

Aus der Universitätsklinik
für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Ziemer

**Vergleichende Untersuchungen zur Steigerung der
Kontraktilität und der mechanischen Effizienz von
Ferkel-Herzen nach kardioplegem Herzstillstand durch
Kalziumsensitizer, β -Adrenozeptor-Agonisten und
Phosphodiesterase-III-Hemmern im ex-situ
Working Heart Modell**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

Medizinische Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Löhle
aus Friedrichshafen

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Scheule

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gawaz

Widmung

Die folgende Dissertation widme ich meinem lieben Vater, Dr. Hans Löhle, der in guten und schweren Zeiten für mich da ist, mit bewundernswertem Vertrauen zu mir hält und ohne dessen Unterstützung in allen sinnvollen und weniger sinnvollen Dingen des Lebens ich nicht stehen würde, wo ich mich nun befinde,

und

in ewiger Verbundenheit und Liebe meiner verstorbenen Mutter, Birgitta Maria Löhle, der ich für alles dankbar bin, was ich mit ihr erleben durfte und die auf immer ihren Platz in meinem Herzen trägt.

1	EINLEITUNG	1
1.1	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER INOTROPIESTEIGERUNG	1
1.2	STAND DER FORSCHUNG ÜBER INOTROPIESTEIGERENDE PHARMAKA	2
1.2.1	<i>β-Adrenozeptor-Agonisten.....</i>	<i>2</i>
1.2.2	<i>Phosphodiesterase-III-Hemmer.....</i>	<i>3</i>
1.2.3	<i>Kalziumsensitizer.....</i>	<i>5</i>
1.3	WORKING HEART MODELL	7
1.4	FRAGESTELLUNG.....	7
2	MATERIAL UND METHODEN	8
2.1	VERSUCHSTIERE, TIERSCHUTZ	8
2.2	STUDIENPLAN.....	8
2.3	OPERATIVES VORGEHEN.....	9
2.3.1	<i>Narkose.....</i>	<i>9</i>
2.3.2	<i>Organgewinnung.....</i>	<i>10</i>
2.4	PERFUSIONSMODELL	12
2.4.1	<i>Kardioplegie und Perfusionsmodell.....</i>	<i>14</i>
2.4.2	<i>Reperfusion im Langendorff Modus.....</i>	<i>14</i>
2.4.3	<i>Working Heart Modus.....</i>	<i>15</i>
2.4.4	<i>Weitere Geräte</i>	<i>15</i>
2.4.5	<i>Perfusate.....</i>	<i>16</i>
2.5	ZIELPARAMETER.....	17
2.5.1	<i>Funktionelle Parameter</i>	<i>17</i>
2.5.2	<i>Biochemische Parameter</i>	<i>19</i>

2.5.3	<i>Klinische Parameter</i>	20
2.6	DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
3	ERGEBNISSE	21
3.1	FUNKTIONELLE PARAMETER	21
3.1.1	<i>Stroke-Work-Index (SWI)</i>	21
3.1.2	<i>Enddiastolischer linksventrikulärer Druck ($LVP_{enddiast.}$)</i>	25
3.1.3	<i>mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel})</i>	29
3.1.4	<i>Herzfrequenz (HF)</i>	33
3.1.5	<i>Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{max}$)</i>	37
3.1.6	<i>Relaxation ($\Delta LVP / \Delta t_{min}$)</i>	41
3.1.7	<i>Koronarfluß (KF)</i>	45
3.2	BIOCHEMISCHE PARAMETER.....	49
3.2.1	<i>Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO_2)</i>	49
3.2.2	<i>Laktatkonzentration</i>	53
3.3	KLINISCHE PARAMETER.....	56
3.3.1	<i>Herzgewicht (HG)</i>	56
4	DISKUSSION	57
4.1	MODELL UND METHODEN	57
4.1.1	<i>Studienmedikation</i>	57
4.1.2	<i>Sonstige Medikation</i>	58
4.1.3	<i>Homologes Schweineblut als Perfusat</i>	58
4.1.4	<i>Working Heart Modell</i>	59
4.1.5	<i>Versuchstiere</i>	60

4.2	FUNKTIONELLE PARAMETER	61
4.2.1	<i>Stroke-Work-Index (SWI), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVP_{enddiast.}) und mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel})</i>	61
4.2.2	<i>Herzfrequenz (HF)</i>	62
4.2.3	<i>Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{max}$)</i>	63
4.2.4	<i>Relaxation ($\Delta LVP / \Delta t_{min}$)</i>	64
4.2.5	<i>Koronarfluß (KF)</i>	65
4.3	BIOCHEMISCHE PARAMETER.....	66
4.3.1	<i>Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO₂)</i>	66
4.3.2	<i>Laktatkonzentration</i>	67
4.4	KLINISCHE PARAMETER.....	67
4.4.1	<i>Herzgewicht (HG)</i>	67
4.5	ÜBERTRAGBARKEIT DER ERGEBNISSE	68
5	SCHLUßFOLGERUNG	69
6	ZUSAMMENFASSUNG	70
7	LITERATUR	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardioplegiekreislauf	12
Tabelle 2: Langendorffkreislauf	13
Tabelle 3: Working Heart Kreislauf	13
Tabelle 4: Druckaufnehmer und Meßsensoren	13
Tabelle 5: Blut-Perfusat	16
Tabelle 6: Kardioplegie	17
Tabelle 7: Kontinuierlich registrierte Parameter in den einzelnen Versuchsabschnitten und angestrebte Werte	18
Tabelle 8: Stroke-Work-Index (SWI)	22
Tabelle 9: Enddiastolischer linksventrikulärer Druck ($LVP_{\text{enddiast.}}$)	26
Tabelle 10: Mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel})	30
Tabelle 11: Herzfrequenz (HF)	34
Tabelle 12: Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{\text{max}}$)	38
Tabelle 13: Relaxation ($\Delta LVP / \Delta t_{\text{min}}$)	42
Tabelle 14: Koronarfluß (KF)	46
Tabelle 15: Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO_2)	50
Tabelle 16: Laktatkonzentration	54
Tabelle 17: Herzgewicht (HG)	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das kanülierte Herz	11
Abbildung 2: Perfusionsapparatur für isoliertes Herz Typ 842/1, Größe 9 (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten)	12

Abkürzungsverzeichnis

a.v.O ₂ -Diff.	arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz
AF _{mittel}	mittlerer Aortenfluß
AP _{mittel}	mittlerer Aortendruck
ASD	Atriumseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanomonophosphat
Coro	Corotrop [®] (Milrinon, Phosphodiesterase-III-Hemmer)
HF	Herzfrequenz
HG (prä, post)	Herzgewicht (präischämisch, postischämisch)
KF	Koronarfluß
KG	Körpergewicht
KS	Kalziumsensitizer
LAP (min, max, mittel)	linksatrialer Druck (minimal, maximal, mittel)
LVP (syst, diast, enddiast)	linksventrikulärer Druck (systolisch, diastolisch, enddiastolisch)
PDE	Phosphodiesterase
Supra	Suprarenin [®] (Adrenalin)
SWI	Schlag-Arbeits-Index (Stroke-Work-Index)
VO ₂	myokardialer Sauerstoffverbrauch
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Δ LVP / Δ t _{max}	Kontraktilität
Δ LVP / Δ t _{min}	Relaxation

1 Einleitung

1.1 Physiologische Grundlagen der Inotropiesteigerung

Herzoperationen gehören in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen. Täglich werden mehrere tausend Herzoperationen durchgeführt (8; 58). Bei Eingriffen am offenen Herzen und an den großen Gefäßen besteht das grundsätzliche Problem, nach dem kardioplegischen Herzstillstand von etwa einer Stunde die Herzleistung so schnell wie möglich wieder an das Ausgangsniveau anzugleichen.

Möglich ist dies durch pharmakologische Steigerung der Inotropie. Um dieses Ziel zu erreichen kommen verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen molekularen Wirkungsmechanismen in Betracht.

Zwei Wege der Inotropiesteigerung setzten sich durch:

- 1.) β -Adrenozeptor-Agonisten
- 2.) Phosphodiesterase-III-Hemmer

Der Nachteil aller klinisch verwendeten positiv-inotropen Pharmaka liegt darin, daß sie die zytosolische Kalziumkonzentration erhöhen und damit nicht nur die Kontraktilität steigern, sondern auch unerwünschte Ca^{2+} -abhängige Reaktionen auslösen können. Insbesondere bei ischämiebedingter Herzinsuffizienz (koronare Herzkrankheit) mit ohnehin erhöhter Ca^{2+} -Konzentration im Zytosol der Kardiomyozyten äußert sich dies in einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und einer erhöhten Tachy- und Arrhythmietendenz.

Eine Verbesserung der elektromechanischen Kopplung der Herzmuskelkontraktion ohne Zunahme der zytosolischen Kalziumkonzentration ist mit sog. Kalziumsensitizern möglich (19).

Hieraus verspricht man sich einen zu den klassischen Medikamenten der Inotropiesteigerung vergleichbaren Effekt ohne deren unerwünschte Nebenwirkungen.

1.2 Stand der Forschung über inotropiesteigernde Pharmaka

1.2.1 β -Adrenozeptor-Agonisten

1.2.1.1 Definition

Zwei phenolische und eine alkoholische Hydroxylgruppe bedingen gemeinsam mit dem großen Substituenten an der sekundären Aminogruppe eine hohe Affinität zu β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren. Je größer der Substituent an der Aminogruppe, desto deutlicher ist die Wirkungsverschiebung von α - zu β -Adrenozeptoren (6).

1.2.1.2 Wirkungen

Die Stimulation von β -Adrenozeptoren führt über mehrere Signalwege zu einem positiv inotropen Effekt. Stimulierende G-Proteine aktivieren die Adenylatcyclase, cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) wird aus ATP gebildet. Die cAMP-abhängige Proteinkinase A phosphoryliert die Kalziumkanäle vom L-Typ und erhöht dadurch ihre Offenwahrscheinlichkeit, so daß mehr Ca^{2+} pro Aktionspotential in die Zelle fließt. Außerdem wird Phospholamban phosphoryliert, wodurch seine inhibitorische Wirkung auf die Ca^{2+} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums aufgehoben wird und die Ca^{2+} -Pumpe Ca^{2+} rascher ins sarkoplasmatische Retikulum zurücktransportiert, so daß die Erschlaffungsgeschwindigkeit zunimmt (43).

1.2.1.3 Unerwünschte Wirkungen

Nachteile sind die beträchtliche Steigerung des O_2 -Verbrauchs und die positiv chrono-, bathmo- und dromotrope Wirkung (49).

Wie mit allen positiv inotropen Pharmaka, welche einen Anstieg des kardialen cAMP-Gehalts bewirken, sind auch mit β -Adrenozeptor-Agonisten ventrikuläre Tachyarrhythmien leicht auslösbar. Der durch Vermittlung von cAMP gesteigerte transmembranöse Ca^{2+} -Einstrom erhöht die Automatie, begünstigt aber auch das Auftreten von Slow-Response-Potentialen im Purkinje-System (49).

Eine Ca^{2+} -Überladung der Myokardzellen erhöht das Risiko herdförmiger Herzmuskelnekrosen (49).

Ein weiteres Problem jeder kontinuierlichen Therapie mit β -Adrenozeptor-Agonisten ist die Tachyphylaxie. Hinzu kommt, daß im Rahmen einer Herzinsuffizienz die β -Adrenozeptoren aufgrund erhöhter Sympathikusaktivität bereits „down-reguliert“ sind, und β -Adrenozeptor-Agonisten schon aus diesem Grunde am insuffizienten Herzen schwächer wirksam sind als am gesunden (49).

1.2.1.4 Kontraindikationen

Bei mechanischen Ausflußbehinderungen wie z.B. schwerer Mitralklappen- oder Aortenstenose kann es zu einem klinisch relevanten Anstieg des Lungenkapillardrucks bzw. Pulmonar-Kapillar-Verschlußdrucks und zu einer Verschlechterung der Grundsituation kommen. Darüber hinaus kann der erwünschte therapeutische Effekt ausbleiben. Bei instabiler Angina pectoris läßt sich die Schwere und Häufigkeit ischämischer Attacken nur schwer vorhersagen. Daher sind bei dieser Erkrankung pharmakotherapeutische Maßnahmen, die ischämische Attacken auslösen können kontraindiziert bzw. sollten nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden (30).

1.2.2 Phosphodiesterase-III-Hemmer

1.2.2.1 Definition

Phosphodiesterasen (PDE) sind eine Gruppe zytosolischer Enzyme, welche die „second messenger“ Moleküle cAMP und cGMP (zyklisches Guanomonophosphat) zu den entsprechenden, nicht zyklischen Monophosphaten abbauen. Damit wird die Signalwirkung dieser Nukleotide beendet. Man unterscheidet bisher 5 Isoformen der PDE. Beim Isomer 3 handelt es sich um eine PDE, die cAMP hydrolysiert und deren Aktivität auch durch cGMP gehemmt werden kann. Als Folge der PDE-III-Hemmung steigt die intrazelluläre Konzentration von cAMP durch Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Produktion (durch Adenolatzyklase) und Hydrolyse. Somit stellen die Effekte der PDE-III-Hemmung also letztlich cAMP-Effekte dar (31).

1.2.2.2 Wirkungen

Die hauptsächlichen Zielgewebe der PDE-Hemmer sind Herz- und Gefäßmuskulatur. In beiden Geweben ist cAMP ein wichtiges intrazelluläres Signalmolekül, welches u.a. die intrazelluläre Ca^{2+} -Homöostase reguliert. Im Herzmuskel bewirkt die Hemmung des Abbaus von cAMP eine vermehrte Bereitstellung von Ca^{2+} , die zum großen Teil auf einer Phosphorylierung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle beruht. Hierdurch kommt es bei einem Aktionspotential zu einem vermehrten Einstrom von Ca^{2+} , welcher zu einer Erhöhung der für die myokardiale Kontraktion wichtigen intrazellulären Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führt. Als funktionelle Auswirkung läßt sich sowohl ein positiv inotroper als auch ein proarrhythmogener Effekt beobachten. Darüber hinaus bewirkt die erhöhte Konzentration von cAMP auch eine Steigerung der Relaxationsgeschwindigkeit des kontrahierten Herzmuskels. Hieran ist eine Erhöhung der Geschwindigkeit der Ca^{2+} -Wiederaufnahme in das sarkoplasmatischen Retikulum wesentlich beteiligt (31).

Im glatten Gefäßmuskel sind die Schwankungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration weniger häufig, nicht rhythmisch und auch schwächer ausgeprägt als im Herzmuskel. Möglicherweise ist das ein Grund dafür, daß die Wirkung von cAMP auf die Ca^{2+} -ATPase dominiert. Dies führt letztlich zu einer Vasodilatation, die auf der Senkung der Ca^{2+} -Konzentration in der glatten Gefäßmuskulatur beruht (31).

1.2.2.3 Unerwünschte Wirkungen

Eine schwerwiegende Nebenwirkung der PDE-Hemmer ist das Auftreten von Tachyarrhythmien. Es wurden sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Tachykardien, in Einzelfällen auch Kammerflimmern beobachtet. Schwere Arrhythmien erfordern den Abbruch der Therapie. Auch die z.T. vorkommende Blutdrucksenkung kann zu tachykarden Reaktionen beitragen. Besteht bereits eine Hypotension, kann diese noch verstärkt werden. Trotz der insgesamt günstigen Wirkung der PDE-Hemmer auf die kardiale Sauerstoffbilanz kann durch die inotrope Wirkung ein Sauerstoffmangel im Herzmuskel entstehen, der Ischämien verstärken kann (31).

Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung notwendig, da Kumulationsgefahr besteht. Darüber hinaus können PDE-Hemmer auch eine Harnverhaltung bzw. eine Oligurie verursachen. Bei Leberfunktionsstörungen wird der hepatische Metabolismus der PDE-Hemmer eingeschränkt. Dies ist insbesondere bei *Enoximon*, welches nahezu vollständig hepatisch verstoffwechselt wird, von Bedeutung (31).

1.2.2.4 Kontraindikationen

Bestehende Ausflußbehinderungen wie z.B. obstruktive Kardiomyopathie oder obstruktive Klappenerkrankungen können durch die Anwendung von PDE-Hemmern verschlimmert werden. Bei Hypovolämie kommt es wegen der vasodilatativen Wirkung zu Volumenverschiebungen und in der Folge zu niedrigen Füllungsdrücken und zu einer Verschlechterung des ventrikulären Auswurfs (31).

1.2.3 Kalziumsensitizer

Bei dieser neuen Gruppe von Wirkstoffen ist weniger eine Zunahme von Ca^{2+} , sondern viel mehr eine gesteigerte Ca^{2+} -Empfindlichkeit der kalziumsensitiven Myofilamente für die inotrope Wirkung verantwortlich. Insbesondere die Bindung von Ca^{2+} an Troponin C wird gesteigert. Der intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel bleibt dabei unbeeinflusst. Die systolische Funktion wird verbessert, ohne den Energiebedarf wie bei den β -Adrenozeptor-Agonisten und den Phosphodiesterase-III-Hemmer zu erhöhen. Zusätzlich kommt es über eine Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen zu einer gewünschten Vasodilatation (50; 11).

Kalziumsensitizer haben den Vorteil eines geringeren Risikos von Arrhythmien und von Herzmuskelnekrosen, die sich als Folgeerscheinung hoher intrazellulärer Ca^{2+} -Konzentrationen manifestieren können (33).

Klinisch nachteilig könnte sich allerdings die Tatsache auswirken, daß die Relaxation unbeeinflusst bleibt oder sogar verlangsamt wird. Die Kalziumsensitizer der ersten Generation kamen wegen eines tumorigenen Potentials nicht zur klinischen Anwendung. Alle Kalziumsensitizer haben auch eine mehr oder weniger ausgeprägte inhibitorische Wirkung auf die PDE-III (33).

1.2.3.1 Erfahrungen mit Kalziumsensitizern

Mit den Kalziumsensitizern Levosimendan, EMD 57033 und CGP 48506 liegen Erfahrungen nach folgenden Anwendungen vor:

- Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz und geringer Auswurfleistung versterben unter der Gabe von Levosimendan weniger häufig und erleiden weniger unerwünschte Wirkungen (Tachykardien, Arrhythmien) als unter der Gabe von β -Adrenozeptor-Agonisten (LIDO-Studie (13): Levosimendan Infusion versus Dobutamin)

- die positiv inotrope Wirkung von Levosimendan an Patienten nach kardioplegischem Herzstillstand bei Koronaroperationen wird ohne Steigerung des Sauerstoffbedarfs erreicht (38). Ein Vergleich mit anderen positiven Inotropika wurde nicht durchgeführt.

- der Kalziumsensitizer EMD 57033 (Merck, Darmstadt), jedoch nicht der β -Adrenozeptor-Agonist Dobutamin erhöht die mechanische Effizienz im caninen „stunned myocardium“ (57). Eine entsprechende Untersuchung in Herzen nach kardioplegischem Herzstillstand liegt nicht vor.

Der Kalziumsensitizer Levosimendan (Simdax[®], Orion Pharma, Hamburg) ist mittlerweile in einigen europäischen Ländern für die Therapie der dekompensierten Herzinsuffizienz zugelassen. Allerdings hat diese Substanz eine intrinsische PDE-III-inhibitorische Wirkung. Bei der noch nicht für die Anwendung beim Menschen zugelassenen Substanz EMD 57033 (Merck, Darmstadt) ist diese Wirkung auf ein Minimum reduziert (50).

Das Wirkprofil von Kalziumsensitizern verspricht nicht nur einen Vorteil beim Einsatz in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, sondern auch beim kurzzeitigen Einsatz zur Kreislaufunterstützung bei herzchirurgischen Patienten nach kardioplegem Herzstillstand. Aus herzchirurgischer Sicht fehlen jedoch Untersuchungen, in denen die Wirkung und Effizienz von Kalziumsensitizern mit denen der bereits etablierten β -Adrenozeptor-Agonisten und Phosphodiesterase-III-Hemmern verglichen wird.

1.3 Working Heart Modell

Das eingesetzte Working Heart Modell ist eine Weiterentwicklung des Langendorff'schen Verfahrens zur Perfusion isolierter Herzen (34; 35). Der linke Ventrikel wird über den kanülierten linken Vorhof gefüllt und wirft das Blutperfusat aktiv in die Aorta ascendens aus, wodurch es der natürlichen Situation eines arbeitenden Herzens nahe kommt.

1.4 Fragestellung

Positiv inotrop wirksame Substanzen werden in der Herzchirurgie nach dem induzierten Herzstillstand zur Stützung des patienteneigenen Kreislaufs bei der Beendigung der Perfusion durch die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt. Die üblicherweise eingesetzten β -Adrenozeptor-Agonisten und Phosphodiesterase-III-Hemmer erhöhen durch Veränderungen im myozytären Kalziumhaushalt den Nettoenergiebedarf und können auch unerwünschte kardiale Wirkungen haben. Kalziumsensitizer sollen aufgrund ihres Wirkmechanismus die systolische Funktion verbessern, ohne wie die etablierten Inotropika den Energiebedarf zu erhöhen. Arrhythmien und Tachykardien sollen weniger häufig auftreten. Neben der chronischen Herzinsuffizienz zeichnet sich für Kalziumsensitizer somit ein vielversprechendes Anwendungsgebiet in der Herzchirurgie ab. Es fehlen jedoch Untersuchungen an Herzen nach kardioplegem Herzstillstand, in denen die Wirkung und Effizienz von Kalziumsensitizern mit denen der bereits etablierten Inotropika verglichen wird. Die Wirkungen des reinen (+)-Enantiomers des Kalziumsensitizers EMD 57033 auf kardiale Funktions- und Stoffwechsel-Parameter sollen an Schweineherzen nach kardioplegem Herzstillstand im ex-situ Working Heart Modell mit denen der etablierten positiven Inotropika Adrenalin (Suprarenin[®]) und Milrinon (Corotrop[®]) verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Versuchstiere, Tierschutz

Die Herzen wurden aus Ferkeln der Deutschen Landrasse mit einem Körpergewicht von etwa 10 kg entnommen. Die Tiere stammten aus dem Zuchtbetrieb Klaus Benz SFP Schweinezucht, Bingen/Hohenzollern. Nach einer Adaptation von 7 - 14 Tagen im Tierstall der Universität Tübingen begann das Experiment mit der Prämedikation und Narkoseeinleitung. Die Tierärzte der Universität waren konsultativ tätig.

Die Studie, bei der unter permanenter Analgesie Herzen aus Ferkeln entnommen wurden, war gemäß den gesetzlichen Vorschriften (§4 Abs. 3 des Tierschutzgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998, BGBl. S. 1105) über den Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen der örtlichen Tierschutzkommission gemeldet worden (22.9.2002).

2.2 Studienplan

Die Herzen wurden nach der Explantation in das ex-situ Perfusionsmodell integriert. Nach einer Stunde Ischämie erfolgte bei allen Herzen eine zwanzigminütige Langendorff-Reperfusion und Wiedererwärmung mit physiologisch konditioniertem Schweineblut. Unmittelbar nach der Reperfusionsphase wurde in die Phase des Working Heart Modus übergegangen.

Es folgte die post-ischämische Bestimmung der u.g. Zielparameter im Working Heart Modus.

Anschließend wurde dem Perfusat je nach Gruppe zugesetzt:

Gruppe Supra: 0,67 mg/l Adrenalin (Suprarenin[®], Aventis, Frankfurt/M.)

Gruppe Coro: 0,67 mg/l Milrinon (Corotrop[®], Sanofi-Synthlabo, Berlin)

Gruppe KS: 1,34 mg/l EMD 57033 (EMD 57033, Merck, Darmstadt)

In den drei Gruppen wurden die u.g. Zielparameter bestimmt.

2.3 Operatives Vorgehen

2.3.1 Narkose

2.3.1.1 Prämedikation und Sedierung

Die Tiere standen ab 24 Stunden vor Narkose-Einleitung unter Nahrungs-, nicht jedoch Flüssigkeitskarenz. Am Operationstag wurden sie etwa ½ Stunde vor Narkose-Einleitung mit der i.m. Gabe von Atropinsulfat 0,1% (0,05 mg/kg Körpergewicht (KG); B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und Azaperon (4,0 mg/kg KG; Stresnil[®], Bayer Vital, Leverkusen) prämediziert. Unter Sedierung mit Diazepam (1,0 mg/kg KG; Valium[®], Hoffmann-La Roche AG, Wyhlen) und Ketaminhydrochlorid (7,0 mg/kg KG; Ketamin[®] 10%, Parke-Davis GmbH, Berlin) kontralateral intramuskulär folgte der Auto-Transport im Transportcontainer über etwa 20 Minuten vom Tierstall zum Operationssaal. Es schloss sich die u.g. Narkose-Einleitung an. Alle weiteren Eingriffe erfolgten unter Vollnarkose.

2.3.1.2 Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose

Zur Narkoseeinleitung wurde in eine Ohrvene ein peripher venöser Zugang gelegt. Anschließend erfolgte die Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff für mindestens 3 Minuten über eine Beatmungsmaske und die Präkurarisierung mit 0,025 mg/kg KG Vecuronium (Norcuron[®], Organon-Teknika Medizinische Produkte GmbH, Eppelheim). Anschließend wurde die Narkose über den venösen Zugang durch Bolusgabe von 0,006 mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und nach 2 Minuten 2 mg/kg KG Propofol (Disoprivan[®] 1%, Astra Zeneca GmbH, Wedel) eingeleitet. Das Erreichen einer ausreichend tiefen Narkose wurde anhand des Erlöschens des Lid- und Nasenscheidewandreflexes geprüft. Nach endotrachealer Intubation mit Lo-Contour[®] Magill Tubus 5,0 (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) wurde volumenkontrolliert beatmet (F_{iO_2} 0,4; Atemzugvolumen 15 ml/kg KG, Atemfrequenz 12 min⁻¹, Respirator: Sulla 800V, Dräger AG, Lübeck). Wegen fehlender Möglichkeit der Maskenbeatmung erfolgte erst jetzt die vollständige Muskelrelaxation mit 0,2 mg/kg KG Vecuronium (Norcuron[®]).

Die Narkose wurde mit Flunitrazepam (32 µg/kg KG/h; Rohypnol[®], Hoffmann-La Roche AG, Wyhlen) und Propofol (2,5 mg/kg KG/h) aufrechterhalten. Die kontinuierliche Analgesie wurde mit Fentanyl (8 µg/kg KG/h) gewährleistet.

Unmittelbar vor der Kardioplegie erfolgte die tiefe Sedierung der Tiere mit einer Bolusgabe der dreifachen Einleitungs-dosis von Rohypnol, Fentanyl und Propofol.

2.3.2 Organgewinnung

Über eine mediane Sternotomie erfolgte die mediastinale Thymektomie und nach Eröffnung des Herzbeutels die Freilegung der großen Gefäße. Eine Kardioplegiekanüle (Jostra, Hirrlingen) wurde in die Aorta ascendens eingeführt. Anschließend wurden 2500 i.E. Heparin (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) verabreicht und die Narkose maximal vertieft.

Nun wurde die Vena cava caudalis am Diaphragma eröffnet. Unter kontinuierlicher Absaugung des in den Thorax austretenden Blutes wurde nach Kollabieren des rechten Ventrikels die Aorta ascendens distal der Kardioplegiekanüle geklemmt und über 4 Minuten Kardioplegielösung (Bretschneider-Lösung, Universitätsapotheke Tübingen) infundiert. Währenddessen wurde das Herz von außen mit eiskalter Kochsalz-Lösung gekühlt.

Die Explantation lief nach Eintritt des mechanischen und elektrischen Herzstillstandes und nach Dekonnektion vom Respirator in folgenden Schritten ab: Durchtrennung von Aorta, Arteria pulmonalis, Venae cavae craniales et caudalis und der Venae pulmonales entlang der Trachea unter Schonung des Sinus coronarius.

Das Aorten-, Pulmonalis- und Vorhofanschlußstück wurden eingebracht und durch Ligaturen befestigt. Über eine Rechtsatriotomie wurde ein offenes Foramen ovale ausgeschlossen oder ggf. mit einer Direktnaht verschlossen. Der rechte Vorhof wurde mit einer fortlaufenden Naht verschlossen. Offene Pulmonalvenen und die Venae cavae wurden ligiert. Die gesamte Präparation wurde auf Eis durchgeführt.

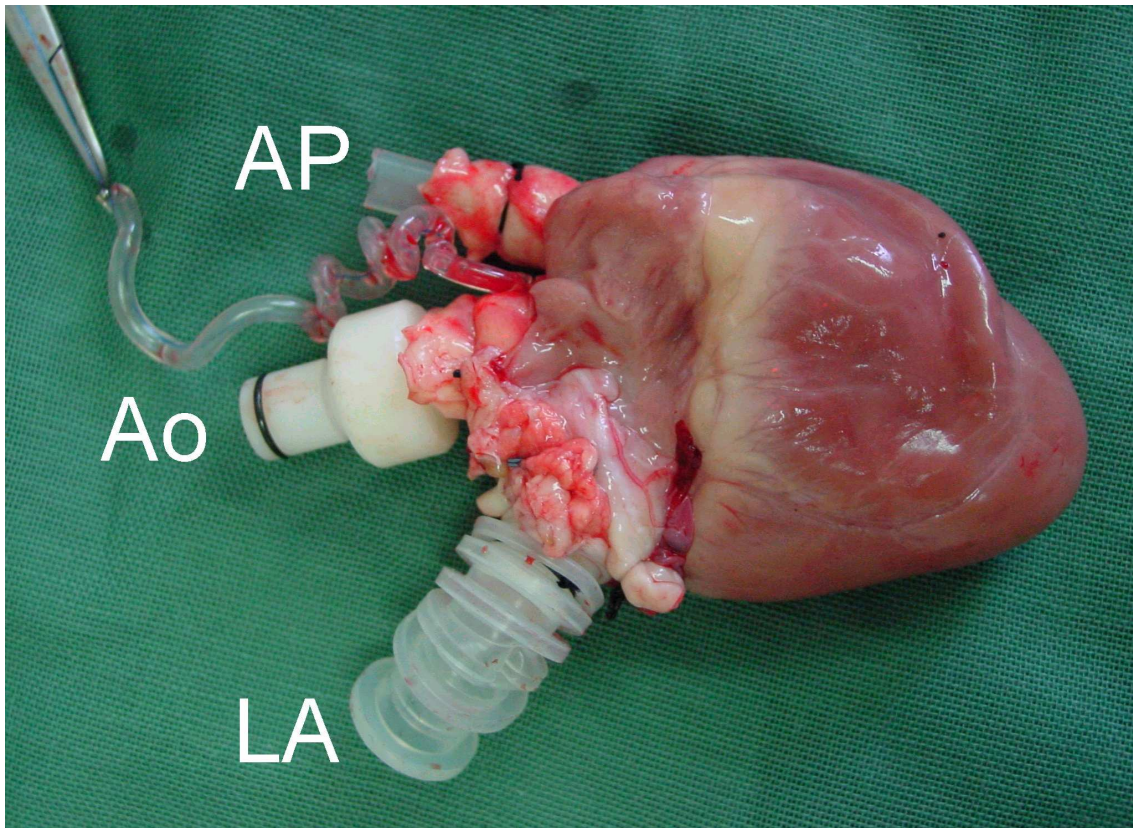


Abbildung 1: Das kanülierte Herz

AP: A. pulmonalis, Ao: Aorta, LA: linker Vorhof

2.4 Perfusionsmodell

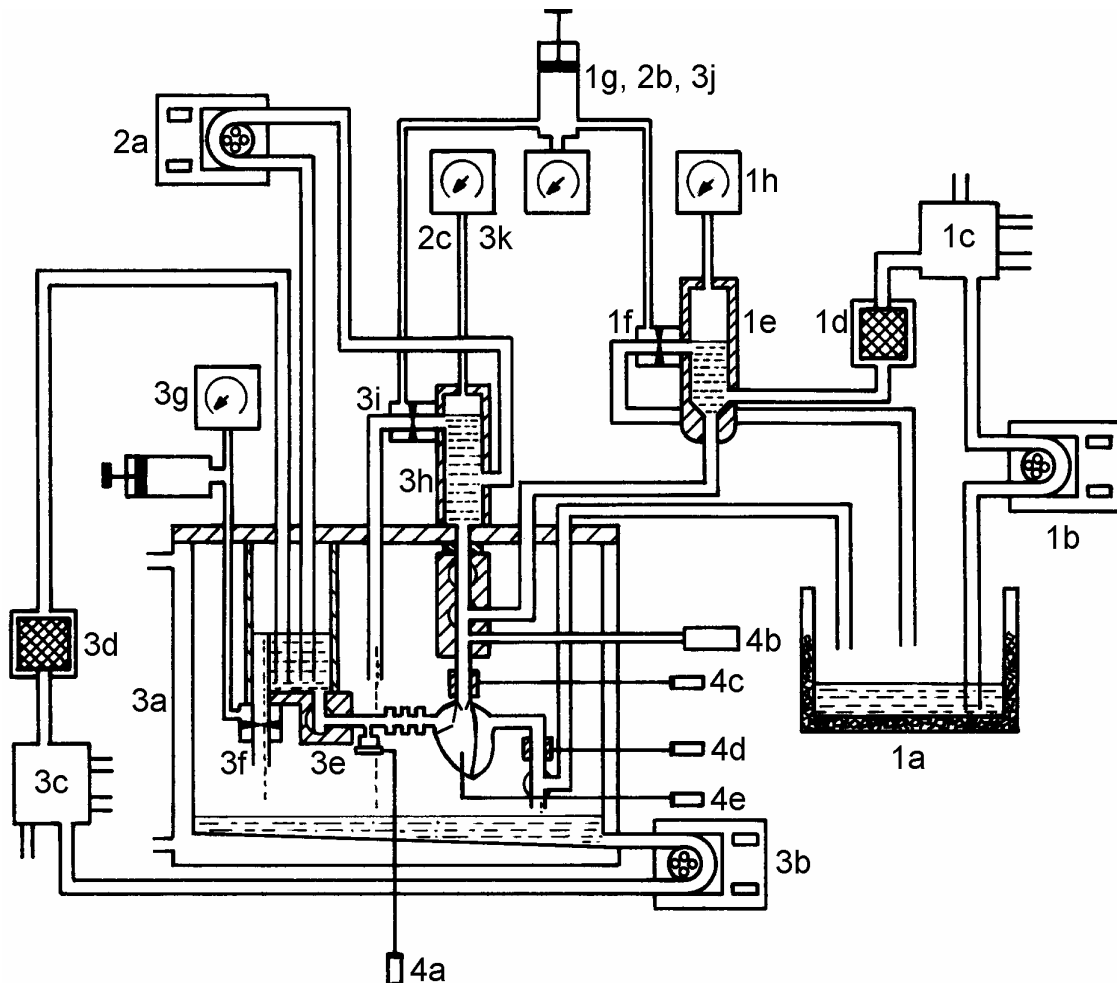


Abbildung 2: Perfusionsapparat für isoliertes Herz Typ 842/1, Größe 9 (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten)

Tabelle 1: Kardioplegiekreislauf

1a	Kardioplegie Reservoir, eisgekühlt
1b	Pumpe BVP (Ismatec, Glattbrugg-Zürich, Schweiz)
1c	Oxygenator Monolyth (Sorin Biomedica, Mirandola, Modena, Italien)
1d	Partikelfilter, 38 μ Arterial Filter (Affinity; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)
1e	Kardioplegieblock
1f	Kardioplegie Überlauf mit Membran zur Druckeinstellung
1g	Einstellung des Kardioplegie Perfusionsdruckes mit Anzeige
1h	Anzeige des wirksamen Kardioplegie Perfusionsdruckes

Tabelle 2: Langendorffkreislauf

- 2a Pumpe BVP (Ismatec, Glattbrugg-Zürich, Schweiz)
 - 2b Einstellung des Langendorff Perfusionsdruckes mit Anzeige
 - 2c Anzeige des wirksamen Langendorff Perfusionsdruckes
-

Tabelle 3: Working Heart Kreislauf

- 3a Perfusat Reservoir mit Anschluß zur Erwärmung
 - 3b Pumpe BVP (Ismatec, Glattbrugg-Zürich, Schweiz)
 - 3c Oxygenator Monolyth (Sorin Biomedica, Mirandola, Modena, Italien)
 - 3d Partikelfilter, 38 μ Arterial Filter (Affinity; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)
 - 3e Vorlastbehälter
 - 3f Vorlastbehälter Überlauf mit Membran zur Druckeinstellung
 - 3g Einstellung der Vorlast mit Anzeige der wirksamen Vorlast
 - 3h Nachlastbehälter
 - 3i Nachlastbehälter Überlauf mit Membran zur Druckeinstellung
 - 3j Einstellung der Nachlast mit Anzeige
 - 3k Anzeige der wirksamen Nachlast
-

Tabelle 4: Druckaufnehmer und Meßsensoren

- 4a Druckaufnehmer für Vorlast (Medex Merdical GmbH, Ratingen)
 - 4b Druckaufnehmer für Nachlast sowie Kardioplegie- und Langendorff Perfusionsdruck Typ IsotecTM (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten)
 - 4c Aortenflußsensor Typ 20 A 309 (Transonic Systems Inc., Ithaca, USA)
 - 4d Koronarflußsensor Typ 4 N RB 819 (Transonic Systems Inc., Ithaca, USA),
konknetiert mit Anschlußstück der A. pulmonalis
 - 4e Mikro-TIP Katheter Typ SPC-350 (Millar Instruments Inc., Houston, USA)
über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingebracht zur Registrierung
des links-ventrikulären Druckes sowie dessen Änderungsfrequenz
-

2.4.1 Kardioplegie und Perfusionsmodell

Nach der initialen in situ Kardioplegiegabe über 4 min. und der Organexplantation (siehe Kap. 2.3.2) wurde das Herzgewicht bestimmt. Die Herzen wurden danach in das ex-situ Perfusionsmodell integriert.

Nach einer 60-minütigen Ischämiephase, welche die Operationszeit simuliert, wurde mit der Reperfusion begonnen. Die Protektion über das Ischämieintervall wurde durch hypotherme Lagerung (18°C) erreicht.

Während der Ischämiephase wurden die Stimulationselektroden des externen Herzschrittmachers am rechten Ventrikel epimyokardial aufgenäht.

2.4.2 Reperfusion im Langendorff Modus

Das vorbereitete Blutperfusat (siehe Kap. 2.4.5.1) wurde im Perfusionsmodell oxygeniert und auf 37°C erwärmt. Unmittelbar vor Beginn der Langendorff-Perfusion wurde die Aorta ascendens mit Blutperfusat entlüftet. Anschließend wurden die Herzen über 20 min. im Langendorff Modus reperfundiert und wiedererwärmt. Die antegrade Perfusion der Koronarien erfolgte über eine retrograde Perfusion der Aortenwurzel mit konstant 50 mmHg. Bei Einsetzen von Kammerflimmern wurde mit 10 - 20 Joule defibrilliert. Der zuvor rechts epimyokardial aufgenähte Schrittmacher wurde im VVI-Modus auf eine Frequenz von 100/min eingestellt.

Während der Langendorff-Perfusion wurden Blutgase und Elektrolyte engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls auf die in Tabelle 5 angegebenen Werte korrigiert.

Vor Beginn des Working Heart Modus wurde der TIP-Katheter (siehe Abb. 2, 4e) über die Aortenwurzel und retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt.

2.4.3 Working Heart Modus

Nach einer 20-minütigen Langendorff-Reperfusionphase folgte die Umstellung in den Working Heart Modus. Dazu wurde über das Vorhofanschlußstück eine Vorlast von zunächst 4 mmHg angelegt. Die Nachlast wurde auf 60 mmHg eingestellt und der Aortenfluß über den aortalen Flußmeßkopf (siehe Tabelle 4, 4c) registriert.

Im Working Heart Modus wurden die in Kap. 2.5.1 genannten Zielparameter jeweils bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen bestimmt.

Auch während dieses Versuchsabschnittes wurde die Bluttemperatur konstant auf 37°C gehalten, sowie die Blutgase und die Elektrolytkonzentrationen entsprechend der in engen Abständen durchgeführten Kontrollen auf physiologische Werte eingestellt.

2.4.4 Weitere Geräte

Flußmeßgerät: Transsonic-Ultrasonic Flowmeter Typ 206 (Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) zur Registrierung des Aorten- und Koronareinflusses

Druckmeßgerät: Plugsys Rack Typ 603 (Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) zur Registrierung der Vorlast, der Nachlast, des linksventrikulären Druckes und dessen Änderungsfrequenz, sowie des Kardioplegie- und Langendorff-Perfusionsdruckes

Blutgasanalysegerät: Mit dem STAT profile 9 (NOVA biomedical GmbH, Rödermark) wurden pH, pCO₂, pO₂, Hämatokrit, Natrium-, Kalium-, Kalzium (ionisiertes)- und Chloridkonzentration, Glukose sowie Laktat gemessen und daraus die Sauerstoffsättigung, Basenabweichung in Blut und Plasma, Anionenlücke, Osmolarität, das aktuelle- und Standardbikarbonat, Gesamtkarbonat, normalisierte Kalzium, Hämoglobin und der Sauerstoffgehalt errechnet

Waage: Mettler P1200N (Colora Messtechnik GmbH, Lorch)

Defibrillator: HP43120A Defibrillator (Hewlett Packard, McMinnville, USA)

Herzschrittmacher: Medtronic® 5375 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)

2.4.5 Perfusate

2.4.5.1 Blut

Grundlage für alle Perfusate war frisches Schweinestichblut vom Schlachthof, das in 2,5 l-Behältern aufgefangen wurde, die zuvor mit 15000 i.E. Heparin und 80 mg Gentamycin präpariert worden sind. Nach dem Transport ins Labor wurde das Blut anhand von BGA-Kontrollen entsprechend der Vorgaben in Tabelle 5 weiterverarbeitet:

Tabelle 5: Blut-Perfusat

Zielgröße	Zusatz
Hämatokrit: 20 - 25 Hämoglobin: ~ 8 g/dl	Krebs-Henseleit-Lösung (K ⁺ -frei, Universitätsapotheke Tübingen)
Kalium: ~ 5 mmol/l	Kaliumchlorid (1 mmol/ml, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen)
Kalzium: ~ 1,5 mmol/l	Kalziumglukonat 10% (0,23 mmol/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen)
Glukose: ~ 180 mg/dl	Glukose 40% (B. Braun Melsungen AG, Melsungen)
Alt-Insulin: 20 i.E./l	Alt-Insulin (Aventis, Frankfurt/M.)
Hydrocortison: 100 mg	Hydrokortison (Pharmacia & Upjohn GmbH, Erlangen)
Heparin: 5000 i.E.	Heparin-Natrium (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen)
pH: ~ 7,35 - 7,45	Regulierung über O ₂ - bzw. CO ₂ -Fluß, ggf. Titration mit Natriumbikarbonat 8,4% (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) , HCl 0,3 molar (Universitätsapotheke Tübingen)
Gentamycin	Refobacin (Merck, Darmstadt) 160 mg

Bis zur weiteren Verwendung wurde das Perfusat bei 7°C gelagert. Ca. 30 min. vor Beginn der Reperfusionphase im Langendorff Modus wurde es konditioniert auf:

pO₂: ~ 100 - 120 mmHg, pCO₂: ~ 40 mmHg, pH: ~ 7,35 - 7,45,
Temperatur: 37°C

2.4.5.2 Kardioplegie

Tabelle 6: St. Thomas Hospital Solution No 1, sterilfiltriert
(Universitätsapotheke Tübingen, Temperatur: ca. 8 °C)

Bestandteile	Gewichtsanteile
Natriumchlorid	5,35 g
Kaliumchlorid	1,10 g
Magnesiumsulfat 7 Hydrat	0,30 g
Magnesiumchlorid 6 Hydrat	3,05 g
Kaliumhydrogenphosphat	0,16 g
Calciumchlorid 2 Hydrat	0,18 g
Procain-HCl	0,27 g
Aqua dest. Ad	1000 g

2.5 Zielparameter

2.5.1 Funktionelle Parameter

Im Working Heart Modus wurden die u.g. Zielparameter jeweils bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen wie folgt bestimmt:

- (1) im Working Heart Modus (post-ischämisch), jeweils über mindestens 1 min. bei einer Nachlast von 60 mmHg unter steigender Vorlast (4 / 6 / 8 / 10 / 12 mmHg)

Nach Bestimmung der post-ischämischen Zielparameter wurde dem Perfusat nach entsprechender Gruppe die jeweiligen Medikamente (siehe Kap. 2.2) zugesetzt.

Anschließend wurden für diese verschiedenen Gruppen wiederum die u.g. Zielparameter jeweils bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen wie folgt bestimmt:

- (2) nach Zusatz des zu untersuchenden Inotropikums, jeweils über mindestens 1 min. bei einer Nachlast von 60 mmHg unter steigender Vorlast (4 / 6 / 8 / 10 / 12 mmHg)

Tabelle 7: Kontinuierlich registrierte Parameter in den einzelnen Versuchsabschnitten und angestrebte Werte

Aortendruck, **AP**

linksventrikulärer Druck, **LVP**_{syst., diast., enddiast.}

Herzfrequenz, **HF**

Aortenfluß, **AF**

Koronarfluß, **KF**

linksatrialer Druck, **LAP**_{max, min, mittel}

Kontraktilität, $\Delta LVP / \Delta t_{max}$

Relaxation, $\Delta LVP / \Delta t_{min}$

Aus den während der Working-Heart-Phase bestimmten Parametern errechnet sich (in Kenntnis des Herzgewichtes):

- die linksventrikuläre Kontraktilitätsparameter:
 - $\Delta LVP / \Delta t_{max}$ (Kontraktilität)
 - $\Delta LVP / \Delta t_{min}$ (Relaxation)
- der Schlag-Arbeits-Index (Stroke-Work-Index, SWI):

$$SWI = \frac{(AP_{mittel} - LVP_{enddiast.}) \times AF_{mittel}}{HF \times HG_{prä}} \times 1333,3$$

Abkürzungen:

- SWI : Schlag-Arbeits-Index
- AP_{mittel} : mittlerer Aortendruck
- LVP_{enddiast.} : enddiastolischer linksventrikulärer Druck
- AF_{mittel} : mittlerer Aortenfluß
- HF : Herzfrequenz
- HG_{prä} : präischämisches Herzgewicht
- 1333,3 : Konstante

2.5.2 Biochemische Parameter

2.5.2.1 Blutgase und Laktatkonzentration:

Bei jedem Schritt der Registrierung von funktionellen Parametern wurden jeweils im gleichen Zeitintervall die arterielle und koronarvenöse Sauerstoffkonzentration und die Laktatkonzentration bestimmt. Weitere Probeentnahmen waren je nach Narkoseeinleitung, vor Herzentnahme, während der Reperfusion, am Versuchsende, nach jeder Nachjustierung an der Blutbegasung und bei jeder Verstellung der Vorlast, mindestens jedoch 15-minütig vorgesehen.

2.5.2.2 Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO_2)

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch pro Minute wurde als Produkt des Koronareinflusses (ml/min) und der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz (Vol%) errechnet. Dieses Produkt wurde durch die Herzfrequenz geteilt, um den gesamten Sauerstoffverbrauch pro Herzschlag (mlO_2 /Herzschlag) zu erhalten. Zwecks besserer Vergleichbarkeit wurde der Sauerstoffverbrauch auf 100 g Herzgewicht vereinheitlicht (21).

$$VO_2 = \frac{KF \times a.v.O_2\text{-Diff.} \times 100}{HF \times HG_{\text{prä}}}$$

Abkürzungen:

- VO_2 : myokardialer Sauerstoffverbrauch
- KF : Koronarfluß
- a.v. O_2 -Diff. : arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz
- HF : Herzfrequenz
- $HG_{\text{prä}}$: präischämisches Herzgewicht

2.5.3 Klinische Parameter

2.5.3.1 Bestimmung des Herzgewichtes

Unmittelbar nach Explantation und Präparation wurde das Herzgewicht bestimmt. Diese Werte wurden als Ausgangswert ($HG_{prä}$) herangezogen und am Versuchsende erneut bestimmt (HG_{post}). Die prozentuale Veränderung HG_{post} zu $HG_{prä}$ wurde als Maß für das Reperfusionsoedem des Myokards herangezogen.

2.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Zur Erfassung der hämodynamischen Parameter wurde die Software Haemodyn[®] W für Microsoft[®] Windows[®] 95/98/NT (Hugo Sachs Elektronik-Harvard Instruments GmbH, March-Hugstetten) verwendet. Aufgezeichnet wurden die in Tabelle 7 genannten Parameter in der in Kapitel 2.5.1 genannten Weise in einer Excel[®] 97 Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA). Die weiteren Parameter wie VO_2 , Laktatkonzentration und Herzgewicht wurden nach der in den Kapiteln 2.5.2 und 2.5.3 genannten Formel und Weisen berechnet oder gemessen und ebenfalls in einer Excel[®] Tabelle gesammelt.

In den Tabellen des Kapitels 3 sind der Übersichtlichkeit halber für jeden Versuch die Mittelwerte aus diesen entsprechend gekennzeichneten Messungen und aus den Gruppen dargestellt.

Die Rohwerte wurden zur weiteren statistischen Bearbeitung im Statistikprogramm SPSS (Version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) aufbereitet. Die Variablen wurden mit Hilfe von F-Tests auf Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Zweiseitige p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die statistischen Berechnungen wurden dankenswerterweise von Herrn D. Zurakowski, PhD, Department of Biostatistics, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA, durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Funktionelle Parameter

3.1.1 Stroke-Work-Index (SWI)

Tabelle 9 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die Mittelwerte des Stroke-Work-Indices dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung der Stroke-Work-Indices nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 8: Stroke-Work-Index (SWI, $10^3 \text{dyn} \times \text{cm} \times \text{Schläge}^{-1} \times \text{g}^{-1}$)

		1	2	3	4	5	6	
1 Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	1,0	7,9		2,2	8,8		
	5		10,0					
	6	6,7	3,2	212%	9,4	4,0	237%	
	7	0,6	0,7	79%	0,0	0,8		
	8	9,5	3,6		9,4	4,3	219%	
	9	2,9	5,8	50%	3,3	6,4	51%	
	31	12,9			16,1	22,5	71%	
	35	0,6	0,6	104%	0,6	1,7	38%	
		<i>Median</i>			91%			71%
		<i>1.Quartil</i>			72%			51%
	<i>3.Quartil</i>			131%			219%	
Coro	10		5,4					
	15	9,7	6,4	152%	15,4	12,1	127%	
	16							
	17	12,2	11,8	103%	13,1	13,4	98%	
	19	10,1	9,5	106%	12,4	14,5	85%	
	20	13,1	10,9	120%	13,8	13,6	101%	
	21	8,5	9,8	87%	11,0	8,7	127%	
	22							
	32					14,5		
	36	5,5	6,1	91%	7,1	8,2	86%	
	<i>Median</i>			105%			100%	
	<i>1.Quartil</i>			94%			89%	
	<i>3.Quartil</i>			117%			120%	
KS	23	2,8	2,4	116%	8,2	5,6	146%	
	24	3,9	4,8	81%	4,3	5,3	81%	
	26	14,6	14,8	98%	15,5	14,5	107%	
	27	8,8	2,5		9,4	1,0		
	28	3,1	2,5	124%	5,5	3,2	171%	
	29	1,2	0,7	184%	2,5	1,8	140%	
		<i>Median</i>			116%			140%
		<i>1.Quartil</i>			98%			107%
	<i>3.Quartil</i>			124%			146%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
7,6	5,6	135%	6,6	5,8	115%	8,3			
	13,2								
11,2	7,8	144%	11,0	7,5	147%	10,8	9,3	115%	
8,5	6,7	128%	8,4	7,7	109%	7,4	7,9	93%	
	7,0		5,8	6,8	85%		7,0		
19,8	27,1	73%	18,5	28,6	65%	15,7	27,6	57%	
2,0	2,7	75%	3,3	2,3	141%	3,9	2,8	143%	
		128%			112%			104%	107%
		75%			91%			84%	73%
		135%			134%			122%	142%
17,0	18,0	95%	19,0	19,5	97%	20,2	19,0	106%	
14,4	14,1	102%	15,5	15,9	98%	16,8	15,6	107%	
14,9	16,7	89%							
12,5	13,1	96%	12,5	12,2	102%	12,4	14,5	86%	
1,5	1,2	128%	2,3	0,5		2,5			
20,0	16,0	125%	21,5	19,7	109%	22,7	21,8	104%	
7,5	9,8	76%	10,1	10,9	93%	10,9	13,0	84%	
		96%			98%			104%	101%
		92%			97%			86%	91%
		114%			102%			106%	107%
10,8	11,2	96%	10,7	13,5	80%	11,3	13,5	84%	
4,7	4,1	115%	2,0	3,0	65%	4,0	3,2	124%	
14,3	14,3	100%	14,3	15,3	94%	12,9	16,0	81%	
9,2	2,6		8,6	4,3	200%	8,2	6,4	127%	
6,2	2,9	214%	5,7	1,4		6,1	2,5	239%	
2,1	1,3	158%	1,8	1,3	141%	2,0	2,0	101%	
		115%			94%			112%	115%
		100%			80%			88%	94%
		158%			141%			126%	144%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf den SWI:

- Supra: $p = 0,18$
- Coro: $p = 0,07$
- KS: $p = 0,87$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf den SWI:

- Supra: $p = 0,69$
- Coro: $p = 0,87$
- KS: $p = 0,36$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p = 0,90$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,008$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro>Supra>KS)

auf den SWI.

3.1.2 Enddiastolischer linksventrikulärer Druck ($LVP_{\text{enddiast.}}$)

Tabelle 10 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die Mittelwerte des enddiastolischen linksventrikulären Druckes dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung des enddiastolischen links-ventrikulären Druckes nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 9: Enddiastolischer linksventrikulärer Druck ($LVP_{\text{enddiast.}}$, mmHg)

		1	2	3	4	5	6	
1 Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	3,2	2,6	125%	3,0	0,4	751%	
	5	4,5	5,9	76%	5,3	7,3	72%	
	6	13,9	11,6	120%	12,4	13,2	94%	
	7	7,8	5,7	137%	7,6	3,9	192%	
	8	4,8	5,5	86%	5,6	5,1	109%	
	9	5,0	7,4	67%	5,6	9,9	57%	
	31	-1,5	-2,4	62%	0,7	2,2	32%	
	35	3,9	4,1	94%	6,6	5,2	128%	
		<i>Median</i>			90%			102%
		<i>1.Quartil</i>			74%			68%
	<i>3.Quartil</i>			121%			144%	
Coro	10	-2,6	-2,5	102%				
	15	-2,8	-1,6	175%	-1,8	-0,7	264%	
	16	1,0	1,4	72%	2,1	2,3	94%	
	17	-2,4	-1,7	143%	-1,7	-0,6	311%	
	19	-4,6	-3,2	144%	-4,0	-3,8	107%	
	20	-2,5	-1,4	186%	-2,2	-1,3	172%	
	21	2,6	2,6	100%	4,3	2,7	155%	
	22							
	32	-1,6	-1,7	92%	-0,8	-0,7	111%	
	36	-0,7	-0,9	81%	-0,7	-1,2	61%	
	<i>Median</i>			102%			133%	
	<i>1.Quartil</i>			92%			104%	
	<i>3.Quartil</i>			144%			195%	
KS	23	0,7	1,9	37%	3,1	1,8	177%	
	24	3,1	2,3	133%	4,2	4,1	101%	
	26	1,1	-0,6	-171%	3,0	0,3	958%	
	27	7,2	4,7	154%	7,4	5,6	131%	
	28	2,0	2,1	97%	3,4	4,4	78%	
	29	5,1	6,4	79%	5,9	6,6	90%	
		<i>Median</i>			88%			116%
	<i>1.Quartil</i>			48%			93%	
	<i>3.Quartil</i>			124%			166%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
8,8	1,5	596%	5,7	3,6	157%	5,6			
5,4	7,5	72%							
12,8	13,7	93%	13,5	13,4	101%	14,3	13,9	103%	
7,5	8,8	85%	7,7	9,7	80%	10,1	10,2	100%	
6,8	13,8	50%	7,4	10,0	74%	7,4	8,0	92%	
2,7	3,3	83%	8,4	4,0	211%	11,4	0,6	1909%	
7,3	6,4	115%	7,4	6,7	111%	8,8	9,1	96%	
		85%			106%			100%	95%
		78%			85%			96%	77%
		104%			145%			103%	124%
-1,7	0,5	-355%	-0,9	1,3	-70%	-0,2	2,5	-6%	
2,7	3,6	77%	3,2	4,3	75%				
-1,3	0,0	-3701%	-0,1	0,6	-20%	0,7	1,2	58%	
-2,0	-1,8	109%							
5,8	4,3	135%	7,3	6,9	106%	8,1	7,6	107%	
6,9	8,5	81%	8,9	7,9	113%	10,0			
-0,1	0,4	-38%	0,5	1,3	34%	1,8	2,1	87%	
-0,6	-1,0	65%	-0,7	-0,7	89%	-0,7	-0,4	159%	
		71%			75%			87%	94%
		-118%			7%			58%	65%
		88%			98%			107%	135%
4,5	4,2	108%	6,6	5,3	125%	8,8	6,3	140%	
5,4	5,6	96%	5,1	5,3	96%	7,5	7,8	96%	
4,2	0,5	922%	5,2	3,1	168%	6,2	5,2	120%	
8,4	6,8	123%	10,9	9,4	116%	12,8	12,6	102%	
4,3	6,1	71%	4,9	6,8	72%	6,2	10,0	61%	
6,2	8,5	73%	6,9	8,8	78%	8,4	10,4	80%	
		102%			106%			99%	99%
		78%			83%			84%	79%
		120%			123%			115%	130%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck:

- Supra: $p = 0,07$
- Coro: $p < 0,001$
- KS: $p < 0,001$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck:

- Supra: $p = 0,79$
- Coro: $p = 0,75$
- KS: $p = 0,73$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p = 0,86$
- der Einfluß der Vorlast: $p < 0,001$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Supra>KS>Coro)

auf den linksventrikulären enddiastolischen Druck.

3.1.3 mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel})

Tabelle 11 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die Mittelwerte des Aortenflusses dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung des Aortenflusses nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 10: mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel}, l/min)

		1	2	3	4	5	6	
1 Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	0,3	0,9	31%	0,6	0,8	68%	
	5	1,8	2,0	92%	1,9	2,1	90%	
	6	1,0	0,4	218%	1,2	0,6	188%	
	7		0,3			0,3		
	8	1,3	0,5	283%	1,3	0,5	244%	
	9	1,0	0,9	112%	1,2	1,1	106%	
	31	2,0	1,9	103%	2,3	2,4	93%	
	35	0,2	0,1	127%	0,2	0,3	71%	
		<i>Median</i>			112%			93%
	<i>1.Quartil</i>			98%			80%	
	<i>3.Quartil</i>			172%			147%	
Coro	10	1,7	1,3	132%				
	15	1,0	0,7	142%	1,7	1,2	146%	
	16							
	17	1,2	0,9	141%	1,5	1,2	131%	
	19	1,3	1,1	122%	1,7	1,7	102%	
	20	1,1	0,9	127%	1,1	1,1	98%	
	21	0,9	1,0	95%	1,3	0,8	166%	
	22							
	32	1,1	1,1	106%	1,5	1,6	92%	
	36	0,4	0,6	76%	0,7	0,8	79%	
		<i>Median</i>			125%			102%
	<i>1.Quartil</i>			104%			95%	
	<i>3.Quartil</i>			134%			138%	
KS	23	0,3	0,2	118%	1,1	0,6	181%	
	24	0,4	0,5	71%	0,5	0,6	83%	
	26	1,4	0,9	152%	1,6	1,2	134%	
	27	1,1	0,3	340%	1,1	0,4	260%	
	28	0,2	0,2	118%	0,6	0,4	165%	
	29	0,2	0,4	46%	0,2	0,2	106%	
		<i>Median</i>			118%			149%
		<i>1.Quartil</i>			83%			113%
	<i>3.Quartil</i>			143%			177%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
0,8	0,7	119%	1,2	0,8	157%	1,5	0,8		
1,9	2,1	90%							
1,4	1,0	147%	1,4	0,9	156%	1,4	1,2	118%	
1,1	0,7	150%	1,2	0,8	144%	1,0	0,8	125%	
1,4	1,4	104%	1,4	1,3	109%	1,4	1,3	108%	
2,6	2,7	98%	2,6	2,6	99%	2,5	2,1	119%	
0,3	0,3	102%	0,5	0,3	159%	0,7	0,3	200%	
		104%			150%			119%	115%
		100%			117%			118%	99%
		133%			156%			125%	151%
2,1	1,9	107%	2,3	2,3	101%	2,5	2,4	105%	
1,6	1,3	123%	1,8	1,5	118%	1,9	1,5	126%	
1,2	1,3	88%							
1,6	1,4	118%	1,6	1,2	136%	1,7	1,6	102%	
0,2	0,1	134%	0,3	0,1	233%	0,3	0,1		
1,8	1,9	96%	1,9	2,2	87%	2,2	2,3	95%	
0,9	1,1	84%	1,1	1,2	91%	1,3	1,5	88%	
		107%			109%			102%	106%
		92%			93%			95%	95%
		121%			132%			105%	131%
1,5	1,6	96%	1,7	1,7	98%	1,7	2,0	87%	
0,5	0,5	108%	0,2	0,4	58%	0,4	0,4	112%	
1,5	1,3	115%	1,6	1,6	98%	1,4	1,7	84%	
1,1	0,4	303%	1,1	0,6	197%	1,1	0,9	122%	
0,7	0,4	189%	0,6	0,2	381%	0,7	0,5	142%	
0,1	0,2	76%	0,2	0,2	106%	0,1	0,2	64%	
		111%			102%			99%	113%
		99%			98%			85%	89%
		171%			175%			119%	161%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf den mittleren Aortenfluß:

- Supra: $p = 0,74$
- Coro: $p = 0,11$
- KS: $p = 0,41$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf den mittleren Aortenfluß:

- Supra: $p = 0,23$
- Coro: $p = 0,46$
- KS: $p = 0,31$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p = 0,09$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,03$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro>Supra>KS)

auf den mittleren Aortenfluß.

3.1.4 Herzfrequenz (HF)

Tabelle 12 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die mittleren Herzfrequenzwerte dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung der Herzfrequenz nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 11: Herzfrequenz (HF, 1/min)

		1	2	3	4	5	6	
¹ Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	176	167	105%	176	164	107%	
	5		167			199		
	6	177	181	98%	182	179	102%	
	7	184	173	106%	152	172	88%	
	8	175	156	112%	172	158	109%	
	9	192	160	120%	187	171	110%	
	31	186	134	139%	180	132	137%	
	35	192	140	137%	196	138	142%	
		<i>Median</i>			112%			109%
		<i>1.Quartil</i>			106%			104%
	<i>3.Quartil</i>			129%			123%	
Coro	10		193					
	15	164	171	96%	162	172	94%	
	16	174	149	117%	180	142	127%	
	17	133	123	109%	140	126	111%	
	19	183	147	125%	190	157	121%	
	20	127	115	111%	118	115	103%	
	21	173	157	111%	175	149	117%	
	22							
	32	157	162	97%	155	196	79%	
	36	168	156	108%	164	156	105%	
	<i>Median</i>			110%			108%	
	<i>1.Quartil</i>			105%			101%	
	<i>3.Quartil</i>			112%			118%	
KS	23	174	119	146%	179	144	124%	
	24	125	136	92%	125	145	87%	
	26	150	143	104%	150	149	101%	
	27	153	152	101%	148	160	92%	
	28	134	138	97%	136	142	95%	
	29	145	169	86%	156	163	96%	
		<i>Median</i>			99%			96%
	<i>1.Quartil</i>			93%			93%	
	<i>3.Quartil</i>			104%			99%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
190	172	110%	178	172	104%	169	175	96%	
	144								
185	172	108%	184	165	111%	185	175	106%	
171	148	115%	170	143	119%	169	136	125%	
	178		187	176	106%		180		
174	134	130%	169	121	139%	166	117	142%	
196	136	144%	194	133	146%	198	139	142%	
		115%			115%			125%	112%
		110%			108%			106%	106%
		130%			134%			142%	137%
171	172	99%	173	172	100%	172	171	101%	
179	151	118%	174	133	130%				
149	129	115%	143	132	109%	148	136	108%	
117	115	101%							
175	152	116%	175	143	123%	175	151	116%	
151	146	103%	171	148	115%	174	169		
152	189	80%	152	180	85%	150	162	92%	
173	162	107%	171	161	106%	170	165	103%	
		105%			109%			103%	108%
		101%			103%			101%	101%
		115%			119%			108%	116%
183	179	102%	173	174	99%	175	180	97%	
131	140	93%	120	133	90%	128	133	96%	
150	157	95%	150	157	96%	150	155	97%	
145	167	87%	152	163	93%	159	164	97%	
134	150	89%	134	132	102%	132	155	85%	
119	162	73%	115	160	72%	115	165	70%	
		91%			95%			96%	95%
		87%			91%			88%	89%
		95%			98%			97%	99%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf die Herzfrequenz:

- Supra: $p = 0,86$
- Coro: $p = 0,91$
- KS: $p = 0,88$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf die Herzfrequenz:

- Supra: $p < 0,001$
- Coro: $p = 0,09$
- KS: $p = 0,08$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p < 0,001$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,99$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Supra>Coro/KS)

auf die Herzfrequenz.

3.1.5 Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{\max}$)

Tabelle 13 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die mittleren Kontraktilitätswerte dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung der Kontraktilität nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 12: Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{\max}$, mmHg/s)

		1	2	3	4	5	6	
1 Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	1289	1611	80%	1593	1535	104%	
	5	2018	1665	121%	1958	1641	119%	
	6	1742	1620	108%	1713	1741	98%	
	7	965	884	109%	747	954	78%	
	8	1825	1129	162%	1779	1183	150%	
	9	798	1299	61%	809	1363	59%	
	31	2039	1757	116%	2050	1875	109%	
	35	1080	711	152%	1129	772	146%	
		<i>Median</i>			113%			107%
		<i>1. Quartil</i>			101%			93%
	<i>3. Quartil</i>			129%			126%	
Coro	10	1751	2164	81%				
	15	1788	1457	123%	2131	1452	147%	
	16	1667	1415	118%	1733	1458	119%	
	17	2482	2230	111%	2458	1965	125%	
	19	2112	2133	99%	2272	2230	102%	
	20	2240	1436	156%	2378	1991	119%	
	21	1595	1612	99%	1711	1593	107%	
	22							
	32	2466	2181	113%		2266		
	36	1358	1220	111%	1751	1435	122%	
	<i>Median</i>			111%			119%	
	<i>1. Quartil</i>			99%			113%	
	<i>3. Quartil</i>			118%			124%	
KS	23	1151	1086	106%	1574	1395	113%	
	24	882	1111	79%	877	1096	80%	
	26	1774	1958	91%	1656	2032	81%	
	27	1204	1117	108%	1188	830	143%	
	28	887	825	107%	1001	895	112%	
	29	857	886	97%	975	922	106%	
		<i>Median</i>			101%			109%
	<i>1. Quartil</i>			92%			88%	
	<i>3. Quartil</i>			107%			113%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
1891	1475	128%	1758	1454	121%	1357			
1940	1722	113%							
2085	2068	101%	1831	2024	90%	1767	1820	97%	
1737	1252	139%	1691	1271	133%	1566	1250	125%	
773	1373	56%	755	1071	71%	771	760	101%	
2178	1921	113%	1855	1751	106%	1511	1801	84%	
1251	858	146%	1156	850	136%	1408	879	160%	
		113%			113%			101%	111%
		107%			94%			97%	97%
		133%			130%			125%	132%
2105	1960	107%	1995	1983	101%	1996	1889	106%	
1729	1426	121%	1683	1407	120%				
	2334								
2373	2272	104%							
1742	1768	98%	1668	1593	105%	1656	1541	107%	
930	743	125%	1061	747	142%	1059	665	159%	
2471	2298	108%	2427	2374	102%	2441	2357	104%	
1860	1616	115%	1984	1674	119%	2090	1875	111%	
		108%			112%			107%	111%
		106%			103%			106%	105%
		118%			119%			111%	121%
1697	1836	92%	1548	1815	85%	1603	1844	87%	
899	991	91%	807	1083	74%	860	891	97%	
1503	2019	74%	1504	1993	75%	1399	2036	69%	
1179	1030	114%	1234	1100	112%	1280	1241	103%	
988	964	103%	987	821	120%	929	915	101%	
981	858	114%	969	917	106%	963	899	107%	
		97%			96%			99%	102%
		91%			78%			89%	86%
		111%			111%			103%	108%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf die Kontraktilität:

- Supra: $p = 0,64$
- Coro: $p = 0,79$
- KS: $p = 0,97$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf die Kontraktilität:

- Supra: $p = 0,28$
- Coro: $p = 0,13$
- KS: $p = 0,52$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p = 0,24$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,76$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro>Supra>KS)

auf die Kontraktilität.

3.1.6 Relaxation ($\Delta LVP / \Delta t_{\min}$)

Tabelle 14 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die mittleren Relaxationswerte dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung der Relaxation nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 13: Relaxation ($\Delta LVP / \Delta t_{\min}$, mmHg/s)

		1	2	3	4	5	6
1 Vorlast, mmHg		4			6		
Supra	4	-1322	-1703	78%	-1497	-1553	96%
	5	-1840	-1632	113%	-1756	-1530	115%
	6	-1243	-1419	88%	-1420	-1404	101%
	7	-850	-681	125%	-838	-769	109%
	8	-1284	-988	130%	-1243	-1016	122%
	9	-841	-1054	80%	-889	-1153	77%
	31	-2146	-2248	95%	-1933	-1672	116%
	35	-964	-811	119%	-987	-833	118%
	<i>Median</i>			104%			112%
	<i>1.Quartil</i>			86%			100%
	<i>3.Quartil</i>			120%			116%
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%
Coro	10	-1901	-1288	148%			
	15	-1132	-961	118%	-1395	-971	144%
	16	-1239	-1046	118%	-1367	-1099	124%
	17	-1375	-1430	96%	-1458	-1426	102%
	19	-1146	-1472	78%	-1312	-1333	98%
	20	-1013	-833	122%	-1011	-1103	92%
	21	-1147	-1178	97%	-1179	-1178	100%
	22						
	32	-1103	-1533	72%	-1285	-1540	83%
	36	-1131	-1061	107%	-1096	-1177	93%
		<i>Median</i>			107%		
	<i>1.Quartil</i>			96%			93%
	<i>3.Quartil</i>			118%			108%
KS	23	-981	-770	127%	-1101	-1094	101%
	24	-779	-864	90%	-808	-855	94%
	26	-1096	-937	117%	-1058	-1029	103%
	27	-1032	-927	111%	-1017	-801	127%
	28	-952	-913	104%	-994	-902	110%
	29	-823	-756	109%	-887	-804	110%
		<i>Median</i>			110%		
	<i>1.Quartil</i>			105%			101%
	<i>3.Quartil</i>			116%			110%

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
-2234	-1616	138%	-1958	-1623	121%	-1457	-1684	87%	
-1801	-1512	119%							
-1493	-1345	111%	-1352	-1329	102%	-1316	-1162	113%	
-1237	-1036	119%	-1174	-1047	112%	-1135	-1016	112%	
-879	-1241	71%	-850	-924	92%	-861	-715	120%	
-1977	-1741	114%	-1503	-1534	98%	-1233	-1678	73%	
-1011	-860	118%	-937	-806	116%	-1081	-824	131%	
		118%			107%			113%	113%
		112%			99%			93%	96%
		119%			115%			119%	119%
-1412	-1301	109%	-1450	-1347	108%	-1504	-1295	116%	
-1402	-1104	127%	-1403	-1079	130%				
-1559	-1427	109%	-1595	-1475	108%	-1655	-1499	110%	
-997	-1291	77%							
-1203	-1224	98%	-1183	-1082	109%	-1183	-1113	106%	
-975	-856	114%	-1013	-816	124%	-1028			
-1176	-1451	81%	-1244	-1475	84%	-1165	-1346	87%	
-1165	-1281	91%	-1200	-1257	96%	-1223	-1370	89%	
		103%			108%			106%	106%
		88%			102%			89%	92%
		110%			117%			110%	116%
-1145	-1245	92%	-899	-1223	74%	-966	-1253	77%	
-839	-829	101%	-778	-808	96%	-831	-790	105%	
-974	-1079	90%	-979	-1140	86%	-938	-1199	78%	
-981	-960	102%	-1020	-962	106%	-1075	-1026	105%	
-992	-884	112%	-983	-842	117%	-962	-903	107%	
-800	-800	100%	-786	-822	96%	-763	-864	88%	
		101%			96%			97%	103%
		94%			88%			81%	93%
		102%			104%			105%	110%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf die Relaxation:

- Supra: $p = 0,63$
- Coro: $p = 0,87$
- KS: $p = 0,81$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf die Relaxation:

- Supra: $p = 0,49$
- Coro: $p = 0,63$
- KS: $p = 0,97$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p = 0,45$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,84$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro&Supra>KS)

auf die Relaxation.

3.1.7 Koronarfluß (KF)

Tabelle 15 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 und 14 die mittleren Koronarflußwerte dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast über mindestens 1 Minute gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.1). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8, 11 und 14 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7, 10 und 13 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9, 12 und 15 geben die prozentuale Veränderung des Koronareinflusses nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 16 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 14: Koronarfluß (KF, ml/min)

		1	2	3	4	5	6	
¹ Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	153	136	113%	211	140	151%	
	5	186	136	137%	184	157	117%	
	6	164	100	164%	187	111	169%	
	7	86	96	90%	62	98	63%	
	8	238	152	156%	237	166	142%	
	9	94	78	121%	103	82	126%	
	31	206	141	147%	211	153	138%	
	35	100	35	282%	91	45	202%	
		<i>Median</i>			142%			140%
		<i>1.Quartil</i>			119%			124%
	<i>3.Quartil</i>			158%			156%	
Coro	10	212	129	164%				
	15	234	136	171%	246	151	163%	
	16	204	133	153%	214	135	159%	
	17	172	157	110%	169	154	110%	
	19	229	164	140%	284	164	174%	
	20	194	104	186%	199	115	173%	
	21	275	219	125%	282	236	119%	
	22							
	32	248	165	150%	253	147	172%	
	36	272	131	208%	272	131	208%	
	<i>Median</i>			153%			167%	
	<i>1.Quartil</i>			140%			149%	
	<i>3.Quartil</i>			171%			173%	
KS	23	125	57	219%	135	78	173%	
	24	49	42	117%	54	38	143%	
	26	149	94	159%	141	107	132%	
	27	161	109	148%	170	81	209%	
	28	205	172	119%	203	147	138%	
	29	162	110	148%	175	110	160%	
		<i>Median</i>			148%			151%
	<i>1.Quartil</i>			126%			139%	
	<i>3.Quartil</i>			156%			170%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8			10			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
276	127	217%	273	116	234%	264	133	199%	
190	153	124%							
196	149	131%	182	155	118%	175	164	107%	
257	256	100%	258	283	91%	277	249	111%	
106	88	121%	101	81	124%	100	81	123%	
227	192	118%	212	201	106%	173	200	86%	
126	32	396%	121	36	340%	146	27	550%	
		124%			121%			117%	126%
		120%			109%			108%	115%
		174%			207%			180%	166%
263	199	132%	278	219	126%	277	221	125%	
212	139	153%	206	133	155%				
181	139	130%	148	138	107%	197	155	127%	
203	125	162%							
292	247	118%	285	217	131%	281	225	125%	
153	98	156%	185	92	202%	206	62		
243	174	140%	235	204	115%	230	208	111%	
294	149	198%	271	149	182%	222	181	123%	
		146%			131%			125%	150%
		132%			121%			123%	125%
		158%			169%			125%	171%
133	107	125%	111	111	100%	118	111	107%	
61	35	172%	51	33	154%	61	34	179%	
132	110	119%	130	126	103%	127	121	105%	
167	97	172%	166	105	157%	168	136	124%	
215	127	169%	203	99	206%	214	112	190%	
192	111	174%	189	115	164%	193	136	142%	
		171%			156%			133%	151%
		136%			116%			111%	124%
		172%			163%			170%	172%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf den Koronalfluß:

- Supra: $p = 0,35$
- Coro: $p = 0,88$
- KS: $p = 0,99$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf den Koronalfluß:

- Supra: $p = 0,004$
- Coro: $p < 0,001$
- KS: $p < 0,001$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p < 0,001$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,39$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro>Supra>KS)

auf den Koronalfuß.

3.2 Biochemische Parameter

3.2.1 Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO_2)

Tabelle 16 stellt in den Spalten 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 und 11 den myokardialen Sauerstoffverbrauch dar, der in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast (siehe Kap. 2.5.2). Dabei stehen in den Spalten 2, 5, 8 und 11 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 4, 7 und 10 die mit Inotropikum gemessenen Werte. Die Spalten 3, 6, 9 und 12 geben die prozentuale Veränderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs nach Zugabe des Inotropikums an. Zusätzlich werden in diesen Spalten die Anzahl, der Mittelwert und die Standardabweichung bei den angegebenen Vorlasten in den untersuchten Gruppen angegeben. Spalte 13 zeigt die Werte für die gesamten Vorlasten.

Tabelle 15: Myokardialen Sauerstoffverbrauchs (VO₂, mlO₂/Herzschlag/100g)

		1	2	3	4	5	6	
¹ Vorlast, mmHg		4			6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit	ohne	%	mit	ohne	%	
Supra	4	0,38	0,33	115%				
	5		0,34					
	6	0,50	0,34	147%				
	7	0,34	0,38	90%				
	8	0,56	0,49	115%				
	9	0,17	0,17	98%				
	31	0,51	0,43	119%	0,51	0,52	99%	
	35	0,29	0,14	204%	0,27	0,19	146%	
		<i>Median</i>			115%			123%
		<i>1.Quartil</i>			107%			111%
	<i>3.Quartil</i>			133%			134%	
Coro	10		0,30					
	15	0,92	0,44	210%				
	16	0,52	0,37	140%	0,53	0,41	129%	
	17	0,68	0,71	96%	0,62	0,57	108%	
	19	0,63	0,49	128%	0,72	0,42	170%	
	20	0,73	0,37	199%	0,82	0,41	198%	
	21	1,07	0,87	122%	0,95	1,07	88%	
	22							
	32	1,19	0,67	177%	1,17	0,48	246%	
	36	0,94	0,42	225%	1,04	0,44	238%	
	<i>Median</i>			158%			170%	
	<i>1.Quartil</i>			127%			118%	
	<i>3.Quartil</i>			202%			218%	
KS	23	0,40	0,44	92%	0,38	0,23	163%	
	24	0,14	0,10	140%	0,17	0,08	202%	
	26	0,58	0,30	193%	0,51	0,76	67%	
	27	0,64	0,38	171%	0,69	0,25	271%	
	28	0,81	0,59	138%	0,65	0,46	140%	
	29	0,93	0,37	154%	0,71	0,41	172%	
		<i>Median</i>			155%			168%
	<i>1.Quartil</i>			138%			146%	
	<i>3.Quartil</i>			187%			194%	

Ergebnisse

7	8	9	10	11	12	13
8			12			Gesamt
mit	ohne	%	mit	ohne	%	
0,51			0,63			
0,57	0,47	120%	0,48	0,51	94%	
0,74	0,93	80%	0,81	1,12	72%	
	0,16					
0,55	0,58	94%	0,41	0,82	50%	
0,39	0,14	285%	0,42	0,12	355%	
		107%			83%	115%
		91%			66%	94%
		161%			159%	146%
0,90	0,58	154%	0,73	0,71	102%	
0,53	0,37	144%				
0,57	0,51	113%	0,62	0,53	117%	
	0,43					
1,00	0,99	101%	0,91	0,93	98%	
0,60	0,37	162%	0,69			
1,13	0,58	194%	0,98	0,84	116%	
1,07	0,40	264%	0,83	0,53	157%	
		154%			116%	144%
		129%			102%	114%
		178%			117%	196%
0,36	0,26	139%	0,31	0,26	120%	
0,19	0,08	234%	0,21	0,09	219%	
0,48	0,36	131%	0,47			
0,71	0,29	241%	0,62	0,47	132%	
0,76	0,35	216%	0,74	0,25	301%	
1,16	0,43	267%	1,25	0,54	229%	
		225%			219%	172%
		158%			132%	138%
		240%			229%	232%

Innerhalb der Gruppen wurde getestet:

Der Einfluß der Vorlast auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch:

- Supra: $p = 0,08$
- Coro: $p = 0,81$
- KS: $p = 0,99$

sowie der Einfluß der Gabe des jeweiligen Inotropikums auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch:

- Supra: $p = 0,74$
- Coro: $p < 0,001$
- KS: $p = 0,003$

In allen Gruppen wurde getestet

- der Einfluß der Gabe eines Inotropikums: $p < 0,001$
- der Einfluß der Vorlast: $p = 0,27$
- der Gruppeneffekt: $p < 0,001$
(Coro>Supra&KS)

auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

3.2.2 Laktatkonzentration

Tabelle 17 stellt in den Spalten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 die arteriellen (art.) und coronarvenösen (c.-v.) Laktatkonzentrationen dar, die in der Working-Heart-Phase bei der in Zeile 1 angegebenen Vorlast gemessen wurden (siehe Kap. 2.5.2). Dabei stehen in den Spalten 2, 4, 6 und 8 die ohne Zugabe des jeweiligen Inotropikums gemessenen Werte und in den Spalten 1, 3, 5 und 7 die mit Inotropikum gemessenen Werte.

Tabelle 16: Laktatkonzentration (mmol/l)

		1		2		3		4	
1 Vorlast, mmHg		4				6			
Gruppe	Versuch-Nr.	mit		ohne		mit		ohne	
		art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.	art. c.-v.
Supra	4	7,0	7,1	7,0	7,1				
	5	7,1	7,2	7,0	6,9				
	31	4,7	4,8	4,8	4,9	4,7	4,5	4,8	4,9
	35	5,6	6,1	5,2	5,9	5,7	6,1	5,4	5,7
Differenz	Median	0,10	0,10	0,10	0,20				
	1.Quartil	0,10	0,05	-0,05	0,15				
	3.Quartil	0,20	0,25	0,25	0,25				
Coro	15	6,4	6,4	6,1	6,4				
	16	7,0	7,4	6,4	7,1	7,2	7,3	6,8	6,8
	17	7,1	7,2		7,0	7,1	7,3		7,1
	19	3,8	3,6	3,7	3,5	3,7	3,7	3,6	3,6
	20	4,2	4,1	4,2	4,2	4,2	4,1	4,5	4,3
	21	6,6	6,3	6,1	6,2	6,3	6,3	6,1	6,0
	22								
	32	4,6	4,7	4,7	4,8	4,6	4,6	4,6	4,7
	36	4,9	4,9	4,8	4,9	4,8	4,9	4,7	4,9
	Differenz	Median	0,00	0,10	0,00	0,00			
1.Quartil		-0,13	0,05	0,00	-0,07				
3.Quartil		0,10	0,20	0,10	0,08				
KS	23	4,0	4,3	3,3	3,5	4,1	4,2	3,6	4,3
	24	6,3	7,3	5,2	7,8	6,2	7,2	5,3	7,8
	26	4,4	4,7	3,8	4,2	4,5	4,8	3,9	4,5
	27	6,9	6,9	6,6	6,8	6,9	7,1	6,6	6,8
	28	5,3	5,6	5,0	5,4	5,6	5,8	4,9	5,4
	29	7,2	7,1	8,3	9,0	7,1	7,1	8,0	7,9
Differenz	Median	0,30	0,40	0,20	0,55				
	1.Quartil	0,08	0,25	0,13	0,28				
	3.Quartil	0,30	0,63	0,28	0,68				

5		6		7		8	
8				12			
mit		ohne		mit		ohne	
<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>	<i>art. c.-v.</i>
7,1	7,2			7,2	7,0		
4,6	4,6	4,9	4,6	4,7	5,0	4,9	4,2
5,7	6,1	5,5	5,7	5,9	6,1	5,5	5,9
0,10	-0,05			0,20	-0,15		
0,05	-0,18			0,00	-0,43		
0,25	0,08			0,25	0,13		
6,5	6,4	6,3	6,2	6,4	6,3	6,2	6,3
7,2	7,5	6,8	7,6				
7,1	7,1	7,1	7,1	7,2	7,3	7,1	7,1
3,8	3,6						
		4,3	4,3				
6,3	6,1	6,6	6,6	6,2	6,0	6,6	6,5
3,6	3,7	3,5	3,7	3,6	3,7		
4,6	4,7	4,6	4,6	4,6	4,7	4,7	4,7
4,9	4,9	4,7	4,8	4,9	4,8	4,8	4,9
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
-0,13	0,00	-0,10	0,00	-0,10	0,00	0,00	0,00
0,10	0,13	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
4,1	4,5	3,8	4,4	4,3	4,8	3,8	4,4
6,4	7,0	5,6	7,8	6,5	7,0	6,1	7,9
4,6	5,0	4,3	4,8	5,0	5,3		
6,9	7,1	6,6	6,8	6,9	6,9	6,8	6,9
5,7	5,9	4,6	5,3	5,9	5,9	4,3	5,2
7,5	7,3	7,9	7,7	7,4	7,6	7,5	7,6
0,30	0,55	0,25	0,60	0,25	0,60	0,25	0,60
0,20	0,28	0,05	0,10	0,05	0,10	0,05	0,10
0,40	0,68	0,45	0,90	0,45	0,90	0,45	0,90

Tabelle 17 zeigt, daß hinsichtlich der Laktatkonzentration in den untersuchten Gruppen bei den angegebenen Vorlasten keine unterschiedlichen Einflüsse der verwendeten Inotropika bestehen.

3.3 Klinische Parameter

3.3.1 Herzgewicht (HG)

Tabelle 17: Herzgewicht (HG, g)

Versuchs-Nr.	Gruppe	prä	post	
<i>n</i>		35	30	
<i>Mittelwert</i>		72,25	80,35	
<i>Stabwn</i>		22,93	13,35	
4	Supra	50,50	59,20	17%
5	Supra	64,30	67,30	5%
6	Supra	65,60	78,50	20%
7	Supra	64,90		
8	Supra	79,50	74,20	-7%
9	Supra	82,12	91,30	11%
31	Supra	68,90	85,80	25%
35	Supra	64,00	78,30	22%
<i>Supra - gesamt</i>	<i>Median</i>			17%
	<i>1. Quartil</i>			8%
	<i>3. Quartil</i>			21%
10	Coro	76,60	75,60	-1%
15	Coro	65,50	66,70	2%
16	Coro	81,60	85,70	5%
17	Coro	70,20	79,40	13%
19	Coro	72,80	93,60	29%
20	Coro	67,40	109,40	62%
21	Coro	62,90	108,50	72%
22	Coro	72,00	103,20	43%
32	Coro	55,40	61,90	12%
36	Coro	62,50	69,50	11%
<i>Coro - gesamt</i>	<i>Median</i>			12%
	<i>1. Quartil</i>			7%
	<i>3. Quartil</i>			40%
23	KS	63,30	72,50	15%
24	KS	66,80	78,10	17%
26	KS	57,00	76,10	34%
27	KS	62,80	72,50	15%
28	KS	82,80	101,50	23%
29	KS	68,90	79,80	16%
<i>KS - gesamt</i>	<i>Median</i>			16%
	<i>1. Quartil</i>			16%
	<i>3. Quartil</i>			21%

4 Diskussion

4.1 Modell und Methoden

4.1.1 Studienmedikation

Die Studienmedikamente wurden gewählt, da sie in ihren Klassen die mit der „reinsten“ Wirkung waren, die zur Verfügung standen.

4.1.1.1 Der Kalziumsensitizer EMD 57033

Kalziumsensitizer existieren als (+) und (-) Enantiomere.

Solaro et al. untersuchte die Wirkungsweise der Enantiomere. Das (+) - Enantiomer EMD 57033 erwies sich als effektiver Kalziumsensitizer, wohingegen das (-) - Enantiomer EMD 57439 eine 10 fach stärkere PDE-inhibitorische Wirkung aufwies und deshalb in der vorliegenden Studie nicht eingesetzt wurde. Das kommerziell erhältliche Levosimendan hat ebenfalls eine höhere PDE-inhibitorische Wirkung. Da der reine Kalziumsensitizer CGP 48506 nicht verfügbar ist, fiel die Wahl auf EMD 57033.

4.1.1.2 Der β -Adrenozeptor-Agonist Adrenalin (Suprarenin[®])

β -Adrenozeptor-Agonisten haben sich bei der Wiederherstellung der Pumpleistung des Herzens nach kardioplegem Herzstillstand und in der Notfallmedizin zur Schockbekämpfung, bradykarden Herzrhythmusstörungen und Asystolie bewährt. Adrenalin wirkt gleichermaßen auf α - und β -Rezeptoren. Im Gegensatz dazu entfaltet Noradrenalin seine Wirkung stärker auf die α -Rezeptoren. Dopamin besitzt eine zusätzliche Wirkung auf D₁-Rezeptoren.

4.1.1.3 Der Phosphodiesterase-III-Hemmer Milrinon (Corotrop[®])

Phosphodiesterase-III-Hemmer wie Milrinon werden zur Kurzbehandlung der schweren Herzinsuffizienz, die mit üblichen Behandlungsprinzipien nicht behandelbar sind, eingesetzt. Da mit der positiv inotropen Wirkung die Gefahr schwerer Herzrhythmusstörungen und das Fortschreiten der linksventrikulären Dysfunktion einhergehen, sind die Phosphodiesterasehemmstoffe nur als Reservemittel und zur Überbrückung der akuten Situation wie beispielsweise frühpostoperativ nach Herzoperationen einsetzbar.

4.1.2 Sonstige Medikation

Im Rahmen der Narkose sind kardiotope Wirkungen zu erwarten, die jedoch wegen des Verzichts auf in-situ-Messungen in der gegebenen Versuchsanordnung zu vernachlässigen sind. Ketamin hat neben seiner sedierenden Wirkung einen Blutdruck- und Pulsanstieg von ca. 30% der Norm zur Folge (7). Propofol wirkt vasodilatatorisch und negativ inotrop. Azaperon führt ebenfalls zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes mit entsprechendem Blutdruckabfall (23). Vecuronium führt in den verwendeten Dosen zu keiner Blockade kardialer Muscarinrezeptoren (53). Ebenso wenig haben Diazepam, Flunitrazepam, Fentanyl und Heparin kardiale Wirkungen.

4.1.3 Homologes Schweineblut als Perfusat

Beim Perfusat handelt es sich um homologes Schweineblut vom Schlachthof. Bei Schweinen sind 16 Blutgruppensysteme bekannt (14). Natürliche Antikörper kommen im Serum von Schweinen nur in sehr niedrigen Konzentrationen vor. Die große Vielfalt der Blutgruppen bei Tieren und das Fehlen von käuflichen Blutgruppenbestimmungs-Reagenzien machen eine Blutgruppenbestimmung unmöglich. Blutgruppenunverträglichkeiten im Rahmen einer Transfusionsreaktion sind nicht vollständig auszuschließen. Bei Hunden und Katzen ist bekannt, daß sie extrem selten auftreten (14).

In den Experimenten dieser Studie wurde das Risiko immunologischer Reaktionen in Kauf genommen. Mögliche Reaktionen hätten zur massiven Hämolyse geführt. Versuche, bei denen es zu sichtbaren massiven Bildungen von Blutkoageln oder zu einer massiven Hämolyse gekommen wäre, wären aus der Wertung ausgeschlossen worden. Dies war aber nicht notwendig.

Es ist nicht auszuschließen, daß im frischen Stichblut vom Schlachthof erhöhte Konzentrationen von Streßmediatoren vorliegen, die unerwünschte Wirkungen auf das damit perfundierte Herzgewebe haben könnten. Hohe Laktatkonzentrationen im Stichblut wurden als Hinweis auf eine Streßsituation des Spendertieres gewertet. Deshalb wurde nur Stichblut mit niedrigen Laktatwerten verwendet.

Ischämie- und Reperfusion führen per se zum Kapillarleck mit Ödembildung. Durch den erhöhten Druck des ödematösen Gewebes wird der Koronarfluß

beeinträchtigt und bewirkt eine zusätzliche ischämische Schädigung. Dieser Mechanismus kann durch erhöhte Konzentrationen an Streßmediatoren im Frischblut vom Schlachthof verstärkt werden. Aus diesen Gründen wurde das Perfusat physiologisch konditioniert und mit Kortison versetzt.

Abgesehen von einer immunologisch bedingten Hämolyse kann es durch einen zu hohen Okklusionsdruck der Rollerpumpen des Perfusionsmodells zur mechanischen Schädigung der Erythrozyten kommen. Dieses Risiko wurde durch einen angepassten Okklusionsdruck verringert.

4.1.4 Working Heart Modell

Das verwendete Perfusionsmodell, das sich bereits in vorhergehenden experimentellen Untersuchungen bewährt hat (25; 45; 47; 54), orientiert sich an gängigen Operations- und Narkoseverfahren bzw. an Zirkulations- und Druckverhältnissen in vivo. Die hämodynamischen Verhältnisse sind mit denen im kindlichen Herzen vergleichbar. Das Perfusionsmodell erlaubt die isolierte Untersuchung der Herzfunktion frei von extrakardialen Einflüssen unter weitestgehend kontrollierten Bedingungen.

Veränderungen der Herzanatomie durch die hängende Lage des Herzens im Perfusionsmodell sowie das Einbringen der Ansatzstücke und des TIP-Katheters in den linken Ventrikel können zu Klappeninsuffizienzen oder -stenosen führen und damit die funktionellen Parameter beeinflussen. Daher wurden Manipulationen am Herzen auf ein Mindestmaß reduziert. Der TIP-Katheter (siehe Abb. 2, 4e) wurde aus diesem Grund anstatt durch das Myokard der Herzspitze über die Aortenwurzel eingeführt, wobei jedoch eine eventuelle geringe Aorteninsuffizienz in Kauf genommen wurde. Auf Myokardpunktionen zur Gewinnung von Biopsien zur histologischen Auswertung wurde verzichtet, da sich hierbei in früheren Versuchsreihen keine Unterschiede ergeben hatten und zudem eine sehr große Variabilität gegeben war (25; 45; 54). Die während der Präexplantationsphase verwendeten Pharmaka können die funktionellen Parameter wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben beeinflussen, ein relevanter Einfluß ist jedoch nicht zu erwarten.

4.1.5 Versuchstiere

Die Herzen für die Versuche am Perfusionsmodell wurden Schweinen der Deutschen Landrasse mit einem Gewicht von etwa 10 kg entnommen. Dies entspricht einem durchschnittlichen Alter von etwa 4 Wochen. Das Geburtsgewicht beträgt bei dieser Schweineart durchschnittlich 1,5 kg (59). Schweine der Deutschen Landrasse erlangen im Alter von 6 Monaten die Geschlechtsreife und gelten ab einem Gewicht von 140 bis 350 kg als ausgewachsen. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Tiere beträgt 8 bis 10 Jahre (59).

Die Herzen dieser Tiere stellen eine gute Näherung für humanes juveniles Myokard dar. Die relativ gute Vergleichbarkeit mit dem humanen Myokard hinsichtlich Größe, Kollateralisierung und Koronaranatomie (60; 61; 62) hat neben guter experimenteller Durchführbarkeit dazu geführt, daß das Schwein als Versuchstier in der Herz-Kreislaufforschung und der experimentellen Chirurgie fest etabliert ist.

Speziesabhängige Unterschiede für die Empfindlichkeit von Myokard gegenüber Ischämie werden diskutiert. Baker et al. (2) beschreiben eine höhere Hypoxieempfindlichkeit von neonatalen Schweineherzen gegenüber denen von Hasen. Direkte Vergleiche mit humanem Myokard gibt es nicht. Desweiteren muß beachtet werden, daß das gesunde Herzmuskelgewebe von Versuchstieren nur bedingt mit kranken Kinderherzen verglichen werden kann. Es gibt Bemühungen, Tiermodelle an die pathophysiologischen Bedingungen vorgeschädigter humaner juveniler Herzen anzupassen. Hierbei sind die Adaptation von Versuchstieren an chronische Hypoxie (Ratten) (29), sowie die Herbeiführung von Herzfehlern (Aortenbändelung) mit anschließender Entwicklung von Folgeerscheinungen wie Linksherzhypertrophie (Kaninchen) zu nennen (15; 16). Derartige Versuche gestalten sich aber mit zunehmender Größe der Versuchstiere als zunehmend aufwendig.

Die Einteilung der Tiere in die jeweiligen Versuchsgruppen erfolgte alternierend ohne vorherige Inspektion der einzelnen Individuen.

4.2 Funktionelle Parameter

4.2.1 Stroke-Work-Index (SWI), linksventrikulärer enddiastolischer Druck ($LVP_{\text{enddiast.}}$) und mittlerer Aortenfluß (AF_{mittel})

Der Stroke-Work-Index (SWI) ist ein Maß für die Arbeitsleistung des Herzens. Hohe Werte geben eine gute Arbeitsleistung des Herzens an. In diesen Parameter gehen der mittlere Aortendruck (AP_{mittel}), der linksventrikuläre enddiastolische Druck ($LVP_{\text{enddiast.}}$), der mittlere Aortenfluß (AF_{mittel}), die Herzfrequenz (HF), das präschämische Herzgewicht ($HG_{\text{prä}}$) und eine Konstante ein (siehe Kap. 2.5.1). Nicht veränderliche bzw. voreingestellte Werte sind AP_{mittel} und $HG_{\text{prä}}$. Der SWI wird in dieser Versuchsanordnung also durch Veränderungen des $LVP_{\text{enddiast.}}$, des AF_{mittel} und der HF bestimmt. Der SWI steigt bei einem Anstieg des AF_{mittel} oder einem Absinken des $LVP_{\text{enddiast.}}$ bzw. der HF. In der vorliegenden Versuchsreihe veränderte sich der SWI nach Gabe eines Inotropikums wider Erwarten nicht signifikant. Die entscheidenden Parameter $LVP_{\text{enddiast.}}$, AF_{mittel} und HF änderten sich in einer Weise, die sogar einen Abfall des SWI hätten verursachen können: $LVP_{\text{enddiast.}}$ stieg an, AF änderte sich nicht signifikant und HF stieg nur in der Supra-Gruppe an. Diese Veränderungen waren offensichtlich nicht ausreichend, um auch eine Änderung des SWI herbeizuführen. Die Streuung der Ergebnisse bei verhältnismäßig kleiner Gruppenstärke, aber akzeptabler Power, verhinderte wahrscheinlich die Erfassung eines statistisch signifikanten Unterschiedes. Eine größere Gruppenstärke kann aufgrund der Komplexität der Versuchsanordnung und des finanziellen Aufwandes nicht erreicht werden.

Das verwendete in vitro Modell hat zudem die Limitierung, daß die Wirkung der getesteten Inotropika auf den Gefäßtonus nicht erfaßt wird. In Anwendung des Ohm'schen Gesetzes hängt der Aortenfluß vom Gefäßwiderstand ab, der nach Hagen-Poiseuille entscheidend durch den Gefäßdurchmesser bestimmt wird. Die eingesetzten Inotropika haben eine starke Wirkung auf den Gefäßtonus, der offensichtlich in entscheidendem Ausmaß zur Veränderung der Herzleistung in vivo beiträgt. In der Versuchsreihe von Pagel et al. (41) wurde die Wirkung des Kalziumsensitizers Levosimendan mit der des β -Adrenozeptor-Agonisten Pimobendan und der des Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon an

narkotisierten Hunden in vivo untersucht. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen stieg bei der Verwendung der Inotropika der mittlere Aortenfluß und die Herzfrequenz an, der enddiastolische linksventrikuläre Druck fiel ab. So wäre mit der bei der vorliegenden Studie verwendeten Formel (siehe Kap. 2.5.1) insgesamt ein Anstieg des SWI gegeben.

Die von Pagel et al. abweichende Versuchsanordnung durch die verwendeten in vivo Untersuchungen und die Verwendung von Levosimendan, das neben seiner Wirkung als Kalziumsensitizer auch eine geringe inhibitorische Wirkung auf die Phosphodiesterase-III besitzt, sind möglicherweise ausschlaggebend für die unterschiedlichen Ergebnisse.

4.2.2 Herzfrequenz (HF)

Da die Herzfrequenz (HF) in der verwendeten Versuchsanordnung aus der Amplitude der arteriellen Druckkurve errechnet wurde, gibt sie die Zahl der Herzaktionen pro Minute an, die zu einem effektiven Auswurf führten. Nach Gabe des Kalziumsensitizers und des Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon änderte sie sich nicht signifikant, wohingegen sie nach Gabe des β -Adrenozeptor-Agonisten Adrenalin signifikant anstieg.

Neben der steigernden Wirkung der Sympathomimetika auf die Herzfrequenz führte die Steigerung der Inotropie zum klinischen Einsatz dieser Stoffgruppe vor vielen Jahrzehnten. Dies wurde in zahlreichen Studien gezeigt, wie z.B. bei Karasawa et al. (28), die in einer Studie dem neueren β -/ α -Sympathomimetikum Etilefrine an isolierten Herzpräparaten von Hunden einen Anstieg der Herzfrequenz zeigen konnten. Dies war wie erwartet auch in der vorliegenden Studie in der Supra-Gruppe der Fall.

Die von Löffelholz et al. (39) beschriebene leichte Erhöhung der Herzfrequenz nach Verwendung des Phosphodiesterase-III-Hemmers Enoximon an Meerschweinchen-Vorhöfen entspricht der Beobachtung im vorliegenden Versuch.

In ihrer Studie über die Wirkungen des Kalziumsensitizers Levosimendan auf die rechtsventrikuläre Funktion und das ventrikulo-pulmonalvaskuläre System stellten Leather et al. (37) an 37-kg-Schweinen ebenfalls einen Anstieg der Herzfrequenz fest. Der Wirkmechanismus der Kalziumsensitizer läßt dies nicht

erwarten, so daß diesem Effekt die intrinsische PDE-III-inhibitorische Wirkung des Levosimendans zugrunde liegt. Das Fehlen eines Anstiegs der Herzfrequenz im vorliegenden Versuch bestärkt diese Annahme, da EMD 57033 eine wesentlich geringere intrinsische PDE-III-inhibitorische Wirkung hat. Du Toit et al. (10) untersuchten in einer Studie an Meerschweinchenherzen die Wirkung des Kalziumsensitizers Levosimendan auf die Arrhythmieentwicklung während Low-flow-Ischämie und anschließender Reperfusion im Langendorff-Modus. Im Vergleich zu Dobutamin traten weniger ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern auf.

4.2.3 Kontraktilität ($\Delta LVP / \Delta t_{max}$)

Unter dem Begriff „Kontraktilität“ versteht man die bei gegebener Vordehnung herrschende Kontraktionskraft des Ventrikels. Jede Zunahme der Kontraktilität ist ein positiv inotroper Effekt, der sich im Arbeitsdiagramm des Herzens als größeres systolisches Auswurfvolumen ohne vorherige Vergrößerung der diastolischen Füllung widerspiegelt. Um im gegebenen Versuchsaufbau am arbeitenden Herzen Anhaltspunkte für die Beurteilung der Kontraktilität zu erhalten, wird als Kriterium die maximale intraventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($\Delta p / \Delta t_{max}$) herangezogen. Sie wird letztlich dadurch bestimmt, wieviel Querbrücken zwischen Aktin und Myosin aktiviert sind. In der gegebenen Versuchsanordnung wird sie mittels des in den linken Ventrikel eingeführten Micro TIP-Katheters (siehe Abb. 2, 4e) bestimmt. Die Werte im nicht vorgeschädigten Myokard liegen in dieser Versuchsanordnung im Bereich von 1500 - 2500 mmHg/sec.

In der vorliegenden Versuchsreihe zeigte sich in keiner Gruppe, weder nach Gabe des Inotropikums, noch nach Steigerung der Vorlast, eine signifikante Änderung der Kontraktilität des linken Ventrikels. Generell sind die Kontraktilitätswerte in der Coro-Gruppe höher als in der Supra- und KS-Gruppe. Dieses Ergebnis überrascht, da die Streuung der Meßwerte in einer Größenordnung liegt, die einen übermäßigen Unschärfeneffekt nicht erwarten läßt. Die Dosierung der Medikamente wurde so gewählt, daß eine Wirkung auf die Kontraktilität zu erwarten gewesen wäre (siehe Kap. 2.2). Da bzgl. des Kalziumsensitizers keine Untersuchungen am Schweinemyokard verfügbar

sind, wurden die Ergebnisse von Grandis et al. (18) zugrunde gelegt, die an isolierten Rattenherzen gewonnen wurden. In seiner Kalziumsensitizergruppe zeigte sich ein Anstieg der Kontraktilität. Dieser Studie gingen Versuche zur Dosisbestimmung des Kalziumsensitizers EMD 57033 voraus, in denen sich eine maximale Wirkung bei einer Dosierung von 2 μM erwies. Möglicherweise hat EMD 57033 im Schweinemyokard eine andere Pharmakodynamik und -kinetik als im Rattenmyokard. Korbmacher et al. (32) verwendeten in Kaninchenherzen Dosierungen von 3 - 30 μM , womit in einem Großtierversuch extrem hohe Dosierungen des nur in kleinen Mengen verfügbaren Medikaments eingesetzt werden müssten. Vor einer neuen Versuchsreihe an Schweineherzen wäre ein Dosisfindungsversuch unerlässlich.

4.2.4 Relaxation ($\Delta\text{LVP} / \Delta t_{\text{min}}$)

Die elektrische Herzerregung löst am Myokard eine mechanische Kontraktion des Herzmuskels aus, der einer Erschlaffungsphase der Muskulatur folgt. In der Relaxationsphase geht der Druck im Ventrikel gegen Null und unter den Vorhofdruck. Dadurch öffnen sich druckpassiv die AV-Klappen und das Blut strömt in die beiden Ventrikel ein.

In der vorliegenden Studie blieb die Relaxation bei den verschiedenen Vorlasten und nach Verwendung der jeweiligen Inotropika unbeeinflusst. Es gelten die in Kap. 4.2.3 genannten Limitationen.

Korbmacher et al. (32) untersuchten in einer Studie an isolierten Hasenherzen die Auswirkungen des Kalziumsensitizer EMD 57033 und die des Phosphodiesterase-III-Hemmers Enoximon. Während der postischämischen Reperfusion verbesserte sich bei den verwendeten Pharmaka die Relaxation.

In einer Studie von Farah et al. (12) wurden in verschiedenen Dosierungen die Auswirkungen des Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon an isolierten Herzkammertrabekeln von Hunden untersucht. Es zeigte sich unter anderem eine Verbesserung der Relaxation.

Langer et al. (36) zeigten in einer Studie an isolierten Ratten- und Meerschweinchenherzen nach Verwendung des Sympathomimetikums Isoprenalin anhand verschiedener linksventrikulärer Parameter der Relaxation ebenfalls eine Zunahme.

4.2.5 Koronarfluß (KF)

Die besondere Bedeutung des Blutflusses in den Koronararterien liegt in der Tatsache, daß eine adäquate Sauerstoffversorgung des Herzmuskels Voraussetzung für eine hinreichende Pumpfunktion des Herzen ist. Die Koronardurchblutung macht unter Ruhebedingungen etwa 5% des Herzminutenvolumens aus (22), und kann unter Belastung bis zu 20% erreichen.

Alle im Versuch eingesetzten Inotropika steigerten den koronaren Blutfluß. Dieser Effekt war bei Milrinon höher als bei Adrenalin, und am niedrigsten beim Kalziumsensitizer. Diese Beobachtung entspricht dem bekannten Wirkprofil von Milrinon. Im Falle von Adrenalin weist dies darauf hin, daß bei der gewählten Dosierung die β -mimetische Wirkung überwiegt. Das Ergebnis in der KS-Gruppe entspricht ebenfalls der beschriebenen Wirkung von Kalziumsensitizern: In einer Studie von Kaheinen et al. (27) an Meerschweinchenherzen konnte eine durch den Kalziumsensitizer Levosimendan ausgelöste Dilatation der Koronararterien durch ATP-abhängige Kalium-Kanäle als Wirkmechanismus für die Steigerung des Koronarflusses gezeigt werden. Dieselbe Wirkung ist beim Einsatz des Kalziumsensitizers EMD 57033 zu erwarten.

Kabela et al. (26) untersuchten in einer Studie an Herz-Lungen-Präparaten von Hunden die Auswirkungen des Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon auf den Koronarfluß. Wie in der vorliegenden Studie konnte eine Verbesserung des Koronareinflusses gezeigt werden.

In einer Studie von Geier et al. (17) zeigte sich an Rattenherzen, daß sich nach Verwendung des Sympathomimetikums Norepinephrin der Koronarfluß verbessert.

4.3 Biochemische Parameter

4.3.1 Myokardialer Sauerstoffverbrauch (VO_2)

In der vorliegenden Studie stieg der myokardiale Sauerstoffverbrauch nach Verwendung aller Inotropika an. In den KS- und Coro-Gruppen erreicht dies Signifikanz, in der Supra-Gruppe überraschenderweise nicht. Die unterschiedlichen Vorlasten hatten keinen Einfluß. Das Fehlen einer Signifikanz in der Supra-Gruppe läßt sich durch den starken Anstieg der Herzfrequenz erklären, da in die Berechnung des VO_2 die Herzfrequenz in den Nenner eingeht (siehe Kap. 2.5.2.2).

In einer Studie von Todaka et al. (56) wurden die Wirkungen des Kalziumsensitizer Levosimendan an isolierten gesunden und vorerkrankten Hundeherzen untersucht. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches.

Sunderdiek et al. (55) erzielten in ihrer Studie, in der der Kalziumsensitizer EMD 60263 mit dem Phosphodiesterase-III-Hemmer Enoximon an isolierten Hasenherzen nach Ischämie und Reperfusion untersucht wurde, vergleichbare Ergebnisse.

Hgashiyama et al. (21) unterstrich in seiner Studie über die Wirkung des Kalziumsensitizer EMD 57033 an isolierten Hasenherzen die Bedeutung und Einflußnahme der Herzfrequenz auf andere Parameter. Es zeigte sich bei unterschiedlichen Herzfrequenzen ein verändertes Ansprechen des Myokards auf das Pharmakon. So war der Sauerstoffverbrauch bei einer Herzfrequenz von 100 Schlägen pro Minute größer als unter gleichen Bedingungen mit einer Frequenz von 150 Schlägen pro Minute.

In anderen Studien konnte die zu erwartende Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches nach Verwendung der klassischen Inotropika gezeigt werden. In unterschiedlicher Dosierung konnten Zannad et al. (63) in einer Studie an isolierten Meerschweinchenherzen einen Anstieg des Sauerstoffverbrauch bei der Verwendung des Phosphodiesterase-Hemmers Amrinon nachweisen, Sakanashi et al. (46) zeigten einen Anstieg des

Sauerstoffverbrauchs nach Verwendung des Sympathomimetikums Dobutamin an isolierten Hundeherzen.

4.3.2 Laktatkonzentration

Laktat entsteht bei Sauerstoffmangel durch anaeroben Glykolyse (40). Die Laktatabgabe in das koronarvenöse Blut kann als Maß für die Ausdehnung und den Schweregrad einer Myokardhypoxie herangezogen werden (48).

In vergleichbaren Studien konnte übereinstimmend nachgewiesen werden, daß die Laktatproduktion von den verwendeten Pharmaka unbeeinflusst bleibt:

Grandis et al. (18) untersuchten in einer Studie die Wirkungen des Kalziumsensitizers EMD 57033 und des Sympathomimetikums Dobutamin an isolierten Rattenherzen im Langendorff-Reperfusion-Modell. Die Laktatproduktion blieb bei der Verwendung der angegebenen Pharmaka unbeeinflusst.

In einer Studie von Zannad et al. (63) wurde an isolierten Meerschweinchenherzen die Veränderungen der Laktatproduktion nach Verwendung des Phosphodiesterase-Hemmers Amrinon untersucht. Es zeigte sich ebenfalls kein Anstieg der Laktatproduktion.

Ein Laktatanstieg hätte auch bedeuten können, daß aufgrund von zunehmenden Endothelschäden, besonders im terminalen Stromgebiet, eine ausreichende myozytäre Sauerstoffversorgung während der Versuchsreihe nicht mehr gewährleistet werden konnte (1; 44). Eine weitere Ursache für einen Laktatanstieg hätte auch dessen Freisetzung aus beispielsweise durch die Pumpen mechanisch geschädigten Erythrozyten sein können (42).

4.4 Klinische Parameter

4.4.1 Herzgewicht (HG)

Die Zunahme des Herzgewichts während der Dauer des Versuches ist ein Zeichen der Ödembildung. Dies kann durch die Entwicklung eines Ischämie-Reperfusion-Ödem entstanden sein, oder eine Wirkung der verwendeten Inotropika sein.

Brown et al. (4) zeigten an gefrorenen Schnittpräparaten von Hasenherzen nach einer Gabe einer hohen Dosis des Sympathomimetikums Norepinephrin

biochemische Veränderungen an der Papillarmuskulatur, die auf eine Ödementwicklung schließen ließen.

Zhang et al. (64) zeigten an Rattenherzen nach Einsatz des selektiven Phosphodiesterase-III-Hemmers SK&F 95654 in verschiedenen Dosen und nach unterschiedlich langer Einwirkungsdauer die Entstehung von Nekrosen, Infiltrationen mit Entzündungszellen und interstitielle Ödeme.

4.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Alle vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf gesundes jugendliches Myokard. Die Ergebnisse lassen sich daher vor allem auf elektive Herzoperationen bei Kindern (ASD, VSD und angeborene Klappenvitien), sowie Erwachsenen mittleren Alters ohne kardiale Vorschäden übertragen.

Es muß jedoch bedacht werden, daß obige Verhältnisse Unterschiede zu den nach oft jahrzehntelangem Krankheitsverlauf häufig schwer geschädigten Herzen von Patienten in höherem Lebensalter aufweisen (20; 24; 52). Hinzu treten Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz etc., die zusätzlich Veränderungen etwa im Bereich der kardialen Mikrozirkulation nach sich ziehen können und den Sauerstoffverbrauch sowie, den Metabolismus des Myokards beeinflussen (3; 51). Weiterhin sind die Verhältnisse etwa bei Notoperationen am ischämischen oder dekompensierten Herzen von multimorbiden Patienten wesentlich kritischer und nur sehr schwer imitierbar, während sich im Tierversuch unkomplizierte Operationssituationen noch relativ einfach nachvollziehen lassen (3; 5; 9).

5 Schlußfolgerung

Nach Operationen am kardioplegierten Herzen muß das Myokard nach ausreichender Reperfusion wieder eine ausreichende Pumpleistung aufbringen. Die hierfür typischerweise zur Unterstützung verwendeten Pharmaka zählen zu den Gruppen der β -Adrenozeptor-Agonisten und der Phosphodiesterase-III-Hemmer. In dieser Arbeit wird die Wirkung dieser etablierten Pharmaka mit der des Kalziumsensitizers EMD 57033 verglichen.

In der Versuchsreihe konnten die bekannten Wirkungen des β -Adrenozeptor-Agonisten Adrenalin und des Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon bestätigt werden. Erwartungsgemäß stieg sowohl der Koronarfluß als auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch in beiden Gruppen an. Ebenso nahm die Herzfrequenz als eine bekannte Wirkung von Adrenalin in dieser Gruppe signifikant zu.

Nach Verwendung des Kalziumsensitizers EMD 57033 konnte keine signifikant unterschiedliche Wirkung gezeigt werden, insbesondere nicht bezüglich der Inotropiesteigerung. Die gewonnenen Erkenntnisse erlauben es nicht, den Einsatz des Kalziumsensitizers EMD 57033 zur postischämischen Inotropiesteigerung nach kardioplegem Herzstillstand als Alternative zu den sonst verwendeten β -Adrenozeptor-Agonisten und Phosphodiesterase-III-Hemmern zu propagieren.

Desweiteren wird durch die vorliegende Studie die Eignung derartiger Versuchsanordnungen zumindest für solche Untersuchungen kritisch beleuchtet. So veränderte sich der SWI, das Maß für die Leistung des Herzens, nach Gabe eines Inotropikums wider Erwarten nicht signifikant, was einerseits an der Limitierung des verwendeten in vitro Modells liegen kann, da die Wirkung der getesteten Inotropika auf den Gefäßtonus nicht erfaßt wird. Andererseits wird hierdurch die Streuung der Ergebnisse bei, aufgrund der Komplexität der Versuchsanordnung und des finanziellen Aufwandes, verhältnismäßig kleiner Gruppenstärke verdeutlicht.

6 Zusammenfassung

Herzoperationen sind in den westlichen Industrieländern häufige chirurgische Eingriffe. Zur positiv inotropen Unterstützung des Myokards nach dem kardioplegischen Herzstillstand werden klassischerweise Substanzen eingesetzt, die die zytosolische Kalziumkonzentration erhöhen und damit nicht nur die Kontraktilität steigern, sondern auch unerwünschte Ca^{2+} -abhängige Reaktionen auslösen können. Zur Verbesserung der elektromechanischen Kopplung der Herzmuskelkontraktion ohne Zunahme der zytosolischen Kalziumkonzentration wurde die Substanzklasse der Kalziumsensitizer entwickelt.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluß des reinen (+) - Enantiomers des Kalziumsensitizers EMD 57033 und der bereits etablierten β -Adrenozeptor-Agonisten Adrenalin und Phosphodiesterase-III-Hemmer Milrinon an Schweineherzen im ex-situ Working Heart Modell nach kardioplegem Herzstillstand.

Die Herzen wurden nach der Explantation in das ex-situ Perfusionsmodell integriert. Nach einer einstündigen Ischämie erfolgte bei allen Herzen eine zwanzigminütige Langendorff-Reperfusion und Wiedererwärmung mit physiologisch konditioniertem Schweineblut. Unmittelbar nach der Reperfusionsphase wurde in den Working Heart Modus übergegangen. Bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen wurden die funktionellen Zielparameter (Stroke-Work-Index, enddiastolischer linksventrikulärer Druck, mittlerer Aortenfluß, Herzfrequenz, Kontraktilität, Relaxation und Koronarfluß) und die biochemischen Zielparameter (myokardialer Sauerstoffverbrauch und Laktatkonzentration) bei einer konstant gehaltenen Nachlast von 60 mmHg und unter steigender Vorlast (4 / 6 / 8 / 10 / 12 mmHg) bestimmt. Nach Zugabe des jeweiligen Medikamentes der entsprechenden Gruppen wurden die Zielparameter erneut bestimmt.

Bei der Untersuchung der einzelnen Inotropika wurden für den SWI, dem Maß für die Leistung des Herzens, den mittleren Aortenfluß, die Kontraktilität und die Relaxation keine signifikanten Veränderungen in den verschiedenen Gruppen festgestellt. Nach Verwendung der β -Adrenozeptor-Agonisten Adrenalin und

Phosphodiesterase-III-Hemmers Milrinon stieg sowohl der Koronarfluß, als auch der myokardiale Sauerstoffverbrauch erwartungsgemäß an, was die bisher bekannten Auswirkungen dieser etablierten Inotropika bestätigt. Die Herzfrequenz nahm als eine bekannte Wirkung von Adrenalin in dieser Gruppe signifikant zu. Da diese Parameter nach Verwendung des Kalziumsensitizer EMD 57033 kein wesentlich unterschiedliches Verhalten zeigen, scheint der Einsatz dieses Kalziumsensitizers zur Inotropiesteigerung nach kardioplegem Herzstillstand gegenüber den etablierten Substanzen keinen Vorteil zu bieten.

7 Literatur

1. Acar C., Partington M.T., Buckberg G.D. (1991)
Studies of controlled reperfusion after ischemia. XIX. Reperfusate composition: benefits of blood cardioplegia over fluosol DA cardioplegia during regional reperfusion-importance of including blood components in the initial reperfusate
J Thorac Cardiovasc Surg, 101, 284-293
2. Baker J.E., Boerboom L.E., Olinger G.N. (1990)
Is protection of ischemic neonatal myocardium by cardioplegia species dependent?
J Thorac Cardiovasc Surg, 99(2), 280-287
3. Bretschneider H.J. (1980)
Myocardial protection.
Thorac Cardiovasc Surg, 28, 295-302
4. Brown M.D., Egginton S. (1988)
Capillary density and fine structure in rabbit papillary muscles after a high dose of norepinephrine
Microvasc Res, 36(1), 1-12
5. Buckberg G.D. (1993)
Myocardial protection: an overview.
Sem Thorac Cardiovasc Surg, 5, 98-106
6. Burgis E. (2005)
Beeinflussung des sympathischen Nervensystems, 37-64
in: Burgis E.: Intensivkurs, Allgemeine und spezielle Pharmakologie;
3. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena
7. Büch H.P., Büch U. (1992)
Narkotika, 232-253
in: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;
6. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich

8. Cohn L.H., Anderson R.P., Loop F.D., Fosberg L.G., Cunningham J.N. (1995)
Thoracic surgery workforce report. The fourth report of the Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons.
J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 570-585
9. Demmy T.L., Haggerty S.P., Boley T.M., Curtis J.J. (1994)
Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation.
Ann Thorac Surg, 57, 648-651
10. Du Toit E.F., Muller C.A., McCarthy J., Opie L.H. (1999)
Levosimendan: effects of a calcium sensitizer on function and arrhythmias and cyclic nucleotide levels during ischemia/reperfusion in the Langendorff-perfused guinea pig heart
J Pharmacol Exp Ther, 290(2), 505-514
11. Endoh M. (2001)
Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers--update 2001
Cardiovasc Drugs Ther, 15, 397-403
12. Farah A.E., Canniff P.C., Bentley R., Kaiser L.D. (1987)
Effect of milrinone (Corotrope) on the contractility of isolated dog ventricular muscle
J Cardiovasc Pharmacol, 10(6), 607-615
13. Follath F., Cleland J.G., Just H., Papp J.G., Scholz H., Peuhkurinen K., Harjola V.P., Mitrovic V., Abdalla M., Sandell E.P., Lehtonen L. (2002)
Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial
Lancet 360, 196-202
14. Fraser C.M. (1991)
The Merck Veterinary Manual: A Handbook of Diagnosis, Therapy and Disease Prevention and Control for the Veterinarian;
7. Aufl., Merck & Co, Inc., Whitehouse Station NJ
15. Friehs I., Moran A.M., Stamm C., Colan S.D., Takeuchi K., Cao-Danh H., Rader C.M., McGowan F.X., del Nido P.J. (1999)
Impaired glucose transporter activity in pressure-overload hypertrophy is an early indicator of progression to failure
Circulation, 100(19 Suppl), II187-II193

16. Friehs I., Stamm C., Cao-Danh H., McGowan F.X., del Nido P.J. (2001)
Insulin-like growth factor-1 improves postischemic recovery in hypertrophied hearts
Ann Thorac Surg, 72(5), 1650-1656
17. Geier S., Muller-Strahl G., Zimmer H.G. (2002)
The inotropic response of the isolated, perfused, working rat heart to norepinephrine is attenuated by inhibition of nitric oxide
Basic Res Cardiol, 97(2), 145-152
18. Grandis D.J., DelNido P.J., Koretsky A.P. (1995)
Functional and energetic effects of the inotropic agents EMD-57033 and BAPTA on the isolated rat heart
Am J Physiol, 269(2 Pt 1), C472-C479
19. Hackenthal E. (2002)
Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz, 307-329
in: Oberdisse, E., Hackenthal, E., Kuschinsky, K.: Pharmakologie und Toxikologie;
3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
20. Hein S., Scheffold T., Schaper J. (1995)
Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium.
J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 89-98
21. Hgashiyama A., Watkins M.W., Chen Z., LeWinter M.M. (1995)
Effects of EMD 57033 on contraction and relaxation in isolated rabbit hearts
Circulation, 92(10), 3094-3104
22. Hick C. (1995)
Herz, 25-59
in: Hick C. (Hrsg.), Hick A., Jockenhövel F., Korupp A., Merker R., Schäffler A.: Physiologie
1. Aufl., Jungjohann Verlag, Neckarsulm, Lübeck, Ulm
23. Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie (2001)
Stresnil ad us. vet., Injektionslösung, in: Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie: Tierarzneimittelkompendium der Schweiz;
Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Zürich

24. Isoyama S. (1996)
Age-related changes before and after imposition of hemodynamic stress in the mammalian heart.
Life Scien, 58, 1601-16114

25. Jost D. (2002)
Natrium-Protonenpumpen-Inhibitor Cariporide (HOE642) verbessert die In-Situ-Protektion von herzenkreislauffototer Spender: eine Studie am isolierten Schweinmodell
Med. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

26. Kabela E., Barcenas L., Farah A. (1986)
The effects of milrinone (Win 47203) on the coronary blood flow and oxygen consumption of the dog heart-lung preparation
Am Heart J, 111(4), 702-709

27. Kaheinen P., Pollesello P., Levijoki J., Haikala H. (2001)
Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels
J Cardiovasc Pharmacol, 37(4), 367-374

28. Karasawa Y., Furukawa Y., Murakami M., Ren L.M., Takayama S., Chiba S. (1992)
Pharmacological analysis of positive chronotropic and inotropic responses to etilefrine in isolated dog heart preparations
Heart Vessels, 7(1), 24-30

29. Karck M., Ziemer G., Zoeller M., Schulte S., Juergens K.D., Weisser H., Haverich A. (1995)
Protection of the chronic hypoxic rat heart during ischemia.
Ann Thorac Surg, 59(3), 699-706

30. Kojda G. (2002)
Sympathomimetika, 510-513
in: Kojda G., Behne M., Hafner D., Wilhelm M.: Pharmakologie / Toxikologie systematisch;
2. Aufl., UNI-MED Verlag, Bremen, London, Boston

31. Kojda G. (2002a)
Phosphodiesterase-Hemmstoffe (PDE-Hemmer), 513-516
in: Kojda G., Behne M., Hafner D., Wilhelm M.: Pharmakologie / Toxikologie systematisch;
2. Aufl., UNI-MED Verlag, Bremen, London, Boston

32. Korbmacher B., Sunderdiek U. Schulte H.D., Arnold G., Schipke J.D. (1995)
Comparison between the effects of a novel Ca⁺⁺ sensitizer and a phosphodiesterase inhibitor on stunned myocardium
J Pharmacol Exp Ther, 275(3), 1433-1441
33. Kraupp O., Raberger G., Schütz W. (1992)
Pharmakodynamische Beeinflussung von Rhythmik, Kontraktion und Durchblutung des Herzens, 345-403
in: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;
6. Aufl., BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim
34. Langendorff O. (1895)
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen
Pflügers Arch Ges Physiol, 61, 291-332
35. Langendorff O. (1897)
Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. 2. Abhandlung.
Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Tiere
Pflügers Arch Ges Physiol, 66, 355-400
36. Langer S.F., Schmidt H.D. (1998)
Different left ventricular relaxation parameters in isolated working rat and guinea pig hearts. Influence of preload, afterload, temperature, and isoprenaline
Int J Card Imaging, 14(4), 229-240
37. Leather H.A., Ver Eycken K., Segers P., Herijgers P., Vandermeersch E., Wouters P.F. (2003)
Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs
Crit Care Med, 31(9), 2339-2343
38. Lilleberg J., Nieminen M.S., Akkila J., Heikkila L., Kuitunen A., Lehtonen L., Verkkala K., Mattila S., Salmenpera M. (1998)
Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting
Eur Heart J, 19, 660-668

39. Löffelholz K., Dressler H., Lindmar R. (1989)
Effects of the phosphodiesterase inhibitor enoximone on the autonomic innervation of the isolated heart
J Cardiovasc Pharmacol, 14 Suppl 1, S33-S39
40. Löffler G. (1997)
Stoffwechsel der Kohlenhydrate, 377-424
in: Löffler G., Petrides P.E.: Biochemie und Pathobiochemie;
5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest,
Hong Kong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio
41. Pagel P.S., Hettrick D.A., Warltier D.C. (1996)
Comparison of the effects of levosimendan, pimobendan, and milrinone on canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency
Basic Res Cardiol, 91(4), 296-307
42. Petrides P.E. (1997)
Blut, 879-948
in: Löffler G., Petrides P.E.: Biochemie und Pathobiochemie;
5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest,
Hong Kong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio
43. Ravens U. (2000)
Pharmaka mit Wirkung auf das Herz, 321-356
in: Estler C.-J.: Pharmakologie und Toxikologie;
5. Aufl., Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, New York
44. Rousou J.H., Engelman R.M., Dobbs W.A. (1983)
Experimental evaluation of secondary blood cardioplegia
Journal of surgical research, 34, 104-110
45. Röck C.N. (2003)
Untersuchung verschiedener Applikationsintervalle von kalter, antegrader Blutkardioplegie an Schweineherzen im ex situ Perfusionsmodell
Med. Dissertation, Eberhard-Karl-Universität
46. Sakanashi M., Tomomatsu E., Takeo S., Araki H., Iwasaki K., Sakamoto K., Takenaka F. (1978)
Effects of dobutamine on coronary circulation and cardiac metabolism of the dog
Arzneimittelforschung, 28(5), 798-801

47. Scheule A.M., Jost D., Beierlein W., Vogel U., Miller S., Wendel H.P., Ziemer G. (2001)
Hearts from non-heart-beating donors: sodium-hydrogen-inhibitor cariporide improves functional recovery.
Transplant Proc, 33(1-2), 841-842
48. Schrader J. (1996)
Das Herz, 105-139
in: Klinke R., Silbernagl S.: Lehrbuch der Physiologie;
2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
49. Schütz W. (2001)
Pharmakologie des kardiovaskuläre Systems: das Herz, 429-479
in: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;
8. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena
50. Senzaki H., Isoda T., Paolocci N., Ekelund U., Hare J.M., Kass D.A. (2000)
Improved mechanoenergetics and cardiac rest and reserve function of in vivo failing heart by calcium sensitizer EMD-57033
Circulation, 101, 1040-1048
51. Sonnenblick E.H., Ross J.Jr., Braunwald E. (1968)
Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination.
Am J Cardiol, 22, 328-336
52. Sprengel U., Munkel B., Robicsek F., Masters T.N., Schaper J. (1995)
Ischemia affects cardiac proteins in healthy animals less severely than in human patients.
Ann Thorac Surg, 60, 767-772
53. Starke K. (1992)
Pharmakologie cholinergischer Systeme, 125-147
in: Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie;
6. Aufl., Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich
54. Strotmann C. (2002)
Evaluation eines in situ Protektionsverfahrens zur Erweiterung des Spenderpools für die Herztransplantation
Med. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

55. Sunderdiek U., Korbmacher B., Gams E., Schipke J.D. (2000)
Myocardial efficiency in stunned myocardium. Comparison of Ca(2+)-sensitization and PDE III-inhibition on energy consumption
Eur J Cardiothorac Surg, 18(1), 83-89
56. Todaka K., Wang J., Yi G-H., Stennett R., Knecht M., Packer M., Burkhoff D. (1996)
Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption
J Pharmacol Exp Ther, 279(1), 120-127
57. Trines S.A., Smits C.A., Moer J. van der, Slager C.J., Verdouw P.D., Krams R. (2002)
Calcium sensitizer EMD 57033, but not the beta1-adrenoreceptor agonist dobutamine, increases mechanical efficiency in stunned myocardium
J Cardiovasc Pharmacol, 39, 61-72
58. Unger F. (1996)
Open heart surgery in Europe 1993
Eur J Cardiothorac Surg 10, 120-128
59. Weiß J. (Hrsg.), Maeß J., Nebendahl K., Rossbach W. (1996)
Haus- und Versuchstierpflege
Gustav-Fischer-Verlag
60. White F.C., Bloor C.M. (1981)
Coronary collateral circulation in the pig: Correlation of collateral flow and coronary bed size.
Basic Res Cardiol, 76, 189-196
61. White F.C., Bloor C.M. (1986)
The pig as a model for myocardial ischemia. (1), 481-490
New York, Plenum Press. Swine in Biomedical Research, Tumbleston M.E.
62. White F.C., Roth D.M., Bloor C.M. (1986A)
The pig as a model for myocardial ischemia and exercising swine.
Lab Anim Sci, 36, 351-356

63. Zannad F., Juillere Y., Royer R.J. (1983)
The effects of amrinone on cardiac function, oxygen consumption and lactate production of an isolated, perfused, working guinea-pig heart
Arch Int Pharmacodyn Ther, 263(2), 264-271

64. Zhang J., Herman E.H., Knapton A., Chadwick D.P., Whitehurst V.E., Koerner J.E., Papoian T., Ferrans V.J., Sistare F.D. (2002)
SK&F 95654-induced acute cardiovascular toxicity in Sprague-Dawley rats--histopathologic, electron microscopic, and immunohistochemical studies
Toxicol Pathol, 30(1), 28-40

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Scheule

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Scheule, der durch die Bereitstellung von Thema, Labor und finanzieller Mittel diese Arbeit ermöglichte.

Herrn Dr. med. Wolfram Beierlein (†)

Herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer und Freund Dr. med. Wolfram Beierlein bedanken. Mit großem Engagement begleitete er mich eine viel zu kurze Zeit. Seine menschliche Art und unermüdliche Hilfe waren außergewöhnlich und ich verdanke ihm weit mehr als die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. Andreas Straub

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med. Andreas Straub für seine unverzichtbare Mitarbeit und Treue im THG-Labor. Ausnahmslos konnte man sich auf seine Unterstützung verlassen und er war stets bei neu aufkommenden Problemen ein guter Ansprechpartner.

Herrn Bernd Neumann

Ganz herzlich möchte ich mich bei Bernd Neumann (CTA des THG-Labors) für seine großartige Hilfe bedanken, der darüber hinaus mit seiner Begeisterung und seinem Humor für eine angenehme Atmosphäre während sämtlicher Versuchstage sorgte.

Herrn David Zurakowski, PhD, Department of Biostatistics, Children`s Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Für seine große Mühe, die er in die Berechnung der Statistik dieser Arbeit investierte.

Großer Dank gilt insbesondere auch denjenigen, die mir während dieser Zeit in vielen sonstigen Dingen zur Seite standen:

meinem Vater Hans mit seiner Lebensgefährtin Cynthia, meinen Geschwistern Christina und Matthias und meiner Freundin Ina.

Lebenslauf

Thomas Löhle

Geburtsdatum u. -ort	31.01.1980 in Friedrichshafen, Deutschland
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Religion	röm. katholisch
Eltern	Dr. rer. nat. Hans Willi Löhle, geb. 24.07.1947, Dipl. Mathematiker Birgitta Maria Löhle, geb. Baer, geb. 14.01.1950, Hauswirtschaftsschulrätin verstorben am 26.01.1996
Geschwister	Christina Melanie Löhle geb. 24.02.1978, Assistenzärztin für Kinderchirurgie Matthias Löhle geb. 26.03.1981, Jurastudent in Tübingen
Schulbildung	Grundschule Margetshöchheim 1986 - 1988 Grundschule Pforzheim 1988 - 1990 Hilda - Gymnasium Pforzheim 1990 - 1999
Studium	Medizinstudium an der Universität Tübingen seit 1999 Ärztliche Prüfung 19. Mai 2006