

Aus der Klinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums Düsseldorf
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. J.Tarnow

**Hämodynamische Veränderungen während
Halothan-, Sevofluran- und Desfluran- Narkosen bei Hunden
vor und nach Induktion einer schweren Herzinsuffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Juliane Hennes

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Benedikt Preckel
Koreferent: Prof. Dr. med. Peter Feindt

1. Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	
1.1.1 Ursachen und Klinik.....	
1.1.2 Mortalität und Morbidität.....	
1.2 Inhalationsanästhetika.....	
1.2.1 Wirkweise.....	
1.2.2 MAC-Wert.....	
1.2.3 Überblick über die verschiedenen Substanzen.....	
1.3 aktueller Studienstand.....	
1.4 Zielsetzung und Erwartungen.....	
2. Material und Methoden	6
2.1 Versuchstiere.....	
2.2 Pflege.....	
2.3 Training.....	
2.4 Instrumentierung.....	
2.5 Versuchsprotokoll.....	
2.6 Datenerfassung.....	
2.6.1 Globale Hämodynamik und ventrikuläre Funktion.....	
2.6.2 Regionale Myokardfunktion.....	
2.7 Statistische Analyse.....	
3. Ergebnisse	11
3.1 Vergleich der Wachaufnahmen vor / nach Pacing.....	
3.2 Vergleich Inhalationsanästhetika.....	
3.2.1 Globale Hämodynamik.....	
3.2.2 Globale systolische Funktion.....	
3.2.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion.....	
3.2.4 Regionale Myokardfunktion.....	
3.3 Zusammenfassung.....	
4. Diskussion	15
5. Tabellen	20
5.1 Globale Hämodynamik und regionale Herzfunktion vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.....	
5.2 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von Halothan vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.....	
5.3 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von Sevofluran vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.....	
5.4 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von Desfluran vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.....	

6. Abbildungen.....	24
6.1 Instrumentierungsschema.....	
6.2 Grafiken.....	
6.2.1 dP/dt max als Index für die linksventrikuläre Funktion.....	
6.2.2 linksventrikuläre Segmentlängenverkürzung als Index für die..... regionale Myokardfunktion.....	
6.2.3 Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation (τ) als Index für die diastolische Funktion.....	
6.2.4 dP/dt min als Index für die linksventrikuläre diastolische Funktion..	
7. Literaturverzeichnis.....	29
8. Danksagung.....	34
9. Curriculum vitae.....	35
10. Zusammenfassung.....	36

1. EINLEITUNG

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Ursachen und Klinik

Eine Herzinsuffizienz oder Herzschwäche liegt gemäß WHO-Definition dann vor, wenn die Pumpleistung des Herzens nicht mehr zur Deckung des Sauerstoffbedarfs des Körpers ausreicht. Dies äußert sich zum einen in Symptomen des so genannten Vorwärtsversagens mit einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit. Zum anderen führt die reduzierte Leistungsfähigkeit des Herzens zum Rückwärtsversagen u. a. mit Ausbildung von Beinödemen oder eines Lungenödems. Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind vielfältig: Herzinfarkte, nicht bzw. unzureichend behandelte Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Entzündungen des Herzmuskels oder genetische Veränderungen des Herzmuskelgewebes, welche die Herzfunktion beeinträchtigen [1].

1.1.2 Mortalität und Morbidität

Die Herzinsuffizienz ist eine Volkskrankheit, an der in Deutschland derzeit etwa zwei bis drei Millionen Menschen erkrankt sind [2]. Ihre Prävalenz wird aus mehreren Gründen in den kommenden Jahren kontinuierlich zunehmen. Zum einen führen der Anstieg der Lebenserwartung und die damit verbundene Alterung der Bevölkerung in Deutschland zu einer erhöhten Inzidenz der Herzinsuffizienz. Zum anderen ist die Herzinsuffizienz ein klinisches Syndrom, in welches eine ganze Reihe kardialer Erkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit, die dilatative Kardiomyopathie oder infektiöse Herzerkrankungen münden. Die Verbesserung der Überlebenschancen, z.B. beim Herzinfarkt, hat zur Folge, dass mehr Patienten überleben, aber im Verlauf ihrer Erkrankung eine reduzierte Pumpleistung des Herzens aufweisen. Amerikanische Daten aus der „Framingham Heart Study“ zeigen, dass jeder fünfte Mensch mindestens einmal im Leben eine Herzinsuffizienz entwickelt [3-5]. Aus diesen Gründen wird die Herzinsuffizienz als dominierende Herz-Kreislauf-Erkrankung des 21. Jahrhunderts angesehen. Vor diesem Hintergrund stellt sich dem Anästhesisten täglich die Frage nach der optimalen Narkoseart.

1.2 Inhalationsanästhetika

1.2.1 Wirkweise

Inhalationsanästhetika sind Substanzen, die über die Lunge aufgenommen und mit dem Blut in den verschiedenen Geweben des Körpers verteilt werden. Hauptwirkungsort ist das Gehirn. Hier treten die Anästhetika in Wechselwirkung mit den Funktionen der neuronalen Membranen. Sie verstärken entweder inhibitorische Funktionen oder dämpfen die Erregungsübertragung in exzitatorischen Synapsen oder Nervenendigungen. Aufgrund dieser Wirkungen führen die Inhalationsanästhetika zur Allgemeinanästhesie, einem Zustand der Bewusstlosigkeit, in dem, bei entsprechender Tiefe, chirurgische Eingriffe ohne Abwehrreaktionen möglich sind.

1.2.2 MAC-Wert

Die Narkosetiefe für ein bestimmtes Inhalationsanästhetikum hängt von der Konzentration der Substanz im Gehirn ab. Diese Konzentration kann beim Menschen nicht gemessen werden. Da jedoch Konzentrationsangaben für Vergleiche zwischen verschiedenen Anästhetika und zur Steuerung der Narkose erforderlich sind, muss ein indirektes Maß für die Wirkungsstärke eines Inhalationsanästhetikums verwendet werden. Ein solches Maß ist die minimale alveoläre Konzentration, MAC, definiert als die Konzentration, bei der 50% aller Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren [6]. Das heißt, je niedriger der MAC-Wert eines Anästhetikums, desto größer seine Wirkstärke.

Für eine ausreichende Narkosetiefe sind häufig Konzentrationen erforderlich, die zu unerwünschten, vor allem kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Aus unter anderem diesem Grund werden die Inhalationsanästhetika häufig mit anderen Substanzen, wie intravenösen Anästhetika zur Einleitung, Opioiden und Lachgas zur Verstärkung der analgetischen Wirkung und Muskelrelaxantien zur vollständigen Muskeler schlaffung kombiniert.

1.2.3 Überblick über die verschiedenen Substanzen

Die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten der einzelnen Inhalationsanästhetika hängen mit ihren jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen zusammen [7].

Halothan, ein halogener Kohlenwasserstoff, wurde 1956 als eines der ersten, potenten, nicht explosiven Inhalationsanästhetika in die klinische Praxis eingeführt. Es verbreitete sich rasch weltweit, wird heutzutage aber mehr und mehr durch modernere Alternativen abgelöst. Halothan wirkt gering negativ chronotrop, stark negativ inotrop und negativ dromotrop. Extrasystolen und andere Rhythmusstörungen sind durch eine erhöhte Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen und Theophyllin begründet. Bei recht hohem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten ist die Steuerbarkeit dieses Medikamentes relativ schlecht. Diskutiert wird eine lebertoxische Wirkung, die so genannte „Halothanhepatitis“, vor allem nach wiederholter Exposition. Eine reversible Minderung der Leberperfusion sowie die im Vergleich zu alternativen Inhalationsanästhetika hohe Metabolisierungsrate von 20 % könnten damit im Zusammenhang stehen. Neben dem geringen Kostenaufwand ist ein Vorteil die bronchodilatatorische Wirkung und die sehr geringe Irritation des respiratorischen Systems durch Halothan, die auch heute noch seinen Einsatz in der Kinderanästhesie begründet.

Die zuletzt klinisch zugelassenen Inhalationsanästhetika sind die fluorierten Ätherderivate Sevofluran (1990) und Desfluran (1995). Beide haben einen erwünscht niedrigen Blut/Gas- und Blut/Gewebe- Verteilungskoeffizienten, werden daher rasch aufgenommen und eliminiert, sind somit besser steuerbar und stellen in dieser Hinsicht einen Fortschritt dar. Jedoch weisen auch sie jeweils spezifische Nachteile auf, so daß sie letztlich nur situationsabhängige Alternativen darstellen. Desfluran wird fast komplett abgeatmet, also kaum metabolisiert, ist von allen volatilen Anästhetika am besten steuerbar, muss aber um gleiche Wirkung zu erzielen höher dosiert werden, braucht wegen seiner physikalischen Eigenschaften einen speziellen Verdampfer, riecht unangenehm und irritiert die Atemwege. Bei schnellen Konzentrationsänderungen kommt es zu einer starken Sympathikusstimulation. Sevofluran dagegen riecht zwar nicht stechend und ermöglicht damit eine Narkoseeinleitung per inhalationem, unterliegt aber mit 3-6% in größerem Maße einer hepatischen Metabolisierung.

In ihrer kardiovaskulären Wirkung ähneln beide Substanzen der von Isofluran, einem 1984 in Deutschland eingeführten Ätherderivat, das damals wegen seiner besonders

niedrigen Metabolisierungsrate und der geringeren kardiodepressiven Wirkung eine Weiterentwicklung bedeutete. Auch heute noch ist Isofluran, auch aufgrund seiner Wirtschaftlichkeit, das am häufigsten angewandte Inhalationsanästhetikum, allerdings besteht bei koronardilatierender Wirkung für koronarkranke Patienten die Gefahr einer Myokardischämie aufgrund des so genannten „coronary steal“-Phänomens.

1.3 aktueller Studienstand

Wie schon erwähnt ist die gering kardiodepressive Wirkung von Sevofluran oder Desfluran im Grunde analog zu der von Isofluran [8-13].

Malan et al. verglichen 1995 bei Freiwilligen Sevofluran und Isofluran unter kardiovaskulären Gesichtspunkten und fanden bis auf eine deutlichere Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes durch Sevofluran keine signifikanten Unterschiede [8]. Auch bei einem Vergleich von Sevofluran mit Halothan bei Kindern gibt es, was das dosisabhängige Blutdruck- und Pulsverhalten angeht, keine nennenswerten Unterschiede. Echokardiographisch zeigt sich eine signifikant höhere Reduktion der myokardialen Kontraktilität unter Halothan, während der systemische Widerstand (SVR) unter Sevofluran deutlicher abnimmt [9].

Bei Untersuchungen zu Desfluran zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Systemisch und regional finden sich keine signifikanten Unterschiede zu Isofluran [10]. Desfluran hat im Vergleich zu Halothan und Isofluran einen minimal positiv inotropen Effekt, der im Zusammenhang mit der intramyokardialen Katecholaminausschüttung stehen könnte [13]. Dieser Effekt wird von den Autoren im Übrigen nicht mit der für Desfluran bekannten Sympathikusaktivitätssteigerung, die während schneller Konzentrationssteigerung beobachtet wird, in Verbindung gebracht. Pagel et al. diskutierten 1991 nach einer Vergleichsstudie an chronisch instrumentierten Hunden einen direkten Effekt von Desfluran auf die myokardiale Kontraktilität [10]. Abgesehen von einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck unter Desfluran, konnten keine signifikanten Unterschiede zu Isofluran gefunden werden.

Die meisten der bisherigen Studien über kardiovaskuläre Effekte von Sevofluran und Desfluran wurden an gesundem Myokard durchgeführt [8-13]. Die Effekte dieser beiden Inhalationsanästhetika auf krankes Myokard bleiben unsicher [14-16]. Einige Studien berichten, daß negativ inotrope Effekte volatiler Anästhetika im ischämischen Myokard [11] und bei hypertropher Kardiomyopathie [18] betonter sind als bei

gesunden Herzen. Nach schrittmacherinduzierter Kardiomyopathie verbesserte Isofluran, nicht aber Halothan die Indikatoren der diastolischen Herzfunktion bei Hunden [19]. Allerdings wurden in dieser Studie die Effekte volatiler Anästhetika auf nur mäßige und reversible Herzinsuffizienz bei Hunden nach nur 10 Tagen Pacing untersucht. Es sind keine Daten über die systolische und diastolische Antwort auf Sevofluran- und Desfluraninhalation während schwerer Kardiomyopathie im Endstadium verfügbar.

1.4 Zielsetzung und Erwartungen

Um diese Wissenslücke zu schließen und daraus eventuell Konsequenzen für den klinischen Alltag zu ziehen, untersuchten wir beim Hund verschiedene Konzentrationen von Halothan, Sevofluran und Desfluran an gesundem Myokard und nach Auslösung einer schweren kongestiven Herzinsuffizienz durch schrittmacherinduzierte Tachykardie über 8 -12 Wochen. Aufgrund der bisherigen Datenlage erwarteten wir zumindest einen deutlichen Vorteil von Sevofluran und Desfluran gegenüber dem schon am gesunden Herzen stärker negativ inotropen Halothan. Würde eines der beiden moderneren volatilen Anästhetika dem anderen vorzuziehen sein?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchstiere

Die hier vorgestellte Studie wurde durch die Bezirksregierung Düsseldorf genehmigt und hält sich an die deutschen Tierschutzbestimmungen. Die Experimente wurden an 12 weiblichen, 9 bis 14 Monate alten "Foxhound Beagle" Mischlingshunden mit einem Gewicht zwischen 25 und 32 kg durchgeführt.

2.2 Training

Vor Beginn der Experimente wurden die Hunde über einen Zeitraum von vier Wochen an die Umgebung, die Versuchsumstände und die Versuchsleiter gewöhnt. Zu diesem Zweck wurden sie täglich von einer Bezugsperson in den Versuchsraum geführt, um dort mit den versuchstypischen Geräuschen und Personen vertraut gemacht zu werden.

2.3 Pflege

Nach operativer Instrumentierung zur Langzeitüberwachung der physiologischen Parameter [20], war täglich ein Verbandswechsel mit Katheter- und Wundpflege erforderlich. Eine ebenfalls täglich angesetzte technische Überprüfung beinhaltete die Kontinuitätsprüfung der ausgeleiteten Anschlüsse. Regelmäßig wurde die Herzfrequenz kontrolliert, um die Funktion des Schrittmachers zu überwachen. Zur Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz wurde zweimal pro Woche eine Messung aller hämodynamischen Parameter sowie des Körpergewichtes durchgeführt.

2.4 Instrumentierung

Zur operativen Versorgung mit den für die Datenerhebung benötigten Instrumenten wurden die Hunde mit Thiopental i.v. (Trapanal®, 15mg/kg Körpergewicht) narkotisiert. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte durch das Inhalationsanästhetikum Isofluran (Forene®) in Kombination mit dem Opiat Piritramid (Dipidolor®) i.v.. Eine neuromuskuläre Blockade während der Operation wurde mit Pancuroniumbromid (Pancuronium®) i.v. erreicht. Nach Antibiotikaprophylaxe mit 1g Cephazolin (Gramaxin®) i.v. wurde unter sterilen Bedingungen eine linksseitige Thorakotomie und Perikardiotomie durchgeführt.

Für die Messung des aortalen Mitteldruckes (MAP) wurde ein Tygonschlauch (Tygon R3603; Norton, Akron, OH, USA) in den thorakalen Anteil der Aorta gelegt. In die Spitze des linken Ventrikels implantierten wir einen Druckaufnehmer (Königsberg-Transducer LP200, Königsberg, Pasadena, CA, USA), um den linksventrikulären Druck sowie die Druckanstiegs- bzw. Druckabfallgeschwindigkeit (dP/dt max und min) messen zu können. Ein Ultraschallflußmeßkopf (T208, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) wurde um die Arteria pulmonalis gelegt, um das Herzzeitvolumen zu messen. Ein Paar Ultraschallkristalle (Triton Technologie Inc., San Diego, CA, USA) wurde endokardial in die anteroapikale Wand des linken Ventrikels implantiert. Die Ultraschallsignale wurden über ein Oszilloskop (Tektronix 453, Tektronix Inc., Beaverton, OR, USA) abgeleitet, um die Funktion und die korrekte Lage der Kristalle zu überprüfen. Am linken Vorhof wurden epikardial zwei Herzschrittmacherelektroden fixiert (Abbildung 6.1). Das Perikard verblieb teilweise unverschlossen. Die Operationswunde wurde vernäht, alle Katheter und Anschlüsse wurden wirbelsäulennah ausgeleitet, steril verbunden und mit einer Weste abgedeckt. Die postoperative Analgesie wurde durch einen interkostalen Nervenblock mit 5ml Bupivacain (Carbostesin®) 0,25 % und durch Injektion von täglich 15mg Piritramid (Dipidolor®) i.m. über 3 Tage erreicht. Prophylaktisch wurde sieben Tage lang eine Antibiotikatherapie von jeweils einmal 1g Ceftriaxon (Rocephin®) pro Tag durchgeführt. Bei Infektionen der Ausleitungsstellen wurde erneut antibiotisch behandelt. Nach der Operation erholten sich die Hunde mindestens zwei Wochen, bis die gemessenen Kreislaufparameter, allen voran die Herzfrequenz, im Normbereich lagen.

2.5 Versuchsprotokoll

Nachdem sich die Tiere von der Operation erholt hatten, wurde in randomisierter Reihenfolge jeweils eine Narkose mit Halothan (Fluothane®), Desfluran (Suprane®) und Sevofluran (Sevorane®) durchgeführt. Zwischen den einzelnen Experimenten blieb eine Erholungszeit von 24 Stunden.

Die Daten wurden zunächst beim wachen, ruhigen Hund und anschließend während Inhalationsnarkose mit den oben erwähnten Anästhetika erhoben. Nach Einleitung der Narkose mit Propofol i.v. (3 mg pro kg Körpergewicht) und anschließender endotrachealer Intubation wurden die Tiere mit einem 30prozentigen Sauerstoff-Luftgemisch beatmet. Bei einem Tidalvolumen von 10 ml pro kg Körpergewicht sowie

einer Atemfrequenz von 14 pro Minute wurde Normokapnie erreicht. Die Narkose wurde nun mit den entsprechenden Inhalationsanästhetika aufrechterhalten. Die einzelnen Messungen erfolgten jeweils unter steady state Bedingungen bei endexpiratorisch 0,75, 1,0, 1,25 und 1,75 MAC (minimale alveolare Konzentration) (Datex Capnomac Ultima, Division of Instrumentarium Corp., Helsinki, Finnland) Halothan, Sevofluran oder Desfluran (Vapor 19,3, Devapor, Drägerwerke AG, Lübeck, Deutschland). Die MAC-Werte bei Hunden sind für Halothan 0,9 Vol.%, für Sevofluran 2,4 Vol.% und für Desfluran 7,2 Vol.% [21,22]. Um Wertverfälschungen durch Atemexkursionen auszuschließen, wurden die Messungen in Apnoe vorgenommen. Da die Herzfrequenz (HR) signifikant die systolische und diastolische Funktion beeinflusst, wurden alle Aufnahmen bei einer Pacingfrequenz, die 10% höher als die Ausgangsfrequenz war, durchgeführt.

Eine Stauungsherzinsuffizienz wurde durch linksventrikuläres Pacing bei einer Frequenz von 240 bpm über 8 bis 12 Wochen (Osypka Pace 101H, Berlin, Deutschland) provoziert. Zwei mal pro Woche wurde hierbei eine Messung aller hämodynamischen Werte sowie des Körpergewichtes durchgeführt. Wir gingen von einer für das Experiment ausreichenden Herzinsuffizienz aus, wenn der linksventrikuläre, enddiastolische Druck auf Werte von über 15 mmHg anstieg und sich die enddiastolische Segmentlänge, als Parameter für die linksventrikuläre Ausdehnung, vergrößerte. Als klinische Zeichen für das versagende Myokard werteten wir Aszites, Appetitsverlust sowie deutliche Leistungseinschränkung. Nun wurden die oben beschriebenen Experimente mit den verschiedenen Inhalationsanästhetika an aufeinander folgenden Tagen noch einmal durchgeführt. Am Ende der Versuche wurden die Tiere mit einer Überdosis Thiopental eingeschläfert. Die Herzen wurden zur Lagekontrolle der Ultraschallkristalle entnommen.

2.6 Datenerfassung

Die Daten des linksventrikulären Druckes, seiner ersten Ableitung über die Zeit (dP/dt) und die sonographisch ermittelten Segmentlängen der anteroapikalen Herzwand wurden kontinuierlich auf einem Tintenschreiber (Recorder 2800, Gould Inc., Cleveland, OH, USA) aufgezeichnet und durch einen digital-analog Umwandler (Data Translation, Marlboro, MA, USA) mit einer Frequenz von 500 Hz digitalisiert und auf einen PC überspielt. Zur weiteren Verarbeitung des Datenmaterials

benutzten wir das Programm Cordat©, Version 2,0, von Schulz / Hücking. Manuell wurden hierbei zunächst Systole und Diastole definiert. Der Beginn des schnellen Anstiegs der dP/dt Kurve markiert die Enddiastole, während die maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit (dP/dt min) für die ventrikuläre Endsystole steht. Die Systolendauer bezeichnet das Zeitintervall zwischen Enddiastole und Endsystole.

2.6.1 Globale Hämodynamik und ventrikuläre Funktion

Zur Beurteilung der hämodynamischen Globalfunktion bedienen wir uns der Messung von Herzauswurfleistung und aortalen Mitteldruck (MAP) sowie der Errechnung des systemischen Widerstandes (SVR).

Die globale systolische Funktion bewerteten wir unter Einbeziehung des linksventrikulären Druckes (LVP) und des Maximalwerts der linksventrikulären Druckanstiegs-Geschwindigkeit (dP/dt max). Der Minimalwert der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt min) sowie die Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation (τ) ließen Rückschlüsse auf die linksventrikuläre diastolische Funktion zu. Der von Weis et al. beschriebenen Zeitkonstante τ liegt zugrunde, daß der linksventrikuläre Druckabfall zwischen Endsystole und Öffnung der Mitralklappe einem logarithmischen Verlauf folgt. Durch logarithmisches Auftragen der Druckwerte gegen die Zeit ergibt sich daher eine lineare Beziehung, die die Beschreibung dieser Phase der Relaxation erlaubt.

Die Konstante τ wird folgendermaßen errechnet:

$$P_t = P_0 \times e^{-t/\tau}$$

Hierbei sind P_t = gegenwärtiger Druck, P_0 = linksventrikulärer endsystolischer Druck, t = Zeit in Millisekunden vom Zeitpunkt der Endsystole an und τ = Zeitkonstante des linksventrikulären isovolumetrischen Druckabfalls [23].

2.6.2 Regionale Myokardfunktion

Die regionale systolische Myokardfunktion wurde repräsentativ in der anteroapikalen Wand untersucht. Hierbei ließ sich die regionale systolische Kontraktilität durch die Ermittlung der mittleren Segmentlängen-Verkürzungsgeschwindigkeit sowie der prozentualen systolischen Segmentlängenverkürzung (SLes%) folgendermaßen beurteilen:

$$\text{SLes\%} = (\text{SLed} - \text{Sles}) / \text{SLed} \times 100$$

SLed und SLes repräsentieren hierbei jeweils die enddiastolische bzw. endsystolische Segmentlänge.

2.7 Statistische Analyse

Die ermittelten Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Eine statistische Auswertung der Originaldaten innerhalb und zwischen den einzelnen Gruppen, vor und nach Pacing und während der unterschiedlichen Konzentrationen der Inhalationsanästhetika wurde mit ANOVA (multiple analysis of variance), gefolgt vom paarigen t-test mit Bonferroni Korrektur bei Mehrfachvergleichen durchgeführt. Statistisch signifikant waren ermittelte Unterschiede mit $P < 0,05$.

3. ERGEBNISSE

Bei zehn instrumentierten Hunden konnten wir jeweils einen kompletten Datensatz während Halothan- (n = 10), Sevofluran- (n = 10) und Desflurannarkose (n = 10) vor Provokation der Herzinsuffizienz ermitteln. Fünf Hunde starben bevor eine endgültige kongestive Herzinsuffizienz erreicht werden konnte. Davon vermuten wir bei vier Hunden ventrikuläre Arrhythmien als Ursache für ihren plötzlichen Tod. Ein Tier verblutete innerlich bei einer Infektion der Aortenwand rund um die Katheterinsertionsstelle. Letztlich blieben jeweils fünf Datensätze bei herzinsuffizienten Hunden für die drei verschiedenen Inhalationsanästhetika.

3.1 Vergleich der Wachaufnahmen vor / nach Pacing

Während der Herzinsuffizienz beobachteten wir bei den Hunden eine Reduktion des Herzzeitvolumens (CO) um 17% sowie eine Steigerung des systemischen Widerstandes (SVR) um 8%. Dazu passte der um 14% erniedrigte Aortendruck (MAP) (Tab.1).

Bei Betrachtung der systolischen Globalfunktion fiel die signifikante Reduktion der maximalen Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) um 32% auf (Abb.6.2.1). Der mittlere linksventrikuläre Druck (LVP) fiel, im Vergleich zu den beim gesunden Tier gemessenen Werten, um ca. 10% ab. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) erhöhte sich signifikant von 10 ± 1 auf 26 ± 1 mmHg während der Pacingperiode (Tab.1).

Auch der Minimalwert der linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{min}) sowie die Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation (τ) als Zeichen für die linksventrikuläre diastolische Funktion zeigten typische Veränderungen: dP/dt_{min} erhöhte sich um ca. 20% (Abb.6.2.4), τ verlängerte sich signifikant um 50% (Abb.6.2.3) (Tab 1).

Nach Provokation der Herzinsuffizienz war die kontraktile Myokardfunktion, wie erwartet, deutlich reduziert. Sowohl die mittlere Segmentlängenverkürzungsgeschwindigkeit (SSmv) als auch die prozentuale systolische Segmentlängenverkürzung (SSes%) verringerten sich signifikant um jeweils ca. 35% (Abb.6.2.2) (Tab 1).

3.2 Vergleich Inhalationsanästhetika

Betrachtet man nun die uns vorliegenden Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Inhalationsanästhetika, fallen weder bei dem Datensatz vor, noch bei dem nach Induktion der Herzinsuffizienz außergewöhnliche Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen auf. Alle von uns untersuchten Narkotika verringerten die Herzfunktion in ähnlicher Weise.

3.2.1 Globale Hämodynamik

Die Herzauswurfleistung verringerte sich sukzessive im Verlauf der zunehmenden Konzentration des jeweiligen Inhalationsanästhetikums. Beim gesunden Herzen reduzierte eine Narkose mit 1,75 MAC das Herzzeitvolumen (CO) um 39% (Halothan = H), 29% (Sevofluran = S) und 16% (Desfluran = D), während beim insuffizienten Herzen eine im Vergleich dazu noch deutlichere Reduktion um 38% (H), 45% (S) und 47% (D) erfolgte.

Der Blutdruckabfall (MAP) bei höchstdosierter Narkose betrug im Mittel 40% sowohl vor als auch nach Induktion der Herzinsuffizienz.

Bei gesunden Tieren wurde der systemische Gefäßwiderstand (SVR) bei 1,75 MAC des jeweiligen Inhalationsanästhetikums um 8% (H), 10% (S) und 23% (D) verringert. Während Herzinsuffizienz stieg der SVR um 8%. Unter Narkose wurde der Gefäßwiderstand um weitere 13% und 20% bei Halothan bzw. Sevofluran erhöht, bei 1,75 MAC Desfluran dagegen wurde er um 13% verringert (Tab.2-4).

3.2.2 Globale systolische Funktion

Die Parameter, die wir als Determinanten für die globale systolische Funktion untersuchten, also der maximale linksventrikuläre Druck (LVP) sowie der Maximalwert der linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}), waren sowohl vor der Pacingperiode als auch danach jeweils in gleichem Maße reduziert. Die Abfälle um im Mittel 37% (LVP) und 47% (dP/dt_{max}) waren im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt, also beim gesunden Tier, signifikant (Tab.2-4).

Es gab weder einen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Zeitpunkten noch zwischen den einzelnen Narkotika.

3.2.3 Linksventrikuläre diastolische Funktion

Die diastolische Funktion, die durch die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation (τ) bestimmt wird, war bei gesunden Hunden um 24%, 19% und 19% jeweils während Halothan-, Sevofluran- und Desflurannarkose verlängert. Nachdem die Tiere herzinsuffizient waren, stellten wir im Wachzustand ein um 53% erhöhtes τ fest. Die Anästhesie mit Halothan bzw. Desfluran erhöhte τ um weitere 20%, respektive 6%. Im Gegensatz dazu wurde bei der Sevoflurannarkose mit 1,75 MAC eine signifikant höhere, schrittweise Erhöhung von τ bis zu 45% gegenüber den Wachaufnahmen festgestellt. Auch dP/dt min war, absolut gesehen, beim herzinsuffizienten Hund während der Narkose mit Sevofluran deutlicher reduziert als während der Vergleichsnarkosen. Obwohl sich die prozentualen Veränderungen vor und nach Induktion der Herzinsuffizienz im gleichen Rahmen abspielten, waren allerdings schon die Werte der Baseline-Aufnahmen während Herzinsuffizienz deutlich niedriger (Tab.2-4).

3.2.4 Regionale Myokardfunktion

Mit Blick auf die regionale Myokardfunktion konnte man eine Reduzierung von SS% um 27% (Halothan), 22% (Sevofluran) und 3% (Desfluran) bei höchstdosierter Inhalationsnarkose am gesunden Herzen feststellen. Die kongestive Herzinsuffizienz reduzierte SS% um rund 36% beim wachen Hund. Eine weitere Verringerung um 45 – 83% im Vergleich zur Wachaufnahme wurde während Inhalation von Halothan, Sevofluran und Desfluran ersichtlich. Erstaunlich war, daß Desfluran, das beim gesunden Herzen kaum deprimierenden Effekt auf die regionale Myokardfunktion hatte, am insuffizienten Herzen, zumindest bei maximal dosierter Narkose, mit 86% eine besonders deutliche Verschlechterung bewirkte. Die Segmentlängenverkürzungsgeschwindigkeit (SSmv) war gleichsinnig verändert. Zwischen den einzelnen von uns geprüften Anästhetika waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen (Tab.2-4).

3.3 Zusammenfassung

Die Induktion einer kongestiven Herzinsuffizienz führte zum Abfall des maximalen linksventrikulären Druckes, des dP/dt max und des Cardiac Output. Die diastolische Funktion verschlechterte sich, was sich am verlängerten τ und am abfallenden dP/dt min beobachten ließ. Die als Zeichen für die regionale Kontraktilität herbeigezogenen

Werte von mittlerer Segmentlängen-Verkürzungsgeschwindigkeit sowie prozentualer systolischer Segmentlängenverkürzung waren nach der schrittmacher-induzierten Herzinsuffizienz signifikant reduziert.

Alle Anästhetika verringerten die globale kontraktile Herzfunktion in ähnlichem Umfang. Sowohl bei gesunden als auch bei herzinsuffizienten Hunden wurde z.B. das linksventrikuläre dP/dt max während maximal dosierter Narkose halbiert. Das Herzzeitvolumen wurde bei Narkose während Herzinsuffizienz noch deutlicher gesenkt als bei Narkose beim gesunden Tier. Mit Blick auf die linksventrikuläre diastolische Funktion fiel die im Gegensatz zu den Vergleichsanästhetika deutlich verlängertere Zeitkonstante τ unter Sevoflurannarkose auf. Interessant ist der Effekt von Desfluran auf die regionale Myokardfunktion: Während das gesunde Herz kaum durch eine derartige Anästhesie beeinträchtigt wird, findet am insuffizienten Myokard, zumindest bei höchstdosierter Gabe, eine besonders deutliche Einschränkung statt. Alle drei Inhalationsanästhetika vermindern im Falle einer kongestiven Herzinsuffizienz sowohl die systolische als auch die diastolische Hämodynamik deutlich.

4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte von volatilen Anästhetika wie Halothan, Sevofluran und Desfluran auf die systemische Hämodynamik sowie die linksventrikuläre Funktion bei schwerer myokardialer Dysfunktion zu untersuchen. Zusammenfassend beeinträchtigen alle drei Anästhetika die Myokardfunktion bei gesunden wie bei insuffizienten Herzen in ähnlicher Weise. Es waren nur marginale Unterschiede zwischen den einzelnen Narkosegasen feststellbar.

Wir bedienten uns des gut etablierten Versuchsmodells einer kongestiven Herzinsuffizienz, die durch schnelle, linksventrikuläre Schrittmachertätigkeit provoziert wird. Mit dieser Methode lassen sich viele der typischen Merkmale einer dilatativen Kardiomyopathie, wie sie beim Menschen zu finden sind, provozieren [24]. Im Gegensatz zu bisher bekannten Studien reizten wir jedoch das Pacing über 8 bis 12 Wochen, statt wie bisher über 10 Tage, aus und erreichten damit bei unseren Hunden eine schwere Kardiomyopathie im Endstadium anstelle einer moderaten, reversiblen Herzinsuffizienz [19,25].

Allerdings verstarben mehrere Tiere während dieser verlängerten Pacingperiode. Deshalb hatten wir nur 5 Datensätze während Herzinsuffizienz zur Verfügung und somit Schwierigkeiten, kleine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen deutlich werden zu lassen. Aussagekräftige Rückschlüsse auf das am geringsten kardiodepressive Narkotikum zu ziehen wurde so unmöglich.

Das von uns gewählte Versuchsmodell zeichnet sich aus durch biventrikuläre Dilatation mit erhöhten Füllungsdrücken [26,27], Unregelmäßigkeiten der intrazellulären Ca^{2+} Regulation [28,29] sowie linksventrikuläre systolische [30,31] und diastolische [32,33] Dysfunktion, wie man sie auch beim Menschen mit idiopathischer, dilatativer Kardiomyopathie findet [24].

Die hämodynamischen und mechanischen Effekte des schnellen Pacings in der hier vorgestellten Studie gleichen denen, die von anderen Forschungsgruppen beschrieben wurden. Aortendruckabfälle und linksventrikuläre Drucksteigerungen werden von Kontraktilitätsverlust und Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation begleitet (Tab. 2 - 4).

In vorhergehenden Studien wurden bei Hunden nach zehntägiger Pacingperiode keine Veränderungen von Herzauswurfleistung oder systemischem Widerstand beobachtet [19,30]. Die erwartete Schwächung der Herzauswurfleistung sowie die Erhöhung des systemischen Widerstandes treten in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz erst recht spät auf, weil es zunächst noch einen Kompensationsmechanismus gibt, bei dem eine gesteigerte sympathonervöse Aktivität die periphere Durchblutung reduziert. Die entsprechenden Effekte wurden beim Kaninchenmodell erst nach einer 4-5 Wochen andauernden Pacingphase beobachtet [33], ein Zeitfenster, wie es auch dem Auftreten klinischer Zeichen einer Stauungsherzinsuffizienz entspricht.

In unserer Studie reduzierte das linksventrikuläre Pacing die Herzauswurfleistung um 17% und führte zu einer Erhöhung des systemischen Widerstandes um ungefähr 8%. Die hämodynamischen Werte, die nach 2-3 Monaten schneller Schrittmachertätigkeit auftraten (Tab. 1), belegen deutlich eine schwere Herzinsuffizienz. Wir beobachteten zusätzlich typische klinische Zeichen, wie Aszites, periphere Ödeme, pulmonale Stauung und Gewichtszunahme.

In Versuchsmodellen mit regionaler Myokardischämie bzw. -infarzierung [34] wurde der durch Inhalationsanästhetika verursachte Kontraktilitätsverlust gut toleriert und endete nicht, wie man vielleicht hätte erwarten können, in einer schweren systolischen Dysfunktion. Es wurde sogar gezeigt, daß Halothan, Desfluran und Sevofluran vorteilhafte Effekte auf die mechanische Funktion nach Ischämie haben [35,36] und gegen Reperfusionsschäden schützen [34,37-39]. Volatile Anästhetika reduzierten experimentell die Infarktgröße [34,39], sogar nach Herzstillstand durch Kardioplegie [37]. Sie erhalten die metabolische Integrität während regionaler Ischämie mit anschließender Reperfusion und beschleunigten die Erholung des Myokards [35,36].

Halogenierte Anästhetika haben Effekte, die die Myokardfunktion einschränken, was sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zu beobachten ist. Im Vergleich ist Halothan hierbei sicher das potenteste negativ inotrope Medikament [40-42].

In Studien zur Wirkung von Isofluran auf isolierte Papillarmuskeln konnte man in insuffizientem Myokard größere negativ inotrope Effekte als bei gesunden Herzen beobachten [43]. Interessanterweise wurde eine solche Potenzierung des negativ

inotropen Effektes bei Halothan nicht gefunden [43,44]. Dieses Erkenntnis bestätigt sich in einer weiteren Arbeit, in der Halothan den gleichen dosisabhängigen Abfall in der maximalen Kalzium-aktivierten Spannung sowohl in gesunden wie in herzkranken Hamstern produzierte [45].

Desfluran hatte bei gesunden Papillarmuskeln keinen Einfluss auf die Kontraktilität. Immerhin wurde ein geringfügig negativ inotroper Effekt auf kardiomyopathische Muskeln des Hamsters gezeigt [46]. Da Desfluran den Sympathikus aktivieren oder eine intramyokardiale Katecholaminausschüttung auslösen kann [47], ist es schwierig seine myokardialen Effekte *in vivo* präzise zu untersuchen.

Herzkranke Patienten, die sich einer nicht kardiochirurgischen Operation unterzogen, zeigten im Vergleich von Isofluran und Sevofluran die gleiche Inzidenz von Myokardischämien, Infarkten und kardialem Outcome [56]. Dabei hat Sevofluran, zumindest in chronisch instrumentierten Schweinen keinen Effekt auf die Herzfrequenz [54], während z.B. Desfluran die Herzfrequenz bei gesunden Freiwilligen steigerte [11,53].

In unserem Versuchsmodell hielten wir die Herzfrequenz konstant, um Veränderungen der myokardialen, kontraktilen und diastolischen Funktion durch Frequenzänderungen auszuschließen (force-frequency relationship) [55]. Tiere mit Herzinsuffizienz sind eventuell besonders empfänglich für die widrigen Effekte volatiler Anästhetika auf die Herzfunktion, weil die ventrikuläre Funktion während Herzinsuffizienz teilweise von einem erhöhten Sympathikotonus abhängt, die Kontraktilität aber vermindert ist [27].

Wir konnten in unserer Studie beobachten, daß bei Hunden mit schwerer Herzinsuffizienz das dP/dt max, als Indiz für die Kontraktilität, während Halothan-, Sevofluran- und Desflurannarkose genauso um die Hälfte reduziert wurde wie bei gesunden Tieren (41-50% vs. 43-53%) (Abb. 1). Betrachtete man aber die regionale Myokardfunktion, traten deutliche Unterschiede auf: Die Segmentlängen verkürzten sich nach Pacing während der einzelnen Narkosen um bis zu 45-83% im Gegensatz zu 3-27% bei normalen Herzen (Abb. 2). Am Eindrücklichsten war hierbei der Unterschied unter Desfluraneinfluß. Die diastolische Funktion wurde durch die

einzelnen Inhalationsanästhetika bei gesunden Herzen vergleichbar eingeschränkt (Abb. 3 u. 4). Bei herzkranken Tieren dagegen hob sich Sevofluran mit einer betonteren Steigerung von τ und einem stärkeren Abfall von dP/dt_{\min} hervor. Die linksventrikuläre diastolische Funktion spielt eine übergeordnete Rolle was die Beeinflussung der kardiovaskulären Leistung überhaupt betrifft. Eine aus diastolischer Dysfunktion resultierende Herzinsuffizienz könnte ohne oder vor der Entwicklung von Abnormalitäten der systolischen Funktion auftreten [48,49]. Um die diastolische Funktion zu bestimmen, benutzten wir Zeichen der isovolumetrischen Relaxation, die nicht unbedingt einen besonderen Wirkungseffekt auf die gesamte Diastole widerspiegeln. Dies mag erklären, warum wir keine unterschiedlichen Effekte der einzelnen Inhalationsanästhetika auf die globale Herzfunktion, wohl aber einen etwas deutlicheren negativen Effekt von Sevofluran auf die diastolische Funktion finden konnten. Veränderungen des linksventrikulären dP/dt_{\min} weisen auf eine Verzögerung der Relaxation hin, was eine wichtige, die Herzfüllung direkt beeinflussende Komponente der diastolischen Funktion ist [48].

Es wurde gezeigt, daß Halothan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und KHK eine vorteilhafte Vor- und Nachlastsenkung im linken Ventrikel bewirkt [50].

Bei chronisch instrumentierten Hunden mit moderater linksventrikulärer Dysfunktion blieb der berechnete systemische Widerstand (SVR) unter Halothannarkose genauso unbeeinflusst [19] wie beim Kaninchenmodell mit biventrikulärer Dysfunktion nach chronischer Doxorubicingabe [51]. Hingegen bewirkte Halothan in einer weiteren Studie an Hunden zwar vor Induktion einer kardialen Dysfunktion vorteilhafte Veränderungen bei den Determinanten für linksventrikuläre Nachlast, nicht aber danach [52]. Ein äquivalentes Ergebnis sehen wir in unseren Versuchen: So reduzierte Halothan den SVR um 8% bei den gesunden Hunden, führte aber zu einer leichten Erhöhung des systemischen Widerstandes um 13% bei den herzkranken Tieren (Tab. 2). Sevofluran verhielt sich hier ganz ähnlich. Desfluran reduzierte in vorherigen Studien am gesunden Herzen sowohl den arteriellen Druck als auch den systemischen Widerstand (SVR) [11,53]. Dies konnten wir mit unseren Ergebnissen bestätigen. Noch einmal den gleichen Abfall des SVR haben wir darüber hinaus auch am herzkranken Hund beobachten können (Tab. 4).

Inhalationsanästhetika wie Halothan, Sevofluran und Desfluran sind bei Herzpatienten sowohl bei herz- als auch bei anderen chirurgischen Eingriffen bisher gefahrlos angewendet worden [15,56].

Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, daß *in vivo* das durch die drei Inhalationsanästhetika provozierte Ausmaß myokardialer Depression in gesundem Myokard vergleichbar ist. Während Kardiomyopathie scheint die myokardiale Depression unter Sevofluran- und Desfluraninhalation etwas größer zu sein als bei der Benutzung des jeweiligen Anästhetikums bei gesunden Hunden. Desfluran scheint die diastolische Herzfunktion im myopathischen Herzen in unserem Vergleich etwas besser zu erhalten.

Volatile Anästhetika haben positive Effekte in experimentell herbeigeführten Myokardischämie/Reperfusionssituationen und scheinen auch bei Patienten mit Myokardischämie nicht schädlich zu sein. Ein vorsichtiger Gebrauch dieser Wirkstoffe erscheint bei Patienten mit Herzinsuffizienz möglich, wenn man berücksichtigt, daß die sowieso schon reduzierte Myokardfunktion bei diesen Patienten noch weiter deprimiert werden könnte.

5. TABELLEN

5.1 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.

	Vor Herzinsuffizienz		Während Herzinsuffizienz	
Herzfrequenz (bpm)	121	± 3	133	± 3
Systolic time (ms)	203	± 4	189	± 3
LVP (mmHg)	139	± 7	126	± 5
LVEDP (mmHg)	10	± 1	26	± 1 *
dP/dt _{max} (mmHg s ⁻¹)	3701	± 160	2501	± 143 *
dP/dt _{min} (mmHg s ⁻¹)	-3551	± 212	-2821	± 134 *
CO (l min ⁻¹)	3.10	± 0.10	2.58	± 0.18 *
MAP (mmHg)	120	± 6	103	± 3 *
SVR (mmHg min l ⁻¹)	39.7	± 3.1	42.8	± 3.6
τ (ms)	20.0	± 0.5	30.6	± 0.8*
SLed (mm)	11.8	± 1.2	12.0	± 0.9
SLes (mm)	9.7	± 1.0	10.7	± 0.8 *
SSes% (%)	17.5	± 1.3	11.2	± 1.0 *
SSmv (mm s ⁻¹)	11.7	± 1.5	7.8	± 1.0 *

Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung. LVP = systolischer Spitzendruck des linken Ventrikels (LV), LVEDP = enddiastolischer LV Druck, dP/dt_{max} und dP/dt_{min} = maximale und minimale Geschwindigkeit der LV Druckveränderung, CO = Herzauswurfleistung, MAP = aortaler Mitteldruck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, τ = Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation des LV, SLed = enddiastolische Segmentlänge, SLes = endsystolische Segmentlänge, SSes% = prozentuale systolische Segmentlängenverkürzung, SSmv = mittlere systolische Segmentlängenverkürzungsgeschwindigkeit.

*, P<0.05 vor gegen nach Induktion einer Herzinsuffizienz.

5.2 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von *Halothan* vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.

Vor Induktion einer Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	133 ± 5	103 ± 4	93 ± 4 ‡	93 ± 5 ‡	84 ± 4 ‡
LVEDP (mmHg)	9 ± 1	9 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	7 ± 1 †
CO (l min ⁻¹)	3.3 ± 0.36	2.43 ± 0.25 †	2.39 ± 0.28 ‡	2.27 ± 0.28 ‡	2.03 ± 0.29 ‡
MAP (mmHg)	115 ± 5	81 ± 4 †	75 ± 4 ‡	72 ± 4 ‡	65 ± 3.6 ‡
SVR (mmHg min l ⁻¹)	38.9 ± 4.0	35.5 ± 3.0	32.9 ± 2.9 †	34.7 ± 4.5	35.8 ± 4.4
SLed (mm)	10.7 ± 1.0	10.6 ± 1.0	10.7 ± 1.0	10.7 ± 1.0	8.2 ± 0.9
SLes (mm)	8.6 ± 0.9	8.7 ± 0.9	8.9 ± 0.9	8.9 ± 0.9 *	7.4 ± 0.9
SSmv (mm s ⁻¹)	12.3 ± 2.1	10.3 ± 1.9 *	9.2 ± 1.8 †	9.1 ± 1.9 ‡	4.2 ± 0.8 †

Während Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	23 ± 10	93 ± 7 *	90 ± 8 *	86 ± 11 *	85 ± 10 *
LVEDP (mmHg)	26 ± 3	22 ± 2 *	21 ± 1 *	19 ± 1 *	20 ± 1
CO (l min ⁻¹)	2.59 ± 0.28	2.13 ± 0.34 *	1.75 ± 0.34 *	1.64 ± 0.24 †	1.60 ± 0.19 †
MAP (mmHg)	99 ± 5	71 ± 7 †	72 ± 8 †	76 ± 10 *	71 ± 8 †
SVR (mmHg min l ⁻¹)	41.2 ± 5.2	36.1 ± 4.8	49.8 ± 13.8	49.9 ± 9.4	46.4 ± 6.5
SLed (mm)	11.9 ± 1.7	11.7 ± 1.6	11.7 ± 1.5	11.8 ± 1.5	12.0 ± 1.6
SLes (mm)	10.7 ± 1.5	10.9 ± 1.4	11.0 ± 1.4	11.2 ± 1.4 *	11.4 ± 1.5 †
SSmv (mm s ⁻¹)	7.2 ± 1.8	4.5 ± 2.8	3.6 ± 2.5 *	3.3 ± 2.1 *	3.2 ± 1.8 *

Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung. *, P<0.05; †, P<0.01; ‡, P<0.001, gegen wache Hunde. Abkürzungen siehe Tabelle 1.

5.3 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von *Sevofluran* vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.

Vor Induktion einer Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	124 ± 9	88 ± 6 †	91 ± 5 †	86 ± 5 †	82 ± 6 †
LVEDP (mmHg)	9 ± 1	7 ± 1 *	7 ± 1 *	7 ± 1 *	7 ± 1 *
CO (l min ⁻¹)	2.92 ± 0.44	2.12 ± 0.35 ‡	2.00 ± 0.35 ‡	2.08 ± 0.36 ‡	2.07 ± 0.33 †
MAP (mmHg)	110 ± 8	73 ± 5 ‡	74 ± 4 †	74 ± 4 †	70 ± 6 †
SVR (mmHg min l ⁻¹)	42.8 ± 5.6	41.5 ± 5.2	44.7 ± 5.4	43.5 ± 6.0	38.5 ± 4.6
SLed (mm)	10.3 ± 1.1	9.9 ± 1.1 *	10.0 ± 1.2	10.1 ± 1.2	10.5 ± 1.4
SLes (mm)	8.4 ± 0.9	8.3 ± 0.9	8.6 ± 1.0	8.7 ± 1.0	8.9 ± 1.1
SSmv (mm s ⁻¹)	10.9 ± 1.7	8.7 ± 1.6 †	7.6 ± 1.4 †	7.5 ± 1.4 †	8.2 ± 1.8 *

Während Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	121 ± 10	93 ± 8 *	76 ± 9 *	74 ± 5 *	67 ± 4 †
LVEDP (mmHg)	24 ± 2	21 ± 1	19 ± 1 *	19 ± 1 *	18 ± 1 *
CO (l min ⁻¹)	2.48 ± 0.42	1.91 ± 0.42	1.87 ± 0.28	1.66 ± 0.29	1.37 ± 0.29 *
MAP (mmHg)	97 ± 4	70 ± 6 †	63 ± 7 †	63 ± 5 *	64 ± 4 †
SVR (mmHg min l ⁻¹)	42.6 ± 6.4	42.9 ± 7.7	34.9 ± 2.6	38.2 ± 5.3	51.3 ± 10.5
SLed (mm)	12.1 ± 1.7	11.9 ± 1.5	11.6 ± 1.5	11.8 ± 1.6	11.9 ± 1.6
SLes (mm)	10.7 ± 1.4	10.9 ± 1.3	10.9 ± 1.4	11.1 ± 1.4 *	11.4 ± 1.5 †
SSmv (mm s ⁻¹)	8.2 ± 2.0	5.6 ± 2.5	4.2 ± 2.0 *	3.9 ± 2.0 *	3.1 ± 1.6 *

Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung. *, P<0.05; †, P<0.01; ‡, P<0.001, gegen wache Hunde. Abkürzungen siehe Tabelle 1.

5.4 Globale Hämodynamik und regionale Myokardfunktion während der Inhalation unterschiedlicher Konzentrationen von *Desfluran* vor und nach Induktion einer Herzinsuffizienz.

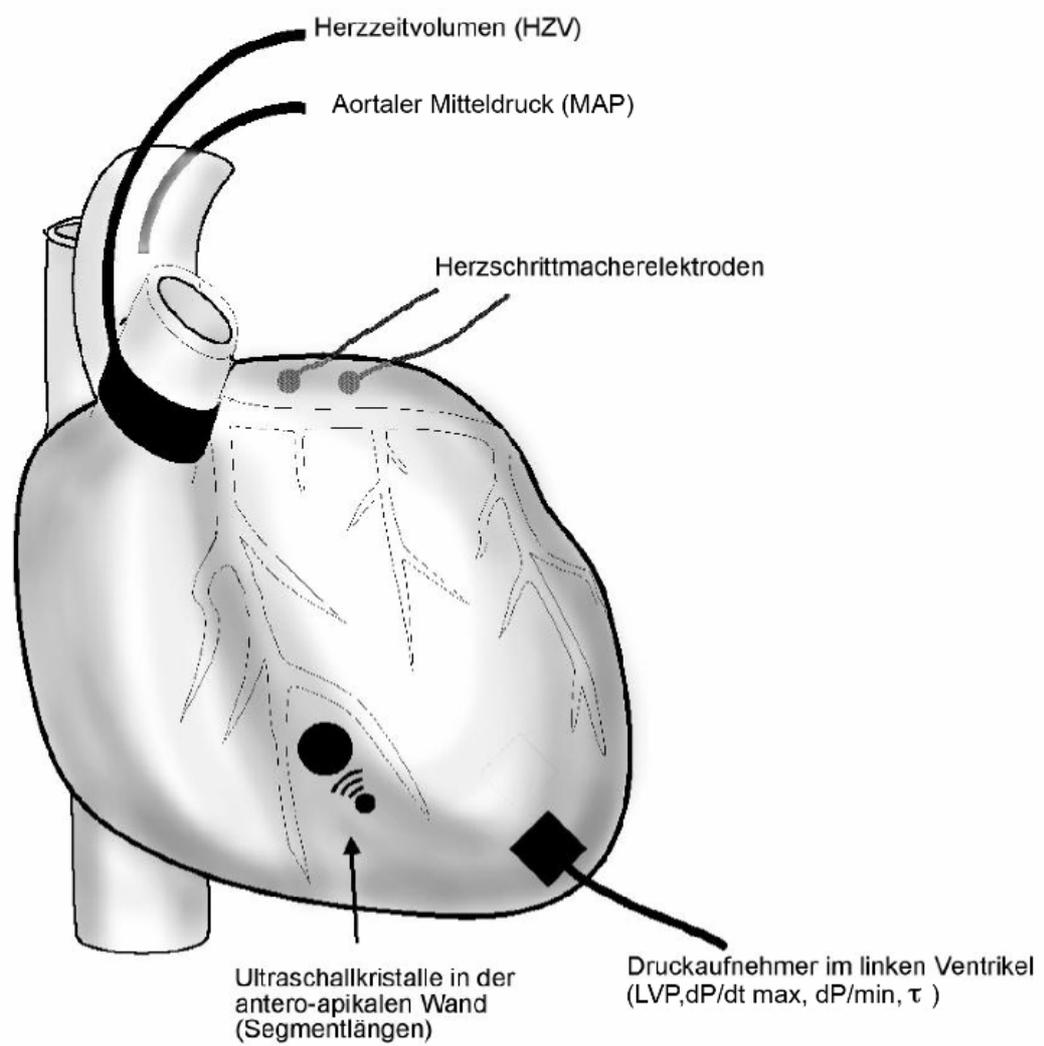
Vor Induktion einer Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	133 ± 8	97 ± 6 ‡	96 ± 6 ‡	98 ± 7 ‡	94 ± 7 ‡
LVPED (mmHg)	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1	8 ± 1
CO (l min ⁻¹)	3.15 ± 0.51	2.24 ± 0.29 †	2.39 ± 0.32 *	2.70 ± 0.39	2.66 ± 0.36
MAP (mmHg)	116 ± 7	76 ± 7 ‡	74 ± 6 ‡	78 ± 7 ‡	71 ± 9 †
SVR (mmHg min l ⁻¹)	40.2 ± 3.9	35.9 ± 3.7	33.9 ± 3.4 *	32.3 ± 4.1	30.9 ± 4.0 *
SLed (mm)	11.7 ± 1.7	10.9 ± 1.3	11.3 ± 1.5	11.3 ± 1.7	11.9 ± 1.8
SLes (mm)	12.2 ± 3.3	11.4 ± 2.7	11.9 ± 3.0	12.0 ± 3.1	12.2 ± 2.9
SSmv (mm s ⁻¹)	7.8 ± 0.9	6.9 ± 1.6	6.6 ± 1.6	6.5 ± 1.7	7.6 ± 2.1

Während Herzinsuffizienz					
	Wach	0.75 MAC	1.0 MAC	1.25 MAC	1.75 MAC
LVP (mmHg)	133 ± 5	90 ± 7 *	89 ± 5 †	82 ± 3 †	76 ± 7 †
LVPED (mmHg)	27 ± 1	20 ± 2 †	20 ± 1 *	19 ± 1 †	19 ± 1 *
CO (l min ⁻¹)	2.66 ± 0.31	2.04 ± 0.48 *	1.83 ± 0.22 *	1.83 ± 0.19 *	1.42 ± 0.03 *
MAP (mmHg)	114 ± 3	74 ± 5 †	72 ± 6 †	66 ± 3 †	56 ± 7 †
SVR (mmHg min l ⁻¹)	45.9 ± 7.4	44.6 ± 13.3	40.8 ± 8.9	36.8 ± 5.5	40.2 ± 5.8
SLed (mm)	12.0 ± 1.6	11.7 ± 1.5	11.6 ± 1.4	11.8 ± 1.6	11.8 ± 2.1
SLes (mm)	10.6 ± 1.4	10.8 ± 1.4	11.0 ± 1.4 *	11.2 ± 1.6	11.6 ± 2.1
SSmv (mm s ⁻¹)	7.9 ± 1.7	5.4 ± 2.1	3.5 ± 1.3	3.4 ± 1.3	1.1 ± 0.2 *

Jeweils Mittelwert ± Standardabweichung. *, P<0.05; †, P<0.01; ‡, P<0.001, gegen wache Hunde. Abkürzungen siehe Tabelle 1

6. ABBILDUNGEN

6.1 Instrumentierungsschema



6.2 Grafiken

6.2.1

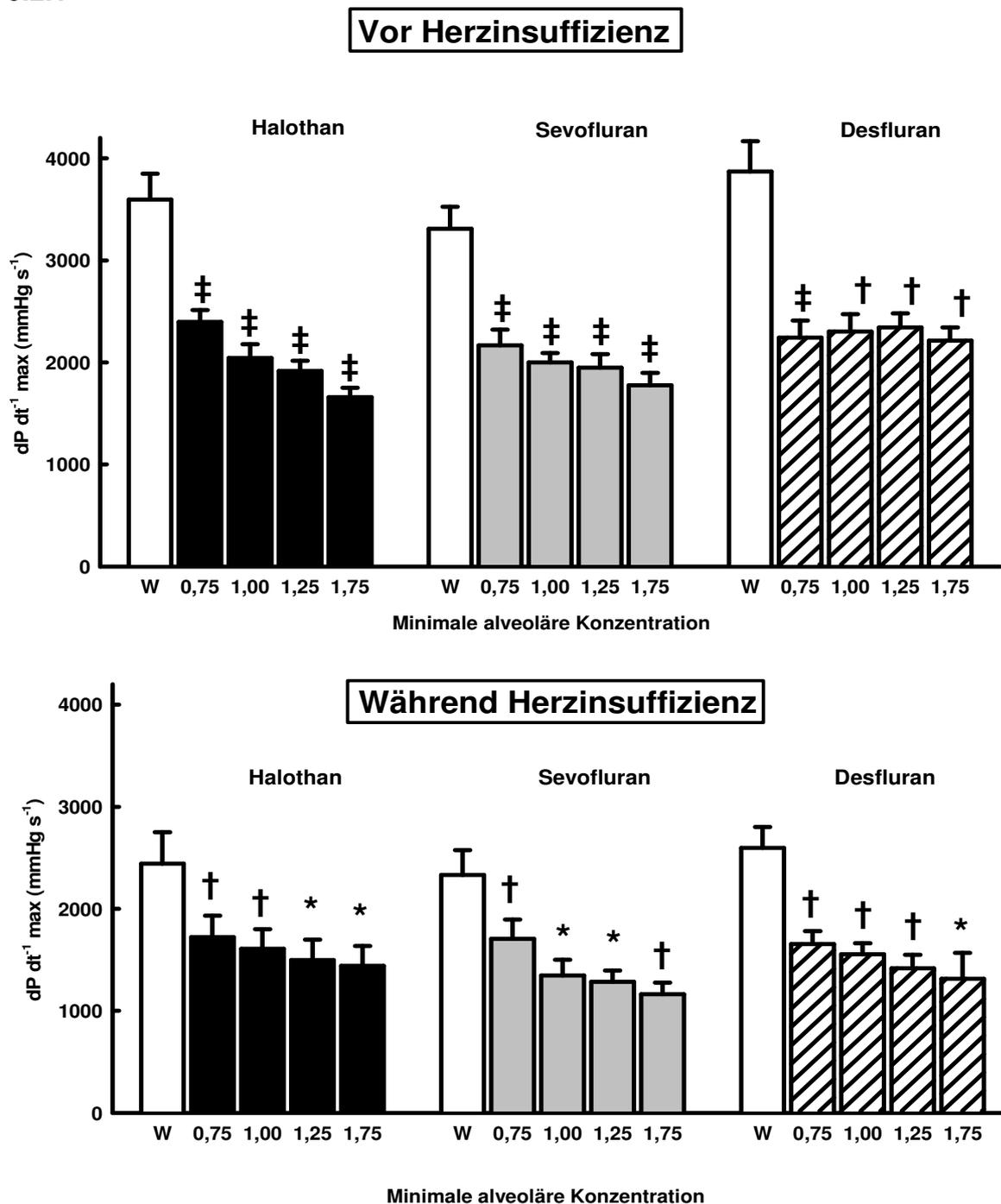


Abbildung 1: linksventrikuläres dP/dt_{max} als Determinante der linksventrikulären Funktion. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Oberer Teil, Messungen in gesunden Hunden; Unterer Teil, Messungen in herzinsuffizienten Hunden. W = Messung bei wachen Tieren.

6.2.2

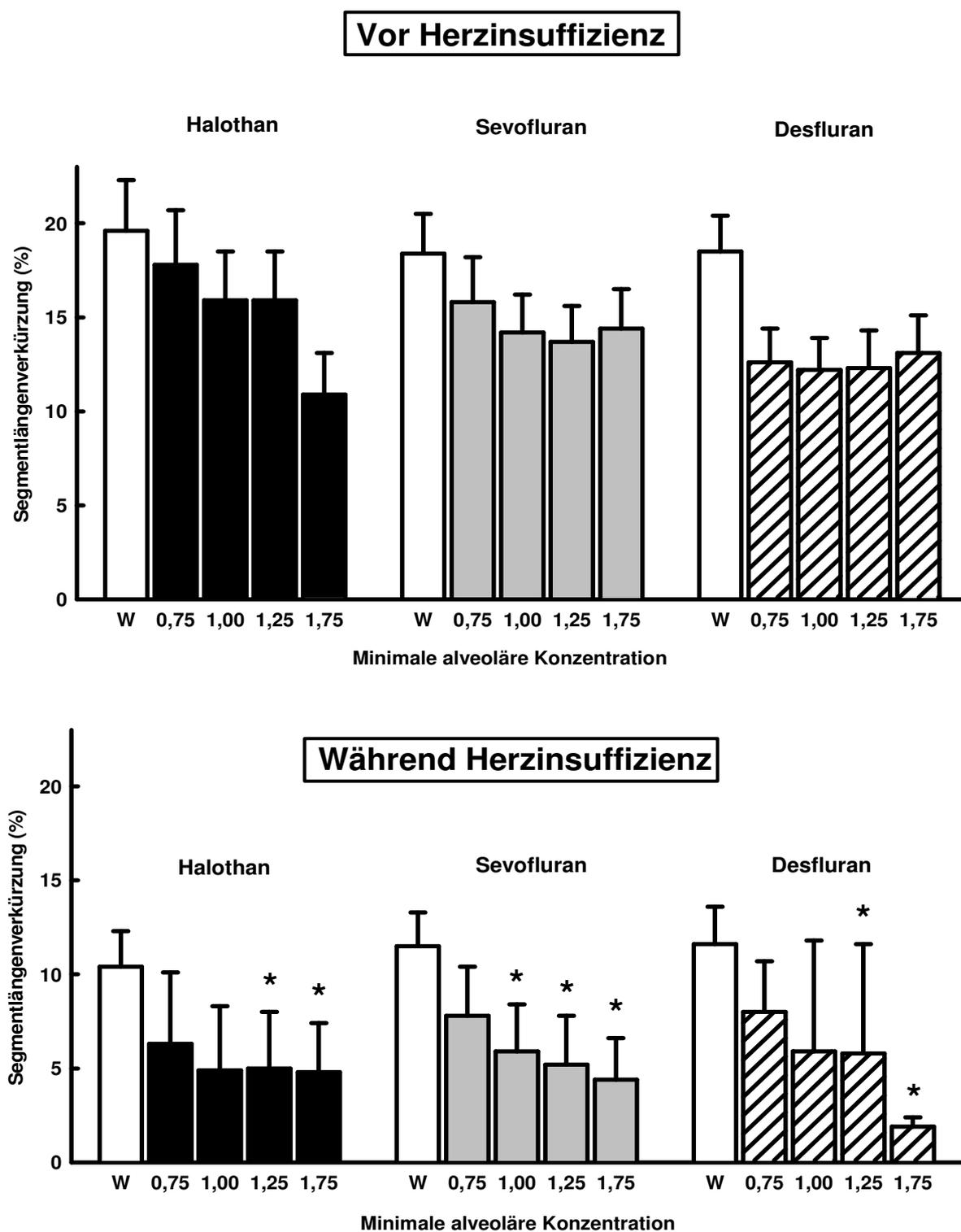


Abbildung 2: linksventrikuläre Segmentlängenverkürzung als Determinante der regionalen Myokardfunktion. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Oberer Teil, Messungen in gesunden Hunden; Unterer Teil, Messungen in herzinsuffizienten Hunden. W = Messung bei wachen Tieren.

6.2.3

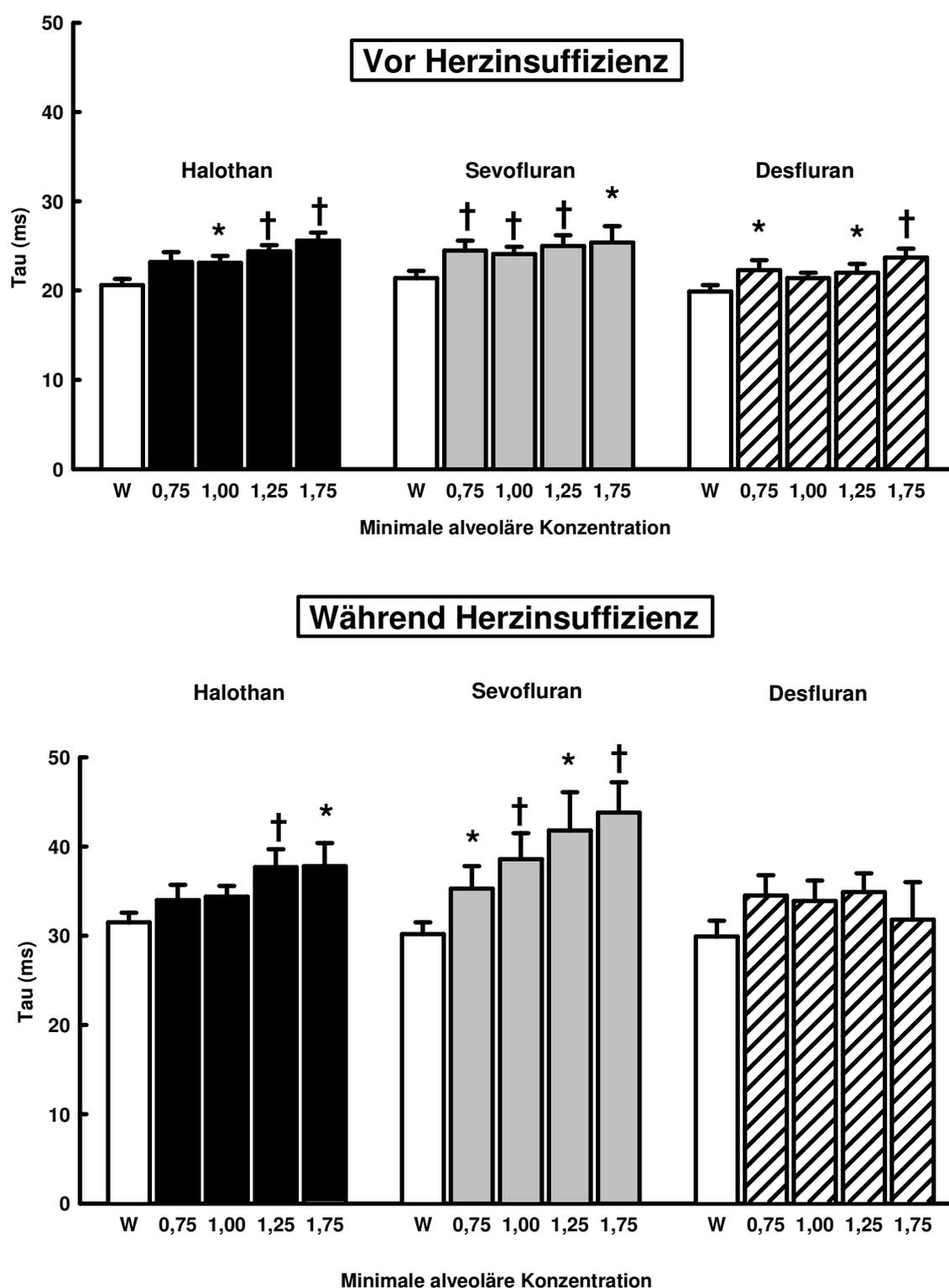


Abbildung 3: Zeitkonstante des linksventrikulären Druckabfalls (τ) als Determinante der linksventrikulären diastolischen Funktion. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Oberer Teil, Messungen in gesunden Hunden; Unterer Teil, Messungen in herzinsuffizienten Hunden. W = Messung bei wachen Tieren.

6.2.4

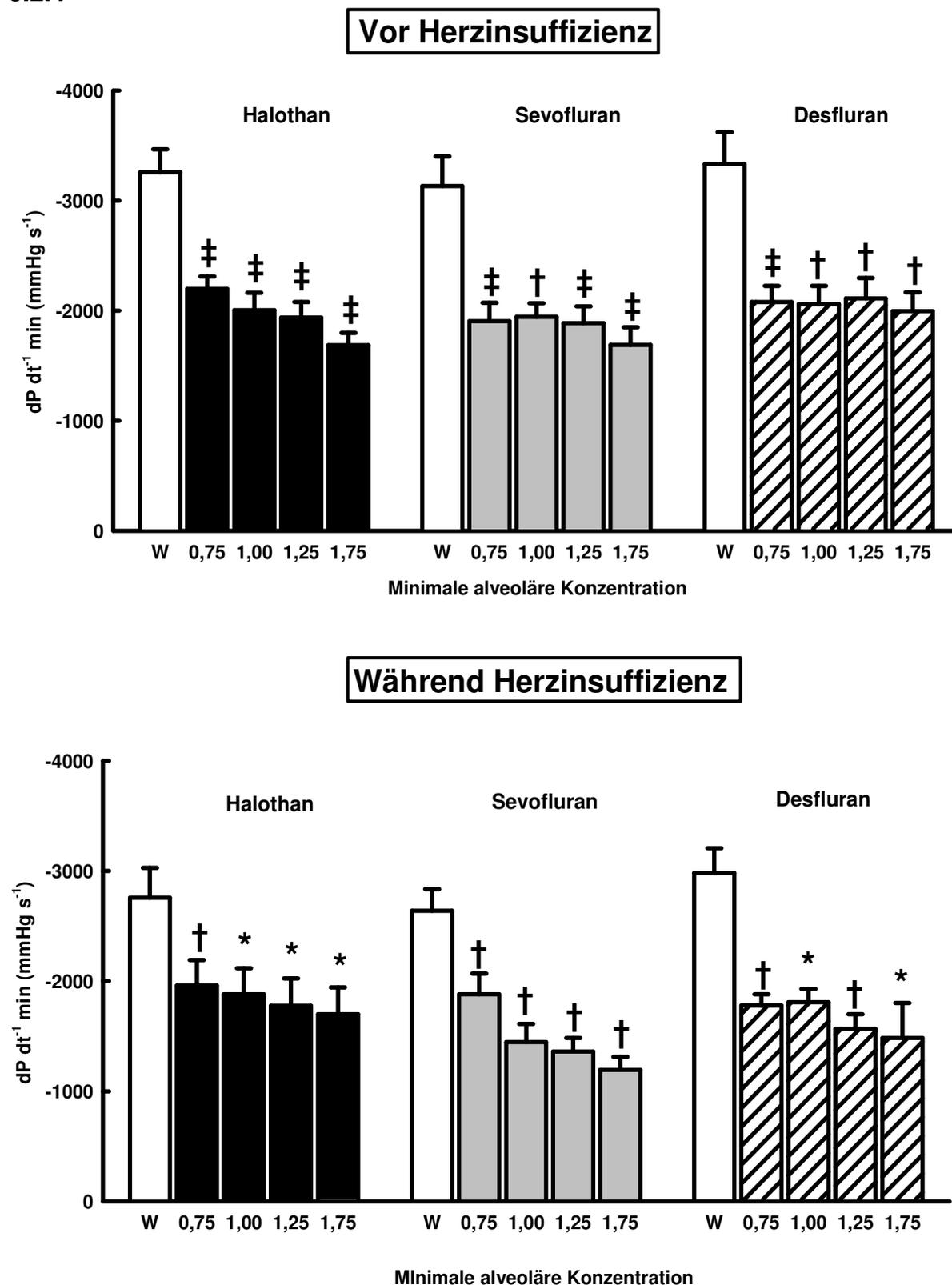


Abbildung 4: linksventrikuläres dP/dt_{\min} als Determinante der linksventrikulären diastolischen Funktion. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Oberer Teil, Messungen in gesunden Hunden; Unterer Teil, Messungen in herzinsuffizienten Hunden. W = Messung bei wachen Tieren.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Rachhaus. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz: Med Welt 2004; **55**: S.380-385
2. Fischer M, Baessler A, Holmer SR et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction in the general population of Germany: results of an echocardiographic study of a large population based sample. Z Kardiol 2003; **92**: 294-302
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; **22**: 6A-13A
4. Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. J Clin Epidemiol 2000; **53**: 229-35
5. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J 1994; **72**: 3-9
6. Merkel G, Eger EI A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including method for determining equipotency. Anesthesiology 1963; **24**: 346
7. Larsen. „Anästhesie“, 6. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München
„Inhalationsanästhetika“, S. 33-56
8. Malan TP, DiNardo JA, Isner J *et al.* Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 1995; **83**: 918-928.
9. Holzman RS, Van der Velde ME, Kaus SJ *et al.* Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996; **85**: 1260-1267.
10. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: Desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1991; **74**: 900-907.
11. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI2 *et al.* Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991; **73**: 143-156.
12. Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; **74**: 568-574.
13. Gueugniaud PY, Hanouz JL, Vivien B, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B. Effects of desflurane in rat myocardium - Comparison with isoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997; **87**: 599-609.

14. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 1991; **72**: 289-299.
15. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, Frais MA, Rosenbloom M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1991; **75**: 776-781.
16. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Warltier DC. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1995; **83**: 1021-1035.
17. Kissin I, Thomson CT, Smith LR. Effect of halothane on contractile function of ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; **5**: 438-442.
18. Vivien B, Hanouz JL, Gueugniaud PY, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B. Myocardial effects of halothane and isoflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1997; **87**: 1406-1416.
19. Pagel PS, Lowe D, Hettrick DA *et al.* Isoflurane, but not halothane, improves indices of diastolic performance in dogs with rapid ventricular, pacing-induced cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1996; **85**: 644-654.
20. Müllenheim J, Preckel B, Obal D *et al.* Left stellate ganglion block has only small effects on left ventricular function in awake dogs before and after induction of heart failure. *Anesth Analg* 2000; **91**: 787-792.
21. Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; **68**: 435-437.
22. Doorley BM, Waters SJ, Terrell RC, Robinson JL. MAC of I-653 in beagle dogs and New Zealand white rabbits. *Anesthesiology* 1988; **69**: 89-91.
23. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC, Housmans PR. Analysis of relaxation in the evaluation of the ventricular function of the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **28**: 143-163.
24. Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathies of the adult. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1051-1058.
25. Pagel PS, Hettrick DA, Kersten JR, Lowe D, Warltier DC. Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated heart failure. *Anesthesiology* 1998; **88**: 180-189.

26. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, De Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: Pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; **74**: 1075-1084.
27. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF *et al.* Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects. *Circulation* 1987; **75**: 857-867.
28. Komamura K, Shannon RP, Pasipoularides A *et al.* Alterations in left ventricular diastolic function in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; **89**: 1825-1838.
29. Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, Vatner SF, Morgan JP. Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; **89**: 932-938.
30. Shannon RP, Komamura K, Stambler BS, Bigaud M, Manders WT, Vatner SF. Alterations in myocardial contractility in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1991; **260**: H1903-H1911.
31. Rahko PS. Comparative efficacy of three indexes of left ventricular performance derived from pressure-volume loops in heart failure induced by tachypacing. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 209-218.
32. Moe GW, Angus C, Howard RJ, Parker TG, Armstrong PW. Evaluation of indices of left ventricular contractility and relaxation in evolving canine experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1992; **26**: 362-366.
33. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994; **89**: 2241-2250.
34. Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart *in vivo*. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 905-912.
35. Belo SE, Mazer CD. Effect of halothane and isoflurane on postischemic "stunned" myocardium in the dog. *Anesthesiology* 1990; **73**: 1243-1251.
36. Takahata O, Ichihara K, Ogawa H. Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**: 449-456.

37. Preckel B, Thämer V, Schlack W. Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest. *Can J Anaesth* 1999; **46**: 1076-1081
38. Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 913-919.
39. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, *et al.* One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart *in vivo*. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 905-911.
40. Lynch C, III. Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane *in vitro*. *Anesthesiology* 1986; **64**: 620-631.
41. Housmans PR, Murat I. Comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane at equipotent anesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. *Anesthesiology* 1988; **69**: 464-471.
42. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; **74**: 539-551.
43. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S. Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973; **39**: 470-477.
44. Shimosato S, Yasuda I, Kemmotsu O, Shanks C, Gamble C. Effect of halothane on altered contractility of isolated heart muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and failure. *Br J Anaesth* 1973; **45**: 2-9.
45. Murat I, Veksler VI, Ventura-Clapier R. Effects of halothane on contractile properties of skinned fibres from cardiomyopathic animals. *J Mol Cell Cardiol* 1989; **21**: 1293-1304.
46. Vivien B, Hanouz JL, Gueugniaud PY, Lecarpentier Y, Coriat P, Riou B. Myocardial effects of desflurane in hamsters with hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology* 1998; **89**: 1191-1198.
47. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993; **79**: 444-453.

48. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Wartier DC. Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (1). *Anesthesiology* 1993; **79**: 836-854.
49. Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Wartier DC. Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (2). *Anesthesiology* 1993; **79**: 1104-1120.
50. Reiz S, Balfors E, Gustavsson B *et al.* Effects of halothane on coronary haemodynamics and myocardial metabolism in patients with ischaemic heart disease and heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; **26**: 133-138.
51. Blake DW, Way D, Trigg L, Langton D, McGrath BP. Cardiovascular effects of volatile anesthesia in rabbits: influence of chronic heart failure and enalaprilat treatment. *Anesth Analg* 1991; **73**: 441-448.
52. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Lowe D, Wartier DC. The effects of isoflurane and halothane on left ventricular afterload in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesth Analg* 1997; **85**: 979-986.
53. Wartier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 1992; **75**: S17-29.
54. Manohar M, Parks C. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1,0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; **231**: 640-648.
55. Crozatier B. Force-frequency relations in nonfailing and failing animal myocardium. *Basic Res Cardiol* 1998; **93 (Suppl. 1)**: 46-50.
56. Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke GA, Shroff A, Muzi M. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg* 1997; **85**: 993-999.

8. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Schlack für die Überlassung des Themas und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. B. Preckel für die zuvorkommende Betreuung während der Arbeit sowie ganz besonders für die lange Ausdauer und Geduld mit mir.

Herrn Prof. Dr. med. V. Thämer gilt mein Dank für seine stetigen Ermutigungen während der Versuchsphase.

Für die Unterstützung und Mithilfe während des Projektes danke ich auch Herrn Dr. med. D. Obal, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Müllenheim, Herrn Dr. med. M. Heiderhoff, Herrn Dr. Sager, Frau Schrey und nicht zuletzt unserer überaus engagierten BTA Frau E.Hauschildt.

Ich möchte besonders meinen Eltern danken, die mir wie selbstverständlich das Studium ermöglicht und deren Unterstützung mir immer sicher war.

Meinem Ehemann danke ich für seine unerschütterliche Liebe, die mir immer wieder Kraft und Ausdauer gibt.

Für die Schaffung von „Zeitfenstern“ danke ich meiner Freundin Katharina König und meiner kleinen Tochter Felicia.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freunden Mitra, Tobias und Sylvia für Denkanstösse und Unterstützung.

9. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten:

Name: Juliane Hennes, geb. Hoff
 Geburt: 01. April 1972 in Düsseldorf
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind
 Konfession: römisch-katholisch
 Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1978 – 1982 Grundschule „Am Kalstert“ Hilden
 1982 – 1991 Helmholtz Gymnasium Hilden
 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studium und Ausbildung:

1991 – 1993 Studium Lehramt Primarstufe,
 Universität Wuppertal
 5/93 - 10/93 Ausbildung zur Rettungssanitäterin,
 Deutsches Rotes Kreuz Köln
 1993 – 2000 Studium der Humanmedizin,
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 April 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

1.Tertial Anästhesiologie:
 Medizinische Einrichtungen der
 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
 Chefarzt Herr Prof. Dr. med. J.Tarnow

2.Tertial Chirurgie:
 Hôtel Dieu, Universitätskliniken Paris
 Chefarzt PR J.P.Bethoux

3.Tertial Innere Medizin:
 Medizinische Einrichtungen der
 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
 Chefarzt Herr Prof. Dr. med. M. Schneider

ÄIP und Assistenzarztzeit:

Seit August 2000 Anästhesiologie:
 Klinikum Dortmund gGmbH
 Chefarzt Herr PD Dr. med. J.- F. Zander

Juliane J. E. Hennes
 Bochum, 01. Juli 2006

10. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die Effekte von Desfluran und Sevofluran auf versagendes Myokard sind immer noch nicht ausreichend bekannt. Wir untersuchten die Wirkung von Sevofluran, Desfluran und Halothan in verschiedenen Konzentrationen bei Hunden mit schrittmacherinduzierter Herzinsuffizienz.

Methoden: Globale (linksventrikulärer Druck – LVP, linksventrikuläres dP/dt, Königsberg-Transducer) und regionale Myokardfunktion (systolische Verkürzung der Segmentlänge, Ultraschallkristalle) wurden bei chronisch instrumentierten Hunden mit tachykardieinduzierter schwerer Herzinsuffizienz gemessen. Hierbei wurden die Untersuchungen bei gesunden und herzinsuffizienten Hunden zunächst im wachen Zustand und anschließend während Narkose mit 0,75, 1,0, 1,25 und 1,75 minimaler alveolarer Konzentration (MAC) von Halothan, Sevofluran und Desfluran durchgeführt.

Ergebnisse: Das kontinuierliche Pacing erhöhte den linksventrikulären, enddiastolischen Druck und den peripheren Widerstand (SVR). Vermindert wurden Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Druck, linksventrikulärer systolischer Druck und dP/dt max. Auch verlor das insuffiziente Myokard wie erwartet an Kontraktilität: Die prozentuale systolische Segmentlängenverkürzung (SSes%) war signifikant um ca. 35% verringert.

Die Inhalationsanästhetika reduzierten dP/dt max dosisabhängig sowohl vor der Pacingperiode als auch danach um bis zu 47%. Der linksventrikuläre Druck verringerte sich um jeweils bis zu 37%. Die Segmentlängenverkürzung nach Pacing wurde während der Narkose um 54 - 86% reduziert, verglichen mit 3 ± 27% bei gesunden Herzen. Während es simultane Effekte während der unterschiedlichen Narkosen auf die diastolische Funktion beim gesunden Hund gab, konnte man nach Provozierung der Herzinsuffizienz bei Sevofluran eine betontere Erhöhung der Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation und einen größeren Abfall von dP/dt min als bei Desfluran beobachten, was auf eine stärkere Depression der diastolischen Funktion schließen lässt.

Schlussfolgerungen: Während die negativ inotropen Effekte von Sevofluran und Desfluran in gesundem und insuffizientem Myokard in vivo gleich waren, führte Desfluran zu einer besseren Erhaltung der diastolischen Funktion des insuffizienten Herzens.



PD Dr. med. B. Preckel