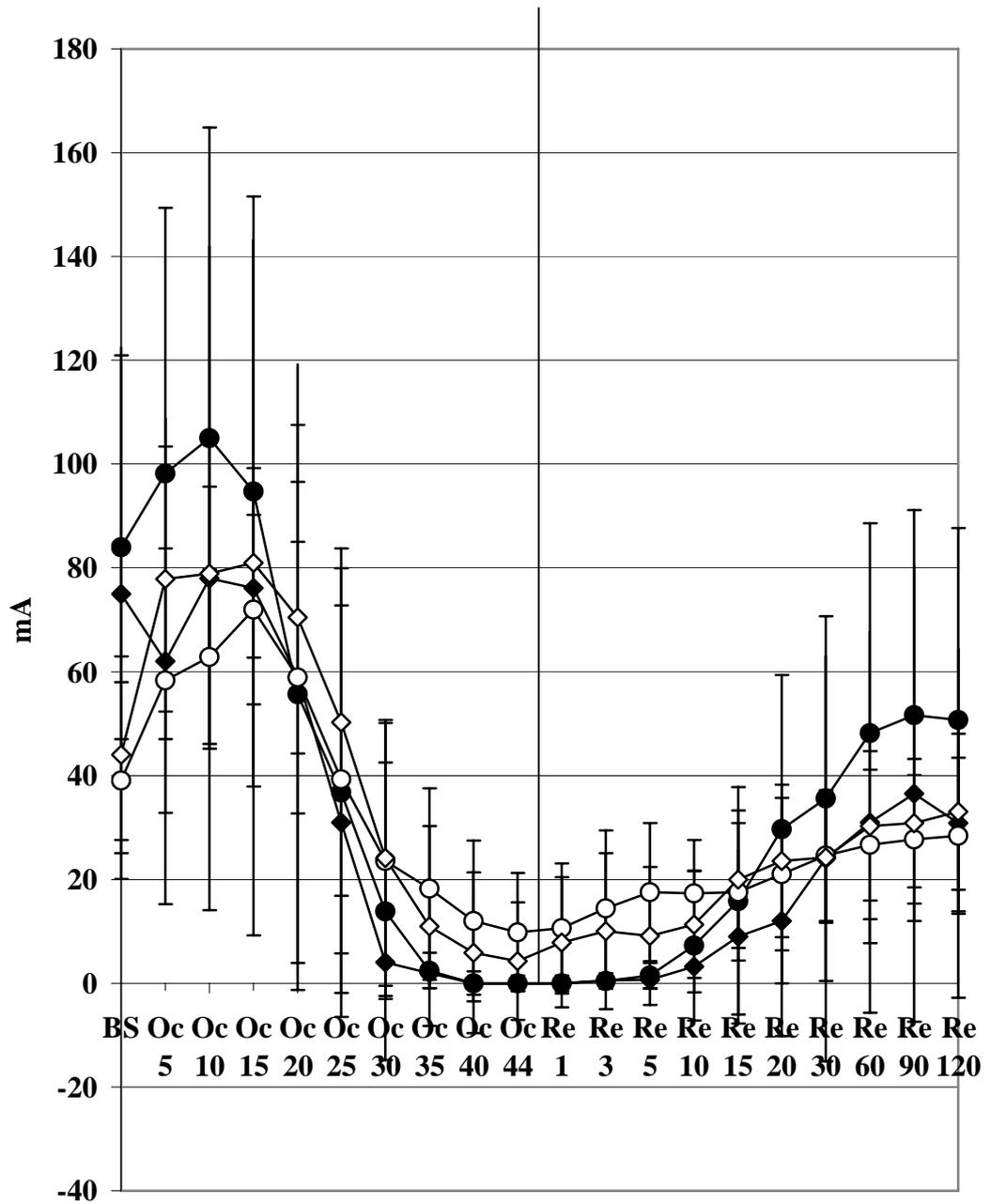
66. Oredsson S, Qvarfordt P, Plate G (1995) Polymorph nuclear leucocytes increase reperfusion injury in skeletal muscle. *Int Angiol* 14: 80-88
67. Otsuka K, Koyama I, Taguchi Y, Sukigara M, Omoto R (1994) Protective effect of lipo-prostaglandin E<sub>1</sub> on warm ischemic liver injury. *Transpl Proc* 26: 2395-2396
68. Ozolins, P. and Plakane, L (2001) Changes of skeletal muscle contraction force in ischaemic conditions. *Pflügers Arch* 441: 277-277
69. Paetz B, Allenberg J-R (1992) Behandlung des Reperfusionsschadens nach akuter Extremitätenischämie. *Chirurg* 63: 90-97
70. Petrasek PF, Walker PM (1994a) A clinically relevant small-animal model of skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Invest Surg* 7: 27-38
71. Petrasek PF, Homer VS, Walker PM (1994b) Determinants of ischemic injury to skeletal muscle. *J Vasc Surg* 19: 623-631
72. Petrasek PF, Lindsay TF, Romaschin AD, Walker PM (1996) Plasma activation of neutrophil CD 18 after skeletal muscle ischemia: A potential mechanism for late systemic injury. *Am J Physiol* 270: H1515-H1520
73. Punz A, Nanobashvili J, Neumayer C, Blumer R, Gassner R, Fuegl A, Huk I, Roth E (1999) Multivitamin administration before ischemia reduces ischemia-reperfusion injury in rabbit skeletal muscle. *Clin Nutr* 18: 219-226
74. Ravindranath V (1994) Animal models and molecular markers for cerebral ischemia-reperfusion injury in brain. *Meth Enzymol* 233: 610-619
75. Revec WC, Ndoeye A, Brinsky JL, Wiltse S, Cheung AT (1996) New blood vessels can be induced to invade ischemic skeletal muscle *J Vasc Surg* 24: 534-541
76. Rowlands TE, Gough MJ, Homer VS (1999) Do prostaglandins have a salutary role in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 18: 439-444
77. Rubin BB, Romaschin A, Walker PM, Gute DC, Korthuis RJ (1996) Mechanismus of postischemic injury in skeletal muscle: Intervention strategies. *J Appl Physiol* 80: 369-387
78. Sakamoto T, Yamashita C, Okada M (1999) Efficacy of initial controlled perfusion pressure for ischemia-reperfusion injury in a 24-hour preserved lung *Annals of thoracic and cardiovascular surgery. J Ass Thoracic Cardiovasc Surgeons Asia* 5: 21-26
79. Sammarco GJ; Russo-Alesi FG; Munda R (1997) Partial vascular occlusion causing pseudocompartment syndrome of the leg. A case report. *Am J Sports Med* 25: 409-411
80. Sandmann W, Kremer K, Kleinschmidt F, Günther D (1976) Lymphabflussstörungen nach Arterien-Operationen am Bein. *Chirurg* 47: 198-204

81. Schlack W, Uebing A, Schäfer M, Bier F, Schäfer S, Piper HM, Thämer V (1994) Regional contractile blockade at the onset of reperfusion reduces infarct size in the dog heart. *Pflügers Arch* 428: 134-141
82. Schlag MG, Harris KA, Potter RF. (2001) Role of leukocyte accumulation and oxygen radicals in ischemia-reperfusion-induced injury in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 1716-1721
83. Schweiger H (1998) Compartment syndrome-a medical expert case. *Zentralbl Chir* 123: 293-294
84. Sigmund B, Schlueter KD, Piper HM (1993) Calcium and the oxygen paradox. *Cardiovasc Res* 27: 1778-1783
85. Silbernagel S, Lang, F (1998) Taschenatlas der Pathophysiologie. . 1 Aufl., Thieme, Stuttgart-New York, S. 294
86. Silbernagel S, Lang, F (1998) Taschenatlas der Pathophysiologie. . 1 Aufl., Thieme, Stuttgart-New York, S. 320
87. Soong CV, Young IS Blair PHB, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros D'Sa (1993) Lipid peroxidation as a course of lower limb swelling following femopopliteal bypass grafting. *Eur J Vasc Surg* 7: 540-545
88. Soong CV, Barros-B'Sa AA (1998) Lower limb oedema following distal arterial bypass grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 16: 465-471
89. Sugawara Y, Kubota K, Ogura T, Esumi H, Inoue K, Takayama T, Makuuchi M (1998) Protective effect of prostaglandin E<sub>1</sub> against ischemia/reperfusion-induced liver injury: results of a prospective, randomised study in cirrhotic patients undergoing subsegmentectomy. *J Hepatology* 29: 969-976
90. Thämer V, Grunert S, Bier F, Schlack W (1997) Effect of magnesium on infarct size after coronary occlusion. *Animal experiment studies. Herz* 22: 35-39
91. Tauber SW, Lehr HA, Ney P, Mittmann U, Menger MD, Meßmer (1994) Reduktion des mikrovaskulären Reperfusionsschadens des Skelettmuskels durch Prostaglandin E<sub>1</sub>. *Langenbecks Arch Surg, Chir Forum exper klin Forsch* 1: 41-44
92. Totsuka E, Todo S, Zhu Y, Ishizaki N, Kawashima Y, Jin MB, Urakami A, Shimamura T, Starzl TE (1998) Attenuation of ischemic liver injury by prostaglandin E<sub>1</sub> analogue, misoprostol, and prostaglandin I<sub>2</sub> analogue, OP-41483. *J. Am Coll Surg* 187: 276-286
93. Totsuka E, Sasaki M, Takahashi K, Toyoki Y, Seino K, Chiba S, Narumi S, Hakamada K, Morita T, Konn M (1995) The effects of intraportal prostaglandin E<sub>1</sub> administration on hepatic warm ischemia and reperfusion injury in dogs. *Surgery Today* 25: 421-428

94. Tsapenko MV, Weber M, Moser A, Keupp M, Timmermann W, Debus S, Thiede A, Henrich HA (2001) Restoration of blood circulation in reperfusion of ischemic tissue. *Klin Chir* 1: 45-47
95. Ueno T, Yokomise H, Oka T, Puskas J, Mayer E, Slutsky AS, Patterson GA (1991) The effect of PGE<sub>1</sub> and temperature on lung function following preservation. *Transplantation* 52: 626-630
96. van den Wildenberg FA, Houben PF, Maessen JG (1996) Compartment-syndrome of the lower extremity after CABG. *J Cardiovasc Surg* 37: 237-241
97. Vane JR. Nobel lecture. (1983) Adventures and excursions in bioassay—the stepping stones to prostacyclin. *Postgrad Med J* 59: 743-758
98. Vargas AV, Krishnamurthi V, Masih R, Robinson AV, Schulak JA (1995) Prostaglandin E<sub>1</sub> attenuation of ischemic renal reperfusion injury in the rat. *J Am Coll Surg* 180, 713-717
99. Velmahos GC, Toutouzas KG (2002) Vascular trauma and compartment syndromes. *Surg Clin North Am* 82: 125-141
100. Vollmar J (1996) *Rekonstruktive Chirurgie der Arterien*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart-New York, S. 91
101. Walker PM (1991) Ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Ann Vasc Surg* 5: 399-402
102. Walter E, Bammert J (1988) *Biomathematik für Mediziner*. 3. Aufl., Teubner Stuttgart
103. Welbourn CR, Goldmann G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. (1991) Pathophysiology of ischaemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 78: 651-655
104. Widmer MK, Hakki H, Reber PU, Kniemeyer HW (2000) Rare, but severe complication of varicose vein surgery. Compartment syndrome. *Zentralbl Chir* 125: 543-546
105. Willy C, Sterk J, Völker HU, Sommer C, Weber F, Trentz O, Gerngross H (2001) Das akute Kompartmentsyndrom. Ergebnisse einer klinisch-experimentellen Studie zu Druck- und Zeitgrenzwerten für die Notfallfasziotomie. *Unfallchir* 104: 381-391
106. Wright JG, Araki CT, Belkin M, Hobson RW (1989) Postischemic hypothermia diminishes skeletal muscle reperfusion edema. *J Surg Res* 47: 389-396
107. Xia Z, Tian J, Tang H, Wang G (2001) A study on the myocardial contractile function and intracellular free calcium in scalded rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 17: 342-344

108. Zavitsanos G, Huang L, Panza W, Serafin D, Klitzmann B (1996) Limiting impairment of muscle function following ischemia and reperfusion in rabbits. *J Reconstr Microsurg* 12: 183-187

# Anlagen

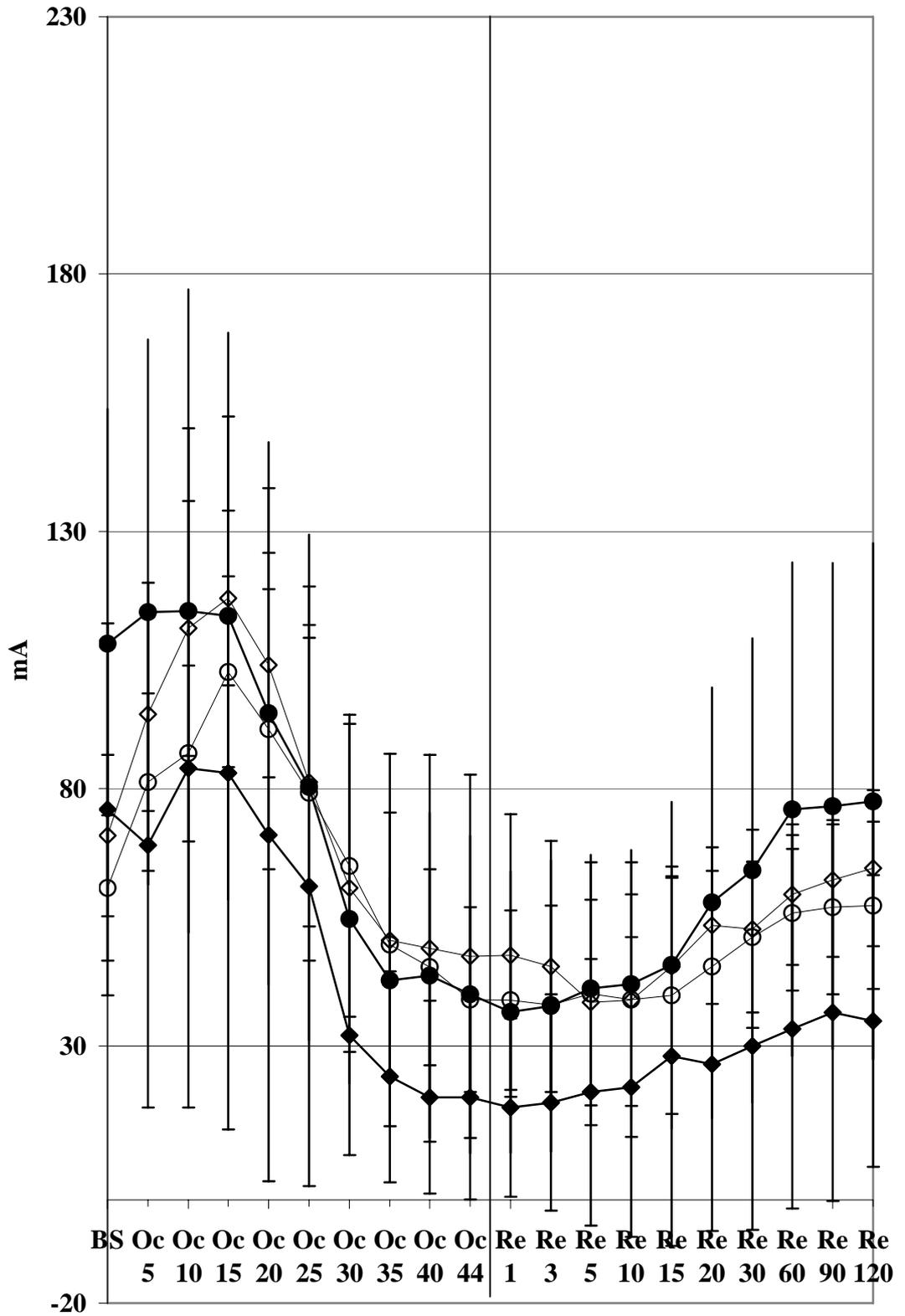


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 13: Funktion des Musculus tibialis anterior [3-fache Reizschwelle]

Tab. 11: Funktion des Musculus tibialis anterior [3-fache Reizschwelle]

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	33	37	38	34	35	34	34				32				33		30	30	32	
<b>Gr. 2a</b>	84	98	105	95	56	37	14	2	0	0	0	0	1	7	16	30	36	48	52	51
<b>Gr. 2b</b>	75	62	78	76	59	31	4	2	0	0	0	1	1	3	9	12	24	31	37	31
<b>Gr. 3a</b>	39	58	63	72	59	39	24	18	12	10	11	14	18	17	18	21	25	27	28	28
<b>Gr. 3b</b>	44	78	79	81	70	50	24	11	6	4	8	10	9	11	20	24	24	30	31	33
<b>SD Gr. 2a</b>	37	51	60	57	52	43	29	3	2	2	2	1	2	14	22	30	35	40	40	37
<b>SD Gr. 2b</b>	47	47	64	67	60	33	4	1	0	0	0	1	2	5	17	22	39	37	44	34
<b>SD Gr. 3a</b>	15	24	22	14	23	28	24	24	20	18	17	18	22	24	24	22	18	27	27	26
<b>SD Gr. 3b</b>	19	25	17	18	26	33	27	19	15	11	13	15	13	10	13	15	13	14	12	15

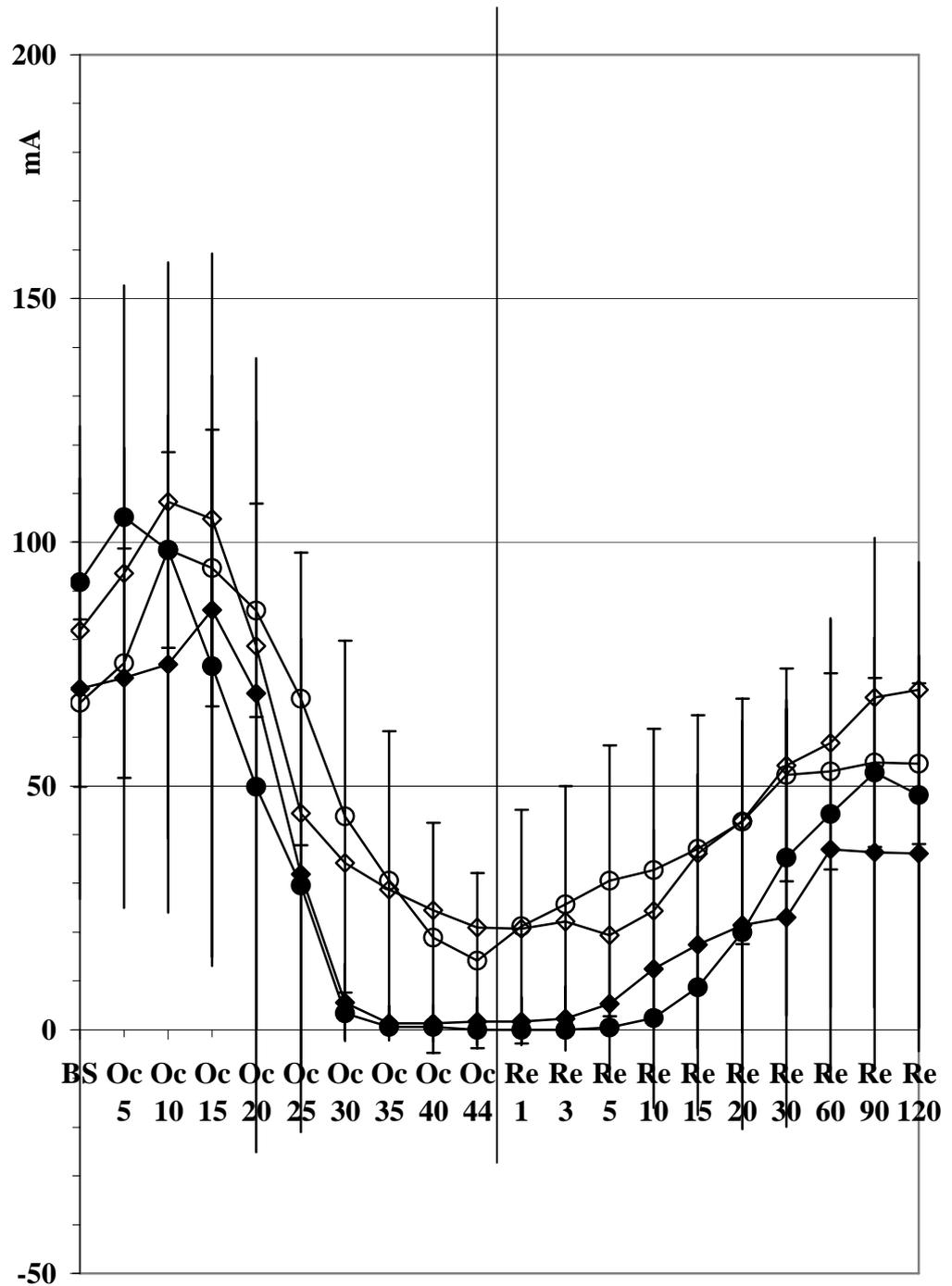


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 14: Funktion des Musculus tibialis anterior [60 mA]

Tab. 12: Funktion des Musculus tibialis anterior [60 mA]

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>																	
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	43	43	40	42	43	40	38				36				36		33	33	30	
<b>Gr. 2a</b>	108	114	115	114	95	80	55	43	44	40	37	38	41	42	46	58	64	76	77	78
<b>Gr. 2b</b>	76	69	84	83	71	61	32	24	20	20	18	19	21	22	28	26	30	33	37	35
<b>Gr. 3a</b>	61	81	87	103	92	79	65	50	45	39	39	38	40	39	40	45	51	56	57	57
<b>Gr. 3b</b>	71	94	111	117	104	81	61	51	49	47	48	45	38	39	45	53	53	59	62	65
<b>SD Gr. 2a</b>	46	53	63	55	53	49	32	20	32	31	27	28	26	26	32	42	45	48	47	50
<b>SD Gr. 2b</b>	36	51	66	69	67	58	23	20	19	20	17	21	26	29	37	32	36	35	37	28
<b>SD Gr. 3a</b>	14	17	17	19	27	33	29	26	19	18	17	19	26	27	23	19	15	15	17	16
<b>SD Gr. 3b</b>	16	19	25	17	22	28	32	36	38	35	27	24	20	21	17	15	19	14	15	15

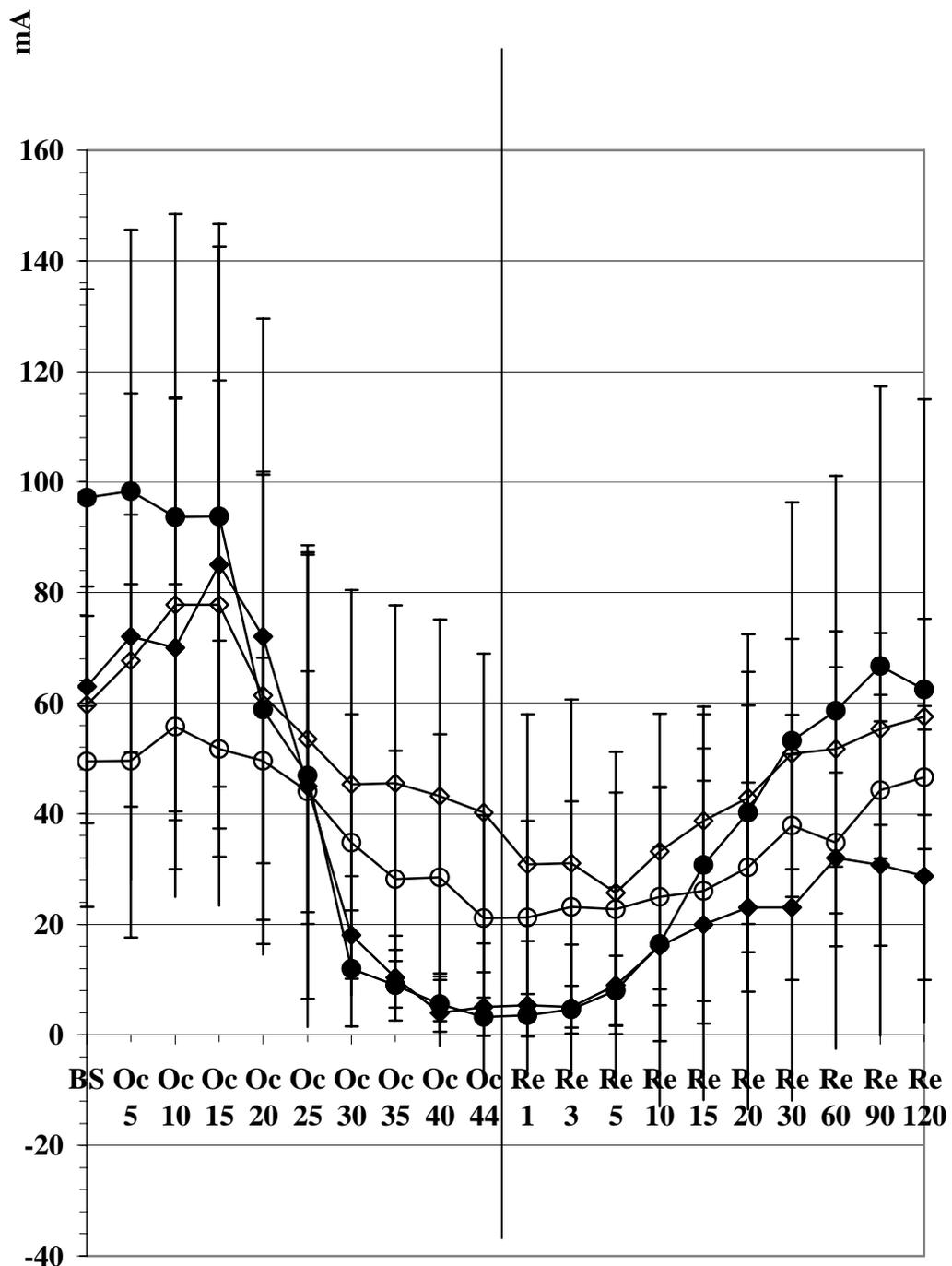


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 15: Funktion des Nervus peroneus [3-fache Reizschwelle]

Tab. 13: Funktion des Nervus peroneus [3-fache Reizschwelle]

Occ/Rep	BS	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Oc	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re	Re
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	45	41	39	40	39	37	37				37				34		32	32	29	
<b>Gr. 2a</b>	92	105	98	75	50	30	3	1	1	0	0	0	0	2	9	20	35	44	53	48
<b>Gr. 2b</b>	70	72	75	86	69	32	6	1	1	2	2	2	5	12	17	21	23	37	36	36
<b>Gr. 3a</b>	67	75	98	95	86	68	44	31	19	14	21	26	31	33	37	43	52	53	55	55
<b>Gr. 3b</b>	82	94	108	105	79	44	34	29	25	21	2	122	19	24	36	43	54	59	68	70
<b>SD Gr. 2a</b>	32	47	59	60	75	51	5	2	2	0	0	0	1	2	12	20	32	40	48	48
<b>SD Gr. 2b</b>	43	47	51	73	69	40	8	4	4	5	5	7	15	28	35	42	43	47	44	41
<b>SD Gr. 3a</b>	17	24	20	28	22	30	36	31	24	18	24	24	28	29	27	25	22	20	17	16
<b>SD Gr. 3b</b>	38	24	25	37	41	48	49	46	44	39	39	36	36	33	30	34	32	34	34	35

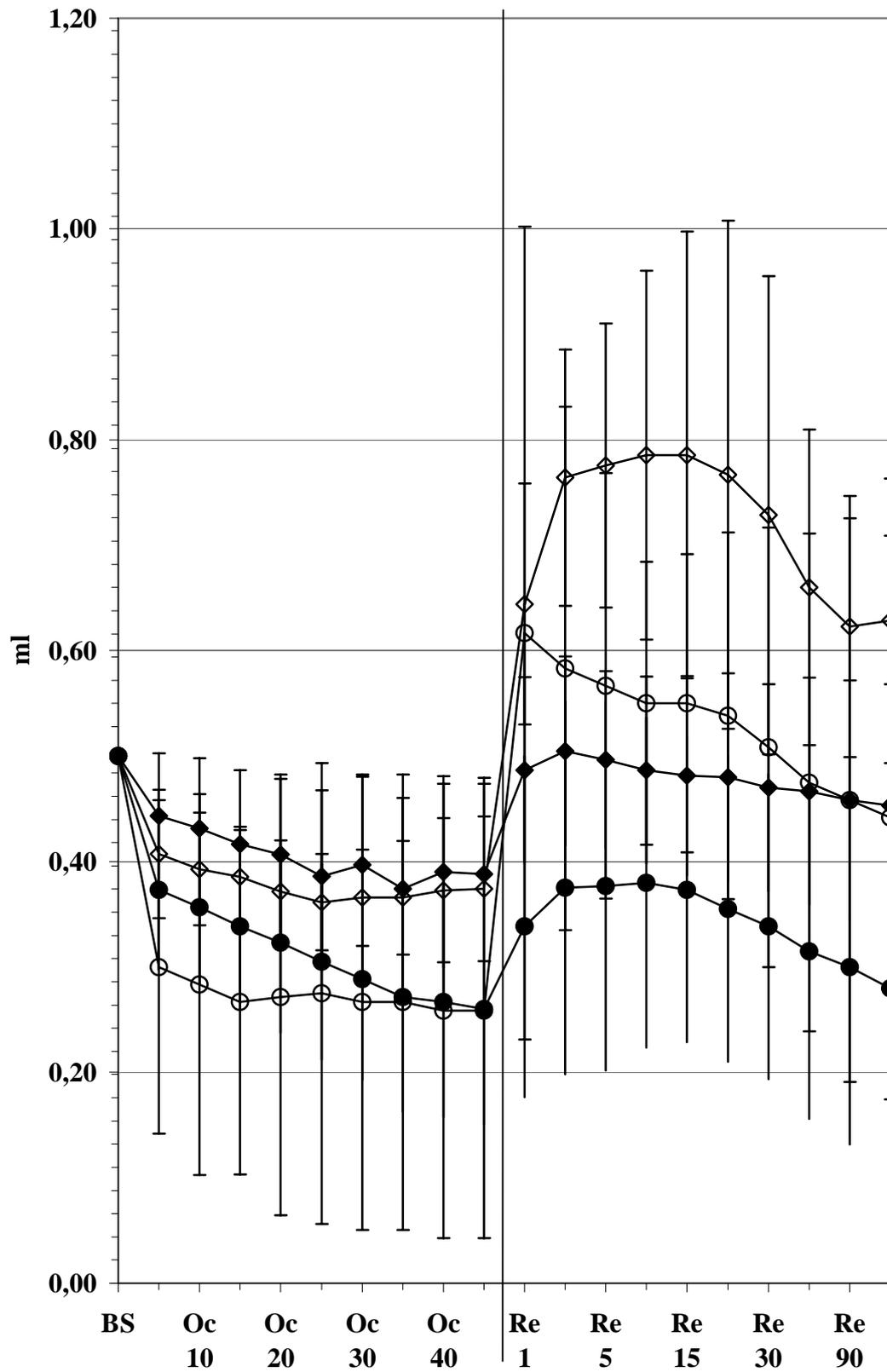


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 16: Funktion des Nervus peroneus [60 mA]

Tab. 14: Funktion des Nervus peroneus [60 mA]

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>																	
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	30	31	31	31	29	28	27				28				28		25	24	26	
<b>Gr. 2a</b>	97	98	94	94	59	47	12	9	6	3	4	5	8	16	31	40	53	59	67	62
<b>Gr. 2b</b>	63	72	70	85	72	45	18	10	4	5	5	5	9	16	20	23	23	32	31	29
<b>Gr. 3a</b>	49	50	56	52	50	44	35	28	28	21	21	23	23	25	26	30	38	35	44	47
<b>Gr. 3b</b>	60	68	78	78	61	54	45	46	43	40	31	31	26	33	39	43	51	52	55	58
<b>SD Gr. 2a</b>	38	47	55	49	42	40	11	6	5	3	4	4	6	18	29	32	43	43	51	53
<b>SD Gr. 2b</b>	33	44	45	62	58	44	11	8	6	12	12	11	18	29	32	37	35	34	31	27
<b>SD Gr. 3a</b>	26	32	26	20	19	22	23	23	26	18	17	19	21	20	20	15	13	13	12	13
<b>SD Gr. 3b</b>	21	26	37	40	41	33	35	32	32	29	27	30	26	25	19	23	21	21	17	18

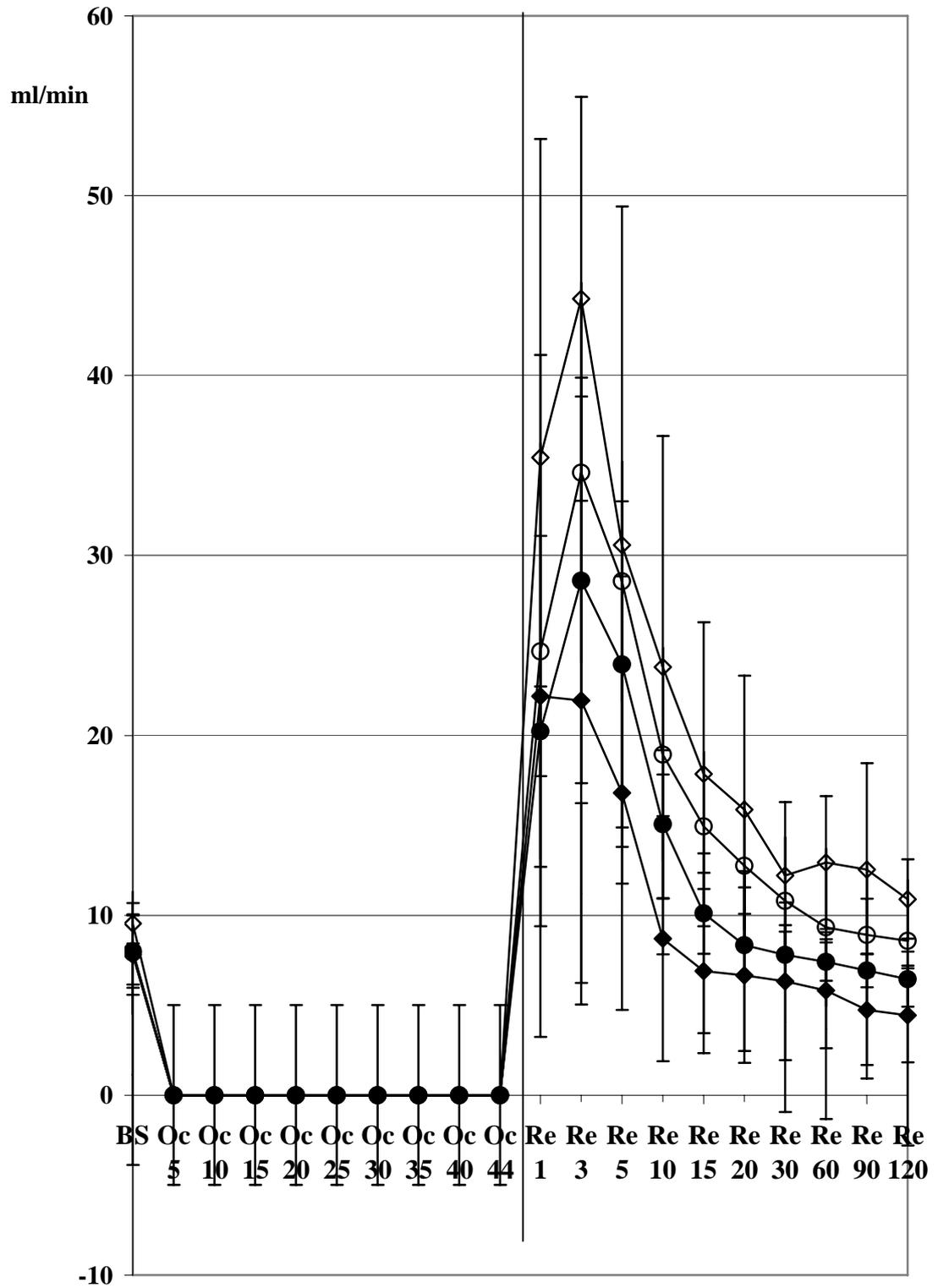


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 17: Volumen (Schwellung des Hinterlaufes)

Tab. 15: Volumen (Schwellung des Hinterlaufes)

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>																	
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44				0,44				0,44		0,44	0,44	0,43	
<b>Gr. 2a</b>	0,50	0,37	0,36	0,34	0,32	0,31	0,29	0,27	0,27	0,26	0,34	0,38	0,38	0,38	0,37	0,36	0,34	0,32	0,30	0,28
<b>Gr. 2b</b>	0,50	0,44	0,43	0,42	0,41	0,39	0,40	0,37	0,39	0,39	0,49	0,51	0,50	0,49	0,48	0,48	0,47	0,47	0,46	0,46
<b>Gr. 3a</b>	0,50	0,30	0,28	0,27	0,27	0,28	0,27	0,27	0,26	0,26	0,62	0,58	0,57	0,55	0,55	0,54	0,51	0,48	0,46	0,45
<b>Gr. 3b</b>	0,50	0,41	0,39	0,39	0,37	0,36	0,37	0,37	0,37	0,37	0,64	0,76	0,78	0,79	0,79	0,77	0,73	0,66	0,62	0,63
<b>SD Gr. 2a</b>	0,00	0,08	0,07	0,08	0,09	0,09	0,10	0,11	0,11	0,11	0,16	0,18	0,17	0,16	0,14	0,15	0,14	0,16	0,17	0,17
<b>SD Gr. 2b</b>	0,00	0,06	0,07	0,07	0,08	0,08	0,08	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09	0,09	0,10	0,10	0,11	0,11	0,12
<b>SD Gr. 3a</b>	0,00	0,16	0,18	0,16	0,21	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,39	0,25	0,20	0,13	0,14	0,17	0,21	0,24	0,27	0,27
<b>SD Gr. 3b</b>	0,00	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,07	0,07	0,11	0,12	0,13	0,17	0,21	0,24	0,23	0,15	0,12	0,13

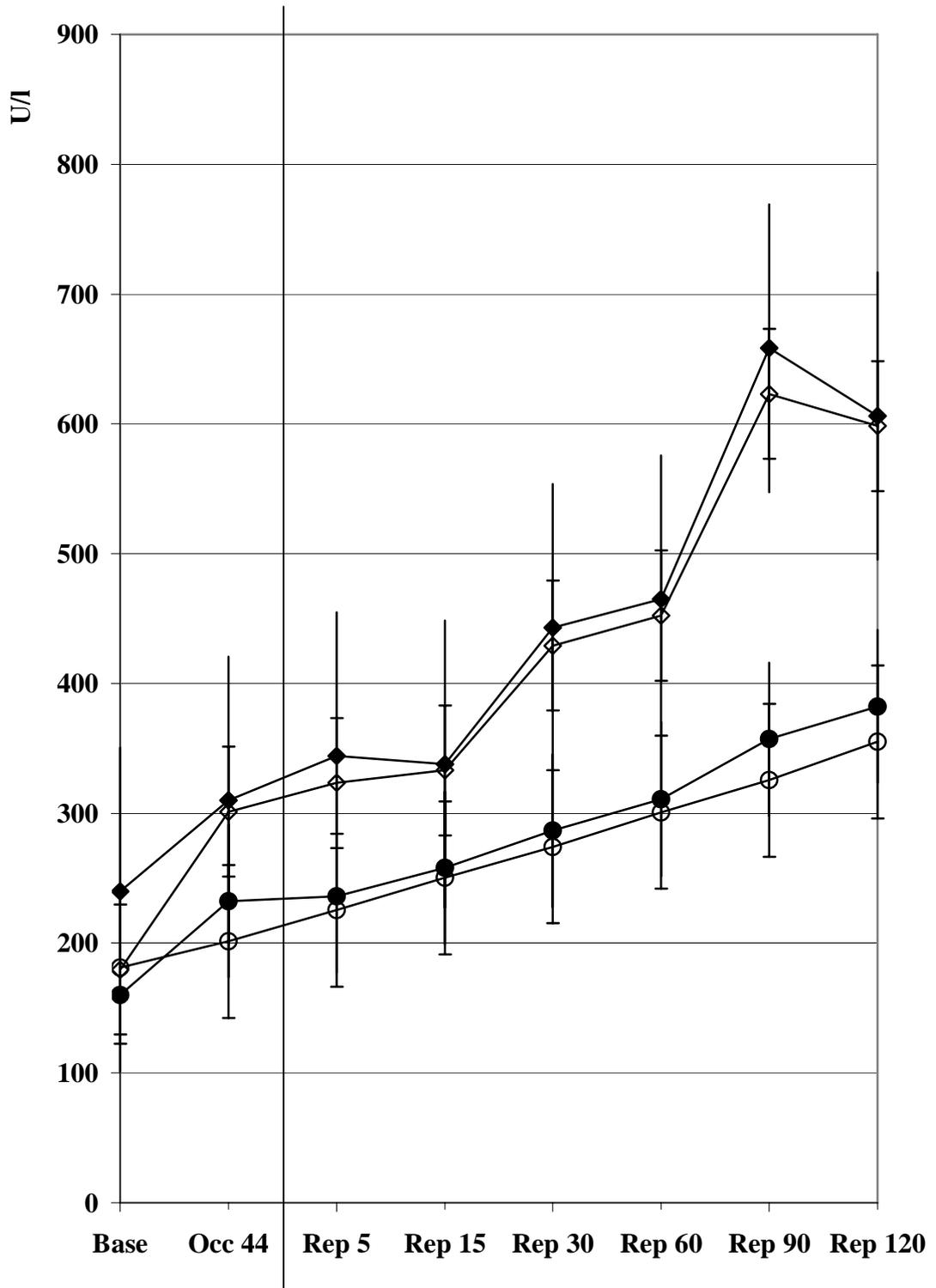


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 18: Blutfluss in der Arteria femoralis

Tab. 16: Blutfluss in der Arteria femoralis

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>																	
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	9	10	10	10	10	10	10				10				11		10	11	10	
<b>Gr. 2a</b>	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	29	24	15	10	8	8	7	7	6
<b>Gr. 2b</b>	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	22	17	9	7	7	6	6	5	4
<b>Gr. 3a</b>	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	35	29	19	15	13	11	9	9	9
<b>Gr. 3b</b>	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	44	31	24	18	16	12	13	13	11
<b>SD Gr. 2a</b>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11	9	4	2	2	2	1	1	2
<b>SD Gr. 2b</b>	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	17	12	7	5	5	4	3	3	3
<b>SD Gr. 3a</b>	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	11	7	6	4	4	4	4	4	3
<b>SD Gr. 3b</b>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	11	19	13	8	7	4	4	6	2

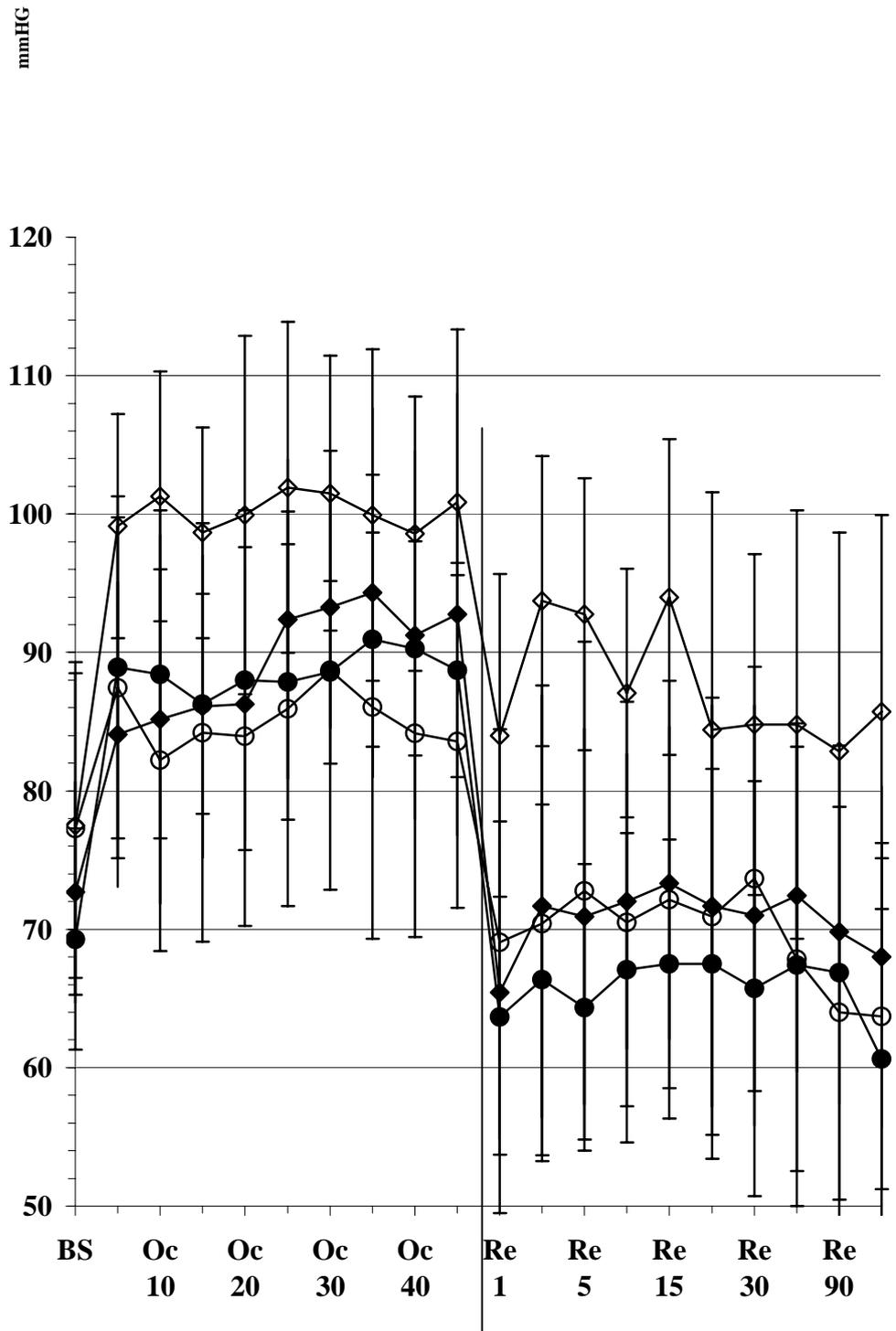


● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 19: Zellschaden (Creatininkinase)

Tab. 17: Zellschaden (Creatininkinase)

<b>Occ/Rep</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>	<b>Re</b>
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>44</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	245							340
<b>Gr. 2a</b>	160	232	236	258	287	311	357	382
<b>Gr. 2b</b>	240	310	344	338	443	465	658	606
<b>Gr. 3a</b>	181	201	225	250	274	301	325	355
<b>Gr. 3b</b>	180	301	323	333	429	452	623	598
<b>SD Gr. 2a</b>	59	50	55	62	76	104	137	140
<b>SD Gr. 2b</b>	111	78	119	109	179	210	212	365
<b>SD Gr. 3a</b>	59	45	48	55	70	91	125	121
<b>SD Gr. 3b</b>	50	78	101	98	123	195	156	199



● Gruppe 2 a, ◆ Gruppe 2 b, ○ Gruppe 3 a, ◇ Gruppe 3 b

Abb. 20: Mittlerer Aortendruck

Tab. 18: Mittlerer Aortendruck

<b>Occ/Re</b>	<b>BS</b>	<b>Oc</b>	<b>Re</b>																	
<b>Min</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	<b>30</b>	<b>35</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>60</b>	<b>90</b>	<b>120</b>
<b>Gr. 1</b>	70	68	67	66	66	68	69				69				67		71	72	69	
<b>Gr. 2a</b>	69	89	88	86	88	88	89	91	90	89	64	66	64	67	68	68	66	67	67	61
<b>Gr. 2b</b>	73	84	85	86	86	92	93	94	91	93	65	72	71	72	73	72	71	72	70	68
<b>Gr. 3a</b>	77	87	82	84	84	86	89	86	84	84	69	70	73	71	72	71	74	68	64	64
<b>Gr. 3b</b>	78	99	101	99	100	102	102	100	99	101	84	94	93	87	94	84	85	85	83	86
<b>SD Gr. 2a</b>	8	12	12	8	12	10	7	8	8	8	14	13	10	10	9	14	15	17	16	14
<b>SD Gr. 2b</b>	8	11	13	11	10	12	9	13	13	16	11	15	14	11	11	15	15	13	12	12
<b>SD Gr. 3a</b>	12	12	14	15	14	14	16	17	15	12	15	17	18	16	16	16	15	15	15	12
<b>SD Gr. 3b</b>	11	8	9	8	13	12	10	12	10	12	12	10	10	9	11	17	12	15	16	14

## **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich bei:

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Bernd Luther für die Überlassung des Themas, seine Betreuung, Motivation und Unterstützung. Er stand mir stets für meine Fragen mit praktischer Hilfestellung zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. med. Volker Thämer Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie für die Koordinierung und Durchführung des Versuchsablaufes.

Dr. med. Jan Fräßdorf für seine Unterstützung und Hilfestellung.

Mitarbeitern der tierexperimentellen Abteilung für die freundlichen Auskünfte hinsichtlich Haltung der Versuchstiere.

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich Joachim Alexander Schrand, geboren am 03.02.1972, vorliegende Arbeit mit dem Titel:

### **Postischämische Funktionsverluste an der hinteren Extremität des Kaninchens. Tierexperimentelle Studie zur Diagnostik und Beeinflussung des Reperfusionssyndroms**

selbständig bearbeitet und verfasst sowie bisher weder an der Heinrich-Heine-Universität oder einer anderen Universität zur Promotion eingereicht zu haben.

Die Arbeit ist bisher weder als Ganzes noch auszugsweise veröffentlicht worden.

## Curriculum vitae

### Persönliche Daten

- geboren am: 03. Februar 1972
- Geburtsort: Düsseldorf
- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Konfession: evangelisch

Schulbildung:	08/78-07/82	Gemeinschaftsgrundschule Jahnstraße, Düsseldorf
	08/82-06/88	Freiherr-vom-Stein-Realschule, Düsseldorf
	02/93-12/95	Abendgymnasium der Stadt Düsseldorf
Berufsausbildung:	08/88-01/91	Bankkaufmann Deutsche Bank AG Düsseldorf
Grundwehrdienst:	10/91-09/92	Stabsdienstsoldat Fernmeldekompanie 730 Hilden
Berufspraxis:		Deutsche Bank AG Düsseldorf
	01/91-09/91 10/92-03/96	▪ Kundenberater ▪ Anlage Management
Hochschulstudium	04/96-03/03	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 04/99 Ärztliche Vorprüfung</li><li>▪ 04/00 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</li><li>▪ 03/02 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</li><li>▪ 05/03 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</li></ul>
Berufspraxis:	07/96-08/96	Zweimonatiger Krankenpflegedienst
	02/97-03/97	Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
		Praktisches Jahr Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:
	04/02-08/02	Chirurgie
	08/02-11/02	Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
	11/02-03/03	Innere Medizin
	Assistenarzt Klinik für Chirurgie/Unfallchirurgie Katholisches Krankenhaus St. Josef gGmbH Essen	
	seit 07/03	

**Abstracttitel:** Postischämische Funktionsverluste an der hinteren Extremität des Kaninchens

**Hintergrund:** Durch postischämische Reperfusion kann es zu muskulären und nervalen Funktionsverlusten sowie Ödemen kommen. Untersucht wurde das Verhalten und die Erholung der muskulären und nervalen Funktion sowie das Auftreten des postischämischen Ödems am Hinterlauf des Kaninchens unter kompletter Ischämie und Reperfusion.

**Methoden:** Aus 32 adulten männlichen Kaninchen wurden Messungen über die maximale Versuchsdauer von 165 Minuten durchgeführt. 28 Kaninchen wurden für 45 Minuten einer kompletten und für 120 Minuten einer Reperfusion ihrer hinteren Extremitäten ausgesetzt. 4 Tiere wurden über 165 Minuten in gleicher Art und Weise wie die anderen Kaninchen operiert, aber keiner Ischämie-Reperfusion unterzogen (SHAM-Gruppe). Bei 14 Tieren erfolgten die Messungen am operierten und bei 14 Tieren am nicht operierten Hinterlauf. Jeweils 7 Tiere erhielten nach 30 Minuten Ischämie  $0,08\mu\text{g/kg KG PGE}_1$  bis zum Ende der Reperfusion intravenös appliziert. 7 Tiere dienten als Kontrollgruppe. Die muskuläre und nervale Funktion des Hinterlaufes (Beschleunigungssensor), das Volumen (Plethysmograph), der Fluss der Arteria femoralis (Ultraschallflussmesskopf) und der Zellschaden (Kreatininkinaseaktivität) wurden gemessen.

**Resultate:**

	SHAM	NOP PGE <sub>1</sub>	NOP Kontr.	OP PGE <sub>1</sub>	OP Kontr.
Musk. Funktion	78±23	72±65	46±81	94±28	91±23
Nerv. Funktion	84±26	64±84	64±92	94±28	96±31
Volumen	100±12	56±59	91±25	88±61	126±21
Creatininkinase	139±156	239±237	253±330	196±206	333±398

Ergebnisse in % des Ausgangwertes  
( $P < 0,05$  versus SHAM. ANOVA mit Korrektur nach Bonferroni.)

**Schlussfolgerungen:** Mit Auftreten der Ischämie wird die motorische Beschleunigung initial größer. Die Gabe von PGE<sub>1</sub> (Prostvasin®) gleich zu Beginn der Ischämiephase zögert den Abfall der muskulären Funktion hinaus. Das Erlöschen der muskulären und nervalen Funktion ist nach 45 Minuten nach Ischämie reversibel. Die Erholung vollzieht sich am operierten Hinterlauf, mit Beginn der Reperfusion im Gegensatz zum nicht operierten Hinterlauf schneller und erreicht höhere Endwerte auf über 90 %. Die Zeitpunkte des vollständigen Erlöschens der muskulären und nervalen Funktion und deren Irreversibilität sind in den Gruppen nicht identisch und bewegen sich zwischen der 45. und 180. Minute. Das Reperfusionsoedem scheint nicht oder nicht nur von der Ischämie oder der Reperfusion abhängig zu sein.

**Schlüsselworte:** Ischämie, Reperfusion, Ödem, Mikrozirkulation, Skelettmuskulatur, Prostglandin