

Aus dem Zentrum für Operative Medizin I  
Forschungsgruppe Experimentelle Chirurgie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. E. Gams  
Betreuer: Prof. Dr. J. D. Schipke

**Über den Einfluss der Nachlastbedingungen auf Eigenschaften des  
*stunned* Myokard**

Eine Studie an blutperfundierten, isolierten Kaninchenherzen

Dissertation

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

vorgelegt von

Judith Nana Djiepmo

2005

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

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

Referent : Prof. Dr. Schipke  
Korreferent : Univ.-Prof. Dr. Thämer

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	1
<b>2 Methodik</b> .....	5
2.1 Versuchstiere und Präparation .....	5
2.2 Langendorff-Anlage .....	6
2.2.1 Perfusionskreislauf .....	7
2.2.2 Systemischer Kreislauf .....	8
2.3 Perfusionsmedium .....	11
2.4 Substanz .....	12
2.5 Experimentelles Protokoll .....	13
2.6 Datenerfassung: gemessene Variablen, gemessene Laborwerte .....	14
2.7 Berechnungen und Statistik .....	15
<b>3 Ergebnisse</b> .....	16
3.1 Systolische Größen .....	16
- Herzfrequenz .....	16
- Linksventrikuläres Fördervolumen .....	17
- Schlagvolumen .....	18
- Maximaler linksventrikulärer Druck .....	19
- Maximale linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit .....	20
- Herzarbeit .....	21
3.2 Diastolische Größen .....	22
- Minimale linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit .....	22
- Enddiastolischer linksventrikulärer Druck .....	22
3.3 Koronardurchblutung .....	23
- Koronarfluss .....	23
3.4 Myokardialer Sauerstoffverbrauch .....	25
- Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz .....	25
- Myokardialer Sauerstoffverbrauch pro 100 g .....	26
- Myokardialer Sauerstoffverbrauch pro Schlag .....	27
3.5 Externer Wirkungsgrad-Index .....	28
3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	29
<b>4 Diskussion</b> .....	30
4.1 Kritik der Methode .....	30
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	32
4.3 Klinische Relevanz .....	42
4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	43
<b>5 Literaturverzeichnis</b> .....	46
<b>6 Lebenslauf</b> .....	56



## 1 Einleitung

Betrachtet man die Rolle, die kardiovaskuläre Erkrankungen in Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken zumindest in der westlichen Welt spielen, so verwundert es nicht, dass sie seit langem einen Schwerpunkt der medizinischen Forschung bilden; so wird es vermutlich auch in Zukunft bleiben.

Viele interessante Phänomene sind dabei bereits beschrieben worden: so fand man bei winterschlafenden Tieren, dass sie nicht nur ihren Stoffwechsel herunterregulieren, woraus Hypothermie, Bradypneu und Bradykardie resultieren (Bolling et al., 1997), sondern auch, dass sich der Stoffwechsel auf zellulärer Ebene verändert und die myokardiale Aktivität vermindert. Eine gewisse Analogie wurde an Herzen beobachtet, bei welchen es während einer persistierenden, moderaten Ischämie nicht zu einem Zelluntergang sondern zu einer Herunter-Regulation der kontraktilen Funktion kam. Für dieses kardio-protective Phänomen – bei welchem sich Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage auf einem niedrigeren Niveau in einem neuen Gleichgewicht befanden – wurde der Begriff 'myokardiale Hibernation' geprägt (Rahimtoola, 1989). Untersuchungen zu diesem Thema wurden auch von uns durchgeführt, sind aber nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit (Schipke, 1991; Schipke, 1995; Schipke et al., 2001).

Gegenstand dieser Studie soll ein anderes Paradigma der koronaren Herzkrankheit sein, nämlich das 'myokardiale Stunning'. Vor nunmehr fast 30 Jahren wurde beobachtet, dass nach kurzer Okklusion einer Koronararterie nach normalisierter Durchblutung – also während der Reperfusion – ein Funktions-

defizit erhalten blieb (Heyndrickx et al., 1975). Weitere Untersuchungen zeigten, dass es zu einer Erholung von dieser postischämischen Dysfunktion kommen kann, wenn die Ischämiedauer nur kurz ist (z.B. < 20 min; Braunwald et al., 1982). Diese Erholung kann in Abhängigkeit von der Schwere der Ischämie Tage oder Wochen dauern. Erst wenn der ischämische Stress eine gewisse Schwelle überschreitet, kommt es zu irreversiblen Schädigungen, d.h. zu Nekrosen.

Myokardiales Stunning ist sowohl bei regionaler als auch bei globaler Ischämie (Bolli, 1990), in vitro und in vivo und ebenfalls bei arbeitsinduzierter Ischämie nachweisbar (Thaulow et al., 1989). Daraus kann abgeleitet werden, dass das myokardiale Stunning sowohl durch ein vermindertes Sauerstoffangebot (=Angebotsischämie) als auch durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf (=Bedarfsischämie) zustande kommen kann. Und – besonders wichtig – Stunning ist nicht nur im Tierexperiment zu beobachten sondern auch beim Menschen, z.B. nach Interventionen an den Koronargefäßen oder nach Bypass-Operationen (Camici et al., 1999; Futterman et al., 2000; Lorusso et al., 2001). Was sind nun Ursachen für myokardiales Stunning? Die bisherigen Erkenntnisse deuten vor allem auf zwei Mechanismen hin, die heute weitgehend akzeptiert sind, wenn auch die eindeutige Kausalität noch aussteht:

- Bildung von freien Radikalen (Przyklenk and Kloner, 1989; Sorescu et al., 2002) und
- Ungleichgewicht im  $\text{Ca}^{2+}$ -Haushalt (Frass et al., 1993; Endoh, 1998):
  - $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung während der Ischämie/Reperfusion (Steenbergen et al., 1990; Kusuoka et al., 1993)

- verminderte Sensitivität der kontraktilen Filamente gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$  (Korbmacher et al., 1994).

Möglicherweise handelt es sich bei den beiden Mechanismen aber auch um zwei Facetten des gleichen Geschehens (Hearse, 1991; Bolli et al., 1999). Man geht davon aus, dass freie Radikale in den  $\text{Ca}^{2+}$ -Stoffwechsel eingreifen oder die Affinität der kontraktilen Filamente für  $\text{Ca}^{2+}$  verändern. Eigene Untersuchungen bestätigen die Relevanz der 'Radikal-Theorie' (Nickel et al., 2001).

Ein weiteres wichtiges Stichwort im Rahmen dieser Untersuchung ist 'shortening deactivation'. Hiermit wird die unterschiedliche Spannungsentwicklung eines Muskels bei isotonischer im Vergleich zur isometrischen Kontraktion beschrieben (Leach et al., 1999). Bereits Ende der 60er Jahre wurde nachgewiesen, dass eine sich verkürzende Muskelfaser bei gleicher Kontraktionsdauer eine geringere Kontraktionskraft entwickelt als eine isometrisch kontrahierende Muskelfaser (Brady, 1967; Edman, 1975). Als Ursache wurde eine strukturelle Veränderung der Myofilamente vermutet. Auch an isolierten Herzmuskelzellen wurde dieses Phänomen beobachtet (Brady, 1967). Es schien bei der verkürzenden Kontraktion zu einer Entkopplung oder Deaktivierung von Myofilamenten zu kommen. Der Schlüssel zur Erklärung scheint in der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration zu liegen: die Deaktivierung nach einer schnellen Verkürzung geht mit einer verminderten Affinität des Troponin C für  $\text{Ca}^{2+}$  einher (Allen, 1988). Der resultierende Überschuss an freiem  $\text{Ca}^{2+}$  wird vom sarkoplasmatischen Retikulum aufgenommen und steht damit für weitere Kontraktionen nicht mehr zur Verfügung; aus dem relativen  $\text{Ca}^{2+}$ -Mangel ergibt sich Deaktivierung für einen Teil der Myofilamente.

Was bedeutet das für den postischämisch / reperfundierten Herzmuskel? Druckarbeit ist für das Herz energetisch ungünstiger als Volumenarbeit, und damit mit einem höheren Sauerstoffverbrauch verbunden (Schmidt/Thews, 1997). Dies könnte daran liegen, dass bei erhöhter Nachlast der isometrische Anteil an der Gesamtkontraktion erhöht und damit der Anteil der isotonischen, mit Deaktivierung verbundenen Kontraktion verringert ist. Auch der Frank-Starling-Mechanismus, über den sich das Herz wechselnden Anforderungen anpasst, funktioniert wahrscheinlich über die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration: die verstärkte Vordehnung vergrößert die Sarkomerlänge und erhöht damit die Affinität für  $\text{Ca}^{2+}$  (Moss et al., 2002): es resultiert ein positiv inotroper Effekt.

Als experimentelles Modell für die Untersuchungen zum myokardialen Stunning und zu der Bedeutung des 'shortening deactivation' bei dem myokardialen Stunning sollte das isolierte Herz benutzt werden, welches seit mehr als 100 Jahren gut etabliert ist. Schon um 1865 beschrieb Cyon zusammen mit seinem Lehrer Ludwig ein isoliertes Herzmodell (Cyon, 1866; Zimmer, 2002), welches später von Langendorff aufgegriffen und weiter verfeinert wurde (Langendorff, 1895). Typisch für den Langendorff-Apparat ist die Repräsentation der Nachlast durch eine Wassersäule, über welche ein bestimmter hydrostatischer Druck aufgebracht wird. Da sich in diesem Punkt die Langendorff-Anlage deutlich von in situ Bedingungen unterscheidet, haben wir einen Widerstand entwickelt, der den physiologischen Bedingungen besser entspricht.

Thema dieser Studie soll nun sein, die beiden Nachlastbedingungen miteinander zu vergleichen und insbesondere zu beschreiben, welche Einflüsse die Nachlastbedingungen auf Eigenschaften des 'stunned Myokard' haben.

Um zusätzlich einen Beitrag zum Thema ‚vaskuläres Stunning‘ zu liefern, wurde auch untersucht, ob und inwieweit sich die Koronardurchblutung und Funktion nach Ischämie durch einen Endothel-unabhängigen NO-Donor (SIN-1) verbessern lässt.

## **2 Methodik**

### **2.1 Versuchstiere und Präparation**

Für die Versuche wurden 13 adulte (ca. 6 Monate alte), männliche New Zealand White Kaninchen mit einem mittleren Gewicht von ca. 3000 g verwendet. Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit dem Tierschutzgesetz durchgeführt.

Nach einer zwölfstündigen Nahrungskarenz wurden die Tiere mit 2 ml i.m. Ketamin und 1,5 ml i.m. Xylazinhydrochlorid narkotisiert. Sie wurden von ventral rasiert und erhielten einen Zugang an einer Ohrvene. Die Narkose wurde mit Flunitrazepam und Ketamin aufrechterhalten. Es folgte eine Tracheotomie und Intubation mit einem 3 mm Tubus. Nach der Relaxation mit 0,5 ml i.v. Pancuronium wurden die Tiere mit einem Kleintier-Respirator (Ugo Basile Typ 7025) kontrolliert beatmet (Atemfrequenz 35/min; Atemzugvolumen 20-30 ml; Biology Data Book, Bethesda, 1974). Der Thorax wurde unter Schonung der Lungen durch eine mediane Sternotomie eröffnet und das Perikard nach Resektion des Thymus durchtrennt. Nach Umschlingen der Aorta ascendens und des Truncus pulmonalis wurden 0,3 ml Heparin-Natrium zur Gerinnungshemmung verabreicht. Nach Abklemmen der Vena cava inferior und Durch-

trennen des Truncus pulmonalis wurde in die eröffnete Aorta eine Metallkanüle (Außendurchmesser 5 mm) eingebunden, über die das Herz aus der Langendorff-Anlage mit 37 °C warmem, oxigeniertem Blut perfundiert wurde, so dass es während der Isolation des Herzens zu keiner Ischämie kam. Das Herz wurde aus dem Thorax herauspräpariert und nach Entfernen des Verlängerungsschlauchs direkt an die modifizierte Langendorff-Anlage angeschlossen. Während der weiteren Präparation wurde das isotonisch schlagende Herz mit einem Druck von 80 mmHg perfundiert.

Nach Inzision der freien Wand des linken Vorhofs und Eröffnung der Mitralklappe wurde ein Latexballon entsprechender Größe (Größe 12-14, HSE) in den linken Ventrikel vorgeschoben. Es folgte der Verschluss der beiden Venae cavae inferiores und der Vena cava superior mit Hilfe einer Fadenschlinge. Das venöse Effluat wurde über eine Kanüle im Truncus pulmonalis abgeleitet. Auf Vorhofebene wurde eine Temperatursonde befestigt. Um eine Temperatur von 37 °C aufrechtzuerhalten, wurde bei Bedarf eine Infrarotlampe benutzt. Die Präparation am isoliert schlagenden Herzen dauerte im Durchschnitt 20 min und verlief für die beiden Versuchsreihen in der beschriebenen Weise.

## **2.2 Langendorff-Anlage**

Oscar Langendorff entwickelte 1895 eine Methode zur Registrierung der kontraktilen Funktion am isoliert schlagenden Herzen (Langendorff, 1895). Das Prinzip dieser Methode besteht darin, Blut oder eine zur Erhaltung der Herz-tätigkeit geeignete, mit Sauerstoff angereicherte Lösung retrograd in die Aorta ascendens fließen zu lassen. Dabei schließt sich die Aortenklappe und das

Perfusat fließt antegrad durch die Koronararterien. Der Abfluss ist über den Sinus coronarius und den eröffneten rechten Vorhof gewährleistet. Die Herzhöhlen bleiben hierbei weitgehend leer. Heute verwendete Anlagen gestatten die Trennung in einen systemischen und einen Perfusionskreislauf und die Variation der Vor- und Nachlastbedingungen (Bardenheuer et al., 1983). Vor- und Nachteile von 5 verschiedenen Varianten dieses häufig verwendeten experimentellen Modelles wurden kürzlich in einer Arbeit gegenübergestellt (Schmitz-Spanke, 2002).

### 2.2.1 Perfusionskreislauf

Die in die Aorta eingebundene Metallkanüle war mit einem System zur Perfusion der Koronarien verbunden (Abb. 1 + 2, rechts). Für die verwendete Blutperfusion wurde die Langendorff-Anlage modifiziert. Während der Stabilisierung und während der Messungen wurde mit Hilfe einer Blutsäule ein konstanter koronarer Perfusionsdruck von 80 mmHg erzeugt. Dafür wurde das gesamte in der Anlage befindliche Blutvolumen (ca. 500 ml) mittels einer Rollerpumpe (10-20-00; Stöckert, München) kontinuierlich durch ein senkrechtes Glasrohr gepumpt. Über einen Überlauf konnte das nicht zur Koronarperfusion erforderliche Blut in ein Reservoir abfließen, in welches auch das Koronarperfusat floss, nachdem es das AVOX-Messgerät (Shepherd et al., 1977) zur Bestimmung des arteriellen Sauerstoffgehaltes passiert hatte. Eine zweite Rollerpumpe (10-20-00; Stöckert, München) förderte das venöse Blut durch einen Kinder-Membranoxygenator (Masterflow 51, Fa. dideco) und einen Filter (Ultipor, Fa. Pall; Porengröße 120 µm). Es entstand so ein geschlossener

Kreislauf, der im Prinzip einer extrakorporalen Zirkulation entsprach. Das über den kanülierten Truncus pulmonalis abgeleitete Perfusat wurde mit Hilfe einer Rollerpumpe (Gilson Abimed; Minipuls 2) zur Bestimmung des venösen Sauerstoffgehaltes ebenfalls durch das AVOX-Messgerät geleitet. Proximal dieses Messgerätes befand sich ein Flussmesskopf mit 3 mm Innendurchmesser, der über ein Ultraschallmessgerät (Transonic System Inc.; T 206) den Koronarfluss registrierte. Der Perfusionskreislauf und auch der systemische Kreislauf wurden über je einen Wärmekreislauf mit Umwälzthermostat (Braun-Melsungen, Thermofix 1420) konstant auf 37 °C gehalten.

### 2.2.2 Systemischer Kreislauf

Der im linken Ventrikel positionierte Latexballon war mit einem systemischen Kreislauf verbunden: aus einem Vorratsgefäß gelangte 0,9 %ige NaCl-Lösung über ein künstliches Klappensystem in den Latexballon. Die Höhe des Flüssigkeitsspiegels in einem Vorratsgefäß entsprach dabei der Vorlast. Über einen seitlichen Zugang wurde ein 3F-Mikrotip-Manometer (Millar, TC 500) zur Messung des linksventrikulären Druckes in den Latexballon vorgeschoben. Das Schlagvolumen wurde aus dem Latexballon durch die 'Aortenklappe' über einen sich anschließenden Windkessel in den künstlichen Kreislauf ausgeworfen.

Der künstliche, systemische Kreislauf sah bei den beiden Gruppen unterschiedlich aus. In der ersten Gruppe (Wassersäule, WS) musste das Herz gegen eine Nachlast von 80 mmHg anpumpen, die durch eine Flüssigkeitssäule in einem nachgeschalteten Gefäß repräsentiert und während der Versuche konstant gehalten wurde (Abb. 1).

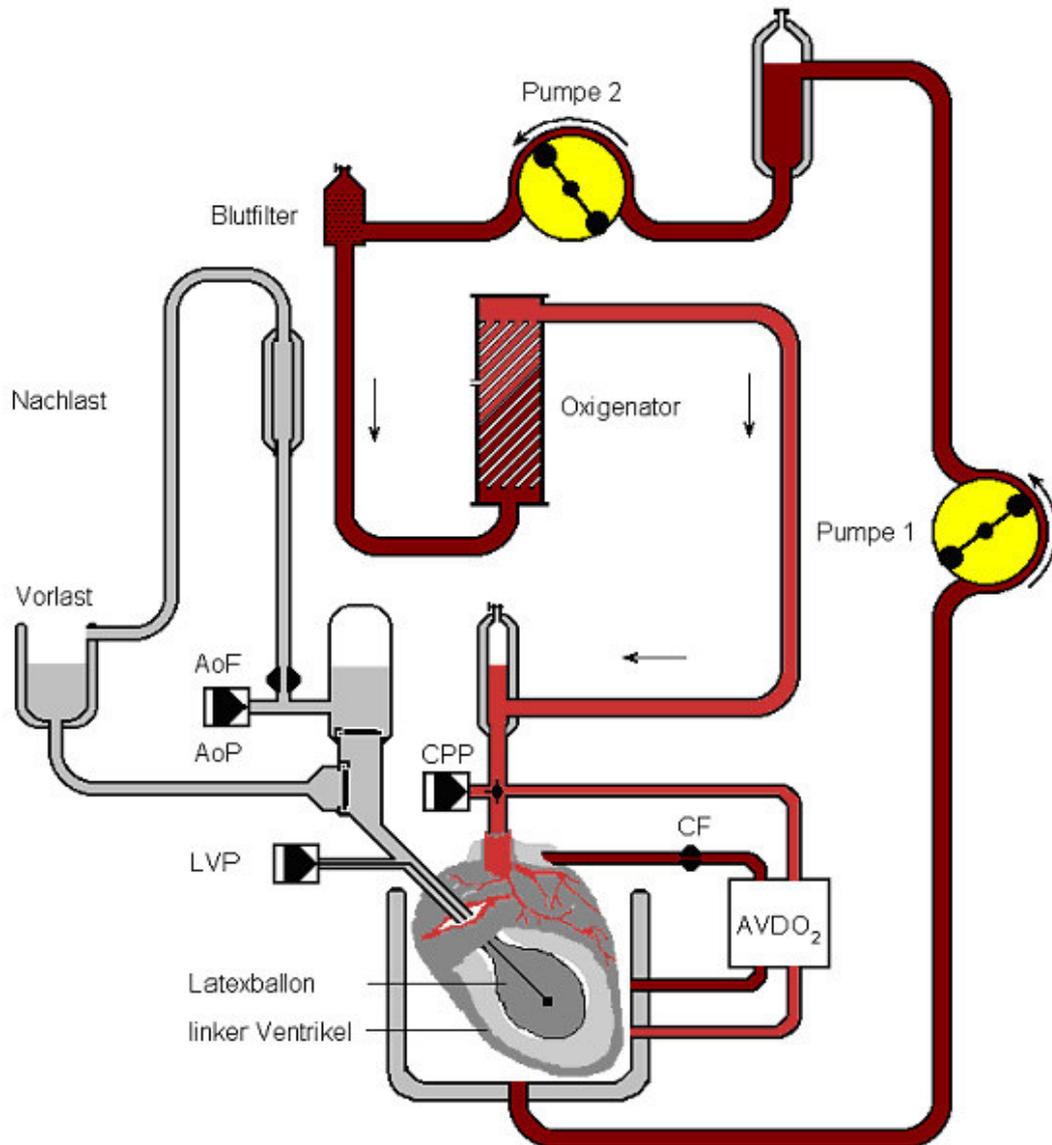


Abb. 1 Modifizierte Langendorff-Anlage mit Wassersäule (WS)

In der zweiten Gruppe (TPR) sollten physiologischere Bedingungen für das Herz geschaffen werden, das hierbei nicht gegen den hydrostatischen Druck der Wassersäule arbeiten musste. Aus dem mittleren arteriellen Druck ( $\sim 100$  mmHg) und einem Herzzeitvolumen, welches Ruhebedingungen entsprach (100 ml/min), wurde der totale, periphere Widerstand berechnet. Diese Widerstandsbedingungen wurden dann mit Hilfe eines Systemes aus zwei parallel-

geschalteten Kunststoffröhrchen (Venflon® 2 Venenverweilkanüle, Innendurchmesser 1,2 mm, Länge 45 mm) geschaffen (Mosel et al., 1998; Abb. 2).

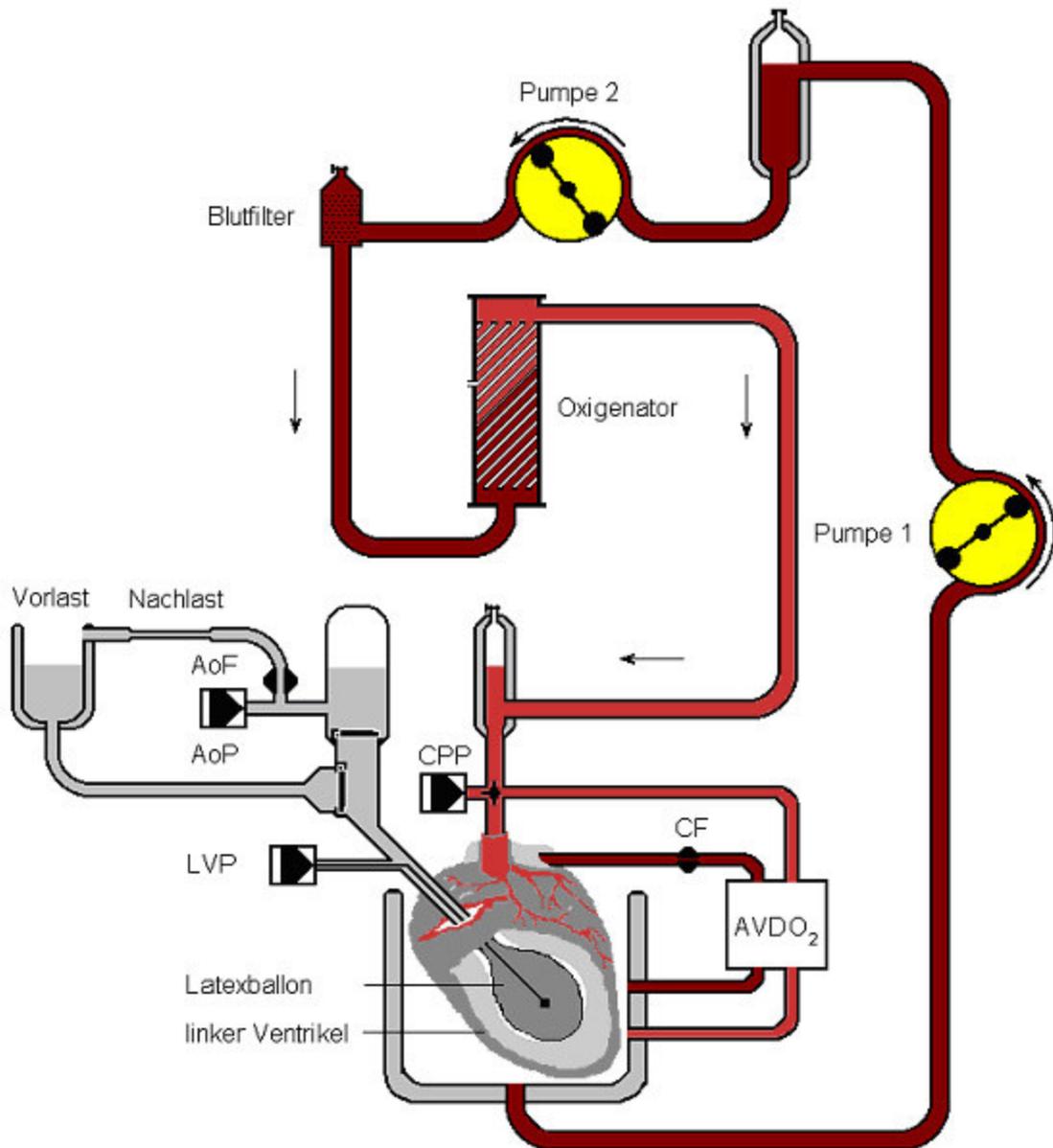


Abb. 2 Modifizierte Langendorff-Anlage mit totalem peripherem Widerstand (TPR)

Das Fördervolumen, d.h. der Aortenfluss, gelangte nach Passieren des einen (Säule) oder des anderen (TPR) Widerstandes wieder in das Vorratsgefäß zurück. Der Aortendruck wurde mit einem Druckaufnehmer (Statham, P 23 ID)

distal vom Windkessel gemessen. Weiter distal befand sich ein Flussmesskopf mit einem Innendurchmesser von 3 mm, der über ein Ultraschall-Fluss-Messgerät (Transonic System Inc.; T206) den Aortenfluss registrierte.

### 2.3 Perfusionsmedium

Um möglichst physiologische Bedingungen während der Perfusion der isolierten Herzen zu schaffen, wurde ein mit Erythrozyten angereichertes Perfusat hergestellt. Hierzu wurden ca. 8 l frisches Rinderblut vom Schlachthof Düsseldorf geholt. Dieses Blut wurde vierfach zentrifugiert und das Serum jeweils abgesaugt. Beim 2. und 3. Waschgang wurde dem Erythrozyten-Konzentrat gepufferte NaCl-Lösung und beim 4. Waschgang ungezuckerte Krebs-Henseleit-Lösung (Tab. 1) zugesetzt. Der gewaschenen Erythrozytensuspension wurden 4 g/100 ml Albumin hinzugefügt, welches vorher zweimal 24 h lang dialysiert worden war. Diese Lösung wurde mit Krebs-Henseleit-Lösung so weit verdünnt, bis ein Hämoglobingehalt von etwa 10 g/dl resultierte. Zu 1 l Perfusionsmedium wurden 5000 Einheiten Heparin-Natrium, 1,1 g Glukose und 0,22 g Pyruvat hinzugefügt.

Tab. 1 Krebs-Henseleit-Lösung

<b>NaCl</b>	<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	<b>KCl</b>	<b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>	<b>MgSO<sub>4</sub></b>	<b>CaCl<sub>2</sub></b>	<b>EDTA</b>
90 mM	30 mM	4 mM	1 mM	0,5 mM	3,6 mM	0,04 mM

## 2.4 Substanz

Verwendet wurde der Endothel-unabhängige NO-Donor SIN-1 (3-Morpholino-sydnonimine-Hydrochlorid, Fa. ICN Biomedicals, USA), der hierfür als besonders geeignet erschien, da er seine Wirkung unabhängig von einem möglichen Endothelschaden entfaltet (Abb. 3). Für Sydnonimine-Derivate, die eine –N-N-Verbindung in Position 3 enthalten (SIN-Serie) konnte eine charakteristische Vasodilatation (Hashimoto et al., 1971) und insbesondere eine Dilatation im Bereich des kardialen Gefäßsystems nachgewiesen werden (Kikuchi et al., 1970).

Ein N-Acyl-Derivat der Sydnonimine ist das Antianginosum Molsidomin. Es handelt sich hierbei um ein sog. Prodrug, welches erst in der Leber in seine aktive Form SIN-1 umgewandelt wird; es besitzt ein ähnliches pharmakologisches Profil wie die organischen Nitrate.

Unter physiologischen Bedingungen wird SIN-1 nicht-enzymatisch zu SIN-1A umgewandelt, welches eine freie NO-Gruppe enthält. Die biologische Halbwertszeit von SIN-1 beträgt ca. 1-2 h (Rosenkranz et al., 1996).

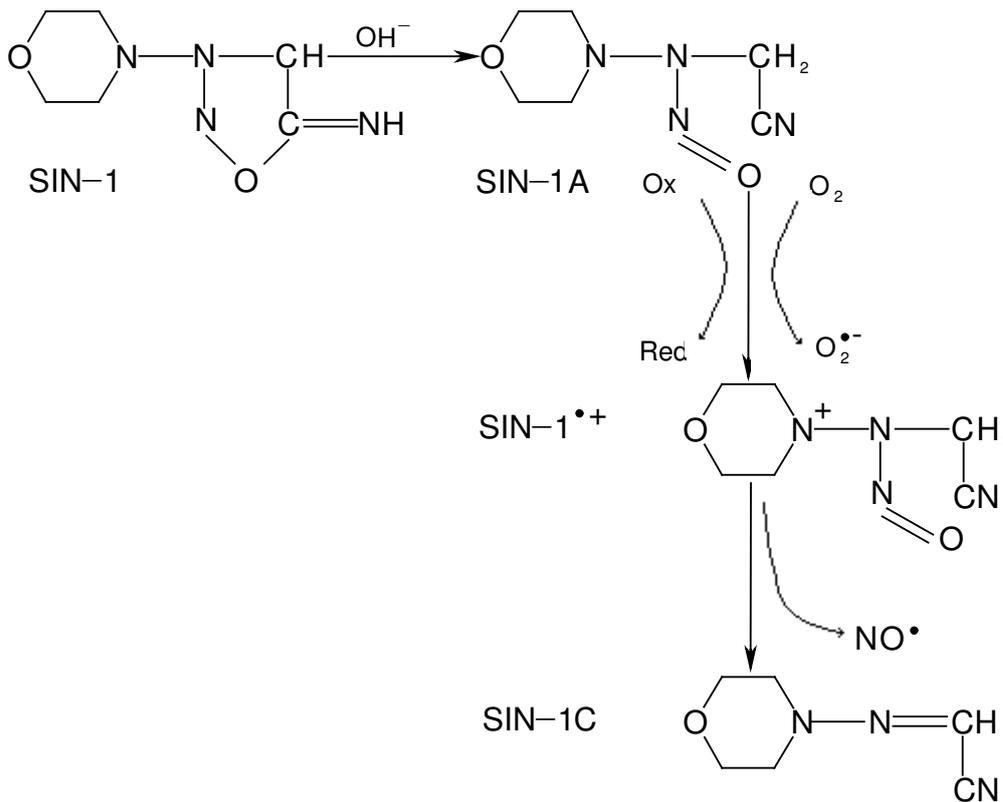


Abb. 3 Schema der Oxidation von SIN-1 (Singh et al., 1999)

## 2.5 Experimentelles Protokoll

Die insgesamt 13 Tiere wurden 2 Gruppen zugeteilt:

- mit Wassersäule (WS): n=7
- mit systemischem Widerstand (TPR): n=6.

Nach der Präparation folgte zunächst eine Einschlagphase von etwa 15 min, in der sich das Herz an der Anlage stabilisieren konnte. Anschließend wurden nach einer Kontrollphase von 15 min die hämodynamischen Größen Herzfrequenz (HF), linksventrikulärer Druck (LVP), linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit ( $\text{dP}/\text{dt}$ ), linksventrikuläres Fördervolumen (FV), Koronarfluss (CF) und arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $\text{AVDO}_2$ ) erfasst. In der folgen-

den globalen 'No-Flow'-Ischämie von 20 min betrug der Perfusionsdruck 0 mmHg. An die Ischämiephase schloss sich eine 60 min Reperfusion an, während der der Perfusionsdruck wieder 80 mmHg betrug. Es wurden alle 15 min die o.g. hämodynamischen Größen gemessen. Nach Ablauf der 60 min Reperfusion wurde bei beiden Gruppen der Endothel-unabhängige NO-Donor SIN-1 gegeben. Es folgte eine 30 min Beobachtungsphase, in welcher 15 min und 30 min nach Gabe der Substanz die genannten Messgrößen erneut erfasst wurden.

## **2.6 Datenerfassung: gemessene Variablen, gemessene Laborwerte**

Das linksventrikuläre Fördervolumen, der Koronarfluss, der Perfusionsdruck, die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz und der linksventrikuläre Druck wurden kontinuierlich gemessen. Aus dem Drucksignal wurden die Herzfrequenz, der systolische Spitzendruck  $LVP_{max}$ , die Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$  als Maß für den kontraktilen Zustand und  $dP/dt_{min}$  als Maß für die frühe Relaxation abgeleitet. Diese Messgrößen wurden kontinuierlich auf einem Achtkanal-Tintenschreiber (Typ 481, Brush) aufgezeichnet; während der Phasen von besonderem Interesse betrug die Papiergeschwindigkeit 100 mm/s. Außerdem wurden die Messgrößen gleichzeitig mit einem Computerprogramm (EASYDAT) für die spätere Analyse auf Festplatte gespeichert. Zuvor waren sie mit einer Frequenz von 300 Hz abgetastet und in einem Analog-Digital-Wandler (12 bit) digitalisiert worden.

Es wurden regelmäßig Blutgasanalysen durchgeführt (Radiometer Copenhagen, ABL 505), und pH, pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub> wurden bei Bedarf durch Gabe von Natriumbicarbonat, Sauerstoff oder CO<sub>2</sub> korrigiert.

## **2.7 Berechnungen und Statistik**

Die hämodynamischen Daten wurden mittels 'Microsoft Excel 97' weiterverarbeitet. Der Koronarwiderstand wurde aus dem koronararteriellen Druck und dem Koronarfluss ermittelt, der auf 100 g Feuchtgewicht normalisiert wurde. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch wurde nach dem Fick'schen Prinzip aus dem normalisierten Koronarfluss und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz errechnet. Als Index für den externen Wirkungsgrad wurde das Verhältnis von Schlagarbeit zum myokardialen Sauerstoffverbrauch pro Schlag bestimmt. Die Schlagarbeit wurde aus dem linksventrikulären Spitzendruck und dem Schlagvolumen ermittelt.

Die Daten werden in Form von Mittelwert und Standardabweichung des Einzelwertes dargestellt. Die statistische Analyse wurde mit dem Computerprogramm SYSTAT durchgeführt. Eine Ein-Wege-Varianzanalyse wurde benutzt, um die Effekte der durchgeführten Interventionen auf funktionelle und metabolische Variablen innerhalb der Gruppen zu vergleichen. Um den unterschiedlichen Einfluss einer einzelnen Intervention zu eliminieren, wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse für die Serie mit der Wassersäule (WS) und der Serie mit dem systemischen Widerstand (TPR) präsentiert. Unterschiede werden in Prozent angegeben, wobei die Werte bei der WS-Gruppe als 100 % definiert wurden.

#### 3.1 Systolische Größen

##### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz verzeichnete bei beiden Gruppen im Gesamtverlauf keine signifikanten Unterschiede (Abb. 4). In der WS-Gruppe lag sie zu Versuchsbeginn bei durchschnittlich  $176 \pm 17/\text{min}$  und in der TPR-Gruppe bei  $166 \pm 31/\text{min}$ .

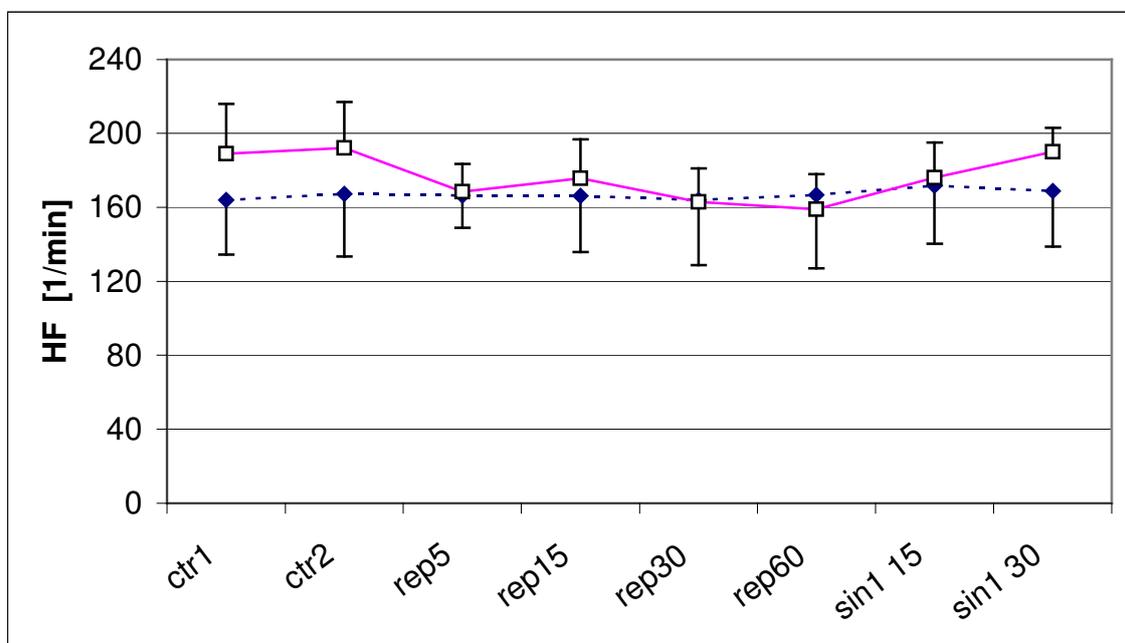


Abb. 4 Herzfrequenz (HF): Zu Beginn des Protokolls gab es keine wesentlichen Unterschiede bei der Herzfrequenz. Sie blieb im Verlaufe des Protokolls im Wesentlichen unverändert. □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### Linksventrikuläres Fördervolumen

Hier zeigte sich bei den beiden Gruppen ein unterschiedlicher Verlauf (Abb. 5). Schon präischämisch lag das Fördervolumen (FV) in der TPR-Gruppe über dem der WS-Gruppe (+ 31 %, n.s.). Postischämisch reagierten die beiden Gruppen völlig unterschiedlich: während es in der WS-Gruppe in der frühen Reperfusion zu keinem nennenswerten Fördervolumen kam (1,67 ml/min,  $p < 0,05$ ) und diese Größe auch im weiteren Verlauf nur 31 % der Ausgangswerte erreichte, sank der Wert in der TPR-Gruppe nur mäßig und war nach 30 min Reperfusion wieder auf Ausgangswerte angestiegen. Auch die Gabe der Substanz SIN-1 löste unterschiedliche Reaktionen aus: in der WS-Gruppe kam es 15 min nach SIN-1-Gabe zu einer signifikanten Erhöhung des Fördervolumens, die sich nach 30 min noch weiter gesteigert hatte, während in der TPR-Gruppe nach 15 min und 30 min nach SIN-1 keine Reaktion zu beobachten war.

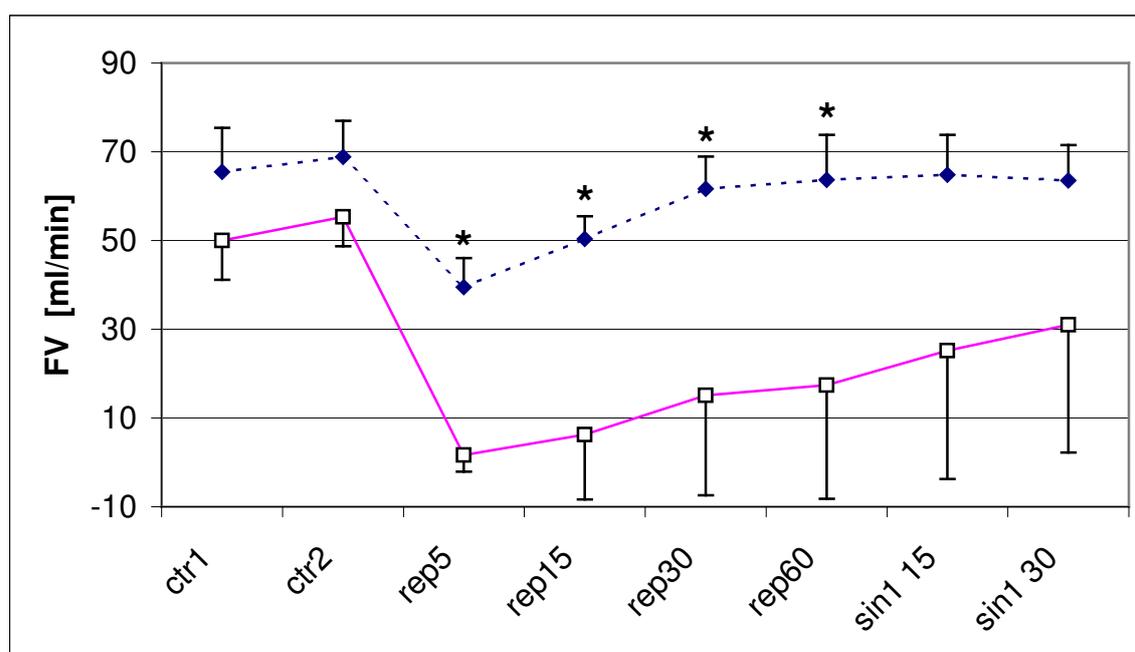


Abb. 5 Fördervolumen (FV): □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

## Schlagvolumen

Da es bei der Herzfrequenz zu keinen wesentlichen Änderungen gekommen war, verhielt sich das Schlagvolumen parallel zum Fördervolumen (Abb. 6). Auch hier sank der Wert bei der WS-Gruppe postischämisch gegen Null (0,01 ml,  $p < 0,05$ ), und es blieb während der gesamten Reperfusionzeit eine ausgeprägte systolische Dysfunktion sichtbar, während in der TPR-Gruppe bereits nach 30 min Reperfusion Ausgangswerte erreicht waren. Ebenfalls vergleichbar zum Fördervolumen war die Reaktion auf die Substanzgabe: in der WS-Gruppe trat eine Erhöhung des Schlagvolumens ein, während in der TPR-Gruppe kein messbarer Effekt zu beobachten war.

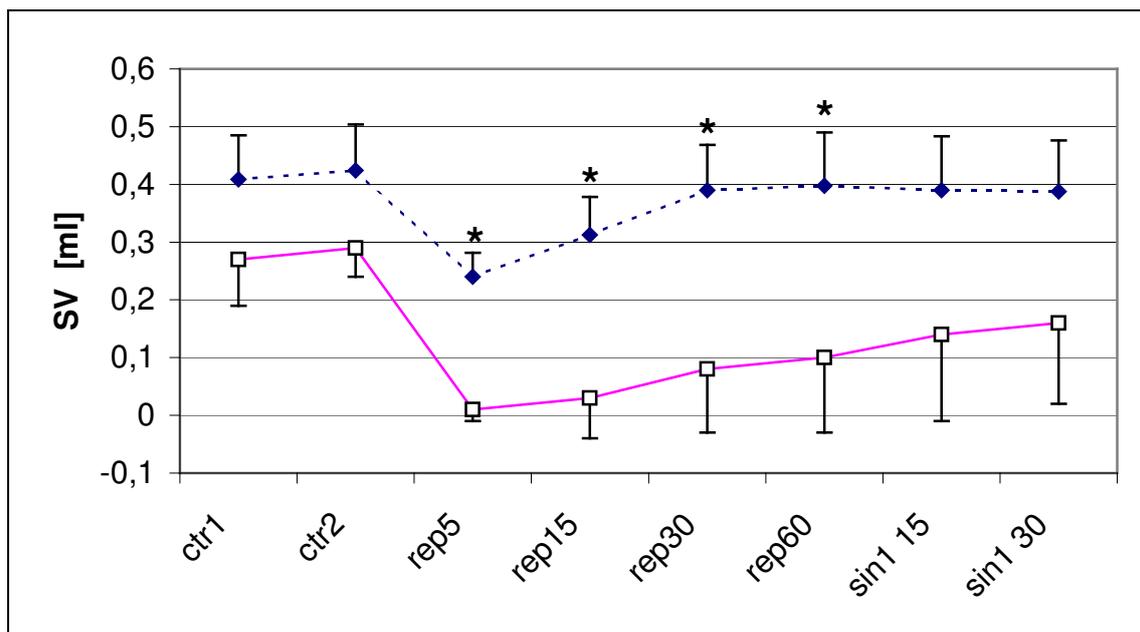


Abb. 6 Schlagvolumen (SV): Vergleichbarer Verlauf wie beim Fördervolumen.

□ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### Maximaler linksventrikulärer Druck

Der maximale linksventrikuläre Druck war in beiden Gruppen während der Kontrollphase nahezu gleich (Abb. 7). Die Reaktion auf die No-flow-Ischämie fiel bei der WS-Gruppe etwas milder aus (n.s.). Die Herzen der TPR-Gruppe erreichten in der frühen Reperfusion nur 78 % des Druckes der WS-Gruppe (n.s.). Zum Ende der Reperfusion hatten sich die Drücke wieder angenähert und lagen 60 min nach Ischämie-Ende wieder bei Ausgangswerten. Die Gabe von SIN-1 führte in beiden Gruppen zu keinen Veränderungen des maximalen linksventrikulären Druckes.

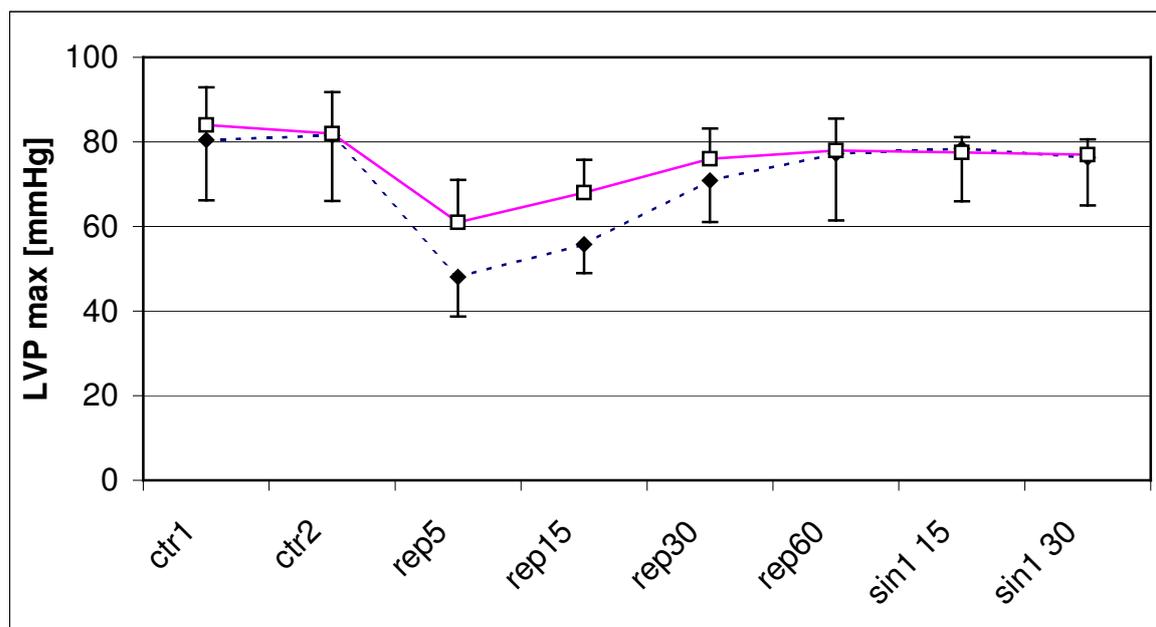


Abb. 7 Maximaler linksventrikulärer Druck ( $LVP_{max}$ ):  $LVP_{max}$  war zunächst für beide Gruppen nahezu gleich, wich in der frühen Reperfusion bei TPR-Gruppe etwas zurück, um sich 30 min nach Beginn der Reperfusion wieder an den Wert der WS-Gruppe anzunähern. □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### Maximale linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit

$dP/dt_{max}$  als Maß für die Kontraktilität lag in der WS-Gruppe während Kontrollbedingungen über den Werten der TPR-Gruppe (Abb. 8); diese erreichte nur 70 % der WS Gruppe ( $p < 0,05$ ). Die Reaktion auf die Ischämie war in beiden Gruppen vergleichbar: in der frühen Reperfusion hatte sich der Wert der WS-Gruppe auf 38 % des Ausgangswertes reduziert, in der TPR-Gruppe auf 37 %. Im Verlauf der Reperfusion stieg  $dP/dt_{max}$  bei beiden Gruppen wieder etwas an. Dieser Anstieg fiel bei der TPR-Gruppe etwas deutlicher aus: nach 60 min Reperfusion hatte sich  $dP/dt_{max}$  Kontrollwerten angenähert, während die Werte der WS-Gruppe deutlich darunter blieben (68 % der Kontrolle,  $p < 0,05$ ). Die SIN-1-Applikation führte bei der TPR-Gruppe zu einem leichten Abfall. In der WS-Gruppe ließ sich jedoch ein moderater Anstieg der Kontraktilität verzeichnen.

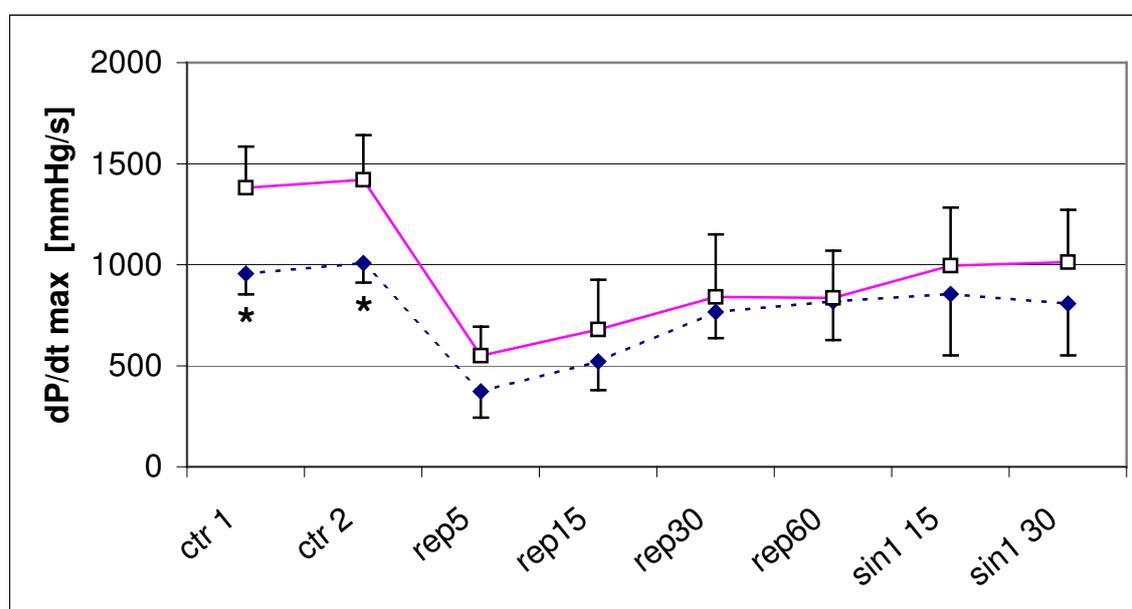


Abb. 8 Maximale Druckänderungsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ): in der WS-Gruppe signifikant höhere Ausgangswerte, die jedoch nach Ischämie/Reperfusion und SIN-1-Applikation nicht wieder erreicht werden, was in der TPR-Gruppe bereits nach 30 min Reperfusion der Fall ist. □ WS-Gruppe, ♦ TPR-Gruppe

## Herzarbeit

Die Herzarbeit, in dieser Arbeit berechnet aus Schlagvolumen und maximalem linksventrikulären Druck, lag im Verlauf des gesamten Protokolls bei der WS-Gruppe unter der TPR-Gruppe (Abb. 9). Aufgrund der fehlenden Auswurfleistung nach 5 min Reperfusion lag die Herzarbeit bei der WS-Gruppe ebenfalls bei annähernd 0 ml\*mmHg ( $p < 0,05$ ). Die Werte der TPR-Gruppe stiegen nach Reperfusionbeginn schrittweise an, wobei sie in den ersten 30 min der Reperfusion signifikant über denen der WS-Gruppe lagen, und hatten ähnlich wie bei dem Schlagvolumen und dem systolischen Spitzendruck nach 60 min Reperfusion bereits wieder Ausgangswerte erreicht. Durch die SIN-1-Gabe ließ sich bei der TPR-Gruppe kein weiterer Anstieg der Herzarbeit erzielen, während diese Größe in der WS-Gruppe leicht anstieg.

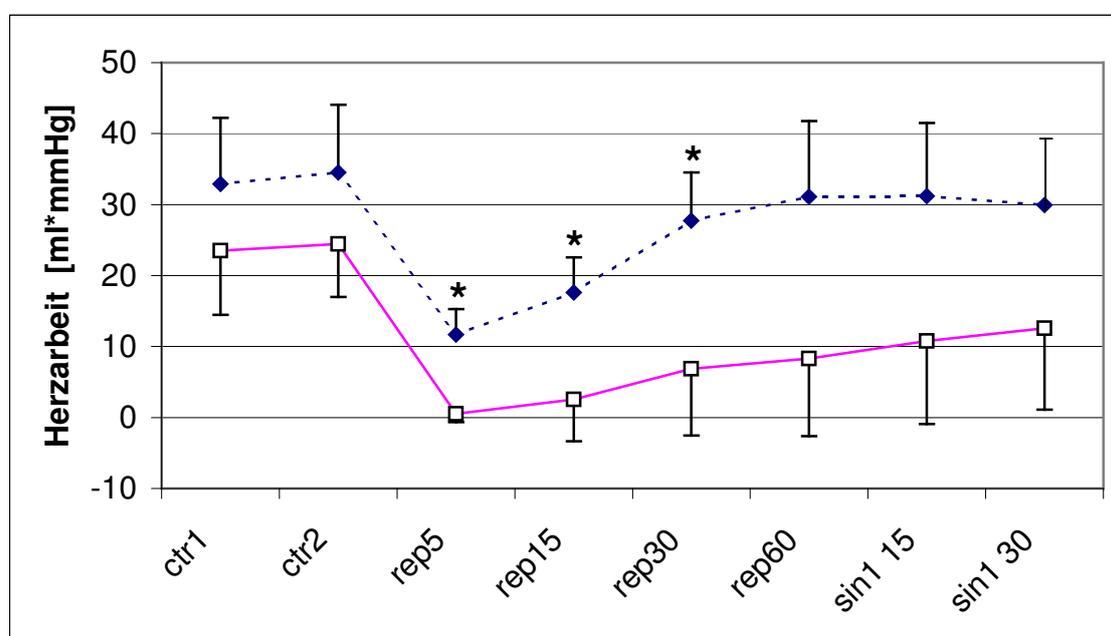


Abb. 9: Herzarbeit: □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### 3.2 Diastolische Größen

#### Minimale linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit

$DP/dt_{min}$ , als Maß für die frühe diastolische Relaxation, war während Kontrollbedingungen (79 %), aber auch in der frühen Reperfusion (66 %) bei der TPR-Gruppe nicht signifikant niedriger als bei der WS-Gruppe (Abb. 10). Die weitere Reperfusionszeit zeigte keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch SIN-1 führte bei beiden Gruppen zu keinen nennenswerten Änderungen von  $dP/dt_{min}$ .

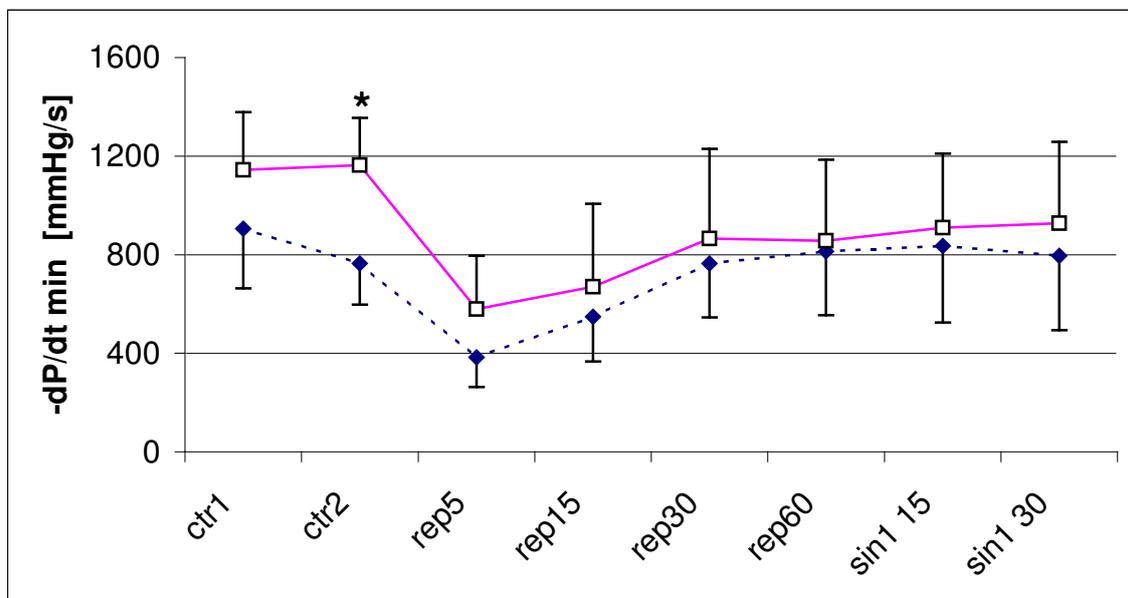


Abb. 10 Minimale Druckänderungsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ ): Zu Beginn in der TPR-Gruppe niedriger, jedoch nicht signifikant. □ WS-Gruppe, ♦ TPR-Gruppe

#### Enddiastolischer linksventrikulärer Druck

Der enddiastolische linksventrikuläre Druck als Maß für die späte Relaxation ergab bei den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Abb. 11). Er

blieb in der TPR-Gruppe jedoch relativ konstant, während in der WS-Gruppe ausgeprägte Schwankungen zu beobachten waren: während der Kontrollphase lag  $LVP_{ed}$  unter dem der TPR-Gruppe. Nach der No-flow-Ischämie war er deutlich angestiegen, fiel aber bis zum Ende der Reperfusion wieder etwas ab. Die Gabe von SIN-1 löste einen erneuten deutlichen Anstieg von  $LVP_{ed}$  aus, während es bei der TPR-Gruppe zu keiner Reaktion kam.

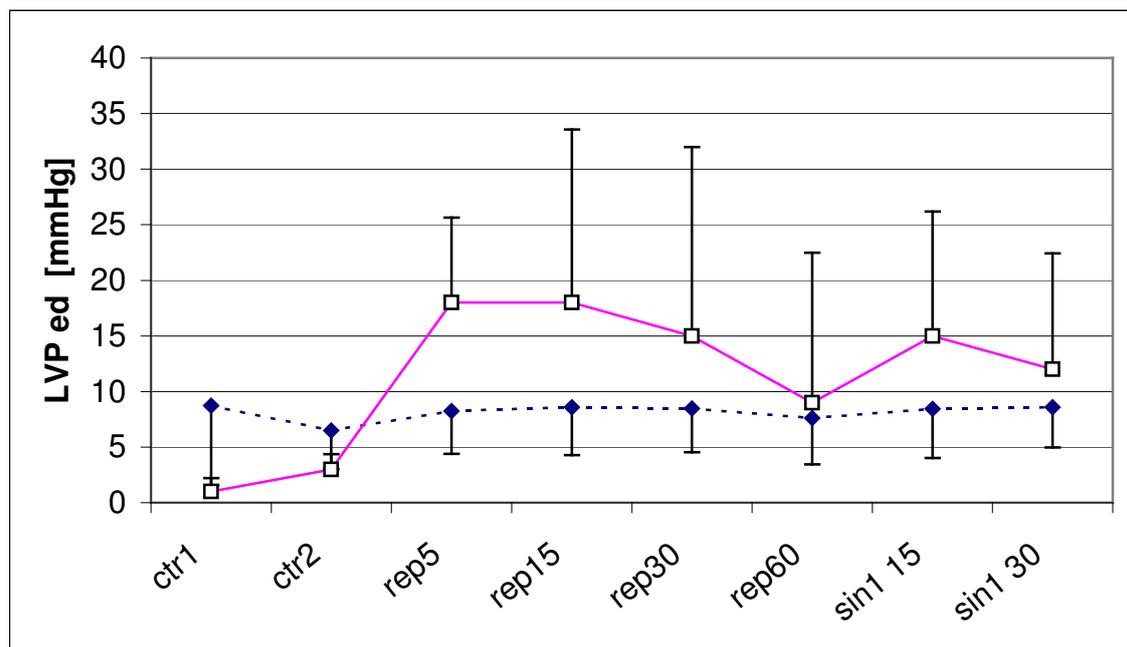


Abb. 11 Enddiastolischer linksventrikulärer Druck ( $LVP_{ed}$ ): Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, jedoch deutliche Schwankungen innerhalb der WS-Gruppe bei relativ konstantem Verlauf in der TPR-Gruppe.

□ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### 3.3 Koronardurchblutung

#### Koronarfluss

Der auf 100 g Feuchtgewicht normierte Koronarfluss lag während des gesamten Protokolls in der TPR-Gruppe über dem der WS-Gruppe, jedoch

nicht signifikant: während der Kontrollphase 131 % der WS-Gruppe und 196 % in der frühen bzw. 236 % in der späten Reperfusion (Abb. 12). Nach einer kurzen reaktiven Hyperämie, d.h. 5 min nach Reperfusionbeginn, sank der Koronarfluss in der WS-Gruppe schnell unter Kontrollwerte – er lag bereits nach 15 min Reperfusion um mehr als 25 % darunter – während in der TPR-Gruppe Kontrollwerte erst am Ende der Reperfusion wieder erreicht wurden. Die Gabe von SIN-1 löste bei beiden Gruppen eine Flusszunahme aus, die bei der WS-Gruppe jedoch stärker ausfiel. Diese Zunahme war 30 min nach SIN-1-Gabe zum Teil rückläufig.

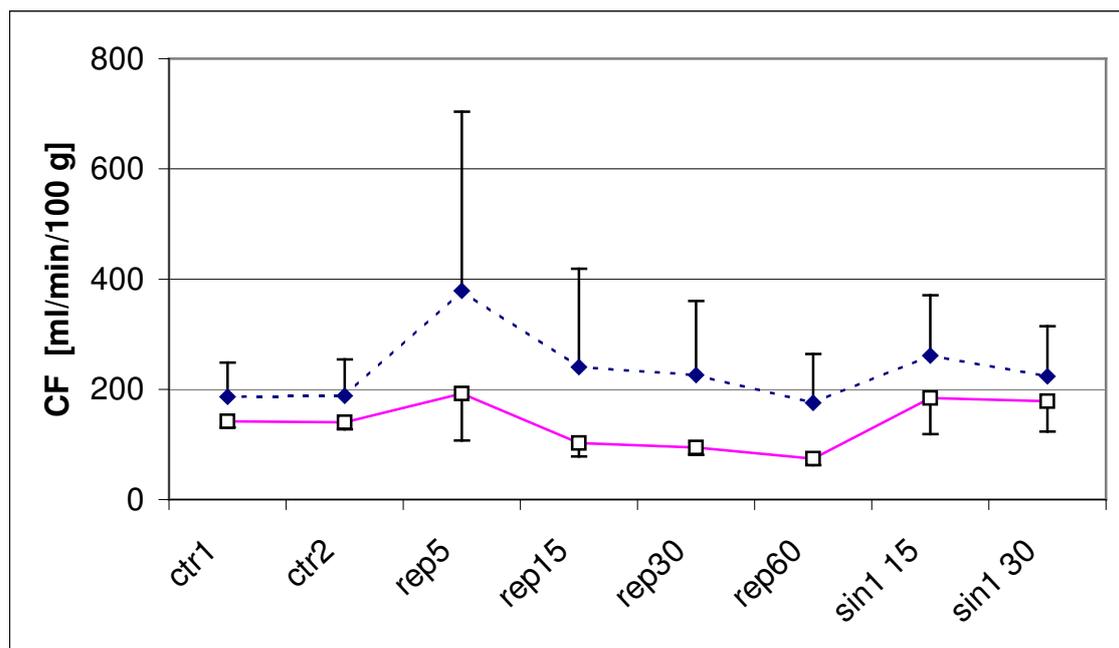


Abb. 12 Koronarfluss (CF): im gesamten Verlauf in der WS-Gruppe niedriger als in der TPR-Gruppe, jedoch nicht signifikant. □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### 3.4 Myokardialer Sauerstoffverbrauch

#### Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $AVDO_2$ ) lag während der Kontrollphase und in der frühen Reperfusion bei beiden Gruppen im gleichen Bereich (Abb. 13).

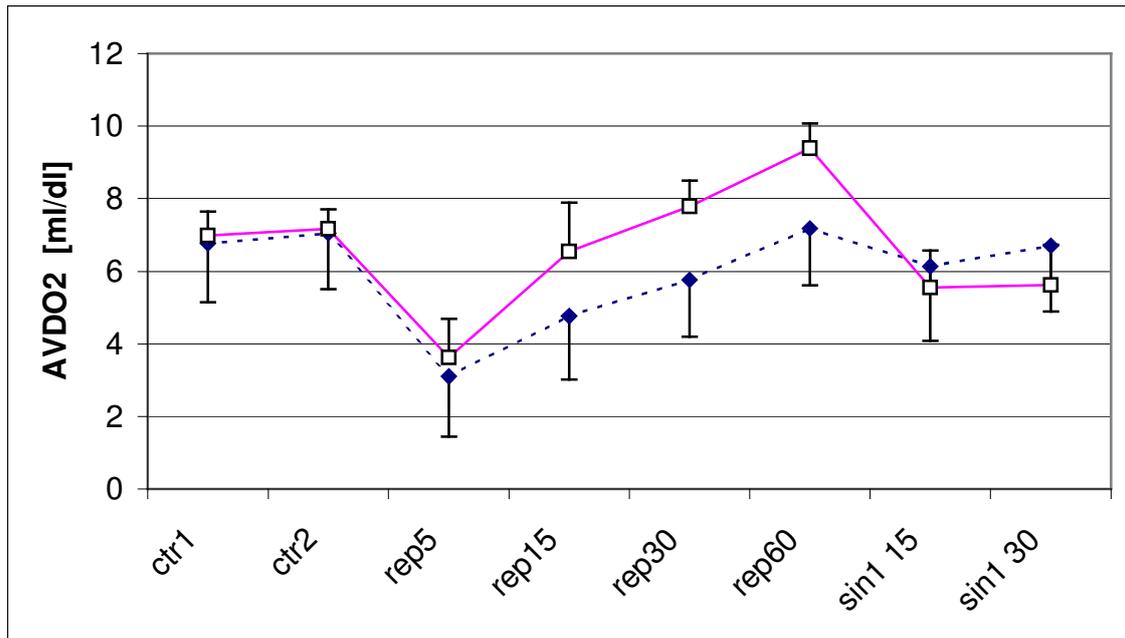


Abb. 13 Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $AVDO_2$ ): ähnlicher Verlauf in beiden Gruppen. □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

Im Verlauf der Reperfusion änderte sich dies: die  $AVDO_2$  der TPR-Gruppe lag deutlich unter der der WS-Gruppe (72 %). Nach Substanzgabe stieg sie jedoch über die der WS-Gruppe (+ 19 % nach 30 min SIN-1) an. Die  $AVDO_2$  verhielt sich also etwa spiegelbildlich zu der Koronardurchblutung.

### Myokardialer Sauerstoffverbrauch pro 100 g

Der  $MVO_2$  pro 100 g lag während des gesamten Protokolls bei der TPR-Gruppe über dem der WS-Gruppe (n.s.; Abb. 14). Er betrug während der Kontrollphase 127 % der TPR-Gruppe und war 60 min nach Reperfusionbeginn bis auf 171 % angestiegen. 15 min nach SIN-1-Gabe stieg er bei beiden Gruppen moderat an, um sich im weiteren Verlauf nicht mehr wesentlich zu ändern.

In der TPR-Gruppe lag der  $MVO_2/100$  g nach SIN-1-Gabe leicht über dem Kontrollwert. In der WS-Gruppe wurden Kontrollwerte nicht erreicht.

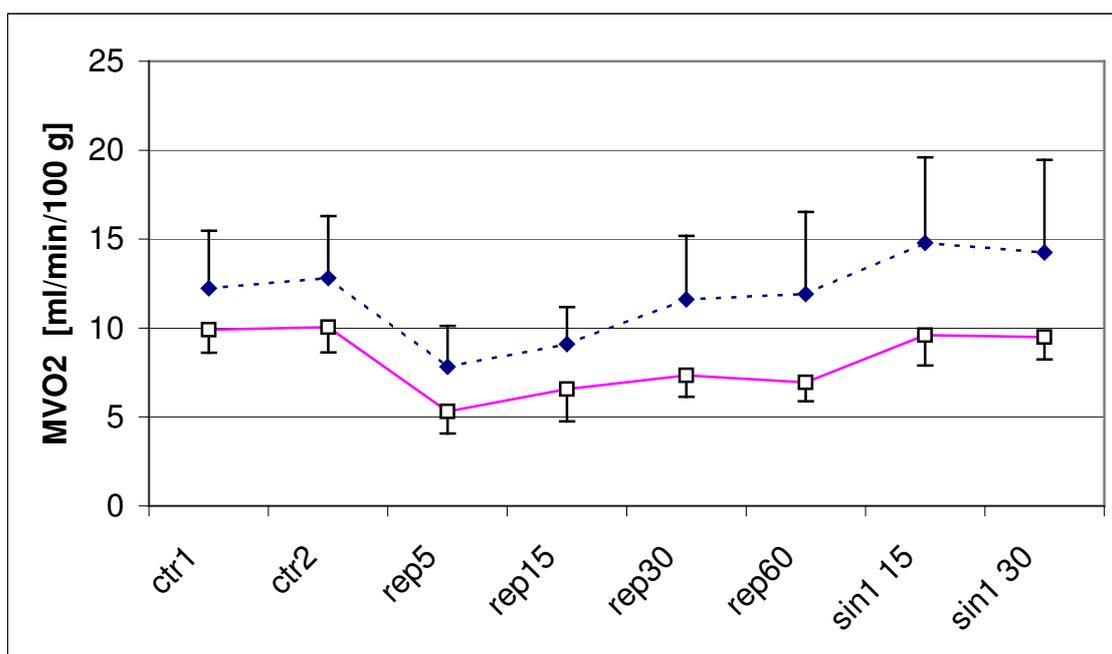


Abb. 14 Myokardialer  $O_2$ -Verbrauch/100 g ( $MVO_2/100$  g): während des gesamten Protokolls in der WS-Gruppe nicht signifikant geringer als in der TPR-Gruppe.

□ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### Myokardialer Sauerstoffverbrauch pro Schlag

Auch dieser Wert lag in der TPR-Gruppe durchgehend über dem der WS-Gruppe (Abb. 15). Während Kontrolle erreichte die TPR-Gruppe 143 % ( $p < 0,05$ ), in der frühen Reperfusion 125 % (n.s.) und im weiteren Verlauf der Reperfusion sogar 165 % ( $p < 0,05$ ) der WS-Gruppe. Die Applikation von SIN-1 veränderte diesen Wert nicht wesentlich. Während jedoch der  $MVO_2$ /Schlag in der WS-Gruppe insgesamt relativ konstant blieb, ergaben sich für die TPR-Gruppe größere Schwankungen. Die Zunahme des  $MVO_2$ /Schlag nach SIN-1-Gabe fiel bei beiden Gruppen ähnlich aus. In der TPR-Gruppe wurden nach Substanzgabe die Kontrollwerte überschritten, in der WS-Gruppe war dies nicht der Fall.

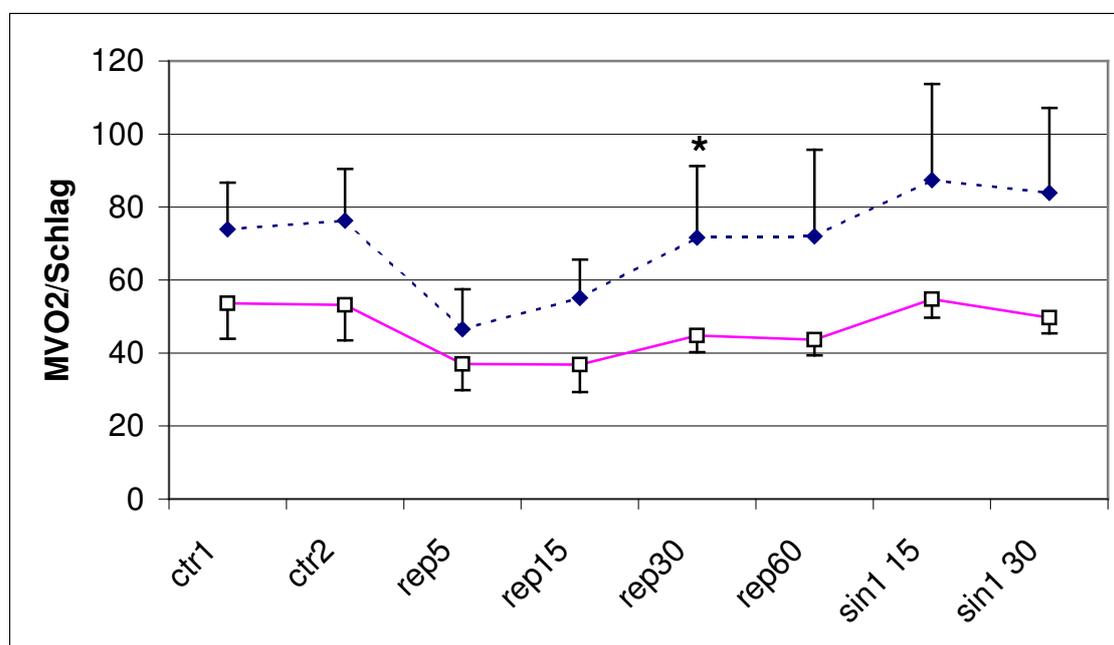


Abb. 15 Myokardialer  $O_2$ -Verbrauch/Schlag ( $MVO_2$ /Schlag): während Kontrolle und ab 30 min Reperfusion in der WS-Gruppe signifikant geringer als in der TPR-Gruppe.

□ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

Bei dem Vergleich der Abb. 14 und 15 fällt auf, dass es letztlich keine berichtenswerten Unterschiede gibt, wenn man davon absieht, dass die Differenzen zwischen den beiden Versuchsmodellen für den  $MVO_2$ /Schlag während der Reperfusion signifikant unterschiedlich waren. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da der  $MVO_2$ /Schlag aus dem  $MVO_2$ /min durch Division durch die Herzfrequenz berechnet wurde. Da sich die Herzfrequenz aber für beide Gruppen während des Protokolls nahezu nicht änderte (Abb. 4), müssen beide Werte einen weitgehend identischen Verlauf haben. In der Diskussion wird daher nur über den  $MVO_2$ /Schlag berichtet, da dieser auch in die Berechnung des Indexes für den externen Wirkungsgrad einging.

### **3.5 Externer Wirkungsgrad-Index**

War der externe Wirkungsgrad-Index während Kontrolle bei beiden Gruppen gleich (Abb. 16), sank er nach Beendigung der No-Flow-Ischämie in der WS-Gruppe aufgrund des stark verminderten Schlagvolumens bei unverändertem  $MVO_2$ /Schlag drastisch ab ( $p < 0,05$ ). Im Verlauf der Reperfusion stieg der Wert langsam wieder an, war aber nach 15 min bei der TPR-Gruppe noch um ein Fünffaches ( $p < 0,05$ ) und nach 60 min noch um mehr als das Doppelte höher als bei der WS-Gruppe. Die Steilheit des Kurvenanstiegs während der Reperfusion war bei beiden Gruppen ähnlich. Die Reaktion auf SIN-1 fiel allerdings unterschiedlich aus: während in der WS-Gruppe nach 30 min ein weiterer Anstieg zu beobachten war, reagierten die Herzen in der TPR-Gruppe, die zum Ende der Reperfusion wieder Kontrollwerte erreicht hatten, mit einem moderaten Abfall des externen Wirkungsgrad-Indexes auf die Substanz.

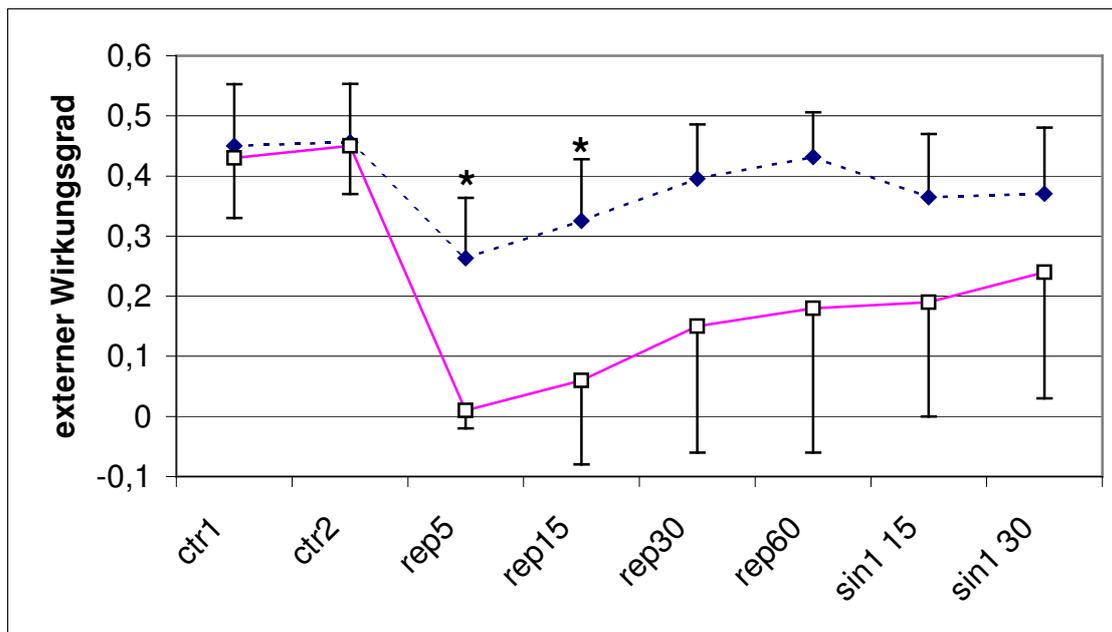


Abb. 16 Externer Wirkungsgrad-Index: zunächst gleiche Werte, postischämisch drastischer Abfall des externen Wirkungsgrad-Indexes in der WS-Gruppe, Ausgangswerte werden im Unterschied zur TPR-Gruppe nicht wieder erreicht. □ WS-Gruppe, ◆ TPR-Gruppe

### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei weitgehend gleichen, normoxischen Ausgangsbedingungen ergaben sich für fast alle hämodynamischen Größen bei der Gruppe mit dem systemischen Widerstand (TPR) bessere Werte als bei der Gruppe mit der Wassersäule (WS). Die Herzen der TPR-Gruppe waren während der frühen Reperfusion nach der No-flow-Ischämie ähnlich geschädigt wie die WS-Hezen. Im Verlaufe der Reperfusion erholten sich die TPR-Hezen jedoch deutlich besser, so dass sie gegen Versuchsende teilweise Ausgangswerte erreicht hatten. Der Einfluss der Substanz SIN-1 war in der WS-Gruppe stärker ausgeprägt als in der TPR-Gruppe.

## **4 Diskussion**

Es ist das wichtigste Ergebnis dieser Studie an isolierten Kaninchenherzen, dass die postischämische Dysfunktion in der Serie mit einer Wassersäule (WS) als Nachlast deutlich stärker ausgeprägt war als in der Serie mit einer physiologischeren Nachlastbedingung (TPR). Bei der WS-Serie kam es in der frühen Phase der Reperfusion lediglich zu einer isometrischen Kontraktion und bei der TPR-Serie zu einer auswerfenden Kontraktion. Es liegt daher nahe, dass das fehlende 'shortening deactivation' bei der isometrischen Kontraktion einen negativen Beitrag zur postischämischen Schädigung liefert.

Die Gabe der Substanz SIN-1 führte in beiden Gruppen zu einer Zunahme der Koronardurchblutung, was dafür spricht, dass nach der 60 min Reperfusion keine ausgeprägte Schädigung der glatten Gefäßmuskulatur nachweisbar war. Das Endothel-unabhängige SIN-1 führte nur bei der WS-Gruppe zu einer Verbesserung der Funktion.

### **4.1 Kritik der Methode**

Diese Studie an isolierten Herzen kann nur bedingt Aussagen über in situ Vorgänge liefern, bei welchen z.B. die Innervierung über das vegetative Nervensystem und zirkulierende Hormone Einfluss auf die Herztätigkeit nehmen. So kommt es z.B. bei in situ Bedingungen als Folge einer Ischämie zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, die sich bei dem benutzten experimentellen Modell nicht änderte. Vorteil des isolierten Herzens ist andererseits, dass störende Einflüsse seitens des Organismus ausgeschlossen werden können,

und daher die Reaktionen des Herzens auf die geplanten Interventionen unmittelbar beobachtet werden können.

Das verwendete Perfusat – eine mit Krebs-Henseleit-Lösung verdünnte Erythrozytensuspension – entspricht in situ Bedingungen besser als ein physiologischer Puffer, insbesondere was die Ausbildung eines interstitiellen Ödems betrifft, wie es bei der Perfusion mit reinen Elektrolytlösungen häufig zu beobachten ist (Vahl et al., 1998; Schmitz-Spanke et al., 2002). Ein Nachteil der Erythrozytensuspension besteht darin, dass es bei der Aufbereitung des zu verwendenden Blutes zur Hämolyse kommen kann. In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Nachteil vermieden werden, indem in regelmäßigen Abständen die Kalium-Konzentrationen zusammen mit den Blutgasen kontrolliert wurden. Der Nachteil des größeren technischen Aufwandes bei der Aufbereitung der Erythrozytensuspension wird durch zwei Vorteile kompensiert: bei Perfusaten, die Erythrozyten und Albumin enthalten, kommt es deutlich später zur Bildung von Ödemen (Schmitz-Spanke, 2002). Zusätzlich liegt die Koronardurchblutung mit ca. 200 ml/min/100 g in der Nähe von physiologischen Werten (=100 ml/min/ 100 g), während sie bei Puffer-perfundierten Herzen bei Werten um 400 ml/ min/100 g liegt (Deng et al., 1995), und damit die Koronarreserve bei dieser Perfusion nahezu erschöpft ist (Podesser et al., 1999). Ein schönes Beispiel für ein weitgehend physiologisch reagierendes Gefäßsystem liefert in dieser Arbeit die Gabe von SIN-1: dieser NO-Donor löst zunächst in beiden Gruppen eine umfangreiche Dilatation aus, die nach 15 min ihr Maximum erreicht. Kompensatorisch kommt es zu einer weiteren physiologischen Antwort, nämlich der Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, da

die Erhöhung des Sauerstoffangebotes über den aktuellen Sauerstoffbedarf hinaus geht.

Eigene, frühere Untersuchungen zeigen, dass sich mit wachsender Versuchsdauer die ventrikuläre Funktion verschlechtert (Seyfried, 1998). Das gilt für erythrozytenfreie Perfusate deutlich stärker als für erythrozytenhaltige Perfusate. Dies ist möglicherweise auf die Akkumulation metabolischer Substanzen wie z.B. Sauerstoffradikale zurückzuführen, die sich durch die unphysiologischen hohen Sauerstoff-Teildrücke ergeben. Zusätzlich wird die frühe Ödembildung in Puffer-perfundierten Herzen zu einem zeitbedingten Funktionsverlust beitragen. Frühere Untersuchungen ergaben im Verlaufe von 120 min eine Verschlechterung der systolischen Funktion um lediglich etwa 15 %, wenn eine Erythrozytensuspension verwendet wurde (Seyfried, 1998).

Die vorliegenden Protokolle hatten ebenfalls eine Dauer von etwa 120 min. Wir schließen daher aus, dass eine zeitabhängige, modellbedingte Funktionsverschlechterung entscheidend zu den vorgestellten Ergebnissen beigetragen hat. Es wird auch darauf hingewiesen, dass eine derartige Verschlechterung für beide Serien vergleichbare Konsequenzen hätte.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### *Normoxische Funktion*

Es zeigt sich, dass in nahezu allen systolischen Größen die Versuchsanordnung mit dem systemischen Widerstand besser abschnitt als die mit der Wassersäule. Schon unter normoxischen Bedingungen zeigten sich besonders bei

der Auswurfleistung (Fördervolumen, Schlagvolumen) höhere Werte in der Gruppe mit dem systemischen Widerstand (TPR). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das isolierte Herz bei dieser Anordnung tatsächlich unter physiologischeren Bedingungen kontrahieren kann, da es zunächst nicht das in der Wassersäule stehende Volumen beschleunigen muss, bevor ein Volumen gefördert werden kann. Da gezeigt werden konnte, dass eine Erhöhung des Schlagvolumens mit einer Abnahme des isometrischen Anteils an der Gesamtkontraktion einhergeht (Suga et al., 1977), ist zu vermuten, dass eine Reaktion im Sinne von shortening deactivation bei der TPR-Gruppe in einem höheren Ausmaß möglich ist, als dies bei der WS-Gruppe der Fall ist. Shortening deactivation scheint in die Autoregulation der Kontraktilität des Herzens einbezogen zu sein, und wirkt hier modulierend auf diastolische Füllung, Ejektion und damit auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Leach et al., 1999).

Shortening deactivation führt jedoch eigentlich zu einer Verringerung des Sauerstoffverbrauchs, die bessere Funktion in der TPR-Gruppe geht jedoch mit einem parallel erhöhten Sauerstoffverbrauch einher, so dass vermutet werden kann, dass während Kontrollbedingungen keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf das Verhältnis zwischen isometrischer und auxotoner Kontraktion bestanden.

Betrachtet man den externen Wirkungsgrad, der ein Maß für die Effektivität des Umsatzes von Sauerstoff in Schlagarbeit des Herzens ist, so zeigt sich, dass dieser Wirkungsgrad während Kontrolle bei beiden Gruppen gleich war. Die WS-Herzen verrichteten also unter normoxischen Bedingungen genauso effizient Arbeit wie die TPR-Herzen oder anders ausgedrückt, das größere

Schlagvolumen in der TPR-Gruppe wurde mit einem parallel vergrößerten Sauerstoffverbrauch erkauft.

Da eine besser auswerfende Kontraktion eine relativ kleinere Zunahme des Sauerstoffverbrauches – und damit einen besseren Wirkungsgrad – zur Folge haben sollte, soll hier zunächst auf den Fenn-Effekt eingegangen werden, nach welchem eine isotonische Kontraktion zu einem höheren Energieverbrauch führen soll.

W.O. Fenn machte in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts Experimente am Skelettmuskel des Frosches (Fenn, 1923). Er beobachtete dabei, dass immer, wenn ein Muskel sich verkürzen und Arbeit verrichten konnte (=Gewicht anheben), im Gegensatz zur isometrischen Kontraktion zusätzlich Energie freigesetzt wurde. Fenn schloss daraus auf ein generelles Prinzip (Fenn, 1924), bei welchem die Energie, die bei der verkürzenden Kontraktion des Muskels freigesetzt wurde, näherungsweise der Energie der isometrischen Kontraktion plus der verrichteten Arbeit entspricht. Dieser 'Fenn-Effekt' scheint jedoch nur mit Einschränkungen zu gelten. Zum einen zeigte sich, dass Fenns Experimente einen Fehler in der Energiekalibrierung enthielten (Hill et al., 1962). Zum anderen zeigten neuere Arbeiten, dass der Fenn-Effekt nur reproduzierbar ist, wenn bestimmte Anforderungen hinsichtlich Temperatur und Versuchsanordnung exakt eingehalten werden (Mommaerts et al., 1962; Carlson, 1963; Pool et al., 1968; Mommaerts et al., 1969; Gibbs et al., 1974).

Auch die Relevanz des Fenn-Effektes für das Herz wird kontrovers diskutiert. Einerseits zeigen Untersuchungen, dass ein kardialer Fenn-Effekt existiert

(Coleman et al., 1969; Mommaerts, 1970; Suga, 1990), wenn er sich auch von dem des Skelettmuskels unterscheidet (Rall, 1982; Gibbs et al., 1985), während andere Studien den Fenn-Effekt am Herzen nicht bestätigen (Gibbs, 1978). Dies und die Tatsache, dass eine Reihe von Voraussetzungen für den Fenn-Effekt erfüllt sein müssen, lässt seine Bedeutung für unsere Ergebnisse fragwürdig erscheinen. Es wird daher vorgeschlagen, dass zwischen den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede im externen Wirkungsgrad zustande kamen, weil der durch das zusätzliche Schlagvolumen vergrößerte Sauerstoffverbrauch bei den TPR-Herzen nur einen relativ geringen Anteil am Gesamt-Sauerstoffverbrauch hatte und damit die Berechnung des Indexes für den externen Wirkungsgrad nicht signifikant beeinflusste.

Neben der externen Herzarbeit ergaben sich für zwei weitere Größen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: sowohl die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) als auch die frühe Relaxation ( $dP/dt_{min}$ ) waren in der WS-Gruppe überraschenderweise besser. Sowohl  $dP/dt_{max}$  als auch  $dP/dt_{min}$  sind frequenzabhängig (Reeves, 1960; Mason, 1971; Maughan, 1985). Der gefundene Unterschied lässt sich aber hierüber nur teilweise erklären, da die Herzfrequenz in der WS-Gruppe lediglich ca. 6 % größer als in der TPR-Gruppe war. Möglicherweise sind beide Größen von der Kontraktionsform abhängig, die jedoch während Kontrolle nur unwesentlich voneinander verschieden war.

### *Postischämische Funktion*

In der postischämischen Reperfusion zeigten sich außer für die Herzfrequenz große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In der WS-Gruppe verursachte die 20 min No-flow-Ischämie ein in der Literatur beschriebenes myokardiales Stunning (Heyndrickxs et al., 1975; Braunwald et al., 1982; Bolli et al., 1999). Die ausgeprägte Dysfunktion betraf sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion und blieb über die gesamte Reperfusionsphase bestehen. Da der linke Ventrikel zu Beginn der Reperfusion nicht in der Lage war, einen Druck aufzubauen, der oberhalb des Nachlastwiderstandes von 80 mmHg lag, kontrahierte der Ventrikel zunächst ausschließlich isometrisch. Nachdem wieder ein Schlagvolumen ausgeworfen wurde, zeigte sich auch ein metabolisches Stunning (Schipke et al., 1995), denn der externe Wirkungsgrad war zum Ende der Reperfusion nur halb so groß wie zu Ausgangsbedingungen.

Bei der TPR-Gruppe ergab sich in der frühen Reperfusion ebenfalls ein Funktionsdefizit. Bis zum Perfusionsende hatten sich jedoch alle Veränderungen den Ausgangswerten wieder angenähert. Damit wird ein Kurzzeit-Stunning-Modell vorgestellt, welches bereits 60 min nach einer 20 min globalen Ischämie wieder Ausgangswerte erreicht. Es sei daran erinnert, dass bei einer vorausgehenden regionalen Ischämie, das Myokard über Stunden und Tage gestunned bleiben kann (Braunwald et al., 1982, Bolli et al., 1999).

### *Funktion nach Gabe des Endothel-unabhängigen Dilatators*

Mit der Gabe eines NO-Donors (=SIN-1) nach Abschluss der 60 min Reperfusion sollte geklärt werden, ob sich die Funktion des stunned Myokard durch eine Vasodilatation weiter verbessern ließe. Zusätzlich sollte geklärt werden, ob die glatte Gefäßmuskulatur durch das Protokoll geschädigt wurde.

Bei dem myokardialen Stunning handelt es sich um einen komplexen Prozess, den man vielleicht eher als 'Syndrom' sehen sollte (Bolli et al., 1999). Myokardiales Stunning beschränkt sich nicht nur auf die ventrikuläre Funktion, sondern auch auf den Metabolismus (Lerch, 1996; Schipke et al., 1998) und das Gefäßsystem (Bolli et al., 1990; Pomblum et al., 2002). Da unsicher war, ob nach der Ischämie / Reperfusion eine endotheliale Dysfunktion vorlag, wurde mit SIN-1 ein Endothel-unabhängiger Dilatator eingesetzt.

Die Herzen der WS-Gruppe profitierten von der Erhöhung der Koronardurchblutung besonders im Bereich der Auswurfleistung: Schlagvolumen und Fördervolumen stiegen deutlich an. Mit der verbesserten Ventrikelfunktion kam es auch zu einem Anstieg des Sauerstoffverbrauches und zu einer geringfügigen Verbesserung des externen Wirkungsgrades.

Anders bei der TPR-Gruppe: hier stieg zwar auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch an, der aber nicht für eine Verbesserung der bereits weitgehend normalisierten Ventrikelfunktion eingesetzt wurde, so dass sich der externe Wirkungsgrad geringfügig verschlechterte.

Worin können die Gründe für die beobachteten Unterschiede liegen?

Eine naheliegende Vermutung wäre, dass SIN-1 eine größere Wirkung entfaltet, je größer der Schaden im postischämisch / reperfundierten Myokard ist. Es soll

daher kurz beschrieben werden, wie es zur Bildung von NO im Organismus kommt (Laufs et al., 1998; s. auch Abb. 3) und welche inotropen Effekte NO auslöst: NO wird in verschiedenen Zelltypen durch Abspaltung und Oxidation eines Stickstoffatoms von L-Arginin produziert. Dabei entsteht L-Citrullin. Diese Reaktion wird von NO-Synthasen katalysiert, von denen man drei Isoformen kennt: die endotheliale NO-Synthase (eNOS), die neuronale NO-Synthase (nNOS) und die induzierbare NO-Synthase (iNOS). Diese unterscheiden sich in ihrer Aktivität: eNOS produziert kontinuierlich niedrige Mengen an NO, während iNOS erst durch einen Stimulus, z.B. Zytokine, aktiviert wird. eNOS wird außerdem über die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration reguliert: an Gefäßendothelzellen kann die Freisetzung von NO durch eNOS über eine Erhöhung des zytosolischen freien  $\text{Ca}^{2+}$  gesteigert werden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie (Dedkova et al., 2002) beschreibt, dass  $\text{Ca}^{2+}$  aus intrazellulären Speichern (endoplasmatisches Retikulum, ER) das bevorzugte Substrat der eNOS darstellt, und dass unter hohen NO-Konzentrationen bei Anwesenheit eines exogenen NO-Donors nicht nur die ATP-abhängige Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem ER gehemmt, sondern auch die Wiederaufnahme in das ER beschleunigt wird. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die NO-Produktion durch eNOS in den Endothelzellen einer Autoregulation unterliegt, die eine NO-abhängige Kontrolle der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration beinhaltet. Geht man davon aus, dass diese Mechanismen intakte Endothelzellen voraussetzen, so könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass bei der TPR-Gruppe zumindest kein vaskuläres Stunning mehr vorlag: die geringe Reaktion auf das exogene NO ließe sich dann nämlich durch eine weitgehend intakte Vasomotion erklären. Bei der WS-Gruppe, bei welcher ein ausgeprägter

Endothelschaden vermutet werden muss, und damit die eNOS vermindert ist (Drexler et al., 1998), stellt das exogene NO möglicherweise die einzige Chance dar, eine Vasodilatation zu erreichen.

Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang betrifft die Frage, welche inotropen Effekte durch exogene NO-Donoren ausgelöst werden können. In einer Studie mit Glyceroltrinitrat und spontanen NO-Donoren zeigt sich ein positiv inotroper Effekt, der zwar gering ausgeprägt, aber konstant zu beobachten war (Preckel et al., 1997). Dieser Befund wurde in einer späteren Studie mit exogenem NO bestätigt, in welcher NO in niedrigen – also physiologischen – Dosen eine positiv inotrope Wirkung, aber in hohen Dosen eine negativ inotrope Wirkung entfaltet (Kojda et al, 1999). Besonders interessant ist jedoch die Tatsache, dass sich dieser positiv inotrope Effekt zu verstärken scheint, wenn die eNOS inhibiert wird (Muller-Strahl et al., 2000). Dies passt zu unserer Vermutung, dass bei den WS-Herzen ein ausgeprägter Endothelschaden vorliegt, und damit eNOS vermindert gebildet wird (Drexler et al., 1998). Damit fällt die Wirkung des exogenen NO-Donors SIN-1 stärker aus als bei den TPR-Herzen.

#### *Externer Wirkungsgrad-Index*

Die gewählte Nachlastbedingung hatte während der Reperfusion offenbar einen Einfluss auf die Kontraktionsform: die Belastung durch die Wassersäule löste eine überwiegend isometrische Kontraktion und in der späten Reperfusion eine geringe Auswurfleistung aus. Im Gegensatz dazu lässt der systemische Widerstand eine stärkere Verkürzung der Myokardfasern zu, die konsekutiv zu

einem größeren Anteil an shortening deactivation führt. Während der normoxischen Kontrolle gab es keine größeren Unterschiede in der Kontraktionsform, so dass das Verhältnis zwischen der Herzarbeit und dem dafür benötigten Sauerstoff, d.h. der externe Wirkungsgrad, für die beiden Nachlastbedingungen nicht unterschiedlich war.

In der Reperfusion zeigte sich für die TPR-Herzen mit den 'physiologischeren' Nachlastbedingungen eine deutlich verbesserte Erholung, die darauf zurückgeführt wird, dass es bei der Kontraktion zu einer Faserverkürzung kommen konnte. Diese Faserverkürzung geht, wie bereits oben erwähnt, mit einer Erniedrigung des intrazellulären Calciums einher. Es ist also zu vermuten, dass die durch Ischämie und Reperfusion im Myokard entstandene Calciumüberladung geringer ausfällt als bei den überwiegend isometrisch kontrahierenden Herzen der WS-Gruppe, und damit auch der dadurch bedingte Schaden an den kontraktilen Elementen. Daraus wäre zu fordern, dass bei postischämisch / reperfundierten Herzen die Nachlast weitgehend gesenkt werden sollte, um den isometrischen Anteil der Kontraktion so gering wie möglich zu halten. Der während der gesamten Reperfusion gegenüber der WS-Gruppe erhöhte Wirkungsgrad spricht dafür, dass der verbrauchte Sauerstoff effizienter in ventrikuläre Arbeit überführt wird. Auch dies spricht dafür, dass der Schaden am kontraktilen System geringer als bei der WS-Gruppe ist. Andererseits bestätigt der in beiden Gruppen gegenüber der normoxischen Kontrolle erniedrigte Wert frühere fremde (Burkhoff, 1990) und eigene (Schipke et al., 1995) Ergebnisse, nach denen der Sauerstoff im stunned Myokard nur ineffektiv in ventrikuläre Funktion umgesetzt wird.

Die Gabe eines Endothel-unabhängigen Dilatators ergibt mindestens drei interessante Aspekte. Zunächst zeigt sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Durchblutung, deren relativer Anteil in der TPR-Gruppe allerdings deutlich geringer war. Die Zunahmen sprechen jedoch dafür, dass die glatte Gefäßmuskulatur nicht durch die Ischämie geschädigt wurde. Für eine weitgehend physiologische Reaktion auf die Dilatation spricht auch, dass die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz bei beiden Nachlastbedingungen abnahm. Dennoch kam es bei beiden Gruppen zu einer Verbesserung des Sauerstoffangebotes. In der WS-Gruppe war dieses verbesserte Sauerstoffangebot mit einer Verbesserung der Ventrikelfunktion und damit einer Verbesserung des externen Wirkungsgrades verbunden. Während unter physiologischen Bedingungen der Sauerstoffbedarf das Sauerstoffangebot reguliert, kam es bei den Herzen der WS-Gruppe zu einer Umkehr der Ursache-Wirkungs-Beziehung und damit zu dem in der Literatur beschriebenen Gregg-Phänomen (Gregg et al., 1957; Gregg, 1963), dessen Zustandekommen ganz überwiegend für unphysiologische Bedingungen beschrieben ist (Schipke et al., 2001).

Das Vorhandensein des Gregg-Phänomens im stunned Myokard wirft die Frage auf, ob die postischämische Dysfunktion nicht doch therapiebedürftig ist, da sich durch das verbesserte Sauerstoffangebot unmittelbar die Funktion verbessern und mittelbar die Erholungszeit verkürzen lässt.

Bei den Herzen mit dem systemischen Widerstand führt die Verbesserung des Sauerstoffangebotes nach SIN-1-Gabe nicht zu einer Verbesserung der Ventrikelfunktion und damit folgerichtig zu einer Abnahme des externen Wirkungsgrades. Damit liegt bei diesen Herzen kein nennenswertes myokardiales

Stunning mehr vor, und es ergibt sich die Frage, wofür der zusätzliche Sauerstoff verwendet wird. Eigene Messungen zur Beantwortung der Frage liegen nicht vor, aber aus der Literatur lässt sich spekulieren, dass ein Teil zur Bildung von energiereichen Phosphaten (Demaison et al., 1994, Bolling et al., 1995) und ein anderer Teil für Reparaturprozesse (Ferrari, 1995) herangezogen wird.

### **4.3 Klinische Relevanz**

Obwohl die Frage, inwieweit stunning klinisch relevant ist, bisher nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden kann, gibt es Hinweise, dass stunning für die Morbidität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine wichtige Rolle spielt (Bolli, 1998). Einerseits kann myokardiales Stunning bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit spontan auftreten, andererseits kann Stunning iatrogen im Herz-Katheterlabor oder in der Herzchirurgie induziert werden. Alle Maßnahmen, die die möglicherweise langanhaltenden Folgen auf die ventrikuläre Funktion, den Stoffwechsel und die Koronardurchblutung mindern, sollten daher ergriffen werden. Zu den bisher mehr oder weniger etablierten Maßnahmen gehört der Einsatz von Radikalfängern (Vedrinne et al., 1996; Bolli, 1998) und von Substanzen, welche den gestörten  $\text{Ca}^{2+}$ -Haushalt (Bolli 1998) verbessern helfen.

Die vorliegenden Ergebnisse legen zwei weitere Maßnahmen nahe. Die erste betrifft eine weitere Verbesserung des Sauerstoffangebotes während der postischämischen Reperfusion. Dieser Vorschlag scheint überraschend, nachdem die Ischämie, die zum myokardialen Stunning geführt hatte, mit Beginn der

Reperfusion beseitigt ist, und das stunned Myokard nicht als therapiebedürftig betrachtet wird (Heusch, 1993). Diese Studie und frühere Studien (Burkhoff et al, 1990; Schipke et al, 1995) zeigen allerdings, dass der angebotene Sauerstoff während der Reperfusion nur ineffizient in ventrikuläre Funktion umgesetzt wird. Möglicherweise wird ein Teil des Sauerstoffes für Reparaturprozesse verwendet (Ferrari, 1995), die durch ein verbessertes O<sub>2</sub>-Angebot schneller durchgeführt werden könnten. Die zweite Maßnahme betrifft die Kontraktionsform.

Die vorliegende Studie zeigt sehr deutlich, dass die postischämische, ventrikuläre Dysfunktion weit weniger ausgeprägt ist, wenn sich die Myokardfasern verkürzen können, und es damit zum shortening deactivation kommt.

Bei in situ Bedingungen ist die Ischämie häufig nur regional. Im intakt gebliebenen Areal kommt es häufig zu einer kompensatorischen Mehrarbeit (Chow et al., 1992). Als Ergebnis davon wird zunächst das ischämische, akinetische Areal gedehnt (=myokardiales Bulging; Noma et al., 1988). In der anschließenden Reperfusion bleibt das postischämische Areal dysfunktionell, so dass das shortening deactivation zumindest vermindert ist. Möglicherweise trägt dieses Phänomen zu der teilweise sehr lange anhaltenden Dysfunktion im regionalen stunned Myokard bei.

#### **4.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Haben die Nachlastbedingungen Einfluss auf die Funktionen des stunned Myokard – zur Beantwortung dieser Frage führten wir eine Untersuchung an 13 isolierten Kaninchenherzen durch. In einer Gruppe (n=7) warfen die Herzen an

einer herkömmlichen, modifizierten Langendorff-Anlage gegen eine Wassersäule als Nachlastäquivalent (Wassersäulen- oder WS-Gruppe) aus, und in einer anderen Gruppe (n=6) gegen einen von uns entwickelten Widerstand aus zwei Kunststoffröhrchen (TPR-Gruppe). Dieser Widerstand sollte physiologischere Arbeitsbedingungen für das Herz bieten als die traditionell verwendete Wassersäule. Weiterhin sollte untersucht werden, welchen Einfluss der Endothel-unabhängige NO-Donor SIN-1 auf die Vasomotion und Funktion des stunned Myokard in den beiden Gruppen hat.

Unsere Ergebnisse zeigen in der TPR-Gruppe eine deutlich geringere postischämische Dysfunktion, was die Vermutung stützt, dass hier tatsächlich physiologischere Arbeitsbedingungen vorliegen. Dass fast alle Messgrößen nach 60 min Reperfusion wieder zu Ausgangswerten zurückgefunden haben, lässt den neuen Widerstand vor allem für kurze Versuchsprotokolle als besonders geeignet erscheinen (Kurzzeit-Stunning-Modell).

Die physiologischen Arbeitsbedingungen in der TPR-Gruppe bestanden sehr wahrscheinlich darin, dass die Herzen neben der isometrischen auch eine auxotone Kontraktion durchführen konnten, es also bei diesen Herzen zu einem shortening deactivation kam. Wir postulieren umgekehrt, dass die rein isometrische Kontraktion in der WS-Gruppe eine rasche funktionelle Erholung während der Reperfusion verhindert. Die Zunahme der Durchblutung nach SIN-1-Gabe spricht dafür, dass 60 min nach Beginn der Reperfusion keine umfangreichen Schädigungen von glatten Muskelzellen vorlagen. Die Funktionsverbesserung durch den Endothel-unabhängigen NO-Donor SIN-1, die wir bei unseren Versuchen in der WS-Gruppe beobachteten, legt nahe, dass eine

verbesserte Koronardurchblutung mit konsekutiv erhöhtem Sauerstoffangebot von Nutzen sein kann. Der vermehrte Sauerstoffverbrauch in der TPR-Gruppe – bei verschlechtertem Wirkungsgrad – könnte andererseits für Reparaturprozesse eingesetzt worden sein. Da es Hinweise dafür gibt, dass stunning beim Menschen durchaus eine wichtige Rolle spielt (Bolli, 1998), lässt dies auch für die klinische Arbeit mit dem koronarkranken Patienten bedeutend erscheinen.

## 5 Literaturverzeichnis

Allen DG, Kentish JC.

Calcium concentration in the myoplasm of skinned ferret ventricular muscle following changes in muscle length.

J Physiol 1988 Dec; 407:489-503.

Bardenheuer H, Schrader J.

Relationship between myocardial oxygen consumption, coronary flow, and adenosine release in an improved isolated working heart preparation of guinea pigs.

Circ Res 1983 Mar; 52(3):263-267.

Bolli R.

Mechanism of myocardial "stunning".

Circulation 1990 Sep; 82(3):723-738. Review.

Bolli R.

Myocardial ischemia: metabolic disorders leading to cell death.

Rev Port Cardiol 1994; 13(9):649-653.

Bolli R.

Why myocardial stunning is clinically important.

Bas Res Cardiol 1998; 93:169-172.

Bolli R, Marban E.

Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning.

Physiol Rev 1999 Apr; 79(2):609-34. Review.

Bolling SF, Childs KF, Ning XH. The mechanisms of amino acid loading in improving postischemic myocardial recovery.

J Surg Res 1995; 59(1):174-178.

Bolling SF, Tramontini NL, Kilgore KS, Su TP, Oeltgen PR, Harlow HH.

Use of "natural" hibernation induction triggers for myocardial protection.

Ann Thorac Surg 1997 Sep; 64(3):623-627.

Brady AJ. Mechanics of isolated papillary muscle. In: Tanz RD, Kavalier F, Roberts J, eds. Factors influencing myocardial contractility. New York, NY: Academic Press 1967; 53-64.

Braunwald E, Kloner RA.

The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.  
Circulation 1982 Dec; 66(6):1146-9. Review.

Burkhoff, D. Myocardial energetics and the postischemic heart.  
Ann Thorac Surg 1990 Apr; 49(4):525-527.

Camici PG, Rimoldi O.

Myocardial hibernation vs Repetitive Stunning in Patients.  
Cardiol Rev 1999; 7(1):39-43.

Carlson FD, Hardy DJ, Wilkie DR.

Total energy production and phosphocreatine hydrolysis in the isotonic twitch.  
J Gen Physiol 1963; 46:851-882.

Chow E., Foppiano L, Farrar DJ. Regional contractile performance during acute ischemia in porcine right ventricle.

Am J Physiol 1992; 263(1Pt 29):H135-H140.

Coleman HN, Sonnenblick HE, Braunwald E.

Myocardial oxygen consumption associated with external work: the Fenn effect.  
Am J Physiol 1969; 217:291-296.

Cyon E.

Über den Einfluss der Temperaturänderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge.

(Aus dem physiologischen Institut. Vorgelegt von dem Mitglied C. Ludwig).

Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften in Leipzig 1866; 18:256-307.

Dedkova EN, Blatter LA.

Nitric oxide inhibits capacitative  $Ca^{2+}$  entry and enhances endoplasmic reticulum.

$Ca^{2+}$  uptake in bovine vascular endothelial cells.

J Physiol 2002 Feb 15; 539(Pt 1):77-91.

Demaison L, Grynberg A.

Cellular and mitochondrial energy metabolism in the stunned myocardium.

Basic Res Cardiol 1994; 89(4):293-307.

Deng Q, Scicli AG, Lawton C, Silverman NA.  
Coronary flow reserve after ischemia and reperfusion of the isolated heart.  
Divergent results with crystalloid versus blood perfusion.  
J Thoracic Cardiovasc Surg 1995; 109(3):466-472.

Drexler H, Kastner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G.  
Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide  
synthase in the failing human heart.  
J Am Coll Cardiol.1998 Oct; 32(4):955-63.

Edman KA.  
Mechanical deactivation induced by active shortening in isolated muscle fibres  
of the frog.  
J Physiol 1975 Mar; 246(1):255-75.

Endoh M.  
Changes in intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization and Ca<sup>2+</sup> sensitization as  
mechanisms of action of physiological interventions and inotropic agents in  
intact myocardial cells.  
Jpn Heart J 1998; 39(1):1-44.

Fenn WO.  
A quantitative comparison between the energy liberated and the work  
performed by the isolated sartorius muscle of the frog.  
J Physiol Lond 1923; 58:175-203.

Fenn WO.  
The relation between the work performed and the energy liberated in muscular  
contraction.  
J Physiol Lond 1924; 58:373-395.

Ferrari R.  
Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion.  
Am J Cardiol 1995; 76(6):17B-24B.

Frass O, Sharma HS, Knoll R, Duncker DJ, Mc Falls EO, Verdouw PD, Schaper  
W.  
Enhanced gene expression of calcium regulatory proteins in stunned porcine  
myocardium.  
Cardiovasc Res 1993; 27(11):2037-2043.

Futterman LG, Lemberg L.  
Hibernating myocardium, stunning, ischemic preconditioning: clinical relevance.  
Am J Crit Care 2000; 9(6):430-436.

Gibbs CL, Chapman JB.  
Effects of stimulus conditions, temperature, and length on energy output on frog  
and toad sartorius.  
Am J Physiol 1974; 227:964-971.

Gibbs CL.  
Cardiac energetics.  
Physiol Rev 1978; 58:174-254.

Gibbs CL, Chapman JB.  
Cardiac mechanics and energetics: chemomechanical transduction in cardiac  
muscle.  
Am J Physiol 1985; 249:H199-H206.

Gregg DE, Rayford CR, Khouri EM, Kattus AA, McKeever WP.  
Effect of alteration of coronary perfusion pressure on oxygen uptake of left  
myocardium.  
Circulation 1957; 16:888.

Gregg DE.  
Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the  
myocardium.  
Circ Res 1963; 13:497-500.

Hashimoto K, Taira N, Hirata M, Kokubun M.  
The mode of hypotensive action of newly synthesized sydnonimine derivatives.  
Arzneim Forsch (Drug Res) 1971; 21:1329-1332.

Hearse DJ.  
Stunning: A radical re-view.  
Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5:853-876.

Heusch G.  
Stunning-great paradigmatic, but little clinical importance.  
Bas Res Cardiol 1993; 164-166.

Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF.  
Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief  
coronary artery occlusion in conscious dogs.  
J Clin Invest 1975 Oct; 56(4):978-85.

Hill AV, Woledge RC.  
An examination of absolute values in myothermic measurements.  
J Physiol Lond 1962; 162:311-333.

Hirata M, Kikuchi K.  
Coronary collateral vasodilator action of N-ethoxycarbonyl-3-morpholino-  
sydnominine (SIN-10) in heart with chronic coronary insufficiency in dogs  
Jap J Pharmac 1970; 20:187-193.

Jewell BR, Wilkie DR.  
The mechanical properties of relaxing muscle.  
J Physiol 1960; 152:30-47.

Korbmacher B, Sunderdiek U, Arnold G, Schulte HD, Schipke JD.  
Improved ventricular function by enhancing the  $Ca^{++}$  sensitivity in normal and  
stunned myocardium of isolated rabbit hearts.  
Basic Res Cardiol 1994; 89:549-562.

Korbmacher B, Sunderdiek U, Selcan G, Arnold G, Schipke JD.  
Different responses to on nonischemic and postischemic myocardium towards  
 $Ca^{2+}$  sensitization – effect of  $Ca^{2+}$  sensitization in stunned myocardium.  
J Mol Cell Cardiol 1997; 29:2053-2066.

Kusuoka H, Camilion de Hurtado MC, Marban E.  
Role of sodium/calcium exchange in the mechanism of myocardial stunning:  
protective effect of reperfusion with high sodium solution.  
J Am Coll Cardiol 1993; 21(1):240-248.

Langendorff O.  
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen.  
Pfluegers Arch 1895; 66:355-400.

Laufs U, Erdmann E.

Nitric oxide as a signal molecule in the cardiovascular system. Nobel Prize for Medicine in 1998

Dtsch Med Wochenschr 1998 Dec 18; 123(51-52):1562-1565. German.

Leach JK, Priola DV, Grimes LA, Skipper BJ.

Shortening deactivation of cardiac muscle: physiological mechanisms and clinical implications.

J Investig Med. 1999 Sep;47(8):369-77. Review.

Lorusso R, La Canna G, Ceconi C, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, Coletti G, Minzioni G.

Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium.

Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Nov; 20(5):937-948.

Mommaerts WFHM, Seraydarian I, Marechal G.

Work and chemical change in isotonic muscular contractions.

Biochim Biophys Acta 1962; 57:1-12.

Mommaerts WFHM.

Energetics of muscular contraction.

Physiol Rev 1969; 49:427-508.

Mommaerts WFHM.

What is the Fenn-effect?

Naturwissenschaft 1970; 57:326-330.

Moss RL, Fitzsimons DP.

Frank-Starling relationship: long on importance, short on mechanism.

Circ Res 2002 Jan 11; 90(1):11-13.

Muller-Strahl G, Kottenberg K, Zimmer HG, Noack E, Kojda G.

Inhibition of nitric oxide synthase augments the positive inotropic effect of nitric oxide in the rat heart.

J Physiol 2000 Jan 15; 522 (Pt 2):311-320.

Nickel F, Schwanke U, Meyer D, Schipke JD.

Verbesserung der postischämischen Dysfunktion durch einen Hydroxyradikal-fänger und oder einen  $\delta$ -Opioid-Rezeptor-Agonisten.

Z Kardiol 2001; 90[Suppl 2], II/128.

Noma S, Askenase AD, Agarwal JB, Helfant RH.

The effect of changes in afterload on systolic bulging.

Circulation 1988; 77:221-226.

Podesser BK, Hallstrom S, Schima H, Huber L, Weisser J, Kroner A, Furst W, Wolner E.

The erythrocyte-perfused 'working-heart' model: hemodynamic and metabolic performance in comparison to crystalliod perfused hearts.

J Pharmacol Toxicol Methods 1999; 41(1):9-15.

Pomblum VJ, Garcia Pomblum SC, Gams E, Schipke JD.

The role of reactive oxygen species in vascular stunning.

Eur J Physiol 2002; Suppl to Vol 443:351.

Pool PE, Chandler BM, Seagren SC, Sonnenblick HE.

Mechanochemistry of cardiac muscle. II. The isotonic contraction.

Circ Res 1968; 22:465-472.

Preckel B, Kojda G, Schlack W, Ebel D, Kottenberg K, Noack E, Thämer V.

Inotropic effects of Glyceryl Trinitrate and spontaneous NO donors in the dog heart.

Circulation 1997 Oct 21; 96(8):2675-2682.

Przyklenk K and Kloner RA.

"Reperfusion injury" by oxygen-derived free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow.

Circ Res 1989; 64:86-96.

Rahimtoola SH.

The hibernating myocardium.

Am Heart J 1989 Jan; 117(1):211-221.

Rall JA.

Sense and nonsense about the Fenn effect.

Am J Physiol 1982; 242:H1-H6.

Rosenkranz B, Winkelmann BR, Parnham MJ.

Clinical pharmacokinetics of molsidomine.

Clin Pharmacokinet 1996 May; 30(5):372-384.

Schipke JD.

Down-Regulation und hibernierendes Myokard.

Z Kardiol 1991; 80:703-711.

Schipke JD.

Myocardial hibernation.

Basic Res Cardiol 1995; 90:26-28.

Schipke JD, Korbmayer B, Schwanke U, Frehen D, Schmidt T, Arnold G.

Basal metabolism does not account for high O<sub>2</sub> consumption in stunned myocardium.

Am J Physiol. 1998 Mar; 274(3 Pt 2):H743-746.

Schipke JD, Birkenkamp-Demtroeder K.

Myocardial hibernation: another view.

Int J Cardiol 2001; 79:13-17.

Schipke JD, Frehen D.

Gregg-phenomenon and garden hose effect.

Z Kardiol 2001 May; 90(5):319-326.

Schmidt RF, Thews G (Hrsg.)

Physiologie des Menschen.

Springer-Verlag 1997; 27. Auflage:455-471.

Seyfried E.

Eine vergleichende Untersuchung an Modellen für Versuche am isolierten Kaninchenherzen.

Inaugural-Dissertation, 1998.

Shepherd AP, Burgar CG.

A solid-state arteriovenous oxygen difference analyzer for flowing whole blood.  
Am J Physiol 1977 Apr; 232(4):H437-440.

Singh RJ, Hogg N, Joseph J, Koronev E, Kalyanaraman B.

The peroxynitrite generator, SIN-1, becomes a nitric oxide donor in the presence of electron acceptors.

Arch Biochem Biophys 1999; 361:331-408.

Sorescu D, Griendling KK.

Reactive oxygen species, mitochondria and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure.

Congest Heart Fail 2002; 8(3):132-140.

Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE

Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart

Circ Res 1990; 66:135-146.

Suga H.

Variable series elasticity accounts for Fenn effects of skeletal and cardiac muscles.

Am J Physiol 1990; 258:R 457-R 461.

Sunderdiek U, Schmitz-Spanke S, Korbmayer B, Gams E, Schipke JD.

Left ventricular dysfunction and disturbed O<sub>2</sub>-utilization in stunned myocardium: influence of ischemic preconditioning.

Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20(4):770-776.

Thaulow E, Guth BD, Heusch G, Gilpin E, Schulz R, Kroeger K, Ross J Jr.

Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in dogs with chronic coronary stenosis.

Am J Physiol 1989 Jul; 257(1 Pt 2):H113-119.

Vahl CF, Albers J, Makabe MH, Meinzer HP, Ilg M, Fu X, Szabo G, Muhling J, Hagl S.

Heterogeneity of myocardial edema in isolated pig hearts after perfusion with different types of cardioprotective solutions.

Thorac Cardiovasc Surg 1998 Oct; 46(5):285-292.

Vedrinne C, Sebbag L, Arvieux C, Cannet E, Forrat R, Hadour G, Ferrera R, Guidollet J, Lehot JJ, de Lorgeril M.  
Effect of trimetazidine on postischemic regional myocardial stunning in the halothane-anesthetized dog.  
J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28(4):500-506.

## 6 Lebenslauf

Geboren am 06.05.1970 in Laufenburg/ Schweiz

1976-1980 Grundschule Laufenburg-Rhina (Deutschland)

1980-1986 Gymnasium Bad Säckingen, Abschluss FOS

1987-1988 Krankenhauspraktikum, Eggbergklinik Bad Säckingen

1988-1991 Ausbildung zur staatl. gepr. Masseurin u.  
med. Bademeisterin

1991-1993 Tätigkeit als Masseurin

1993-1996 Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife am  
Wilhelm-Heinrich-Riehl-Kolleg in Düsseldorf

1997-2004 Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf