

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Untersuchung des Einflusses der cerebralen
Autoregulation auf die Messung der kardialen
Kontraktilität mittels Fluß-Flächen-Beziehung**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

Der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Burkhard Grein

aus Hamburg

Würzburg, Dezember 2008

Referent: Prof. Dr. N. Roewer

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. M. Gasser

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :
22. November 2010

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Fragestellung	3
1.3 Methodische Einführung	4
2. Methodik	13
2.1 Versuchsvorbereitung.....	13
2.1.1 Versuchsgenehmigung.....	13
2.1.2 Versuchstiere	13
2.1.3 Narkose und Beatmung.....	13
2.1.4 Präparation.....	14
2.1.5 Datenaufnahme.....	17
2.2 Versuchsprotokoll	20
2.2.1 Skizzierung.....	20
2.2.2 Messungen.....	21
2.3 Versuchsauswertung	23
2.3.1 Datenanalyse	23
2.3.2 Statistik.....	24
3. Ergebnisse	24
3.1 Hämodynamische Messungen.....	24
3.2 Laser- Doppler- Flussmessung.....	25
3.3 Mikrodialyse.....	25
3.4 $P(t_i)O_2$	26
3.5 Lineare Regressionsanalyse zwischen E_{es} und E'_{es}	26

3.6 Regressionsanalysen zwischen $P(t)O_2$ und L/P-Quotient, sowie E'_{es} und E_{es}	26
3.7 Multiple lineare Regressionsanalyse von $P(t)O_2$ gegen Kontraktilität, sowie MAD, HF, HZV, und ZVD	27
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	33
6. Literaturverzeichnis	34
7. Anhang (Abbildungen, Schaubilder, Tabellen)	42
8. Lebenslauf	51

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die perioperative Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion und die adäquate Therapie von Störungen derselben – sei es im Operationssaal oder auf Intensivstation – ist eine der wesentlichen Aufgaben des Anästhesisten. Da eine angemessene und schnelle Therapie aber nur mit Hilfe adäquater Diagnostik rechtzeitig und gezielt zu bewerkstelligen ist, um letztlich Funktionsstörungen oder gar das Versagen der verschiedenen abhängigen Organsysteme zu verhindern, ist hier die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit diagnostischen Methoden in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen. Entsprechend wichtig sind das Verständnis der Funktion des Herzens und deren Überwachung. Zentral hierbei ist die Überwachung der Leistung des Herzens, was im Wesentlichen über die Bestimmung des Herzzeitvolumens geschieht. Die Pumpleistung des Herzens wird jedoch von mehreren Faktoren beeinflusst: Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz. Die Vorlast stellt die Kraft dar, die in der enddiastolischen Phase des Herzzyklus die Ventrikelwand dehnt, sie ist abhängig vom Volumen in den Herzkammern am Ende der Diastole. Die Nachlast ist Ausdruck für die Wandspannung des Ventrikels zu Beginn der Systole, bestimmt durch den Widerstand, gegen den das Blut in der Systole in das arterielle Gefäßsystem ausgeworfen wird. Kontraktilität bezeichnet schließlich die Kontraktionskraft des Myokards. Somit zwingt das Vorliegen einer Störung der Pumpleistung zum Anstellen differentialdiagnostischer Überlegungen, um eine adäquate Therapie – Volumen, Katecholamine, Phosphodiesterase-Hemmer usw. - einleiten zu können. Im Rahmen der Differentialdiagnose ist es bedeutsam die oben genannten Einflussfaktoren schnell, hinreichend genau und unabhängig voneinander messtechnisch abbilden zu können. So ist, neben Vor- und Nachlast, auch die Erfassung der Kontraktilität ein wichtiger

differentialdiagnostischer Baustein, dabei ist insbesondere die Kontraktilität des linken Ventrikels als Systemventrikel von Bedeutung.

Der Vor- und Nachlast unabhängige Standard zur Bestimmung der LV-Kontraktilität wurde von Suga und Sagawa (1,2,3) eingeführt. Dieser Standard basiert auf dem Konzept der linksventrikulären Druck-Volumen-Beziehung. Die Beschreibung der LV-Kontraktilität über die LV-Druck-Volumen-Beziehung, bzw. mit den aus ihr abgeleiteten Parametern, wie dem Parameter für die endsystolische Druck-Volumen Beziehung E_{es} , bringt das Problem mit sich auf Grund der hier notwendig werdenden linksventrikulären Katheterisierung klinisch wenig praktikabel zu sein. Um dieser Problematik zu begegnen wurde von Broscheit et al. (4,5,6) der Parameter E'_{es} vorgestellt. Dieser LV-Kontraktilitätsparameter entspricht der Steigung der Regressionskurve, die sich aus den endsystolischen Punkten der Schleifen errechnet, die man durch Messung der LV- Querschnittsfläche und der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria carotis communis während akuter Vorlastsenkung erhält. Da sowohl die LV- Querschnittsflächenmessung, als auch die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria carotis communis ultraschallgestützte Verfahren sind, können sie nicht-invasiv durchgeführt werden. Der Kontraktilitätsparameter E'_{es} wurde analog dem von Suga und Sagawa vorgestellten Konzept des Parameters E_{es} errechnet; die Unabhängigkeit von E'_{es} von Vor- und Nachlast wurde bereits nachgewiesen. (6). Um den LV-Druck durch die arterielle Blutflussgeschwindigkeit ersetzen zu können, wurde von den Autoren ein mathematisches Interaktionsmodell von Herz und arteriellem Gefäßsystem aufgestellt, wobei der systemische Kreislauf mittels eines dreiteiligen Windkessel-Modells beschrieben wurde. Doch sind bei diesem Modell bestimmte Einschränkungen zu beachten (4). So können Veränderungen im arteriellen Gefäßsystem Einfluß auf den die myokardiale Kontraktilität beschreibenden Parameter E'_{es} haben. Die Regulation des Gefäßtonus erfolgt unabhängig von der myokardialen Funktion, hier sind insbesondere die als Autoregulation bekannten Veränderungen des Gefäßtonus in verschiedenen Organsystemen zu nennen, die die Sauerstoffversorgung im abhängigen Organ sicherstellen. Vor allem die zerebrale Autoregulation, die bei

den dynamischen Prozessen der intrakraniellen Physiologie von entscheidender Bedeutung ist (7), ist im Rahmen vorliegender Untersuchung hypothetisch als limitierender Faktor von Bedeutung, auf Grund der in der Arteria carotis communis durchgeführten Messungen.

Diese Hypothese wurde überprüft, indem der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) akut durch Senkung der myokardialen Kontraktilität, mittels des kardioselektiven Betablockers Esmolol, auf 50 mmHg gesenkt wurde. Um den Einfluß der arteriellen Impedanz auf E'_{es} auszuschalten wurde zur Kontrolle eine arterielle Vasodilatation mit Nitroprussid-Natrium (NPN) durchgeführt. Die im Gehirn durch die Hypotension ausgelösten Reaktionen im Sinne einer gestörten Mikrozirkulation und deren Auswirkungen wurden mittels Laser-Doppler-Flußmessung, zerebraler Gewebsoxygenierung ($P(t_i)O_2$) und der Bestimmung zerebraler Stoffwechselfparameter überwacht.

1.2 Fragestellung

In vorliegender Arbeit wurde an einem Tiermodell (Merino-Schafe) die Zuverlässigkeit, des von Broscheit et al. (4,5,6) vorgestellten LV-Kontraktilitätsparameters E'_{es} überprüft, mit Hinblick auf einen möglichen Einfluß der zerebralen Autoregulation.

E'_{es} ist die Steigung der Verbindungsgeraden, der endsystolischen Punkte von sequentiell aufgezeichneten Fluß-Flächen- Diagrammen unter akuter Vorlastsenkung. Um diese Fluß-Fächen- Diagramme zu generieren bedient man sich zweier Messmethoden: zum einen bestimmt man echokardiographisch die linksventrikuläre Querschnittsfläche, zum anderen misst man dopplersonographisch die Blutflussgeschwindigkeit in einer der Arteriae carotitides communes. Allgemein betrachtet bringt die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in einem Gefäß die Problematik mit sich, dass dadurch auch Veränderungen im, beziehungsweise Reaktionen des Gefäßsystems, die mit der linksventrikulären Kontraktilität in keinem direkten Zusammenhang stehen, einen Einfluß auf den Kontraktilitätsparameter E'_{es} ausüben und somit

dessen Zuverlässigkeit erheblich reduzieren könnten. Im Speziellen stellt die zerebrale Autoregulation eine ebensolche - regionale - Reaktion des Gefäßsystems dar, die auf Grund der Wahl einer hirnversorgenden Arterie als Messort der Blutflussgeschwindigkeit, einen limitierenden Einfluß auf die Aussagekraft von E'_{es} ausüben könnte.

1.3 Methodische Einführung

Zur Beantwortung der oben formulierten Frage wurde eine Tierstudie an 9 Merino- Schafen durchgeführt. Am Herzen wurde die Kontraktilität gemessen: mit der bewährten Conductance- Katheter Methode und der zu prüfenden Methode nach Broscheit et al. (4,5,6). Da die Auswirkungen der zerebralen Autoregulation auf den Parameter E'_{es} geprüft werden sollten, musste die Autoregulation ebenfalls in Messungen erfasst werden. Hier wurde auf eine direkte Quantifizierung der Autoregulation (55) verzichtet, da zur Beantwortung der Fragestellung letztlich nur die Vasodilatation, wie bei den angestrebten niedrigen Blutdrücken zu erwarten, von Bedeutung war. So wurde mit der im Gehirn verwendeten Messtechnik der Stoffwechsel schwerpunktmäßig überwacht. Das allgemein anerkannte Konzept der zerebralen Autoregulation (8,9,10) besteht darin, dass die zerebrale Perfusion über einen relativ weiten Blutdruckbereich - von ca. 60 mmHg bis 150 mmHg (arterieller Mitteldruck) - konstant gehalten wird (**Abb. 1**). Geleistet wird das durch Vasomotion der Hirngefäße (Bayliss- Effekt): bei nachlassendem Perfusionsdruck weiten sie sich und bei steigendem Perfusionsdruck verengen sie sich. Dies geschieht letztlich zum Zweck der Sicherstellung der Versorgung des empfindlichen Hirngewebes mit Sauerstoff, sowie der Aufrechterhaltung des zerebralen Zellstoffwechsels. So wurde in diesem Versuch der Zellstoffwechsel mittels Mikrodialyse, das Sauerstoffangebot mittels $P(t_i)O_2$ - Messung und die mikrovaskuläre Perfusion via Laser- Doppler überwacht. Da lediglich der Einfluß der zerebralen Autoregulation auf E'_{es} und nicht die Autoregulation selbst untersucht werden sollte, wurde entschieden den Versuch nur am unteren Ende

des autoregulierten Blutdruckbereichs und nur auf einem Blutdruckniveau (MAD 50 mmHg) - abgesehen vom Ausgangsniveau - durchzuführen. Hier war, dem Bayliss- Effekt entsprechend, eine Vasodilatation zu erwarten und da 50 mmHg unter dem Druckniveau liegen, bei dem der zerebrale Blutfluß noch konstant gehalten wird, war auch zu erwarten, das sich die im Gehirn gemessenen Größen veränderten, im Sinne einer „ausgereizten“ Autoregulation: die Gefäße sind dilatiert, die Perfusion kann aber gerade nicht mehr konstant gehalten werden. Dieses Blutdruckniveau sollte pharmakologisch erreicht werden. Esmolol sollte, neben der Blutdrucksenkung, eine gut messbare Kontraktiliätsminderung hervorrufen. Nitroprussid- Natrium sollte als Nachlastsenker eine Blutdrucksenkung hervorrufen ohne jedoch die Kontraktilität zu beeinflussen. Auf diese Weise sollte es gelingen herauszufinden, ob E_{es} unter dem Einfluß zerebraler Autoregulation noch ähnlich zuverlässige Aussagen über die Kontraktilität des Herzens zulässt wie die über die Conductance- Katheter Methode bestimmte E_{es}.

Die E_{es} ist eine Größe, die sich aus dem endsystolischen Druck-Volumen-Verhältnis (ESPVR) ergibt. Eingeführt wurde das Elastanz Modell von Suga und Sagawa (1,3). Sie machten an isolierten Hundeherzen die Beobachtung, daß sich die endsystolischen Druck-Volumen-Koordinaten des kontrahierenden linken Ventrikels, trotz unterschiedlicher Faserausgangslängen, auf einer Geraden befinden. E_{es} beschreibt in diesem Modell die Steigung der endsystolischen Regressionsgeraden (**Abb.2**), welche sich unter inotroper Modulation in ihrem Neigungswinkel verändert. Dabei wird die zeitabhängige Elastanz E(t) aus der Gleichung $E(t) = P(t) / [V(t) - V_0(t)]$ bestimmt. Mit P(t) = momentaner intraventrikulärer Druck, V(t) = momentanes intraventrikuläres Volumen und V₀ als Volumenabschnitt, wenn P(t) = 0. E_{es} ist der Zeitpunkt, an dem E(t) sein Maximum erreicht, d.h., wenn die aktive Kontraktion maximal ist (2). Ein wesentlicher Vorteil dieses Parameters ist, im Vergleich zu anderen Größen, wie Ejektionfraktion (EF) oder maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}), seine relative Vor- und Nachlastunabhängigkeit (2,3,11), wobei EF und dP/dt_{max} eine höhere Sensitivität bei inotropen Änderungen als E_{es} haben (12). Ein positiver

inotroper Effekt, durch Dobutamin induziert, zeigt sich in einer Zunahme von Ees, also einer Linksverschiebung der ESPVR (13). Das Gegenteil passiert bei negativer Inotropie, pharmakologisch ausgelöst durch einen β -Rezeptorblocker wie Esmolol (14). Gleichfalls kann es durch eine Ischämie zu einer Rechtsverschiebung der ESPVR und somit zu einer Abnahme der Ees kommen (25,26). Für die ventrikeldynamischen Untersuchungen wurde die Conductance-(Volumen-)Kathetertechnik angewendet (17,18,19). Mit dieser Methode ist eine kontinuierliche Messung des linksventrikulären Volumens und des linksventrikulären Drucks möglich. Das Volumen wird über die Messung der Blutleitfähigkeit in der linken Herzkammer bestimmt (18). Andere elektrisch leitfähige Strukturen, die den Ventrikelhohlraum umgeben, gehen dabei in die Volumenberechnung mit ein und verfälschen so die Messung. Dieser methodische Messfehler wird als Parallel Conductance bezeichnet und muß vom berechneten Volumen abgezogen werden. Um ESPVR und daraus die Ees zu bestimmen, ist es notwendig die kardiale Vor- oder Nachlast zu verändern. Kass et al. (13) konnte in einem in situ Tiermodell zeigen, daß dies mit kurzen Vorlastsenkungen mittels Okklusion der V.cava inferior möglich ist, ohne daß durch eventuell ausgelöste kardiovaskuläre Reflexe die Ergebnisse signifikant verfälscht werden.

Um E'es bestimmen zu können wurden von Broscheit et al. (4,5,6), analog den Druck- Volumen Diagrammen zur Bestimmung von Ees, Fluß-Flächen Diagramme als Grundlage genommen (**Abb.3**). Fluß ist der Blutfluß, der dopplersonographisch über einer Arteria carotis communis gemessen wird, und Fläche ist die Fläche die echokardiographisch und mit Hilfe automatisierter Grenzflächenerkennung (Akustische Quantifizierung) im linken Ventrikel bestimmt wird. Die Akustische Quantifizierung ist eine Methode, bei der durch automatische Erkennung des Endokards die linksventrikuläre Fläche als eine Echtzeitfunktionskurve aufgezeichnet werden kann. Hierfür wurden eine 2,5 MHz TEE-Sonde und ein Ultraschallgerät (Sonos 5500, Agilent[®]) im AQ- Mode (Acoustic Quantification Technique, AQ[®]) eingesetzt. Von einem multiplanen Schallkopf werden Ultraschallwellen emittiert, die reflektierten Wellen werden anhand der unterschiedlichen Streuungscharakteristik zwischen Blut und

Gewebe analysiert und mit einem internen Schwellenwert verglichen. Die Endokardkontur läßt sich so graphisch als farbige Linie auf dem Bildschirm darstellen, welche das 2D- Bild überlagert. Da gezeigt werden konnte, dass die linksventrikuläre Querschnittsfläche linear mit dem linksventrikulären Volumen korreliert (20), konnte so Volumen im Druck- Volumen Diagramm durch Fläche ersetzt werden. Um hier Druck, genauer den linksventrikulären endsystolischen Druck (LVESD), durch den Blutfluß über der Arteria carotis communis ersetzen zu können sind folgende Annahmen zu treffen: Der endsystolische Druck kann mittels des End-Ejektions-Druckes abgeschätzt werden, der wiederum dem mittleren Ejektionsdruck entspricht, zu dem wird der Wert für den Schnittpunkt mit der Druck- Achse als vernachlässigbar klein angenommen. Das 3- Element Windkessel Modell des arteriellen Kreislaufs gibt folgende Gleichung vor (21,22,23): $LVESD = SV * R_T * [t_s + \tau(1 - e^{(-t_d/\tau)})]^{-1}$. R_T ist hier die Summe des charakteristischen Scheinwiderstands und des peripheren Widerstands, t_s und t_d sind die systolische und die diastolische Zeitperiode, und τ ist die diastolische Druckabfallszeit- Konstante ($\tau = RC$). Mit diesem Zugang lässt sich LVESD einzig und alleine mittels Gefäßparametern, Zeiten und Schlagvolumen bestimmen. Das Schlagvolumen wird über das Integral der Zeit des arteriellen Blutflusses während eines kardialen Zyklus multipliziert mit der arteriellen Querschnittsfläche berechnet: $SV = \pi * r^2 * \int (f) dt$. Hier ist r der Radius der Arterie und f ist die arterielle Flusskurve. Zusammenfassend lässt sich LVESD also in folgender Gleichung darstellen: $LVESD = \int (f) dt * \pi * r^2 * R_T * [t_s + \tau(1 - e^{(-t_d/\tau)})]^{-1}$. Wenn die diastolische Druckabfallszeit- Konstante lang ist im Vergleich zum diastolische Zeitintervall ($\tau \gg t_d$), läßt sich LVESD auf $t_s + t_d$ reduzieren und folglich auch auf R_T/T , wo T die Länge des kardialen Zyklus repräsentiert (24). Vorausgesetzt, das R_T , r , und T konstant sind, lässt sich LVESD also durch den arteriellen Blutfluß ersetzen.

Der zerebrale Gewebs- Sauerstoff- Partialdruck ($P(t_i)O_2$) wurde mit einer hochflexiblen polarographischen Sonde nach Clark (25) gemessen. Eine Clark- Sonde besteht aus einer Gold- Kathode und einer Silber- Anode, die über eine KCl- Lösung elektrolytisch miteinander in Verbindung stehen. Anode und

Kathode sind von dem zu untersuchenden Gewebe durch eine O_2 - durchlässige Membran abgetrennt. Die Gold- Kathode wird mit einem Gleichstrom von -800 mV gegenüber der Silber- Anode polarisiert. Bringt man die Sonde in ein O_2 -haltiges Milieu, so führt der O_2 - Partialdruckunterschied zwischen Membranaußen- und Innenseite zu einer O_2 - Diffusion durch die Membran. Der Sauerstoff wird an der Gold- Kathode reduziert. Das heißt, die Gold- Kathode gibt Elektronen an den Sauerstoff ab, wobei OH^- - Ionen entstehen. An der Anode wird Silber zu Silberchlorid oxidiert. Daraus ergibt sich ein Strom, der dem Partialdruck des Sauerstoffes direkt proportional ist. Zu berücksichtigen ist dabei, daß Diffusion und Gewebslöslichkeit des Sauerstoffs temperaturabhängig sind. In vorliegender Arbeit wurde eine Temperatur von $37^\circ C$ als konstant für alle Schafe angenommen (Neurox, GMS[®]). Der im extrazellulären Raum gemessene zerebrale Gewebs- Sauerstoff- Partialdruck ($P(t_i)O_2$) stellt nach klassischer Vorstellung den end- kapillären Sauerstoff- Partialdruck dar und gibt daher über das lokale Gleichgewicht zwischen dem Sauerstoff- Angebot und der Sauerstoff- Nachfrage Auskunft, wobei $P(t_i)O_2$ abfällt, wenn entweder das Angebot (zerebraler Blutfluß (CBF) oder arterieller Sauerstoffgehalt) sinkt oder die Nachfrage (zerebraler O_2 - Verbrauch) steigt (26,27). Das hier verwendete System ($P(t_i)O_2$, Licox, GMS[®]) war methodischer Bestandteil mehrerer Arbeiten und gilt als gutes und verlässliches Werkzeug, um den zerebralen Gewebs- Sauerstoff- Partialdruck zu überwachen (27,28,29,30). Die absoluten Werte, die mit dieser Methode gemessen werden, haben konkrete diagnostische Bedeutung: der hypoxische Bereich liegt bei $P(t_i)O_2$ - Werten <10 mmHg. Als grenzwertig ist der Bereich zwischen 10 und 15 mmHg anzusehen. Auch lassen sich aus den gewonnen Messwerten klinisch-therapeutische und prognostische Konsequenzen ableiten. Der Normbereich des $P(t_i)O_2$ liegt unter der Voraussetzung von Normoxie, Normokapnie und Normotonie zwischen 20- 30 mmHg (27). Die gemeinsame Verwendung von $P(t_i)O_2$ und Mikrodialyse war ebenfalls schon Gegenstand mehrerer Studien (26,30). Bei gleichzeitig mittels der Mikrodialyse bestimmten metabolischen Parametern (Laktat, Lactat/Pyruvat- Verhältnis) zeigte sich, daß bei Episoden von <10 mmHg ein Anstieg der Laktatspiegel, bzw. ein Anstieg des

Lactat/Pyruvat- Verhältnisses als Hinweis auf eine ischämisch- katabole Zellschädigung zu sehen war (27). Um, diesen Erkenntnissen folgend, Ischämie und Zellschaden erfassen zu können, kombinierten wir in vorliegender Studie diese beiden Methoden.

Die Mikrodialyse ist eine Methode, die es erlaubt verschiedene biochemische Parameter im extrazellulären Raum im lebenden Gewebe zu messen (31, 32, 33). Im vorliegenden Versuch sind diese Parameter: Pyruvat und Lactat. Das Verhältnis Lactat/ Pyruvat ist ein bekannter Marker für die zelluläre Ischämie, was eine unzureichende Zufuhr an Sauerstoff und Glucose bedeutet (33, 34, 35, 36). Die Zellen müssen nun auf anaerobem Wege aus Glucose ATP gewinnen, was eine gesteigerte Lactat- Produktion und einen Abfall des Pyruvat zur Folge hat, daraus folgt: das Verhältnis Lactat/ Pyruvat steigt (**Abb. 4**). Eine Stärke der Mikrodialyse ist, daß sie biochemische Veränderungen im Gewebe anzeigt, bevor sich diese in der Änderung klinisch- chemischer Parameter des systemischen Blutes niederschlagen. Das Funktionsprinzip der Mikrodialyse- Sonde (CMA 70 Microdialysis Brain Catheter[®]) ähnelt dem einer Blutkapillare: die Flüssigkeit in einem Röhrensystem kann mit der Umgebung Stoffaustausch mittels Nutzung von Konzentrationsgradienten, dank einer speziell konstruierten Röhrenwand, betreiben. Physiologische Kochsalzlösung wird langsam durch die Mikrodialyse- Sonde gepumpt (CMA 107 Microdialysis Pump[®]) und es stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Kochsalzlösung und extrazellulärer Gewebsflüssigkeit ein. Die Folge ist, daß nun Stoffe des extrazellulären Raumes in der Kochsalzlösung gelöst sind. Nachdem nun dieses Dialysat aus der Sonde abgeleitet und in speziellen Phiolen aufgefangen dem Analysegerät (CMA 600 Microdialysis Analyser[®]) zugeführt wurde, ist es möglich Aussagen über die Konzentration dieser Stoffe im extrazellulären Raum zu treffen. Eine Mikrodialyse- Sonde (CMA 70 Microdialysis Brain Catheter[®]) besteht aus zwei konzentrischen Röhren (**Abb. 5**). Zunächst strömt die Kochsalzlösung durch die innere Röhre, verlässt diese und befindet sich nun zwischen innerer und äußerer Röhre, wobei die Wand der äußeren Röhre die Dialyse- Membran ist. Im Raum zwischen innerer und äußerer Röhre ist der Flüssigkeitsstrom nun

umgekehrt gerichtet, also auf das proximale Sondenende hin, wo auch die Ableitung nach außen, in die auffangenden Phiole, erfolgt. Der Ort der Dialyse, daß heißt die Diffusion der Moleküle zwischen Kochsalzlösung und extrazellulärer Flüssigkeit, ist folglich der Raum zwischen innerer Röhre und Dialysemembran. Der Gradient der für einen Stoff herrscht hängt nicht nur von Konzentrationsunterschieden zwischen der durch die Sonde strömenden und der extrazellulären Flüssigkeit ab, sondern auch von der Geschwindigkeit mit der die, im vorliegenden Versuch verwendete, Kochsalzlösung durch die Sonde fließt. Die absolute Substanzausbeute (mol/Zeiteinheit) aus dem Gewebe hängt von der Durchlässigkeit der Dialysemembran (definiert als das Molekulargewicht in Dalton, bei dem 80% der Moleküle am Durchtritt durch die Membran gehindert werden), der Länge der Membran, dem Fluß der Kochsalzlösung und dem Diffusionskoeffizienten des Stoffes in der extrazellulären Flüssigkeit ab. Wie sich aus dem Funktionsprinzip ergibt, findet der Austausch von Molekülen in beiden Richtungen statt, es können mittels dieses Systems sowohl endogene Stoffe gesammelt, als auch von außen Stoffe (z.B. Pharmaka) ins Gewebe eingebracht werden, letzteres ist für vorliegenden Versuch nicht von Bedeutung, da sich keiner der zu analysierenden Stoffe vor einem Dialyse- Durchlauf in der Kochsalzlösung befand. Das Analysegerät (CMA 600 Microdialysis Analyser[®]) ist nun in der Lage mittels Methoden die auf der Enzymkinetik beruhen die interessierenden Stoffe im Dialysat, das in Phiole gesammelt und zum Gerät transportiert wurde, reagieren zu lassen bis sie letztlich mittelbar photometrisch messbar sind: für Lactat die Lactat-Oxidase- Methode und analog für Pyruvat die Pyruvat- Oxidase- Methode. Das Lactat/Pyruvat- Verhältnis wurde berechnet mittels $L/P = \frac{\text{Lactatkonzentration}}{\text{Pyruvatkonzentration}}$. Um mit Hilfe verschiedener Reagenzien, wie es bei allen eben erwähnten Methoden der Fall ist, verlässliche Werte zu erhalten ist eine sorgfältige Kalibrierung mit dafür vorgesehenen Stoffproben bekannter Konzentration unumgänglich.

Nitroprussid- Natrium (NPN) entfaltet seinen blutdrucksenkenden Effekt über eine direkt relaxierende Wirkung auf die Gefäßmuskelzelle, bevorzugt auf

die der Arteriolen. Die Vasodilatation entsteht durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus Nitroprussid. NO stimuliert, bei einer Halbwertszeit von wenigen Sekunden, das Enzym Guanylatzyklase; hierdurch wird vermehrt cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) gebildet. cGMP vermindert die Kalziumkonzentration in den Gefäßmyozyten; es kommt zur Relaxation und nachfolgender Vasodilatation. Zentraler Venendruck (ZVD), pulmonalarterieller Mitteldruck (PAMD) und linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV) nehmen ab. Die Wirkung von Nitroprussid ist außerordentlich flüchtig, was eine gute Steuerbarkeit mit sich bringt: der Blutdruck fällt innerhalb von wenigen Sekunden ab und steigt nach Unterbrechung der Zufuhr nahezu ebenso schnell wieder an. Bei Normovolämie bleiben Schlagvolumen (SV) und Herzzeitvolumen (HZV) meist unverändert, auch wird die myokardiale Kontraktilität nicht wesentlich beeinflusst (37). Gute Steuerbarkeit und reine Gefäßwirkung, ohne Beeinflussung der Myokardkontraktilität, machten Nitroprussid-Natrium für diese Studie zur Substanz der Wahl.

Esmolol ist ein selektiver β_1 - Rezeptorenblocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität. Der Blutdruckabfall beruht auf der ausgeprägt negativ inotropen Wirkung mit Abnahme des Herzzeitvolumens (HZV). Esmolol zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt, kurze Wirkdauer und gute Steuerbarkeit aus. Der maximale Effekt ist nach etwa 6 min erreicht, 15- 20 min nach Absetzen der Substanz sind keine Wirkungen mehr nachweisbar. Diese kurze Wirkdauer beruht auf der hydrolytischen Spaltung durch Plasma- und Erythrozytenesterasen (37).

Die Laser- Doppler- Flußmessung wurde verwendet, um die zerebrale Gewebepfusion zu überwachen. Die Flußmessung per Laser-Doppler ist eine Technik zur Echtzeit- Messung der mikrovaskulären Gewebepfusion. mikrovaskuläre Gewebepfusion ist in diesem Zusammenhang gleichbedeutend mit mikrovaskulärem Blutfluß, bzw. mit Erythrozytenfluß. Die Technik beruht auf dem Doppler-Prinzip, wobei Licht niedriger Energie aus einem festen monochromatischen Laser beim Durchtritt durchs Gewebe von bewegten Erythrozyten gestreut wird, als Konsequenz ergibt sich eine erniedrigte Frequenz. Dieses Licht niedrigerer Frequenz wird zusammen mit

dem im unbewegten Gewebe gestreuten Laserlicht gemessen und vom Gerät (MBF 3D, Moor Instruments[®], England) verarbeitet. Das Laserlicht wird via optisch leitende Glasfasern auf das Gewebe gelenkt. Diese Glasfasern enden in einer Sonde, die man auf die Geweboberfläche aufsetzt. Der Kopf dieser Sonde enthält zusätzlich lichtsammelnde Glasfasern, die einen Teil des gestreuten Lichts aufnehmen und zu einem Photodetektor und der signalverarbeitenden Elektronik weiterleiten. Der normale Faser-Abstand im Sondenkopf beträgt wenige Zehntel eines Millimeters, daraus ergibt sich, daß das Gewebevolumen in dem der Blutfluß gemessen wird üblicherweise 1 mm³ oder weniger beträgt. Wenn, die ein größeres Gewebevolumen versorgenden, Blutgefäße zu einer Vasodilatation oder einer Vasokonstriktion angeregt werden, oder wenn beispielsweise ein Heilungsprozess eine stärkere Durchblutung zur Folge hat, so werden die in einem kleinen Gewebevolumen gemessenen Blutflußveränderungen stets als repräsentativ für ein größeres Volumen angesehen. Messungen an einem Punkt bieten eine hohe zeitliche Auflösung (Akquirierungsraten von 40 Hz sind üblich), dies ermöglicht die Aufnahme rascher Blutflußänderungen, wobei der Imager des Laser-Dopplers in der Lage ist die Daten der Blutflußmessung sowohl in Echtzeit darzustellen, als auch über nahezu beliebig große Zeitabstände zu mitteln. Der Ausdruck, mit dem üblicherweise der Blutfluß, der bei der Laser-Doppler-Technik gemessen wird, bezeichnet wird, ist: Flux. Flux ist ein Wert, der proportional zum Produkt aus Durchschnittsgeschwindigkeit der Blutzellen und dem Wert der Konzentration der Blutzellen (oft auch als Blutvolumen bezeichnet) ist. Er wird in willkürlich festgelegten „Perfusion Units“ angegeben und mit Hilfe der zuerst gemessenen spektralen Energiedichte berechnet. Demzufolge wurden in vorliegender Arbeit lediglich Fluxveränderungen relativ zu den Ausgangsbedingungen (Baseline) verwendet, entsprechend wurde für diese auch der Wert „1“ angenommen (38, 39, 40, 41, 42).

2. Methodik

2.1 Versuchsvorbereitung

2.1.1 Versuchsgenehmigung

Die Genehmigung der Versuchsreihe erfolgte durch die Regierung von Unterfranken (Aktenzeichen 621-2531.01-64/01), gemäß dem Tierschutzgesetz über Versuche an lebenden Tieren.

2.1.2 Versuchstiere

Die Versuchsreihe wurde an 9 weiblichen Merino-Schafen (Alter $2 \pm 0,2$ Jahre; Gewicht 63 ± 4 kg KG) durchgeführt. Sie wurden in den Tierställen des Universitätsklinikums Würzburg gehalten und am Versuchstag in den Tier-OP der Chirurgischen Klinik gebracht.

2.1.3 Narkose und Beatmung

Vor dem Transport in den OP wurden die Tiere – gewichtsabhängig - durch eine intramuskuläre Injektion von 1,5–2,0 mg Xylazinhydrochlorid (Rompun®) zur Stressreduktion prämediziert. Zur Narkoseeinleitung wurden 500 mg Thiopental (Trapanal®) und 10 µg/kg KG Fentanyl (Fentanyl®, Janssen- CILAG ltd.) über einen intravenösen Zugang (Venflon™ Pro 22 GA) in eine Ohrvene verabreicht. Nach endotrachealer Intubation (RAE™ Nasal 8,0) wurde mit einem

Sauerstoff/ Frischluft- Gemisch (FiO_2 , je nach Bedarf, 0,4-1,0) und intermittierendem PEEP maschinell beatmet (Servo Ventilator 900 C, Siemens[®]). Die Beatmung wurde via Pulsoximetrie und Messung des expiratorischen CO_2 -Partialdrucks (N 2500, Nellcor[®]) kontinuierlich überwacht, wobei Atemzugvolumen und – frequenz individuell dem Bedarf des Tieres angepasst waren. Zur Kontrolle wurden auch die Blutgase alle 30 min analysiert (Automatic Blood Gas System AVL 995, Roche[®]). Es wurde insbesondere darauf geachtet, daß der pH zwischen 7,35 und 7,45, der arterielle CO_2 -Partialdruck bei 40 mmHg und der arterielle O_2 - Partialdruck über 100 mmHg lagen. Über die Dauer des gesamten Versuchs hinweg wurde die Narkose mit Propofol (Disoprivan[®]) 5- 10 mg/kg KG/h und dem synthetischen Opioid Fentanyl (Fentanyl[®], Janssen- CILAG Ltd.) 6-20 μ g/kg KG/h aufrechterhalten. Die Gabe der Narkotika erfolgte mit als Perfusoren genutzten PCA- Pumpen (injectomat cp-IS, PCA-PACOM[®]). Einmalig wurde ein Bolus von 5000 IE Heparin (Liquemin[®]) intravenös verabreicht, um das Risiko thrombembolischer Komplikationen zu reduzieren.

2.1.4 Präparation

Die Präparation ging in drei Schritten vonstatten.

Zunächst wurden die Merinos in Rückenlage fixiert, um die linke A. carotis communis, die linke V. jugularis interna und beidseits die Aa. und Vv. femorales frei zu präparieren. Die Gefäße wurden vorsichtig mit Hilfe eines Elektrokauters (Erbatom-Multiplex-FN/U, Erbe Elektromedizin[®]), sowie durch stumpfe Präparation freigelegt und auf einer Strecke von etwa 3 cm am Hals und etwa 5 cm in den Leisten vom umgebenden Bindegewebe befreit. In die linke V. femoralis wurde, als venöser Zugang, ein dreilumiges Kunststoff-Infusionssystem (dreilumiger Shaldon, Arrow[®]) eingebracht, über das Narkotika und, nach Bedarf, Volumenersatzmittel (Ringer-Lactat, Sterofundin und HES 6%) gegeben wurden. Des Weiteren bestand die Möglichkeit über diesen

dreilumigen Zugang den zentralvenösen Druck (ZVD) zu messen (Combitrans Monitor-Set, Braun[®]; Druckmonitor, Hellige Servomed[®]). In die rechte V. femoralis wurde ein Fogarty- Katheter (Occlusion Catheter, 8/22F-80 cm, Syntel[®]) zur Okklusion der V. cava inferior eingeführt. Ein mit Kochsalzlösung gefüllter Katheter (Combitrans Monitor-Set, Braun[®]; Druckmonitor, Hellige Servomed[®]) zur arteriellen Blutdruckmessung (mittlerer arterieller Druck (MAD), systolischer arterieller Druck (SAD), diastolischer arterieller Druck (DAD)) wurde in die rechte A. femoralis eingebracht. Der Nullabgleich des Blutdrucks wurde nach jedem Positionswechsel der Tiere erneut auf Herzhöhe durchgeführt. Um den Conductance- Katheter (Conductance-Katheter, CD Leycom[®]) platzieren zu können, wurde in die linke A. femoralis eine Katheterschleuse (Radifocus, Einführungsschleusen- Set B 8 Fr., Terumo[®]) eingeführt (**Abb. 6**). Eine weitere Katheterschleuse (9 Fr., Arrow[®]) wurde in die linke V. jugularis interna eingebracht, um über sie einen Pulmonalis- Katheter (Swan- Ganz- Katheter 7 Fr., Baxter[®]) zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) vorschieben zu können. An die linke A. carotis communis wurde eine U- förmige Ultraschall-Clipsonde 8 MHz (Multi Dop T₂, DWL[®]) mit einem Durchmesser von 6 mm angebracht (**Abb. 7**).

Im zweiten Präparationsschritt wurde die Trepanation ohne Entfernung der Dura mater durchgeführt. Hierfür wurden die Schafe vorsichtig, unter besonderer Schonung der bereits gelegten Katheter, in einem speziellen Gerüst in „stehender“ Position eingehängt.

Der dritte Präparationsschritt erfolgte, ebenso wie die Messungen, in Rechts- Seitenlage. Es wurde eine laterale Thorakotomie auf Höhe des linken Ventrikels (5. ICR) durchgeführt. Nach behutsamer Präparation (u.a. mit Elektrokauter (Erbatom- Multiplex- FN/U, Erbe Elektromedizin[®])) und Einsetzen eines Rippenspreizers wurde eine TEE- Sonde 2,5 MHz (Sonos 5500, Agilent[®]) durch einen Perikardschlitz von ca. 3 cm auf dem linken Ventrikel platziert und durch das Perikard, nach Ausrichtung unter Bildschirm- Kontrolle, am Ort gehalten (**Abb. 8**). Ein zuvor auf Null geeichter 12 Elektroden Conductance-Katheter (Conductance-Katheter, CD Leycom[®]) wurde über die Katheterschleuse in der linken A. femoralis eingeführt und, unter Ultraschall-

und Bildwandler-Kontrolle, im linken Ventrikel, entlang dessen Längsachse, platziert, wobei Elektrode 1 im Apex und Elektrode 12 gerade oberhalb der Aortenklappe zum Liegen kam (**Abb. 9**).

EKG- Elektroden an den Extremitäten zur Standardableitung (Herzfrequenz Monitor, Hellige Servomed[®]) wurden ebenfalls angebracht.

Zur Überwachung der zerebralen Perfusion wurde die Laser- Doppler- Flußmessung genutzt. Die Laser-Doppler-Sonde (MBF 3D, Moor Instruments[®], England) wurde, an einem Stativ befestigt, rechts parietal auf die Dura mater aufgesetzt, hierzu wurde die Dura mit angewärmter isotonischer Kochsalzlösung feucht gehalten und die Laser-Doppler-Sonde in den Flüssigkeitsfilm eingetaucht, ohne Druck auf die Dura auszuüben. Bei der Platzierung der Laser- Doppler- Sonde wurden Gebiete der Dura mit größeren bzw. makroskopisch sichtbaren Gefäßen gemieden.

Eine Stunde vor dem eigentlichen Versuchsbeginn wurden, sowohl die Sonde für die Messung des Sauerstoffpartialdrucks des Gewebes (P(ti)O₂, Licox, GMS[®]), als auch die Mikrodialyse-Sonde (CMA 70 Microdialysis Brain Catheter[®]) rechts frontal und subkortikal ins Hirngewebe eingeführt. Der P(ti)O₂- Mikrokatheter ist 0,5 mm dick und verfügt über eine PO₂- sensible Meßfläche von ca. 7,1 mm². Sowohl Mikrodialyse- als auch P(ti)O₂- Sonde wurden 10 mm subcortical ins Hirngewebe vorgeschoben. Beide Systeme sind erst nach einer gewissen Zeit dazu in der Lage verlässliche Ausgangswerte anzugeben, da sich das Gewebe von dem durch die Sonden- Implantation entstandenen Schaden erholen muß. Deshalb wurde nach Sondenimplantation eine Stunde (27) bis zum eigentlichen Versuchsbeginn abgewartet. Zwischen den beiden Sonden wurde auf einen Abstand von mindestens 1 cm geachtet.

Abbildung 10

2.1.5 Datenaufnahme

Zur Erfassung des externen EKGs, des arteriellen Blutdrucks, sowie des linksventrikulären Drucks und Volumens wurde ein Hardware und Software Packet der Firma CD Leycom verwendet (Conduct 2000, CD Leycom[®]). Dieses erlaubte nicht nur die Online Darstellung der für die Untersuchung relevanten Signale, sondern auch die Möglichkeit sie als Dateien abzuspeichern und als Meßwerte zu analysieren.

Alle Analogsignale wurden mit einem BNC-Interface (Leycom Conduct Box, CD Leycom[®]) verbunden und von einem 16-Kanal Analog-Digital-Converter (ADC board, DAS 1602) mit einer Wandlerfrequenz von 250 Hz und einer Auflösung von 12 Bit digitalisiert. Aufgezeichnet wurde mit einem Personalcomputer (486, Tulp Vision Line[®]).

Die Herzfrequenz, aufgenommen über eine EKG-Standardableitung (Herzfrequenz Monitor, Hellige Servomed[®]) und der arterielle Blutdruck, erfasst durch ein Druckmesssystem (Combitrans Monitor-Set, Braun[®]) und aufgenommen über einen Druckmonitor (Hellige Servomed[®]), wurden aus einer gemeinsamen Schnittstelle abgenommen und zur weiteren Verarbeitung der A/D Einheit zugeführt.

Der Conductance- Katheter wurde zur Messung der Volumina mit einem speziellen Prozessorsystem (Sigma 5 DF, CD Leycom[®]) verbunden. Bei der Conductance- Katheter Meßmethode werden zwei 20 kHz Wechselströme mit einer gegenläufigen Amplitude von 0,03 mA Scheitelwert zwischen den zwei proximalen und den zwei distalen Elektroden angelegt und so ein duales, elektrisches Feld in der Herzhöhle generiert. Die dazwischen liegenden Elektroden werden benutzt, um die Leitfähigkeit des Blutes in fünf interventrikulären Segmenten zu messen. Die totale zeitabhängige linksventrikuläre Leitfähigkeit $G(t)$ wird als Summe der fünf Segmente berechnet. Das zeitabhängige Volumen $V(t)$ wird nach folgender Gleichung

ermittelt: $V(t) = (1/\alpha) L^2/\sigma (G(t)-G_p)$, in der α ein dimensionsloser Proportionalitätsfaktor ist, der sich aus dem Verhältnis von HZV und dem mit dem Conductance- Katheter gemessenen Volumen ergibt, L der Abstand zwischen den Elektroden ist, bei dem im Versuch verwendeten Katheter 5 mm, σ die spezifische Blutleitfähigkeit ist, welche ex vivo bestimmt wurde, $G(t)$ die Summe der Leitfähigkeit zwischen den Elektrodenpaaren darstellt, und G_p ein Messfehler ist, der sich aus der sogenannten Parallel Conductance ergibt. Darunter versteht man, daß neben der Leitfähigkeit des linksventrikulären Blutvolumens, noch andere leitfähige Strukturen die den Ventrikel umgeben, wie Myokard, rechtventrikuläres Blut oder Lunge mit erfaßt werden und so die Volumenmessung verfälschen. Um dies zu verhindern, muß man das Parallel Conductance Volumen V_p bestimmen und vom falschen Conductance Volumen V_c subtrahieren: $V(t) = V_c - V_p$. Bei diesem Versuch wurde V_p durch Injektion hypertoner Kochsalzlösung (5ml, 10% NaCl- Lösung) bestimmt. Des Weiteren wurde das Conductance- Signal, um absolute Volumina angeben zu können, mit Hilfe des Herzzeitvolumens (HZV), bestimmt mit der Thermodilutionsmethode, kalibriert. Die Messung der linksventrikulären Drücke erfolgte über den in den Conductance- Katheter integrierten Druckabnehmer So konnten linksventrikuläres Volumen (LVV) – endsystolisch (LVESV) und enddiastolisch (LVEDV)-, linksventrikulärer Druck (LVD) – endsystolisch (LVESD) und enddiastolisch (LVEDD)- und letztlich auch die Elastanz (Ees) bestimmt werden.

Die echokardiographischen Bilder wurden mit einer 2,5 MHz TEE- Sonde erfasst und durch ein Ultraschallgerät (Sonos 5500, Agilent®) im AQ- Mode (Acoustic Quantification Technique, AQ®) dargestellt. Die akustische Quantifizierung ist eine Methode, bei der durch automatische Erkennung des Endokards die linksventrikuläre Fläche als eine Echtzeitfunktionskurve aufgezeichnet werden kann. Dazu werden von einem multiplanen Schallkopf Ultraschallwellen emittiert, die reflektierten Wellen werden anhand der unterschiedlichen Streuungscharakteristik zwischen Blut und Gewebe analysiert und mit einem internen Schwellenwert verglichen. Die Endokardkontur läßt sich nun graphisch als farbige Linie auf dem Bildschirm darstellen, welche das 2D-

Bild überlagert. Um eine bestmögliche Blut- Gewebe- Grenze und eine reproduzierbare Flächenmessung zu bekommen, wurde zum einen der Schallkopf in der linksventrikulären kurzen Achse auf midpapilläre Höhe eingestellt und zum anderen eine optimale Verstärkereinstellung im 2D- Mode vorgenommen. Danach wurde auf AQ- Mode umgeschaltet und manuell eine Region eingezeichnet, in der die prozentuale Flächenänderung (%Änd) bestimmt wurde. Durch Nachjustieren der Verstärkereinstellungen unter visueller Kontrolle, konnte während der Untersuchung das AQ- Signal optimiert werden. Zusammen mit einem EKG- Signal, welches standartmäßig an den Extremitäten abgeleitet wurde, wurden die AQ- Daten zur weiteren Verarbeitung und Speicherung an die Computereinheit gegeben.

Die Blutflußgeschwindigkeit wurde mit der Ultraschall- Clipsonde 8 MHz direkt an der linken A. carotis communis gemessen und nach einer schnellen Fourier- Transformationsanalyse in Echtzeit auf dem Gerätebildschirm angezeigt (Multi Dop T₂, DWL[®]). Der kontinuierliche Blutfluß wurde dabei aus dem Strömungsintegral über dem gesamten Gefäßquerschnitt bestimmt. Um ein optimales Dopplersignal zu erhalten, wurden unter visueller Kontrolle die bestmögliche Skalierung und die geeignetste Verstärkung eingestellt.

Der Laser-Doppler (MBF 3D, Moor Instruments[®]) arbeitet mit Laser- Licht, das von einer Semiconductor- Laser- Diode generiert wird und mit einer Wellenlänge von 780 bis 820 nm bei einer Leistung von 3 mW arbeitet. Die mit einer Frequenz von 40 Hz aufgenommenen Signale wurden vom Gerät (Laser Blood Flow Monitor, MBF 3D, Moor Instruments[®]) verarbeitet und waren auf dem Gerätebildschirm online zu verfolgen, dabei bestand die Möglichkeit für jede beliebige Zeitspanne die Mittelwerte, sowie Minima und Maxima des Flux errechnen und darstellen zu lassen.

Die Signale der P(ti)O₂-Sonde (P(ti)O₂, Licox, GMS[®]) wurden über einen Analog-Digital-Wandler (Licox MMM, GMS[®]) einem Personalcomputer (Network[®] Laptop, Pentium III[®]) zugeführt, der mittels spezieller Software (Neurox, GMS[®]) die online Datenerfassung, sowie die Darstellung und Speicherung der Meßwerte ermöglichte. Die Meßwerte wurden mit einer Frequenz von 3/min erhoben.

Zur Durchführung der Mikrodialyse wurde eine Mikrodialyse-Sonde (CMA 70 Microdialysis Brain Catheter[®]) verbunden mit einer Mikrodialyse-Pumpe (CMA 107 Microdialysis Pump[®]), die mit einem Pumpenfluß von 2 µl/min arbeitete, verwendet. Das dabei gewonnene Dialysat wurde in auswechselbaren, an der Sonde angebrachten Phiolen aufgefangen und dem Analysegerät (CMA 600 Microdialysis Analyser[®]) zugeführt. Dieses Gerät diente zur Messung der Konzentrationen von Lactat und Pyruvat im Analysat; die Meßwerte wurden am Gerätebildschirm angezeigt und gespeichert.

2.2 Versuchsprotokoll

2.2.1 Skizzierung

Abbildung 11

Der Versuch besteht aus der Beobachtung eventueller Auswirkungen von vaskulären Reaktionen, namentlich der zerebralen Autoregulation, auf den Kontraktilitätsparameter E'_{es} . Um einen autoregulativen Effekt zu generieren wurde der arterielle Mitteldruck pharmakologisch auf 50 mmHg gesenkt, unter der Vorstellung, dass hier, im Sinne des Bayliss- Effekts, die abhängigen Gefäße dilatiert sind, was wiederum Auswirkungen auf die Zuverlässigkeit der Methode zur Bestimmung von E'_{es} nach Broscheit et al. haben könnte. Es wurden zwei verschiedene pharmakologische Wege zur Blutdrucksenkung besprochen: Nachlastsenkung wurde mittels NPN (Nitroprussid-Natrium, Nipruss[®]), einem kurz wirksamen Vasodilatator, herbeigeführt. Esmolol (Brevibloc[®]), ein kurz wirksamer, kardioselektiver (β_1 -Rezeptoren) β -Rezeptorantagonist, wurde zur Verminderung der Kontraktilität eingesetzt. Die

Reihenfolge der pharmakologischen Interventionen (NPN, Esmolol) war randomisiert. Am Herzen wurde die Kontraktilität mit der Conductance- Katheter Methode und mit der Methode nach Broscheit et al. gemessen. Um die Autoregulation, bzw. deren Versagen erfassen zu können, wurden im Gehirn die zerebrale Gewebsoxygenierung ($P(t_i)O_2$), biochemische Marker der zellulären Integrität des Gehirns (Lactat, Lactat/Pyruvat- ratio (L/P)), sowie die mikrovaskuläre Perfusion (Laser- Doppler) überwacht. Alle Aufzeichnungen, sowohl die Messungen der Ausgangswerte (Baseline), als auch die Messungen unter pharmakologischer Manipulation der Meßgrößen, erfolgten, wie Abbildung 11 zeigt, in Sequenzen nach kardiozirkulatorischer Modulation: nach Okklusion der V. cava inferior mittels Ballon-Katheter und während Apnoe in Endexpiration.

2.2.2 Messungen

Zunächst wurde das Herzzeitvolumen mittels des Pulmonalis- Katheters (Swan-Ganz- Katheter 7 Fr., Baxter[®]) bestimmt, um die α - Korrektur des Conductance- Katheters durchführen zu können. Anschließend wurde die Bluteitfähigkeit δ bestimmt. Hierfür wurde eine spezielle Meßküvette (Sigma 5 DF, Leycom[®]) mit 10 ml Blut gefüllt, der Wert am Sigma 5 LCD-Display abgelesen und am Conductance-Katheter-Meßeinschub eingestellt. Das Parallel-Conductance-Volumen V_P wurde durch Injektion von zweimal 5 ml 10%iger Kochsalzlösung unter Okklusion der Vena cava inferior und Apnoe in Endexpiration ermittelt.

Anschließend wurden die Ausgangswerte (Baseline 1) für alle Messparameter (arterieller Blutdruck (MAD, SAD, DAD), ZVD, HF, LVV (LVEDV, LVESV), LVP (LVEDP, LVESP), E'_{es} , E_{es} , Flux, $P(t_i)O_2$, Lactat, Pyruvat, L/P- Verhältnis) bestimmt und gespeichert. Dafür wurde durch Okklusion des Ballon- Katheters (Occlusion Catheter, 8/22F-80 cm, Syntel[®]) die Vorlast gesenkt und unter Beobachtung des linksventrikulären Druck-Volumen-Diagramms die Daten so lange aufgezeichnet, bis kein weiterer

linksventikulärer Druck-, bzw. Volumenabfall registriert werden konnte, zeitgleich wurde, durch Aussetzen der Beatmung, Apnoe in Endexpiration herbeigeführt. Danach wurde die Okklusion, ebenso wie die Apnoe, wieder aufgehoben und nach hämodynamischer Stabilisierung erneut ein Kontrolldurchlauf gestartet. Die Okklusionsmanöver waren notwendig, damit aus der dabei entstehenden Kurvenschar (dargestellt durch Conduct 2000, CD Leycom[®], Niederlande) die Elastanz (Ees) als Kontraktilitätsparameter, berechnet werden konnte. Die Mikrodialyse-Daten wurden sowohl unter pharmakologischer Manipulation (NPN, Esmolol), als auch zur Aufnahme von Ausgangswerten (Baseline 1 und 2) jeweils einmal erhoben. Um eine ausreichende Menge Dialysat gewinnen zu können, mußten die Bedingungen (gesenkte Nachlast, verminderte Inotropie, Ausgangsbedingungen) der einzelnen Versuchsschritte (Baseline 1, NPN, Baseline 2, Esmolol) für mindestens 15 min konstant gehalten werden.

Nachdem die Aufnahme von Ausgangswerten (Baseline 1) abgeschlossen war, wurde dem einen Teil der Merinos via Perfusor (injectomat-^{IS}, PCA-PACOM[®]) 4µg/kg/min Nitroprussid-Natrium (Nipruss[®]) infundiert, bis der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) bei 50 mmHg lag. Als der Blutdruck sich auf diesem Niveau stabilisiert hatte, wurden zwei Sequenzen aufgezeichnet (NPN). Bei dem anderen Teil der Schafe folgte auf die initiale Aufnahme von Ausgangswerten (Baseline 1) die sukzessive Gabe von insgesamt 270-500 mg Esmolol (Brevibloc[®]) i.v., je nach Bedarf, bis ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) von 50 mmHg erreicht war. Auch bei dieser Intervention wurden zwei Okklusionssequenzen, nach einer Stabilisierung des Blutdrucks auf entsprechendem Niveau, aufgezeichnet (Esmolol).

Nach Abstellen des Nitroprussid-Natrium (Nipruss[®])-Perfusors bzw. dem Abklingen der Esmolol- Wirkung und der Stabilisierung der Parameter wurden erneut Ausgangswerte (Baseline 2) aufgenommen und das Parallel-Conductance-Volumen V_P (zweimal 10 %ige Kochsalzlösung) bestimmt. Hier wurde besonders darauf geachtet, daß der MAD mit dem unter Baseline 1 vergleichbar war, also bei 90 mmHg lag. Im Anschluß wurde die jeweils

ausstehende pharmakologische Intervention (NPN, Esmolol) wie beschrieben durchgeführt.

Nach Beendigung der Messungen wurde den Schafen zur exzitationslosen Tötung 50 ml T61[®] (Embutramid, Mebezoniumjodid, Tetracainhydrochlorid) i.v. verabreicht.

2.3 Versuchsauswertung

2.3.1 Datenanalyse

Die analog aufgenommen hämodynamischen Daten wurden, wie bereits beschrieben, digitalisiert. Zur Ermittlung der Ees wurden die Rohdaten mit Hilfe eines speziellen Analyseprogramms (circlab, Version 6.6) bearbeitet. Zunächst wurde V_p berechnet und von V_c subtrahiert, um das tatsächliche zeitabhängige Volumen, $V(t)$, zu bekommen. Abhängig von der R-Zacke des externen EKG-Signals wurden Marker zu Beginn des systolischen Druckanstiegs gesetzt. Im Mittel wurden sechs Druck-Volumen-Zyklen zur Berechnung der Ees verwendet. Neben E'_{es} und Ees wurde der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Druck (LVESP, LVEDP) analysiert.

Der Laktat/ Pyruvat- Quotient mußte aus den Konzentrationen von Laktat und Pyruvat errechnet werden:

$$\frac{\text{Laktat} - \text{Konzentration}}{\text{Pyruvat} - \text{Konzentration}} = \text{Laktat / Pyruvat} - \text{Quotient}$$

Von allen Parametern, die zweimal pro Periode (Baseline 1, NPN, Baseline 2, Esmolol) erhoben worden waren, wurden Mittelwerte gebildet, die dann in einer Ergebnistabelle zusammengefasst wurden, so daß pro Periode ein Wert für jeden Parameter vorhanden war.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde mit der Formel $DAD + \frac{SAD - DAD}{3}$ berechnet.

2.3.2 Statistik

Die Datenangabe erfolgte in Mittelwert \pm Standardabweichung. Die verschiedenen statistischen Gegenüberstellungen wurden über ANOVA mit Tukey's Post Hoc Test durchgeführt. Wir untersuchten die Beziehungen zwischen Lactat/ Pyruvat- Quotient, $P(t_i)O_2$, E_{es} und allen anderen hämodynamischen Parametern mittels multipler Regressionsanalyse. Die lineare Pearson Korrelation wurde verwendet um die hämodynamischen Parameter, sowie die Gewebssauerstoffsättigung mit den metabolischen Parametern zu vergleichen. Eine anterograde schrittweise (F to enter = 10) multiple Regressionsanalyse mit dem Lactat/ Pyruvat- Quotienten als unabhängige Variable und $P(t_i)O_2$, E_{es} und MAD als abhängige Variablen wurde ebenfalls durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde für $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

Die Daten von 9 Merino- Schafen ($2 \pm 0,2$ Jahre alt und 63 ± 4 kg schwer) wurden der weiteren Analyse zugeführt.

Ergebnistabelle

3.1 Hämodynamische Messungen

Alle hämodynamischen Messgrößen sind in der Ergebnistabelle aufgeführt. Der MAD fiel sowohl unter NPN (50 ± 11 mmHg), als auch unter Esmolol (48 ± 6

mmHg) signifikant auf den angestrebten Zielwert von 50 mmHg ab. Die mittleren arteriellen Blutdrücke unter Ausgangsbedingungen - Baseline 1 (90 ± 21 mmHg) und Baseline 2 (90 ± 16 mmHg) – unterschieden sich nicht signifikant.

Die Herzfrequenz verlangsamte sich unter Esmolol signifikant (73 ± 14 min^{-1}) im Vergleich zu Baseline 1 (90 ± 21 min^{-1}), Baseline 2 (81 ± 23 min^{-1}) und NPN (94 ± 23 min^{-1}).

Der Parameter Ees zeigte einen signifikanten Abfall der linksventrikulären Kontraktilität unter dem Einfluß von Esmolol an ($1,0\pm 0,2$ $\text{mmHg} \cdot \text{cm}^{-3}$) im Vergleich mit Baseline 1 ($3,0\pm 0,9$ $\text{mmHg} \cdot \text{cm}^{-3}$), Baseline 2 ($3,2\pm 0,8$ $\text{mmHg} \cdot \text{cm}^{-3}$) und NPN ($3,0\pm 0,7$ $\text{mmHg} \cdot \text{cm}^{-3}$). Der mit sonographischen Methoden erhaltene Kontraktilitätsparameter E`es fiel ebenfalls signifikant unter Esmolol ($0,36\pm 0,21$ $\text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) ab, verglichen mit den Ausgangsbedingungen (Baseline 1 ($0,88\pm 0,26$ $\text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) und Baseline 2 ($0,89\pm 0,24$ $\text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)) und mit NPN ($0,76\pm 0,27$ $\text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Das Herzzeitvolumen fiel als Antwort auf die Esmolol- Applikation signifikant ab, im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen ($2,4\pm 1,0$ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ sowohl für Baseline 1, als auch für Baseline 2) und zur NPN- Applikation ($3,2\pm 2,0$ $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$).

3.2 Laser- Doppler- Flussmessung

Die Größen die mit dem Laser- Doppler gemessen wurden sind in der Ergebnistabelle aufgeführt. Der relative Flux fiel unter beiden pharmakologischen Interventionen ab. Unter Esmolol war jedoch ein, im Vergleich zu NPN, stärkerer Abfall der mikrovaskulären Zirkulation zu verzeichnen.

3.3 Mikrodialyse

Die Ergebnistabelle zeigt die Werte, die mit der Mikrodialyse erhoben wurden. In zwei Fällen musste auf die Analyse der Metaboliten Laktat und Pyruvat,

jeweils auf Grund eines defekten Mikrokatheters, verzichtet werden. Bei der Analyse der L/P- Quotienten der verbleibenden 7 Versuchstiere war hier ein signifikanter Anstieg unter Esmolol zu verzeichnen, im Vergleich mit Baseline 1, Baseline 2 und NPN.

3.4 P(ti)O₂

Bei der Messung des Gewebssauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe konnte ein 50 %iger Abfall unter Esmolol gemessen werden, verglichen mit Baseline 1, Baseline 2 und NPN.

3.5 Lineare Regressionsanalyse zwischen Ees und E'es

Unserer Fragestellung entsprechend prüften wir mittels Regressionsanalyse die Beziehung von Ees und E'es. Für die weitere Analyse wurden die 36 Datenpaare, die sich aus 9 Versuchstieren und jeweils 4 Sequenzen ergaben, verwendet. Am besten lies sich die Korrelation von Ees und E'es mit einer Linearfunktion abbilden (**Schaubild 1**): $Ees = 1,4 * E'es + 1,5$; mit $R = 0,90$, $R^2 = 0,81$ und $p < 0,0001$.

3.6 Regressionsanalysen zwischen P(ti)O₂ und L/P-Quotient, sowie E'es und Ees

Zur Korrelation von P(ti)O₂ und L/P-Quotient wurden die Datenpaare von sieben Tieren während der vier Sequenzen verwendet. Diese 28 Datenpaare wurden wie in Schaubild 2 dargestellt weiter analysiert. Bei der Regressionsanalyse mit Hilfe Kurvenanpassung konnte die Korrelation der Datenpaare am besten mittels einer Exponentialfunktion dargestellt werden (**Schaubild 2**): $P(ti)O_2 = 63,3L/P^{-0,5}$; mit $R=0,82$, $R^2=0,67$ und $p<0,0001$. Zur Regressionsanalyse der Parameter P(ti)O₂ und Ees wurde ebenfalls 28 Datenpaare von 7 Tieren zur Korrelation herangezogen. Diese lies sich hier am besten mit einer linearen Funktion darstellen (**Schaubild 3**): $P(ti)O_2 = 22,2$

Ees*0,8; mit $R=0,58, R^2=0,34$, und $p<0,001$. Auch in die Regressionsanalyse von $P(t_i)O_2$ und $E'es$ flossen 28 Datenpaare ein. Hier war die Korrelation ebenfalls mit einer Linearfunktion am besten darzustellen (**Schaubild 4**): $P(t_i)O_2=44,0 E'es-3,8$; mit $R=0,64, R^2=0,4$, und $p<0,001$. Auf Grundlage dieser Regressionsanalysen und der bekannten Grenzwerte der $P(t_i)O_2$ in Bezug auf zerebrale Ischämie, lassen sich Grenzwerte für $E'es$ und Ees berechnen, unterhalb derer der zerebrale Gewebssauerstoffpartialdruck grenzwertig, bzw. im Sinne einer Ischämie verändert ist. Ein grenzwertig niedriger $P(t_i)O_2$ ist für Kontraktilitätswerte von $Ees < 0,85 \text{ mmHg} * \text{cm}^{-3}$, bzw. $E'es < 0,43 \text{ sec}^{-1} * \text{cm}^{-1}$ zu erwarten. Eine zerebrale Ischämie, der $P(t_i)O_2$ - Messung zufolge, ist bei Kontraktilitätswerten von $Ees < 0,57 \text{ mmHg} * \text{cm}^{-3}$, bzw. $E'es < 0,31 \text{ sec}^{-1} * \text{cm}^{-1}$ zu erwarten.

3.7 Multiple lineare Regressionsanalyse von $P(t_i)O_2$ gegen Kontraktilität, sowie MAD, HF, HZV, und ZVD

Die Datenpaare von 7 Tieren während der 4 Sequenzen wurden zur Korrelation herangezogen. Um Multikolarität zu vermeiden, die zwischen den unabhängigen Variablen herrschen würde, wenn sowohl Ees, als auch $E'es$, die beide Kontraktilität repräsentieren, in die Analyse mit einbezogen würden, wurde $E'es$ von der Gleichung ausgenommen. Somit fließt hier lediglich der Standardparameter der Kontraktilität Ees in die Gleichung mit ein. Für die 28 Datenpaare wurde folgende Gleichung gefunden: $P(t_i)O_2=-13+(7*Ees)+(0,1*MAD)+(2*ZVD)-(0,04*HF)+(0,004*HZV)$, mit $R=0,88, R^2=0,77$, und $p<0,001$. Die Variable HZV scheint somit Rückschlüsse auf die Größenordnung von $P(t_i)O_2$ zuzulassen.

4. Diskussion

Wie in vorangehenden Arbeiten gezeigt werden konnte, kann mit Hilfe der Beziehung von arterieller Blutflussgeschwindigkeit in der Arteria carotis und der LV-Querschnittsfläche die LV Elastanz (E'_{es}) bestimmt werden (4,5). Auch konnte gezeigt werden, dass diese Methode in ihrer Aussagekraft ähnlich der klassischen Methode der Elastanz-Bestimmung (E_{es}) über die LV- Druck-Volumen-Beziehung ist, die der Vor- und Nachlast unabhängige Gold-Standard zur Bestimmung der LV-Kontraktilität ist (6). Der Vorteil der Fluß-Flächen-Beziehung gegenüber der herkömmlichen Druck-Volumen-Beziehung besteht im Bereich der zur Anwendung kommenden Messtechnik, wobei bei ersterer ultraschallgestützte Verfahren zur Anwendung kommen. Eine hypothetische Schwachstelle des Parameters E'_{es} ist aber, dass zu seiner Bestimmung, neben der Querschnittsfläche des linken Ventrikels, die Blutflussgeschwindigkeit in einem hirnersorgenden Gefäß – Arteria carotis communis – gemessen wird. Somit ist ein störender Einfluß der zerebralen Autoregulation auf die Korrelation von E_{es} und E'_{es} denkbar, was die Zuverlässigkeit von E'_{es} einschränken könnte. Gegenstand vorliegender Arbeit war die Untersuchung eben dieses Einflusses.

Im Sinne der Fragestellung wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, die zeigte, daß eine gute Korrelation von E_{es} und E'_{es} für Blutdrücke unterhalb der Grenze der cerebralen Autoregulation besteht. Ein störender Einfluß der zerebralen Autoregulation und der damit verbundenen Veränderungen des Vasotonus auf die ultraschallgestützte Kontraktilitätsmessung scheint, wenn überhaupt vorhanden, vernachlässigbar zu sein.

Darüber hinaus legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, daß Esmolol einen unerwarteten Einfluß auf die zerebrale Versorgung hat. Die unter Esmolol

mit Hilfe des Laser Dopplers gemessene Einschränkung der zerebralen Mikrozirkulation, führte im Gegensatz zu NPN auch zu einem signifikanten Abfall der zerebralen Gewebeoxygenierung in grenzwertige Bereiche, der wiederum mit zerebraler Zellschädigung einherging, angezeigt durch einen Anstieg des L/P-ratio. Obwohl unter NPN der Blutdruck im selben Maße gesenkt wurde wie unter Esmolol, nämlich unterhalb der Untergrenze der zerebralen Autoregulation, so konnte hier aber kein Einfluß auf die zerebrale Versorgung festgestellt werden. Dem klassischen Konzept der zerebralen Autoregulation folgend (8, 9, 10), das einen Zusammenhang von Blutdruck und zerebraler Perfusion postuliert, scheint dieses Ergebnis auf den ersten Blick wenig plausibel zu sein. Den Ergebnissen zufolge scheint ein anderer Faktor als der Blutdruck bestimmend für die zerebrale Perfusion, die zerebrale Sauerstoffversorgung und letztlich den zerebralen Stoffwechsel zu sein. Da Esmolol den Blutdruck und vor allem aber auch die Kontraktilität senkt, wurde untersucht ob Ees und E'es in einer statistischen Beziehung zur zerebralen Gewebsoxygenierung stehen. Beide Kontraktilitätsparameter korrelierten aber nur äußerst schwach mit der $P(t)O_2$. Somit scheint die Kontraktilität alleine kein Faktor zu sein, der Rückschlüsse auf die zerebrale Oxygenierung zulässt, ebenso wenig wie der Blutdruck. Die Kontraktilitätsgrenzwerte, die in Bezug auf die $P(t)O_2$ bestimmt wurden, sind demzufolge nicht von großer Bedeutung. Dennoch geben sie einen Anhalt dafür, ab wann die Kontraktilität, mit Hilfe von Ees und E'es bestimmt, für das Gehirn zu gering ist. Um nun ganz allgemein einen Hinweis zu bekommen welchen Einfluß Herz-Kreislauf Parameter auf die zerebrale Gewebsoxygenierung haben, wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich, dass allein das Herz-Zeit-Volumen in einem zufriedenstellenden Maße Rückschlüsse auf die $P(t)O_2$ zulässt. Der vom Herzen erzeugte Blutfluß scheint also von größerer Bedeutung zu sein als der Blutdruck. In der Literatur findet sich keine Arbeit, die den Einfluß des Herz-Zeit-Volumens auf die zerebrale Gewebsoxygenierung untersucht. Der Einfluß des Herz-Zeit-Volumens auf den zerebralen Blutfluß (CBF), der die hämodynamische Größe darstellt, die autoreguliert ist, war aber schon Untersuchungsgegenstand verschiedener Arbeiten, die wiederum

zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. HZV und CBF wurden unter den Bedingungen gestörter und intakter Autoregulation untersucht: Einerseits wurde nachgewiesen, dass unter beiden Bedingungen CBF und HZV nicht korrelieren (51). Andererseits wurde bei gestörter Autoregulation auf Grund subarachnoidaler Blutung (SAB) festgestellt, dass das HZV, unabhängig vom Blutdruck, den CBF beeinflusst und es wird sogar geschlußfolgert, dass es hier primäres Ziel sein muß das HZV hoch zu halten, und nicht den Blutdruck (52). Eine weitere Arbeit kommt bei intakter Autoregulation zum Ergebnis, dass, bei unverändertem Blutdruck, ein sinkendes HZV einen sinkenden CBF zur Folge hat (53). Letzteres Ergebnis passt sehr gut zu den Daten, die in vorliegender Arbeit gesammelt wurden. Über den hinter diesen Ergebnissen stehenden physiologischen Mechanismus kann nur gemutmaßt werden. Daß das HZV den Blutdruck mit beeinflusst ist hinlänglich bekannt ($MAD = (HZV * SVR) + ZVD$; $SVR =$ systemischer Gefäßwiderstand), ebenso ist, ganz im Sinne des Konzepts der zerebralen Autoregulation (8, 9, 10), der Einfluß von Blutdruck auf den CBF hinreichend untersucht und erklärt. Insbesondere was die positive Korrelation von CBF und MAD anbelangt, die bei gestörter Autoregulation und bei Blutdruckwerten oberhalb und unterhalb des autoregulierten Bereichs herrscht. Wie es sich jedoch mit dem blutdruckunabhängigen Einfluß des kardialen Flussparameters (HZV) auf den zerebralen Flussparameter (CBF) verhält ist nicht abschließend geklärt: unter den Bedingungen eingeschränkter Autoregulation sind wohl erhöhter Pulsdruck, erhöhter pulsatiler Fluß und Kollateralgefäße für die diesen Einfluß verantwortlich (52)

Einschränkend muß aber hinzugefügt werden, dass diese Arbeit nicht primär zum Ziel hatte Vergleiche zwischen Herz-Kreislauf-Parametern anzustellen, in Bezug auf ihre Güte Auskunft über die Suffizienz der zerebralen Gewebsoxygenierung zu geben. Es lassen hier sowohl Versuchsaufbau, als auch das angewendete statistische Verfahren – multiple lineare Regressionsanalyse – keine eingehendere Untersuchung zu. Ebenso gilt es zu bedenken, dass hier nur gesunde Tiere untersucht wurden, bei denen weder klinisch relevante Gefäßstenosen, noch Arteriosklerose bekannt und auch nicht zu erwarten waren.

Abgesehen von den Limitationen, die sich aus dem Versuchsaufbau ergeben, scheint ein Einfluß der verwendeten Pharmaka zur Blutdrucksenkung auf die Ergebnisse denkbar. NPN und sein Einfluß auf CBF und cerebrale Autoregulation sind viel untersucht worden, doch sind die Ergebnisse der Studien, beziehungsweise deren Schlussfolgerungen nicht ganz eindeutig, auch scheint es Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies zu geben (48, 49, 50). Zusammenfassend ist den meisten Arbeiten im Ergebnis gemeinsam: NPN bewirkt einen systemischen Blutdruckabfall, was konsekutiv zu cerebraler Vasodilatation, bzw. Verringerung des cerebrovaskulären Widerstands führt und es ist, dem Konzept der cerebralen Autoregulation folgend, ein Gleichbleiben des CBF zu beobachten. Vor allem das Gleichbleiben des CBF, wie auch in dieser Arbeit mit Hilfe des Laser-Dopplers gezeigt werden konnte, kann als Erklärung dafür dienen, dass unter NPN keine signifikanten Veränderungen von Gewebsoxygenierung und Stoffwechsel zu messen waren. Da dieser Effekt unter Esmolol nicht vorhanden ist kommt nur hier der negative Einfluß des niedrigen Blutdrucks zum tragen. Diese Überlegungen zu den Wirkungen der Pharmaka, NPN und Esmolol, sind insbesondere im Hinblick auf die kritische Einordnung der Beobachtung wichtig, das $P(t_i)O_2$ und HZV besser miteinander korrelieren als $P(t_i)O_2$ und MAD. Auf das Hauptergebnis dieser Arbeit, das E_{es} und E'_{es} auch unter dem Einfluß der zerebralen Autoregulation gut miteinander korrelieren hat dies jedoch kaum Einfluß: im Gegenteil müsste gerade eine durch NPN verursachte Vasodilatation die Korrelation der beiden Kontraktilitätsparameter stören.

Ein eventueller Einfluß der in diesem Versuch verwendeten Narkotika, dem Hypnotikum Propofol und dem Opioid Fentanyl, auf die Ergebnisse ist zu vernachlässigen, da die Narkoseführung über die gesamte Versuchsdauer hinweg und für jedes Tier gleich blieb. Darüber hinaus ist nach Studienlage weder von Propofol, noch von Fentanyl eine hier störende Einflussnahme zu erwarten. So erhält Propofol die CBF- Autoregulation aufrecht (43, 44), ebenso wie das künstliche Opioid Fentanyl (45, 46, 47). Die unter Propofol beobachtete Verminderung des CBF geht vermutlich auf einen durch die Substanz erniedrigten zerebralen Metabolismus zurück. Beide Substanzen haben einen

blutdrucksenkenden Effekt, der aber als über die Versuchszeit gleichbleibend anzusehen ist, und, wie man an den Baseline- Sequenzen sieht, nicht dazu führte das der Blutdruck in kritische Bereiche abfiel.

Das Versuchsprotokoll, das die sequentielle Anwendung beider blutdrucksenkender Pharmaka in einem Tier vorsah, schien angesichts der kurzen Halbwertszeiten der beiden Medikamente sinnvoll, insbesondere da so weniger Versuchstiere benötigt wurden.

Die Beziehung von $P(t)O_2$ und L/P –Verhältnis wurde ebenfalls untersucht. Dabei zeigte die Regressionsanalyse an, daß hier eine mathematische Beziehung in Form einer logarithmischen Funktion besteht (Gleichung X), was in Übereinstimmung mit der Literatur (54) ist. Die Regressionsanalyse wies allerdings eine erhebliche Streubreite auf, was nach Meixensberger et al (54) daran liegt, dass die metabolische Antwort auf ein Absinken des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Sauerstoffversorgung mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung erfolgt, die wiederum, was die Größenordnung anbelangt, interindividuell sehr heterogen ist. Dennoch lies sich auch in vorliegender Arbeit, wie erwartet, die Kaskade Sauerstoffminderversorgung des Gewebes und Ischämie als Folge messtechnisch mit $P(t)O_2$ und Mikrodialyse nachvollziehen, wie man unschwer an der Form in der Regressionsanalyse gefundenen Kurve sehen kann, wo die Werte des L/P –Verhältnises unterhalb der bekannten Grenzwerte der $P(t)O_2$ deutlich ansteigen, wie an der Steigung der Kurve zu erkennen ist.

Dem in dieser Arbeit gefundenen Hinweis folgend, daß dem HZV von allen Herz-Kreislauf-Parametern noch am meisten Bedeutung für die zerebrale Gewebsoxygenierung zukommt, nicht dem Blutdruck, lässt sich der Vorschlag ableiten, dass Patienten mit eingeschränkter Kammerfunktion intraoperativ nicht nur mit den herkömmlichen apparativen Verfahren überwacht werden sollten, sondern das hier durchaus auch Verfahren zum Einsatz kommen sollten, die zur Erfassung des Herz-Zeit-Volumen dienen (57). Doch sind auch diese Verfahren nicht dafür geeignet die suffiziente Perfusion bzw. Sauerstoffversorgung des Gehirns direkt anzuzeigen. Entsprechend erscheint es sinnvoll Messtechnik einzusetzen, die eben dazu in der Lage ist, mit dem

Ziel dieses gefährdete Patientengut vor neurologischen Komplikationen in Folge zerebraler Ischämie zu bewahren. EEG- gestützte Systeme könnten hier nützlich sein, um ischämische Episoden von klinischer Relevanz zu erfassen (58,59,60). Auch sollten β - Blocker alleine nicht zur Durchführung einer kontrollierten Hypotension verwendet werden, was aber ohnehin schon seit längerem in der einschlägigen Literatur empfohlen wird (37). Die perioperative Betablockade zur Kardioprotektion (56) steht aber angesichts der hier gefundenen Ergebnisse ausdrücklich nicht zur Diskussion, da die Intention aus welcher heraus hier betablockiert wurde – Erzeugung einer Hypotension -, eine völlig andere war, als das Konzept der Kardioprotektion vorsieht.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die myokardiale Kontraktilität mittels des Parameters E'_{es} gemessen werden kann und daß sich die mit ihm gemessenen Kontraktilitätsveränderungen in Übereinstimmung mit der Referenzmethode, repräsentiert durch den Parameter Ees, befinden (4, 5, 6). In dieser Arbeit konnte die Validität von E'_{es} für den Fall gezeigt werden, dass der arterielle Blutdruck in einen Bereich abgesenkt wurde in dem autoregulative Prozesse des Gefäßsystems wirken. Dennoch ist weitere Forschungsarbeit von Nöten, um den ultraschallgestützten Kontraktilitätsparameter E'_{es} im klinischen Alltag nutzbar zu machen. So schränkt vor allem der - noch - methodenimmanente Fogarty – Katheter zur akuten Vorlastsenkung die Praktikabilität ein. Inwiefern dieser durch ein weniger invasives Verfahren ersetzt werden kann - denkbar wären beispielsweise kurzfristige Volumenbelastungen – ist noch zu untersuchen. Die im Rahmen dieser Untersuchung zusätzlich gemachten Beobachtungen – HZV, MAD und $P(t)O_2$ betreffend – sind äußerst interessant, aber aus bereits erwähnten Gründen kritisch zu betrachten, auch hier sind weitere Untersuchungen angebracht.

5. Zusammenfassung

Die ultraschallgestützte Kontraktilitätsmessung mittels Fluß-Flächen-Beziehung, bezeichnet mit dem Parameter E'_{es} , korreliert auch unter dem Einfluß der

zerebralen Autoregulation gut mit der Referenzparameter Ees, bestimmt mit Hilfe des Conductance-Katheters. Der fragliche methodenimmanente störende Einfluß einer hirnversorgenden Arterie bei der E'es- Bestimmung ist somit zu vernachlässigen. Des Weiteren wurden in dieser Arbeit Hinweise gefunden, daß das HZV von allen Herz-Kreislauf-Parametern am ehesten eine Aussage über die Suffizienz der Sauerstoffversorgung des Hirngewebes zulässt. Was die große Bedeutung des arteriellen Blutdrucks, wie sie ihm innerhalb des Konzepts der zerebralen Autoregulation beigemessen wird (8, 9, 10), in Frage stellt. Doch ist hier weitere Forschung unumgänglich, da dies nicht primär Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit war und entsprechend die hier verwendete Methodik nur sehr eingeschränkte Aussagen diesbezüglich zulässt.

6. Literaturverzeichnis

1. Suga H, Sagawa, K., and Shoukas, A. A.: *Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio.* Circ.Res. 32:314-322, 1973
2. Sagawa K.: *The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use.* Circulation 63:1223-1227, 1981

3. Sagawa K, Suga, H., Shoukas, A. A., and Bakalar, K. M.: *End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility.* Am.J.Cardiol. 40:748-753, 1977
4. Broscheit JA, Greim, C. A., Kessler, M., Weidemann, F., and Roewer, N.: *Determination of preload-recruitable stroke work and elastance by the relationship of arterial blood flow velocity to left ventricular area.* J.CardiThorac.Vasc.Anesth. 18:415-422, 2004
5. Broscheit JA, Weidemann, F., Strotmann, J., Steendijk, P., Karle, H., Roewer, N., and Greim, C. A.: *Time-varying elastance concept applied to the relation of carotid arterial flow velocity and ventricular area.* J.CardiThorac.Vasc.Anesth. 20:340-346, 2006
6. Broscheit JA, Greim, C. A., Kessler, M., Mittnacht, A., and Roewer, N.: *Measurements of carotid blood flow velocity and ventricular cross-sectional area are suitable to appraise contractility.* Anesthesiology 93:U147-U147, 2000
7. Kadas ZM, Lakin, W. D., Yu, J., and Penar, P. L.: *A mathematical model of the intracranial system including autoregulation.* Neurol.Res. 19:441-450, 1997
8. Lassen NA: *Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.* Physiol.Rev. 39: 183-238, 1959
9. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L.: *Cerebral Autoregulation.* Cerebrovasc.Brain Metab. Rev. 2:161-92, 1990
10. Paulson OB.: *Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow.* European Neuropsychopharmacology 12: 495-501, 2002

11. Marcovitz P, Mathias W, Dick RJ, Armstrong WF.: *Detection of regional coronary stenoses in patients with complex coronary anatomy using dobutamine stress echocardiography (abstract)*. J. Am. Coll.Cardiol. 2:278A, 1991
12. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K.: *Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships*. Circulation 76: 1422-1436, 1987
13. Kass D.A., Yamazaki T., Burkhoff D., Maughan W.L., Sagawa K.: *Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique*. Circulation 3: 586- 595, 1986
14. Gorcsan J., Strum D.P., Mandarino W.A., Gulati V.K., Pinsky M.R.: *Quantitative Assessment of Alterations in Regional Left Ventricular Contractility With Color-Coded Tissue Doppler Echocardiography*. Circulation 95: 2423-2433, 1997
15. Kass DA, Midei M, Brinker J, Maughan WL.: *Influence of Coronary Occlusion During PTCA on End-Systolic and End-Diastolic Pressure-Volume Relations in Humans*. Circulation 81: 447-460, 1990
16. Kass DA, Marino P, Maughan WL, Sagawa K.: *Determinants of End-Systolic Pressure- Volume Relations During Acute Regional Ischemia In Situ*. Circulation 80: 1783-1794, 1989

17. Baan J, Jong TT, Kerkhof PL, Moene RJ, van Dijk AD, van der Velde ET, Koops J.: *Continuous stroke volume and cardiac output from intraventricular dimensions obtained with impedance catheter.* Cardiovasc. Res. 15(6):328-34, 1981 Jun
18. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B.: *Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter.* Circulation 70(5):812-23, 1984 Nov
19. Burkhoff D, van der Velde E, Kass D, Baan J, Maughan WL, Sagawa K.: *Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting.* Circulation 72(2):440-7, 1985 Aug
20. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Nakayama M, Pak PH, Maughan WL, Kass DA.: *Comparison of continuous left ventricular volumes by transthoracic two-dimensional digital echo quantification with simultaneous conductance catheter measurements in patients with cardiac diseases.* Am. J. Cardiol 80 (6): 756- 761, 1997
21. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K.: *Left-ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle.* Am. J. Physiol. 245 (5): H773-H780, 1983
22. Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL.: *Ventricular interaction with the loading system.* Ann. of Biomed. Eng. 12 (2): 163-89, 1984
23. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K.: *Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left-ventricle.* Circ. Res. 56 (4): 586-95, 1985

24. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA.: *Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in Humans*. Circulation 86 (2): 513-21, 1992
25. Clark LC Jr: *Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions*. Trans Am Soc Artif Intern Organs 2:41- 45, 1956
26. Johnston AJ et al: *Effect of cerebral perfusion pressure augmentation with dopamine and norepinephrine on global and focal brain oxygenation after traumatic brain injury*. Intensive Care Medicine 10.1007/s00134-003-2155-7, 2004
27. Meixensberger J et al: *Monitoring of brain tissue partial pressure- what is proven so far?* Intensivmedizin und Notfallmedizin 35 (9): pp 72-79, 1998
28. Dings J et al: *Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes*. Neurosurgery 43 (5): pp 1082-1095,1998
29. Meixensberger J et al: *Brain tissue oxygen guided therapy supplementing ICP/ CPP-therapy after traumatic brain injury*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 (6): pp 760-764, 2003
30. Kett- White R et al: *Effects of variations in cerebral haemodynamics during aneurysm surgery on brain tissue oxygen and metabolism*. Acta Neurochir Suppl 81: pp 327- 329, 2002
31. Tossman U, Ungerstedt U.: *Microdialysis in the study of extracellular levels of amino acids in the rat brain*. Acta Physiol Scand 128: 9-14, 1986
32. *Microdialysis* (Editorial). The Lancet 339:May 30, pp 1326-7, 1992

33. Johnston AJ, Gupta AK.: *Advanced monitoring in the neurology intensive care unit: Microdialysis*. Curr Opin Crit Care 8 (2): 121-7, April 2002
34. Persson L, Hillered L.: *Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis*. J Neurosurg 76: 72-80, 1992
35. Lanolt H.: *Local cerebral monitoring by microdialysis: Concept and first results*. Intensivmed 35 (Suppl 1): 80-7, 1998
36. Hillered L, Persson L.: *Neurochemical monitoring of the acutely injured human brain*. Scand J Clin Lab Invest 59 (Suppl 229): 9-18, 1999
37. Larsen R, Kleinschmidt S.: *Die kontrollierte Hypotension*. Anaesthesist 44: 291-308, 1995
38. Nilsson GE.: *Signal processor for laser Doppler tissue flowmeters*. Med Biol Eng Comput 22: 343-48, 1984
39. Nilsson GE, Salerud EG, Tenland T and Ödberg P.: *Laser Doppler tissue blood-flow measurements*. In Biomedical Applications of Laser Light Scattering (DB Sattelle, WI Lee, BR Ware, Eds.), pp 335-48, Elsevier, New York, 1982
40. Bonner R, Nossal R.: *Model of laser Doppler measurement of blood flow in tissue*. Appl Opt 20: 2097-107, 1981
41. Nilsson GE, Tenland T and Ödberg P.: *A new instrument for continuous measurement of tissue blood flow by light beating spectroscopy*. IEEE Trans Biomed Eng 27: 12-19, 1980a
42. Nilsson GE, Tenland T and Ödberg P.: *Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow*. IEEE Trans Biomed Eng 27: 597-604, 1980b

43. Werner C, Hoffman WE, Kochs E, Schulte am Esch J, Albrecht RF.: *The effects of Propofol on cerebral and spinal cord blood flow in rats.* Anesth Analg 76: 971-5, 1993
44. Strebel S, Lam A, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW.: *Dynamic and static autoregulation during Isoflurane, Desflurane and Propofol anesthesia.* Anesthesiology 83: 66-76, 1995
45. Hoffman WE, Werner C, Kochs E, Segil L, Edelman G, Albrecht RF.: *Cerebral and spinal cord blood flow in awake and Fentanyl-N₂O anesthetized rats: evidence for preservation of blood flow autoregulation during anesthesia.* Journal of Neurosurgical Anesthesiology, Vol. 4, No. 1: 31-5, 1992
46. Milde LN, Milde JH, Gallagher WJ.: *Cerebral effects of Fentanyl in dogs.* Br J Anaesth 63: 710-5, 1989
47. McPherson RW, Traystman RJ.: *Fentanyl and cerebral vascular responsivity in dogs.* Anesthesiology V 60, No 3: 180-6, 1984
48. Lavi S, Egbarya R, Lavi R, Jacob G.: *Role of nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow in humans.* Circulation 107: 1901-5, 2003
49. Michenfelder JD, Milde JH.: *The interaction of Sodium Nitroprussid, Hypotension, and Isoflurane in determining cerebral vasculature effects.* Anesthesiology 69: 870-5, 1988
50. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Zahed B.: *Sodium Nitroprussid and cerebral blood flow in the anesthetized and unanesthetized goat.* Anesthesiology V 44, No 1: 21-6, 1976
51. Bouma GJ, Muizelaar JP.: *Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation.* J Neurosurg 73: 368-74, 1990

52. Kim DH, Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M.: *Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using Xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow*. Neurosurgery 53: 1044-52, 2003
53. Davis DH, Sundt TM Jr.: *Relationship of cerebral blood flow to cardiac output, mean arterial blood pressure, blood volume, and α and β blockade in cats*. J Neurosurg 52: 745-54, 1980
54. Meixensberger J, Kunze E, Barcsay E, Vaeth A, Roosen K.: *Clinical cerebral microdialysis: Brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury*. Neurological Research 23:801-6, 2001
55. Myburgh JA.: *Quantifying cerebral autoregulation in health and disease*. Crit Care Resusc. Mar; 6(1):59-67, 2004
56. Butte N, Böttiger BW, Teschendorf P.: *Perioperative cardioprotection : Golden standart beta-blockade?* Anaesthetist Mar 7 [Epub], 2007
57. Reuter DA, Goetz AE: *Measurement of cardiac output*. Anaesthetist Nov; 54 (11): 1135-1151, 2005
58. Merat S, Levecque JP, Le Gulluche Y, Diraison Y, Brinquin L, Hoffmann JJ.: *BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia*. Can J Anaesth 48:1066-1069, 2001
59. Rowed DW, Houlden DA, Burkholder LM, Taylor AB.: *Comparison of monitoring techniques for intraoperative cerebral ischemia*. Can J Neurol Sci 31:347-356, 2004
60. Villacorta J, Kerbaul F, Collart F, Guidon C, Bonnet M, Guillen JC, Gouin F.: *Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS*. Anaesth Intensive Care 33:514-517, 2005

7. Anhang

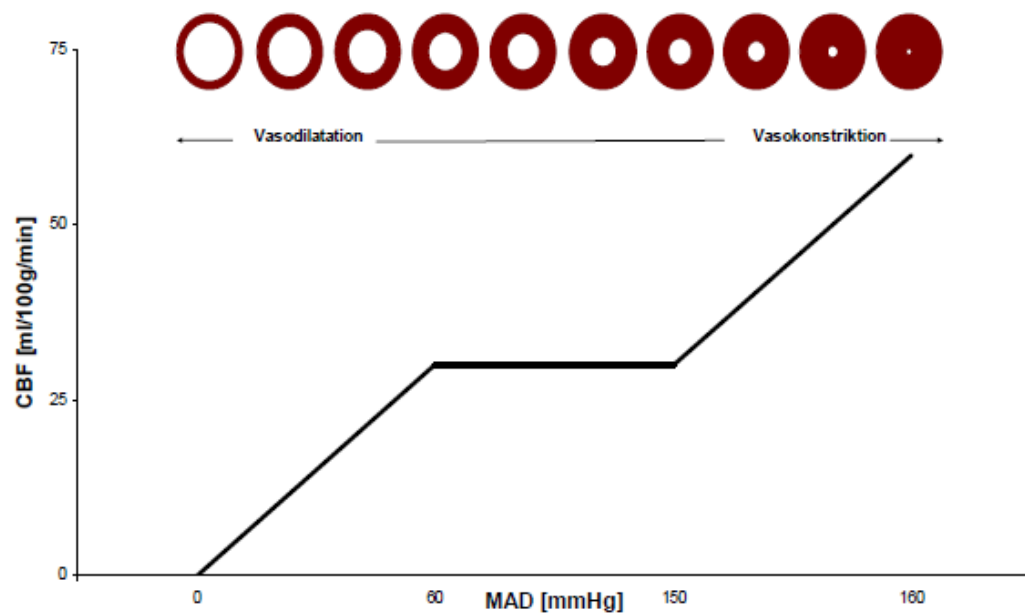


Abbildung 1: Die zerebrale Autoregulation

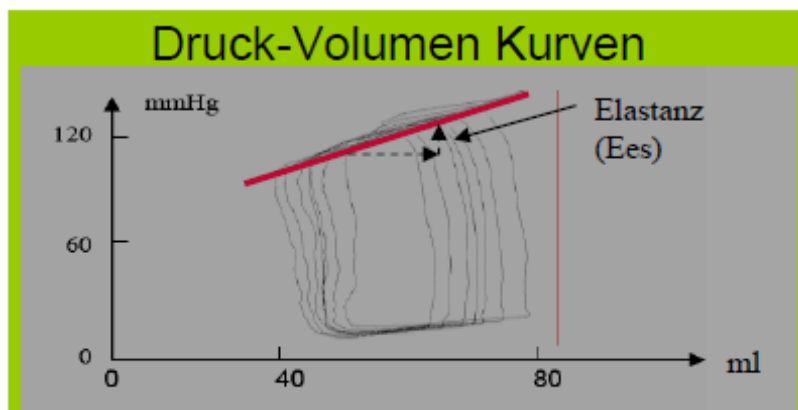


Abbildung 2: Elastanz (Ees)

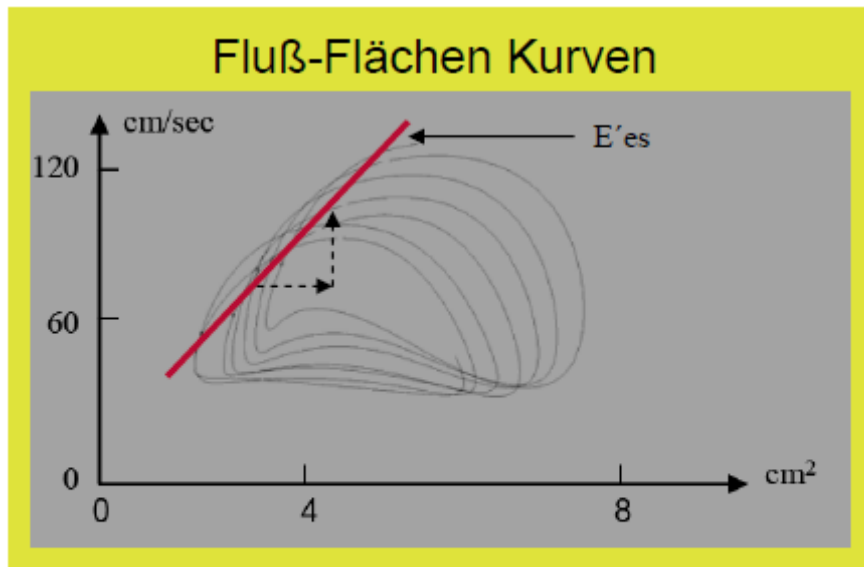


Abbildung 3: Der ultraschallgestützte Kontraktilitätsparameter E'es

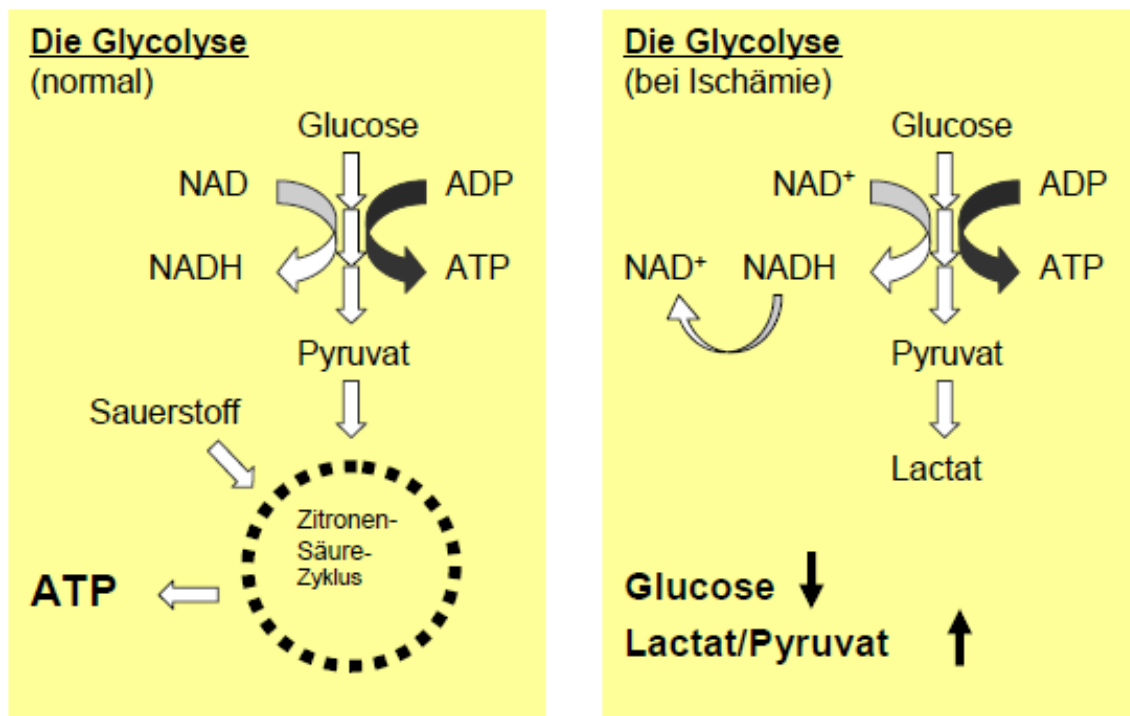


Abbildung 4: Lactat/Pyruvat- Verhältnis

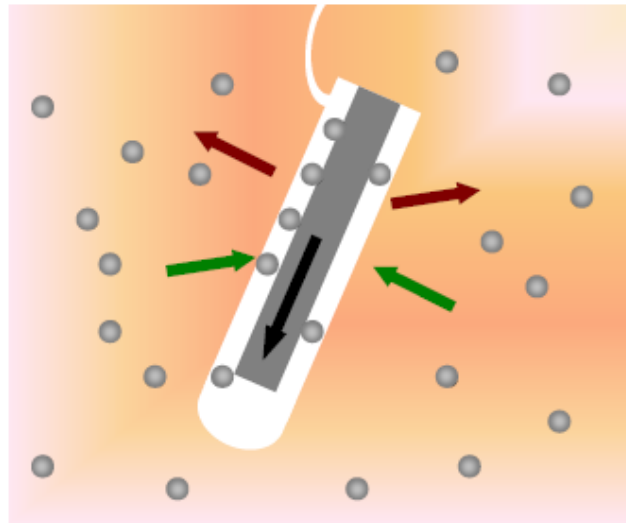


Abbildung 5: Funktion der Mikrodialyse- Sonde

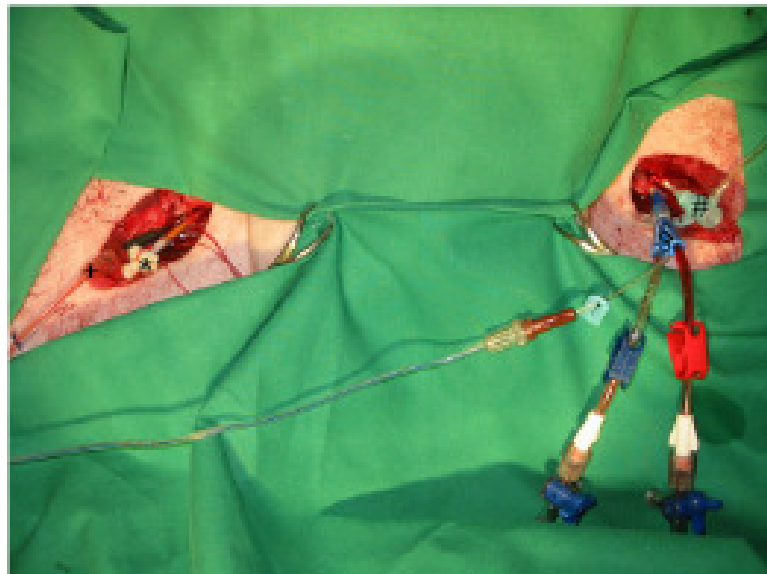


Abbildung 6: (+) Invasive Blutdruckmessung in der rechten A. femoralis; (*) Fogarty Katheter in der V. cava inferior, platziert über die rechte V. femoralis; (§) ZVK in der linken V. femoralis; (#) Katheterschleuse in der linken A. femoralis zur Platzierung des Conductance- Katheters



Abbildung 7: CW- Doppler- Sonde wird an die linke A. carotis angebracht

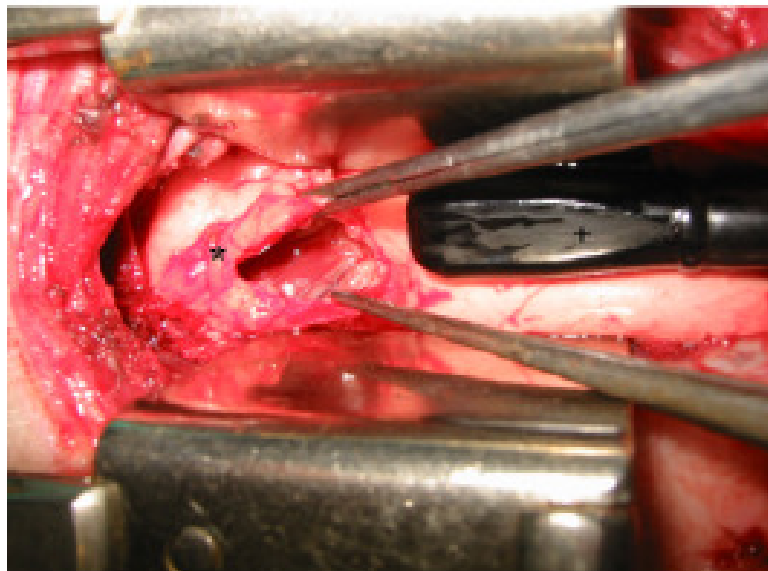


Abbildung 8: TEE-Sonde (+) wird auf dem linken Herzventrikel platziert; gehalten durch Perikard (*)

Kontrolle der Lage des Conductance-Katheters im linken Ventrikel mittels Bildwandler

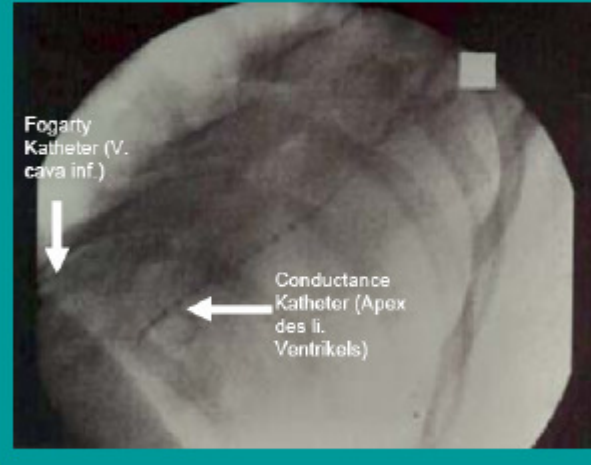


Abbildung 9: Conductance-Katheter

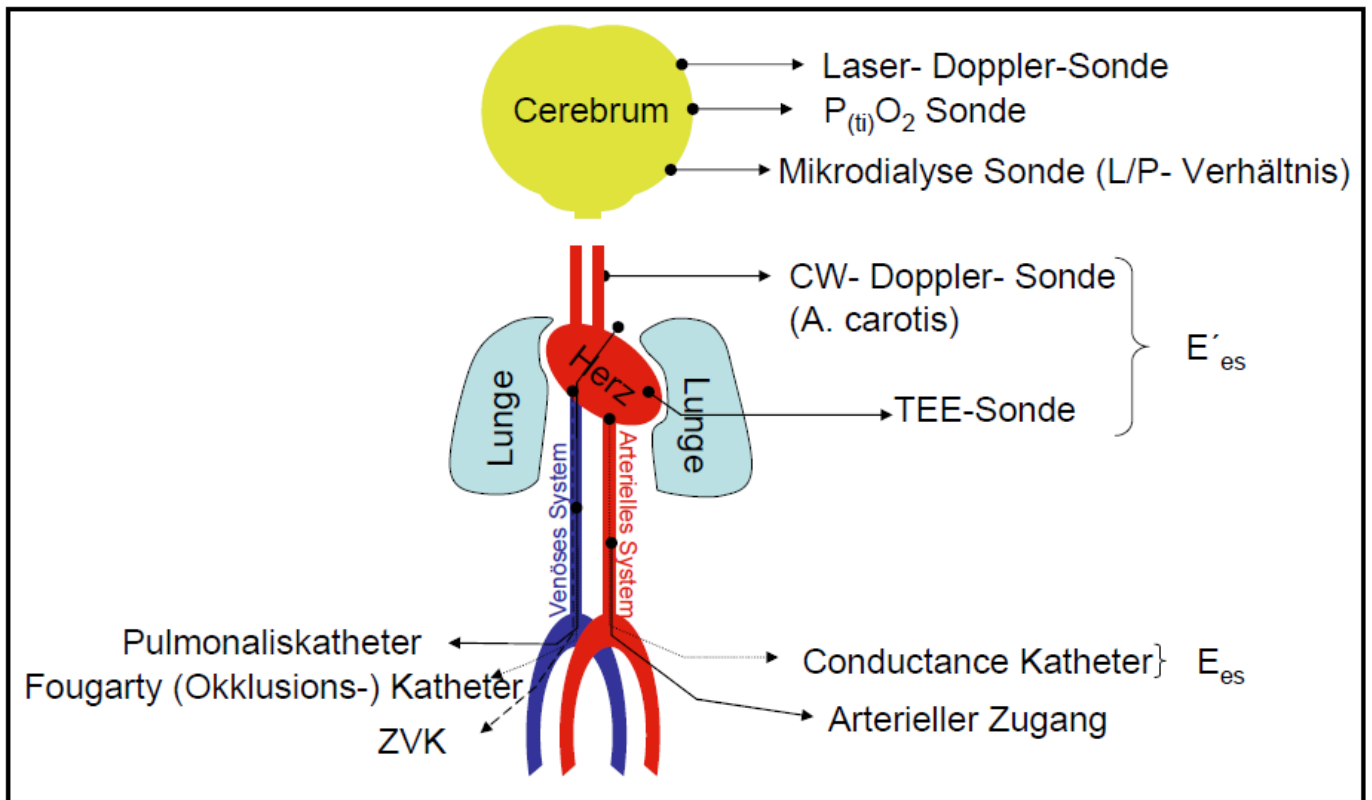


Abbildung 10: Übersicht über die Platzierung der Sonden, Zugänge und Katheter

Ergebnistabelle. Mittelwert \pm Standardabweichung. N = 9.

	Baseline 1	NPN	Baseline 2	Esmolol
MAD [mmHg]	90 \pm 16	50 \pm 11 [#]	90 \pm 21	48 \pm 6 [#]
HF [min ⁻¹]	90 \pm 21	94 \pm 23	81 \pm 23	73 \pm 14 ^{#,+}
E _{es} [mmHg * cm ⁻³]	3,0 \pm 0,9	3,0 \pm 0,7	3,2 \pm 0,8	1,0 \pm 0,2 ^{#,+}
E' _{es} [sec ⁻¹ * cm ⁻¹]	0,89 \pm 0,24	0,76 \pm 0,27	0,88 \pm 0,26	0,36 \pm 0,21 ^{#,+}
ZVD [mmHg]	6,4 \pm 2,0	5,4 \pm 2,0	6,4 \pm 2,1	7,2 \pm 2,2
HZV [l * min ⁻¹]	2,6 \pm 0,8	3,2 \pm 2,0	2,1 \pm 1,0	0,8 \pm 0,3 ^{#,+}
Flux [PU]	1	0,84 \pm 0,20	1	0,63 \pm 0,30 ⁺
P(ti)O ₂ [mmHg]	33 \pm 23	34 \pm 27	30 \pm 24	14 \pm 13 ^{#,+}
L/P- ratio [-]	12 \pm 3	19 \pm 8	17 \pm 7	28 \pm 15 ^{#,+}

E_{es} - Endsystolische Elastanz; E'_{es} - Endsystolische Elastanz der Fluß- Flächen- Beziehung; HZV - Herz- Zeit- Volumen; ZVD - Zentralvenöser Druck; HF - Herzfrequenz; L/P- ratio - Laktat- Pyruvat Verhältnis; MAD - arterieller Mitteldruck; P(ti)O₂- Sauerstoffpartialdruck im Gewebe; NPN - Nitroprussid- Natrium; [#] - signifikant gegenüber Baseline1 und Baseline 2 mit p<0,05; ⁺ - signifikant gegenüber NPN mit p<0,05.

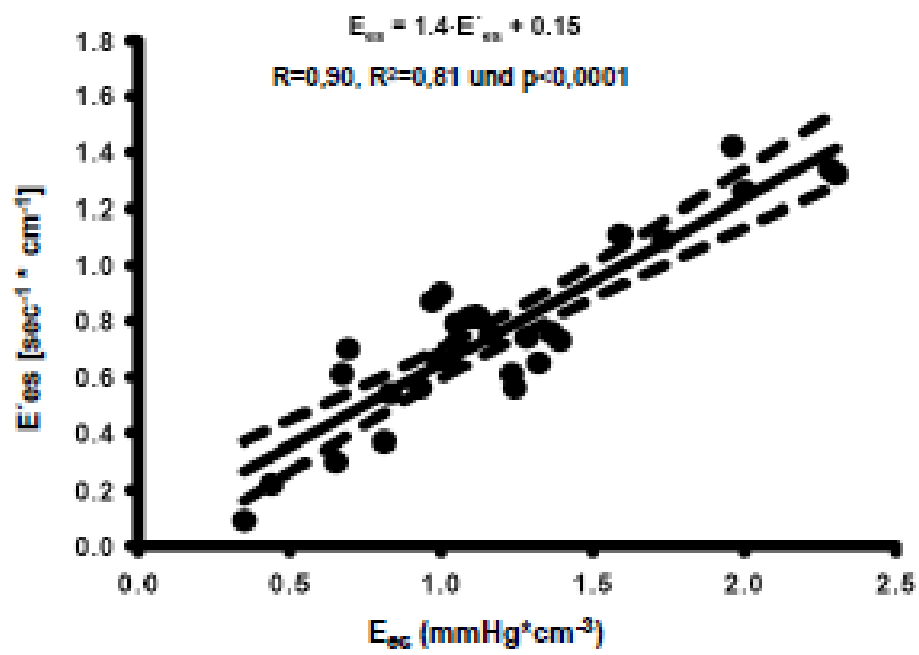


Schaubild 1

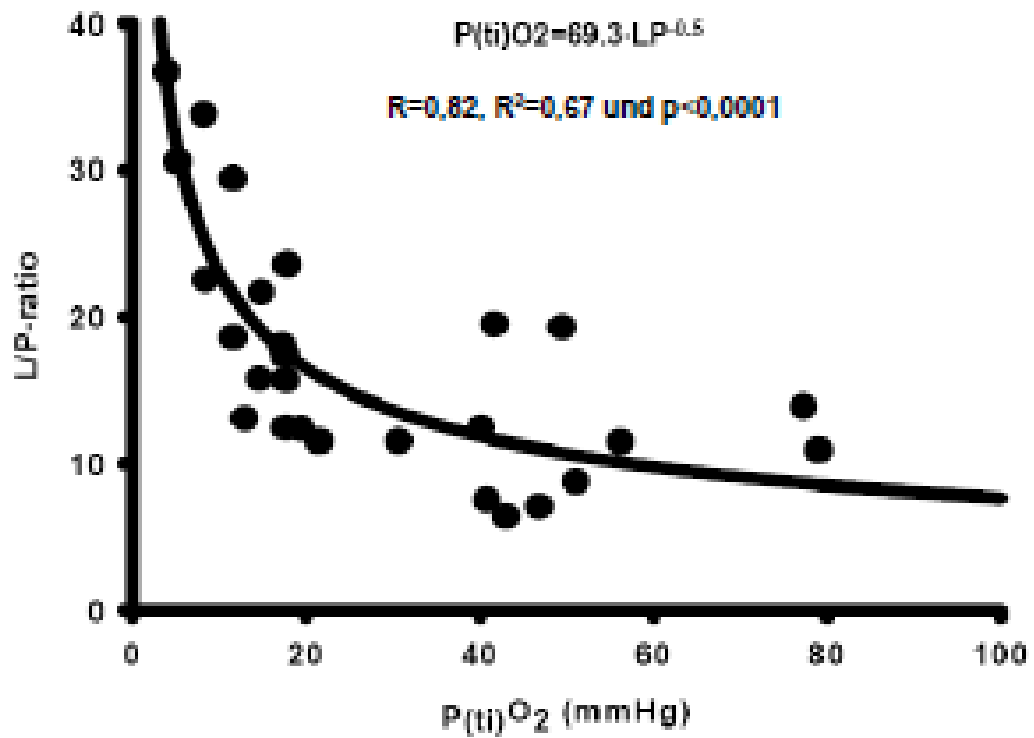


Schaubild 2

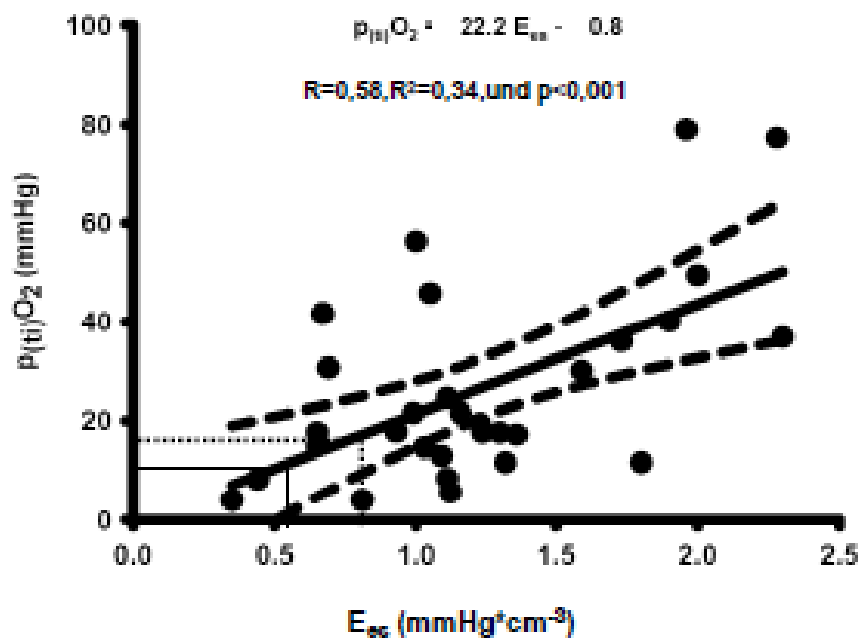


Schaubild 3

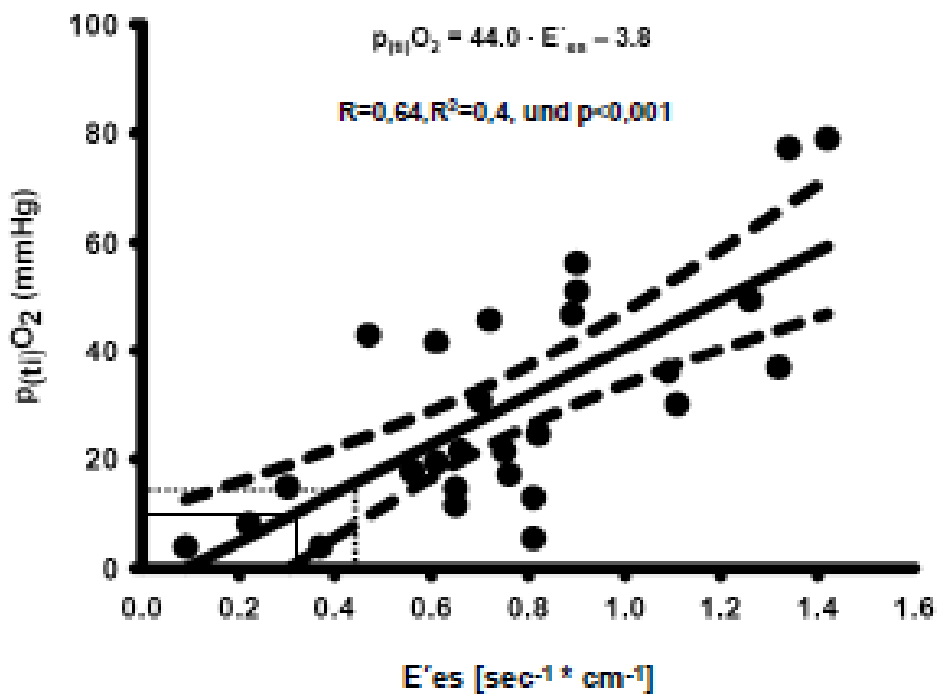


Schaubild 4

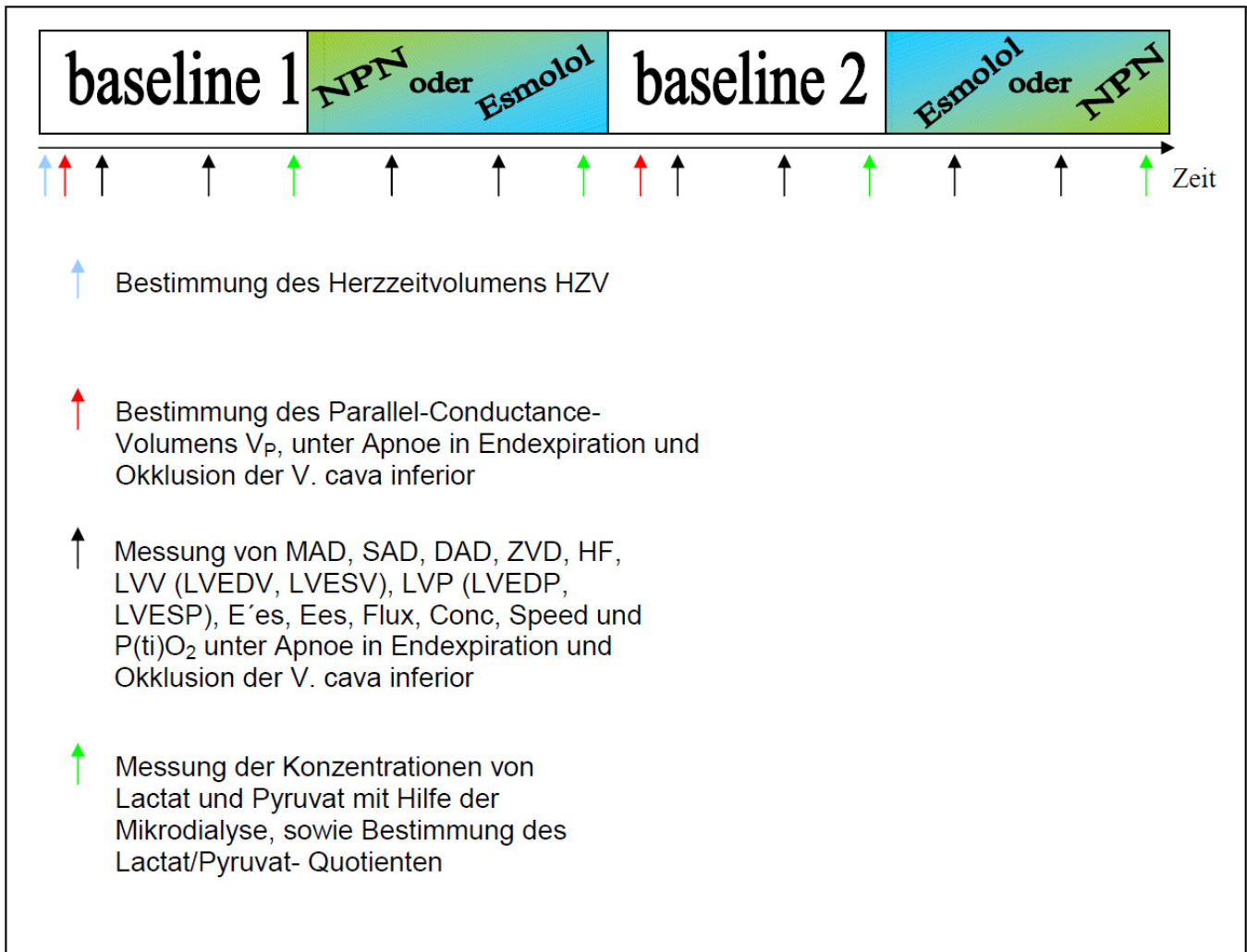


Abbildung 11: Versuchsskizze

8. Lebenslauf

ANGABEN ZUR PERSON

Name: Burkhard Grein
Wohnort: 20251 Hamburg

Geburtstag und –ort: 11.08.1978 in Wertheim
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch



SCHULBILDUNG

1985 – 1989 Grundschule Wertheim
1989 – 1998 Dietrich-Bonhoeffer Gymnasium Wertheim
1998 Abitur

ZIVILDienst

1998 – 1999 Melanchthon-Stift Wertheim (Kinder- und Jugendhilfe)

BERUFSausbildung

Ab 10/1999 Medizinstudium an der Julius-Maximilian-Universität in Würzburg
8/2001 Physikum
8/2002 1. Staatsexamen
3/2005 2. Staatsexamen
4/2005 – 8/2005 1. Terial des Praktischen Jahres: Nobles Hospital, Isle of Man, Großbritannien (Innere Medizin)
8/2005 – 11/2005 2. Terial des Praktischen Jahres: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität, Würzburg (Anästhesie)
11/2005 – 3/2006 3. Terial des Praktischen Jahres: Lehrkrankenhaus Missionsärztliche Klinik, Würzburg (Chirurgie)
5/2006 3. Staatsexamen

5/2006 Approbation erteilt durch die Regierung von
Unterfranken
Seit 7/2006 Arzt in Weiterbildung (Anästhesie) am
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und
Poliklinik für Anästhesiologie

BERUFSBEGLEITENDE AKTIVITÄTEN

Zusatzqualifikationen:

- Bronchoskopiekurs 6/2007
- Weiterbildung Lean Management 5/2008
- GCP-Zertifikat 8/2008
- Zusatzbezeichnung Notfallmedizin 9/2009

Publikationen:

The Relationship between Carotid Arterial Flow and the Left Ventricular Area is valid to indicate contractility in states of cerebral autoregulation and decreased arterial pressure.
Broscheit J, Weidemann F, Grein B, Lange M,
Muellenbach R, Schuster F, Koca, A, Lintner C, Kunze E,
Brederlau J, Roewer N, Steendijk P, Greim; IJA;
2008,18,N2.

Hamburg, den 24. November 2010

Burkhard Grein

