

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

**Vergleich regionaler und globaler Kontraktilitätsparameter**

**unter den Bedingungen der Inotropieänderung**

**im normoperfundierten und ischämischen Myokard**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Holger Karle

aus Künzelsau

Würzburg, Mai 2004

Referent : Professor Dr. med. C.-A. Greim

Koreferent : Privatdozent Dr. med. J. Strotmann

Dekan : Professor Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.04

Der Promovend ist Arzt.

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Hintergrund.....	2
1.1. Einleitung .....	2
1.2. Fragestellung .....	3
2. Methoden und Versuchsdurchführung .....	5
2.1. Messverfahren .....	5
2.2. Versuchsgenehmigung .....	10
2.3. Durchführung der Untersuchung.....	10
2.3.1. Versuchstiere .....	10
2.3.2. Narkose und Beatmung.....	11
2.3.3. Präparation.....	11
2.3.4. Kontrollierte koronare Minderperfusion .....	12
2.3.5. Datenaufnahme.....	13
2.4. Versuchsprotokoll .....	14
2.4.1. Skizzierung.....	14
2.4.2. Messungen.....	15
2.5. Versuchsauswertung .....	17
2.5.1. Datenanalyse .....	17
2.5.2. Statistik.....	18
3. Ergebnisse .....	19
3.1 Hämodynamische Daten .....	19
3.2 Echokardiographische Daten .....	21
4. Diskussion .....	29
4.1 Regionale und globale Funktion.....	29
4.2 Bewegung und Deformation.....	31
4.3 Zeitlicher Ablauf der Kontraktion im ischämischen Myokard .....	31
4.4 Limitationen .....	33
4.5 Klinische Implikationen.....	33
5. Zusammenfassung .....	35
6. Literaturverzeichnis .....	36

## 1. Hintergrund

### 1.1. Einleitung

Die perioperative kardiale Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung stellt trotz moderner Narkoseverfahren ein bleibendes Problem in der Anästhesie dar. Das liegt zum einen an der wachsenden Zahl der Menschen höheren Lebensalters und zum anderen an der Tatsache, dass sich diese Bevölkerungsgruppe überproportional häufig chirurgischen Eingriffen unterziehen muss.<sup>1</sup> Bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen. Insbesondere sind hierfür länger dauernde bzw. mit einer myokardialen Zellschädigung einhergehende Ischämien prognostisch relevant. Treten solche Ischämien auf, so ist die Häufigkeit postoperativer kardialer Komplikationen um bis zu 20fach erhöht.<sup>2</sup> Damit intraoperative Myokardischämien vermieden oder rechtzeitig suffizient behandelt werden können, ist eine anästhesiologische Überwachung notwendig, die diese frühzeitig erkennen lässt und mit deren Hilfe ischämiebegünstigende Risikofaktoren wie etwa eine Hypovolämie reduziert werden können. Mit der transösophagealen Echokardiographie steht der Anästhesiologie heute ein probates Verfahren zur Verfügung, das diesen Anforderungen weitgehend nachkommt.<sup>3</sup>

Die echokardiographische Überwachung einer Allgemeinanästhesie bei einem kardialen Hochrisikopatienten bezieht sich im wesentlichen auf die globale Pumpfunktion und den Volumenstatus des linken Ventrikels. Intraoperative Maßnahmen wie die Gabe von Infusionslösung, der Einsatz von Vasopressoren oder Vasodilatoren oder eine antiischämische Behandlung können so gesteuert werden. Bei kardiochirurgischen Patienten werden in bestimmten Phasen der Operation, z.B. kurz nach dem Abgang vom extrakorporalen Bypass, bis zu 40% der anästhesiologischen Interventionen durch die transösophageale Echokardiographie mitbestimmt. In etwa einem Fünftel dieser

Interventionen handelt es sich um die Verabreichung von Katecholaminen wie Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin.<sup>4</sup>

Während der intraoperative Routineeinsatz der Echokardiographie sich bislang auf die Beobachtung des Kontraktionsverhaltens, die Schätzung der Ejektionsfraktion und des enddiastolischen Volumens stützt, gelten neue Ansätze der Quantifizierung von linksventrikulären Funktionsparametern. So lassen sich beispielsweise die linksventrikuläre Druck-Volumen-Relation und die daraus abgeleitete Elastanz mit Hilfe echokardiographischer Flächenbestimmungen berechnen.<sup>5</sup> Als myokardialer Funktionsparameter gilt die Elastanz seit ihrer Erstbeschreibung als einer der Referenzparameter für die globale Kontraktilität des linken Ventrikels.<sup>6,7</sup> Kürzlich eingeführte und noch nicht etablierte Verfahren wie die Bestimmung der sogenannten myokardialen Strainrate beruhen auf der doppler-echokardiographischen Erfassung der myokardialen Geschwindigkeit und könnten künftig zur Erkennung und intensiven Analyse von regionalen Wandbewegungsstörungen dienen.<sup>8</sup>

## 1.2. Fragestellung

Um die kardiale Pumpfunktion bei einer ausgeprägten systolischen Funktionsstörung aufrecht zu erhalten, werden häufig Katecholamine mit dem Ziel verabreicht, die myokardiale Kontraktilität zu verbessern. Damit soll auch erreicht werden, dass das ischämische Myokard besser kontrahiert.<sup>9,10,11</sup> Es ist bekannt, dass durch positiv inotrope Substanzen wie Dopamin oder Adrenalin sowohl die regionale, als auch die globale Myokardfunktion gesteigert werden können.<sup>12,13</sup> Andererseits wird durch pharmakologische Stimulation der Adrenozeptoren der Sauerstoffbedarf des Myokards noch erhöht, wodurch eine Ischämie provoziert werden kann.<sup>14</sup> Dieser Effekt lässt sich klinisch mit der Stressechokardiographie nachweisen. Bei diesem Verfahren werden die Inotropie und Herzfrequenz mittels Dobutamin, einem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoragonist, gesteigert und die Auswirkungen auf das Myokard mittels Echokardiographie verfolgt. Der unter Dobutamin erhöhte Sauerstoffverbrauch

kann bei Vorliegen einer Koronarinsuffizienz das bereits bestehende Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf verstärken und so eine abnorme Wandbewegung hervorrufen, die echokardiographisch deutlich wird.<sup>15,16,17</sup>

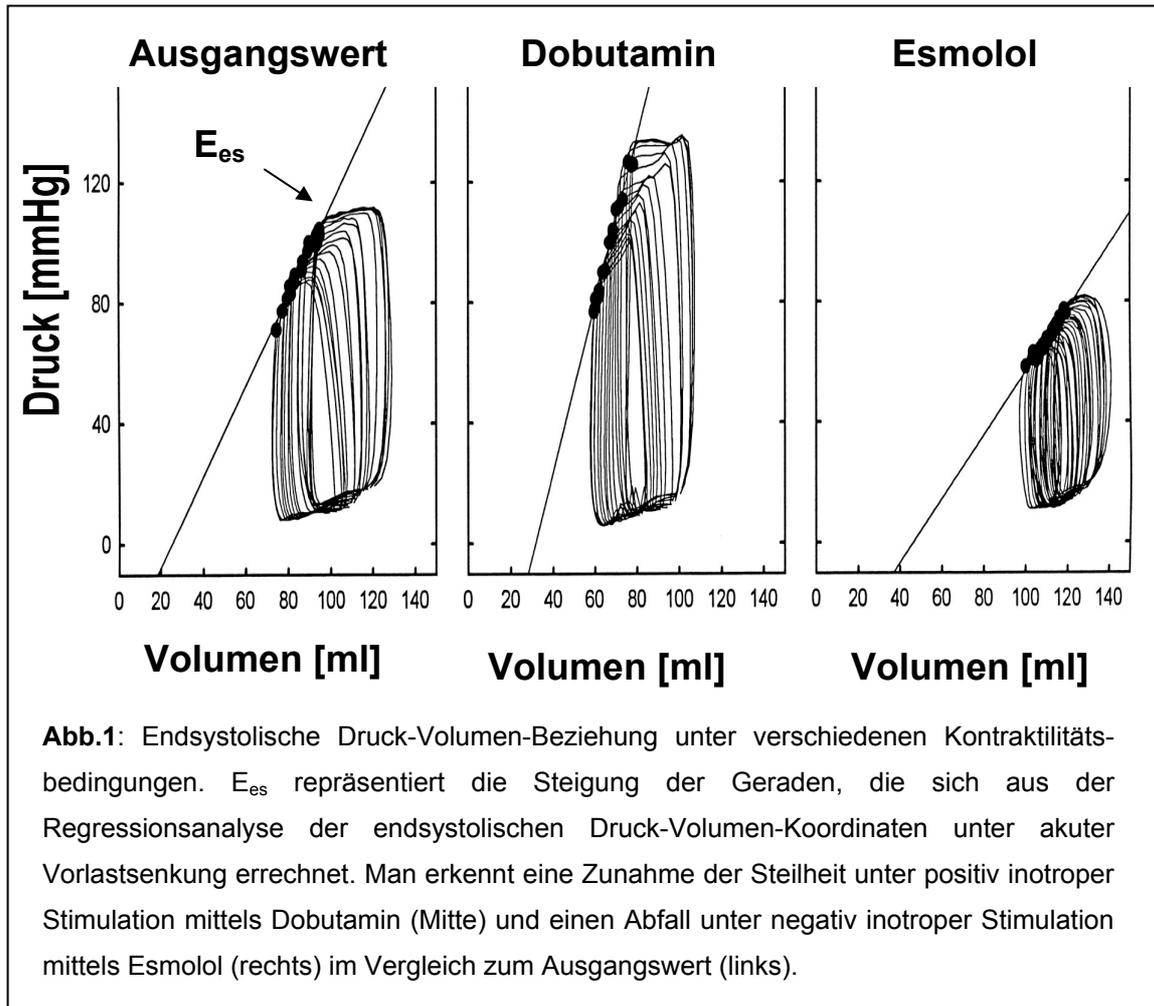
Es konnte gezeigt werden, dass sich doppler-echokardiographisch erfasste regionale Bewegungsparameter im normal perfundierten Ventrikel parallel zu globalen Kontraktilitätsparametern verändern.<sup>37,38</sup> Allerdings ist noch nicht bekannt, ob sich diese Ergebnisse auch auf den ischämischen Ventrikel mit regionalen Wandbewegungsstörungen übertragen lassen. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit die Parameter die globale Herzfunktion bei Vorliegen eines ischämischen Myokardareals tatsächlich reflektieren und welche Auswirkungen der Einsatz von Katecholaminen in diesem Fall hat.

Um dieser Frage nachzugehen, haben wir regionale und globale Funktionsparameter in einem Tiermodell untersucht. Die regionale linksventrikuläre Funktion haben wir echokardiographisch mit Bewegungsparametern, wie der myokardialen Geschwindigkeit, und mit Deformationsparametern, wie der Rate der systolischen Wandverdickung (Strainrate) bzw. deren Integral, die systolische Wandverdickung (Strain), erfasst. Die globale Kontraktilität haben wir mit der endsystolischen Elastanz quantifiziert. Geklärt werden sollte, inwieweit eine pharmakologisch induzierte Inotropiemodulation sowie Änderungen der Lastbedingungen diese Parameter beeinflussen. Zusätzlich zum normoperfundierten Myokard sollten die Effekte in vivo auch am regionalischämischen Herzen untersucht werden.

## 2. Methoden und Versuchsdurchführung

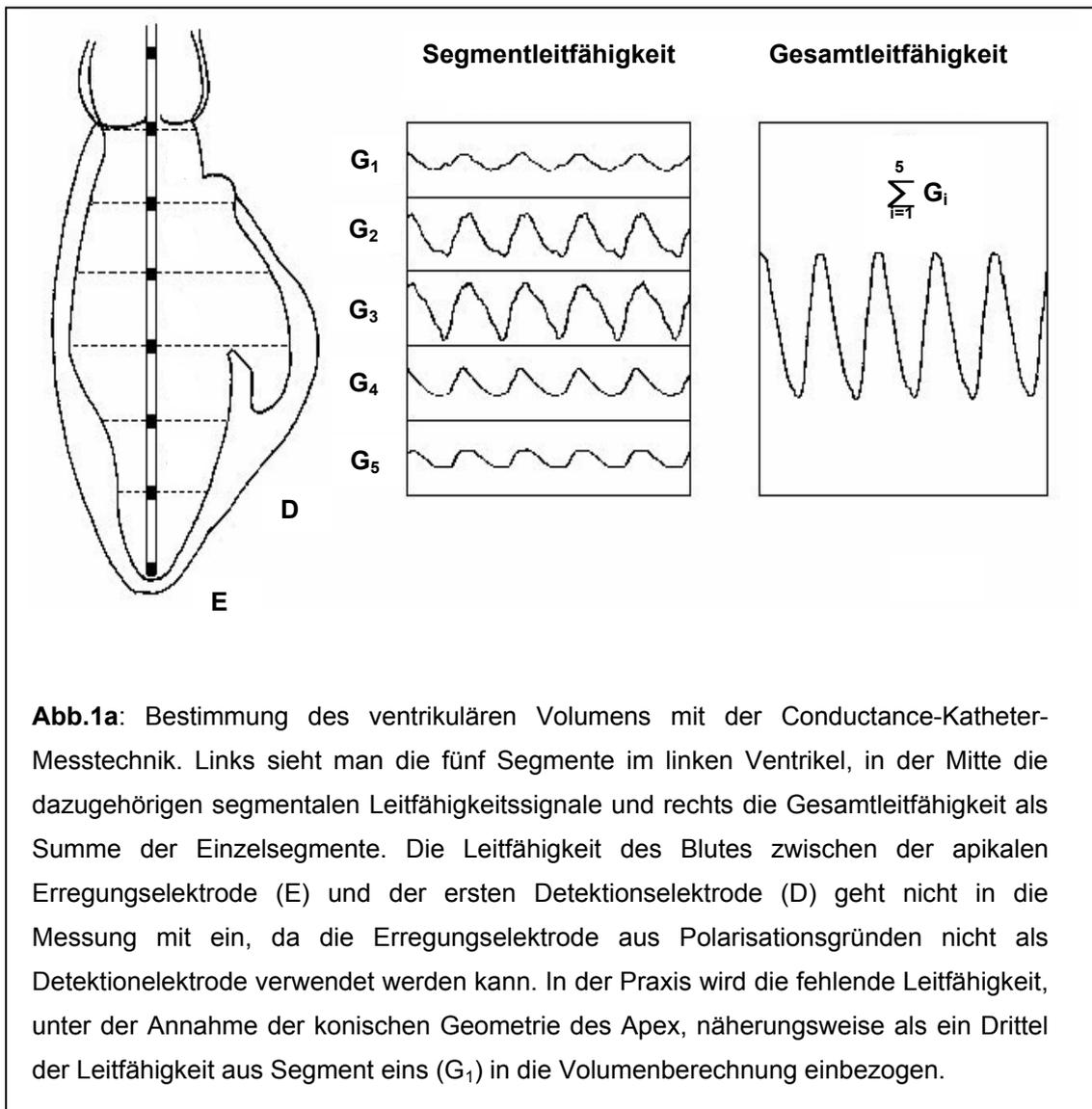
### 2.1. Messverfahren

Die endsystolische Elastanz ( $E_{es}$ ) ist eine Größe, die aus dem endsystolischen Druck-Volumen-Verhältnis (ESPVR) hergeleitet wird. Eingeführt wurde das Elastanz-Modell von Sagawa und Suga.<sup>6,7</sup> Sie machten an isolierten Hundeherzen die Beobachtung, dass die endsystolischen Druck-Volumen-Koordinaten sich im Falle einer akuten Vorlastsenkung auf einer Geraden bewegen und das linksventrikuläre Arbeitsdiagramm einer Linksverschiebung unterliegt. Dies zeigte sich auch, wenn die akute Vorlastsenkung bei unterschiedlicher hoher Ausgangsdehnung des linken Ventrikels erfolgte (**Abb.1**).  $E_{es}$  beschreibt in diesem Modell die Steigung der endsystolischen Regressionsgeraden, 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 [  $P(t)$  = momentaner intraventrikulärer Druck;  $V(t)$  = momentanes intraventrikuläres Volumen;  $V_0$  = Volumenabschnitt, wenn  $P(t) = 0$  ].  $E_{es}$  ist die Elastanz zum Zeitpunkt, an dem  $E(t)$  sein Maximum erreicht, d.h. wenn die aktive Kontraktion maximal ist.<sup>18</sup> Ein wesentlicher Vorteil dieses Parameters ist im Vergleich zu anderen Größen, wie der Ejektionsfraktion (EF) oder der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ), seine relative Vor- und Nachlastunabhängigkeit<sup>7,17,21</sup>, wobei EF und  $dP/dt_{max}$  eine höhere Sensitivität bei inotropen Änderungen als  $E_{es}$  haben.<sup>19</sup> Ein positiv inotroper Effekt, durch Dobutamin induziert, zeigt sich in einer Zunahme der  $E_{es}$ , also einer Linksverschiebung der ESPVR.<sup>20</sup> Das Gegenteil passiert bei abnehmender Inotropie, z.B. pharmakologisch ausgelöst durch einen  $\beta$ -Rezeptorblocker wie Esmolol (**Abb.1**).<sup>21</sup> Gleichfalls kann es durch eine Ischämie zu einer Rechtsverschiebung der ESPVR und somit zu einer Abnahme der  $E_{es}$  kommen.<sup>22,23</sup>



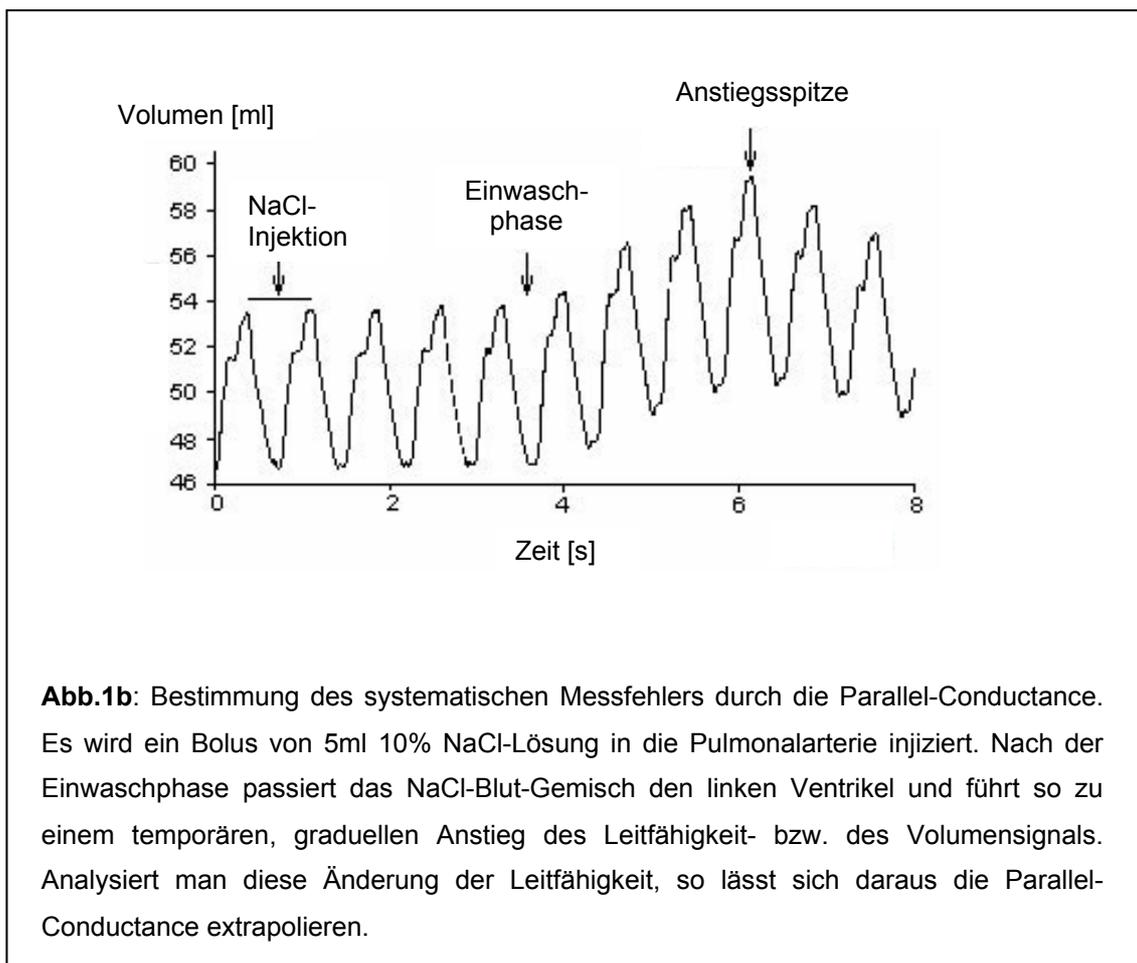
**Abb.1:** Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung unter verschiedenen Kontraktilitätsbedingungen.  $E_{es}$  repräsentiert die Steigung der Geraden, die sich aus der Regressionsanalyse der endsystolischen Druck-Volumen-Koordinaten unter akuter Vorlastsenkung errechnet. Man erkennt eine Zunahme der Steilheit unter positiv inotroper Stimulation mittels Dobutamin (Mitte) und einen Abfall unter negativ inotroper Stimulation mittels Esmolol (rechts) im Vergleich zum Ausgangswert (links).

Für die ventrikeldynamischen Untersuchungen wurde die Conductance-(Volumen-) Katherteknik angewendet.<sup>24,25,26</sup> Mit dieser Methode ist eine kontinuierliche Messung des linksventrikulären Volumens und des linksventrikulären Drucks möglich. Dabei 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 intraventrikulären Segmenten zu messen. Die totale zeitabhängige linksventrikuläre Leitfähigkeit  $G(t)$  wird als Summe der fünf Segmente berechnet (**Abb.1a**).



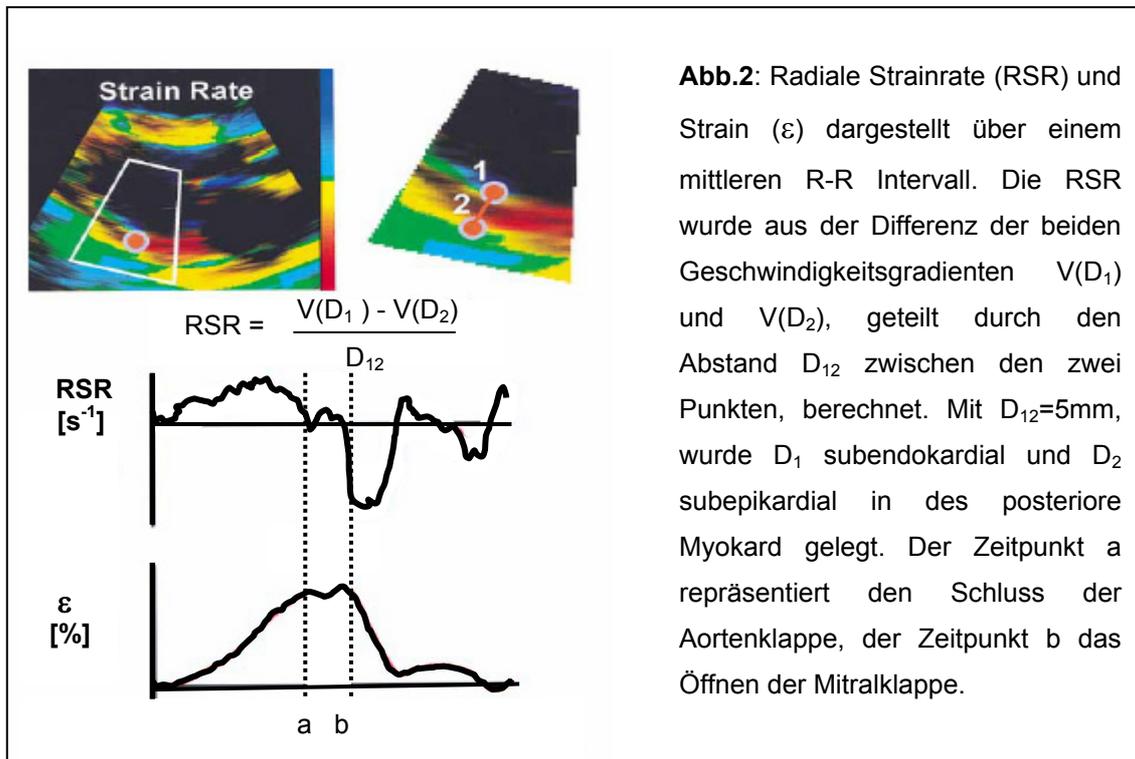
Das zeitabhängige Volumen  $V(t)$  wird nach folgender Gleichung ermittelt:  $V(t) = (1/\alpha) L^2/\sigma (G(t)-G_p)$ , in der  $\alpha$  ein dimensionsloser Proportionalitätsfaktor ist, der sich aus dem Quotienten  $V(t)/G(t)$  ergibt,  $L$  der Abstand zwischen den Elektroden ist, (bei dem im Versuch verwendeten Katheter 5mm),  $\sigma$  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. Damit wird berücksichtigt, dass es neben der Leitfähigkeit des linksventrikulären Blutvolumens noch andere leitfähige Strukturen gibt, die den Ventrikelhohlraum

umgeben, wie Myokard, rechtsventrikuläres Blut oder Lunge, und die die Volumenmessung systematisch verfälschen. Dieser methodische Fehler wird verhindert, indem man das Parallel-Conductance-Volumen  $V_p$  bestimmt und vom fehlerhaften Conductance-Volumen  $V_c$  subtrahiert:  $V(t) = V_c - V_p$ . Bei unserem Versuch wurde  $V_p$  durch Injektion hypertoner Kochsalzlösung (5ml, 10% NaCl-Lösung) bestimmt (**Abb.1b**).<sup>25,27</sup> Um ESPVR und daraus die  $E_{es}$  zu bestimmen, ist es notwendig die kardiale Vor- oder Nachlast zu verändern. Kass et al.<sup>19</sup> konnte in einem in situ Tiermodell zeigen, dass dies mit kurzen Vorlastsenkungen mittels Okklusion der V.cava inferior möglich ist, ohne dass durch ausgelöste kardiovaskuläre Reflexe die Ergebnisse signifikant verfälscht werden. In unserem Versuch wurde dieses Okklusionsmanöver mittels eines Fogarty-Ballonkatheters, der in der unteren Hohlvene platziert wurde, erreicht.



Zur Abschätzung der globalen und regionalen Kontraktion bedienen wir uns bewährter und neuer echokardiographischer Methoden. Um das Vorhandensein bzw. das Ausmaß einer regionalen Myokardischämie zu erkennen, ist die Echokardiographie heute das Verfahren der Wahl. Als Standardtechniken werden hierfür die 2D- und die M-Mode Echokardiographie eingesetzt. Dabei gibt es für die Beurteilung des Myokards bei beiden Verfahren Einschränkungen. Das Problem des 2D-Modes ist die untersucherabhängige Beurteilung der Wanddicke und Wandbewegung, die trotz festgelegter Bewertungslisten immer nur semiquantitativ sein kann.<sup>28</sup> Die Darstellung aller Myokardwände ist im M-Mode nur bedingt möglich, da es sich um ein eindimensionales Verfahren handelt und nur die senkrecht zu den Wänden verlaufenden Schallstrahlen hochzuverlässige Ergebnisse liefern.<sup>29</sup>

Eine neue, verbesserte Möglichkeit stellt die myokardiale Gewebedopplertechnik dar, mit der absolute Werte für eine regionale Wanddickenzunahme oder -abnahme sowie transmukardiale Geschwindigkeitsgradienten quantifiziert werden können.<sup>30,31</sup> Gemessen wird dabei die Phasenverschiebung des am Myokard reflektierten Ultraschallsignals gemäß dem Doppler-Effekt.<sup>32</sup> Mit dieser Methode ist es möglich, direkt echokardiographisch nicht nur relative Bewegungen, sondern auch Deformationen des myokardialen Gewebes während des Herzzykluses zu messen.<sup>33,34</sup> Diese zyklisch, elastische Verformung wird als Strain ( $\varepsilon$ ) bezeichnet und wurde erstmals von Mirsky und Parmley beschrieben.<sup>35</sup> Strain ist die prozentuale Änderung der myokardialen Wanddicke, ausgehend von einer definierten Vordehnung. Sie kann sowohl eine Verkürzung, negativer Strainwert, als auch eine Elongation, positiver Strainwert, anzeigen. Die Ableitung der Strain nach der Zeit ergibt die Strainrate (SR), die die Rate der Deformation in  $s^{-1}$  angibt (**Abb.2**). Dies entspricht der räumlichen Ableitung der doppler-echokardiographisch erfassten Geschwindigkeitsgradienten, d.h. die Strainrate ist gleich der Verkürzungsgeschwindigkeit pro Faserlänge.<sup>33</sup> In Versuchen konnte gezeigt werden, dass durch nichtinvasive Quantifizierung der Strainrate und Strain mittels Ultraschall normale regionale myokardiale Funktionen, aber auch durch Ischämie induzierte Dysfunktionen erfasst werden können.<sup>8,34</sup>



## 2.2. Versuchsgenehmigung

Gemäß des Tierschutzgesetzes über Versuche an lebenden Tieren wurde ein Antrag bei der Regierung von Unterfranken gestellt. Das Versuchsvorhaben wurde am 31.10.2000 unter dem Aktenzeichen 621–2531.01-59/00 genehmigt.

## 2.3. Durchführung der Untersuchung

### 2.3.1. Versuchstiere

In der Versuchsreihe wurden 11 Göttinger Minipigs ( $40 \pm 3$  kg) untersucht. Sie wurden in den Tierställen des Universitätsklinikums Würzburg gehalten und am Tag des Experiments in den Tier-OP der Chirurgischen Klinik gebracht. Um den

Stress für die Schweine zu reduzieren, wurden ihnen zur Prämedikation 600 - 800 mg Azaperon (Stresnil®) intramuskulär injiziert.

### **2.3.2. Narkose und Beatmung**

Für die Narkoseinduktion wurde ein intravenöser Zugang (22G Venflon TM Pro, Omeda, S) durch Punktion einer Ohrvene gelegt. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 250 - 500 mg Thiopental (Trapanal®). Nach endotrachealer Intubation (6,0-6,5mm Id, Lo-Contour™, Mallinckrodt, Bad Hennef, D) wurden die Tiere mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch (FiO<sub>2</sub> 0,3) maschinell beatmet (Servo 900, Siemens-Elema, Solna, S). Die maschinelle Beatmung wurde durch Pulsoximetrie und Messung des expiratorischen CO<sub>2</sub> -Partialdrucks (N 2500, Nellcor, Pleasanton, USA) kontinuierlich überwacht. Zur weiteren Kontrolle wurden regelmäßig Blutgasanalysen (AVL-995, AVL Instruments, Graz, A) durchgeführt. Die Narkose wurde über die Gesamtdauer der Untersuchung nach einem initialen Bolus mit Midazolam (Dormicum®) 0,2 mg/kg/KG und Piritramid (Dipidolor®) 2,6 mg/kg/KG im weiteren Verlauf mit 1 mg/kg/KG Piritramid (Dipidolor®) und 0,1 mg/ kg/KG Midazolam (Dormicum®) aufrechterhalten.

### **2.3.3. Präparation**

Nach Fixation in Rückenlage wurden die rechte A. carotis interna und beidseits die Aa. und Vv. femorales freipräpariert. Die Gefäße wurden mit Hilfe eines Elektrokauters (Erbatom-Multiplex-FN/U, Erbe Elektromedizin, Tübingen, D) und durch stumpfe Präparation vorsichtig freigelegt und auf einer Strecke von ca. 4cm vom umgebenden Bindegewebe befreit. In die linke V. femoralis wurde als venöser Zugang ein dreilumiger Shaldon-Katheter eingeführt, durch den bei Bedarf Narkotika, Notfallmedikamente und Volumenersatzmittel infundiert werden konnten. Des Weiteren wurde darüber der zentralvenöse Druck gemessen (Druckmonitor, Hellige Servomed®). Über die rechte V. femoralis wurde ein Ballon-Katheter (Fogarty Occlusion Catheter 10.0cc 8/14F) zur

intermittierenden Okklusion der V. cava inferior, in die linke A. femoralis ein mit Kochsalz gefüllter Polyethylenkatheter (Cavafix Certo 355, Braun, Melsungen, D) zur arteriellen Blutdruckmessung (Druckmonitor, Hellige Servomed®) eingebracht. Die rechte A. carotis interna und die rechte A. femoralis wurden für das Einführen des intrakoronaren bzw. intraventrikulären Katheters mit 8F Katheterschleusen (Fast-Cath™, Draig, Minnetonka, USA) vorbereitet. Nach Kanülierung wurde den Tieren 280 I.E./kgKG Heparin-Natrium intravenös appliziert, um eine Thrombenbildung an den Kathetern zu verhindern.

In die rechte A. carotis interna wurde der zuvor auf Null geeichte Druck-Volumen-Messkatheter (5F, Mikro-Tip Pressure/Volume Combination Catheter Transducer, Millar Instruments®, Houston, USA) eingeführt und retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die Lage wurde echokardiographisch kontrolliert. Der Pigtailkatheter, bestehend aus einem zwölfpoligen Conductance Katheter mit einem Mikromanometer-Endstück, wurde dabei entlang der Longitudinalachse platziert, um durch die Wandbewegung während des Herzzyklus bedingte Artefakte zu vermeiden.<sup>21</sup> Eine zusätzliche Kontrolle fand anhand der linksventrikulären Druck- und Volumensignale statt.

#### **2.3.4. Kontrollierte koronare Minderperfusion**

Das Verfahren der kontrollierten koronaren Minderperfusion bestand darin, eine Koronararterie mittels eines speziellen Perfusionskatheters (EUCA AP 3,5/ Eucatech, Bad Kissingen, D) selektiv zu blocken und über einen externen Blutkreislauf zu reperfundieren. Dafür wurde zunächst ein Angiographiekatheter (6F, Medtronic® AVE, Düsseldorf, D) über die zuvor gelegte Katheterschleuse in die rechte A. femoralis eingebracht und unter Röntgenkontrolle durch Anspülen mit Kontrastmittel in den Hauptstamm der linken Koronararterie vorgeschoben. Er diente als Führungskatheter, durch den nun der Perfusionskatheter weiter distal in der Koronararterie platziert werden konnte. Primär wurde versucht, den Katheter in den Ramus circumflexus (RCX) vorzuschieben. War dies nicht möglich, wurde er in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) gelegt. Der

sich an der Spitze des Perfusionskatheters befindende Ballon wurde mit 4 atü aufgeblasen und so der koronararterielle Blutstrom unterbunden. Gleichzeitig musste darauf geachtet werden, dass eine partielle Reperfusion über den Katheter möglich war. Dazu wurde über eine Rollerpumpe (Easyload II, Masterflex<sup>®</sup>, Gelsenkirchen, D) Blut aus der rechten A. femoralis durch ein zuvor mit Kochsalz-Heparin-Lösung gefülltes Kunststoffschlauchsystem kontrolliert in die Koronararterie gepumpt. Die Fördermenge und somit der Blutfluss ließen sich an der Rollerpumpe variieren und steuerten so das Ausmaß der koronaren Ischämie.<sup>8</sup> Um Luftblasen im Schlauchsystem zu vermeiden, wurde eine Luftfalle eingebaut. Des Weiteren wurde zur Prophylaxe von Koronarspasmen Glyceroltrinitrat (1mg/h) über einen Perfusor in das geschlossene System infundiert. Zur Vermeidung von Thromben im Schlauch- und Kathetersystem wurden die Göttinger Minipigs initial vor Anlage des Systems mit 280 I.E./kgKG Heparin-Natrium i.v. und im weiteren Verlauf 140 I.E./kgKG/h i.v. heparinisiert.

### **2.3.5. Datenaufnahme**

Zur Erfassung des externen EKG, des arteriellen Blutdrucks, sowie des linksventrikulären Drucks und Volumens wurde ein Hardware und Software Packet der Firma CD Leycom verwendet (Conduct 2000<sup>®</sup>, CD Leycom, Leyden, NL). Dieses erlaubt nicht nur die Online-Darstellung der für die Untersuchung relevanten Signale, sondern bietet auch die Möglichkeit, diese als Dateien abzuspeichern und als Messwerte zu analysieren.

Alle Analogsignale wurden mit einem BNC-Interface (Leycom Conduct Box<sup>®</sup>, CD Leycom, Leyden, NL) 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 wurden die Signale mit einem Personalcomputer (486, Tulp Vision Line<sup>®</sup>).

Die Herzfrequenz, aufgenommen über eine EKG-Standardableitung (Herzfrequenz Monitor, Hellige Servomed<sup>®</sup>) und der arterielle Blutdruck, erfasst durch ein Druckmesssystem (Combitrans Monitor-Set, Braun, Melsungen, D)

und aufgezeichnet auf einem Druckmonitor (Hellige Servomed<sup>®</sup>), wurden aus einer gemeinsamen Schnittstelle abgenommen und zur weiteren Verarbeitung der A/D Einheit zugeführt.

Der in den linken Ventrikel eingeführte Conductance-Katheter wurde zur Messung der Volumina mit einem speziellen Prozessorsystem (Sigma 5 DF<sup>®</sup>, CD Leycom, Leyden, NL) verbunden. In diesem wurde anhand der oben beschriebenen Messmethode die Blutleitfähigkeit in den einzelnen Segmenten bestimmt und daraus das linksventrikuläre Volumen berechnet. Die Datenaufnahme erfolgte während eines Okklusionsmanövers in der V. cava inferior, um aus der entstandenen Kurvenschar später die  $E_{es}$  zu kalkulieren.<sup>20</sup>

Die echokardiographischen Untersuchungen wurde transthorakal mit einem Vingmed System 5 (GE Vingmed Ultrasound<sup>®</sup>, Horten, N) Ultraschallgerät und einer 2,5 MHz Schallsonde durchgeführt. Dabei wurden die myokardialen Farbdopplergeschwindigkeiten im B-Mode mit einer Bildgeschwindigkeitsrate von 180 Bildern pro Sekunde erfasst. Die Aufzeichnung fand unter Apnoe im parasternalen Kurzachsenblick über drei aufeinanderfolgende Herzzyklen statt. Zur weiteren Offline-Verarbeitung wurden die Daten an eine PC Arbeitsstation transferiert.

## **2.4. Versuchsprotokoll**

### **2.4.1. Skizzierung**

Der Versuch wurde in zwei Abschnitten durchgeführt. Der erste Teil umfasste die Aufnahme der Messdaten bei koronarer Normoperfusion, der zweite bei partieller koronarer Ischämie. In beiden Teilen wurden, ausgehend von Basisbedingungen, Vor- und Nachlaständerungen, sowie positiv und negativ inotrope Stimulationen durchgeführt. Die Steigerung der Inotropie wurde mit Hilfe des Adrenozeptoragonisten Dobutamin, die negativ inotrope Wirkung mit dem  $\beta$ -Rezeptorantagonisten Esmolol und die Nachlasterhöhung mit Akrinor<sup>®</sup>, einem 5:1 Methylxanthingemisch aus Cafedrin zu Theodrenalin, vermittelt. Die Anhebung der Vorlast wurde mit einer Druckinfusion isotonischer

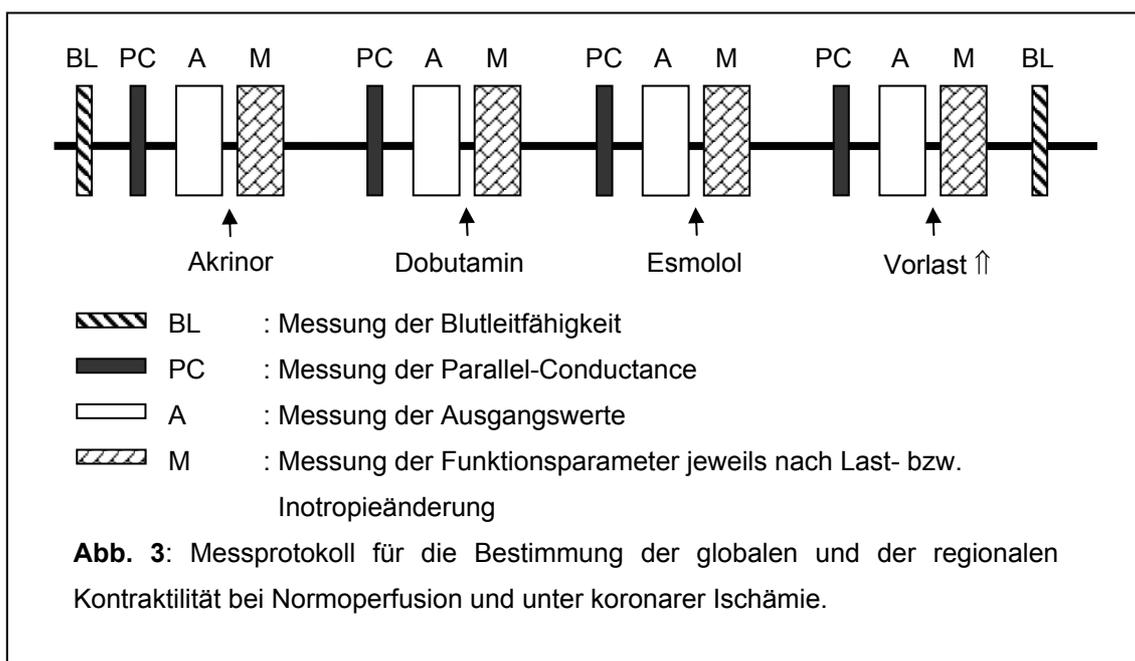
Kochsalzlösung erzielt. Die Aufzeichnungen der ESPVR erfolgten jeweils im Anschluss an ein V.cava-Okklusionsmanöver. Die echokardiographischen Daten wurden unmittelbar danach erfasst. Alle Aufzeichnungen erfolgten unter Apnoebedingungen in Endexpiration, um pulmonale Überlagerungs- und Bewegungsartefakte zu vermeiden.

### 2.4.2. Messungen

Für eine möglichst exakte linksventrikuläre Volumenmessung wurde die Blutleitfähigkeit  $\sigma$  jeweils zu Beginn und am Ende der beiden Versuchsabschnitte bestimmt (**Abb.3**). Hierfür wurde eine spezielle Messkurvette (Sigma 5 DF<sup>®</sup>, CD Leycom, Leyden, NL) mit 10ml Blut gefüllt, der Wert am Sigma 5 LCD-Display abgelesen und am Conductance-Katheter-Messeinschub eingestellt. Vor jeder Messung wurde die Parallel Conductance durch Injektion von 2x5ml 10%iger Kochsalzlösung ermittelt.<sup>25,39</sup> Als nächstes wurden nun die Ausgangswerte für alle Messparameter bestimmt und gespeichert. Dafür wurde durch Okklusion der V.cava inferior mittels Fogarty-Katheters die Vorlast gesenkt und unter Beobachtung des linksventrikulären Druck-Volumen-Diagramms die Daten so lange aufgezeichnet, bis kein weiterer Druck-, bzw. Volumenabfall registriert werden konnte. Die Okklusion wurde wieder aufgehoben und nach hämodynamischer Stabilisierung erneut ein Kontrolldurchlauf gestartet. Die Aufnahme der echokardiographischen Daten folgte und wurde ebenfalls einmal wiederholt. Diesem Vorgehen folgten alle weiteren Aufzeichnungen. Die Tiere bekamen initial 0,25ml Akrinor<sup>®</sup> (2,5mg Theodrenalin und 50mg Cafedrin) und nach Bedarf zusätzlich bis zu 2ml i.v. appliziert, bis der arterielle Blutdruckwert einen 20%igen Anstieg bezogen auf den Ausgangswert erreicht hatte. Nach Beendigung der Aufnahmen folgte eine 30minütige Wartezeit, die sich nach jeder pharmakologischen Intervention bis zum Erreichen der Ausgangswerte anschloss. Es folgte die Gabe von 10 $\mu$ g/kg/KG/min Dobutamin über eine Spritzenpumpe, bis ein Anstieg der Herzfrequenz um 20% ausgehend vom Ausgangswert erreicht war. Dann wurde die Dosierung auf 5 $\mu$ g/kg/Kg/min reduziert und mit den Messungen begonnen.

Eine weitere Messung fand nach Gabe von  $1,5 \pm 0,4 \text{ mg/kg/KG}$  Esmolol statt. Zur Anhebung der Vorlast wurden 500ml isotonische Kochsalzlösung infundiert und eine weitere Messsequenz aufgezeichnet.

Die komplette Messkaskade wurde nochmals durchlaufen, allerdings wurde zuvor, wie bereits beschrieben, eine kontrollierte Ischämie am Myokard der Minipigs erzeugt. Nach Anlage des koronaren Perfusionssystems wurde der Blutfluss in der jeweiligen Koronararterie beginnend bei 30ml/min in Schritten von 5ml/min gedrosselt, bis eine Wandbewegungsstörung echokardiographisch detektiert wurde. Für die Datenanalyse wurden am Ende des Versuchs 0,2ml Kontrastmittel (Optison<sup>®</sup>, Mallinckrodt, Bad Hennef, D) über den Perfusionskatheter appliziert, um die minderperfundierte Myokardregion für die echokardiographische Datenanalyse zu erkennen. Eine genaue Quantifizierung der Ischämie wurde durch Färbung mit Methylenblau in vivo, Auswiegen der gefärbten Myokardareale post mortem und anschliessendem Bezug auf das gesamte Myokardgewicht erreicht. Im einzelnen wurden am Ende der Messuntersuchungen über den Perfusionskatheter 10ml Methylenblau Vatis<sup>®</sup> (100mg Methythioniniumchlorid) injiziert, das Tier dann mit 10ml T61<sup>®</sup> (Embutramid, Mebezoniumjodid, Tetracainhydrochlorid) exzitationslos getötet, das Herz entnommen und dieses später im Labor aufgearbeitet.



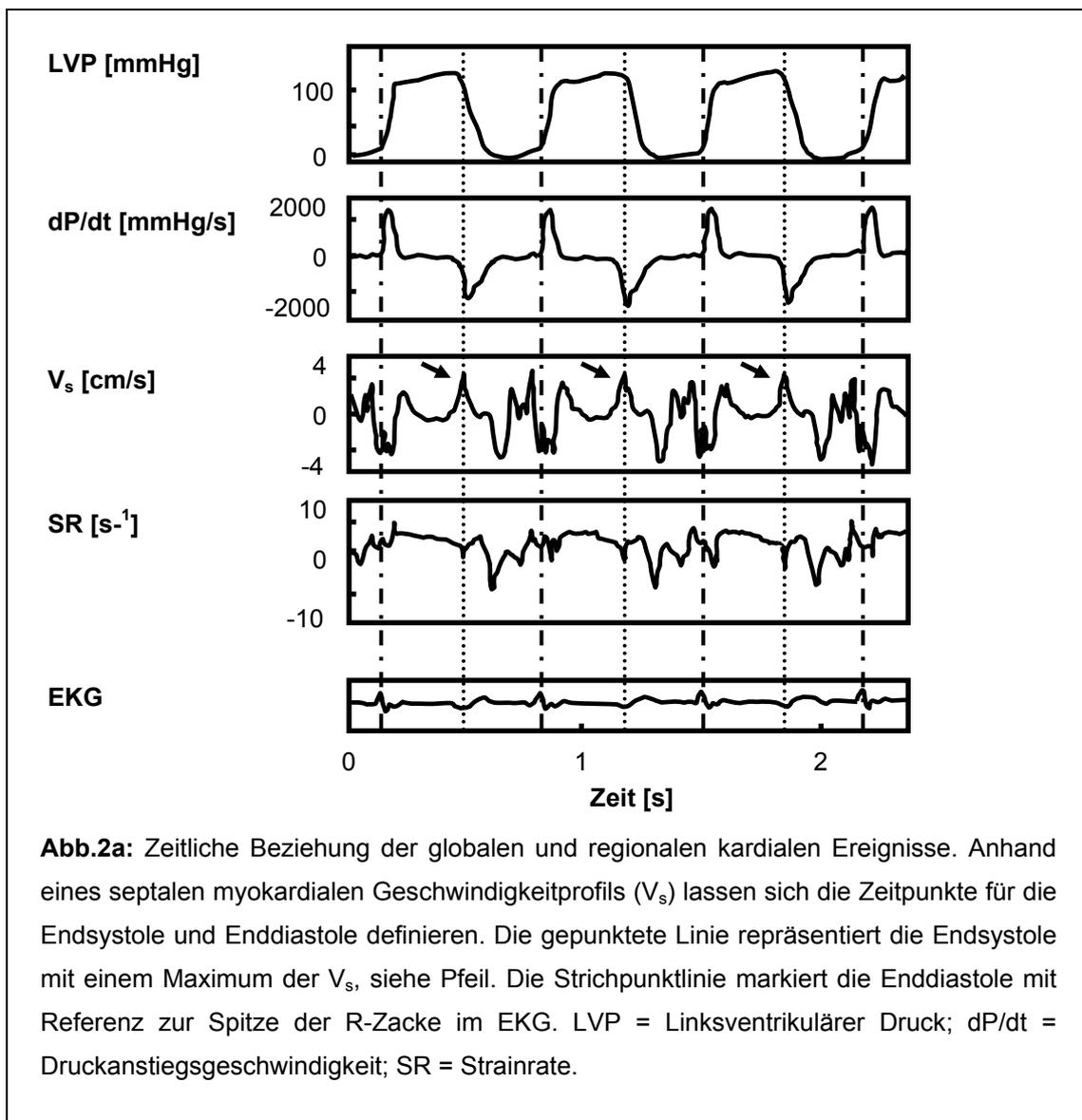
## 2.5. Versuchsauswertung

### 2.5.1. Datenanalyse

Die analog aufgenommenen hämodynamischen Daten wurden zur weiteren Analyse wie oben beschrieben digitalisiert. Zur Ermittlung der  $E_{es}$  wurden die Rohdaten mit Hilfe eines speziellen Analyseprogramms (circlab<sup>®</sup>, Version 6.6, Universität Leyden, NL) bearbeitet. Zunächst wurde  $V_p$  berechnet und von  $V_c$  subtrahiert, um das tatsächliche zeitabhängige Volumen  $V(t)$  zu bestimmen. 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  $E_{es}$  verwendet. Neben der  $E_{es}$  wurden der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Druck (LVESP, LVEDP) analysiert.

Die Gewebedopplerdaten wurden mit einer speziellen Software (TVI<sup>®</sup> 6.0, Vingmed, Horten, N) analysiert.<sup>8</sup> Damit die radiale Strainrate (RSR) sicher das minderperfundierte Areal erfasste, wurden die Messpunkte  $D_1$  und  $D_2$  operatorgesteuert in das mit Kontrastmittel angefärbte posteriore Myokard gelegt.  $D_1$  und  $D_2$  sind zwei Punkte, die entlang des Schallstrahls mit einem festen Abstand  $D_{12}$  definiert werden. In dieser Datenanalyse wurde  $D_{12} = 5\text{mm}$  gewählt, wobei darauf zu achten war, dass die Punkte auch enddiastolisch stets subendokardial ( $D_1$ ) bzw. subepikardial ( $D_2$ ) liegen. RSR wurde nach folgender Gleichung berechnet:  $RSR = (V(D_1) - V(D_2)) / D_{12}$ , wobei  $V(D_1)$  und  $V(D_2)$  die Geschwindigkeitsgradienten, gemessen in den Punkten  $D_1$  und  $D_2$ , sind (**Abb.2**). Ein aus dem Septum abgeleitetes myokardiales Geschwindigkeitsprofil wurde benutzt, um daraus die Zeitpunkte für die Enddiastole und die Endsystole zu bestimmen (**Abb.2a**). Mit der Enddiastole als Referenzpunkt wurde die RSR über drei konsekutive Herzzyklen gemittelt und mittels des Zeitintegrals die radiale Strain ( $\varepsilon_r$ ) berechnet.<sup>36</sup> Aus den gemittelten Geschwindigkeits-, RSR- und  $\varepsilon_r$ -Kurven ließen sich die maximale systolische Geschwindigkeit ( $V_{sys}$ ), die maximale systolische Strainrate ( $SR_{sys}$ ), die systolische Strain ( $\varepsilon_{sys}$ ) und die maximale Strain ( $\varepsilon_{max}$ ) gewinnen (**Abb.4**).<sup>37</sup> Um ein Maß für die postsystolische

Myokardverdickung ( $\epsilon_{ps}$ ) zu bekommen, wurde folgende Formel angewandt:  $\epsilon_{ps}$   
 $= \epsilon_{max} - \epsilon_{sys}$ .



### 2.5.2. Statistik

Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ( $M \pm SD$ ) präsentiert. Änderungen der Parameter wurden mit ANOVA und einem Duncan's post hoc Test auf Signifikanz geprüft ( $p < 0,05$ ). Für die Regressionsanalyse der regionalen und globalen Parameter wurde eine lineare Pearson Korrelation errechnet (Statistica 5.5, Statsoft®, Tulas, USA).

### 3. Ergebnisse

Die Untersuchung wurde gemäß des Protokolls an allen Versuchstieren (n=11) durchgeführt. Nahezu alle Daten einschließlich der echokardiographischen Messwerte konnten in die Auswertung einbezogen werden. Lediglich 2% der Dopplermessdaten wurden wegen Reflektionsartefakten oder eines zu schwachen Signals eliminiert.

Die Ischämierregion, die durch die Färbung mit Methylenblau verifiziert wurde, entsprach im Durchschnitt  $29\pm 2\%$  der LV Myokardmasse. In diesem Areal betrug die kontrollierte Perfusion  $0,36\pm 0,03$  ml/min/g Myokard.

#### 3.1 Hämodynamische Daten

In **Tabelle 1** sind die hämodynamischen Daten unter **a.** Normoperfusion und **b.** Ischämie aufgeführt. Vergleicht man die Ausgangswerte unter Normoperfusion mit denen unter Ischämie, zeigte lediglich der LVEDP einen signifikanten Unterschied, während die anderen hämodynamischen Parameter nahezu unverändert blieben. Dabei war der LVEDP-Ausgangswert unter koronarer Minderperfusion zirka doppelt so groß wie bei koronarer Normoperfusion. Nach der Applikation von Akrinor kam es unter Normoperfusion zu einem signifikanten Anstieg sowohl des mittleren arteriellen Drucks (MAP) als auch des LVESP und der  $E_{es}$ . Während der Dobutamininfusion stieg sowohl die Herzfrequenz (HF) als auch die  $E_{es}$  signifikant an, indessen die Esmololgabe einen signifikanten Anstieg des LVEDP und einen signifikanten Abfall der  $E_{es}$  induzierte. Zu einem signifikanten Anstieg der LVEDP kam es nach Vorlasterhöhung. Unter Ischämiebedingungen resultierte die Akrinor- und die Dobutamingabe in einem signifikanten Anstieg der  $E_{es}$  verglichen mit den Ausgangswerten. Ebenfalls bewirkte die Dobutamingabe einen signifikanten Anstieg der HF. Unter Esmolol sank im ischämischen Ventrikel der diastolische arterielle Druck (DAP), der mittlere arterielle Druck (MAP), der systolische arterielle Druck (SAP) und der LVESP signifikant ab. Der Anstieg der  $E_{es}$  war im

regionalischämischen Ventrikel unter Dobutamingabe signifikant geringer als im normoperfundierte Herzen.

**Tabelle 1a:** Hämodynamische Daten (M ± SD) unter Normoperfusion

n=11	HF	DAP	MAP	SAP	LVEDP	LVESP	E <sub>es</sub>
Ausgangswerte	64±2	85±2	105±2	137±3	11±1	107±6	8,0±0,7
Akrinor	66±6	96±3*	115±2*	115±4	11±1	126±6*	12,6±1,8*
Dobutamin	107±8*	90±3	113±2	163±3	12±2	123±10	20,5±2,0*
Esmolol	58±4	87±3	104±4	121±4	18±2*	90±9	4,5±0,3*
Vorlast ↑	66±5	90±3	108±3	131±3	24±2*	117±9	6,6±0,7

**Tabelle 1b:** Hämodynamische Daten (M ± SD) unter Ischämie

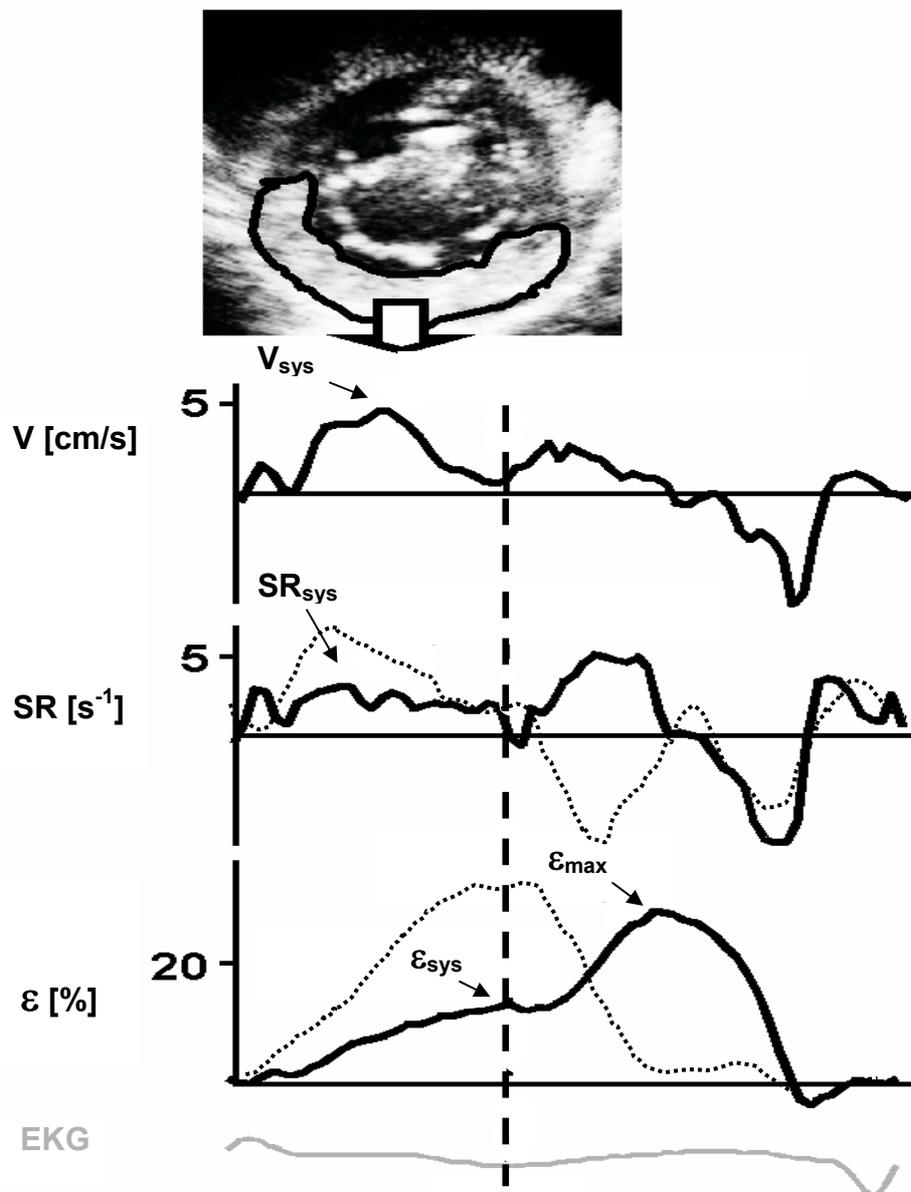
n=11	HF	DAP	MAP	SAP	LVEDP	LVESP	E <sub>es</sub>
Ausgangswerte	67±5	84±2	102±2	124±23	21±3#	113±7	7,1±0,7
Akrinor	69±5	89±2*	109±2*	139±2*	22±3#	116±5	12,1±1,4*
Dobutamin	105±8*	94±2	111±3	145±3*	18±2#	114±6	13,6±1,1*#
Esmolol	61±5	65±2*	78±2*	90±2*	19±3	79±8*	5,4±0,9
Vorlast ↑	71±6	70±2	87±2*	93±4*	21±4	91±7	5,7±1,0

HF = Herzfrequenz (Schläge/min); DAP = diastolischer arterieller Druck [mmHg]; MAP = mittlerer arterieller Druck [mmHg]; SAP = systolischer arterieller Druck [mmHg]; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]; LVESP = linksventrikulärer endsystolischer Druck [mmHg]; E<sub>es</sub> = endsystolische Elastanz [mmHg/ml]; Vorlast ↑ = Vorlasterhöhung durch Infusion isotonischer Kochsalzlösung.

\* p < 0.05 vs. Ausgangswert; # p < 0.05 Ischämie vs. Normoperfusion

### 3.2 Echokardiographische Daten

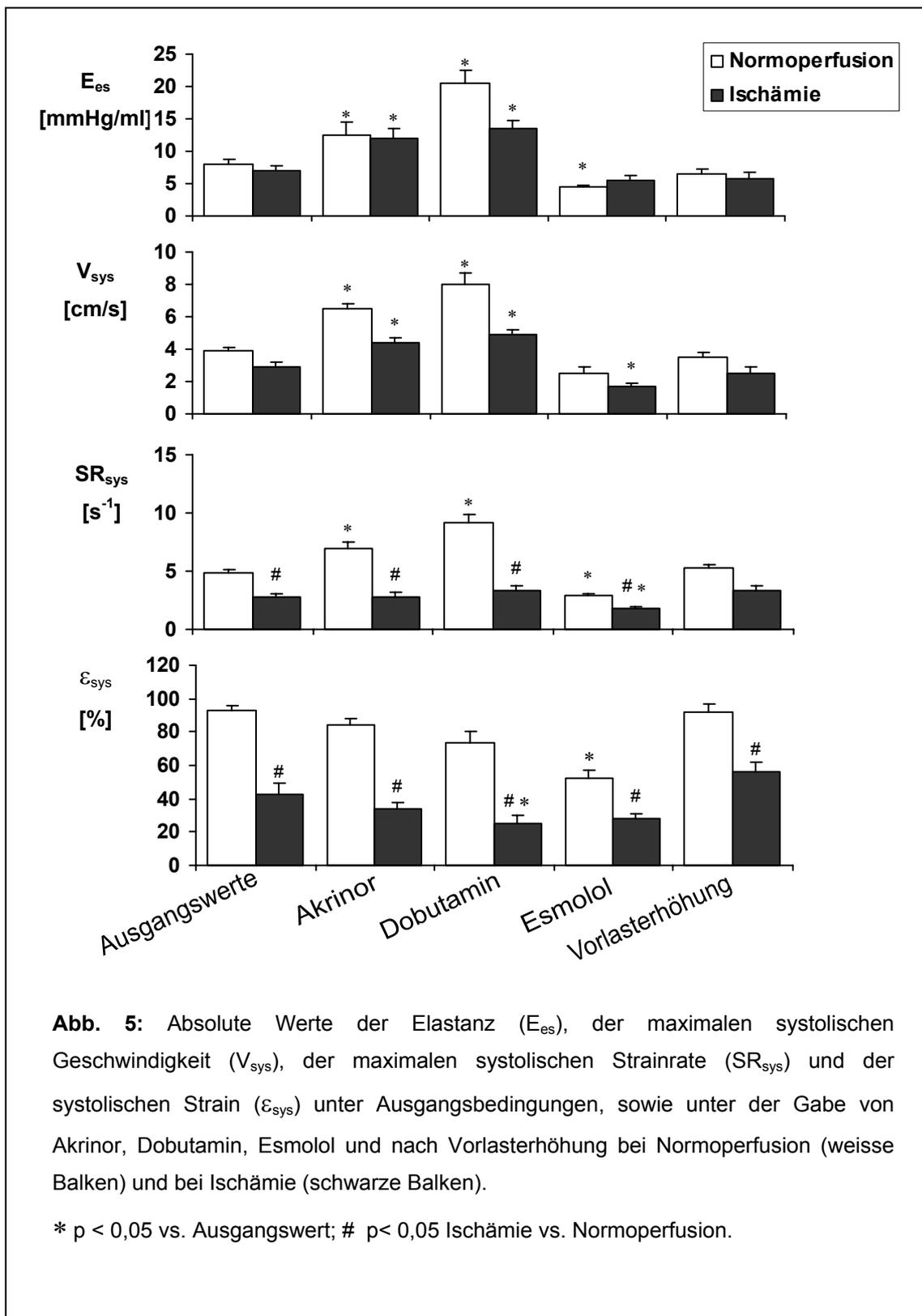
**Systolische Bewegung:** Die regionale myokardiale Bewegung während der Systole wurde mit  $V_{\text{sys}}$  gemessen. Im normal perfundierten Myokard lag der Wert für  $V_{\text{sys}}$  unter Ausgangsbedingungen in der Hinterwand bei  $3,9 \pm 0,2$  cm/s.  $V_{\text{sys}}$  stieg nach Akrinor signifikant auf einen Wert von  $6,5 \pm 0,3$  cm/s und während der Dobutamininfusion weiter auf  $8,0 \pm 0,7$  cm/s an. Aus der induzierten Ischämie in der Hinterwand resultierte eine signifikante Reduktion der  $V_{\text{sys}}$  auf einen Wert von  $2,9 \pm 0,3$  cm/s mit  $p < 0,05$  verglichen mit dem Ausgangswert unter koronarer Normoperfusion. Des Weiteren kam es unter Ischämie zu einem signifikanten Anstieg der  $V_{\text{sys}}$  nach Akrinor auf  $4,4 \pm 0,3$  cm/s und während Dobutamininfusion auf  $4,9 \pm 0,3$  cm/s und zu einem signifikanten Abfall nach Esmolol auf  $1,7 \pm 0,2$  cm/s (**Abb.4** und **Abb.5**).



**Abb.4:** Im oberen Teil der Abbildung sieht man einen 2-dimensionalen parasternalen Kurzachsenblick, in welchem sich die ischämische Region durch das Kontrastmittel darstellt (schwarze Linie). Darunter zeigen sich die in diesem Areal gemessenen, myokardialen Geschwindigkeits- ( $V$ ), Strainrate- ( $SR$ ) und Strainkurven ( $\epsilon$ ) während der Dobutamininfusion (durchgezogene Linie). Im Vergleich zu den Ausgangskurven der  $SR$  und der  $\epsilon$  (gepunktete Linie) fällt eine deutliche Reduktion der maximal systolischen Strainrate ( $SR_{sys}$ ) und systolischen Strain ( $\epsilon$ ) auf. Des Weiteren verdickt sich das posteriore ischämische Myokard postsystolisch weiter, wodurch es zu einer verspäteten Verdickungsspitze ( $\epsilon_{max}$ ) kommt.

**Rate der systolischen Deformation:** Die maximale Rate der systolischen Deformation wurde mit  $SR_{sys}$  gemessen. Im normal perfundierten Myokard war der Wert für  $SR_{sys}$  unter Ausgangsbedingungen in der Hinterwand bei  $4,8 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$ .  $SR_{sys}$  stieg nach Akrinor signifikant auf einen Wert von  $7,0 \pm 0,5 \text{ s}^{-1}$  und während der Dobutamininfusion weiter auf  $9,1 \pm 0,7 \text{ s}^{-1}$  an und sank nach Esmolol signifikant auf  $2,9 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$  ab. Aus der induzierten Ischämie in der Hinterwand resultierte eine hochsignifikante Reduktion der  $SR_{sys}$  auf einen Wert von  $2,8 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$  mit  $p < 0,001$  verglichen mit dem Ausgangswert unter koronarer Normoperfusion. Vergleicht man die Ausgangswerte des ischämischen Myokards mit den Werten nach Akrinor, Dobutamin und Vorlasterhöhung kam es zu keiner Änderung der  $SR_{sys}$ , aber es zeigte sich ein signifikanter Abfall nach Esmolol auf  $1,8 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$  (**Abb. 5**).

**Systolische Deformation:** Die Summe der systolischen Deformation wurde mit  $\epsilon_{sys}$  gemessen. Im normal perfundierten Myokard war der Wert für  $\epsilon_{sys}$  unter Ausgangsbedingungen in der Hinterwand bei  $93 \pm 3\%$ .  $\epsilon_{sys}$  sank nach Esmolol signifikant auf einen Wert von  $52 \pm 5\%$  ab. Aus der induzierten Ischämie in der Hinterwand resultierte eine hochsignifikante Reduktion der  $\epsilon_{sys}$  auf einen Wert von  $43 \pm 6\%$  mit  $p < 0,0001$  verglichen mit dem Ausgangswert unter koronarer Normoperfusion. Unter Ischämie fiel  $\epsilon_{sys}$  im Vergleich zum Ausgangswert nach Esmololgabe signifikant auf  $25 \pm 5\%$  ab (**Abb.5**).

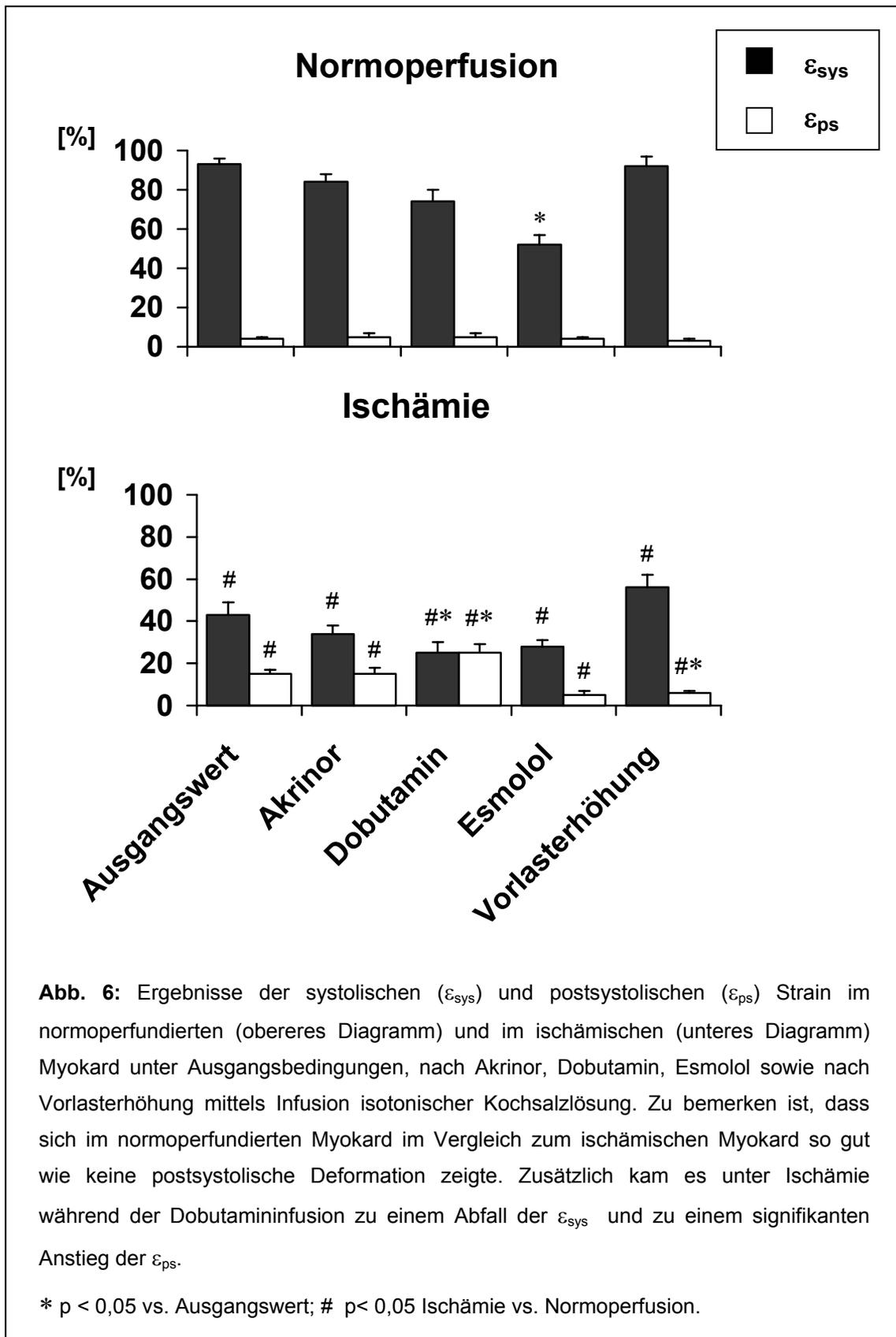


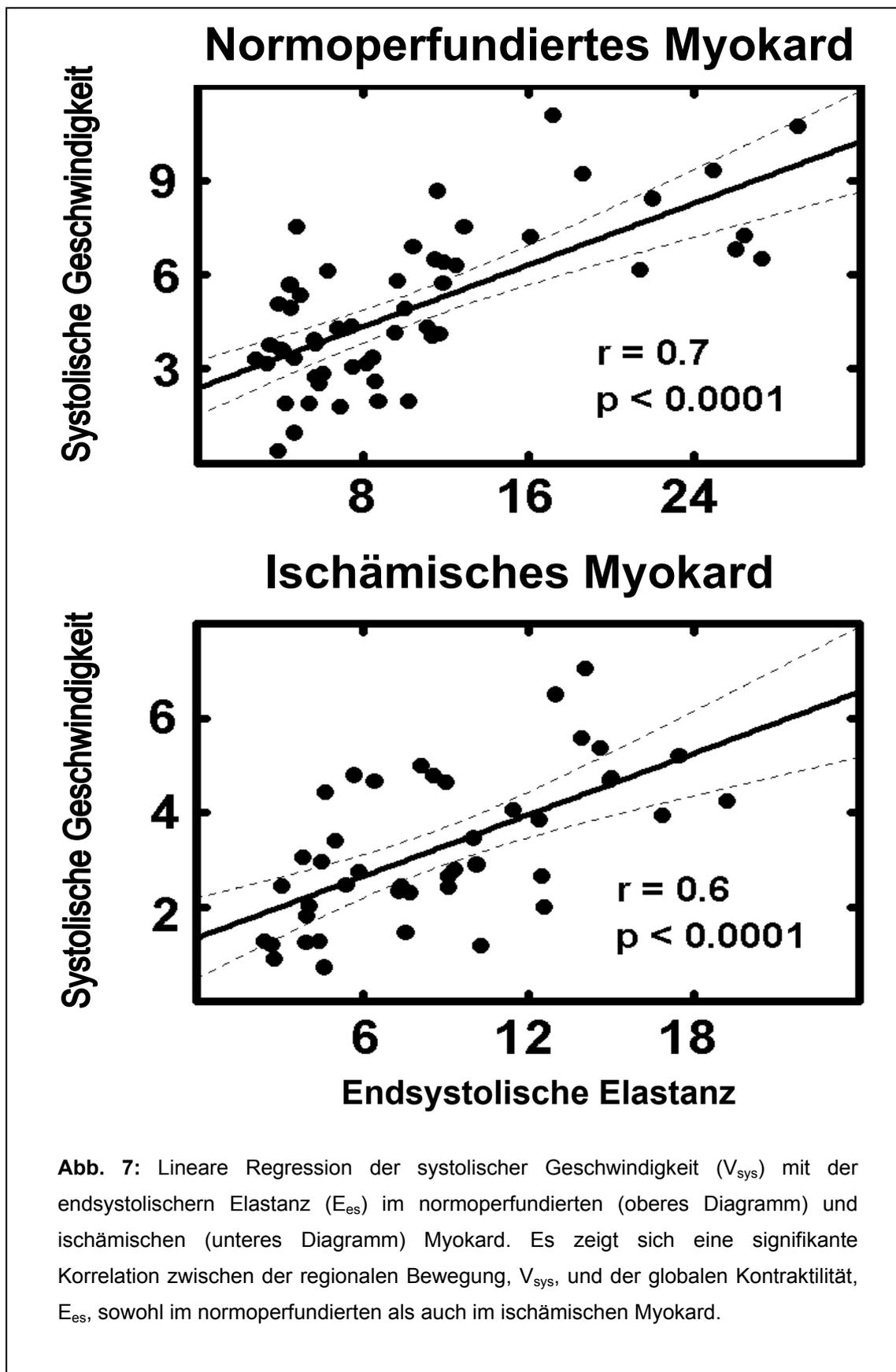
**Abb. 5:** Absolute Werte der Elastanz ( $E_{es}$ ), der maximalen systolischen Geschwindigkeit ( $V_{sys}$ ), der maximalen systolischen Strainrate ( $SR_{sys}$ ) und der systolischen Strain ( $\epsilon_{sys}$ ) unter Ausgangsbedingungen, sowie unter der Gabe von Akrinor, Dobutamin, Esmolol und nach Vorlasterhöhung bei Normoperfusion (weisse Balken) und bei Ischämie (schwarze Balken).

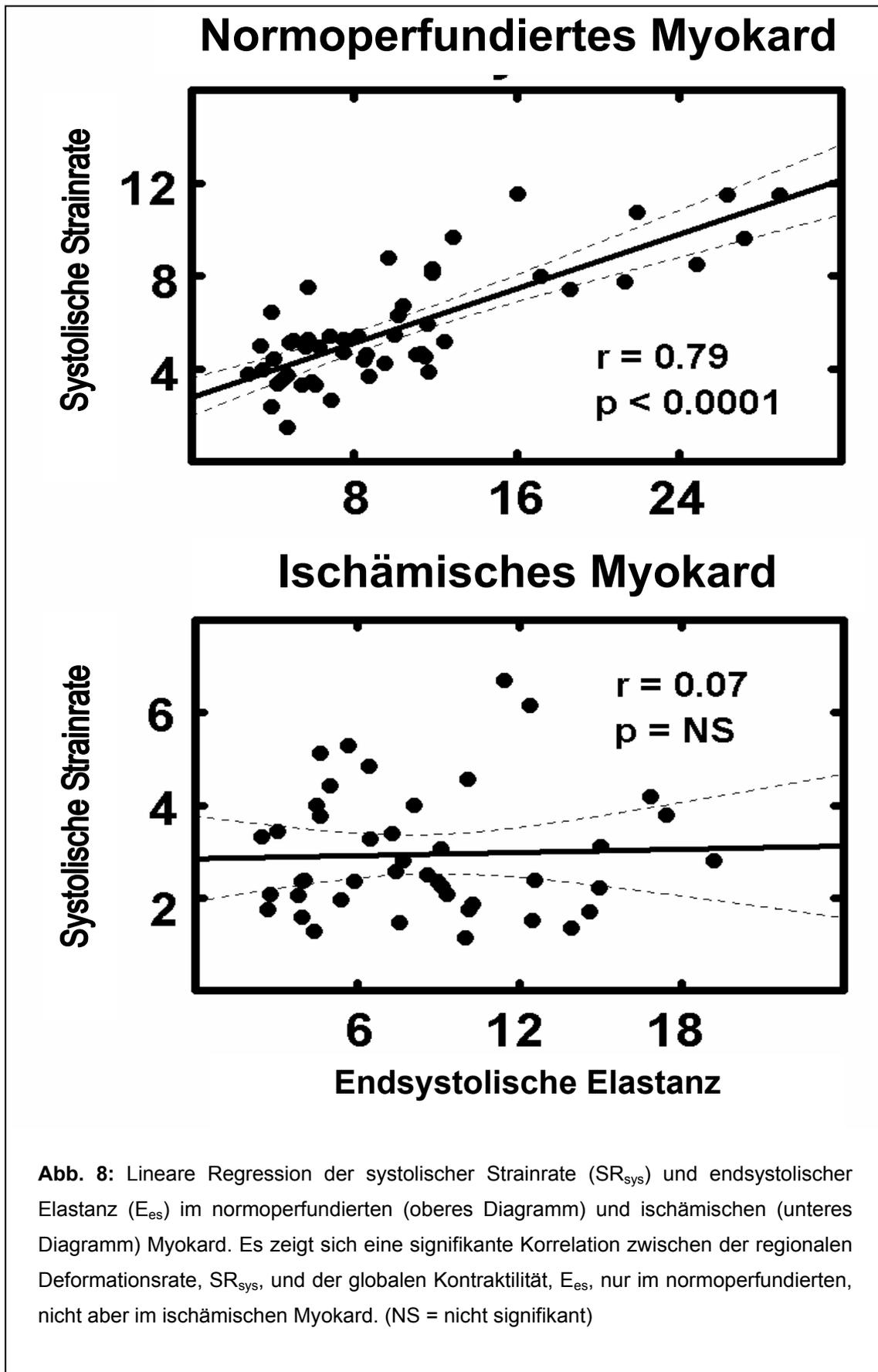
\*  $p < 0,05$  vs. Ausgangswert; #  $p < 0,05$  Ischämie vs. Normoperfusion.

**Postsystolische Deformation:** Die Summe der Myokardverdickung nach Aortenklappenschluss wurde mit  $\varepsilon_{ps}$  gemessen. Im normal perfundierten Myokard war  $\varepsilon_{ps}$  sowohl in der Ausgangslage ( $4\pm 1\%$ ) als auch unter den verschiedenen pharmakologischen Stimulationen kaum zu messen. Aus der induzierten Ischämie in der Hinterwand resultierte ein hochsignifikanter Anstieg der  $\varepsilon_{ps}$  auf einen Wert von  $15\pm 2\%$  ( $p < 0,0001$ ) verglichen mit dem Ausgangswert unter koronarer Normoperfusion. Im Vergleich zum ischämischen Ausgangswert war  $\varepsilon_{ps}$  während der Dobutamininfusion signifikant auf  $25\pm 4\%$  erhöht, nach Esmolol auf  $5\pm 1\%$  vermindert und nach Vorlasterrhöhung auf  $6\pm 1\%$  angestiegen (**Abb. 6**).

**Korrelation der myokardialen Geschwindigkeit und der Strainrate mit der Elastanz:**  $V_{sys}$  als ein regionaler Bewegungsparameter des posterioren Herzmuskels korrelierte signifikant mit der  $E_{es}$  als Parameter der globalen Kontraktilität sowohl im normoperfundierten ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,0001$ ) als auch im ischämischen Myokard (**Abb. 7**). Im Gegensatz dazu korrelierte  $SR_{sys}$  als regionaler Deformationsparameter mit der  $E_{es}$  nur im normoperfundierten ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ ), nicht aber im ischämischen Myokard ( $r = 0,07$ ;  $p < 0,65$ ) (**Abb. 8**).







## 4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorgestellten Studie deuten auf einen divergenten Einfluss der verschiedenen Last- und Kontraktilitätsbedingungen auf die regionale und globale linksventrikuläre Funktion sowohl unter Normoperfusion als auch unter Ischämie hin. So zeigten die doppler-echokardiographisch erfassten Geschwindigkeitsparameter und die Parameter der Deformationsrate die aktuelle myokardiale Kontraktilität im Sinne der Inotropieänderung im normoperfundierten Ventrikel korrekt an, wohingegen die inotrope Stimulation sich nicht durch eine prozentuale Änderung der systolischen Deformation widerspiegelte. Des Weiteren reflektierten auch im partiell ischämischen Myokard weder die regionalen Geschwindigkeitsparameter noch die globalen Funktionsparameter die Änderungen der Kontraktilität (unter Ruhebedingungen), wobei die abgeleiteten regionalen Deformationsparameter eine deutliche Einschränkung der linksventrikulären Funktion anzeigten. Darüber hinaus ließ sich aus den Deformationparametern nicht nur die Reduktion, sondern auch ein veränderter zeitlicher Ablauf der Kontraktion ablesen. Anhand dieser Resultate kann vermutet werden, dass eine verminderte Perfusion von 30% der linken Ventrikelmasse zwar eine signifikante Auswirkung auf die regionale Funktion der Myokardanteile hat, nicht aber notwendigerweise durch eine Reduktion der globalen Funktion (gemessen anhand der linksventrikulären Elastanz) wiedergespiegelt wird.

### 4.1 Regionale und globale Funktion

Im normal perfundierten Herzmuskel reflektierten beide Regionalparameter,  $V_{\text{sys}}$  und  $SR_{\text{sys}}$ , die myokardiale Kontraktilität. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen überein,<sup>18,37,38</sup> wohingegen  $\varepsilon_{\text{sys}}$ , als Parameter für die Summe der systolischen Deformation, der von beiden Größen, Herzfrequenz<sup>37</sup> und Schlagvolumen<sup>33,37</sup> beeinflusst wird, nicht den korrekten inotropen Zustand widerspiegelte, wie anhand der fehlenden Zunahme der  $\varepsilon_{\text{sys}}$

unter Dobutamin zu sehen war. Dies ist zum einen auf eine verkürzte Füllungszeit des Ventrikels und zum anderen auf einen durch Dobutamin induzierten Herzfrequenzanstieg zurückzuführen. Daraus kann gefolgert werden, dass ein Rückgang der systolischen Deformation während einer Inotropiestimulation nicht unbedingt eine Abnormalität der Kontraktion repräsentiert. Sie sollte deshalb auch mit Vorsicht für die Identifikation von stressinduzierten regionalen Ischämien interpretiert werden. Infolgedessen ist für die quantitative Evaluierung im normoperfundierte Myokard die maximale systolische Myokardbewegungsgeschwindigkeit ( $V_{\text{sys}}$ ) sowie die maximale systolische Myokarddeformationsrate ( $SR_{\text{sys}}$ ) und nicht nur die Summe der Deformation, welche vom menschlichen Auge beurteilt wird, von klinischem Wert, um ein genaues Maß der kontraktiven Funktionsänderung zu erhalten.

In unserem Versuch konnte bei einer 30%igen Minderperfusion der linksventrikulären Myokardmasse mit der  $E_{\text{es}}$  keine globale Kontraktilitätsänderung festgestellt werden. In früheren Studien wurden solche Änderungen der ESPVR und der  $E_{\text{es}}$  unter regionaler Ischämie sowohl an isolierten Herzen<sup>39</sup> wie auch an in vivo Tiermodellen<sup>23,40</sup> dagegen beschrieben. Allerdings wurde bei diesen Untersuchungen die Größe des minderperfundierte Areal bzw. die transmurale Ischämie nicht genauer verifiziert<sup>40</sup>, d.h. eine genaue quantitative Aussage über den Grad der Ischämie ist im Gegensatz zu unserer Studie nicht erfolgte. Des Weiteren wurden die veränderten Bedingungen der isolierten<sup>39</sup> bzw. der in situ Präparation am geöffneten Thorax<sup>40</sup> und die damit verbundene Beeinflussung der autonomen Reflexe wie auch der hämodynamische Effekte<sup>46</sup> nur bedingt in Betracht gezogen. In unserem Versuch lässt sich das Ausbleiben einer Änderung der  $E_{\text{es}}$  bei Ischämie unter Ruhebedingungen am ehesten durch eine Kompensation in den normoperfundierte Arealen erklären. Möglicherweise aufgrund einer intrakardialen Autoregulation des Herzmuskels wurde die globale Kontraktilität des zu 30% hypoperfundierte linken Ventrikels nicht signifikant gemindert. Im Gegensatz dazu waren die minderperfundierte Areale in der Kontraktion deutlich eingeschränkt, wie die regionalen Bewegungs- und Deformationsparameter im posterioren Myokard zeigen. Allerdings konnte auch

gezeigt werden, dass unter inotroper Stimulation mittels Dobutamin und Akrinor nur noch ein signifikant niedrigerer Elastanzwerte erreicht werden konnte als unter Ruhebedingungen.

## 4.2 Bewegung und Deformation

Die Ergebnisse zu den Messungen der regionalen myokardialen Funktion mittels  $V_{\text{sys}}$  und  $SR_{\text{sys}}$  und der globalen myokardialen Funktion mittels  $E_{\text{es}}$  passen zu den bekannten pharmakologischen Effekten von Dobutamin und Esmolol im normoperfundierte Myokard.<sup>21,37</sup> Im ischämischen Herz unter den Bedingungen der Vorlast- und Nachlast- sowie der Kontraktilitätsänderung verhielt sich der Bewegungsparameter  $V_{\text{sys}}$  analog zum globalen Kontraktilitätsparameter  $E_{\text{es}}$ , nicht aber der Deformationsparameter  $SR_{\text{sys}}$ . Gründe für diese Ergebnisse können sein, dass punktuelle Geschwindigkeitsmessungen im myokardialen Gewebe von Gesamtbewegungen des Herzens und von Bewegungen, ausgelöst durch die Kontraktionen direkt angrenzender Fasersegmente, beeinflusst werden.<sup>29,33</sup> So kann es bei positiv und negativ inotroper Stimulation in den nichtischämischen Arealen zu nachfolgenden Modifikationen der  $V_{\text{sys}}$  im ischämischen Herzmuskel kommen. Wir folgern daraus, dass für das normale Myokard die Bewegungsmessung ein suffizienter Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion sein kann. Bei Patienten mit ischämischen Myokard wäre es daher auch intraoperativ sinnvoll, für die Quantifizierung der kardialen Funktion die Eigenschaften der regionalen Deformation heranzuziehen, da diese zusätzliche Informationen beinhaltet.

## 4.3 Zeitlicher Ablauf der Kontraktion im ischämischen Myokard

In Anlehnung an frühere Studien<sup>8,41</sup>, wurde in unserem Versuch eine Myokardischämie in der Hinterwand durch eine kontrollierte Hypoperfusion in der Arteria circumflexa induziert. Erwartungsgemäß kam es hierunter zu einem

signifikanten Abfall der  $SR_{\text{sys}}$  und der  $\varepsilon_{\text{sys}}$  in deren Versorgungsgebiet. Zusätzlich zur Reduktion der absoluten systolischen Deformation änderte sich der komplette Zeitablauf der Deformation im ischämischen Myokard. Dementsprechend resultierte die Hypoperfusion in einer verzögerten und verminderten systolischen Verdickung im posterioren Myokard. Nach dem Aortenklappenschluss verdickte sich der ischämische Herzmuskel inmitten der isovolumetrischen Relaxationsphase weiter, gefolgt von einer zeitlich verzögerten Verdickungsspitze. Diese mit der Ischämie verbundene postsystolische Verdickung ist seit Jahren bekannt<sup>42</sup> und in experimentellen echokardiographischen Studien<sup>8,41,43</sup> wie in klinischen Untersuchungen<sup>44</sup> belegt. In unserer Untersuchung führte die Dobutamininfusion im ischämischen Myokardareal zu einer signifikanten Abnahme der systolischen Verdickung, verglichen mit dem Ausgangswert unter Ischämie. Im Gegensatz dazu nahm die postsystolische Verdickung signifikant zu und erreichte so den Wert der systolischen Wanddickenzunahme. Die postsystolische Verdickung ist allerdings eine mechanisch uneffektive Herzarbeit, da sie erst nach Schluss der Aortenklappe einsetzt. Zusätzlich können menschliche Individuen eine Bewegung nur zuverlässig in einer zeitlichen Auflösung von mehr als 89 Millisekunden erkennen,<sup>45</sup> aus diesem Grund ist es nicht möglich rein visuell zwischen systolischer und postsystolischer Verdickung zu unterscheiden. Diese Tatsache betont sowohl die Wichtigkeit der exakten zeitlichen Abstimmung, als auch den Vergleich zwischen regionalen und globalen kardialen Ereignissen, wenn es um die Analyse regionaler Funktionen in einem ischämischen Myokard geht.

Eine weitere interessante Beobachtung im ischämischen Myokard ist, dass unter der Bedingung der Vorlasterrhöhung mittels isotonischer Kochsalzlösung tendenziell die systolische Wandverdickung anstieg und die postsystolische Wandverdickung sank. Ob die daraus resultierende Verbesserung der Kontraktion in einem ischämischen Ventrikel von klinischer Relevanz ist, müsste in weiteren Studien noch genauer untersucht werden.

#### 4.4 Limitationen

Unsere Ergebnisse müssen unter dem Aspekt der folgenden Limitationen kritisch bewertet werden. So erfassten wir die myokardiale Geschwindigkeit, die Strainrate und die Strain zum Beispiel nur in der radialen und nicht in der longitudinalen Richtung, weil sich bei geschlossenem Thorax in unserem Modell nur der parasternale Kurzachsenblick einstellen ließ. Eine andere Limitation ist darauf zurückzuführen, dass alle Doppler-Messungen winkelabhängig sind und deshalb mit Unterschätzungen der Geschwindigkeit einhergehen können. Dieses Problem wurde in unserer Studie durch sorgfältiges Ausrichten des Ultraschallstrahls entlang der radialen Kontraktion der Hinterwand minimiert.<sup>41</sup> Für die experimentelle Bestimmung der Kontraktilität wird häufig die Sonomikrometrie verwendet, ein Verfahren, bei dem Ultraschallkristalle direkt subendo- bzw. subepikardial implantiert werden, um die Faserlängenänderung zu messen. In der vorliegenden Untersuchung verwendeten wir dagegen die Dopplerechokardiographie, die als nichtinvasive Methode keine Eröffnung des Thoraxes und des Perikardiums erforderte und deren Einfluß auf die systolischen und diastolischen Deformationsindices vermied.<sup>46,47</sup>

#### 4.5 Klinische Implikationen

Die vorgestellte Studie hat gezeigt, dass ischämiebedingte Wandbewegungsstörungen mit neuen echokardiographischen Methoden quantifiziert werden können. Die Messung von regionalen Deformationsparametern eröffnet somit ein weiteres Fenster zur intraoperativen Quantifizierung myokardialer Ischämien. Ob dieses Messverfahren künftig mittels transösophagealer Echokardiographie in der anästhesiologischen Überwachung eingesetzt werden wird, hängt von den Weiterentwicklungen auf diesem Gebiet und Validierungsstudien ab.

Die frühe Erkennung und genaue Charakterisierung der regionalen Kontraktionsstörung sowie das exakte Verständnis der zur Behandlung eingesetzten Pharmaka können das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion

---

möglicherweise limitieren. Unter dieser Vorstellung ist die systolische Strainrate  $SR_{sys}$  auch für die Anästhesiologie ein interessanter Parameter zur intraoperativen Ischämiedetektion, da Sie die regionale Kontraktilität unabhängig von Laständerungen und inotroper Stimulation reflektiert. Eine Implementierung dieses myokardialen Funktionsparameters insbesondere in die transösophageale Echokardiographie ist aus dieser Sicht wünschenswert.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden in einem Tiermodell globale und regionale Kontraktilitätsparameter unter Inotropieänderungen im normoperfundierten wie auch im ischämischen Myokard untersucht. Die regionale Funktion wurde doppler-echokardiographisch mit kürzlich vorgestellten Geschwindigkeits- ( $V_{\text{sys}}$ ) und Deformationsparametern ( $SR_{\text{sys}}$ ,  $\epsilon_{\text{sys}}$ ) erfasst, während die globale Funktion mit der Elastanz ( $E_{\text{es}}$ ) beschrieben wurde, eine Größe, die aus der linksventrikulären endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung hergeleitet wird. Im normoperfundierten Myokard spiegelten sowohl die  $E_{\text{es}}$  als auch die  $V_{\text{sys}}$  und  $SR_{\text{sys}}$  die myokardiale Kontraktilität wider und änderten sich entsprechend der im Protokoll vorgegebenen pharmakologischen Interventionen. Die reine Deformation,  $\epsilon_{\text{sys}}$ , hingegen reflektierte diese nur mit Einschränkungen. Im Gegensatz dazu zeigte im ischämischen Myokard die  $E_{\text{es}}$  keine Änderung der Kontraktilität an, und nur die Kombination der Deformationsparameter  $SR_{\text{sys}}$ ,  $\epsilon_{\text{sys}}$  und  $\epsilon_{\text{ps}}$  lieferte eine komplementäre Information über die regionale Herzleistung. In dieser Konstellation wiesen diese Parameter eine hohe Empfindlichkeit in der Erkennung von akuten Myokardischämien sowohl unter veränderten Last- als auch Kontraktilitätsbedingungen auf. Daraus folgern wir, dass die echokardiographische Ermittlung der Strainrate und Strain das Potential besitzt, nicht nur ischämiebedingte Änderungen, sondern auch pharmakologische Alterationen der myokardialen Kontraktilität anzuzeigen.

---

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Baumert JH, Buhre. Der kardiale Risikopatient in der Anästhesie. Anaesthesist 2001; 50:649-60
- 2 Böttiger BW, Martin E. Prävention perioperativer Myokardischämien - ein Update. Anaesthesist 2000; 49:174-86
- 3 Roewer N, Greim CA. Perioperative applications of transesophageal echocardiography. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1994; 29:458-74
- 4 Bergquist BD, Bellows WH, Leung JM. Transesophageal echocardiography in myocardial revascularization: II. Influence on intraoperative decision making. Anesth Analg 1996; 82:1139-45
- 5 Gorcsan J, Romand JA, Mandarino WA, Deneault LG, Pinsky MR. Assessment of left ventricular performance by on-line pressure-area relations using echocardiographic automated border detection. J Am Coll Cardiol 1994; 23:242-52
- 6 Suga H, Sagawa K, Shoukas A. Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. Circulation Res 1973; 32:314-22
- 7 Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM. End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility. Am J Cardiol 1977; 40:748-53
- 8 Jamal F, Strotmann J, Weidemann F, et al. Noninvasive quantification of the contractile reserve of stunned myocardium by ultrasonic strain rate and strain. Circulation 2001; 104:1059-65

- 
- <sup>9</sup> Buda AJ, Zotz RJ, Gallagher KP. The effect of inotropic stimulation on normal and ischemic myocardium after coronary occlusion. *Circulation* 1987; 76:163-72
- <sup>10</sup> Krams R, Duncker DJ, McFalls EO, Hogendoorn A, Verdouw PD. Dobutamine restores the reduced efficiency of energy transfer from total mechanical work to external mechanical work in stunned porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 1993; 27:740-7
- <sup>11</sup> Seki K, Katayama K, Sakai H, Yonezawa T, Kunichika H, Saeki Y, Hiro T, Matsuzaki M. Effect of dobutamine on ventriculoarterial coupling in acute regional myocardial ischemia in dogs. *Am J Physiol* 1996; 270:H1279-86
- <sup>12</sup> Arnold JMO, Braunwald E, Sandor T, Kloner RA. Inotropic stimulation of reperfused myocardium: effects on infarct size and myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 1987; 59:84-94
- <sup>13</sup> Klein HH, Pich S, Lindert-Heimberg S, Niedmann P, Nebendahl K. Effect of epinephrine treatment during late ischemia and early reperfusion on regional myocardial function and infarct size in partially infarcted reperfused porcine hearts. *Am Heart J* 1994; 127:317-23
- <sup>14</sup> Senior R, Kenny A, Nihoyannopoulos P. Stress echocardiography for assessing myocardial ischaemia and viable myocardium. *Heart* 1997; 78:12-18
- <sup>15</sup> Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, Kulbertus HE. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58:1167-72
- <sup>16</sup> Sawada SG, Segar DS, Brown SE, Howard NB, Ryan T, Armstrong WF,

- 
- Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography for evaluation of coronary disease. *Circulation* 1991; 83:1605-14
- 17 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* 1991; 2:278A
- 18 Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* 1981;63:1223-27
- 19 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* 1987; 76:1422-36
- 20 Kass DA, Yamazaki T, Burkoff D, Maughan WL, Sagawa K. Determination of left ventricular end-systolic pressure-volume relationships by the conductance (volume) catheter technique. *Circulation* 1986; 3:586-95
- 21 Gorcsan J, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue doppler echocardiography. *Circulation* 1997; 95:2423-33
- 22 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* 1990; 81:447-60
- 23 Kass DA, Marino P, Maughan WL, Sagawa K. Determinants of end-systolic pressure-volume relations during acute regional ischemia in

- 
- situ. *Circulation* 1989; 80:1783-94
- 24 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* 1981; 15:328-34
- 25 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* 1984; 70:812-23
- 26 Burkhoff D, van der Velde E, Kass D, Baan J, Maughan WL, Sagawa K. Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts. *Circulation* 1985; 72:440-7
- 27 Kass DA, Midei M, Graves W, Brinker JA, Maughan WL. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988; 15:192-202
- 28 Strotmann J, Hatle I, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging in the assessment of normal and ischemic myocardial function – past, present and future. *Int J Cardiovasc Imag* 2001; 17:89-98
- 29 Pandian N, Wang SS, Salem D, Funai J. Ischemic myocardial disease. In: Sutton MSJ; Oldershaw P (eds). *Textbook of adult and pediatric echocardiography and Doppler*. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1989: 313-37
- 30 Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y,

- 
- Sano A, Hirama M. New method of evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:717-24
- 31 Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hirama M, Yamagishi M. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:217-23
- 32 McDicken WN, Sutherland GR, Moran CN, et al. Colour doppler imaging of the myocardium. *Ultrasound Med & Biol* 1992; 18:651-54
- 33 Heimdal A, Stoylen A, Torp H, et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:1013-19
- 34 Urheim S, Edvardsen T, Torp H. Myocardial strain by doppler echocardiography – validation of a new method to quantify regional myocardial funktion. *Circulation* 2000; 102:1158-64
- 35 Mirky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973 ;33:233-43
- 36 Dhooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiography* 2000; 1:154-70
- 37 Weidemann F, Jamal F, Sutherland G, Claus P, Kowalski M, Hatle L, De Scheerder I, Bijmens B, Rademakers F. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiology* 2002; 2:H792-9
- 38 Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A,

- 
- Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002; 105:99-105
- 39 Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Effect of regional ischemia on the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship of isolated canine hearts. *Circ Res* 1983; 52:170-78
- 40 Little WC, O'Rourke RA: Effect of regional ischemia on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in chronically instrumented dogs. *J Am Coll Cardiol* 1985 ;5:297-302
- 41 Jamal, F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'hooge J. Quantitation of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed-chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;4:874-884
- 42 Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 57:23C-30C
- 43 Leone BJ, Norris RM, Safwat A, et al. Effects of progressive myocardial ischaemia on systolic function, diastolic dysfunction, and load dependent relaxation. *Cardiovasc Res* 1992; 26:422-29
- 44 Barletta G, Del Bene R, Lo Sapio P, et al. Post-ejection thickening as a marker of viable myocardium. An echocardiographic study in patients with chronic coronary artery disease. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:313-24
- 45 Kvitting JP, Wigstrom L, Strotmann JM, Sutherland GR. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computer-simulated regional delay in myocardial motion:

---

clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:698-705

<sup>46</sup> Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, et al. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1998; 97:1970-77

<sup>47</sup> Hunter S, Smith GH, Angelini GD. Adverse hemodynamic effects of pericardial closure soon after open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:425-29

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. C.-A. Greim für die Überlassung des Promotionsthemas, sowie für die Durchsicht des Manuskripts, die zahlreichen Anregungen und die konstante Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. J. Broscheit für die Anleitung und Betreuung während der experimentellen Phase der Arbeit, für die fruchtbaren Diskussionen und die Hilfestellungen bei schwierigen Sachverhalten.

Danken möchte ich ebenso Herrn Privatdozent Dr. med. J. Strotmann für die kritischen und wertvollen Hinweise und Vorschläge.

# Curriculum vitae

## Persönliche Daten

Name:	Holger Karle
Geburtsort:	Künzelsau
Geburtsdatum:	28.12.1972
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

## Schulische Ausbildung und erste berufliche Ausbildung

1979 – 1983	Grundschule in Kupferzell
1983 – 1989	Realschule in Künzelsau, Abschluss: Mittlere Reife
1989 – 1992	Ausbildung zum Industrieelektroniker bei der Fa. Optima in Schwäbisch Hall
1992 – 1993	Berufskolleg in Künzelsau Abschluss: Fachhochschulreife
1993 – 1995	Technische Oberschule in Stuttgart Abschluss: fachgebundene Hochschulreife
1995 – 1996	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Abt. Rettungsdienst in Schwäbisch Hall

## Hochschulausbildung

10/1996 – 03/1998	Studium der Physik an der Universität Würzburg
04/1997 – 09/1997	Lateinkurs an der Universität Würzburg Abschluss: Großes Latinum zum Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

04/1998	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Würzburg
03/2000	Physikum
03/2001	Erstes Staatsexamen
03/2003	Zweites Staatsexamen
04/2004	Drittes Staatsexamen

### **Praktische Tätigkeiten und außeruniversitäre Aktivitäten**

08/1997-04/2004	Rettungsassistentenausbildung und Tätigkeit beim Malteser Hilfsdienst in Würzburg
08/2000	Famulatur im Juliusospital in Würzburg, Abteilung Unfallchirurgie
08/2001	Famulatur in der Universitätsklinik Luitpoldkrankenhaus, Abteilung Anästhesie
09/2001	Famulatur in der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe
03/2002	Famulatur an der University of Cape Town, South Africa, Faculty of Health Sciences, Trauma Unit
04/2003-08/2003	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg
08/2003-12/2003	2. Tertial des Praktischen Jahres in der chirurgischen Abteilung des Juliusospitals in Würzburg
12/2003-03/2004	3. Tertial des Praktischen Jahres in der inneren Abteilung der Missionsärztlichen Klinik Würzburg

## Promotion

04/2001-05/2004

Doktorarbeit in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg. Vergleich regionaler und globaler Kontraktilitätsparameter unter den Bedingungen der Inotropieänderung im normoperfundierten und ischämischen Myokard

## Berufliche Tätigkeit

seit 15.05.04

Arzt im Praktikum in der Sana Herzchirurgischen Klinik Stuttgart.

Würzburg, 01.06.2004

