

*Aus dem
Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. J. Schrader*

**Einfluß von Prostaglandin E₁
auf Funktion und Schwellneigung des Kaninchenhinterlaufes
nach Ischämie und Reperfusion
in vivo**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Florian Otto

2006

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

gez.: Univ.- Prof. Dr. Raab, Dekan

Referent: Univ.- Prof. Dr. Thämer

Korreferent: Prof. Dr. Luther

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Hintergrund der Studie	3
1.2 Aufgabenstellung	5
1.3 Der Ischämie- Reperfusionsschaden	6
1.4 Eigenschaften von Prostaglandin E ₁	10
1.5 Klinische Anwendung von Prostaglandin E ₁	11
2 Methodik	13
2.1 Versuchsmodell	13
2.2 Einteilung der Versuchsgruppen	14
2.3 Versuchstiere	16
2.4 Allgemeine Präparation	16
2.5 Versuchsdurchführung	19
2.6 Datenerhebung	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Motorik	21
3.1.1 Musculus tibialis anterior	
3.2 Sensibilität	24
3.2.1 Nervus peroneus	
3.3 Volumen des Hinterlaufs	27
3.4 Zellschaden	31
3.5 Blutfluß der Arteria femoralis	32
3.6 Aortendruck	34
4 Diskussion	36
4.1 Ischämiemodell + Versuchsdurchführung	36
4.2 PGE ₁	38
4.3 Plethysmographische Ödemmessung	39
4.4 Messung der neuromuskulären Funktion	40
4.5 Pathomechanismus der Ödementstehung	41
4.6 Weiterführende Untersuchungen	42
5 Zusammenfassung	44
 Referenzliste	 47
 Datentabellen	 62
 Danksagung	 72
 Lebenslauf	 73

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Die akute Ischämie der unteren Extremität ist eine häufig zu beobachtende Folge embolischer oder thrombotischer Ereignisse, durch Unterbrechung des Blutflusses während oder nach gefäßchirurgischen Eingriffen oder nach Traumen. Therapeutische Versuche den Blutfluß wieder herzustellen beinhalten gefäßchirurgische Maßnahmen und die medikamentöse Thrombolyse, entweder durch systemische Heparinisierung oder lokale Katheterlyse.

Die Wiederherstellung des Blutflusses führt paradoxerweise, neben dem durch die Ischämie verursachten, zu einem zusätzlichen Zell- und Organfunktionsverlust. Dieses Phänomen wird als Reperfusionsschaden bezeichnet. Es werden vor allem Dysfunktionen von Nerven [Nukada et al. (1)] und Muskeln [Homer- Vanniasinkam et al. (2)] in zuvor ischämischen und präischämischen Stromgebieten beobachtet. Neben den lokalen Läsionen lassen sich außerdem ausgedehnte Läsionen an Lunge [Yassin et al. (3)], Darm [Fantini et al. (4)] und Niere [Wehrens et al. (5)] durch eine systemische Entzündungsreaktionen nachweisen. Trotz Wiederherstellung des Blutflusses zeigt sich eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Stromgebiet („no-reflow“). Es entsteht ein Gewebsödem das im Extremfall zum Kompartmentsyndrom mit Sensibilitäts- und Nervenausfällen sowie weiterer Gewebnekrose führen kann [Lindsay et al. (6)]. Außerdem verengt dieses Ödem die Gefäßstrombahn durch Kompression („passive Verlegung“) und verschlechtert somit die ohnehin schon gestörte Mikrozirkulation.

Die Mehrheit der Forschungsgruppen, die sich mit Ischämie- Reperfusionsschäden beschäftigen, konzentriert sich auf biochemische und molekularbiologische Grundlagen des Pathomechanismus. Für den Patienten allerdings, der unter den Folgen leidet, treten molekularbiologische Grundlagen in den Hintergrund. Für ihn sind die subjektiv zu empfindenden Folgen wie Schmerzen, verursacht durch Ödembildung und folgenden Kompressionsphänomenen, sowie Funktionseinschränkungen bzw. – verlusten von viel entscheidenderer Bedeutung.

Die Studien der Vergangenheit zu diesem Thema sind entweder in vitro- Studien oder aber in vivo- Studien, bei denen Muskelproben zu bestimmten Zeitpunkten des Versuches

entnommen wurden. Kontinuierliche Beobachtungen über die gesamte Versuchszeit sind lediglich vereinzelt beschrieben [Chervu et al. (62), Weselcouch et al. (65)].

In dieser Studie wurde ein neuer Versuchsansatz angewandt, der eine kontinuierliche Beobachtung der Folgen des Ischämie- Reperfusionsschadens ermöglicht. Außerdem stehen die im klinischen Alltag entscheidenden Folgen wie Ödembildung und Funktionseinschränkung sowie ein möglicher therapeutischer Ansatz durch Einsatz von Prostaglandin E₁ (PGE₁) im Mittelpunkt. Vor allem die vasodilatierenden Eigenschaften sowie die Hemmung der Aktivierung von Neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten und damit auch die Verminderung reaktiver Radikale geben Anlass zu der Vermutung, dass sich der Reperfusionsschaden durch die Prostaglandintherapie einschränken lässt. Valji und Bookstein konnten bereits im Tierversuch zeigen, dass durch den Einsatz von PGE₁ als Ergänzung zu tPA (tissue type plasminogen activator) in der lokalen Katheterlyse, signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden können (72). Kroger et al. konnten mit einem Patientenkollektiv von n=323 zeigen, dass PGE₁ in Kombination mit rtPA bessere Resultate in der Behandlung von arteriellen Embolien lieferte als rtPA alleine (73).

1.2 Aufgabenstellung

In der gegenwärtigen Studie haben wir die Auswirkungen von PGE_1 auf die I/R Schäden am Hinterlauf des Kaninchens, durch Messung der Ödementwicklung und der neuromuskulären Funktion in vivo untersucht. PGE_1 wurde aufgrund seiner vasodilatierenden Eigenschaften und seiner hemmenden Wirkung auf Neutrophilen- und Thrombozytenaktivierung eingesetzt. Der Pathomechanismus des I/R Schadens, v.a. das no-reflow Phänomen und die Produktion freier Sauerstoffradikale, könnte so gehemmt und der Schaden vermindert werden.

Zur Quantifizierung des Schadens wurden die Ödembildung plethysmographisch, die Reizantwort von Musculus tibialis anterior und Nervus peroneus auf einen elektrischen Stimulus in vivo gemessen, sowie die Aktivität der Creatinkinase im Serum bestimmt. Durch den Einsatz eines Plethysmographen konnte die Schwellneigung der Extremität ebenso nicht invasiv nachgewiesen werden wie die getrennt voneinander beobachtbare Reaktion von Muskel und Nerv im Rahmen des Reperfusionsschadens.

Durch die Operation einer Extremität in der Versuchsdurchführung sollte außerdem untersucht werden, ob diese Manipulation Auswirkungen auf den entstehenden Gesamtschaden hat und wie Prostaglandin die Folgen in diesem Fall beeinflusst.

Folgende Fragen sollten im Rahmen dieser in vivo Versuche geklärt werden:

- Welche Auswirkungen haben eine dreistündige Ischämie und eine nachfolgende dreistündige Reperfusion auf die Muskel- und Nervenfunktion des Kaninchenhinterlaufs?
- Läßt sich plethysmografisch eine mögliche Schwellneigung der Extremitäten zeigen und wie entwickelt sich diese Ödembildung während Ischämie und Reperfusion?
- Hat Prostaglandin E_1 einen positiven Einfluß auf die pathophysiologischen Auswirkungen des Ischämie- Reperfusionsschadens?
- Wird der Ischämie- Reperfusionsvorgang durch eine Operation der Extremität beeinflusst ?

1.3 Der Ischämie- Reperfusionsschaden

Der Ischämie- Reperfusionsschaden ist ein seit langem bekanntes Phänomen, dessen Pathophysiologie immer noch nicht gänzlich verstanden ist. Er ist charakterisiert durch die Entstehung eines interstitiellen Ödems infolge von Vasokonstriktion und erhöhter Kapillarpermeabilität, v.a. im Bereich der Venolen, sowie dem sogenannten no-reflow Phänomen [Bertuglia et al. (7)]. Dies bedingt eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes in den Arteriolen der terminalen Strombahn trotz Reperfusion. Folgende Phänomene konnten bislang nachgewiesen werden, deren genauer Zusammenhang allerdings nur teilweise gezeigt werden konnte:

Nach der Unterbrechung des Blutflusses in ein Gewebe führt vor allem die Minderversorgung mit Sauerstoff zu Zellschäden bzw. -tod. Durch den alternativ gesteigerten anaeroben Stoffwechsel werden weniger energiereiche Verbindungen wie Adenosintriphosphat gebildet. Die Laktatkonzentration im hypoxischen Gewebe steigt und beeinträchtigt die Enzymkinetik der Zellen. Die Fähigkeit der Zelle Ionengradienten über die Zellmembran aufzubauen und zu erhalten geht verloren. Folge sind Zellschwellung und -lyse. Das fehlende Aufrechterhalten von Ionengradienten spielt insbesondere beim sogenannten Calcium-Paradoxon [Tani (8)] eine Rolle, das bisher vor allem beim Reperfusionsschaden des Herzens untersucht wurde. Dabei reichert sich während der Ischämie Ca^{2+} in Muskelzellen an und führt mit beginnender Reperfusion zu einer übermäßigen Kontraktion. Der dadurch entstehende Zellschaden leitet die Apoptose der Zelle ein. Ausserdem scheint die übermässige Calciumanreicherung die physiologische Stickstoffmonoxidsynthese zu beeinflussen und somit den Gefässmuskeltonus [Motley et al. (9)].

Die Reperfusion bringt zwei zellrettende Konsequenzen mit sich: einerseits die Wiederherstellung der Energieversorgung und andererseits den Abtransport toxischer Metabolite. Der Schaden einer alleinigen Ischämiephase ist allerdings geringer als der Schaden bei anschließender Reperfusion [Parks et al. (10)]. Ursache der Schädigung unter der Reperfusion ist unter anderem eine gesteigerte Produktion reaktiver Sauerstoffradikale, bsp. Superoxid Anionen oder Hydrogen Peroxid in den noch reanimierbaren Zellverbänden, die sich um die avitalen Zellnekrosen gruppieren. Diese Gewebsanteile werden Penumbra genannt. Die Sauerstoffradikale sind instabile, sehr reaktionsfreudige Elektronendonatoren und oxidieren Lipide als Membrankomponenten, denaturieren Enzyme und schädigen Nukleinsäuren.

Außerdem steigern sie die Chemotaxis und die Aktivierung neutrophiler Granulozyten, die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Ischämie-/Reperfusionsschadens spielen. Nach Adhärenz an das Gefäßendothel, v.a. in den Venolen des ischämischen Gebietes, steigern die Granulozyten selbst die Sekretion reaktiver Sauerstoffradikale und proteolytischer Enzyme, vor allem von Elastase und leiten damit einen Circulus vitiosus ein [Carden et al. (11)]. Ausgangspunkt dieses Pathomechanismus ist eine Anreicherung von Hypoxanthin durch den Abbau von Adenosin aus den schwindenden ATP-Vorräten und des Enzyms Xanthinoxidase, das während ischämischer Phasen vermehrt aus Xanthindehydrogenase gebildet wird [Roy et al. (12)]. Erst unter erneuter Zufuhr von Sauerstoff in der Reperusionsphase baut die Xanthinoxidase Hypoxanthin ab. Dabei entstehen große Mengen freier Sauerstoffradikale. Diese Radikale entstehen auch unter physiologischen Bedingungen beim oxidativen Abbau von Sauerstoff im mitochondrialen Cytochrom-Komplex. In kleinen Mengen werden sie durch zelleigene Abwehrmechanismen wie Gluthation, der Superoxiddismutase und Chelatkomplexen wie Transferrin, Häm- und Myoglobin aufgefangen. In der Reperfusion kann die Flut an Radikalen nicht kompensiert werden. Die Radikale steigern die Neutrophilenchemotaxis sowohl direkt als auch über eine Steigerung des Arachidonsäuremetabolismus [Ernster (13)]. Außerdem werden durch sie endotheliale Adhäsionsmoleküle vermehrt ausgebildet, über die Neutrophile an den Zellen andocken und Proteasen sezernieren [Hernandez et al. (14)]. Vor allem Leukotrien B₄ und Thromboxan A₂ steigern die Chemotaxis [Gimbrone et al. (15), Spagnuolo et al. (16)] und die Degranulation [Welbourn et al. (17), Paterson et al. (18)] der Granulozyten. Thromboxan A₂ wirkt außerdem vasokonstriktorisch und vermindert so den Blutfluss im hypoxischen Gewebe [Ogletree (19)]. Weitere Mediatoren der Neutrophilenaktivierung, die während ischämischer Phasen vermehrt nachzuweisen sind, beinhalten die Komplementkaskade, den „platelet activating factor“ (PAF), Lymphokine und Fibrinogen. Die Aktivierung der Leukozyten führt zur Schädigung der Gefäßendothelzellen und dadurch zu gesteigerter Permeabilität mit Ausbildung von interstitiellen Ödemen (s. Abb. 1).

Mögliche therapeutische Maßnahmen, den Ischämie-/Reperfusionsschaden einzuschränken, beinhalten die Hemmung der Bildung freier Sauerstoffradikale, die pharmakologische Inhibition der Aktivität neutrophiler Granulozyten bzw. der Chemotaxis [Welbourn et al. (20)] und die Verminderung pathophysiologisch wichtiger Mediatoren wie bsp. Thromboxan A₂. PGE₁ könnte über diese Mechanismen die zu erwartenden Schäden mindern.

Ein weiterer Effekt, der die Regeneration im reperfundierten Gewebe beeinflusst, ist das sogenannte no-reflow Phänomen. Es handelt sich um einen mit der Dauer der Ischämie fortschreitenden Verschluss der Arteriolen und Kapillaren durch Mikrothromben und Erhöhung des Gefäßmuskeltonus, ausserdem um den zunehmenden Verschluss der Venolen durch Leukozytenadhäsion bzw. durch das interstitielle Ödem während der Reperfusion [Bulkley (21), Nanobashvili et al. (74)]. PGE_1 besitzt einen fibrinolytischen und vasodilatierenden Effekt, reduziert die Blutviskosität, erhöht den Fluss in der terminalen Blutbahn und bremst die Leukozytenadhäsion. Durch diese Eigenschaften könnte das no-reflow Phänomen unterdrückt und der Reperfusionsschaden gemindert werden.

Eine bislang kontrovers diskutierte Rolle des I/R Schadens spielt Stickstoffmonoxid (NO). Es reguliert einerseits den Gefäßmuskeltonus und wird im Rahmen einer Ischämie vermehrt gebildet. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation. NO reagiert dagegen andererseits mit Superoxiden zu Peroxynitrit, einem hochreaktiven Radikal, das den I/R Schaden forciert. NO scheint sowohl einen protektiven als auch einen pathogenen Effekt zu besitzen. So konnten Huk et al. (77) zeigen, dass die verminderte Bildung von NO während der Reperfusion mit einem größeren I/R Schaden einhergeht. Chou et al. (78) konnten zeigen, dass exogen zugeführte NO Donatoren den I/R Schaden verringern können. Chen et al. (79) zeigten, dass dadurch auch die Kontraktilität des Skelettmuskels weniger stark abnahm. Zhang et al. (80) konnten dagegen zeigen, dass die Hemmung der induzierbaren NO- Synthase (iNOS) den Reperfusionsschaden im Skelettmuskel verringert. Ursächlich scheint die Tatsache, dass von den drei Isoformen der NOS, die vor allem in Abwehrzellen vorkommende induzierbare iNOS, die mit Abstand größten Mengen NO produziert. Diese Mengen können so hoch sein, dass sie zytotoxisch wirken [Eu et al. (81), Lowenstein et al. (82)]. Qi et al. (83) konnten zeigen, dass die Expression von iNOS während der frühen Reperfusion im Skelettmuskel drastisch ansteigt. Hausladen und Stemler (84) konnten zeigen, dass NO die Zellfunktion nicht nur durch die Produktion freier Radikale sondern auch durch nichtoxidative Enzyminhibition stört. Der genaue Pathomechanismus bleibt dennoch unklar. Huk et al. (66) konnten zeigen, dass PGE_1 den I/R Schaden durch Einflüsse in den NO Stoffwechsel reduzieren könnte.

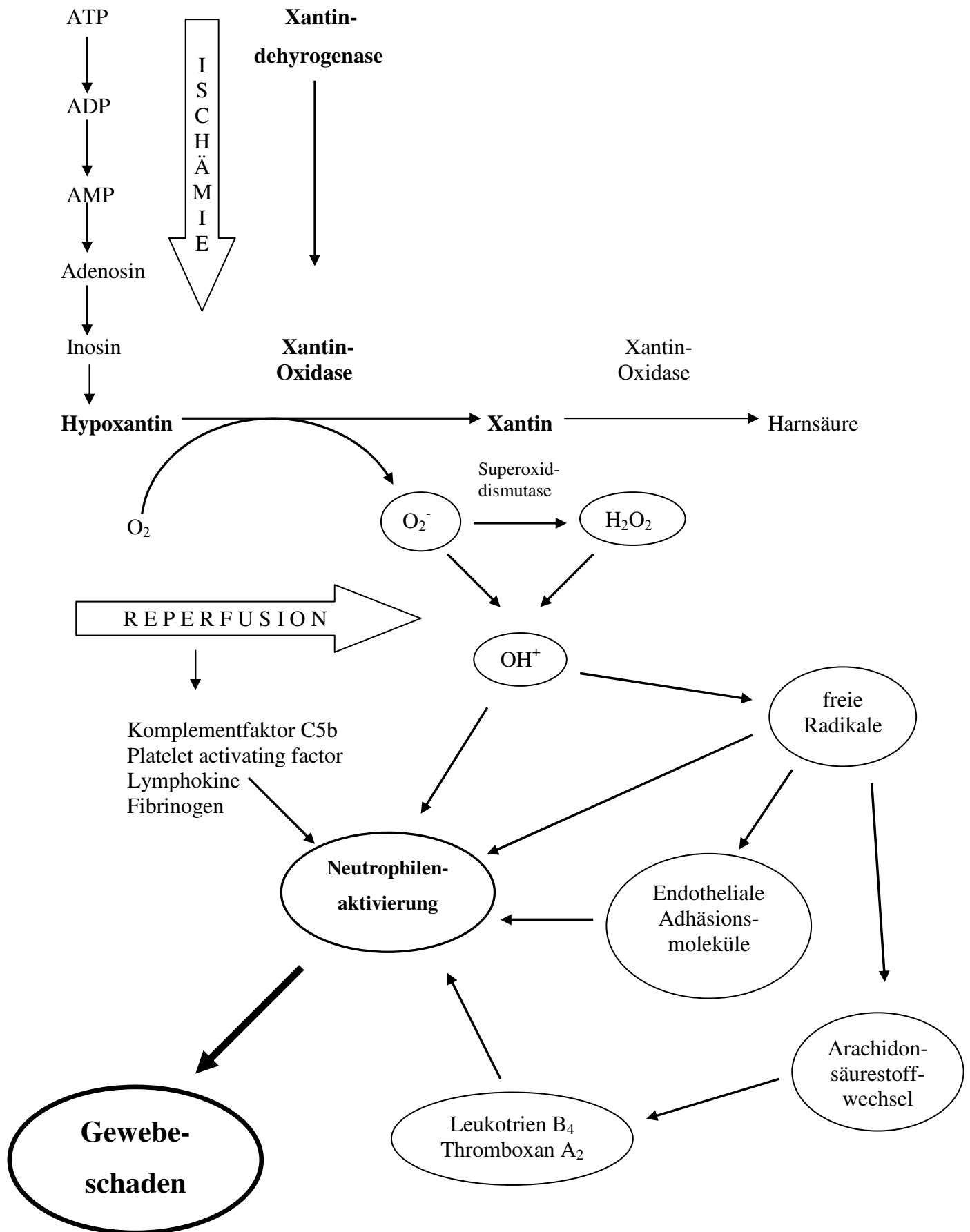


Abb. 1: Darstellung des Pathomechanismus des Ischämie- Reperfusionsschadens

1.4 Eigenschaften von Prostaglandin E₁

PGE₁ ist ein natürlich vorkommendes Eicosanoid und entstammt dem Arachidonsäurestoffwechsel. Seine Wirkungen ähneln dem chemisch ähnlichen Prostacyclin. Es besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit durch eine schnelle Inaktivierung, v.a. in der Lunge. Bei therapeutischer Verwendung wird es daher häufig intraarteriell in die betroffene Extremität injiziert. Bei der meist intravenös vorgenommenen Applikation muß PGE₁ höher dosiert werden.

Folgende Effekte konnten für Prostaglandin E₁ nachgewiesen werden:

- die Substanz besitzt einen gefäßerweiternden [Ney et al. (22)] und fibrinolytischen [Crutchley et al. (23)] Effekt. Sie hemmt negative Thrombozytenfunktionen [Emmons et al. (24)]. Dadurch wird nicht nur deren Aggregation gehemmt [Bousser et al. (25)], sondern auch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet derived growth factor) [Emmons et al. (24), Fitscha et al. (26)], Thromboxan A₂ [Kinlough et al. (27)] oder Plättchenfaktor 4 [Ney et al. (22)]
- die Aktivierung neutrophiler Granulozyten wird gehemmt. Dadurch vermindert sich die Freisetzung von Sauerstoffradikalen [Chopra et al. (28), Hecker et al. (29), Lou et al. (30), Crutchley et al. (23)]
- die Blutviskosität wird gesenkt, indem durch erhöhte Verformbarkeit der Erythrozyten die Durchströmung der terminalen Strombahn erleichtert wird
- die Proliferation und Mitoseaktivität von Gefäßwand- und glatten Muskelzellen sowie deren Produktion von Kollagen und Glykosaminoglykanen [Sinziger et al. (31)], die Synthese von Cholesterin bzw. dessen Akkumulation in glatten Muskel- und Endothelzellen [Kritz et al. (32)] wird gehemmt
- PGE₁ unterdrückt die Aktivität der LDL- Rezeptoren [Sinziger et al. (33)]
- die Stabilität der roten Blutkörperchen und der Zellstoffwechsel werden durch PGE₁ verbessert
- im Magen werden die Mukus- und Hydrogencarbonatsekretion gesteigert und die Säurebildung vermindert

Huk et al. (66) postulierten außerdem, dass PGE₁ in den I/R- Mechanismus durch Inhibition der NO Entstehung und damit der Bildung freier Radikale eingreift.

In den vorliegenden Versuchen soll PGE₁ wegen seiner gefäßerweiternden Eigenschaft und der Hemmung der Neutrophilen- und Thrombozytenaktivierung eingesetzt werden.

1.5 Klinische Anwendung von Prostaglandin E₁

PGE₁ wurde vom Bundesgesundheitsamt zur intraarteriellen und intravenösen Therapie von arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium III und IV nach Fontaine. Dabei kann PGE₁ sowohl lokal intraarteriell als auch systemisch intravenös verabreicht werden. Intraarteriell werden 10-20µg (gelöst in 50 ml NaCl 0,9% Lösung) über ein bis zwei Stunden appliziert. Bei intravenöser Gabe werden 20-40µg (gelöst in 50-250 ml NaCl 0,9% Lösung) über zwei Stunden zweimal täglich infundiert. Alternativ besteht die Möglichkeit einer dreistündigen Applikation von 60µg einmal täglich. Die Therapie erfolgt, je nach Erfolg, über drei bis vier Wochen. Creutzig et al. (75) konnten nun in einer Metaanalyse zeigen, dass PGE₁ nicht nur die Ulkushheilung und den Ischämieschmerz positiv beeinflusst, sondern dass auch die Amputationsrate nach sechs Monaten signifikant durch den Prostavaseinsatz verringert werden konnte.

PGE₁ wird außerdem zur zeitweiligen Aufrechterhaltung des Ductus Arteriosus Botalli bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern (0,01-0,1µg/kg/min) und das PGE₁- Analogon Misoprostol als Schleimhautschutz zur Behandlung des Ulcus ventriculi bzw. -duodeni eingesetzt. Außerdem wird PGE₁ bei weiteren peripheren Gefäßerkrankungen wie dem Raynaud- Syndrom oder der Thrombangiitis obliterans angewendet. Es ist Kombinationspräparat der Wahl beim medikamentös eingeleiteten Schwangerschaftsabbruch mit Mifegyne®(RU 486). Seit 1999 ist PGE₁ zur symptomatischen Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassen. Es besteht die Möglichkeit der intraurethralen Applikation mittels Pallets (MUSE, 500µg) bzw. die intrakavernöse Gabe (SKAT, 20µg) durch Punktion.

Als Nebenwirkungen werden Blutdruckabfall mit Reflextachykardie, Kopfschmerzen, Flush, Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit beschrieben. An der Applikationsstelle kann es zu lokalen Rötungen und Hitzegefühl kommen. Bei der Therapie der erektilen Dysfunktion ist vereinzelt das Auftreten von starken Penisschmerzen beschrieben. Bei Frauen führt die systemische Gabe gehäuft zu Uteruskontraktionen.

In Österreich ist PGE₁ zur chronisch ambulanten Infusionstherapie für Patienten mit Herzinsuffizienz in den Stadien III und IV, als Überbrückung bis zur Herztransplantation zugelassen, nachdem durch Stanek et al. (67,68) in Studien an Patientengruppen mit bis zu 54 Patienten ein positiver Effekt gezeigt werden konnte. Der positive Einfluß wird auf die Verringerung des pulmonalen und systemischen Gefäßwiderstandes und der Stimulation der

Angiogenese im Myokard erklärt. In Deutschland wird die Anwendung von Prostaglandin bei bestehender Herzinsuffizienz eher kritisch gesehen.

In einigen Studien wurde die nephroprotektive Wirkung von PGE₁ bei Kontrastmittelgabe für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Koch et al. (69) sowie Sketch et al. (70) konnten positive Auswirkungen einer intravenösen Prostaglandingabe (10, 20 bzw. 40ng/kg/min über 6 Stunden beginnend eine Stunde vor Kontrastmittelgabe) zeigen. Eine allgemeine Anwendung von PGE₁ zur Nephroprotektion wird allerdings diskutiert und hat sich bislang nicht durchgesetzt.

Die DMKG Studien Gruppe (71) konnte für das PGE₁ Analogon Misoprostol zeigen, dass es eine Behandlungsalternative von Multiples Sklerose assoziierter Trigeminalneuralgie ist. Die Studie umfasst 18 Patienten. Studien mit größeren Patientenkollektiven stehen aus.

2 Methodik

2.1 Versuchsmodell

An 28 Kaninchen wurde durch Abklemmung der Aorta abdominalis unterhalb der Nierenarterie (operativer Zugang über Rückverfolgung der rechten Femoralarterie) eine dreistündige Ischämie beider Hinterläufe erzeugt, gefolgt von einer ebenfalls drei Stunden andauernden Reperfusion. Die Auswirkung der Gabe von PGE₁ während Ischämie und Reperfusion, im direkten Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Therapie, sollte hinsichtlich folgender Parameter in vivo verifiziert werden:

- Aktivität der Creatinkinase im Serum als Ausdruck des Zellschadens
- Funktion der Extremität nach elektrischer Stimulation von Musculus tibialis anterior und Nervus peroneus
- Volumenzunahme der Extremität als Folge der Ödembildung.

Acht Kaninchen, die als Kontrollgruppe dienten, wurden weder einer Ischämie unterzogen noch mit PGE₁ behandelt, um die Veränderungen, die allein durch Operation und Narkose während der Versuchsdurchführung bedingt waren, zu beobachten.

Durch die Volumenmessung, sowohl am operierten (Freipräparation der Femoralarterie) rechten Hinterlauf in einer Versuchsgruppe, als auch am nicht operierten linken Hinterlauf in einer weiteren Versuchsgruppe, sollte ein Schaden durch Ischämie und Reperfusion von einem Schaden durch chirurgische Manipulation abgegrenzt werden. Außerdem wurde der Schaden unter dem Einfluß von PGE₁ quantifiziert.

2.2 Einteilung der Versuchsgruppen

Insgesamt wurden Versuche an 36 Kaninchen, die in sechs Gruppen aufgeteilt waren, durchgeführt.

Acht Tiere wurden dabei als unbehandelte Kontrolle herangezogen. Sie wurden zwar gleich den anderen Tieren operiert, wurden aber weder einer Ischämie noch einer PGE₁ Behandlung unterzogen. Durch die Volumenmessung sowohl an der operierten rechten (4 Tiere = SHAM-RL) als auch an der nicht operierten linken Extremität (ebenfalls 4 Tiere = SHAM-LL) entstanden die ersten zwei Gruppen.

Zwei weitere Gruppen, mit je sieben Kaninchen, entstanden durch die Durchführung von Ischämie und anschließender Reperfusion (I/R) von jeweils drei Stunden ohne PGE₁ Behandlung. Wie die beiden SHAM Gruppen unterschieden sich auch diese beiden durch die Volumenmessung am rechten (I/R-RL) bzw. linken (I/R-LL) Hinterlauf.

Die letzten beiden Gruppen mit ebenfalls je sieben Tieren unterschieden sich von den beiden I/R- Gruppen durch die zusätzliche Behandlung mit PGE₁ i.v. ab Minute dreißig der Ischämie bis Versuchsende.

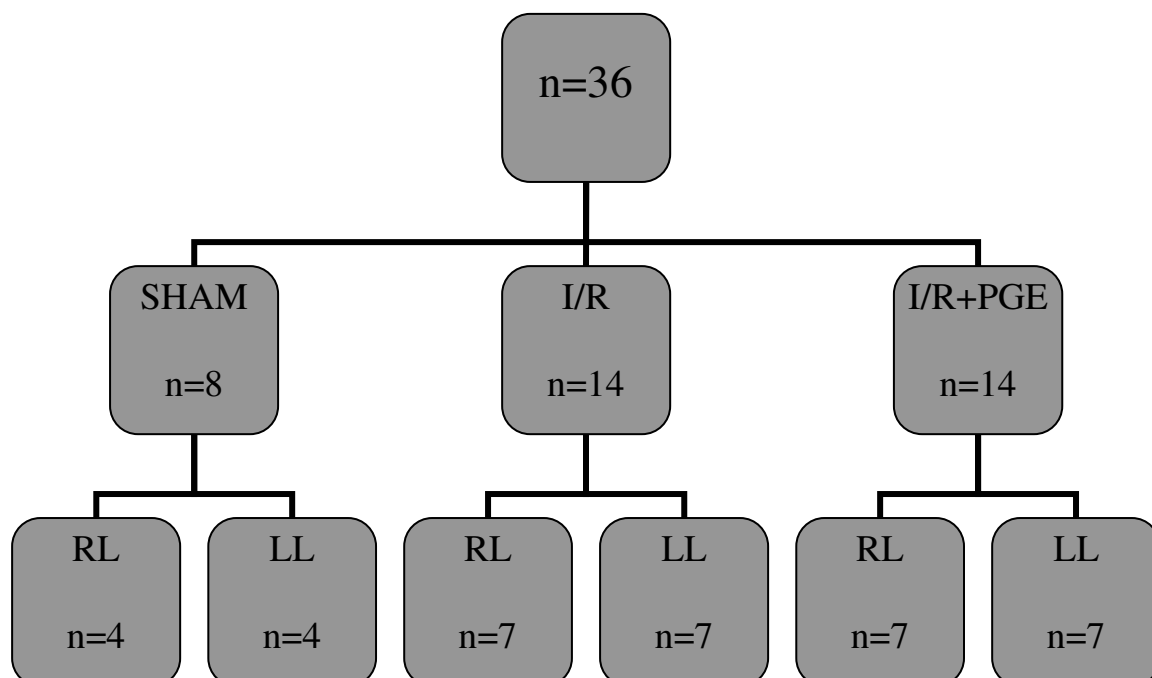


Abb. 2: Einteilung der Versuchsgruppen

SHAM= Kontrollgruppe

RL= rechter Hinterlauf

LL= linker Hinterlauf

Versuchsgruppeneinteilung**SHAM-RL**

Ohne Behandlung

SHAM-LL

Ohne Behandlung

I/R- RL

Ischämie	Reperfusion
----------	-------------

I/R-LL

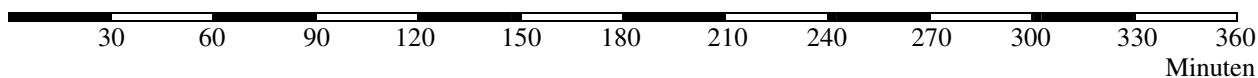
Ischämie	Reperfusion
----------	-------------

I/R+PGE₁-RL

Ischämie	Reperfusion
PGE ₁ Infusion	

I/R+PGE₁-LL

Ischämie	Reperfusion
PGE ₁ Infusion	

Abb. 3: Ischämie- Reperfusionszeiten und PGE₁ - Applikationsdauer

2.3 Versuchstiere

Die Untersuchung erfolgte an sechsunddreißig erwachsenen Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbit mit einem Gewicht zwischen 1.970 und 3.780 g (Durchschnitt 2800g). Aufzucht, Haltung und Versuchsdurchführung entsprachen den gesetzlichen Vorschriften für Tierversuche.

2.4 Allgemeine Präparation

Nach Lokalanästhesie mit Lidocain- Prilocain Salbe wurde eine Venenverweilkanüle in einer Ohrvene der Kaninchen platziert. Anschließend wurde die Allgemeinnarkose eingeleitet. Dazu wurde einmalig Propofol (8 mg/kg KG), gefolgt von einer Piritramid- (3 mg/kg KG h) und Midazolam- (2,5 mg/kg KG h) Dauerinfusion, appliziert. Die Tiere wurden nachfolgend endotracheal intubiert (3,0 mm ID) und mit einem Beatmungsgerät (AV1, Dräger Medical, Lübeck) ventiliert. Durch fehlende Muskelbewegungen und hämodynamische Antwort auf die anschließende chirurgische Präparation wurde die nötige Narkosetiefe überprüft und sichergestellt. Bei Bedarf während der Operation wurde die nötige Piritramid/ Midazolam-Menge im Bolus zugeführt. Die Beatmungsfrequenz wurde auf 30- 35 Atemzüge pro Minute bei einem Atemzugvolumen von 15-20 ml eingestellt, um einen endexpiratorischen Kohlendioxid- Partialdruck (et CO₂) der Atemluft (gemessen durch Datex Capnomac Ultima; Division of Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) von etwa 35 mmHg zu erreichen.

Nun wurden die Kaninchen an Hals (zur Präparation von Vena jugularis und Arteria carotis communis), Rücken (zum Anbringen einer Erdung zur Elektrokoagulation) und dem gesamten rechten Hinterlauf ab der Leiste (zur Freipräparation der Femoralarterie bzw. der Volumenmessung) rasiert.

Der chirurgische Teil der Präparation wurde mit dem Aufsuchen der Vena jugularis externa auf der einen und der Arteria carotis communis auf der kontralateralen Halsseite begonnen. Dazu wurde ein etwa fünf Zentimeter langer Hautschnitt in der Medianebene, etwa einen Zentimeter oberhalb der Thoraxapertur beginnend, in Richtung Kiefer durchgeführt. Blutungen wurden durch Elektrokoagulation gestillt.

Nach Platzieren einer Venenverweilkanüle in der Vena jugularis externa wurde den Tieren isotone Kochsalzlösung (0,2 ml/kg KG h) kontinuierlich zum Ausgleich eines Flüssigkeitsverlustes zugeführt. Zur Messung des Aortendruckes wurde ein 20-Gauge-Katheter über die freipräparierte Arteria carotis communis in den Aortenbogen eingeführt und an einen Statham Transducer (PD23; Gould, Cleveland, OH) angeschlossen. Der Fluß in der Arterie blieb erhalten.

Zur Freipräparation der Arteria femoralis bzw. dem anschließenden retroperitonealem Aufsuchen der Aorta abdominalis wurde ein Hautschnitt von circa sechs Zentimeter Länge knapp unterhalb des Leistenbandes und parallel zu diesem durchgeführt. Zunächst wurde ein Ultraschall-Flusskopf (1,5 RB ultrasonic flowprobe, T208; Transonic Systems Inc., Ithaca, NY) zur Blutflussmessung um die Femoralarterie gelegt. Anschließend wurde diese unter Durchtrennung des Leistenbandes nach proximal präpariert. Die Aorta abdominalis wurde stumpf bis oberhalb der Nierenarterie dargestellt, um eine mögliche renale Ischämie zu vermeiden. Das Peritoneum wurde dabei nicht eröffnet. Zur Durchführung der späteren beidseitigen Hinterlaufischämie wurde nun eine Gefäßligatur locker um die Aorta, zwischen Bifurkation und Nierenarterie, gelegt. Um die Durchblutung des Hinterlaufes über Kollateralgefäße zu unterbinden, wurden alle sichtbaren Gefäße außer der Arteria femoralis ligiert oder mittels Elektrokoagulation verschlossen.

Ein Hinterlauf wurde in einen Plethysmographen (konstruiert durch die Technische Abteilung des Institutes für Physiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) gelegt, um so die Volumenveränderungen der Extremität zwischen Kniegelenk und Pfoten während des Versuches zu messen. Der Hinterlauf befand sich in einer bewässerten Kammer. Über die Wasserverdrängung, die an der Wassersäule einer angeschlossenen Pipette abgelesen wurde, konnte die Zu- bzw. Abnahme des Extremitätenvolumens quantifiziert werden. Dabei konnten sogar beatmungsabhängige Volumenschwankungen von 1 ml genau gemessen werden.

Am nicht operierten linken Bein wurde während des Versuches die neuromuskuläre Funktion mit Hilfe eines TOF-Guard[®] (Organon Teknika bv, Boxtel, Niederlande) gemessen. Dazu wurde die Reizantwort auf die perkutane Stimulation des Nervus peroneus bzw. auf die direkte intramuskuläre Reizung des Musculus tibialis anterior mittels eines Beschleunigungssensors gemessen. Die Elektroden zur perkutanen Reizung wurden an der

Haut über dem Fibulaköpfchen angebracht, die Elektroden zur intramuskulären Stimulation zwei bis drei Zentimeter weiter distal. Der Beschleunigungsmesser wurde am äußersten Pfotenende angebracht. Vor Versuchsbeginn wurde bei jedem Tier die individuelle Reizschwelle, sowohl für direkte als auch für indirekte Stimulation des Muskels, ermittelt. Die Reizschwelle war die Stromstärke, bei der erstmals eine Beschleunigung des Vorfußes registriert werden konnte. Sie lag gewöhnlich bei 2mA für den Muskel und 7mA für den Nerv. Während des Versuchs wurden Muskel und Nerv mit der dreifachen Reizschwelle bzw. maximaler TOF-Guard[®]-Leistung (=60mA) gereizt. In der Kontrollgruppe zeigte sich, dass auch die maximale Reizstärke über die Dauer des Versuchs keine Schäden an Nerv oder Muskel verursachte. Es wurde mit einer Frequenz von einem Impuls pro Sekunde gereizt. Der Einzelimpuls dauerte 2 Millisekunden. Es wurden drei Impulse registriert und der Mittelwert gebildet.

Zur Konstanthaltung der Körpertemperatur in beiden Beinen wurden eine Wärmematte und eine Rotlichtlampe installiert. Außerdem verfügt der Plethysmograph über eine Heizung, um die Wassertemperatur zwischen 36,5°C und 37,5°C konstant zu halten. Mittels einer Pumpe konnte dafür gesorgt werden, dass das Wasser im gesamten System gleichmäßig beheizt wurde. Zur Temperaturmessung wurden Thermometer (GTH1160; Digital Thermometer, Geisinger Electronic, Deutschland) im Plethysmographen und kontralateral subkutan in Kniehöhe angebracht.

2.5 Versuchsdurchführung

Fünfzehn Minuten nach Beendigung der allgemeinen Präparation wurden die Baseline-Messungen durchgeführt. Die Kaninchen der SHAM-Gruppe wurden keiner weiteren Behandlung unterzogen. Bei den anderen 28 Tieren wurde mittels der vorgelegten Gefäßligatur eine Langzeitschämie über drei Stunden ausgelöst. Die Effektivität dieses Manövers wurde durch die Messung eines Null-Flows in der Femoralarterie bestätigt. Der Fluss im nicht operierten Bein konnte nicht direkt gemessen werden. Um trotzdem sicherzustellen, dass ein Verschluss der Aorta abdominalis zu einer totalen Ischämie in beiden Hinterläufen führt, wurden, in vier beliebig ausgewählten Versuchen, gefärbte Mikrosphären während der Ischämie der Beine in die Aorta via Arteria carotis injiziert. Nach Einschläferung dieser Tiere wurde die Muskulatur aller vier Extremitäten präpariert, um die Menge an Mikrosphären in diesen Proben mit der Methode nach Kowallik (34) zu bestimmen. Dabei wurden keinerlei Mikrosphären in den Hinterläufen gefunden, so daß eine komplette Ischämie angenommen werden konnte. Nach dreistündiger Ischämie wurde die Gefäßligatur um die Aorta gelöst, worauf sich erwartungsgemäß spontan ein Fluss in der Arteria femoralis messen ließ.

Nach dreistündiger Reperfusion wurden die Tiere durch intravenöse Injektion von 200 mg Thiopental getötet.

Wie in Kapitel 2.2 beschrieben, unterschieden sich die Versuchsgruppen einerseits durch die plethysmographische Messung an operierter (IR-RL) bzw. nicht operierter (I/R-LL) Extremität, andererseits durch die Behandlung mit PGE₁ (I/R+PGE₁-LL bzw. -RL).

Das PGE₁ (80 ng /kg KG min; Prostavasin[®], Schwarz Pharma Monheim, Deutschland) wurde in 10 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst. Die Infusion wurde 30 Minuten nach Aortenokklusion begonnen und erst bei Versuchsende gestoppt. Die Versuchstiere, die nicht medikamentös behandelt wurden, erhielten als Ausgleich die gleiche Menge einer physiologischen Kochsalzlösung infundiert. Ebenso wurden Blutverluste, die durch Probenentnahme bedingt waren, durch Kochsalzlösung ausgeglichen.

2.6 Datenerhebung

Während des Versuches wurden zu festgelegten Zeitpunkten die Temperatur in beiden Hinterläufen, die neuromuskuläre Funktion (bei der Versuchsdurchführung wurden Nerv und Muskel zuerst mit der dreifachen Reizschwelle und danach mit 60 mA, das Stromstärkemaximum des TOF- Guard[®], gereizt), der Fluss in der Femoralarterie, der Aortendruck, die Aktivität der Creatinkinase im Serum (ausgewertet durch Labor der Medizinischen Klinik der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf) und das Volumen im Plethysmographen gemessen. Die arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Creatinkinaseaktivität im Serum erfolgte zu den Zeitpunkten Baseline, 1 min Reperfusion und 180 min Reperfusion. Alle weiteren Parameter wurden zu folgenden Zeitpunkten bestimmt:

Baseline, 5 min nach Aortenokklusion (occ5), occ10, occ15, occ20, occ25, occ30, occ60, occ90, occ120, occ150, occ179, 1 min Reperfusion (rep1), rep3, rep5, rep10, rep15, rep20, rep30, rep60, rep90, rep120, rep150, rep180.

Die Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde der unpaare- T-Test mit Bonferronis Korrektur verwendet. Abweichungen zwischen den jeweiligen Gruppen wurden als statistisch signifikant erklärt bei $P < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Motorik

3.1.1 Musculus tibialis anterior

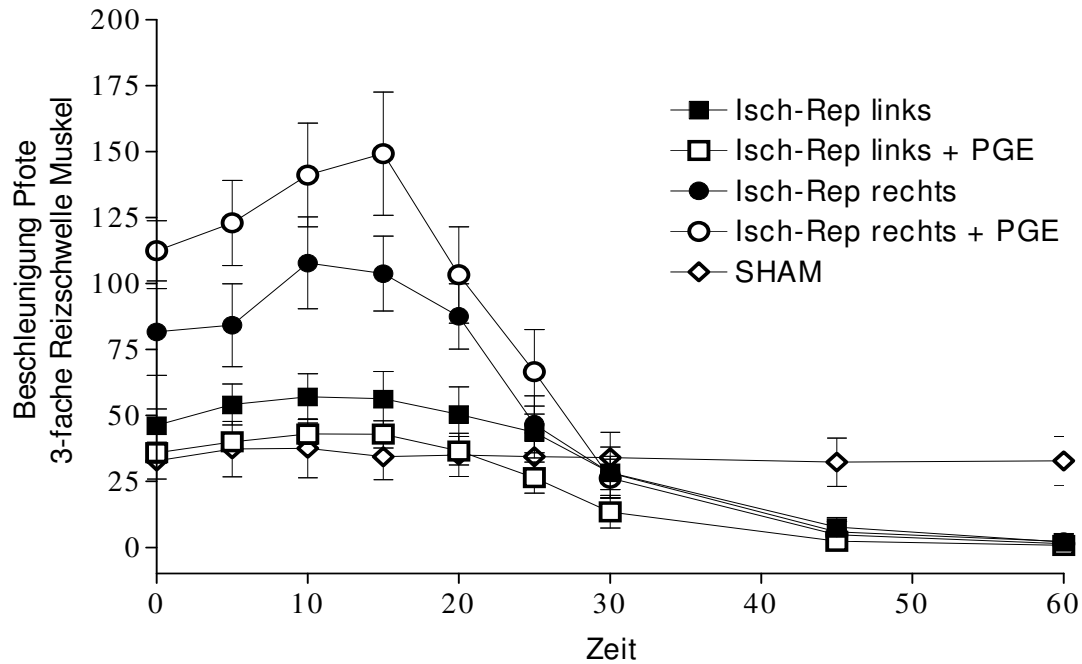


Abb. 4: Übersicht Reizantwort des M. tibialis ant. bei direkter Stimulation mit 3-facher Reizschwelle Minute 0- 60 der Ischämie

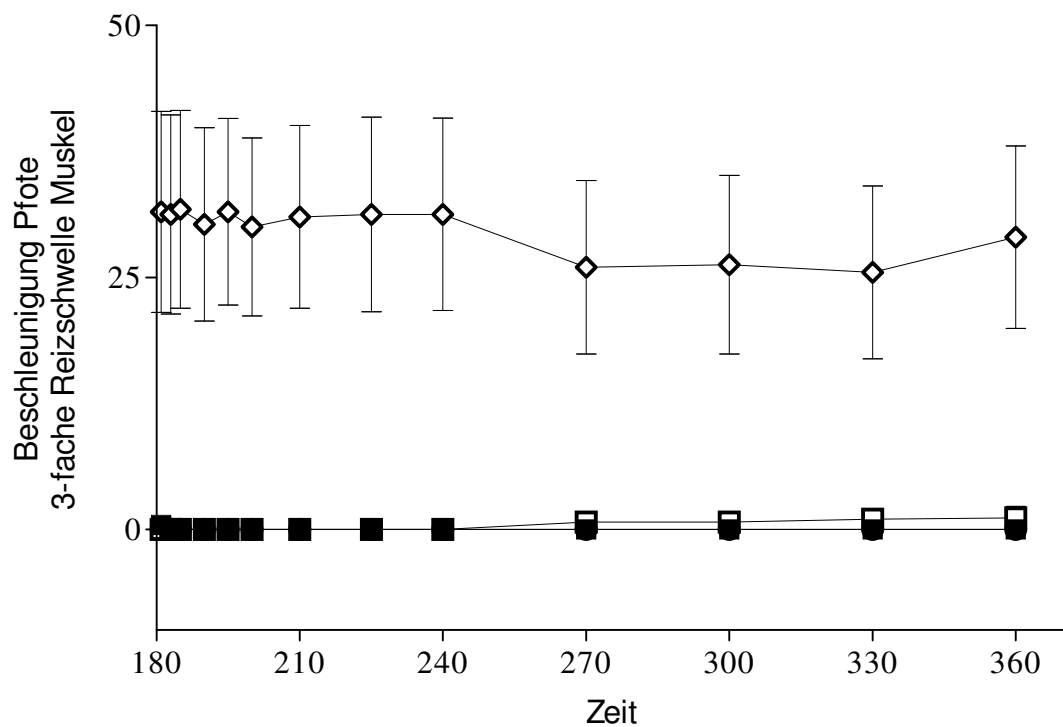


Abb. 5: Reizantwort des M. tibialis ant. bei direkter Stimulation mit 3-facher Reizstärke

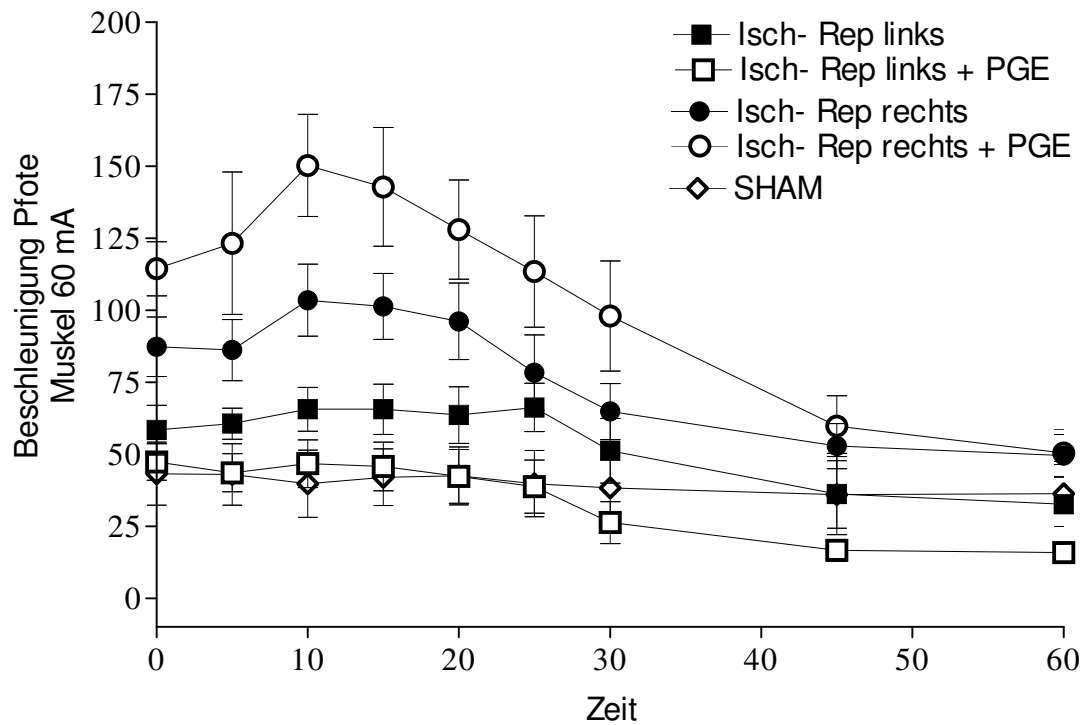


Abb. 6: Reizantwort M. tibialis ant. bei direkter Stimulation mit maximaler Reizstärke Minute 0- 60 der Ischämie

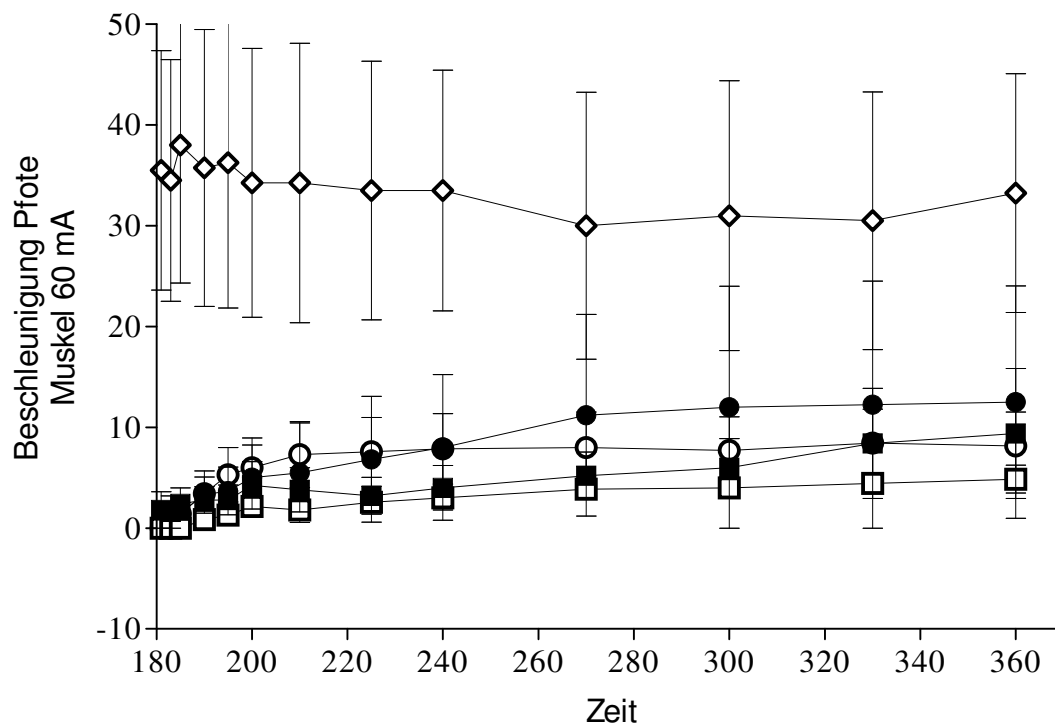


Abb. 7: Reizantwort M. tibialis ant. bei direkter Stimulation mit maximaler Reizstärke im Verlauf der Reperfusion

	SHAM	Isch-Rep li	Isch-Rep li +PGE ₁	Isch-Rep re	Isch-Rep re +PGE ₁
Baseline	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0
Occ 5	109,49±7,54	117,12±9,24	114,60±9,56	106,79±13,13	110,41±22,01
Occ 15	102,07±5,63	117,39±13,26	121,79±19,86	138,30±20,29	134,47±20,69
Occ 25	101,39±9,67	74,36±21,73	71,22±18,24	59,33±9,14	58,46±19,78
Occ 179	89,41±10,95	1,12±0,98	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Rep 180	72,81±12,94	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Tabelle 1: Beschleunigung der Pfote nach direkter elektrischer Stimulation des Musculus tibialis anterior in % des Ausgangswertes
Occ= Occlusion= Ischämie; Rep= Reperfusion

In allen Gruppen stieg die Beschleunigung der Pfote nach Stimulation des M. tibialis. ant. an, begann allerdings nach circa 15 Minuten wieder abzufallen. Dies wurde sowohl bei 3-facher Reizschwelle als auch bei Stimulation mit maximaler Reizstärke von 60mA beobachtet. Nach spätestens 45 Minuten wurde keine Reaktion mehr bei Stimulation mit dreifacher Reizschwelle registriert (s. Abb. 4, S.20). Bei Maximalreiz konnten vereinzelt Muskelantworten bis Minute 180 aufgezeichnet werden. Während der Reperfusion zeigte sich generell keine Erholung der Funktion. Lediglich bei maximaler Reizstärke ließen sich vereinzelt Reizantworten aufzeichnen (s. Abb. 7, S. 21).

3.2 Sensibilität

3.2.1 Nervus peroneus

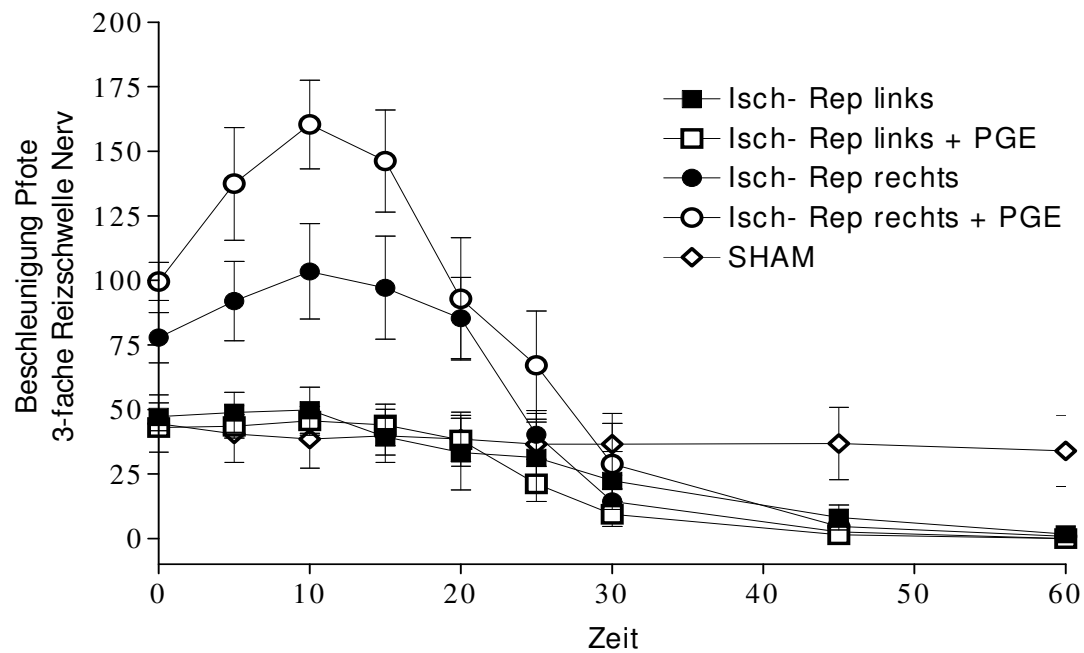


Abb. 8: Übersicht Reizantwort des M. tibialis ant. bei Stimulation des N. peroneus mit 3-facher Reizschwelle Minute 0-60 der Ischämie

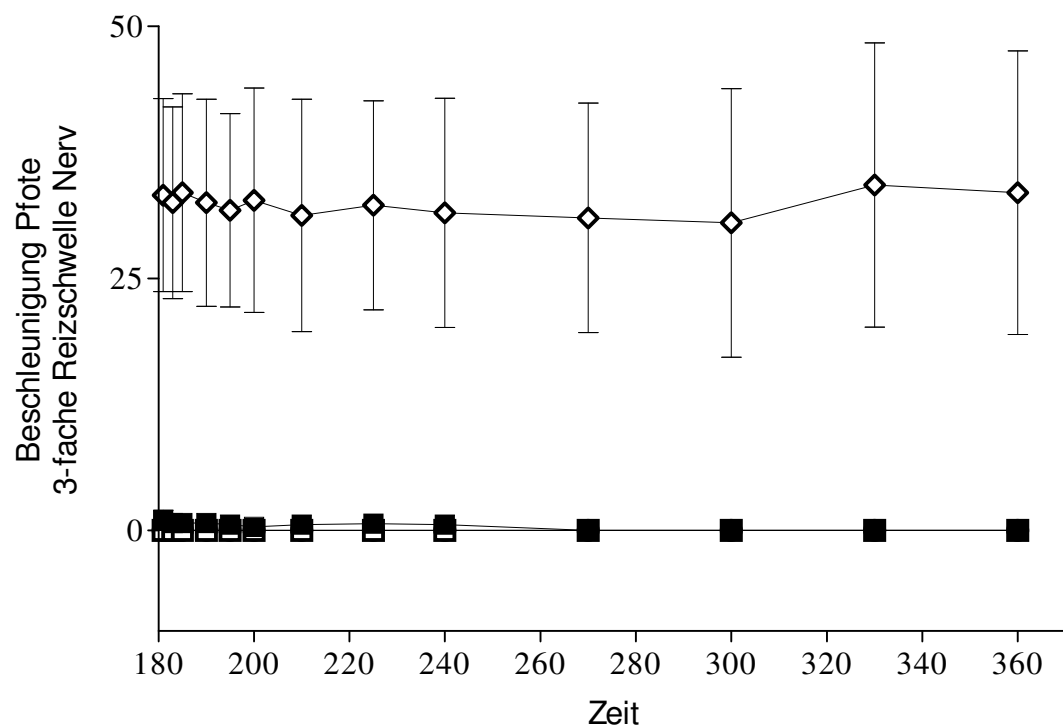


Abb. 8: Übersicht Reizantwort des M. tibialis ant. bei Stimulation des N. peroneus mit 3-facher Reizschwelle im Verlauf der Reperfusion

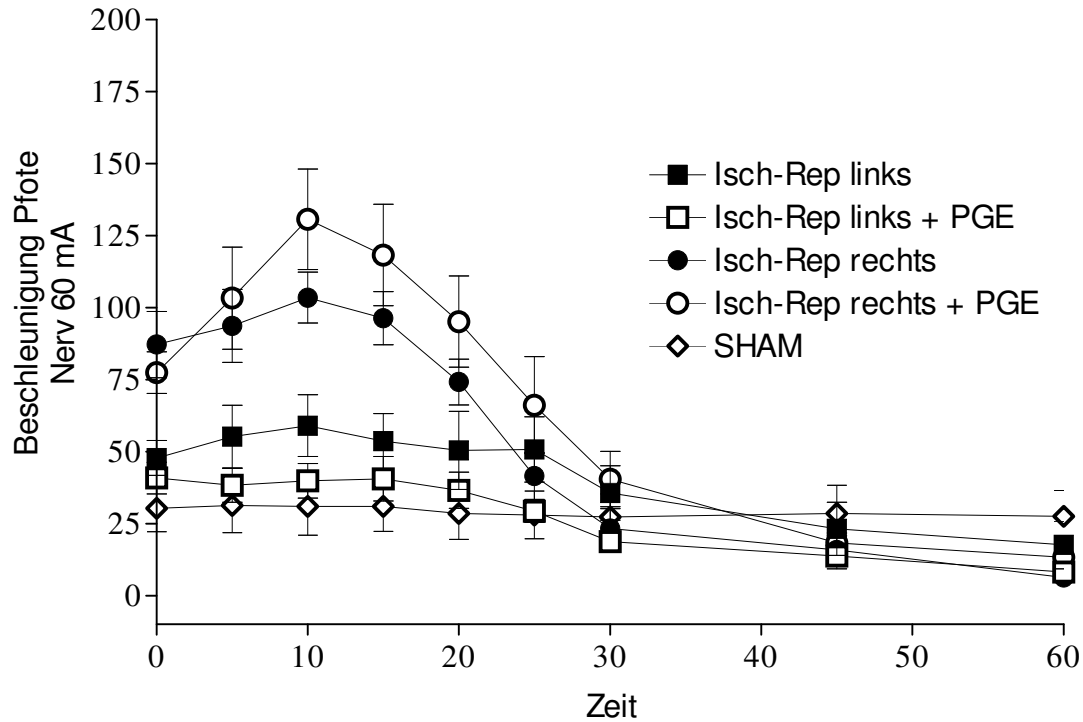


Abb. 9: Reizantwort des M. tibialis ant. bei Stimulation des N. peroneus mit maximaler Reizstärke Minute 0- 60 der Ischämie

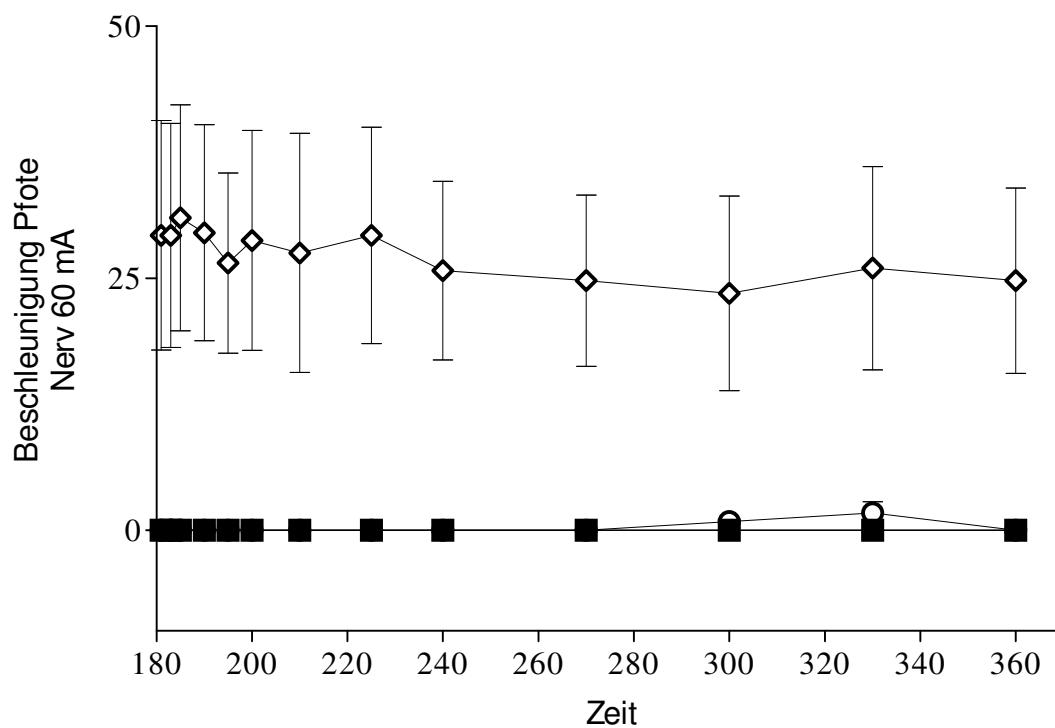


Abb. 10: Reizantwort des M. tibialis ant. bei Stimulation des Nervus peroneus mit maximaler Reizstärke im Verlauf der Reperfusion

	SHAM	Isch-Rep li	Isch-Rep li +PGE ₁	Isch-Rep re	Isch-Rep re +PGE ₁
Baseline	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0	100±0,0
Occ 5	91,09±9,49	101,15±13,05	106,02±15,16	131,76±9,71	134,24±17,79
Occ 15	88,08±14,92	81,29±16,64	90,70±21,75	111,30±13,32	146,12±12,43
Occ 25	78,59±11,95	46,66±19,65	22,69±15,94	17,54±9,77	63,02±11,14
Occ 179	71,52±12,19	3,21±8,5	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Rep 180	65,84±23,96	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

Tabelle 2: Beschleunigung der Pfote nach elektrischer Stimulation des Nervus peroneus in %
des Ausgangswertes
Occ= Occlusion= Ischämie; Rep= Reperfusion

Ähnlich wie bei der Muskelantwort bei direkter Muskelstimulation verlaufen die Kurven der Reizantwort bei Stimulation des Nervus peroneus. Auch hier folgt auf eine kurze Steigerung der Reizantwort zu Beginn der Ischämie ein rapider Abfall der Funktion bis auch auf Maximalreiz keine Antwort mehr registriert wurde (s. Abb. 9, S.24). Ebenso brachte die Reperfusion keine Erholung der Nervenfunktion. Selbst unter Maximalreiz konnten keine Reizantworten während der Reperfusion aufgezeichnet werden.

3.3 Volumen des Hinterlaufs

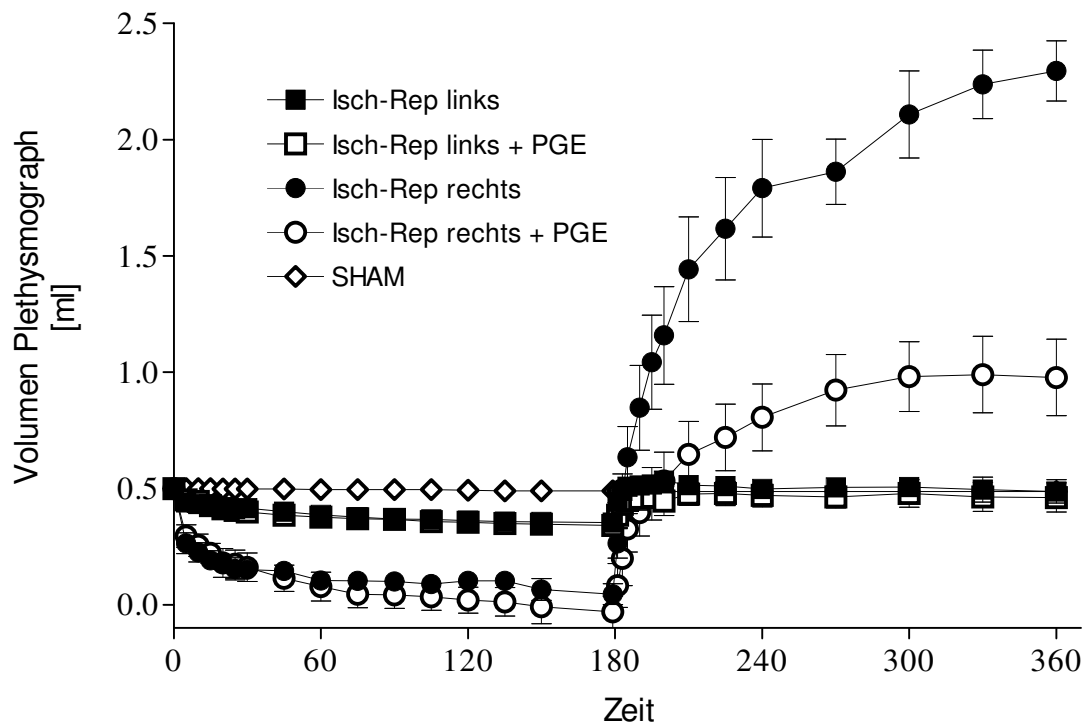


Abb. 11: Übersicht über den Verlauf des Plethysmographenvolumens entsprechend der Volumenänderung des Hinterlaufs während Ischämie und Reperfusion

	SHAM	Isch-Rep li	Isch-Rep li +PGE ₁	Isch-Rep re	Isch-Rep re +PGE ₁
Baseline	0,5±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0
Occ 179	0,49±0,01	0,35±0,08	0,34±0,11	0,04±0,01	-0,03±0,08
Rep 5	0,49±0,01	0,51±0,09	0,45±0,15	0,63±0,25	0,33±0,10
Rep 20	0,49±0,02	0,53±0,05	0,45±0,14	1,16±0,26	0,53±0,13
Rep 60	0,49±0,02	0,50±0,08	0,47±0,13	1,79±0,26	0,81±0,18
Rep 180	0,49±0,02	0,49±0,10	0,46±0,17	2,30±0,19	0,98±0,24

Tabelle 3: Volumen des Plethysmographen in ml
Occ= Occlusion= Ischämie; Rep= Reperfusion

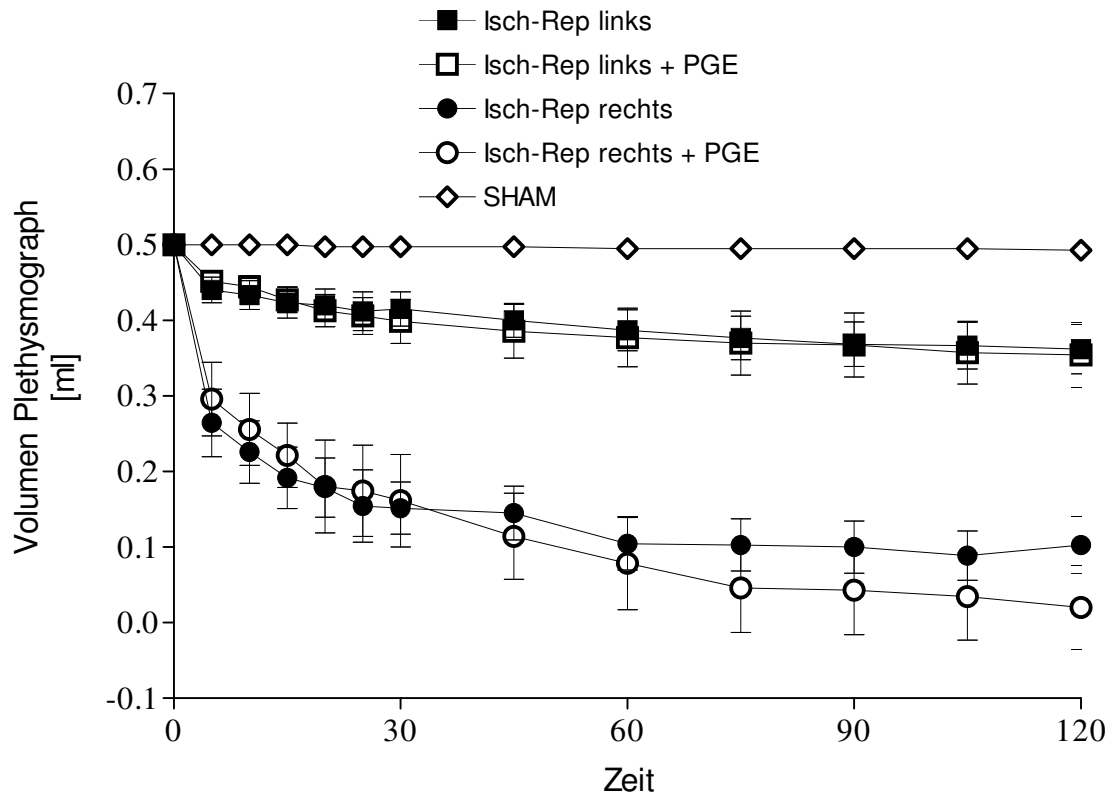


Abb. 12: Volumenänderung des Plethysmographen während Minute 0- 120 der Ischämie

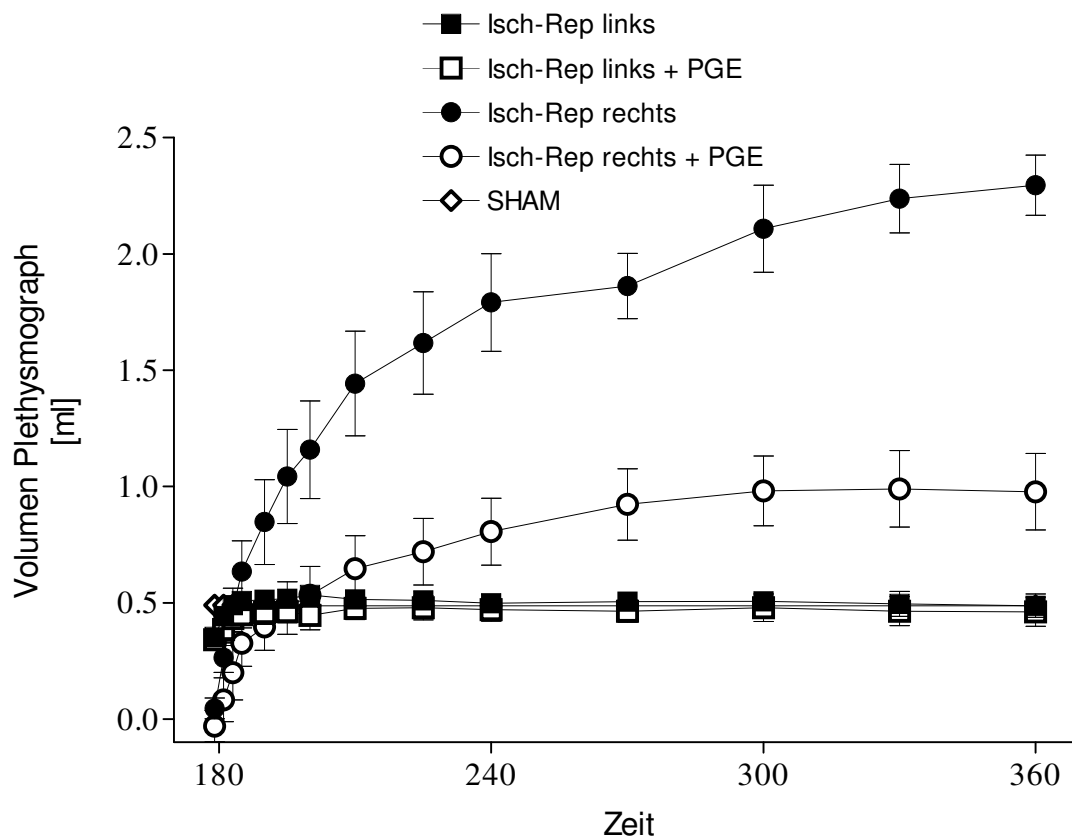


Abb. 13: Volumenveränderung des Plethysmographen während der Reperfusion

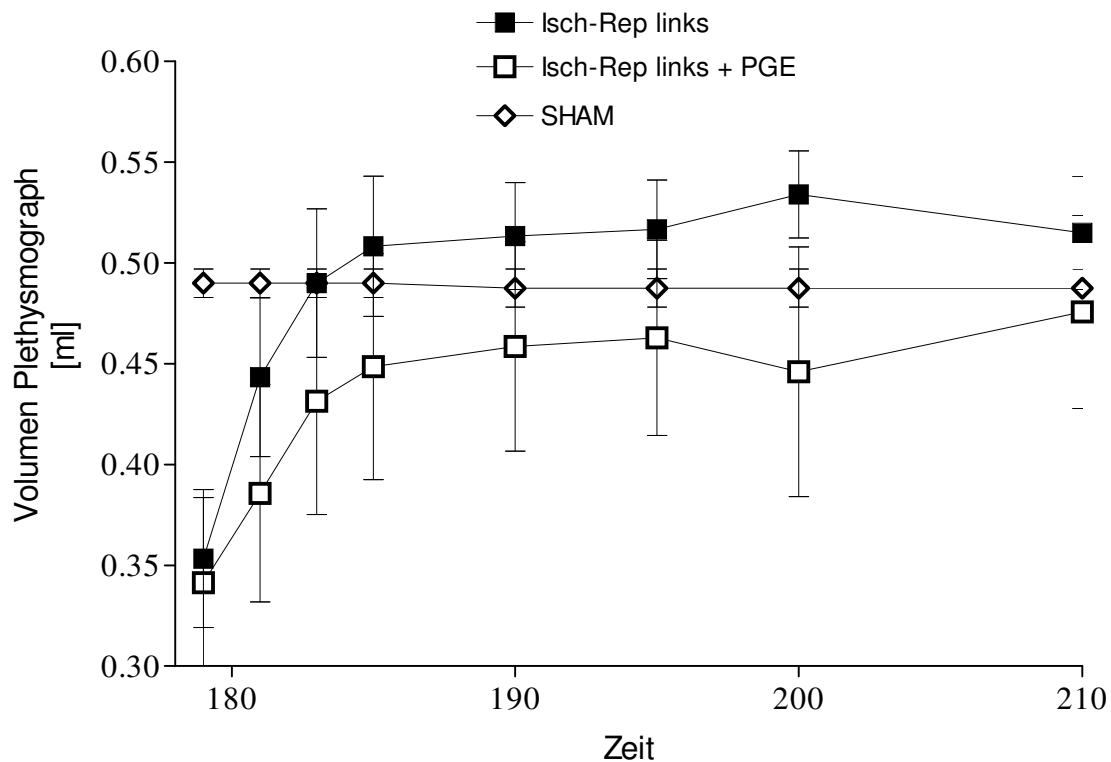


Abb. 14: Volumenänderung des nicht operierten Hinterlaufs mit bzw. ohne PGE_1 im Vergleich zur Kontrollgruppe zu Beginn der Reperfusion

Die Abbildung verdeutlicht, dass mit Beginn der Ischämie das Volumen in allen Gruppen abnimmt und nach Aufheben der Okklusion wieder ansteigt. Dabei erreicht das nicht operierte Bein sein Ausgangsvolumen. Der operierte Hinterlauf schwillt weiter auf Werte an, die über der Baselineaufzeichnung liegen. Die Gabe von PGE_1 verringerte die Ödementstehung signifikant (s. Abb.12, S. 24).

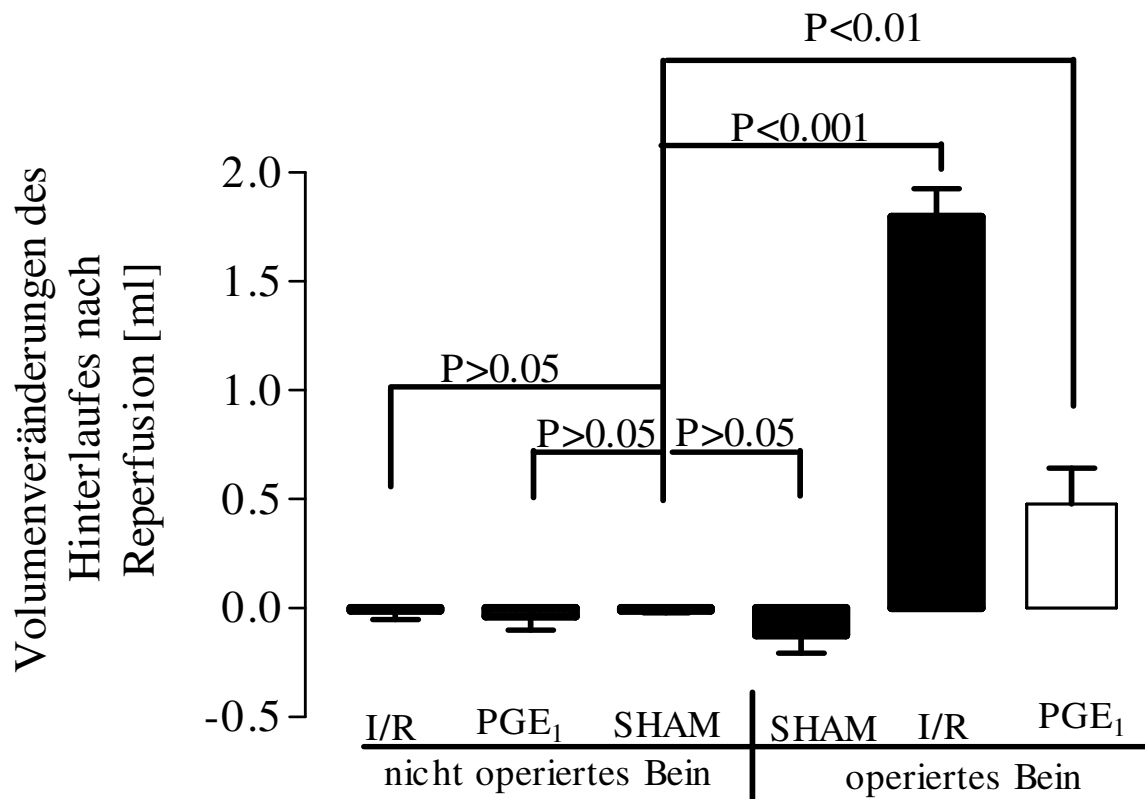


Abb. 15: Signifikante Volumenzunahme des Hinterlaufes während Ischämie und Reperfusion

Die Abbildung demonstriert die Volumenänderung nach Ende der Reperfusion im Vergleich zu den Baselinewerten und verdeutlicht, dass lediglich das operierte Bein eine Ödemneigung zeigte. Diese Ödementstehung ist in Tieren, die mit PGE₁ behandelt wurden, vermindert.

3.4 Zellschaden

3.4.1 Creatinkinaseaktivität im Serum

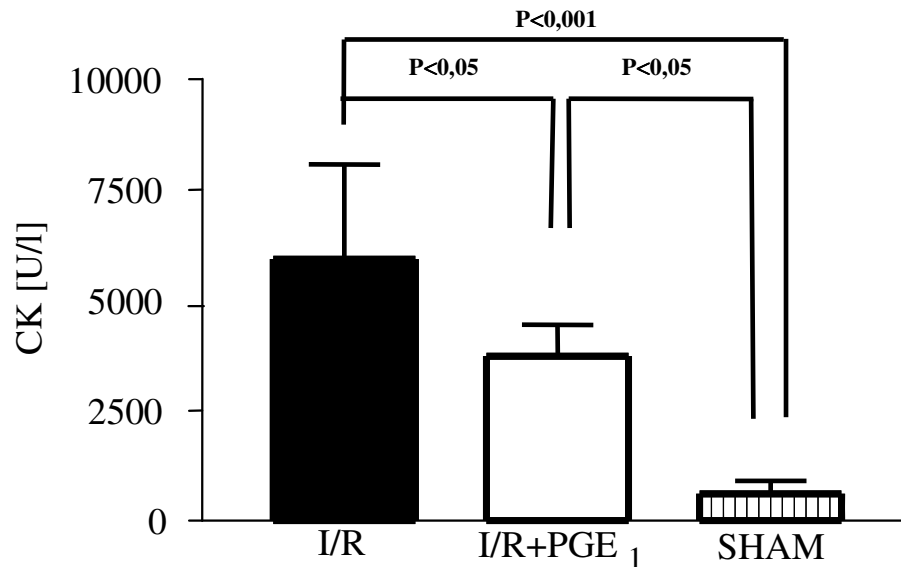


Abb. 16: Aktivität der Creatinkinase im Serum nach Ischämie und Reperfusion

Die Messung der Creatinkinaseaktivität zum Ende der Reperfusion als Marker für den entstandenen Zellschaden zeigt einen Anstieg der Creatinkinaseaktivität in allen Gruppen. In Tieren, die mit PGE₁ behandelt wurden, zeigt sich eine signifikant niedrigere Creatinkinaseaktivität.

	I/R	I/R+ PGE ₁	SHAM
Rep 360	5920,5±2145,3	3731,9±1127,6	615,7±279,4

Tabelle 4: Aktivität der Creatinkinase im Serum nach dreistündiger Reperfusion als Marker entstandenen Zellschadens

3.5 Blutfluss der Arteria femoralis

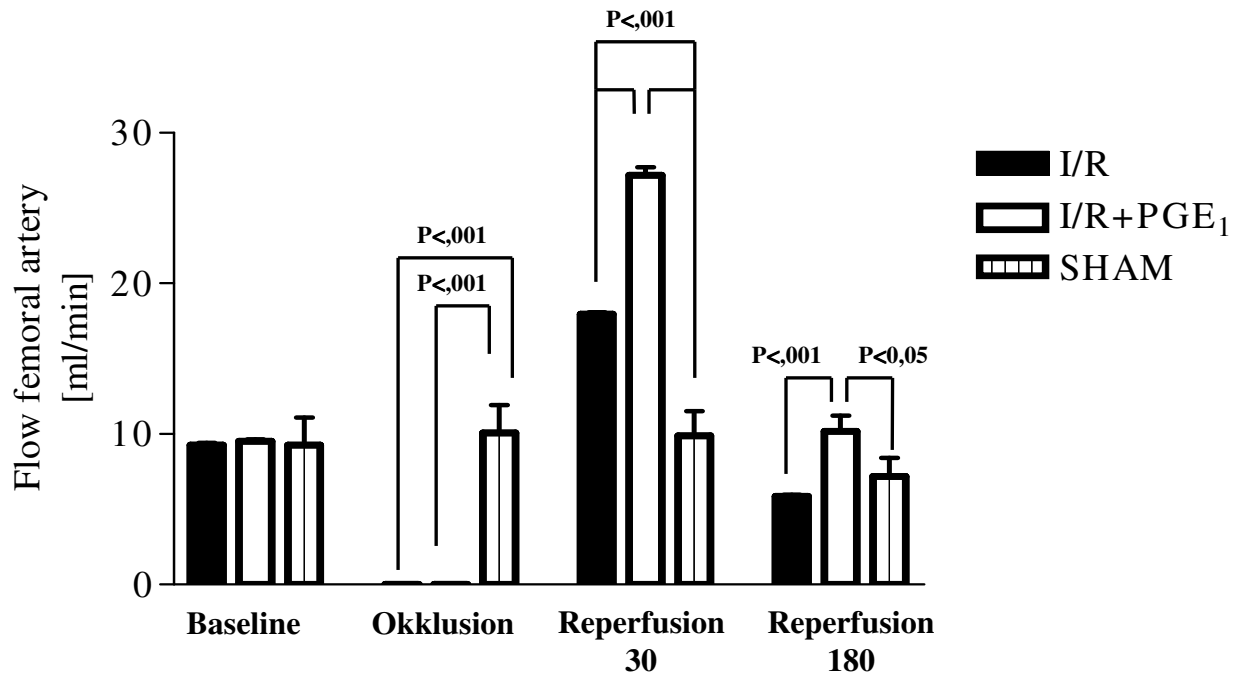


Abb. 17: Blutfluss in der Arteria femoralis bei Minute 0, 179, 210, 360

Nach Aufhebung der Okklusion konnte in allen Gruppen eine reaktive Hyperämie beobachtet werden. Diese Hyperämie konnte durch die Gabe von PGE₁ signifikant gegenüber den unbehandelten Tieren gesteigert werden. Abbildung 7 auf der folgenden Seite zeigt die Hyperämie im Verlauf.

Gegen Ende des Versuches, nach dreistündiger Reperfusion, war der Fluss in allen Gruppen geringer. Auch zu diesem Zeitpunkt zeigte die PGE₁ Gruppe einen signifikant höheren Flow in der Femoralarterie.

	SHAM	Isch-Rep li	Isch-Rep li +PGE ₁	Isch-Rep re	Isch-Rep re +PGE ₁
Baseline	9,25±3,69	9,66±2,96	9,19±3,88	8,86±2,49	9,83±1,10
Occ 179	9,87±3,25	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Rep 5	9,6±2,97	15,42±5,59	22,28±6,23	16,51±7,29	26,76±10,62
Rep 20	8,95±2,83	9,01±4,56	16,86±5,59	8,86±2,97	20,3±7,96
Rep 180	7,2±2,44	6,11±2,16	7,49±2,94	5,64±1,23	12,89±9,45

Tabelle 5: Blutfluss in der Arteria femoralis in ml/min
Occ= Occlusion= Ischämie; Rep= Reperfusion

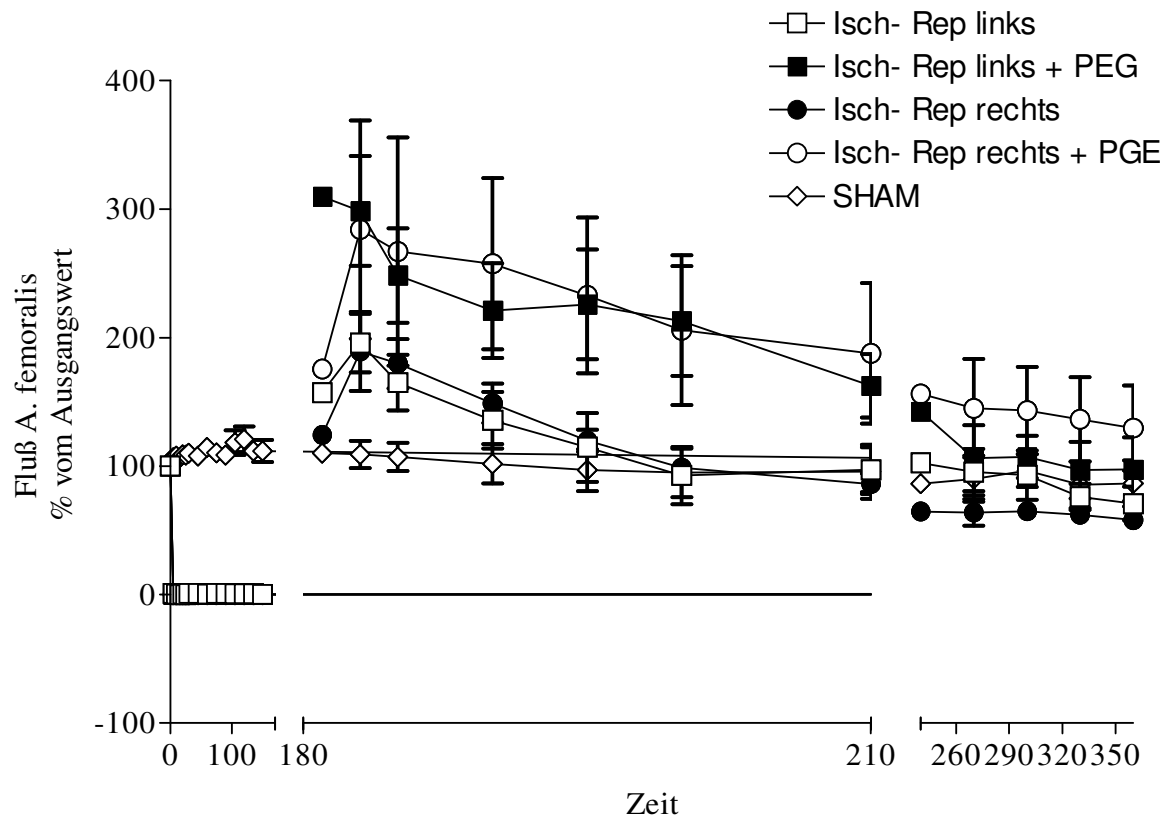


Abb. 18: Blutfluß in der Arteria femoralis nach Wiedereröffnung des Stromgebietes

Abb. 15 verdeutlicht nochmals die reaktive Hyperämie in den ersten Minuten der Reperfusion. PGE₁ führte zu einem signifikant erhöhten Blutfluss (s. Abb. 14, S. 25).

3.6 Aortendruck

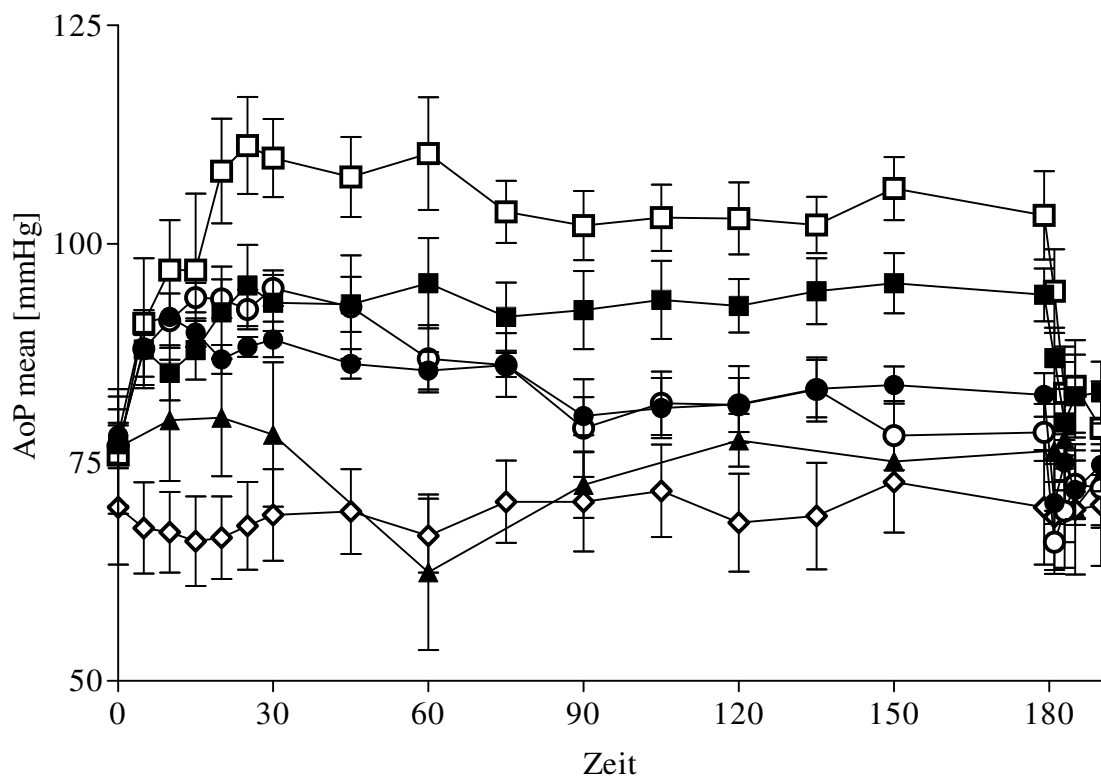


Abb. 19: Verlauf des Aortendruckes während Ischämie

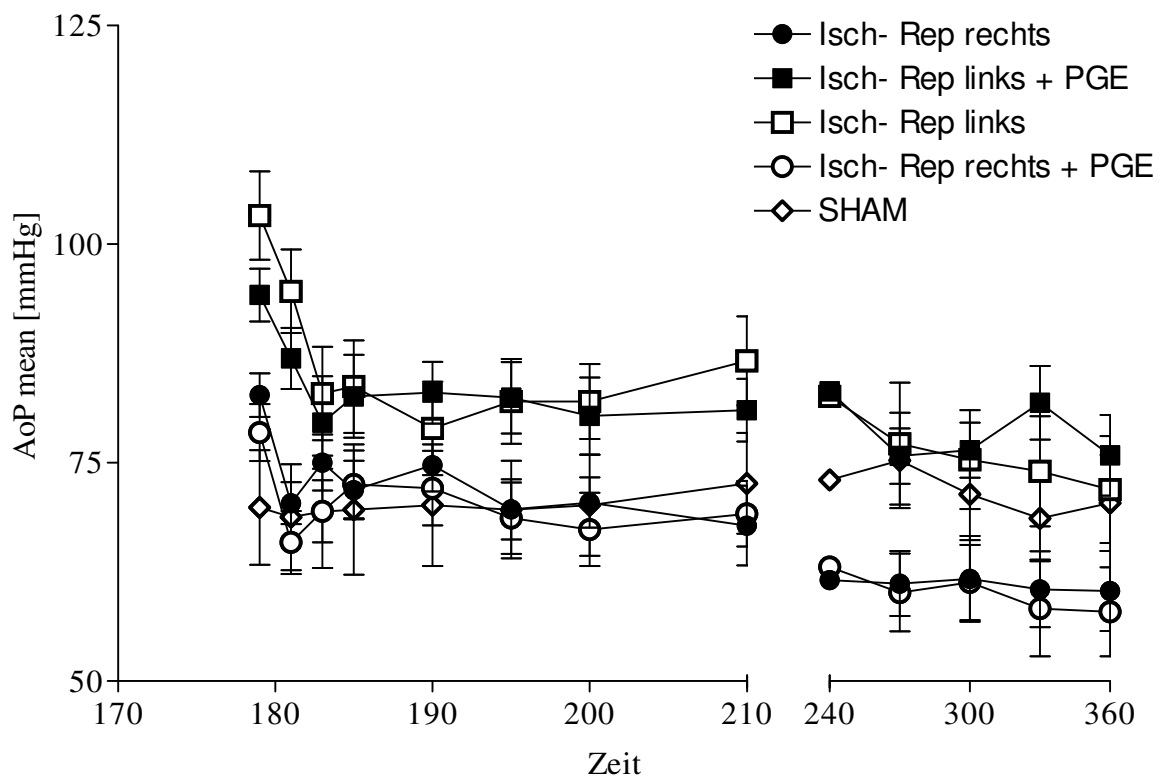


Abb. 20: Verlauf des Aortendruckes nach Wiedereröffnung des Stromgebietes

Abb. 16 zeigt den Verlauf des mittleren Aortendrucks während der Ischämie. Er stieg erwartungsgemäß mit Beginn der Okklusion in allen Gruppen an, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zeigten.

Nach Ende der Ischämie und Wiedereröffnen der Strombahn unterhalb der Aortenbifurkation stellten sich wieder die Ausgangswerte ein (s. Abbildung 5). Gegen Versuchsende fielen die Aortendrucke in allen Gruppen geringfügig ab.

	SHAM	Isch-Rep li	Isch-Rep li +PGE ₁	Isch-Rep re	Isch-Rep re +PGE ₁
Baseline	69,87±6,56	77,08±2,66	75,83±8,42	78,07±3,96	76,93±6,86
Occ 179	68,75±5,61	94,17±3,69	103,26±6,19	82,71±3,30	78,43±8,65
Rep 5	69,38±6,43	82,58±4,62	83,7±5,93	71,86±4,43	72,50±5,23
Rep 20	70,13±5,79	80,34±5,41	82,0±5,26	70,43±3,79	67,36±5,56
Rep 180	70,38±5,48	75,83±3,98	71,92±7,48	60,31±5,17	57,93±6,74

Tabelle 6: Mittlerer Aortendruck in mmHg
Occ= Occlusion= Ischämie; Rep= Reperfusion

4 Diskussion

Die entscheidende Entdeckung dieser Studie ist, dass Ödeme nach Ischämie und Reperfusion beider Hinterläufe nur in der Extremität auftreten, die einem chirurgischen Eingriff in der Leistenregion unterzogen wurde. Im Gegensatz dazu führen Ischämie und Reperfusion ohne operative Maßnahme nicht zur Schwellneigung des Beines. Das akut entstehende Ödem kann durch Infusion von PGE_1 reduziert, allerdings nicht vollkommen unterdrückt werden. PGE_1 führt zu einem gesteigerten Fluss in der Femoralarterie während der Reperfusion und zu einem verminderten Anstieg der Creatinkinase im Serum, einem geringeren Zellschaden entsprechend. Der Einfluss von PGE_1 konnte allerdings die Erholung der neuromuskulären Funktion nach Ischämie und Reperfusion nicht verbessern. Der Einsatz von PGE_1 könnte demnach gewinnbringend nach gefäßchirurgischen Eingriffen zur Vermeidung bzw. Verminderung von möglichen Komplikationen eingesetzt werden.

4.1 Ischämiemodell + Versuchsdurchführung

Variablen, die entscheidenden Einfluss auf die Infarktbildung und Funktionseinschränkung des Skelettmuskels nehmen, sind die Temperatur im ischämischen Gebiet, die Dauer der Ischämie und der Reperfusion, der Blutfluss in das ischämische Gebiet über Kollateralkreisläufe, die Ausbildung eines Kompartmentsyndroms, die Art der Anästhesie und die Flüssigkeitszufuhr während des Versuchs und der Blutfluss während der Reperfusion.

Die Temperatur im Ischämiegebiet hat entscheidenden Einfluss auf den entstehenden Schaden. Hypothermie, sowohl während der Ischämie als auch während der Reperfusion, verringert den zu beobachtenden Schaden im Skelettmuskel wie auch im peripheren Nerv signifikant [Mowlawi et al. (36), Mitsui et al. (37)]. In unseren Versuchen wurde die Temperatur wie allgemein üblich gemessen und wie in anderen Versuchsreihen mittels Wärmematte und Infrarotlampe konstant gehalten.

Auch die Anästhesie kann Einfluss auf die Entwicklung eines I/R-Schadens nehmen. Für nahezu alle Anästhetika, vor allem volatile Anästhetika und Opioide, konnte gezeigt werden, dass die Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen eingeschränkt oder fast ganz

unterdrückt wird [Glantz et al. (39), Freas et al. (40)]. Lange war nur für den Herzmuskel bewiesen, dass die Anästhesie einen protektiven Einfluss auf den Ischämie-Reperfusionsschaden hat. Addison et al. (44) haben nun nachgewiesen, dass die Anästhesie mit Opioiden über Opioidrezeptoren zu einem Preconditioning im Skelettmuskel führt.

Der Einfluss von Midazolam auf die Entstehung freier Radikale ist dagegen schwach [Petrasek et al. (35), Kang et al. (45)]. Deswegen wurden alle Experimente unter Midazolam-/Piritramid- Anästhesie durchgeführt.

Harris et al. (46) haben gezeigt, dass es erst nach einer 3-stündigen Ischämie zu einer relevanten Leukozytenadhärenz und einer erhöhten Gefäßpermeabilität während der Reperfusion kommt. In nachfolgenden Versuchen zeigten Harris et al. (47) außerdem, dass für diese Prozesse eine mindestens 2-stündige Reperfusion notwendig ist. Da PGE₁ den Schaden unter anderem durch Unterdrückung der granulozytären Radikalbildung mindern sollte, haben wir ein Modell mit 3- stündiger Ischämie und Reperfusion gewählt.

Ein weiterer Parameter, der den Reperfusionsschaden einschränkt, ist die Flüssigkeitszufuhr während des Versuchs. Frost-Amer et al. (48) konnten zeigen, dass eine Hämodilution zu einer Einschränkung des entstehenden Schadens aufgrund einer Besserung des no-reflow Phänomens führt. Die von uns zugeführte Menge physiologischer Kochsalzlösung von 0,2 ml/kg min entspricht der allgemein üblichen für I/R- Versuche.

Ein Blutfluss über Kollateralgefäße ins Ischämiegebiet würde den I/R- Schaden verringern. Deshalb wurden an einigen Tieren, wie in Kapitel 2 beschrieben, die Ischämiebedingungen mittels gefärbter Mikrosphären und der Methode nach Kowallik (34) kontrolliert. Es zeigten sich nach Abklemmung der Aorta und Legierung aller sichtbaren Gefäße keine Anzeichen für eine kollaterale Blutversorgung.

Als Parameter des Zellschadens wurde die Aktivität der Creatinkinase im Serum gemessen. Eine weitere Methode, um die Infarktgröße zu bestimmen, ist das Anfärben mittels Nitro-tetrazoliumsalz. Sie findet häufige Anwendung in Versuchen mit Herzmuskelgewebe. Cheng et al. (57) haben jedoch gezeigt, dass diese Methode bei der Infarktbestimmung im Skelettmuskel fehlerbehaftet ist. Kalaroudis et al. (58) stellten fest, dass die Aktivität der Creatinkinase im Serum ein adäquater Parameter ist, um den Skelettmuskelschaden zu verdeutlichen und zu quantifizieren.

Zwei Ischämie Modelle werden in der Literatur vornehmlich verwendet. Auf der einen Seite das von uns in dieser Versuchsanordnung verwendete, bei dem eine Ligatur der Aorta abdominalis unterhalb der Nierenarterie erfolgt und damit beide Hinterläufe erreicht wird. Ein Großteil der aufgeführten Arbeitsgruppen triggerte die Ischämien mit dieser Methode und zeigte vergleichbare Ergebnisse. Daneben existieren Modelle, bei denen mittels Blutdruckmanschette eine Ischämie der Extremität erreicht wird. Die Manschetten werden dabei im Bereich des Oberschenkels angelegt und mit Drücken oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgepumpt. Wir haben uns für das etablierte Modell mit Ligatur der Aorta abdominalis entschieden, da so beide Extremitäten einer Ischämie unterzogen werden konnten und da ein mechanisches Muskeltrauma mit resultierendem, nicht Ischämie bedingtem, CK-Anstieg ausgeschlossen wurde.

4.2 PGE₁

Die therapeutische Dosis von PGE₁ beträgt 0,1- 0,6 ng/(kg min) bei kontinuierlicher arterieller Infusion und 40µg/70 kg über zwei Stunden bei intravenöser Dauergabe. In den Versuchen dieser Studie wurde eine Dosis verwendet (80 ng/(kg min)), die deutlich über der für Menschen empfohlenen Menge liegt. Rowlands et al. (51) verwendeten eine Dosis von 70 ng/(kg min) um die Effekte von PGE₁ auf Kaninchen zu untersuchen. PGE₁ hat in höheren Konzentrationen ein breiteres Wirkspektrum. Hashimoto et al. (52) konnten am Kaninchen nachweisen, dass, bei einer Dosis von 50 ng/kg min über 20 min gegeben (= 1µg gesamt), PGE₁ vor allem zu einer Dilatation der Arteriolen im Ischämiegebiet führt. Bei einer Steigerung der Dosis auf 200 ng/kg min, ebenfalls über 20 min infundiert (= 4µg gesamt), zeigte sich auch ein Effekt auf die Leukozytenadhärenz in den Venolen mit verminderter Ödembildung. In einer früheren Arbeit haben Harkin et al. (53) bereits gezeigt, dass der Reperfusionsschaden bei verzögertem venösen Reflow größer ist als bei Wiedereröffnung des arteriellen und venösen Gefäßgebietes gleichzeitig. Wir haben eine noch höhere Dosierung angewendet, um einen möglichen positiven Effekt von PGE₁ auf den I/R- Schaden möglichst deutlich zu machen.

4.3 Plethysmographische Ödemmessung

Diverse Studien beschreiben das Auftreten von Ödemen nach Ischämie und Reperfusion. Für das so genannte „Reperfusionsoedem“ ist bekannt, dass es nach Revaskularisierung der unteren Extremität nach akuter Ischämie oder bei Patienten mit einem femoropoplitealen Bypass auftritt [Soong et al. (54)]. In experimentellen Studien über die akute Ischämie des Hinterlaufes wird die Ödementstehung ebenfalls häufig beobachtet. In den meisten dieser Studien wird das Ausmaß der Ödeme durch Bestimmung des Muskelgewichtes und einer Erstellung des feucht- trocken- Quotienten bestimmt. Da zu dieser Methode die entsprechende Muskulatur entfernt wird, lässt sich das Ödem nur zu einem Zeitpunkt des Versuchs, meist nach Ende der Reperfusion, bestimmen. Eine weitere Möglichkeit, die Entstehung eines Ödems zu quantifizieren, ist die mikroskopische Ausmessung der Interfibrearea. Dazu werden Muskelproben während des Versuchs entnommen und nach chemischer Fixation ausgewertet. Nanobashvilli et al. (55) haben mit dieser Methode vergleichbare Ergebnisse erzielt. Auch Hallstrom et al. (56) verwendeten diese Methode und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie in unseren Versuchen. Der Vorteil dieser Methodik ist, dass eine relative Zunahme der Interfibrearea im Vergleich zu einer Baselineprobe angegeben werden kann, während in unserer Versuchsanordnung lediglich eine absolute Volumenänderung in Millilitern gemessen wurde. Die Bestimmung des absoluten Hinterlaufvolumens war nicht möglich. Allerdings konnten bei mikroskopischer Auswertung nur Aussagen zu drei bestimmten Zeitpunkten, nämlich Baseline, direkt nach Ende der Ischämie und nach Reperfusion gemacht werden. Außerdem ist dies aufgrund der Probenentnahme eine invasive Methode. Durch die Verwendung eines Plethysmographen waren wir in der Lage, ohne Probenentnahme einen kontinuierlichen Verlauf des Hinterlaufvolumens während des gesamten Versuchs aufzuzeichnen.

Die plethysmographische Messung der Volumenänderung konnte zwar beatmungssynchrone Volumenschwankungen des Hinterlaufes von 1 ml nachweisen, die Messung der relativen Volumenzunahme war aber nicht möglich, da das Baselinevolumen nicht bestimmt werden konnte. Außerdem konnten wir ein Ödem, das allein durch Ischämie- Reperfusion entstanden ist, nicht zeigen. Lediglich die Extremität, die chirurgisch manipuliert wurde, schwell während der Reperfusion an. Eine mögliche Erklärung wäre ein Blutfluss über Kollateralgefäße, da im operativ nicht manipulierten Bein keine Legierung von oberflächlichen Gefäßen stattfand. Dies wurde allerdings durch den Einsatz von gefärbten Mikrosphären ausgeschlossen. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Messung mittels Plethysmograph zwar

ausreicht, um das durch chirurgische Manipulation auftretende Ödem nachzuweisen, sie aber nicht sensitiv genug ist den alleinigen I/R Schaden zeigen zu können. Diese Alternative würde gleichzeitig bedeuten, dass eine chirurgische Intervention durch die Zerstörung von Blut- und Lymphgefäßen zu einer erheblichen Steigerung des Gewebsödems führt. Allerdings zeigte die operierte Kontrollgruppe keine Schwellneigung. Dies deutet darauf hin, dass eine Operation den I/R- Schaden potenziert ohne ihn in dieser Versuchsanordnung alleinig zu triggern.

4.4 Messung der neuromuskulären Funktion

Als Parameter für die neuromuskuläre Funktion des Hinterlaufes haben wir die Beschleunigung der Zehen nach elektrischer Stimulation des Nervus peroneus bzw. des Musculus tibialis anterior gemessen. Durch diese Methode konnten wir beobachten, dass mit dem Beginn der Ischämie die Beschleunigung zunahm. Nach 20 bis 30 Minuten nahm sie wieder ab und war nach 60 Minuten vollkommen verschwunden. Eine Erholung während der Reperfusion zeigte sich nicht. Chervu et al. (62) zeigten bei gleichem Versuchsaufbau nach 3-stündiger Reperfusion eine nervale Reizantwort von 1,6% des Ausgangswertes bzw. muskuläre Reaktion auf elektrische Stimulation von 28,6% der Baselinemessung. Fast alle Studien, die die Funktion einer Extremität während Ischämie und Reperfusion untersuchen, messen die kontraktile Funktion lediglich während der Reperfusion, in dem Muskelansätze freipräpariert werden. Durch unseren Versuchsaufbau konnten wir die neuromuskuläre Funktion des Hinterlaufes während Ischämie und Reperfusion in vivo und ohne invasive Methode verfolgen. Warum die Beschleunigung mit dem Beginn der Ischämie ansteigt, bleibt unklar. Dieses Phänomen wurde bisher auch von Weselcouch et al. (65) beschrieben. Diese Arbeitsgruppe verwendete denselben Versuchsaufbau. Eine Diskussion des Phänomens fand sich in dieser Veröffentlichung allerdings nicht. Es gibt Hinweise, dass eine Stimulation des zentralen sympathischen Nervensystems einen Anstieg der Skelettmuskelkontraktionskraft bewirkt [Oredsson et al. (63)]. Weder während noch nach der 180- minütigen Reperfusion konnten wir eine Erholung der neuromuskulären Funktion aufzeichnen. Es ist möglich, dass unsere Ischämiedauer dafür zu lang gewählt wurde oder aber die Reperfusionsphase zu kurz war, um eine Erholung der Funktion nachzuweisen. Dabei fand sich kein Unterschied zwischen operiertem und nicht operiertem Bein. Auch die Gabe von PGE₁ konnte die neuromuskuläre Funktion nicht steigern, obwohl es dennoch zu einem verminderten Zellschaden führte. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen und der Unterschied

zwischen Schaden und Funktion könnte das sogenannte „stunning“ sein. Dabei handelt es sich um vitales Gewebe, das seine Funktion nach der Ischämie noch nicht wiedererlangt hat. Dieses Phänomen wurde bislang vor allem am Herzmuskel beschrieben. Eine weitere mögliche Erklärung wäre die forcierte Hyperämie. Ikebe et al. (49) haben nachgewiesen, dass eine forcierte Hyperämie während der Reperfusion zu einer verminderten Skelettmuskelkontraktion führt. Dies wurde durch Unal et al. (50) bestätigt. Allerdings haben diese Arbeitsgruppen die Skelettmuskelfunktion 24 Stunden nach Ende der Reperfusion gemessen.

4.5 Pathomechanismus der Ödementstehung

Einige Studien befassen sich mit dem Einfluss neutrophiler Granulozyten und freier Sauerstoffradikale auf Reperfusion nach akuter Ischämie des Hinterlaufes. Die meisten dieser Studien sind in vitro Studien. Sie zeigen deutlich, dass sowohl die Neutrophilen als auch die Radikale verantwortlich für Zellschäden und Schwellneigung sind [Homer- Vanniasinkam et al. (59), Crinnion et al. (60), (61)]. Unsere Daten zeigen, dass die Infusion des Eicosanoids PGE_1 die Ödeme im Kaninchen auch in vivo reduziert. Für PGE_1 ist bekannt, dass es die Aktivierung der Granulozyten und damit auch die Freisetzung freier Sauerstoffradikale hemmt [Crinnion et al. (61)]. Dem gemäß belegen unsere Ergebnisse, dass die Ödementstehung nach I/R und chirurgischer Intervention in der Leiste granulozytenvermittelt sein könnte. Da wir das Auftreten eines Ödems nicht vollständig unterbinden konnten, ist es wahrscheinlich, dass dieser Weg nur ein Teil eines komplexeren Mechanismus ist. Dies zu untersuchen bedarf einer biochemischen bzw. molekularbiologischen Untersuchung, die nicht Teil dieser Versuchsreihe war. Die molekularbiologischen Pathomechanismen wurden zuletzt durch Huk et al. (s.u.) vorangetrieben. Aufgrund der signifikant größeren Volumenzunahme nach Operation in unserer Untersuchung, muss differentialdiagnostisch an die Reduktion von Lymphabflußwegen und folglichem Lymphödem gedacht werden. Da die operierte Kontrollgruppe allerdings keine eindeutige Volumenzunahme erkennen lies, kann dies nur einen geringen Anteil an der Ödementstehung haben.

Huk et al. (66) haben ebenfalls den Einfluss von Prostaglandin E_1 auf den Reperfusionsschaden untersucht. Auch diese Arbeitsgruppe konnte eine Reduktion des I/R-Schadens unter Einfluss von PGE_1 nachweisen. Eine komplette Unterdrückung der Ödembildung konnten auch sie nicht zeigen. Der Versuchsaufbau entsprach dem von Nanobashvilli et al. (55, s.o.).

Zusätzlich wurden Stickstoffmonoxid und dessen Radikale in vivo gemessen, um den Pathomechanismus genauer zu erklären. Im Gegensatz zu unseren Versuchen verwendeten Huk et al. lediglich eine PGE₁ Gesamtdosis von 1µg/ kg min. Wie Hashimoto zeigte, kann dadurch nur der Pathomechanismus im Bereich der Arteriolen beeinflusst werden. Wir haben eine 24-fach höhere Gesamtdosis verwendet. Huk et al. setzten außerdem unter anderem Fentanyl im Rahmen der Narkose ein. Wie oben beschrieben ist für Opioide nachgewiesen, dass sie im Skelettmuskel über das sogenannte Preconditioning zu einer Verminderung des Schadens führen kann. Die Entwicklung eines Ödems wurde durch Mikroskopie von drei Muskelproben zu drei Zeitpunkten und Ausmessung der Interfibrearea ausgewertet. Eine kontinuierliche Volumen- bzw. Ödemmessung war nicht möglich. Außerdem unterschied sich der Mechanismus zur Einleitung der Ischämie. Huk et al. verwendeten ein Tourniquet Modell, bei dem der Blutfluss in der Arteria femoralis mittels Gefäßklemme unterbunden wurde. Ein Kollateralkreislauf wurde durch eine Gummiligatur, die um den gesamten Hinterlauf fest zugezogen wurde, unterdrückt. Ohara et al. (64) haben am Kaninchen gezeigt, dass ein Tourniquetmodell alleine eine Funktionseinschränkung des Muskels von bis zu 22% vom Ausgangswert verursachen kann.

Im Gegensatz zu der Arbeitsgruppe um Huk konnten wir neben der kontinuierlichen Beobachtung der Ödementwicklung im gleichen Versuch die Muskel- und Nervenfunktion unter Ischämie- und Reperfusionsbedingungen kontinuierlich aufzeichnen.

4.6 Weiterführende Untersuchungen

Wir haben mit diesen Versuchen ein Modell eingeführt, mit dem sich der Ischämie-Reperfusionsschaden und dessen pathophysiologische Auswirkungen kontinuierlich über die gesamte Zeit von Ischämie und Reperfusion verfolgen lässt. Invasive Probeentnahmen entfallen. Außerdem konnten wir zeigen, dass eine operative Manipulation den I/R- Schaden vergrößert und dieser durch PGE₁ vermindert werden kann. Dadurch lies sich insbesondere zeigen, dass eine operative Manipulation bzw. ein invasives Vorgehen einen wesentlich größeren Stellenwert hinsichtlich des zu erwartenden Schadens zu haben scheint, als dies in bisherigen Studien, vor allem denen mit invasiver Diagnostik, dargestellt werden konnte. Dies unterstreicht nochmals die Wichtigkeit eines nicht invasiven Versuchsaufbaus.

Die Versuche zeigen, dass PGE₁ eine mögliche Therapie zur Reduktion von Komplikationen nach Gefäßchirurgischen Eingriffen im klinischen Alltag sein kann. Die Verringerung des I/R Schadens bei operativem Eingriff bzw. Trauma durch PGE₁ legt nahe, dass PGE₁

Therapieoption bei Extremitätenverletzung mit Gefäßrekonstruktion sein könnte. Slodicka et al. (76) haben an einem Patientenkollektiv von n=25 zeigen können, dass der Einsatz von PGE₁ nach Replantation und Mikrogefäßrekonstruktion positiven Einfluss auf die Wundheilung hat.

Mit den Ergebnissen dieser Studie als Grundlage könnten Versuche zur Klärung weiterer Fragen angeschlossen werden. So wäre eine Untersuchung der Korrelation zwischen Größe des operativen Eingriffs in der Leiste und dem entstehenden Schaden sinnvoll. Weiterhin stellt sich die Frage ob eine Erholung der Muskel- und Nervenfunktion nach längerer Reperfusion nachzuweisen und so ein mögliches Stunning des Skelettmuskels zu zeigen ist. Die aktuell verwendete PGE₁ Dosis war, wie oben erklärt, relativ hoch. Weiterführende Versuche könnten bei gleichem Versuchsaufbau niedrigere PGE₁ Dosen und deren therapeutische Effekte untersuchen. Eine weiterführende Untersuchung und Klärung des Pathomechanismus des Ischämie- Reperfusionsschadens muss durch molekularbiologische Diagnostik erfolgen.

5 Zusammenfassung

Die Ischämie der unteren Extremität ist in der Regel eine Folge embolischer oder thrombotischer Ereignisse nach gefäßchirurgischen Eingriffen oder Traumen. Therapeutische Versuche beinhalten die chirurgische Thrombektomie bzw. die medikamentöse Thrombolyse. Folgen dieser Ischämie und anschließender Reperfusion sind lokale Schäden an Muskel und Nerven sowie Schäden an entfernten Organen wie Lunge, Niere und Darm.

Unsere Hypothese war, dass die Behandlung mit PGE₁ den Ischämie- Reperfusionsschaden vermindert, da es aufgrund seiner Eigenschaften entscheidend in den Pathomechanismus eingreift.

In dieser Studie wurde ein Versuchsmodell gewählt das der klinischen Situation der akuten Ischämie der unteren Extremität möglichst ähnelt und das ermöglicht, die lokalen Schäden wie Funktionseinschränkung von Muskeln und Nerven sowie die Ödementstehung kontinuierlich und ohne Invasivität zu beobachten und zu messen. Hierzu wurde durch eine Gefäßligatur um die Aorta abdominalis eine reversible Ischämie beider Beine ausgelöst.

36 Kaninchen wurden im Rahmen der Untersuchung behandelt, 14 von ihnen mit PGE₁. Die Gruppen unterschieden sich außerdem durch die plethysmographische Messung der Beinvolumenänderung entweder am operierten bzw. am nicht eröffneten Bein.

Während der sechsstündigen Versuche, davon drei Stunden Ischämie und drei Stunden Reperfusion, wurden zu festgelegten Zeitpunkten folgende Parameter gemessen:

- plethysmographisch die Änderung des Beinvolumens gegenüber der Baselinemessung
- die Funktion des Nervus peroneus und des Musculus tibialis anterior durch elektrische perkutane Stimulation des Nerven in Höhe des Fibulaköpfchens bzw. der direkten intramuskulären Stimulation mit gleichzeitiger Messung der Reizantwort in Form der Beschleunigung des Vorfußes
- der Blutfluss in der Arteria femoralis mittels eines Ultraschallflussskopfes
- die Aktivität der Creatinkinase im venösen Blut
- der mittlere Aortendruck
- die Temperatur beider Beine.

Im Einzelnen fanden sich folgende Ergebnisse:

- der Verschluss der Aorta unterhalb der Nierenarterie ging mit einem Anstieg des mittleren Aortendruckes und einer Abnahme des Volumens der hinteren Extremität in allen Gruppen einher
- PGE₁ hatte keinen Einfluss auf den mittleren Aortendruck
- **mit Beginn der Ischämie nahm die Beschleunigung des Vorfußes sowohl durch direkte muskuläre Reizung als auch durch indirekte Reizung zu, um nach circa 20 Minuten abzunehmen. Nach spätestens 60 Minuten war keine Reizantwort mehr zu messen. Die Funktion erholte sich während der Reperfusion in keiner der Gruppen. PGE₁ beeinflusste die neuromuskuläre Funktion nicht**
- zu Beginn der Reperfusion konnten wir eine reaktive Hyperämie in allen Gruppen beobachten die durch die Behandlung mit PGE₁ noch gesteigert wurde
- gegen Ende des Versuches war der Fluss in der Femoralarterie in den PGE₁ Gruppen durchschnittlich höher
- **während der Reperfusion stieg das Volumen des Hinterlaufes wieder an. Eine Erhöhung des Volumens im Vergleich zu anderen Gruppen war bei Tieren zu erkennen, bei denen das Volumen am operierten Bein gemessen wurde**
- **der Volumenanstieg im behandelten Bein war unter PGE₁ geringer**
- **die Aktivität der Creatinkinase im venösen Blut als Marker für den zellulären Schaden stieg in allen Gruppen während der Reperfusion an**
- **in Tieren mit PGE₁ Gabe wurde ein geringerer CK-Anstieg verzeichnet.**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass unter unseren Versuchsbedingungen ein Ödem nach Ischämie und Reperfusion beider Beine nur in der Extremität nachzuweisen ist, die einer chirurgischen Intervention in der Leiste unterzogen wurde. Unbehandelte Hinterläufe zeigten keine Ödementwicklung. Das entstehende Ödem kann durch die Gabe von PGE₁ mit Beginn während der Ischämie gemindert werden. PGE₁ führt außerdem erwartungsgemäß zu einem Anstieg des femoralen Blutflusses und verringerte den Zellschaden. Die Gabe von PGE₁ verbesserte jedoch nicht die neuromuskuläre Funktion während Ischämie und Reperfusion.

Die Schwellneigung der Extremität lässt sich insbesondere durch drei Pathomechanismen erklären: den Reperfusionsschaden, Lymphabflußstörung durch Disruption abführender Lymphbahnen sowie die Störung des venösen Rückflusses durch zerstörte Venengeflechte.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Gabe von PGE₁ eine sinnvolle pharmakologische Maßnahme nach Auftreten einer akuten Ischämie der unteren Extremität ist, um mögliche Komplikationen zu verringern oder sogar zu vermeiden.

Außerdem wurde gezeigt, dass invasive Methoden der Intervention oder Diagnostik größeren Einfluss auf die Ödembildung haben als bisher angenommen. In Anlehnung an die Ergebnisse dieser Studie sollten weiterführende Untersuchungen erfolgen. Dabei könnte die Auswirkung niedrigerer PGE₁ Dosen ebenso untersucht werden wie die Korrelation zwischen Ausmaß des Eingriffes in der Leiste und des Schadens. Außerdem stellt sich die Frage ob nach längerer Reperfusion eine Verbesserung der Funktion von Muskel und Nerv auftritt, im Sinne eines möglichen Stunnings.

Referenzliste

Addison PD , Neligan PC, Ashrafpour H, Khan A, Zhong A, Moses M, Forrest CR, Pang CY
Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction

Am J Phys Heart Circ Phys 2003; 285: 1435-1443

(44)

Bertuglia S, Giusti A

Microvascular oxygenation, oxidative stress, NO suppression and superoxide dismutase during postischemic reperfusion

Am J Phys Heart Circ Phys 2003; 285: H1064-1071

(7)

Bousser MG, Lecrubier C

Effect of prostaglandin E₁ on experimental thrombosis and platelet aggregation in rabbits

Haemostasis 1972; 294:I

(25)

Bulkley G

Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function

Lancet 1994 Oct 344, 1: 934

(21)

Carden DL, Korthuis RJ

Role of neutrophil elastase in postischemic granulocyte extravasation and microvascular dysfunction in skeletal muscle

FASEB J 1990; 49: A1248

(11)

Chen LE, Seaber LV, Nasser RM, Stamler JS, Urbanik JR

Effects of S- nitroso- N- acetylcysteine on contractile function of reperfused skeletal muscle

Am J Physiol Regular Integr Comp Phys 1998; 274: R822- R829

(79)

Cheng HT, Chang H, Lue HJ, Wen CY

Unpredictability of triphenyltetrazolium chloride in staining irreversible ischaemia-reperfusion injury in the skeletal muscle of rats

Eur J Surg 1996; 162 : 407-412

(57)

Chervu A, Moore WS, Homsher E, Quinones-Baldrich WJ

Differential recovery of skeletal muscle and peripheral nerve function after ischemia and reperfusion

J Surg Res 1989; 47: 12-19

(62)

Chopra J, Webster RO

PGE₁ inhibits neutrophil adherence and neutrophil- mediated injury to cultured endothelial cells

Am Rev Respir Dis 1988; 138: 915-920

(28)

Chou CH, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR

Effect of nitric oxide donor on microcirculation of acutely denervated skeletal muscle during reperfusion

J Reconstr Microsurg 2002; 18: 53-60

(78)

Creutzig A, Lehmacher W, Elze M

Meta- analysis of randomised controlled prostaglandin E₁ studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV

Vasa 2004; 33: 137-144

(75)

Crinnion JN, Homer- Vanniasinkam S, Hatton R, Parkin SM, Gough MJ
Role of neutrophil depletion and elastase inhibition in modifying skeletal muscle reperfusion injury

Cardiovasc Surg 1994; 2: 749- 753

(60)

Crinnion JN, Homer- Vanniasinkam S, Parkin SM, Hough MJ
Role of neutrophil- endothelial adhesion in skeletal muscle reperfusion injury

Br J Surg 1996; 83: 251-254

(61)

Crutchley DJ, Conana IB, Maynard JR
Stimulation of fibrinolytic activity in human skin fibroblasts by prostaglandin E₁, E₂ and I₂

Pharm Exp Ther 1982; 222:544-549

(23)

DMKG Study Group
Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis

J Neurol 2003; 250: 542-545

(71)

Emmons PR, Hampton JR, Harison MJ, Honour AJ, Mitchell JR
Effect of prostaglandin E₁ on platelet behaviour in vitro and in vivo

Brit Med J 1967; 2: 468-472

(24)

Ernster L
Biochemistry of reoxygenation injury

Crit Care Med 1988; 16: 947-953

(13)

Eu JP, Liu L, Zeng M, Stamler JS
An apoptotic model for nitrosative stress
Biochemistry 2000; 39: 1040- 1047
(81)

Fantini GA, Conte MS
Pulmonary failure following lower torso ischemia: clinical evidence for a remote effect of reperfusion injury
Am Surg 1995; 61: 316-319
(4)

Fitscha P, Kaliman J, Sinziger H
Platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins (PGE₁, D₂, I₂) in patients with peripheral vascular disease
Am J Hematology 1985; 19: 13-19
(26)

Freas W, Llave R, Hart J, Golightly D, Nagel J, Muldoon S
Interactions of volatile anesthetics and reactive oxygen intermediates on vascular smooth muscle
Adv Exp Med Biol 1991; 30: 1247-1255
(40)

Frost-Arner L, Wellander E, Mattsson E, Bergqvist D
Isovolemic hemodilution and skeletal function during ischemia and reperfusion
Microsurgery 1998 ; 18: 79-85
(48)

Gimbrone MA, Brock AF, Schafer AI
Leukotriene B₄ stimulates polymorphonuclear leucocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells
J Clin Invest 1984; 74: 1552-1555
(15)

Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, Gozal Y, Elami A, Navot N, Kitrossky N, Drenger B
Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart
Anesthesiology 1997; 86: 440-447

(39)

Goldstein N, Lewin T, Kamensky A, Dubinin V, Baumann S, Konstantinova O
Exogenous gaseous superoxide potentiates the antinociceptive effect of opioid analgesic
agents

Inflamm Res 1996; 45: 473-478

(42)

Hallstrom S, Gasser H, Neumayer C, Fugl A, Nanobashvili J, Jakubowski A, Huk I, Schlag
G, Malinski T

S- nitroso human serum albumin treatment reduces ischemia/ reperfusion injury in skeletal
muscle via nitric oxide reduce

Circulation 2002 ; 125: 3032-3038

(56)

Harkin DW, D'Sa AA, Yassin MM, Young IS, McEneny J, McMaster D, McCaigue MD,
Halliday MI, Parks TG.

Reperfusion injury is greater with delayed restoration of venous outflow in concurrent arterial
and venous limb injury

Br J Surg 2000 Jun; 87: 734-741

(53)

Harris AG, Leiderer R, Peer F, Messmer K

Skeletal muscle microvascular and tissue injury after varying durations of ischemia

Am J Phys 1996; 271: 2388-2398

(47)

Harris K, Walker PM, Mickle DA, Harding R, Gatley R, Wilson GJ, Kuzon B, McKee N
Metabolic response of skeletal muscle to ischemia

Am J Phys 1986; 250: 213-220

(46)

Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y, Yamano M, Toda M

The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase and prostaglandin E₁

Plast Reconstr surg 2003 ; 111 : 2307-2314

(52)

Hausladen A, Stamler JS

Nitrosative stress

Methods Enzymol 1999; 300: 389- 395

(84)

Hecker G, König E, Ney P, Schrör K

Potent inhibition of PAF- stimulated human platelets and polymorphonuclear leucocytes by the PGE₁ analog OP-1206

Prostaglandins in Clinical Research by H. Sinziger, K. Schrör (eds) 1987; 242: 317-322

(29)

Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN

Role of neutrophils in ischemia- reperfusion- induced microvascular injury

Am J Physiol 1987; 253: H699- 703

(14)

Homer- Vanniasinkam S, Hardy SC, Gough MJ

Reversal of the post- ischaemic changes in skeletal muscle blood flow and viability by a novel inhibitor of lipid peroxidation

Eur J Vasc Surg 1992; 7: 41-45

(59)

Homer- Vanniasinkam S, Rowlands TE, Hardy SC, Gough MJ

Skeletal muscle ischaemia- reperfusion injury: further characterisation of a rodent model

Eur J Vasc Endovasc Surg 2001; 22: 523-527

(2)

Huk I, Brovkovich V, Nanobashvili J, Neumayer C, Polterauer P, Prager M, Patton S, Malinski T

Prostaglandin E₁ reduces ischemia/ reperfusion injury by normalizing nitric oxide and superoxide release

Shock 2000; 14 : 234-242

(66)

Huk I, Nanobashvili J, Neumayer C, Punz A, Mueller M, Afkhampour K, Mittelboeck M, Losert U, Polterauer P, Roth E, Patton S, Malinski T

L- Arginine treatment alters kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/ reperfusion injury in skeletal muscle

Circulation 1997; 96: 667-675

(77)

Ikebe K, Kato T, Yamaga M, Hirose J, Tsuchida T, Takagi K

Increased ischemia- reperfusion blood- flow impairs the skeletal muscle contractile function

J Surg Res 2001 ; 99: 1-6

(49)

Kabaroudis A, Gerassimidis T, Karamanos D, Papaziogas B, Antonopoulos V, Sakantamis A
Metabolic alterations of skeletal muscle

J Invest Surg. 2003;16:219-228.

(58)

Kang MY, Tsuchiya M, Packer L, Manabe M

In vitro study on antioxidant potential of various drugs used in the perioperative period

Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 4-12

(45)

Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF

The effect of prostaglandin E₁ on platelet function in vitro and in vivo

Bri J Haematol 1970; 198: 558-571

(27)

Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U

Prostaglandin E₁: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media?

Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 43-49

(69)

Kowallik P, Schulz R, Guth BD, Schade A, Paffhausen W, Gross R, Heusch G

Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres

Circulation 1991; 83: 974-982

(34)

Kritz H, Sinziger H, Lupattelli G, Virgolini I, Fitscha P, O'Grady J

Prostaglandin E₁ decreases human arterial accumulation of radiolabeled apo B- containing lipoproteins in vivo

Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 1919-1927

(32)

Kroger K, Buss C, Rudofsky G

Retrospective analysis of Rt-pa thrombolysis combined with PGE₁ in patients with peripheral arterial occlusions

Angiology 2000; 51: 377-384

(73)

Lindsay TF, Hill J, Ortiz F, Rudolph A, Valeri CR, Hechtmann HB, Moore FD jun.

Blockade of complement activation prevents local pulmonary albumin leak after lower torso ischemia- reperfusion

Ann Surg 1992; 216: 677-683

(6)

Lou J, Buhler L, Deng S, Mentha G, Montesano R, Grau GE, Morel P

Inhibition of leukocyte adherence and transendothelial migration in cultured human liver vascular endothelial cells by prostaglandins E₁

Hepatology 1998; 27: 882-888

(30)

Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH

Nitric oxide: a physiologic messenger

Ann Intern Med 1994; 120: 227- 237

(82)

Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Mitsui M, Kihara M, Low PA

Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischemia- reperfusion injury:
intraischemic vs. reperfusion hypothermia

Brain Res 1999; 827: 63-69

(37)

Motley ED, Paul RJ, Matlib MA

Role of Na^+ - Ca^{2+} - Exchange in the regulation of vascular smooth muscle tension

Am J Phys 1993; 264: H1028-1040

(9)

Mowlawi A, Neumeister MW, Wilhelmi BJ, Song YH, Suchy H, Russell RC

Local hypothermia during early reperfusion protects skeletal muscle from ischemia-
reperfusion injury

Plast Reconstr Surg 2003; 111: 242-250

(36)

Nanobashvili J, Neumayer C, Fugl A, Punz A, Blumer R, Prager M, Mittlbock M, Gruber H,
Polterauer P, Roth E, Malinski T, Huk I

Ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle: plasma taurine as a measure of tissue damage
Surgery 2003; 133: 91-100

(55)

Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Blumer R, Prager M, Sporn E, Polterauer P, Malinski
T, Huk L

Development of „no- reflow“ phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active
vasomotility and not simply passive vasoconstriction

Eur Surg Res 2003; 35: 417-424

(74)

Ney P, Braun M, Szymanski C

Antiplatelet, antineutrophil and vasodilating properties of 13,14-dihydro- PGE₁-

An in vivo metabolite of PGE₁ in man

Eicosanoids 1991; 4:177-184

(22)

Nukada H, Anderson GM, McMorran PD

Reperfusion nerve injury: pathology due to reflow and prolonged ischaemia

J Peripher Nerv Syst 1997; 2: 60-69

(1)

Ogletree ML

Overview of physiological and pathological effects of thromboxane A₂

FASEB J 1987; 46: 133-138

(19)

Ohara WM, Pedowitz RA, Oyama BK, Gershuni DH

Comparison of functional deficits in the rabbit tibialis anterior muscle following tourniquet ischemia and tourniquet comparison

J Orthop Res 1996; 14: 626-632

(64)

Oredsson S, Qvarfordt P, Plate G

Polymorphonuclear leucocytes increase reperfusion injury in skeletal muscle

Int Angiol 1995; 14: 80-88

(63)

Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Berger R, Siegel A, Daneschvar H, Rodler S, Frey B, Grimm M, Laufer G

Prostaglandin E₁- bridge to cardiac transplantation. Technique, dosage, results

Eur Heart J 1997; 18: 318-329

(68)

Parks DA, Granger DN

Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation

Am J Physiol 1986; 250: G749-753

(10)

Paterson IS, Klausener JM, Goldman G, Kobzik L, Welbourn R, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB

Thromboxane mediates the ischemia- induced neutrophil oxidative burst

Surgery 1989; 106: 224-229

(18)

Petrasek PF, Homer VS, Walker PM

Determinants of ischemic injury to skeletal muscle

J Vasc Surg 1994; 19: 623-631

(38)

Petrasek PF, Walker PM

A clinically relevant small-animal model of skeletal muscle ischemia reperfusion injury

J Invest Surg 1994; 7 : 27-38

(35)

Qi WN, Chen LE, Seaber SV, Urbaniak JR

Regulation of NOS mRNA expression in reperfused muscle

Microsurgery 1999; 19: 18-19

(83)

Rowlands TE, Gough MJ, Homer VS

Do prostaglandins have a salutary role in skeletal muscle ischaemia- reperfusion injury?

Eur J Vasc Endovasc Surg 1999; 18: 439-444

(51)

Roy RS, Mccord JS

Ischemia induced conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase

Fed Proc 1982; 41: 767

(12)

Sinziger H, Virgolini I, Lupattelli G, Molinari E, Gerakakis A, Angelberger P

Prostaglandin E₁ decreases the low- density lipoprotein entry into rabbit arterial wall

Brit J Pharmacol 1991; 103: 1626-1628

(33)

Sinziger H, Zidek T, Rogatti W

PGE₁ reduces collagen and glycosaminoglycan synthesis in rabbit aorta

Exp Pathol 1988; 33: 119-122

(31)

Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, Brinker J;

Prostaglandin E₁ Study Group

Prevention of contrast media- induced renal dysfunction with prostaglandin E₁: a randomized, double- blind, placebo- controlled study

Am J Ther 2001; 8: 155-162

(70)

Slaoui- Hasnaoui A, Guerin MC, Torreilles J

Reciprocal effects between opioid peptides and human polymorphonuclear leukocytes.

Chemical modifications of Leukenkephalin by phorbol myristate acetate- stimulated polymorphonuclear leukocytes

Biochem Pharmacol 1992; 43: 497- 502

(43)

Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Hassid A, Dunn MJ

Thromboxane A₂ mediates augmented polymorphonuclear leukocyte adhesiveness

J Clin Invest 1980; 66: 406-414

(16)

Soong CV, Barros-B'Sa aa

Lower limb oedema following distal arterial bypass grafting

Eur J Vasc Endovasc Surg 1998; 16: 465-471

(54)

Stanek B, Sturm B, Hülsmann M, Bojic A, Berger R, Rodler S, Locker G, Grimm M,

Laufer G, Pacher R

Bridging to heart transplantation: prostaglandin E₁ versus prostacyclin versus dobutamine

J Heart Transplant 1999; 18: 358- 366

(67)

Slodicka R, Lautenbach M, Eisenschenk A

Using prostaglandin E₁ in microvascular reconstruction of the upper extremity after acute trauma

Unfallchirurg 2002; 105: 14-18

(76)

Tani M

Effects of anti-free radical agents in Na⁺, Ca²⁺ and function in reperfused rat hearts

Am J Phys 1990; 259: H1025-1031

(8)

Unal S, Ozmen S, Demir Y, Yavuzer R, Latifoglu O, Atabay K, Oguz M

The effect of gradually increased blood flow on ischemia- reperfusion injury

Ann Plast Surg 2001;47: 412-416

(50)

Valji K, Bookstein JJ

Effects of intrathrombotic administration of prostaglandin E₁ during pulse- spray thrombolysis with tissue- type plasminogen activator in experimental thrombosis

Radiology 1993; 186: 873-876

(72)

Wehrens XH, Rouwet EV, oude Egbrink MG, Slaaf DW, Ramsay G
Effects of experimental lower- limb ischemia- reperfusion injury on the mesenteric
microcirculation

Br J Surg 2002; 89: 185-191

(5)

Welbourn R, Goldman G, Kobzik L, Paterson I, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB
Neutrophil adherence receptors (CD 18) in ischemia. Dissociation between quantitative cell
surface expression and diapedesis mediated by leukotriene B₄

J Immunol 1990; 145: 1906-1911

(17)

Welbourn CR, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtmann HB
Pathophysiology of ischemia- reperfusion injury: central role of the neutrophil

Br J Surg 1991; 78: 651-655

(20)

Weselcouch EO, Grove RI, Demusz CD, Baird AJ

Effects of in vivo inhibition of neutrophil adherence on skeletal muscle function during
ischemia in ferrats

Am J Phys 1991; 261: 1178-1183

(65)

Yassin MM, Harkin DW, Barros D'SA AA, Halliday MI, Rowlands BJ

Lower limb ischemia- reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and
multiple organ dysfunction

World J Surg 2002; 26: 115-121

(3)

Yang CS, Tsai PJ, Chen WY, Kuo JS

Increased formation of interstitial hydroxyl radical following myocardial ischemia: possible
relationship to endogenous opioid peptides

Redox Rep 1997; 3: 295-301

(41)

Zhang L, Looney CG, Qi WN, Chen LE, Seaber AV, Stamler JS, Urbaniak JR
Reperfusion injury is reduced in skeletal muscle by inhibition of inducible nitric oxide
synthase
J Appl Physiol 2003; 94: 1473- 1478
(80)

Rohdaten SHAM

Zeit	Volumen Plethysmog.	SD	Reizantwort Nerv, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Nerv Maximalreiz	SD	Reizantwort Muskel, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Muskel Maximalreiz	SD
0	0,50	0,00	44,50	11,09	30,25	8,03	32,75	6,91	43,25	10,98
5	0,50	0,00	40,50	10,94	31,25	9,35	37,25	10,54	43,00	10,67
10	0,50	0,00	38,50	11,32	31,00	10,01	37,50	11,11	39,75	11,68
15	0,50	0,00	39,75	10,33	31,00	8,66	34,25	8,67	42,00	9,82
20	0,49	0,01	38,50	10,51	28,50	8,96	35,00	8,15	42,50	10,08
25	0,49	0,01	36,50	11,95	28,00	8,28	34,25	9,06	39,75	11,56
30	0,49	0,01	36,50	11,93	27,25	8,04	34,00	9,58	38,25	11,16
45	0,49	0,01	36,75	14,04	28,50	9,83	32,25	9,13	36,00	11,74
60	0,49	0,01	34,00	13,86	27,50	9,02	32,75	9,27	36,25	11,31
75	0,49	0,01	31,75	14,29	24,75	8,90	30,25	8,18	32,50	10,49
90	0,49	0,01	33,00	12,13	25,50	8,39	30,00	8,76	33,50	13,11
105	0,49	0,01	32,00	12,79	24,25	9,14	29,50	7,37	33,00	11,29
120	0,49	0,01	30,5,	11,20	29,25	9,94	30,50	10,07	30,50	10,04
135	0,49	0,01	28,5,	9,61	25,50	12,71	31,75	11,44	29,50	8,91
150	0,49	0,01	32,25	10,36	30,25	12,34	28,25	9,64	33,25	13,48
179	0,49	0,01	33,00	9,86	31,25	12,44	31,00	9,65	35,25	12,22
181	0,49	0,01	33,25	9,57	29,25	11,39	31,50	9,98	35,50	11,89
183	0,49	0,01	32,50	9,51	29,25	11,11	31,25	9,88	34,50	11,95
185	0,49	0,01	33,50	9,80	31,00	11,21	31,75	9,80	38,00	13,64
190	0,49	0,02	32,50	10,28	29,50	10,72	30,25	9,60	35,75	13,69
195	0,49	0,02	31,75	9,59	26,50	8,93	31,50	9,26	36,25	14,40
200	0,49	0,02	32,75	11,13	28,75	10,91	30,00	8,74	34,25	13,34
210	0,49	0,02	31,25	11,51	27,50	11,87	31,00	8,06	34,25	13,86
225	0,49	0,02	32,25	10,37	29,25	10,74	31,25	9,66	33,50	12,84
240	0,49	0,02	31,50	11,38	25,75	8,86	31,25	9,55	33,50	12,90
270	0,49	0,02	31,00	11,39	24,75	8,51	26,00	8,61	30,00	13,25
300	0,49	0,02	30,50	13,32	23,50	9,67	26,25	8,86	31,00	13,39
330	0,49	0,02	34,25	14,10	26,00	10,08	25,50	8,57	30,50	12,78
360	0,49	0,02	33,50	14,08	24,75	9,70	29,00	8,06	33,25	11,85

Rohdaten SHAM

Zeit	Fluß Arteria femoralis	SD	Mittlerer Aortendruck	SD	CK	SD
0	9,25	3,69	69,87	6,56	245,25	124,07
5	9,75	3,55	67,50	10,43		
10	9,93	3,71	67,00	9,23		
15	9,83	3,77	66,00	10,26		
20	9,95	3,61	66,38	9,45		
25	9,95	3,65	67,75	10,01		
30	10,75	3,66	69,00	10,46		
45	9,73	3,01	69,38	9,72		
60	10,65	4,38	66,63	8,44		
75	9,95	3,11	70,50	9,41		
90	9,90	3,44	70,50	10,34		
105	11,35	6,34	71,75	9,56		
120	10,75	3,30	68,13	11,21		
135	10,25	3,84	68,88	8,19		
150	10,23	3,66	72,75	8,58		
179	9,87	3,25	68,75	5,61	340,25	193,36
181	10,03	3,48	68,75	7,10		
183	9,88	3,29	69,38	6,43	290,76	154,95
185	9,60	2,97	69,62	8,91	234,33	133,86
190	8,95	2,83	70,13	9,92		
195	8,40	2,74	69,63	8,18	398,33	228,15
200	8,95	2,83	70,13	5,79		
210	8,25	3,81	72,63	10,52	355,50	238,89
225	8,03	3,16	71,00	9,68		
240	7,50	2,28	73,00	10,16	403,23	308,28
270	7,55	2,39	75,25	9,89	272,33	173,87
300	8,45	2,37	71,38	10,48	553,52	275,31
330	7,18	2,62	68,63	9,42	591,75	278,78
360	7,20	2,44	70,38	5,48	615,75	279,42

Rohdaten Isch/Rep links

Zeit	Volumen Plethysmog.	SD	Reizantwort Nerv, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Nerv Maximalreiz	SD	Reizantwort Muskel, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Muskel Maximalreiz	SD
0	0,50	0,00	47,14	9,95	47,80	7,80	46,14	8,75	58,42	9,65
5	0,44	0,04	48,86	10,30	55,20	12,15	54,14	10,43	60,63	6,05
10	0,43	0,04	49,71	12,86	59,42	12,01	57,14	11,48	65,61	8,50
15	0,42	0,04	39,43	14,41	53,60	10,72	56,29	13,78	65,66	9,71
20	0,42	0,03	38,26	16,64	50,41	15,15	50,43	13,81	63,67	10,94
25	0,41	0,04	33,64	15,67	50,75	11,31	43,67	12,07	66,25	8,39
30	0,41	0,04	29,65	11,22	35,60	10,58	28,29	12,77	51,24	12,52
45	0,40	0,05	12,71	4,07	23,26	10,34	7,57	4,97	36,29	15,84
60	0,39	0,06	3,15	0,85	17,64	9,72	4,12	2,06	32,63	15,59
75	0,38	0,05	3,15	0,85	13,14	7,31	2,65	1,03	28,87	11,61
90	0,37	0,06	3,18	0,93	9,00	4,36	0,71	0,11	28,41	11,90
105	0,37	0,07	2,98	0,85	8,26	4,80	1,14	0,19	23,48	9,76
120	0,36	0,06	2,36	0,64	5,27	3,57	0,57	0,09	16,23	8,67
135	0,36	0,07	1,73	0,50	4,41	2,09	0,43	0,13	11,65	7,34
150	0,36	0,07	2,27	0,43	1,43	0,56	0,43	0,13	8,60	5,43
179	0,35	0,08	3,4	0,64	0,00	0,00	0,43	0,13	2,82	1,84
181	0,44	0,07	2,65	0,50	0,00	0,00	0,43	0,13	1,81	0,87
183	0,49	0,06	1,89	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	1,60	1,10
185	0,51	0,09	1,89	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	2,43	1,82
190	0,51	0,07	1,89	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	2,87	1,96
195	0,52	0,07	1,51	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	2,85	1,63
200	0,53	0,05	0,82	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	4,25	2,35
210	0,52	0,04	1,51	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	3,83	2,45
225	0,51	0,06	1,63	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	3,28	2,04
240	0,50	0,08	1,51	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	4,04	2,48
270	0,51	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,27	2,63
300	0,51	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,11	3,23
330	0,50	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,40	6,11
360	0,49	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	9,43	7,22

Rohdaten Isch/Rep links

Zeit	Fluß Arteria femoralis	SD	Mittlerer Aortendruck	SD	CK	SD
0	9,66	2,96	77,08	2,66	274,85	139,22
5	0,06	0,02	87,92	9,94		
10	0,03	0,01	85,25	7,68		
15	0,00	0,00	87,83	8,18		
20	0,00	0,00	92,17	12,83		
25	0,00	0,00	95,25	11,39		
30	0,00	0,00	93,25	7,86		
45	0,00	0,00	93,08	7,72		
60	0,00	0,00	95,50	12,68		
75	0,00	0,00	91,67	9,53		
90	0,00	0,00	92,42	10,95		
105	0,00	0,00	93,58	10,94		
120	0,00	0,00	92,92	7,52		
135	0,00	0,00	94,58	9,25		
150	0,00	0,00	95,50	8,44		
179	0,00	0,00	94,17	3,69	468,67	61,06
181	16,60	6,12	86,92	8,52		
183	18,33	5,90	79,58	12,94	468,50	86,97
185	15,42	5,59	82,58	4,62	535,33	39,95
190	12,37	4,57	83,00	8,69		
195	10,2	4,72	82,42	10,01	581,50	50,96
200	9,01	4,56	80,34	5,41		
210	8,93	3,66	81,00	8,79	716,00	179,78
225	9,20	3,06	78,72	8,22		
240	9,25	3,12	83,17	8,14	950,33	182,84
270	8,56	2,95	75,75	7,76	998,00	193,74
300	8,24	2,78	76,42	7,69	2062,14	1227,72
330	6,64	1,89	81,83	7,28	3182,85	1458,36
360	6,11	2,16	75,83	3,98	5433,14	2233,92

Rohdaten Isch/Rep + PGE₁ links

Zeit	Volumen Plethysmog.	SD	Reizantwort Nerv, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Nerv Maximalreiz	SD	Reizantwort Muskel, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Muskel Maximalreiz	SD
0	0,50	0	43,00	8,67	40,85	7,28	35,86	5,14	47,28	8,42
5	0,45	0,04	43,43	9,08	38,28	7,30	40,00	4,15	43,57	8,73
10	0,44	0,04	45,57	10,95	39,85	7,92	43,24	5,38	46,71	10,97
15	0,42	0,044	44,00	10,12	40,57	9,73	42,85	6,84	45,71	11,18
20	0,41	0,06	38,14	6,07	36,57	4,36	36,57	7,19	42,28	12,35
25	0,41	0,06	21,14	4,05	29,28	4,64	26,43	7,85	38,71	12,23
30	0,40	0,08	9,42	2,36	18,71	4,23	13,43	8,17	18,28	9,63
45	0,39	0,09	1,42	0,87	13,71	3,98	2,28	1,38	16,57	4,99
60	0,38	0,10	0,00	0,00	8,14	2,17	0,71	0,54	15,85	4,78
75	0,37	0,11	0,00	0,00	4,28	1,64	0,71	0,54	12,14	3,64
90	0,37	0,11	0,00	0,00	2,57	1,32	0,85	0,48	9,57	2,93
105	0,36	0,11	0,00	0,00	1,28	0,63	0,71	0,44	6,42	2,76
120	0,35	0,11	0,00	0,00	0,42	0,21	0,57	0,23	5,38	2,11
135	0,35	0,11	0,00	0,00	0,42	0,21	0,42	0,19	3,14	1,10
150	0,35	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,14	0,65
179	0,34	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,19
181	0,39	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
183	0,43	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
185	0,45	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
190	0,46	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,85	0,34
195	0,46	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,28	0,66
200	0,45	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,14	1,46
210	0,48	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,80	0,89
225	0,48	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,57	1,13
240	0,47	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,08	1,41
270	0,46	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	1,88	0,87	3,85	1,06
300	0,49	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	1,88	0,87	4,23	1,41
330	0,46	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	2,64	1,41	4,42	2,57
360	0,46	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	3,02	1,49	4,85	3,67

Rohdaten Isch/Rep + PGE₁ links

Zeit	Fluß Arteria femoralis	SD	Mittlerer Aortendruck	SD	CK	SD
0	9,19	3,88	75,83	8,42	228,85	80,59
5	0,00	0,00	90,92	9,10		
10	0,01	0,03	97,12	7,05		
15	0,01	0,03	97,46	10,72		
20	0,01	0,03	108,33	7,39		
25	0,01	0,03	111,25	6,74		
30	0,00	0,00	109,83	5,46		
45	0,00	0,00	107,67	5,62		
60	0,03	0,12	110,33	7,88		
75	0,01	0,03	103,66	4,34		
90	0,00	0,00	102,83	4,84		
105	0,00	0,00	103,87	4,83		
120	0,01	0,03	102,91	5,03		
135	0,00	0,00	102,16	3,93		
150	0,00	0,00	106,33	4,41		
179	0,00	0,00	103,26	3,09	333,71	113,04
181	25,04	4,71	94,60	5,33		
183	25,81	6,41	82,91	5,98	357,54	53,03
185	22,28	6,23	83,76	5,93	372,88	122,48
190	18,61	4,48	78,91	6,53		
195	18,80	4,76	82,43	5,94	439,83	97,38
200	16,86	5,59	82,00	5,26		
210	14,52	6,36	86,62	5,09	629,85	254,81
225	13,39	5,23	84,58	7,14		
240	12,14	4,75	82,58	7,52	1108,42	545,25
270	8,54	3,60	77,16	8,53	1825,28	885,28
300	9,09	3,87	75,33	6,93	1560,33	651,47
330	7,58	2,68	74,34	7,70	2761,71	1004,86
360	7,49	2,94	71,92	7,48	3331,57	1245,67

Rohdaten Isch/Rep rechts

Zeit	Volumen Plethysmog.	SD	Reizantwort Nerv, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Nerv Maximalreiz	SD	Reizantwort Muskel, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Muskel Maximalreiz	SD
0	0,50	0,00	77,83	11,88	87,16	9,17	81,66	20,39	87,33	12,44
5	0,26	0,03	92,34	18,67	93,66	9,02	84,16	17,53	86,16	12,89
10	0,22	0,04	103,56	21,26	103,5	7,65	107,83	19,71	103,50	15,66
15	0,19	0,04	97,16	20,83	96,33	7,73	103,83	14,86	101,33	14,17
20	0,18	0,04	85,33	17,53	74,16	6,54	87,50	12,37	96,16	16,52
25	0,15	0,03	40,16	10,98	41,5	6,88	46,66	10,34	78,33	16,20
30	0,15	0,03	14,33	6,01	23,33	5,86	28,166	7,58	64,83	11,86
45	0,14	0,03	2,57	0,80	15,83	4,02	5,83	3,78	52,83	9,23
60	0,10	0,02	0,00	0,00	6,33	1,39	2,16	1,02	49,53	8,97
75	0,10	0,03	0,00	0,00	2,83	0,92	0,00	0,00	35,66	10,25
90	0,10	0,02	0,00	0,00	1,33	0,16	0,00	0,00	27,33	9,70
105	0,09	0,02	0,00	0,00	1,10	0,24	0,00	0,00	19,16	7,35
120	0,10	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,16	5,28
135	0,10	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,83	2,63
150	0,07	0,2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,83	1,65
179	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,83	0,60
181	0,26	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
183	0,47	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
185	0,63	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,52	0,50
190	0,85	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,33	2,27
195	1,04	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,66	1,81
200	1,16	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,42	2,97
210	1,44	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,67	2,06
225	1,62	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,83	4,31
240	1,79	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,11	5,70
270	1,86	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11,20	5,35
300	2,11	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,33	6,24
330	2,24	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,25	6,35
360	2,30	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,58	7,04

Rohdaten Isch/Rep rechts

Zeit	Fluß Arteria femoralis	SD	Mittlerer Aortendruck	SD	CK	SD
0	8,86	2,49	78,07	3,96	182,71	30,26
5	0,00	0,00	91,37	3,80		
10	0,00	0,00	91,64	1,74		
15	0,00	0,00	89,85	4,30		
20	0,00	0,00	86,78	4,38		
25	0,00	0,00	88,21	3,03		
30	0,00	0,00	89,07	5,38		
45	0,00	0,00	86,28	4,44		
60	0,00	0,00	85,56	5,67		
75	0,00	0,00	86,14	3,64		
90	0,00	0,00	80,28	5,77		
105	0,00	0,00	81,21	5,10		
120	0,00	0,00	81,64	6,61		
135	0,00	0,00	83,42	6,66		
150	0,00	0,00	83,85	5,61		
179	0,00	0,00	82,71	3,30	450,45	224,49
181	11,61	8,26	70,35	6,34		
183	17,57	9,96	75,13	8,47		
185	16,51	7,29	71,86	4,43	761,76	406,26
190	13,75	6,44	74,71	7,95		
195	10,61	3,51	69,64	9,09	1141,42	766,83
200	8,86	2,97	70,43	3,79		
210	7,37	1,51	67,78	7,02	1686,28	982,77
225	6,61	2,56	64,42	7,97		
240	6,02	3,01	61,57	4,29	1616,57	734,34
270	6,23	4,14	61,16	9,10	2920,54	1028,70
300	6,48	2,47	61,70	8,98	3346,12	846,01
330	6,22	2,31	60,58	6,69	5667,66	2174,07
360	5,64	1,23	60,31	5,17	6603,74	2042,54

Rohdaten Isch/Rep + PGE₁ rechts

Zeit	Volumen Plethysmog.	SD	Reizantwort Nerv, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Nerv Maximalreiz	SD	Reizantwort Muskel, 3x Reizschwelle	SD	Reizantwort Muskel Maximalreiz	SD
0	0,50	0,00	99,57	7,54	77,42	12,06	112,42	12,08	114,42	14,84
5	0,29	0,06	137,42	21,74	103,28	11,01	123,94	18,79	123,28	50,31
10	0,25	0,06	160,47	17,40	130,71	13,23	141,14	19,09	150,28	18,84
15	0,22	0,05	146,28	16,35	118,28	14,52	149,28	25,76	142,85	22,47
20	0,18	0,08	92,85	17,69	95,14	13,93	103,28	14,46	128,36	17,64
25	0,17	0,07	67,14	13,34	66,14	12,50	66,57	11,32	113,42	16,24
30	0,16	0,08	28,85	11,70	40,42	13,42	26,14	8,19	98,19	15,57
45	0,11	0,07	4,57	2,82	18,28	7,05	4,71	2,80	59,71	11,93
60	0,08	0,08	0,85	0,26	13,28	4,65	1,42	0,77	50,42	12,94
75	0,05	0,07	0,71	0,38	8,85	3,87	0,00	0,00	40,28	11,09
90	0,04	0,07	0,57	0,25	5,71	2,07	0,00	0,00	37,28	9,63
105	0,03	0,07	0,57	0,25	4,42	1,50	0,00	0,00	32,74	8,76
120	0,02	0,07	0,00	0,00	1,43	0,64	0,00	0,00	20,14	6,63
135	0,01	0,08	0,00	0,00	0,85	0,26	0,00	0,00	7,71	4,77
150	-0,01	0,08	0,00	0,00	0,57	0,51	0,00	0,00	1,42	1,20
179	-0,03	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
181	0,08	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
183	0,20	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
185	0,33	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,42	0,43
190	0,40	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,42	1,96
195	0,47	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,28	2,15
200	0,53	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,30	3,76
210	0,65	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,28	3,65
225	0,72	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,57	3,01
240	0,81	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,85	4,24
270	0,92	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,05	4,29
300	0,98	0,17	0,00	0,00	0,85	0,36	0,00	0,00	7,71	3,76
330	0,99	0,18	0,00	0,00	2,71	0,32	0,00	0,00	8,42	4,90
360	0,98	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8,14	5,91

Rohdaten Isch/Rep + PGE₁ rechts

Zeit	Fluß Arteria femoralis	SD	Mittlerer Aortendruck	SD	CK	SD
0	9,83	1,10	76,93	6,86	193,42	60,91
5	0,00	0,00	88,77	8,42		
10	0,00	0,00	91,21	8,27		
15	0,00	0,00	93,85	4,44		
20	0,00	0,00	93,71	5,85		
25	0,00	0,00	92,58	6,42		
30	0,00	0,00	94,92	5,40		
45	0,00	0,00	92,78	11,64		
60	0,00	0,00	86,85	10,20		
75	0,00	0,00	86,14	9,66		
90	0,00	0,00	78,92	9,78		
105	0,00	0,00	81,78	9,59		
120	0,00	0,00	81,57	8,18		
135	0,00	0,00	83,35	9,68		
150	0,00	0,00	78,07	10,45		
179	0,00	0,00	78,43	8,65	358,53	80,39
181	17,48	8,62	65,85	9,49		
183	28,55	11,80	69,42	9,39		
185	26,76	10,62	72,50	5,23	452,57	118,49
190	25,41	9,47	72,07	8,29		
195	22,81	8,07	68,64	7,81	567,14	129,55
200	20,30	7,96	67,36	5,56		
210	18,64	8,04	69,14	9,93	848,57	346,75
225	16,48	6,97	65,42	8,31		
240	15,55	6,30	63,07	7,04	1270,57	670,90
270	14,44	6,81	60,14	6,73	1469,33	600,26
300	14,24	7,68	61,28	5,38	1852,71	829,18
330	13,52	8,28	58,28	6,37	2277,42	1189,54
360	12,89	9,45	57,93	6,74	2932,14	1444,36

Danksagung

Vielen Menschen ist das Zustandekommen dieser Arbeit zu verdanken, sei es aufgrund von Hilfe bei der Durchführung oder durch moralische Unterstützung. Wer sich nicht in den folgenden Zeilen wiederfindet, der möge mir verzeihen.

Ich danke ganz besonders meinem Doktorvater **Herrn Professor Dr. Volker Thämer** für die Zurverfügungstellung des Themas und der ausgezeichneten Betreuung meiner Arbeit. Er war jederzeit ansprechbar und hat über die Dissertation hinaus große Hilfsbereitschaft gezeigt.

Für die Hilfe bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Ergebnisse bedanke ich mich herzlichst bei **Herrn Dr. Jan Fräbldorf**, sowie **meinen Mitdoktoranden Anna You, Andre Heinen, Ralf Rulands, Thomas Wietschorke und Mirko Bauer**. Ebenso großer Dank gilt **allen Freunden** die meine Launen während der vergangenen Jahre ertragen haben und mich tatkräftig unterstützt haben.

Am meisten möchte ich mich aber bei **meinen Eltern Heike und Wolfgang Otto, meinem Bruder Maximilian und meinen Großeltern Ernst und Hertha Otto** für die Unterstützung und den nötigen Tritt in den Hintern bedanken. Ohne sie wäre dieses Werk nie fertig gestellt worden.

Florian OTTO

Antoniusstraße 15
40215 Düsseldorf

Tel.: +49 211 6006119
ottofl@gmx.de

Geburtsort/ -datum	7.3.1976, Mülheim/ Ruhr
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern, Geschwister	Wolfgang E. Otto, Diplom- Volkswirt Heike Otto, geb. Fockenbrock, Diplom- Dolmetscherin Bruder: Maximilian Otto
Schulbildung	1982- 86 Hagengrundschole Dinslaken 1986- 1995 Alexander- von- Humboldt Gymnasium Konstanz
Wehrdienst	Okt. 1995- Jul. 1996 Sanitätsdienst Deutsch- Franz. Brigade
Studium	April 1997- November 2003 Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (HHU) Düsseldorf Abschluß mit dem 3. Staatsexamen November 2003
Praktika im Rahmen des Studiums	August 1999 AOZ Hameln August 2000 Institut für Anästhesiologie, HHU Düsseldorf Februar 2001 Institut für Radiologie, HHU Düsseldorf August- Oktober 2001 Texas Heart Institute, Texas Medical Center Houston (USA) Oktober 2002- Februar 2003 Department for Surgery, Addington Hospital Durban (Südafrika) Februar- Mai 2003 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, HHU Düsseldorf Mai- September 2003 Medizinische Klinik, Triemli Spital Zürich (Schweiz)
Wissenschaftliche Arbeit	November 1999- Januar 2004, Institut für Herz- Kreislauf Physiologie, HHU Düsseldorf: „Einfluß von Prostaglandin E ₁ auf Funktion und Schwellneigung des Kaninchenhinterlaufs nach Ischämie und Reperfusion in vivo“, Müllenheim J et al. “Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits”, Anaesthesiology 2003; 99: 624-631
Berufliche Tätigkeit	März 2004 bis September 2005 Medizinischen Klinik II für Gastroenterologie, Infektiologie, Hämato- Onkologie des Klinikums Krefeld unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. T. Frieling Seit Oktober 2005 Assistenzarzt der Medizinischen Klinik I für Gastroenterologie, Pulmologie und Hämato- Onkologie des St- Marien Hospitals Mülheim/ Ruhr unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. König

Einfluß von Prostaglandin E1 auf Funktion und Schwellneigung des Kaninchenhinterlaufes nach Ischämie und Reperfusion in vivo

Florian Otto, Institut für Herz-Kreislauf Physiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Hintergrund: Bei der akuten Ischämie der unteren Extremität, z.B. bei Embolien und durch Traumata, tritt paradoxerweise neben dem ischämischen, ein zusätzlicher Schaden, der Reperfusionsschaden, auf. Dysfunktionen von Nerv und Muskel sind die Folge. Wir haben die Auswirkungen von Prostaglandin E1 (PGE1) auf die Ischämie-/Reperfusions-(I/R) schäden am Hinterlauf des Kaninchens, durch Messung der Ödementwicklung und der neuromuskulären Funktion, in vivo untersucht. Durch die Operation einer Extremität wurde außerdem untersucht, ob diese Auswirkungen auf den entstehenden Schaden hat und wie PGE1 die Folgen in diesem Fall beeinflusst.

Versuchsmodell: An 28 Kaninchen wurde durch Abklemmung der Aorta abdominalis eine dreistündige Ischämie beider Hinterläufe erzeugt, gefolgt von einer dreistündigen Reperfusion. Die Auswirkung von PGE 1 während Ischämie und Reperfusion im Vergleich zu fehlender Behandlung wurde durch folgende Parameter verifiziert: Aktivität der Creatinkinase (CK) im Serum, Funktion von Musculus tibialis anterior und Nervus peroneus nach elektrischer Stimulation, plethysmographisch die Volumenzunahme der Extremität. Die Kontrollgruppe wurde keiner I/R unterzogen. die I/R- Gruppe bekam keine PGE1 Behandlung. Die I/R+PGE1- Gruppe erhielt nach 30 Minuten der Ischämie bis Versuchsende 80ng/kg/min PGE1 iv. I/R- und I/R+PGE1- Gruppe wurden durch Funktions- und Ödemmessung an operiertem bzw. nicht operiertem Hinterlauf nochmals unterteilt.

Ergebnisse: PGE1 führte zu einem erhöhten Blutfluß in der Arteria femoralis während der gesamten Reperfusion (Rep30: SHAM: 9,9 +/- 3,3 ml/min; I/R: 17,95+/- 0,54 ml/min; I/R+ PGE1: 27,2 +/- 1,9 ml/min; Rep 180: SHAM: 7,2+/- 2,4 ml/min; I/R: 5,87+/- 0,3 ml/min; I/R+ PGE1: 10,2 +/- 3,8 ml/min). Am Ende der Reperfusion zeigte lediglich das operierte Bein eine Volumenzunahme die durch PGE1 signifikant gesenkt wurde (I/R op.:+1,8 +/- 0,3 ml; I/R+ PGE1 op.: +0,48 +/- 0,4 ml). Auch die CK- Aktivität als Zeichen des Zellschadens wies einen signifikanten Unterschied zwischen PGE1 Behandlung und I/R- Gruppe auf (SHAM: 616+/- 584 U/l; I/R: 5921+/- 2156 U/l; I/R+ PGE1: 3732+/- 2653 U/l). In allen Gruppen die einer Ischämie unterzogen wurden, zeigte sich nach 15 Minuten Ischämie eine signifikante Funktionsabnahme sowohl von Nerv als auch von Muskel gegenüber der Kontrollgruppe. Nach 45 Minuten war die Funktion völlig erloschen und kehrte auch während der Reperfusion nicht zurück. Eine Behandlung mit PGE1 zeigte keinen Einfluß auf den Funktionsverlust.

Schlussfolgerung: Unter unseren Versuchsbedingungen lässt sich ein Ödem nach Ischämie und Reperfusion beider Beine nur in der Extremität nachweisen, die einer chirurgischen Intervention in der Leiste unterzogen wurde. Unbehandelte Hinterläufe zeigten keine Ödementwicklung. Das entstehende Ödem kann durch die Gabe von Prostaglandin E1 gemindert werden. PGE1 verringerte den Zellschaden. Die Gabe von PGE1 verbesserte in diesem Modell jedoch nicht die neuromuskuläre Funktion während Ischämie und Reperfusion.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß die Gabe von PGE1 eine sinnvolle pharmakologische Maßnahme nach Auftreten einer akuten Ischämie der unteren Extremität sein könnte, um mögliche Komplikationen zu verringern oder sogar zu vermeiden.

Hindeldorf, den 29. Januar 2004 Hr. V. Thämer