

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath,

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

MYOKARDIALE DYSFUNKTION

AM REANIMATIONSMODELL BEI VORERKRANKTEN TIEREN: AUSWIRKUNG VON MILDER HYPOTHERMIE UND SEVOFLURAN

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MORITZ MARACKE

aus Kiel

Kiel 2014

Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. med. P. Meybohm

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. M. Rosenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.07.2014

gez.: (Prüfer)

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Postreanimationssyndrom	2
1.1.1	Ischämische Hirnschädigung	2
1.1.2	Systemischer Entzündungsprozess	3
1.1.3	Myokardiale Dysfunktion	3
1.2	Klinische Messmethoden zur Beurteilung der kardialen Dysfunktion	6
1.3	Therapiestrategien in der Postreanimationsphase	6
1.3.1	Milde Hypothermie	6
1.3.2	Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran	8
1.4	Zielsetzung	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Versuchstiere	11
2.2	Prämedikation und Narkose	11
2.3	Monitoring	12
2.3.1	Das PiCCOplus System	14
2.3.2	Die transösophageale Echokardiographie (TEE)	18
2.4	Bestimmung des Serumtroponinspiegels	24
2.5	Chirurgische Präparation	25
2.6	Versuchsablauf	26
2.7	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Überleben in den Gruppen	29
3.2	Allgemeine Hämodynamik	29
3.3	Beatmungsparameter	30

3.4	Auswertung der Troponin T Messwerte	31
3.5	Vergleich zwischen Normothermie- und Hypothermiegruppe	33
3.5.1	Auswertung der TEE Messwerte	33
3.5.2	Auswertung der PiCCOplus Messwerte	36
3.6	Vergleich der Hypothermie- und der Hypo+Sevogruppe	39
3.6.1	Auswertung der TEE Messwerte	39
3.6.2	Auswertung der PiCCOplus Messwerte	42
3.6.3	Korrelationsanalysen	45
4	Diskussion	47
4.1	Diskussion der definierten Fragestellungen	47
4.2	Limitationen des Experiments	51
4.3	Schlussfolgerung	52
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Lebenslauf	65
8	Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation.....	1
Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der Mechanismen der pharmakologischen Postkonditionierung	8
Abb. 3: Das PiCCOplus System.....	14
Abb. 4: Berechnung des Herzzeitvolumens mit der Stewart-Hamilton-Gleichung.....	15
Abb. 5: Berechnung der MTt und DSt.....	16
Abb. 6: Intrathorakales Thermovolumen	17
Abb. 7: Berechnung des Schlagvolumens mit Hilfe der Dopplertechnik	20
Abb. 8: Schematische Darstellung der Scheibchensummationsmethode nach Simpson	21
Abb. 9: Schema zur Berechnung des MPI	22
Abb. 10: Schema zur E/A Ratio	23
Abb. 11: Screenshot des TEE-Monitors (Berechnung von E/A-Ratio und DT).....	24
Abb. 12: Eröffneter Versuchstierthorax mit angelegtem Thoraxspreizer und Tourniquet	25
Abb. 13: Zeitlicher Ablauf des Versuchs	28
Abb. 14: Vergleich der Serumtroponinspiegel in der Normo-, Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe.....	31
Abb. 15: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich	33
Abb. 16: Myokardialer Performance Index der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich	34
Abb. 17: E/A Verhältnis der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich.....	35
Abb. 18: Herzzeitvolumen der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich	36
Abb. 19: Kardialer Funktionindex der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich	37
Abb. 20: Globale Ejektionsfraktion der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich	38

Abb. 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich.....	39
Abb. 22: Myokardialer Performance Index der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich.....	40
Abb. 23: E/A Ratio der Hypothermie und Hypothermie+ Sevoflurangruppe im Vergleich....	41
Abb. 24: Herzzeitvolumen der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich	42
Abb. 25: Kardialer Funktionsindex der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich	43
Abb. 26: Globale Ejektionfraktion der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich	44
Abb. 27: Korrelationsanalysen	45

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Messparameter des PiCCOplus Systems	18
Tab. 2: Messparameter TEE	24
Tab. 3: Allgemeine hämodynamische Parameter	29
Tab. 4: Allgemeine Beatmungsparameter	30

Abkürzungsverzeichnis

A	Atrial
ALVOT	Fläche des linksventrikulären Ausflußtraktes (Area of left ventricular outflow tract)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
CFI	Kardialer Funktionsindex (Cardial function index)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation (Cardiopulmonary resuscitation)
cTnT	Kardiales Troponin T
Dst	Exponentielle Auswaschzeit (Down slope time)
DT	Dezelerationszeit (Deceleration time)
E	Früh (early)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Linksventrikuläre Auswurfzeit (Ejection time)
etCO ₂	Endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Ejektionsfraktion
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICT	Isovolumetrische Kontraktionszeit (Isovolumetric contraction time)
IL	Interleukin
IRT	Isovolumetrische Relaxationszeit (Isovolumetric relaxation time)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAD	Arteria coronaria sinistra (Left anterior descending artery)
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläre enddiastolische Volumen

VII

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläre endsystolische Volumen
LVOT	Linksventrikulärer Ausflußtrakt (Left ventricular outflow tract)
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Perfusionsdruck
MPI	Myokardialer Performance Index
MTt	Mittlere Transitzeit (Mean transit time)
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
Pmean	Inspiratorischer Plateaubeatmungsdruck
ROSC	Wiederkehr der Kreislauffunktion (Return of spontaneous circulation)
SIRS	Generalisierte Entzündungsreaktion (Systemic inflammatory response syndrome)
SV	Schlagvolumen
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
TVILVOT	Zeit-Geschwindigkeit-Integral des linksventrikulären Ausflußtraktes (Time velocity integral of left ventricular outflow tract)
ZVD	Zentralvenöser Perfusionsdruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Jedes Jahr erleiden in der europäischen Union ca. 350.000 Menschen einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb einer Klinik und müssen reanimiert werden. Die häufigste Ursache ist das akute Koronarsyndrom, welches sich dann als plötzlicher Herztod manifestiert [Schneider et al. 2007]. Bei jedem zweiten kann eine Kreislauffunktion durch kardiopulmonale Reanimation (CPR) wieder hergestellt werden. Eine intensivmedizinische Versorgung, inklusive der schnellstmöglichen Revaskularisation der betroffenen Koronararterien, ist heute Standard [Niccoli et al. 2009]. Jedoch verlassen von diesen Patienten nur 10-20% lebend die Intensivstation (**Abb. 1**). Die Ursachen sind multifaktoriell. Ein Grund für die hohe Letalität nach Herz-Kreislauf-Stillstand ist das sogenannte Postreanimationssyndrom.

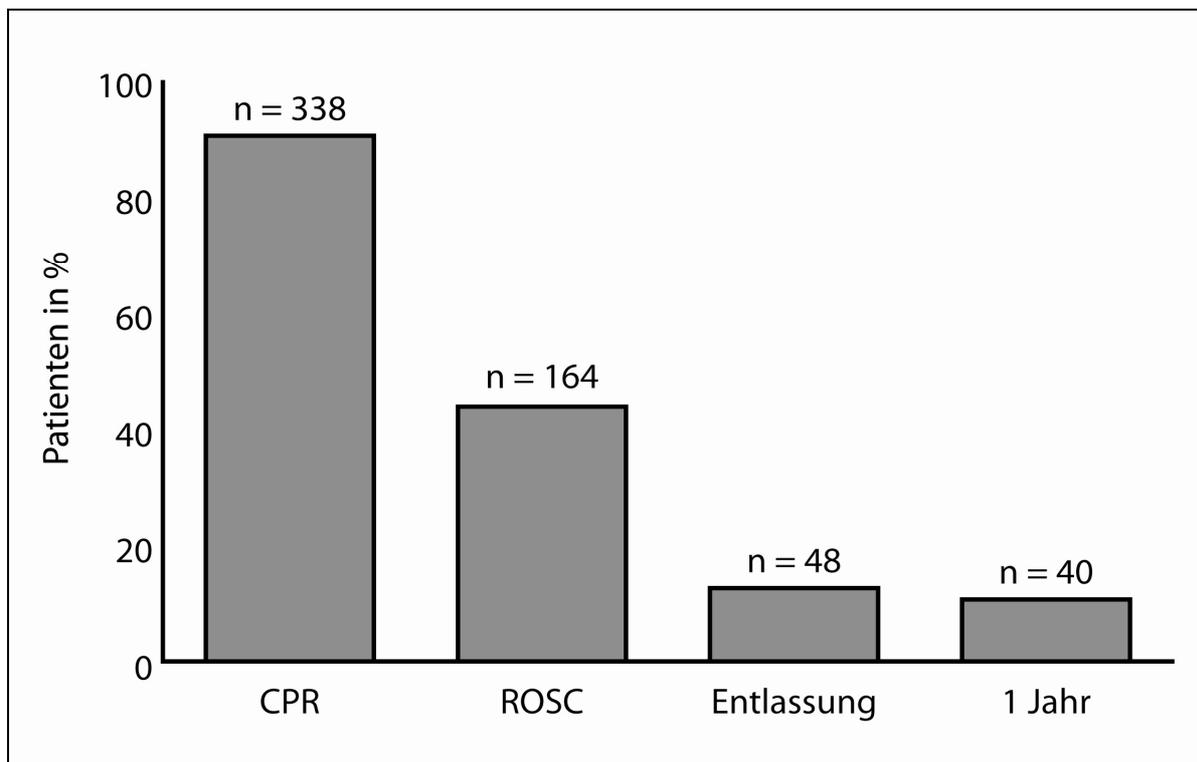


Abb. 1: Überleben nach kardiopulmonaler Reanimation

(Modifiziert nach Schneider A., Popp E., Böttiger B.W., Postreanimationstherapie: Therapiekonzepte und Prognosestellung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42(6): 408-414)

1.1 Postreanimationssyndrom

Das Postreanimationssyndrom wurde erstmals 1988 von Negovsky et al [Negovsky 1988] beschrieben, und ist heute Focus intensiver Reanimationsforschung. Die Pathophysiologie des Postreanimationssyndroms ist auch heute nicht vollständig aufgeklärt. Aktueller Stand der Wissenschaft ist, dass bei dem Postreanimationssyndrom eine komplexe Kombination sich gegenseitig beeinflussender pathophysiologischer Prozesse auftritt [Ewy and Kern 2009, Neumar et al. 2008]. Als wesentliche Prozesse konnten 1) **die ischämische Hirnschädigung**, 2) **ein systemischer Entzündungsprozess** (Systemic inflammatory response syndrom, SIRS) und 3) **die reversible myokardiale Dysfunktion** verifiziert werden [Adrie et al. 2002]. Insbesondere der letztgenannte Punkt spielt eine entscheidende Rolle für die Stabilität des Herz-Kreislauf-Systems [Tang et al. 2000, Xu et al. 2008]. Es wird geschätzt, dass durch eine erfolgreiche Behandlung der reversiblen myokardialen Dysfunktion nach Reanimation etwa 25000 Patienten pro Jahr gerettet werden könnten [El-Menyar 2005]. Folglich stellt die Erforschung dieses Phänomens einen der Eckpfeiler in der Reanimationswissenschaft dar. Nachfolgend sollen die einzelnen pathophysiologischen Prozesse des Postreanimationssyndromes genauer erläutert werden.

1.1.1 Ischämische Hirnschädigung

Im Gehirn führt die generalisierte Ischämie im Rahmen eines Herz-Kreislaufstillstands zum Untergang von Neuronen. Auf Zellebene können hierbei die Akutphase mit Nekrose der anoxischen Neuronen und die Apoptosephase, die zeitlich versetzt zur Akutphase auftritt, unterschieden werden. In der Apoptosephase kommt es selektiv in besonders vulnerablen Regionen des Gehirns wie Hippocampus und Kortex zum Zelltod [Padosch et al. 2001]. In beiden Phasen führt die cerebrale Ischämie zu einer Summe sich gegenseitig beeinflussender Effekte in der Zelle. Ein Adenosin-Triphosphat-Mangel, Ionenpumpenversagen in der Zellwand, die Ausschüttung von Endotoxinen und die Freisetzung von freien Radikalen sind hier zu nennen [Illievich et al. 1994, Smith and Bleck 2002]. Eine Reoxygenierung der betroffenen Hirnareale kann durch Mikrozirkulationsstörungen, die durch kleine Thromboembolien verursacht werden, und durch ein ischämiebedingtes Hirnödem behindert werden. Zusätzlich ist die Autoregulation des cerebralen Blutflusses nach Reanimation aufgehoben [Buunk et al. 2000]. Die massive Stimulation des Immunsystems scheint einen weiteren Schädigungseffekt zu haben [Schneider et al. 2007].

1.1.2 Systemischer Entzündungsprozess

Im Rahmen der Reperfusion nach erfolgreicher Reanimation kommt es zu einer massiven Stimulation des Immunsystems. Das pathophysiologische Geschehen ist noch nicht vollständig verstanden, kann aber als eine Variante des Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) aufgefasst werden [Adrie et al. 2004]. Als ursächlich für die Reaktion werden durch den ischämischen Zellschaden entstandene freie Radikale, Prostaglandine und durch Proteinase-degradierte Proteine angenommen [Wendel et al. 2009]. Die lokale und systemische Wirkung freigesetzter proinflammatorischer Mediatoren wie Zytokinen und Phospholipiden aus Zellen des Immunsystems spielt in der Pathophysiologie des SIRS eine zentrale Rolle. Von besonderer Bedeutung für die Entzündungsreaktion scheinen Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) zu sein. Unter dem Einfluss von Antigenen kommt es zudem zu einer Differenzierung der ruhenden T-Helfer-Zellen (TH-Zellen) zu TH1- und TH2-Zellen. Die TH1-Zellen verstärken die proinflammatorische Kaskade durch die Sekretion weiterer Entzündungsmediatoren [Oberholzer et al. 2001]. Zusätzlich werden durch hypoxische Schäden an Parenchymzellen vermehrt Phospholipide von diesen synthetisiert. Sie nehmen Einfluss auf Vasomotorik, Gefäßpermeabilität und Thrombozytenaggregation. Proinflammatorische Zytokine, Phospholipide und freie Radikale aktivieren auch die Komplementkaskade, das Kalikrein-Kinin-System und das Gerinnungssystem. Typisch sind Störungen der Blutgerinnung mit einer gestörten Gerinnungsinhibition und Mikrothromben [Knotzer and Hasibeder 2008]. Neben dem SIRS entwickelt sich im Sinne einer Gegenregulation eine antiinflammatorische Reaktion. Überwiegt diese, ist eine Immunparalyse die Folge, welche ein erhöhtes Infektionsrisiko birgt. Aus dem SIRS kann ein Multi-Organ-Dysfunktionssyndrom entstehen, welches mit einer hohen Letalität behaftet ist [Oberholzer et al. 2001].

1.1.3 Myokardiale Dysfunktion

Erstmals beschrieben wurde eine reversible myokardiale Dysfunktion nach Okklusion einer Koronararterie 1975 von Heyndrickx et al [Heyndrickx et al. 1975]. Er beobachtete nach kurzer Ischämiephase mit anschließender Reperfusion eine postischämische linksventrikuläre Dysfunktion, welche sich im Zeitverlauf zurückbildete. Im Jahr 1982 wurde das Phänomen der reversiblen postischämischen myokardialen Dysfunktion von Braunwald et al [Braunwald and Kloner 1982] als „myocardial stunning“ bezeichnet. Ein Begriff, der seitdem in der Literatur Verwendung findet. Analog zur regionalen Koronarischemie tritt bei Patienten nach erfolgreicher Reanimation ebenfalls eine myokardiale Dysfunktion ein, die reversibel ist und

eine Form des „myocardial stunning“ darstellt [Bolli and Marban 1999]. Sie wurde sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien nachgewiesen [Laurent et al. 2002, Qin et al. 2002, Tang et al. 1993]. Im folgenden Abschnitt soll nun eine genaue Charakterisierung dieser Dysfunktion erfolgen und die dazugehörigen pathophysiologischen Aspekte erläutert werden.

Die reversible myokardiale Dysfunktion manifestiert sich in den ersten 30 Minuten nach der Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufes (Return of spontaneous circulation, ROSC). Eine vollständige Rückbildung der Dysfunktion kann meist nach etwa 48 Stunden beobachtet werden [Tennyson et al. 2002]. Sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion des linken Ventrikels sind relevant beeinträchtigt [Kern et al. 1996]. Dies zeigt sich bei der systolischen linksventrikulären Dysfunktion in einer verminderten Kontraktilität mit einer konsekutiv erniedrigten Auswurfraction (Ejection fraction, EF). Eine verdickte myokardiale Wand als Zeichen einer gestörten diastolischen Relaxation des Myokards und ein vermindertes enddiastolisches Ventrikelvolumen charakterisieren die diastolische Funktionsstörung [Gazmuri et al. 2003]. Systolische und diastolische linksventrikuläre Dysfunktion haben ein Absinken des Herzzeitvolumens (HZV) zur Folge und beeinflussen so die Prognose des Postreanimationsyndroms.

Die Pathophysiologie der reversiblen myokardialen Dysfunktion nach Reanimation ist noch nicht vollständig verstanden. Es sind aktuell vier interagierende pathophysiologische Mechanismen anerkannt:

1. eine toxische Wirkung von freien Radikalen
2. eine veränderte Kalziumhomöostase
3. eine persistierende Minderperfusion des Myokards
4. eine Adaptation des Myokards auf molekularer Ebene

Die Rolle der **freien Radikale** im Zusammenhang mit der reversiblen myokardialen Dysfunktion ist in den letzten drei Dekaden intensiv untersucht worden. Es kommt direkt nach ROSC zu einer massiven Erhöhung der Radikale im Myokard. Sie entstammen aktivierten neutrophilen Granulozyten. Die freien Radikale beeinträchtigen nun die Funktion der Zellmembranen aber auch aller anderen Zellorganellen. So kommt es in der Myokardzelle zu einer Störung des Natrium-Kalzium-Austausches und einer verminderten Aktivität der Natrium-Kalium-ATPase [A.L. Moens 2004, Zweier and Talukder 2006]. Als Folge dieser Prozesse tritt eine intrazelluläre Kalziumüberladung auf, die den physiologischen Ablauf der elektromechani-

schen Koppelung stört. Außerdem ist bekannt, dass die freien Radikale die Kalziumsensitivität der Myofilamente in der Herzmuskelzelle durch direkte Beschädigung von kontraktilen Proteinen beeinflussen [Gross et al. 1999, Kim et al. 2001]. Aufgrund der gestörten elektromechanischen Koppelung und der veränderten Kalziumsensitivität der Myofilamente verliert die Herzmuskelzelle ihre physiologische Funktion und verbleibt in einem hyperkontrahierten Zustand.

Die **Kalziumhomöostase** wird aber nicht nur durch die Wirkung der freien Radikale gestört. Ein vermehrter Kalziumeinstrom in das Zytosol und eine verminderte Kalziumwiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum wird auch ohne die Anwesenheit von Radikalen beobachtet. Der Grund hierfür scheint in der Übersäuerung und dem vermehrten Anfall von Laktat in der Zelle während der ischämischen Phase zu liegen [Bolli 1990, Kumar et al. 2009, Kusuoka and Marban 1992]. Dies führt zu einer Fehlfunktion der Transportproteine für Kalzium in den Zellmembranen.

Als weiterer pathophysiologischer Mechanismus ist die **persistierende Minderperfusion** des Myokards trotz wiederhergestellter Durchblutung der Koronararterien nach ROSC, auch als „No-reflow“ Phänomen bezeichnet, wissenschaftlich anerkannt. An der Entstehung des „No-reflow“ Phänomens sind zelluläre und vaskuläre Mechanismen beteiligt. Radikale und Proteasen aus aktivierten neutrophilen Granulozyten beschädigen die Zellstruktur der Gefäßintima. Mikrovaskuläre Obstruktionen, Endothelin-abhängige Defekte und die Verminderung der von Botenstoffen des Endothels vermittelten Vasodilatation behindern die optimale Reperfusion des ischämiegeschädigten Myokards [Heyndrickx 2006, Schwanke et al. 2002]. Als Folge der regionalen Minderperfusion ergibt sich ein Missverhältnis im oxidativen Metabolismus der Herzmuskelzellen mit der Konsequenz einer beeinträchtigten Funktion dieser.

Die **molekulare Adaptation** der Herzmuskelzelle an die postischämische Phase ist bisher nur wenig erforscht. Gezeigt werden konnte eine Hochregulation von Genen, die für das Zellüberleben Bedeutung haben (Antiapoptose- und Zellwachstumsgene). Auch Gene von den Kalziumhaushalt regulierenden Proteinen werden vermehrt exprimiert [Heyndrickx 2006]. Diese Erkenntnisse und die Beobachtung, dass die reversible myokardiale Dysfunktion nach Reanimation im Verlauf nicht mit Nekrosen einhergeht, können die Rückkehr einer physiologischen Herzfunktion nach 48 Stunden miterklären. Die genauen Mechanismen der Regeneration der Herzmuskelzellen sind aber noch nicht bekannt.

Zusätzlich zu den erläuterten Mechanismen führen die während der Reanimation verwendeten Defibrillationsenergien und die kumulativen Adrenalin Dosen zu weiterer Schädigung des Myokards, welches in der Literatur dann auch als „Stoneheart“ bezeichnet wird [Gazmuri 2000, Sun et al., Yamaguchi et al. 2002].

1.2 Klinische Messmethoden zur Beurteilung der kardialen Dysfunktion

Zur Untersuchung der Herzfunktion in diesem Versuch wurden zwei in der Intensivmedizin anerkannte Methoden angewandt:

1. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist zur Beurteilung der Herzfunktion sehr gut geeignet. Deren Durchführung aber erfordert intensives Lernen und regelmäßige Anwendung [Guarracino and Baldassarri 2009, Salem et al. 2008].

2. Das PiCCOplus System, wird auf der Intensivstation zur Beurteilung des Herzzeitminutenvolumens (HZV) und des Volumenstatus genutzt und ist relativ einfach anzuwenden. Außerdem können mit dem System auch kardiale Funktionsparameter berechnet werden [Della Rocca et al. 2002, Mathews and Singh 2008, Sakka et al. 1999].

Die beiden Systeme nutzen unterschiedliche physikalische Messverfahren, welche im Methodenteil ausführlich erläutert werden. Zusätzlich wurde das kardiale Troponin T (cTnT) als Biomarker für eine kardiale Schädigung bestimmt.

1.3 Therapiestrategien in der Postreanimationsphase

1.3.1 Milde Hypothermie

Die Therapie des Postreanimationssyndroms ist, wie oben bereits dargelegt, bisher nicht sonderlich erfolgreich. Als einzige bedeutende Therapieoption des Postreanimationssyndroms hat sich in den letzten 15 Jahren die milde Hypothermie (32-34°C) herausgestellt [Cheung et al. 2006]. Erste klinische Berichte zur therapeutischen Anwendung von Hypothermie gab es schon in der Mitte des letzten Jahrhunderts. Fay behandelte 1945 einen erwachsenen Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma mit Hypothermie und veröffentlichte diesen Fall [Brux et al. 2005]. In den nachfolgenden Jahren nutzten weitere Arbeitsgruppen die Hypothermie zur Versorgung von Schädel-Hirn-Traumata und perioperativ in der Kardio- und Neurochirurgie [Bigelow et al. 1950, Botterell et al. 1958]. Die fehlende Möglichkeit zur Intensivtherapie und die Verwendung einer tiefen Hypothermie ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) limitierten jedoch den Erfolg der Thera-

pie [Rosomoff 1959, Rosomoff 1959]. Erst Laborversuche mit Anwendung der milden Hypothermie nach Reanimation in den 80er- und 90er-Jahren zeigten deutlich positivere Ergebnisse [Kuboyama et al. 1993, Leonov et al. 1990, Weinrauch et al. 1992]. Mittlerweile belegen mehrere klinische Studien eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit mit besserer neurologischer Funktion bei der Behandlung mit milder Hypothermie nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand [Sagalyn et al. 2009]. Die höchste Evidenz für die Effektivität der milden therapeutischen Hypothermie stammen aus der europäischen HACA-Studie (Hypothermia after cardiac arrest study group) [2002] und der australischen Studie von Bernard et al [Bernard et al. 2002].

Gemäß den Empfehlungen der international anerkannten Fachgesellschaften [Morrison et al. 2010] sollte die milde therapeutische Hypothermie möglichst früh nach dem ROSC angewendet und für 12-24h aufrechterhalten werden, um einen optimalen Effekt zu erreichen. Um Komplikationen und ein Rebound-Phänomen zu vermeiden, wird aktuell ein langsames Wiederaufwärmen mit einer Rate von $0,25^{\circ}\text{C}/\text{h}$ empfohlen. Die Wirkmechanismen der milden Hypothermie auf den Organismus sind multifaktoriell. Fast alle bisherigen Untersuchungen im Bezug auf die Wirkungsweise dieser befassen sich mit dem positiven Effekt auf das Gehirn [Alzaga et al. 2006, Werling et al. 2007]. Wie sich die milde therapeutische Hypothermie auf das Herz-Kreislaufsystem, speziell auf die myokardiale Dysfunktion nach primär erfolgreicher Reanimation, auswirkt und welche Mechanismen systemisch und zellulär von Bedeutung sind, ist bislang nur unzureichend untersucht worden.

Bekannt ist die Wirkung der milden Hypothermie bisher nur bei anderen Morbiditäten des Herzens. So erhöht die milde therapeutische Hypothermie, angewandt in der Herzchirurgie, die Kontraktilität des Myokards, verringert den Myokardschaden und verlangsamt die Herzfrequenz [Lewis et al. 2002, Weisser et al. 2001]. Auch existieren Studien, die positive Effekte dieser Therapie bei schwerem kardiogenen Schock oder Myokardinfarkt zeigen [Deakin et al. 1998, Hamamoto et al. 2009, Kanemoto et al. 2009, Parham et al. 2009, Yahagi et al. 1998].

Die Mechanismen, die am längsten bekannt sind und sich auf alle Zellen des Körpers auswirken, sind die generelle Herabsetzung des zellulären Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs sowie eine verminderte Inflammationsreaktion im hypothermen Zustand des Organismus.

1.3.2 Pharmakologische Postkonditionierung mit Sevofluran

Als eine weitere Therapieoption der reversiblen myokardialen Dysfunktion nach Reanimation wurde die Kombination der milden therapeutischen Hypothermie mit einer Postkonditionierung untersucht. Die durch volatile Anästhetika induzierte Postkonditionierung stellt eine wirksame therapeutische Maßnahme nach myokardialer Ischämie dar. Siegmund et al. konnten 1997 einen positiven Effekt der Postkonditionierung mit Halothan nachweisen [Siegmund et al. 1997]. Sie beobachteten eine deutlich verminderte Kontraktionsstörung der Herzmuskelzellen in der Reperfusionsphase nach Ischämie. Bei der Verwendung von Sevofluran stellten Obal et al. sogar eine Verminderung der Infarktgröße fest [Obal et al. 2001]. In den beiden vergangenen Jahrzehnten konnten zahlreiche experimentelle und klinische Studien diese Beobachtungen zur Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika belegen [Ebel et al. 2002, Kanaya and Fujita 1994, Schlack et al. 1998].

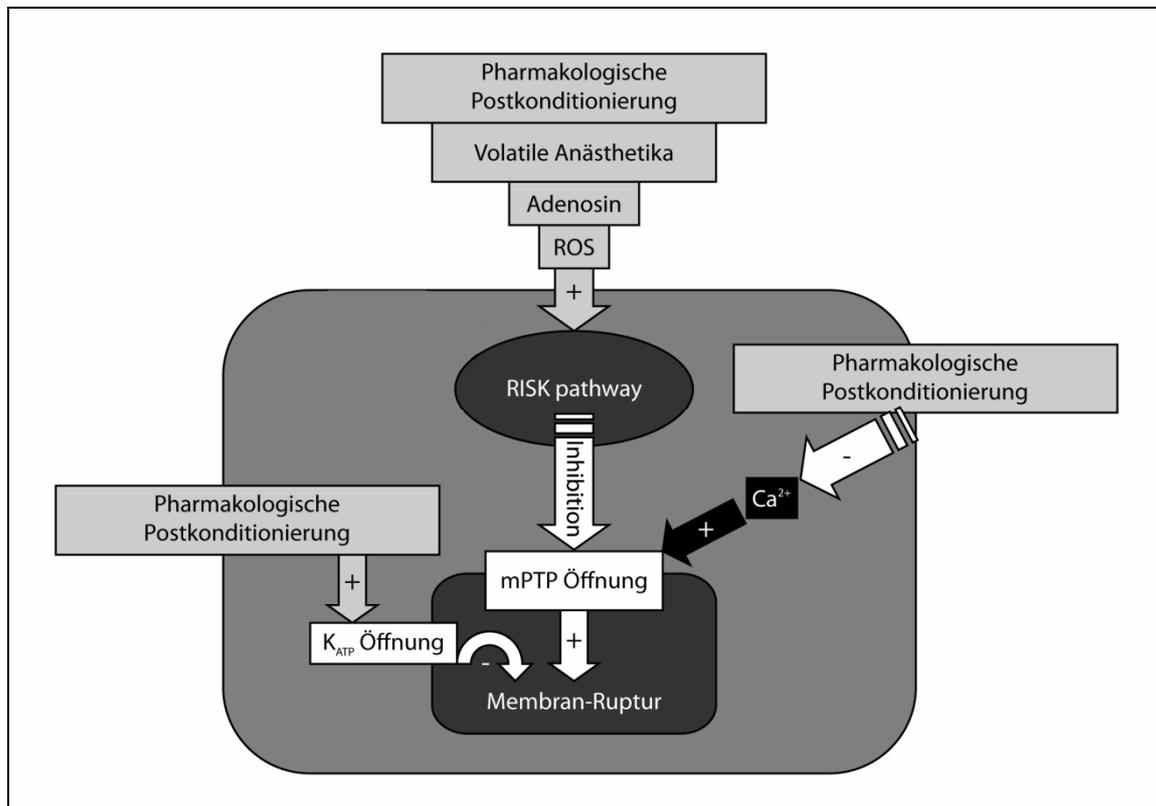


Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der Mechanismen der pharmakologischen Postkonditionierung

ROS = Reaktive Sauerstoff-Spezies; K_{ATP} Öffnung = Adenosin Triphosphat-abhängiger Kaliumkanal; mPTP = mitochondrialer Permeabilitätspore; RISK = Reperfusionsschaden-Signalkaskade

(Modifiziert nach Mockford KA, Girn HR, Homer-Vanniasinkam S., Postconditioning: current controversies and clinical implications. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Apr;37(4):437-42

Die der Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika zugrunde liegenden Wirkmechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Man vermutet, dass die Wirkung der volatilen Anästhetika über Adenosin- und beta-adrenerge Rezeptoren vermittelt wird. Diese aktivieren über die Phospholipase C, Phosphatidylinositoltriphosphat, Diacylglycerol und die Adenylatcyclase verschiedene Proteinkinasen, darunter die Proteinkinase A. Die Proteinkinase A aktiviert ihrerseits eine Vielzahl von Proteinen, die eine erhöhte Toleranz der Zelle gegenüber Sauerstoffmangel bewirken. Solche Proteine können in der Zellmembran, im Zytosol oder in der Mitochondrienmembran lokalisiert sein. Eine verbesserte mitochondriale Energiehomöostase im Sinne der Erhaltung der Zellatmung und eine geringere Permeabilitätsstörung der mitochondrialen Membran werden als Endeffekte diskutiert. Bekannt ist auch, dass die durch Reperfusion verursachte Akkumulation von neutrophilen Granulozyten in den betroffenen Myokardarealen und deren Adhesion an den Gefäßwänden durch die Präsenz von volatilen Anästhetika vermindert werden. Ebenso wird die Bildung von freien Radikalen durch volatile Anästhetika verringert [Obal et al. 2005]. Als Folge dieses Prozesses sind die zellulären Membranen in ihrer Funktion ebenfalls weniger beeinträchtigt. Ein weiterer wesentlicher Wirkmechanismus der Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika ist die Aufrechterhaltung der intrazellulären Kalziumhomöostase [Tanaka et al. 2004]. Als Konsequenz dieser komplexen Prozesse ergibt sich ein in seiner Funktion und zellulärer Struktur weniger beeinträchtigtes Myokard. Ob die beschriebene Wirkung der Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika auch auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Reanimation positiven Einfluss hat ist nicht bekannt.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist:

1. Die Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen der Messparameter bei Koronarischämie
2. Die Untersuchung der Auswirkung von milder Hypothermie auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand
3. Die Untersuchung der Auswirkung von milder Hypothermie in Kombination mit der Postkonditionierung durch Sevofluran auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand
4. Die Untersuchung der Korrelation von Messwerten des PiCCOplus Systems mit Messwerten der TEE in der Postreanimationsphase.

Die Untersuchungen fanden an einem experimentellen Tiermodell statt. Als Versuchstiere wurden Hausschweine (*sus scrofa domestica*) verwendet. Zunächst wurde in Anästhesie operativ eine Myokardischämie herbeigeführt. Als „second hit“ wurde dann bei den vorerkrankten Tieren ein Herz-Kreislaufstillstand induziert. Dieses Modell ist somit realitätsnah, da, wie oben beschrieben, ein durch Myokardischämie hervorgerufener Herz-Kreislauf-Stillstand den häufigsten Grund zur kardiopulmonalen Reanimation darstellt.

2 Material und Methoden

Der hier beschriebene Versuch fand gemäß §8 Abs.1 des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 mit Genehmigung des zuständigen Ministeriums für Umwelt, Naturschutz und Landwirtschaft des Landes Schleswig-Holstein statt. Der Versuch wurde in dem Tier-Operationssaal des Universitäts-Klinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt. Der Zeitraum der Versuche war von Oktober 2007 bis März 2008.

2.1 Versuchstiere

Die Versuchstiere (Hausschweine) waren zum Versuchszeitpunkt 15-16 Wochen alt und wogen 35-45 kg. Es wurden ausschließlich Tiere weiblichen Geschlechts verwendet. Alle Tiere stammten von dem Versuchsgut Hohenschulen (Leitung: Prof. Dr. H. Kage, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel). Es bestand eine tierärztliche Betreuung, so dass nur gesunde Tiere dem Versuch zugeführt wurden. Die Anzahl der benötigten Tiere betrug 30. Um Nüchternheit für optimale Anästhesie- und Operationsbedingungen zu erreichen, erhielten die Schweine ab dem Vorabend des Versuchstages kein Futter mehr, während ihnen der Zugang zu Wasser jederzeit möglich war.

2.2 Prämedikation und Narkose

Das Tierversuchskomitee der Universität Schleswig-Holstein genehmigte dieses Experiment und die Tiere wurden gemäß den Utstein-style Richtlinien von 1996 behandelt [Idris et al. 1996]. Um den Versuchstieren einen stressfreien Transport zu ermöglichen, wurde bereits in den Stallungen des Versuchsguts eine sedierende Prämedikation mit dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil®, Jansen-Cilag Pharma, Wien, Österreich, 4 mg/kg i.m. Körpergewicht (KG)), dem Parasympatholytikum Atropin (Atropinsulfat®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland, 0,01 mg/kg i.m. KG) und dem Narkotikum Ketanest S (S-Ketamin®, Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland, 1,5 mg/kg i.m. KG) vorgenommen. Die sedierten Versuchstiere konnten dann mit einer gut belüfteten Transportbox in den Tier-Operationssaal des Universitäts-Klinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel verbracht werden. In dem Vorbereitungsraum des Tier-Operationssaales erfolgte die Anlage eines peripheren venösen Zugangs (20G, Venflon Pro®, Helsingborg, Schweden) in eine Ohrvene. Dieser diente der initialen Flüssigkeitssubstitution und der Narkoseeinleitung, die erfolgte mit dem Hypnotikum Propofol (Disoprivan 2%®, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland, 2-3 mg/kg KG) und dem Analgetikum Sufentanil (Sufenta Mite®, Janssen-Cilag, Neuss, Deutsch-

land, 0,3 µg/kg KG). Nach dieser wurde das Tier zügig in den Operationssaal verbracht, dort auf dem Operationstisch in Rückenlage gelagert und an den Läufen fixiert. Gleichzeitig erfolgte eine assistierte Maskenbeatmung mit 100 % Sauerstoff zur Präoxygenierung. Eine Pulsoxymetrie (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul®, Datex-Ohmeda Inc, Helsinki, Finnland) wurde ebenfalls am Ohr des Tieres befestigt. Die Intubation erfolgte oral mit einem Miller-Spatel Gr.5 und einem Endotrachealtubus (Woodbridge I.D. 7,5®, Portex, United Kingdom). Nach Fixieren des Tubus konnte die Beatmung mit einem Narkosebeatmungsgerät (Cato®, Dräger, Lübeck, Deutschland) fortgeführt werden. Das Tier erhielt eine druckkontrollierte Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch (inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂: 0,33), einem Beatmungsspitzenruck von 20 mm Hg, einer Beatmungsfrequenz von 20/min und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mmHg. Das Inspirations-Expirationsverhältnis betrug 1:2. Das Aufrechterhalten der Narkose erfolgte durch eine kontinuierliche Zufuhr von Propofol in einer Dosierung von 6-8 mg/kg KG/h mit Hilfe eines Perfusors (Syramed mySP6000®, Arcomed AG, Regensdorf, Schweiz) und Sufentanil in einer Dosierung von 0,03 µg/kg KG. Zusätzlich fand nach der Sicherung der Atemwege eine Muskelrelaxierung mit Pancuroniumbromid (Pancuronium DeltaSelect®, DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland, initial 8 mg und dann fortlaufend mit 0,2 mg/kg KG/h) statt. Dies war notwendig, um die kontrollierte Beatmung optimal zu gewährleisten und einen nicht erwünschten, zusätzlichen Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskulatur durch Shivering zu verhindern. Parallel dazu führten wir eine Flüssigkeitssubstitution mit isotoner Kochsalzlösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland, 6 ml/kg KG/h) durch. Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde konstant bei 37,5° C gehalten. Hierfür standen bei Bedarf Wärmelampen (Sollux 760®, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) zur Verfügung.

2.3 Monitoring

Für diesen Versuch bedurfte es eines umfassenden Monitorings des kardiovaskulären Systems, welches in diesem Abschnitt ausführlich beschrieben werden soll. Es erfolgte mit einem 5-Kanal-Elektrokardiogramm, der oben erwähnten Pulsoxymetrie zur Messung der Sauerstoffsättigung (SaO₂) und einer rektal eingeführten Temperaturmesssonde. Über ein Beatmungsmonitoringsystem (Datex-Ohmeda M-CAiOV Modul®, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) wurden Parameter wie die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, das endexpiratorische Kohlendioxid (etCO₂), das Atemzugvolumen, die Beatmungsdrücke und die Compliance der Lunge gemessen. Die Narkosetiefe wurde mit Hilfe eines kontinuierlich abgeleiteten

bispektralen Index (BIS i 2000 Monitor System®, Aspect Medical Systems International B.V., De Meern, Niederlande) überwacht.

Die Vena jugularis interna wurde mittels 3-lumigen zentralvenösen Katheter (ZVK) (7F Arrow®, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) transkutan punktiert. Dieser diente der Messung des zentralvenösen Druckes, der Zufuhr von Medikamenten und Flüssigkeit sowie der Blutentnahme. In die Arteria femoralis wurde ein mit einem Thermistor bestückter Katheter (Pulsioath Thermodilutionskatheter 5F®, PULSION Medical Systems AG, München, Deutschland) gelegt, der dem invasiven Herz-Kreislaufmonitoring mittels PiCCO-Technologie (PiCCOplus®, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) sowie arteriellen Blutentnahmen diente.

Ein Computersystem mit entsprechender Software (Datex-Ohmeda S/5™ Collect®, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) ermöglichte eine kontinuierliche Aufzeichnung der gemessenen Parameter.

Da die Herz-Kreislauffunktion bei diesem Versuchsmodell im Mittelpunkt stand, umfasste das kardiovaskuläre Monitoring das obengenannte PiCCOplus System sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE; Vivid i System®, General Electronic Company, München, Deutschland). Beide Verfahren sollen in den folgenden Abschnitten genauer vorgestellt werden.

2.3.1 Das PiCCOplus System

Der Aufbau des Systems ist der schematischen Abbildung 3 zu entnehmen:

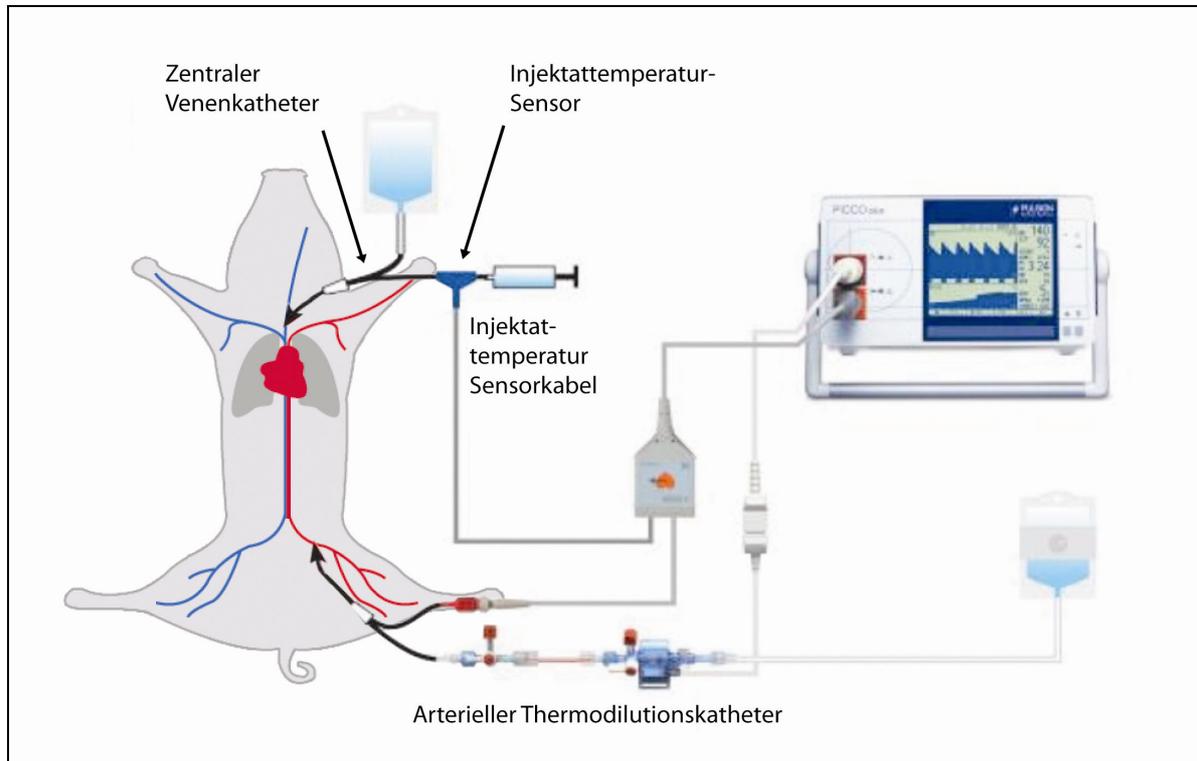


Abb. 3: Das PiCCOplus System

(Modifiziert nach PULSION Medical Systems AG; Die Abbildung zeigt schematisch ein Schwein mit den zu punktierenden Gefäßen und das PiCCOplus System)

Die Funktion des PiCCOplus Systems beruht auf der Thermodilutionsmethode und der Puls-konturanalyse. Für den hier beschriebenen Versuch ist nur die Thermodilutionsmethode mit den von ihr abgeleiteten Herzkreislaufparametern von Bedeutung.

Das Prinzip der Indikatorverdünnungsmethoden, zu denen auch die Thermodilution gehört, besteht darin, einer in einem geschlossenen System strömende Flüssigkeit an einem Punkt eine definierte Indikatormenge hinzuzugeben und stromabwärts die Konzentration des Indikators zu bestimmen [Sakka 2000]. Mit Hilfe der Formel aus Abbildung 4 lässt sich nach diesem Prinzip das HZV berechnen.

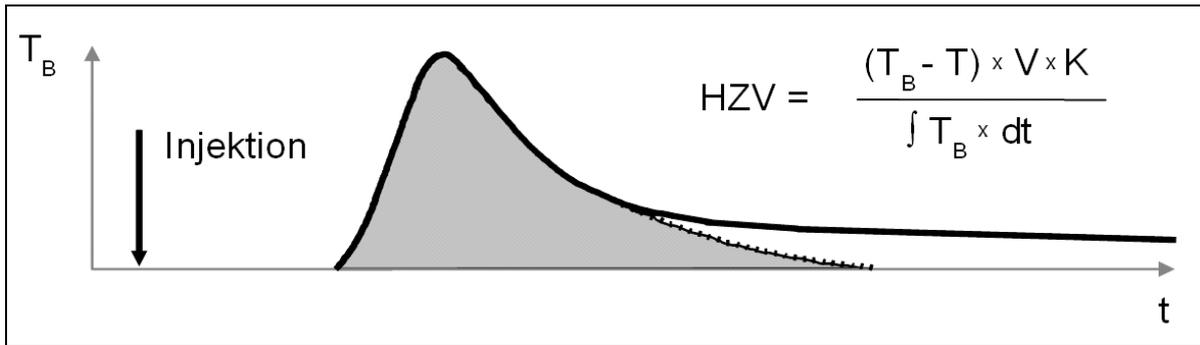


Abb. 4: Berechnung des Herzzeitvolumens mit der Stewart-Hamilton-Gleichung

T_B = Bluttemperatur, T_I = Injektattemperatur, V_I = Injektatvolumen, K = Korrekturfaktor, $\int T_B \times dt$ = Integral der Fläche unter der Konzentrationskurve

(Modifiziert nach Abbildung von PULSION Medical Systems AG)

Die Formel wird nach ihren Begründern Stewart [Stewart 1897] und Hamilton [Hamilton et al. 1930] auch als Stewart-Hamilton-Gleichung bezeichnet. Sie ist die Berechnungsgrundlage der in der PiCCOplus Technologie verwendeten Formel zur Berechnung des HZV.

Weitere bedeutende Zusammenhänge, die zur Berechnung von hämodynamischen Parametern vom PiCCOplus System verwendet werden, sind die Kalkulation der mittleren Transitzeit (Mean transit time, MTt) und der exponentiellen Auswaschzeit (Down slope time, Dst). Die Konzentration des zugeführten Indikators wird durch Blutstrom im Herz-Kreislaufsystem verteilt. Es dauert also eine bestimmte Zeitspanne, bis jedes der im Volumen verteilten Indikatorpartikelchen von der Injektionsstelle zur Messsonde gelangt ist. Die MTt ist der Mittelwert der einzelnen Zeitspannen [Zierler 1958].

Die Dst wird bestimmt, indem die Indikatorverdünnungskurve mit der Konzentrationsänderung des Indikators auf einer logarithmischen Skala und die Zeitänderung auf einer linearen Skala dargestellt wird. Wenn die Indikatorverdünnungskurve dann als linear-logarithmischer Graph aufgetragen wird, ergibt sich eine lineare Funktion. Die Zeitspanne zwischen 85% der maximalen Indikatorkonzentration und 45% der maximalen Indikatorkonzentration entspricht der Dst. Abbildung 5 veranschaulicht den Zusammenhang.

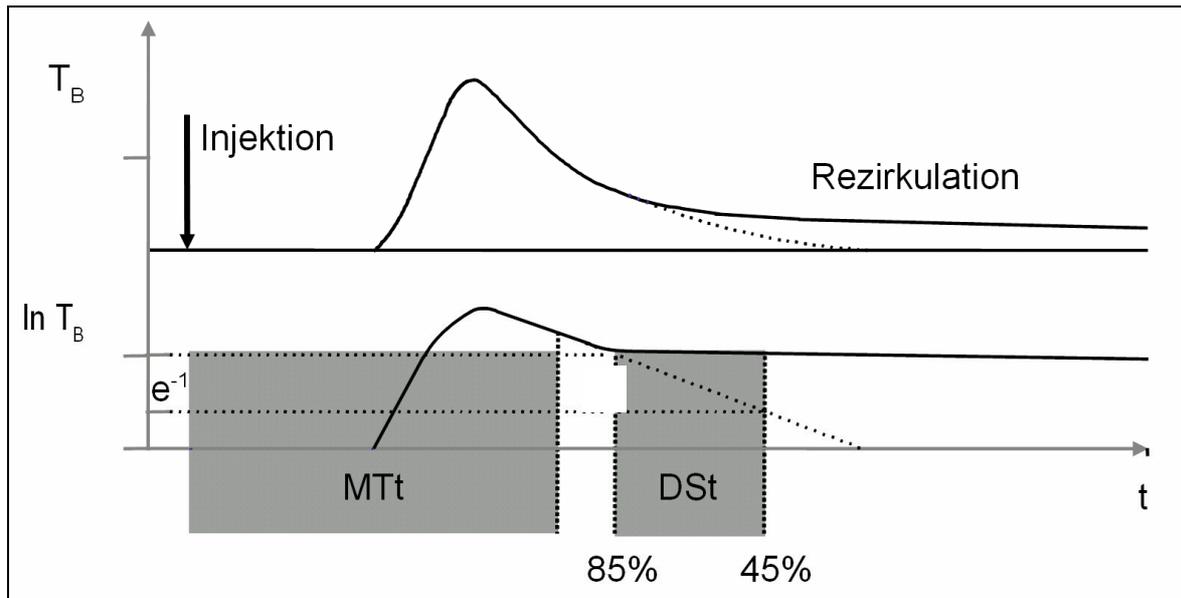


Abb. 5: Berechnung der MTt und DSt

T_B = Bluttemperatur, ln T_B = logarithmische Bluttemperatur, t = Zeit
 (Modifiziert nach Abbildung von PULSION Medical Systems AG)

Ein Problem bei Messungen von Indikatorverdünnungskurven ist die Rezirkulation von Indikatoranteilen, also das wiederholte Erscheinen derselben Indikatorpartikel am Messort. Vor der Auswertung der Kurven müssen daher rezirkulierende Anteile des Indikators kompensiert werden. Hierfür wird üblicherweise die Extrapolation des abfallenden Schenkels der Indikatorverdünnungskurve angewandt. Vereinfachend wird angenommen, dass die Kurve in Abwesenheit einer Rezirkulation einen exponentiellen Abfall aufweisen würde. Man bricht daher die Messung der Indikatorverdünnungskurve ab, wenn der abfallende Schenkel 45% der maximalen Indikatorkonzentration erreicht hat und multipliziert die Fläche unter der gemessenen Kurve (Area under the curve, AUC) mit einem konstanten Faktor. So entspricht das Ergebnis annähernd der exponentiell extrapolierten AUC.

Bei der Thermodilutionsmethode wird nun die Konzentration eines im zu messenden Volumen befindlichen Indikators über die Temperaturdifferenz zwischen Injektionsort und Detektionsort berechnet. Um Messungen mit dem PiCCOplus System durchzuführen, injiziert man eine definierte Menge (z.B. 10 ml) an 14°C kalter Kochsalzlösung über den ZVK. Der zuvor an dem ZVK angebrachte Temperatursensor registriert die Temperatur der injizierten Lösung. Diese passiert das kardiopulmonale System bestehend aus den folgenden Kompartimenten: rechtes Herz, Lungenstrombahn (pulmonales Blutvolumen (Thermovolumen)) mit extra-

vaskulärem Lungenwasser, linkes Herz. Die Kompartimente zusammen bilden das intrathorakale Thermovolumen, also das Volumen in dem sich das kalte Injektat verteilen kann (Abb.6).

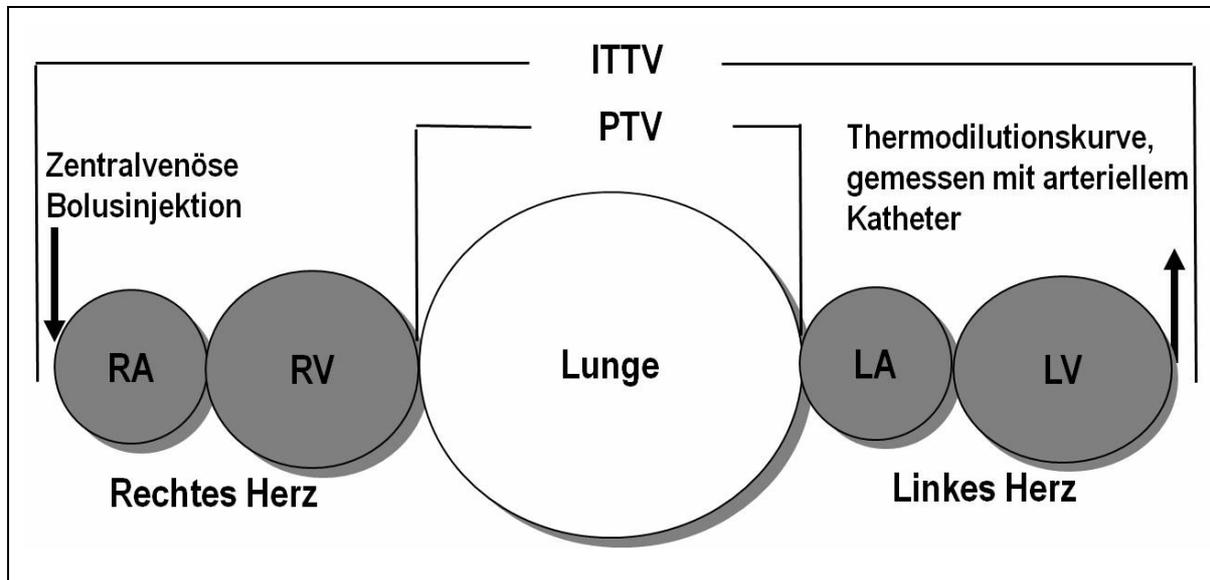


Abb. 6: Intrathorakales Thermovolumen

RA= rechter Vorhof (Atrium), RV= rechter Ventrikel, PTV= pulmonales Thermovolumen, LA= linker Vorhof (Atrium), LV= linker Ventrikel

(Modifiziert nach Abbildung von PULSION Medical Systems AG)

Ein zweiter Sensor ist an einem arteriellen Katheter installiert, der über große Arterien (z.B. Arteria femoralis) bis in die Nähe des linken Herzens vorgebracht wird. Dieser im arteriellen Gefäßsystem befindliche Sensor registriert nun den Temperaturverlauf des Blutes nach Injektion des Indikators. Das PiCCOplus System errechnet dann mittels der oben erläuterten Grundlagen die hämodynamischen Parameter HZV, die globale Ejektionsfraktion (GEF) und den kardialen Funktionsindex (CFI).

Das HZV wird vom PiCCOplus System mit einer modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet. Es gilt Formel 1:

$$\text{Formel 1} \quad HZV = \frac{(T_B - T_I) \cdot V_I \cdot K}{\int T_B \cdot dt}$$

Wobei T_B die Temperatur des Blutes ist, T_I die Temperatur des Injektatvolumens, V_I das Injektatvolumen und K ein Korrekturfaktor. K setzt sich zusammen aus dem spezifischen Gewicht und der spezifischen Wärmekapazität von Blut und Injektatlösung.

Die Berechnung der GEF erfolgt nach Formel 2 [Combes et al. 2004]:

$$\text{Formel 2} \quad GEF = \frac{4 \cdot SV}{GEDV}$$

Wobei SV das Schlagvolumen des Herzens darstellt, welches sich als Quotient aus HZV und HF errechnet. Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) beschreibt das gesamte Blutvolumen aller Herzkammern zum Ende der Diastole. Es wird berechnet als Produkt des HZV mit der Differenz aus der MTt und der Dst.

Die Berechnung des CFI erfolgt nach Formel 3 [Combes et al. 2004]:

$$\text{Formel 3} \quad CFI = \frac{HI}{GEDVI}$$

Wobei der Herzindex (HI) das HZV im Verhältnis zur Körperoberfläche (m²) und der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) das GEDV im Verhältnis zur Körperoberfläche (m²) darstellt.

CFI und GEF eignen sich zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität. Für die Fragestellung dieser Arbeit sind die erläuterten Parameter besonders interessant, da sie einen guten Überblick über Herzleistung und Herzfunktion geben.

CFI	Cardialer Funktionsindex	%
GEF	Globale Ejektionsfraktion	%
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen	ml
HZV	Herzzeitvolumen	L/min

Tab. 1: Messparameter des PiCCOplus Systems

2.3.2 Die transösophageale Echokardiographie (TEE)

Die TEE basiert auf der Anwendung von Ultraschall. Die TEE bietet verschiedene Parameter an, um die Herzfunktion zu beurteilen. Die für diesen Versuch wesentlichen Parameter sind das HZV, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der myokardiale Performance Index (MPI), die E/A-Ratio und die frühe Dezelerationszeit (DT).

Zur transösophagealen Echokardiographie wurde ein Vivid 7-Ultraschallgerät verwendet (Vivid i® 7, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), welches mit einer

multiplanen TEE-Sonde (Schallfrequenz: 3,4 bis 5 MHz) ausgestattet war. Alle für die Erhebung der Messparameter benötigten Videosequenzen wurden als digitale Bilddateien gespeichert. Zur Anwendung kam die 2D- Echokardiographie zur Darstellung kardialer Strukturen, das M-Mode Verfahren sowie der Dopplermodus.

Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchung erfolgte immer durch den gleichen erfahrenen Untersucher zu den durch das Versuchsprotokoll vorgegebenen Zeitpunkten.

Zur Ermittlung der genannten Parameter bedarf es der Einstellung verschiedener Schnittebenen am Herzen. Bei den Schnittebenen unterscheidet man grundsätzlich zwischen Quer- (transversal) und Längsachsenblick (longitudinal). In der Querachse werden die Ultraschallwellen senkrecht zur Sonde ausgesendet, bei der Längsachse parallel zu dieser. Die Bezeichnungen der Schnittebenen lehnen sich an die Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (American Society of Echocardiography) und der amerikanischen Gesellschaft der Kardioanästhesisten (Society of Cardiovascular Anaesthesiologists) an.

Bei horizontaler Schnittebene (0°) und leicht anteflektierter Sonde erfolgte die Einstellung des transgastralen Kurzachsenblicks durch den linken Ventrikel als Ausgangsposition. Durch vorsichtiges Zurückziehen des Schallkopfes in die Richtung des gastroösophagealen Überganges und durch Einstellung von 120° - 140° gelang die Darstellung des transgastrischen Langachsenschnitts des LV. In dieser Einstellung wurde der linksventrikuläre Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract, LVOT) als Ausgangsposition für die Bestimmung des HZV dargestellt. Mittels Doppler-Echokardiographie wurde das Profil der systolischen Blutflussgeschwindigkeit über dem linksventrikulären Ausflusstrakts abgeleitet und als Bildsequenz festgehalten. Ausgewertet wurde der jeweilige Abschnitt im Standbild.

Für die Berechnung des HZV wird das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz gebildet [Flachskamp 2002]. Es gilt Formel 4:

$$\text{Formel 4} \quad HZV = SV \cdot HF$$

Das Schlagvolumen (SV) wiederum wird als Produkt aus dem Integral der systolischen Blutflussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (Time velocity integral of left ventricular outflow tract, TVILVOT) und der effektiven systolischen Öffnungsfläche des LVOT (Area of left ventricular outflow tract, ALVOT) [Hoeft et al. 2008] berechnet. Es gilt die Formel aus Abbildung 7.

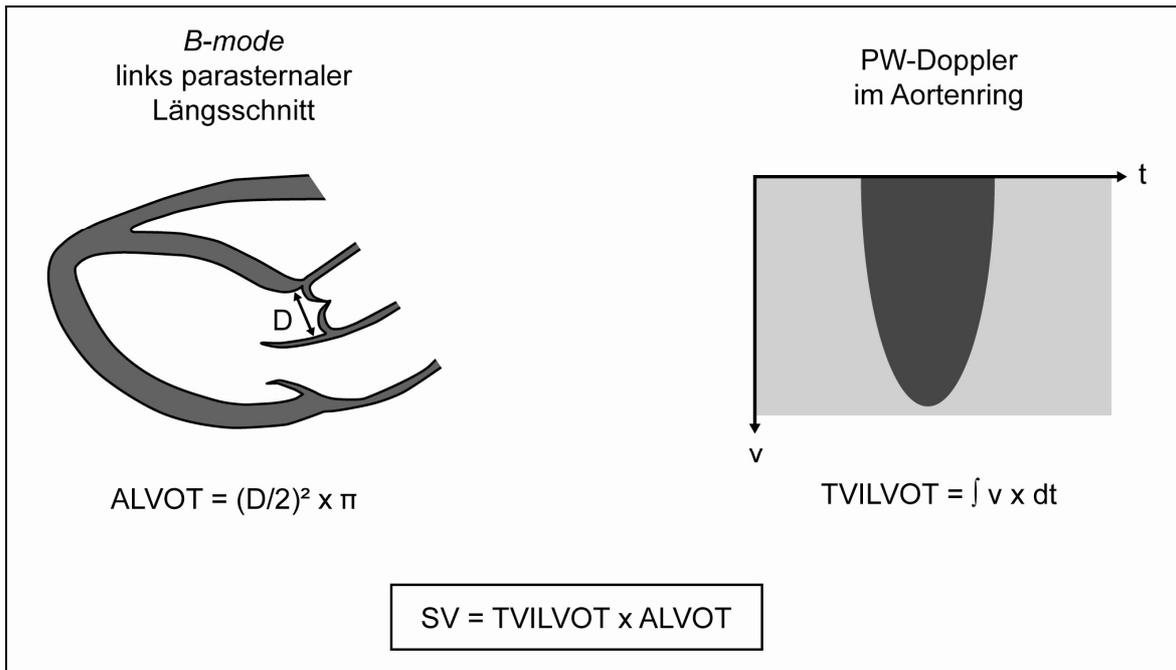


Abb. 7: Berechnung des Schlagvolumens mit Hilfe der Dopplertechnik

$ALVOT$ = area of left ventricular outflow tract = $(D/2)^2 \times \pi$, $TVILVOT$ = time velocity integral of left ventricular outflow tract = $\int v \times dt$, SV = Schlagvolumen

(Modifiziert nach Greim C-A., Roewer N., Transösophageale Echokardiographie für Intensivmediziner und Anästhesisten, Thieme- Verlag, Stuttgart, 2005)

Ausgehend von einer tief-transgastralen Position und leicht anteflektierten TEE-Sonde konnte dann ein apikaler Zweikammerblick eingestellt werden. Aus dieser Position erfolgten die Messungen zur Berechnung der LVEF.

Um die LVEF ermitteln zu können, werden das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) nach der modifizierten Scheibchensummationsmethode (Simpson-Prinzip) berechnet. Gemäß den Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie wird die Endsystole als die letzte Bildsequenz vor der Öffnung der Mitralklappe und die Enddiastole als die erste Bildsequenz nach dem Schluss der Mitralklappe definiert.

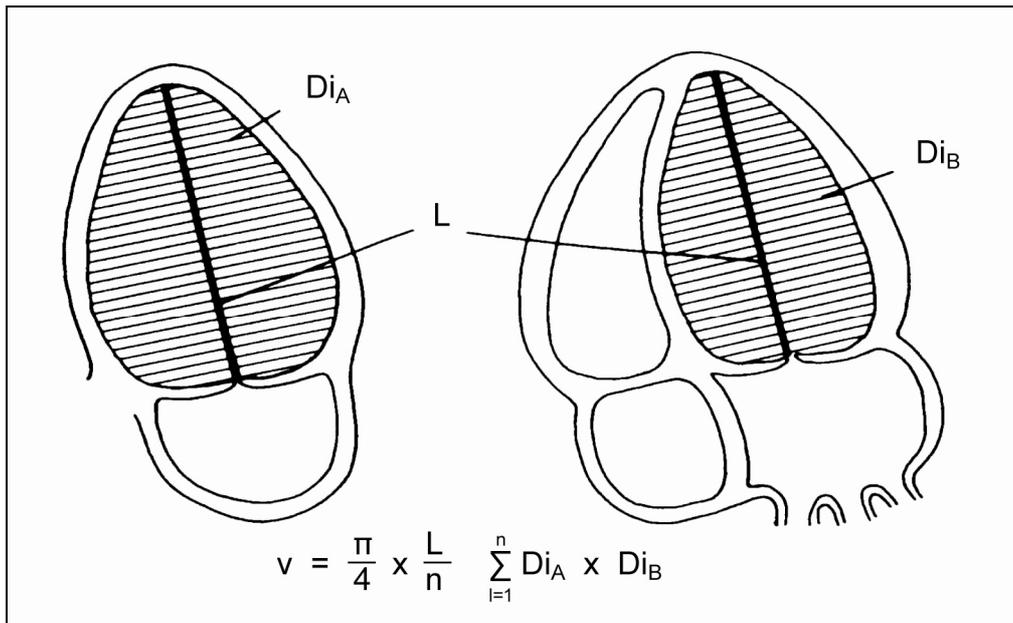


Abb. 8: Schematische Darstellung der Scheibensummationsmethode nach Simpson

V = Volumen, DA = Durchmesser in Schnitt A, DB = Durchmesser in Schnitt B, L = Länge des Ventrikels, n = Anzahl der Scheibchen

(Aus: Gehring J., von Bibra H., Echokardiographische Diagnostik KHK, 2. Auflage, Steinkopff-Verlag, Stuttgart, 1998)

Nach der Bestimmung von LVESV und LVEDV, kann dann die LVEF nach Formel 5 berechnet werden [Vitarelli and Gheorghide 2000]:

$$\text{Formel 5} \quad LVEF = \frac{(LVEDV - LVESV)}{LVEDV} \cdot 100$$

Die Angabe der LVEF erfolgt als prozentualer Wert. Beachtet werden muss, dass die LVEF ein lastenabhängiger Parameter ist. Wenn also Unterschiede beim LVEDV vorliegen, können sich bei gleicher Kontraktilität unterschiedliche LVEF ergeben.

Die Bestimmung des MPI erfolgte aus der Registrierung der Flussgeschwindigkeit des Mitralklappeneinstroms und des Flussprofils im linksventrikulären Ausflusstrakt in der „offline-Analyse“. Der Mitralklappeneinstrom wurde ausgehend vom mittösophagealen 4-Kammerblick an der Spitze der Mitralsegel mittels Doppler-Verfahren gemessen. Das Flussgeschwindigkeitsprofil des linksventrikulären Ausflusstrakts konnte mit dem transgastrischen Langachsenblick ebenfalls mittels Doppler-Verfahren knapp unterhalb des Aortenannulus bestimmt werden.

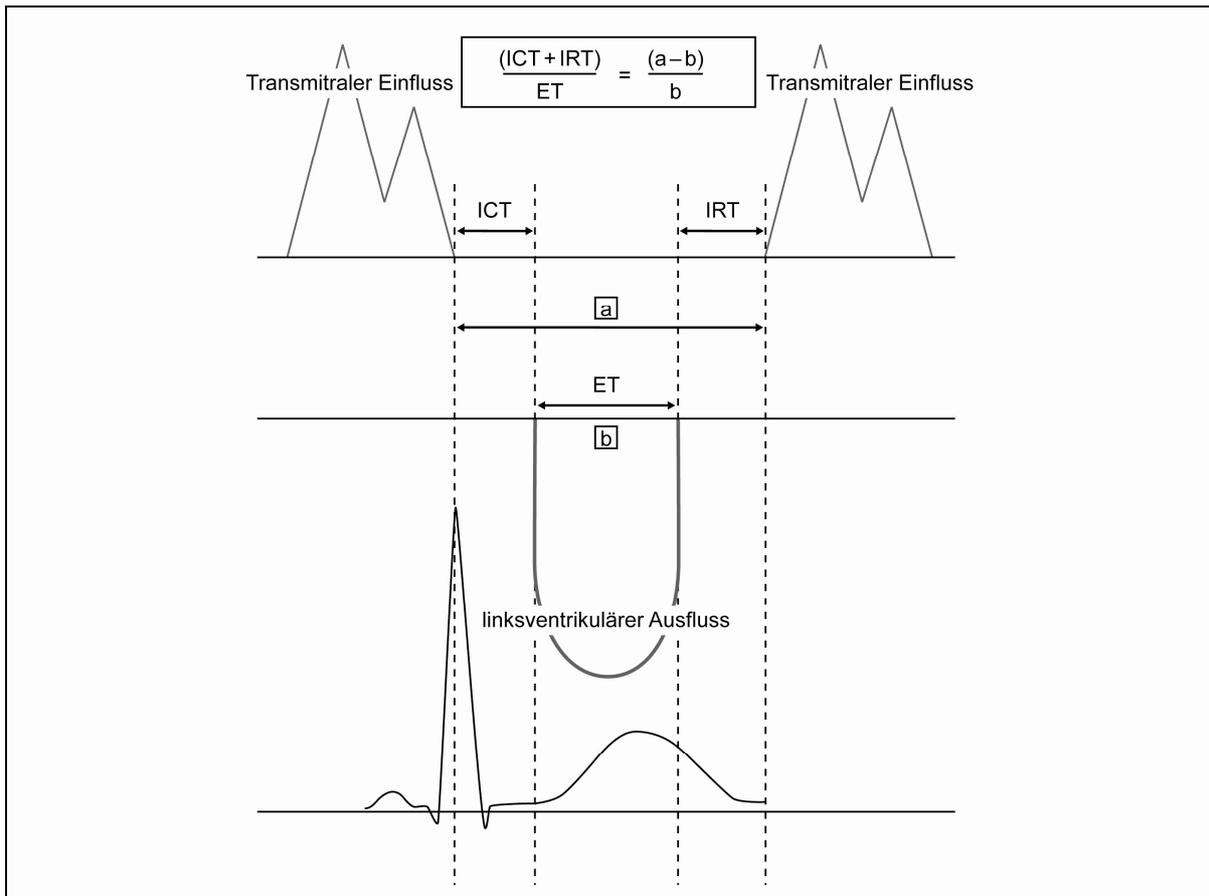


Abb. 9: Schema zur Berechnung des MPI

ICT = isovolumetrische Kontraktionszeit, IRT = isovolumetrische Relaxationszeit, ET = linksventrikuläre Ejektionszeit, a = Zeitintervall zwischen Ende und Wiederbeginn des transmittalen Einstroms, b = linksventrikuläre Ejektionszeit

(Aus: Hoefft A., Metzler H., Pasch T., Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, Springer-Verlag, Heidelberg, 2008)

Ermittelt wird der Index aus 2 Zeitintervallen. Das Zeitintervall a beginnt mit dem Ende des transmittalen Flusses und endet mit dem Wiedereinsetzen des transmittalen Flusses. Es enthält damit die isovolumetrische Kontraktionszeit (ICT), die linksventrikuläre Ejektionszeit (ET) und die isovolumetrische Relaxationszeit (IRT). Das Zeitintervall b wird als Ejektionszeit (ET) aus dem linksventrikulären Ausflussprofil abgelesen (**Abb. 9**). Der MPI errechnet sich nun nach Formel 6 [Slama and Maizel 2006]:

$$\text{Formel 6} \quad MPI = \frac{(a-b)}{b} = \frac{(ICT + IRT)}{ET}$$

Die E/A-Ratio gibt das Verhältnis der maximalen Flussgeschwindigkeit des frühen diastolischen Blutstroms in den LV zur maximalen Flussgeschwindigkeit des, durch das sich kontrahierende linke Atrium, beschleunigten Blutstromes an.

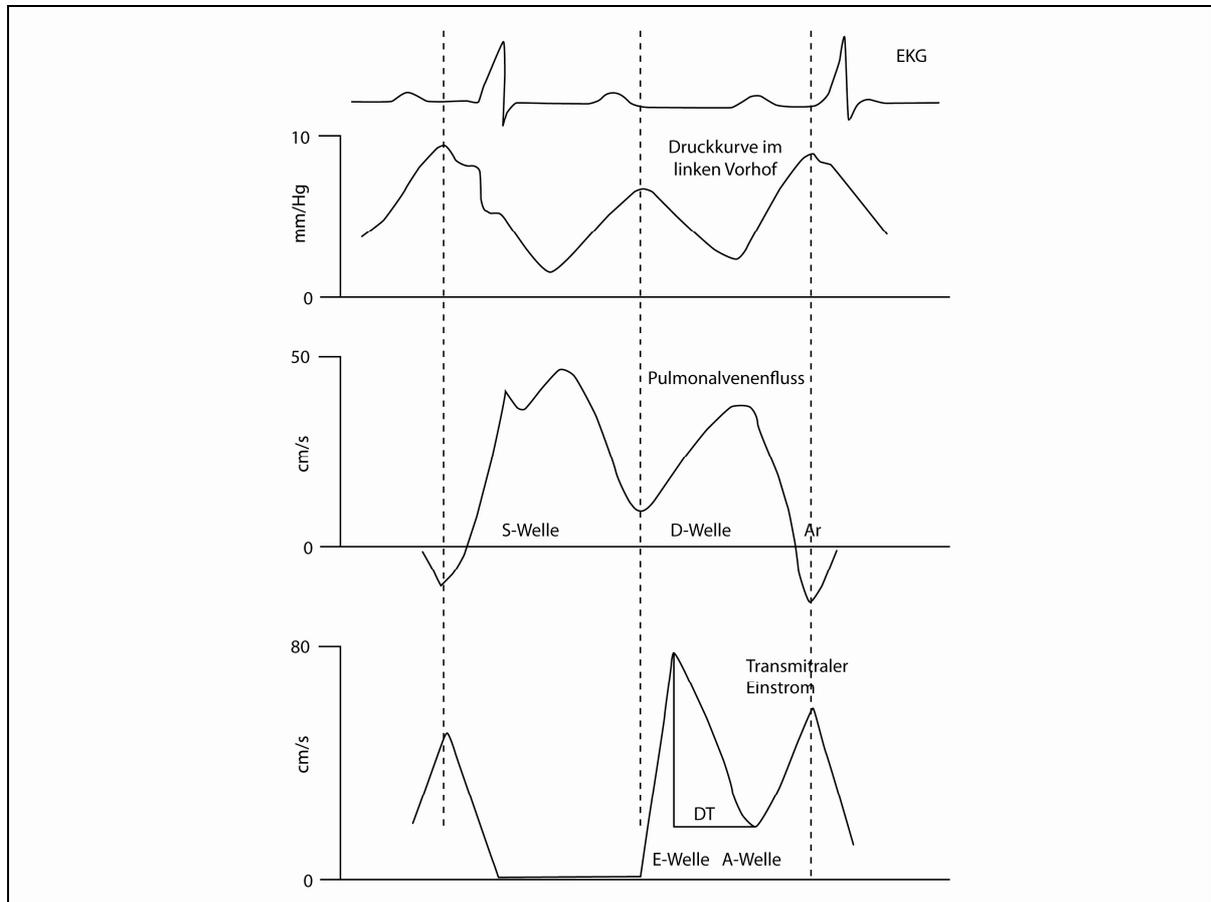


Abb. 10: Schema zur E/A Ratio

E- Welle = frühdiaastolische Füllung, A-Welle = Vorhofkontraktion, S-Welle = Vorhofrelaxation und Ventrikelkontraktion, D-Welle = diastolischer Fluss in den Vorhof

(Modifiziert nach Hoeft A., Metzler H., Pasch T., Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, Springer-Verlag, Heidelberg, 2008)

Die Geschwindigkeit des Blutstromes zeigt im zeitlichen Profil ein biphasisches Muster. Die erste Phase wird aufgrund ihrer Zuordnung zum frühdiaastolischen Einstrom des Blutes als E-Welle (E, early) bezeichnet. Die zweite Phase zum Ende der Diastole wird als A-Welle (A, atrial) bezeichnet, da sie auf der Kontraktion des Atrium beruht. Diese Kontraktion beschleunigt den Blutstrom in den Ventrikel zum Ende der Diastole nochmals. Durch das E/A-Verhältnis kann auf die Funktion der diastolischen Relaxation geschlossen werden, die bei Erkrankungen des Myokards eine große Bedeutung hat [Galderisi 2005]. Abbildung 10 zeigt einen Screenshot des TEE-Monitors zur Berechnung des E/A-Verhältnisses.

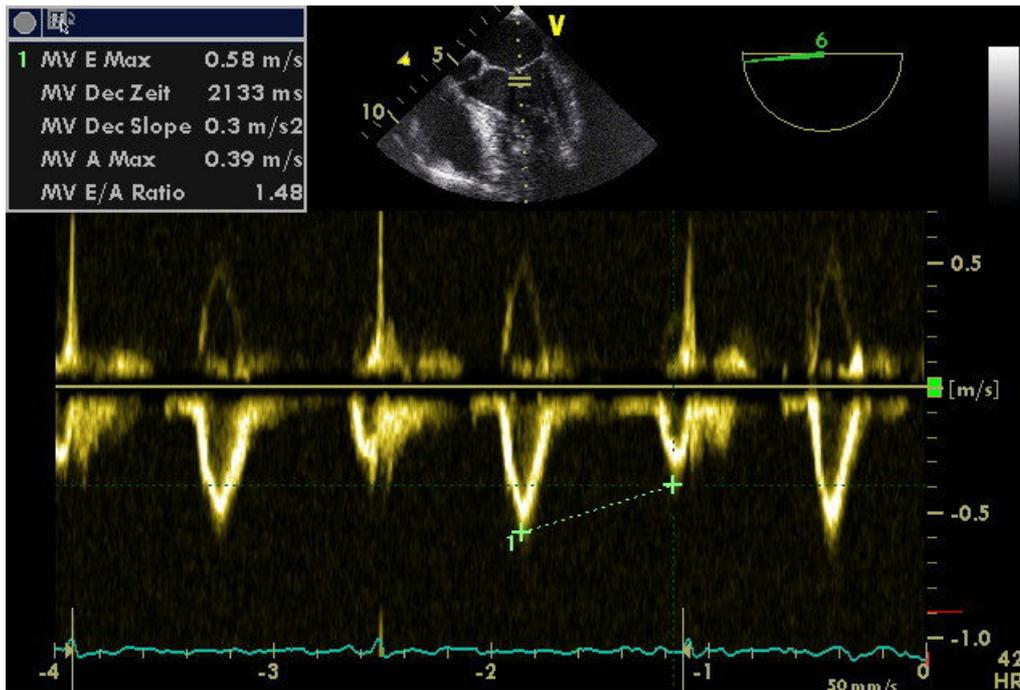


Abb. 11: Screenshot des TEE-Monitors (Berechnung von E/A-Ratio und DT)

Tabelle 2 listet die mit der TEE erhobenen Parameter auf:

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	%
MPI	Myokardialer Performanceindex	
E/A	E/A-Verhältnis	

Tab. 2: Messparameter TEE

2.4 Bestimmung des Serumtroponinspiegels

Bei allen Versuchstieren erfolgte zu definierten Zeitpunkten (Baseline, ROSC, 1, 3, 5, 7, 13 und 24 Stunden nach ROSC) eine Blutentnahme. Das hieraus gewonnene Serum wurde bis zur Messung des kardialen Troponin T (cTnT) bei -20°C gelagert. Die Bestimmung des cTnT wurde durch das Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein durchgeführt. Zur Messung von porcinem cTnT kann auf humanen Assays zurückgegriffen werden [O'Brien 1998].

2.5 Chirurgische Präparation

Eine Stunde vor Beginn der chirurgischen Präparation erhielten alle Tiere 1,5 g des Antibiotikums Cefuroxim (Zinacef®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Deutschland). Die Antibiose wurde in einem Intervall von 8 Stunden wiederholt. Nach Herstellung von sterilen Bedingungen erfolgte linksseitig auf Höhe des 5.-7. Intercostalraumes eine laterale Minithorakotomie. Nachfolgend konnte ein Thoraxspreizer eingebracht, das Perikard eröffnet und das Herz freipräpariert und dargestellt werden. Zur Induktion einer temporären linksventrikulären Koronarischämie wurde der Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra (left anterior descending artery, LAD) nach Abgang des ersten Diagonalastes temporär verschlossen. Das Gefäß selbst bedurfte hierfür keiner Präparation. Es konnte mit einer 3-0 Naht (Vicryl®, Ethicon, Deutschland) unterstochen werden. Nach dem Einfädeln der beiden Fadenenden in einen stabilen Silikonschlauch (Tourniquet) war es möglich, die entstandene Schlinge um die LAD reversibel zuzuziehen (**Abb. 12**). Nach Verschluss der LAD und Verifikation einer ST-Strecken-Hebung im EKG wurde der Thoraxspreizer entfernt und die Wunde mit Nähten verschlossen.

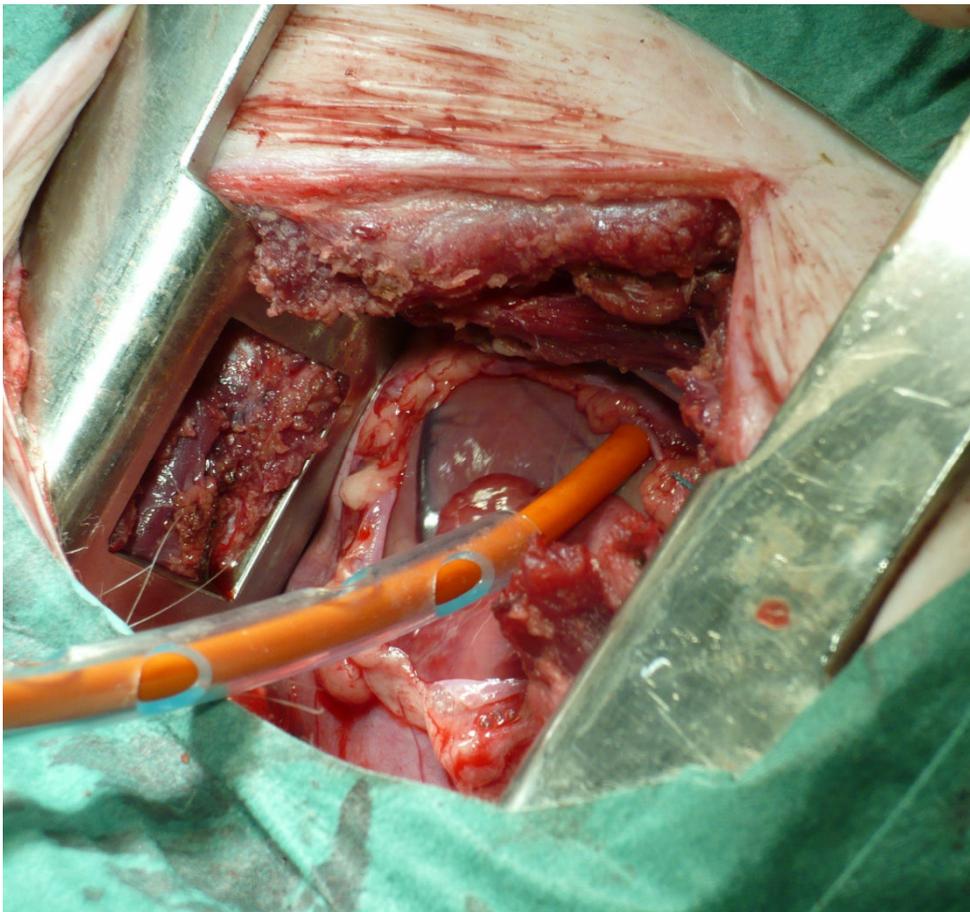


Abb. 12: Eröffneter Versuchstierthorax mit angelegtem Thoraxspreizer und Tourniquet

2.6 Versuchsablauf

Im Anschluss an die chirurgische Präparation wurden nach einer Stabilisierungsphase von 10 Minuten alle erhobenen Parameter dokumentiert und als Baseline-Werte definiert. Danach folgte die Okklusion der LAD. Diese bestand bei allen Tieren für 60 Minuten. Wenn innerhalb eines Zeitfensters von 20 Minuten kein spontanes Kammerflimmern auftrat, wurde dieses mit einem kurzen elektrischen Reiz induziert. Dazu wurde ein steriler Draht über den zentralvenösen Zugang bis in den rechten Ventrikel vorgeschoben. Eine am rechten vorderen Lauf befestigte Klebeelektrode diente als Gegenpol. Der angewandte Reizstrom (12V/Gleichstrom) induzierte das Kammerflimmern zuverlässig. Dieses wurde für ein Zeitfenster von 7 Minuten belassen. Danach begann die kardiopulmonale Reanimation mit Thoraxkompressionen und manueller künstlicher Beatmung ($\text{FiO}_2:0,21$) im Verhältnis 30:2. Das Vorgehen entsprach dem Basic Life Support (BLS) nach Empfehlung der American Heart Association (AHA) und wurde 2 Minuten lang durchgeführt. Nach 2 Minuten Basic Life Support wurde mit dem Therapiekonzept des Advanced Cardiac Life Support (ACLS) gemäß den Leitlinien der AHA fortgefahren [2005]. Nach erfolgreicher Reanimation wurde die maschinelle Beatmung fortgeführt. Die Reanimation war definitionsgemäß erfolgreich, sobald bei dem Versuchstier nach der Reanimation eine eigenständige spontane Herz-Kreislauffunktion (Resuscitation of spontaneous circulation, ROSC) über einen Zeitraum von 10 Minuten bestand. Zielwert in diesen 10 Minuten war ein systolischer Blutdruck von mindestens 60 mmHg. Nach erfolgreichem ROSC wurden die 21 überlebenden Tiere (von insgesamt 30) folgenden 3 Gruppen randomisiert zugeteilt:

1. Normothermie (Norm. plus TIVA)
2. therapeutische Hypothermie (Hypo. plus TIVA)
3. therapeutische Hypothermie und Sevofluran (Hypo. plus Sevo.)

In der Normothermiegruppe konnte eine physiologische Körpertemperatur von 37,5°C durch die Verabreichung angewärmter Infusionen und die Verwendung von Wärmelampen kontinuierlich aufrechterhalten werden. Die Tiere der Gruppe 2 wurden mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt. Bei diesen begann unmittelbar nach erfolgreicher Reanimation die Induktion der Hypothermie. Dies geschah durch externe Kühlung mit Eisbeuteln und der Bolusinfusion von 1 Liter 4°C kalter Infusionslösung (Sterofundin®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). So konnte die Körperkerntemperatur in 30 Minuten von 38°C auf

33°C (milde Hypothermie) gesenkt werden. Anschließend wurden die Tiere über einen Zeitraum von 12 Stunden bei gemäß den Empfehlungen des International Liaison Committee of Resuscitation [Morrison et al. 2010] gekühlt. Die Tiere der Gruppe **3** erhielten nach ROSC zusätzlich das Narkosegas Sevofluran (Sevofluran Baxter®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) in einer Dosierung von 1 minimale alveoläre Konzentration (MAC) anstatt von Propofol. Im Anschluss an die 12-stündige Hypothermiephase begann die Wiedererwärmungsphase, in welcher die Tiere langsam wieder auf ihre normale Ausgangskörperkerntemperatur von 38°C erwärmt wurden (0,25-0,5°C/h). Hierzu kamen Wärmelampen (Sollux 760®, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) zum Einsatz. Alle Tiere wurden nach den allgemeinen intensivmedizinischen Richtlinien therapiert. Insbesondere wurden Normwerte für Elektrolyte, Blutglukose, pH-Wert, ZVD, HF und Blutdruck angestrebt. Maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen wurden mit 75 mg Amiodaron (Cordarex®, Sanofi SyntheLabo GmbH, Berlin, Deutschland) behandelt. Das Katecholamin Noradrenalin (Arterenol®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) wurde bei akuter Hypotension (mittlerer arterieller Blutdruck, MAP \leq 50 mm Hg) eingesetzt, um einen ausreichenden systemischen Perfusionsdruck zu gewährleisten. Die Dosis betrug 0,01-0,1 µg/kg KG/min und die Verabreichung erfolgte über einen Perfusor. Eine bedarfsorientierte Volumensubstitution erfolgte mit kristalloider Infusionslösung. Nach insgesamt 24 Stunden erfolgte das schmerzfreie Töten der Tiere. Die Zeitpunkte der Datenerhebungen, Blutentnahmen und Gerätezeichnungen (PiCCOplus System) sind dem Versuchsablauf zu entnehmen (**Abb. 13**).

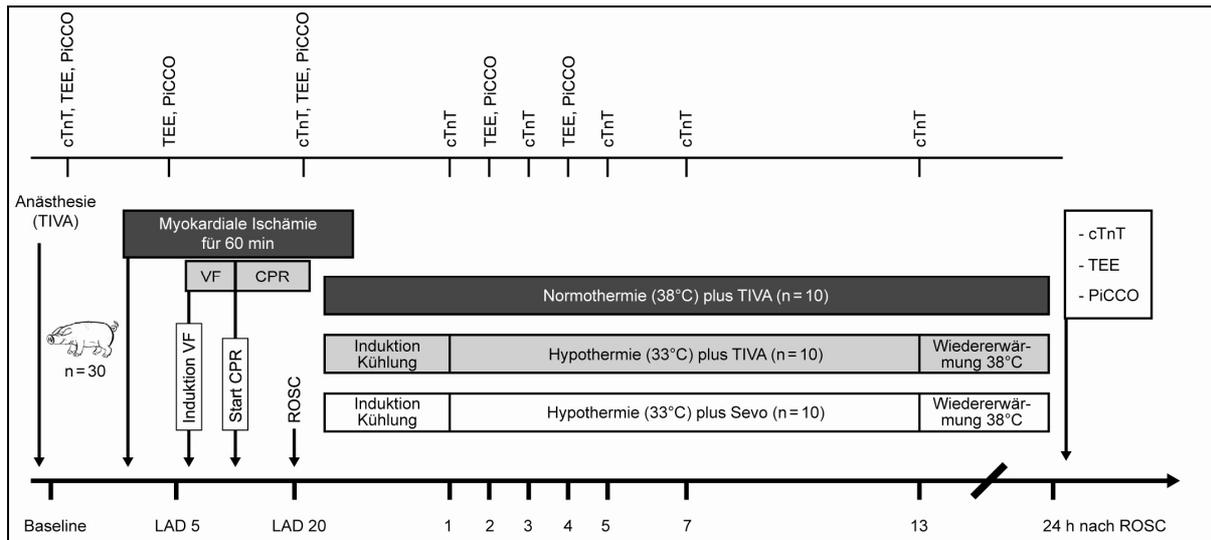


Abb. 13: Zeitlicher Ablauf des Versuchs

cTnT = Blutentnahme mit Bestimmung des cardialen Troponin T

TEE = Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie

PiCCO = Eichung des PiCCOplus Systems (Thermodilution)

LAD5 = 5min nach der Okklusion des Koronargefäßes

LAD20 = 20min nach Okklusion des Koronargefäßes

TIVA = Totale intravenöse Anästhesie

VF = Kammerflimmern

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad Prism 5.0 (GraphPad® Software, San Diego, USA). Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit der Standardabweichung dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. P-Werte von $\leq 0,05$ wurden als signifikant definiert. Für die Korrelationsanalysen wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die Fallzahl der untersuchten Tiere orientierte sich an einer Arbeit von Roesner und Kollegen [Roesner et al. 2007].

3 Ergebnisse

3.1 Überleben in den Gruppen

Insgesamt wurden 30 Tiere in dem Versuch verwendet. Von diesen überlebten 21 Tiere die Reanimationsphase. Die überlebenden Tiere wurden gleichmäßig in die drei Gruppen randomisiert verteilt. Aus der Normothermiegruppe überlebten 5 Tiere bis zum Ende des Versuchs (24h). Aus den Gruppen therapeutische Hypothermie und therapeutische Hypothermie+Sevofluran überlebten jeweils alle Tiere bis zum Ende des Versuchs (24h). Eine Signifikanz der Gruppenunterschiede im Bezug auf das Überleben war nicht nachzuweisen ($p = 0,65$).

3.2 Allgemeine Hämodynamik

In der folgenden Tabelle sind die allgemeinen hämodynamischen Parameter HF, MAP und ZVD zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

	Norm			Hypo			Hypo + Sevo		
	MAP mmHg	ZVD mmHg	HF 1/min	MAP mmHg	ZVD mmHg	HF 1/min	MAP mmHg	ZVD mmHg	HF 1/min
BL	67 ± 15	8 ± 1	115 ± 0	72 ± 12	10 ± 2	106 ± 0	70 ± 13	10 ± 1	96 ± 15
LAD 5 Min	53 ± 8	10 ± 1	110 ± 14	60 ± 6	10 ± 2	96 ± 26	56 ± 5	11 ± 1	99 ± 21
LAD 20 Min	55 ± 6	11 ± 1	105 ± 5	54 ± 5	11 ± 2	106 ± 17	64 ± 12	11 ± 2	97 ± 17
ROSC 15 Min	55 ± 6	17 ± 2	108 ± 19	67 ± 5	12 ± 3	115 ± 7	57 ± 5	10 ± 2	103 ± 13
ROSC 2 h	55 ± 4	11 ± 1	128 ± 5	58 ± 3	10 ± 1	147 ± 13	54 ± 6	14 ± 2	118 ± 20
ROSC 4 h	57 ± 5	11 ± 1	125 ± 16	60 ± 6	12 ± 2	139 ± 27	56 ± 8	12 ± 3	128 ± 21
ROSC 8 h	54 ± 5	15 ± 2	146 ± 23	58 ± 6	14 ± 4	118 ± 34	58 ± 7	11 ± 2	121 ± 19
ROSC 24h	50 ± 0	12 ± 3	133 ± 28	57 ± 7	14 ± 6	107 ± 38	60 ± 4	14 ± 1	140 ± 11

Tab. 3: Allgemeine hämodynamische Parameter

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevofluranegruppe

MAP = Mittlerer arterieller Perfusionsdruck

ZVD = Zentravenöser Perfusionsdruck

HF = Herzfrequenz

BL = Baseline

LAD 5 Min = 5 Minuten nach Okklusion des Koronargefäßes

LAD 20 Min = 20 Minuten nach Okklusion des Koronargefäßes

ROSC 15 Min = 15 Minuten nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 2 h = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 4 h = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 8 h = 8 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 24 h = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

3.3 Beatmungsparameter

In der folgenden Tabelle sind die Beatmungsparameter SPO₂, etCO₂ und Pmean zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt.

	Norm			Hypo			Hypo + Sevo		
	SPO ₂ %	etCO ₂ mmHg	Pmean mmHg	SPO ₂ %	etCO ₂ mmHg	Pmean mmHg	SPO ₂ %	etCO ₂ mmHg	Pmean mmHg
BL	99 ± 0	36 ± 3	13 ± 2	99 ± 1	39 ± 5	12 ± 0	98 ± 0	36 ± 5	12 ± 1
LAD 5 Min	92 ± 18	40 ± 3	12 ± 1	100 ± 0	39 ± 5	13 ± 1	97 ± 2	37 ± 6	12 ± 1
LAD 20 Min	99 ± 0	40 ± 2	13 ± 1	97 ± 2	40 ± 3	12 ± 1	98 ± 1	35 ± 4	13 ± 2
ROSC 15 Min	97 ± 1	39 ± 10	19 ± 4	95 ± 3	39 ± 2	15 ± 2	98 ± 1	38 ± 5	14 ± 4
ROSC 2 h	99 ± 01	38 ± 5	16 ± 1	99 ± 0	35 ± 4	15 ± 2	95 ± 4	32 ± 2	18 ± 3
ROSC 4 h	98 ± 1	39 ± 5	15 ± 1	98 ± 1	34 ± 1	14 ± 1	98 ± 1	34 ± 2	18 ± 3
ROSC 8 h	98 ± 0	38 ± 8	18 ± 2	99 ± 1	36 ± 6	15 ± 3	99 ± 4	35 ± 6	18 ± 3
ROSC 24 h	99 ± 0	36 ± 8	18 ± 2	99 ± 1	36 ± 2	15 ± 3	98 ± 0	35 ± 6	19 ± 3

Tab. 4: Allgemeine Beatmungsparameter

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevofluranegruppe

SPO₂ = Sauerstoffsättigung

etCO₂ = endexpiratorisches Kohlendioxid

Pmean = inspiratorischer Plateaubeatmungsdruck

BL = Baseline

LAD 5 Min = 5 Minuten nach Okklusion des Koronargefäßes

LAD 20 Min = 20 Minuten nach Okklusion des Koronargefäßes

ROSC 15 Min = 15 Minuten nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 2 h = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC 4 h = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs
 ROSC 8 h = 8 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs
 ROSC 24 h = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

3.4 Auswertung der Troponin T Messwerte

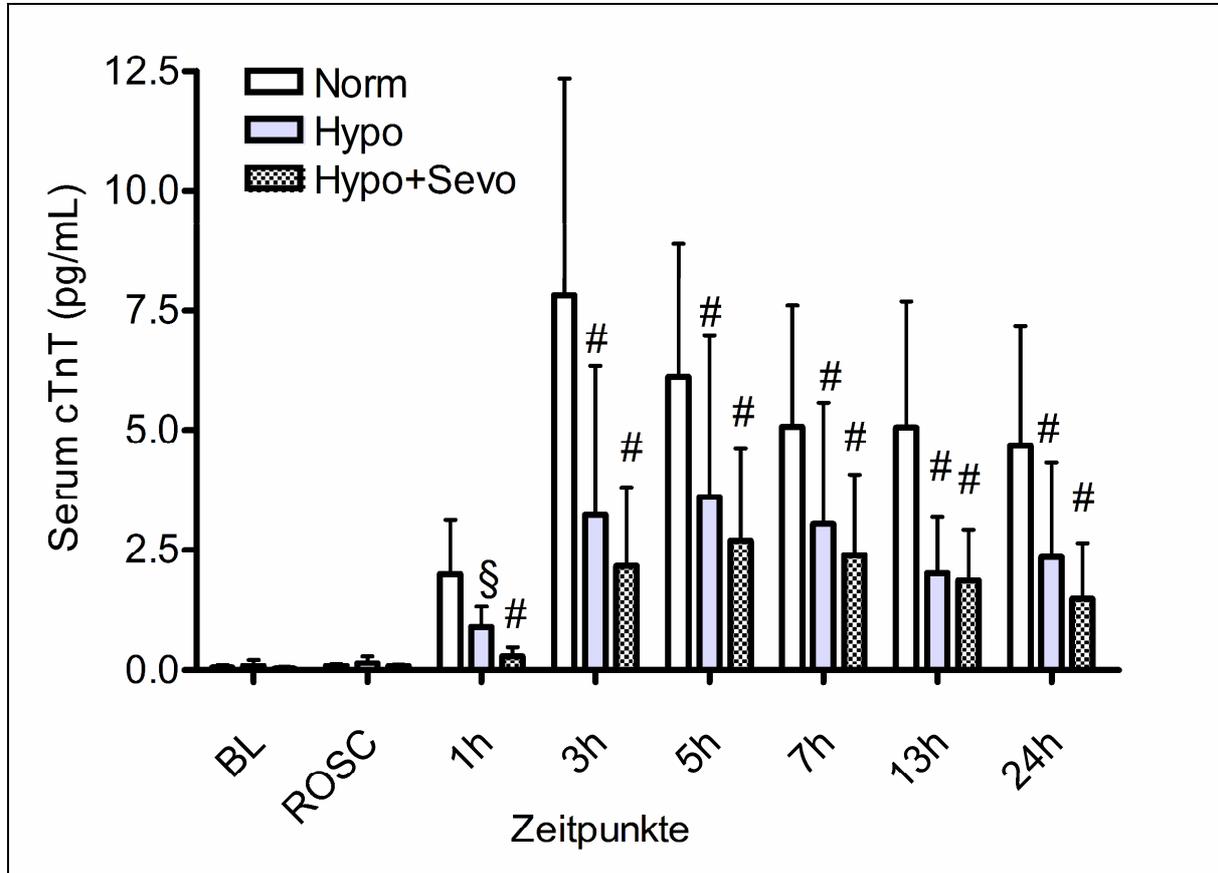


Abb. 14: Vergleich der Serumentroponinspiegel in der Normo-, Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe

BL = Baseline

RO = Wiederherstellung des Kreislaufs

1h = 1 Stunde nach Wiederherstellung des Kreislaufs

3h = 3 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

5h = 5 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

6h = 7 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

13h = 13 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

24h = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

ROSC = Return of spontaneous circulation

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Die Serumspiegel der Troponin T Konzentrationen wurden zu definierten Zeitpunkten gemessen. Für jede Versuchsgruppe wurde der Mittelwert der Messwerte und die Standardabweichung zu den einzelnen Messzeitpunkten berechnet (

Abb. 14).

Die Höchstwerte der Normothermiegruppe ($7,82 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 4,52 \text{ } \mu\text{g/ml}$) lagen signifikant ($p < 0,01$) über den Höchstwerten der Hypothermiegruppe ($3,61 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 3,37 \text{ } \mu\text{g/ml}$) und der Hypothermie+Sevofluranegruppe ($2,69 \text{ } \mu\text{g/ml} \pm 191 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Hypothermiegruppe und der Hypothermie+Sevofluranegruppe lag nicht vor. Jedoch waren die Troponin T Serumspiegel tendenziell in der Hypothermie+Sevofluranegruppe geringer als in der Hypothermiegruppe.

3.5 Vergleich zwischen Normothermie- und Hypothermiegruppe

3.5.1 Auswertung der TEE Messwerte

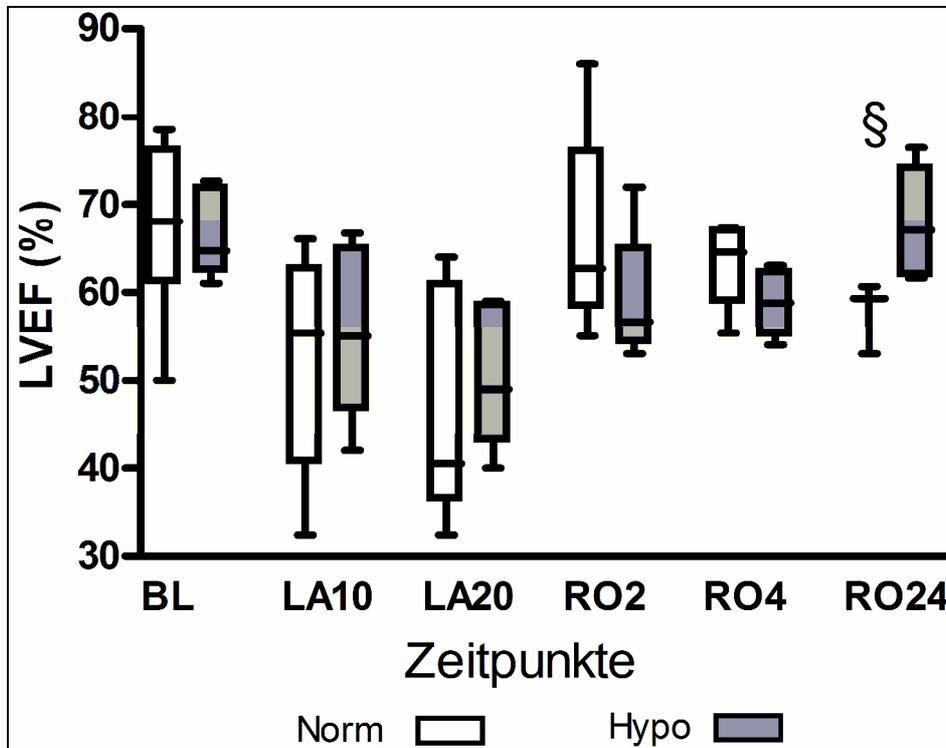


Abb. 15: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

§ = $p < 0,05$

Die LVEF fiel nach der Okklusion der LAD um ~28% in beiden Gruppen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen diesen. Nach Wiedereröffnung der LAD stieg die LVEF in beiden Gruppen deutlich an, aber ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Zum letzten Messzeitpunkt (24h nach ROSC) zeigte sich jedoch eine signifikant höhere LVEF in der Hypothermiegruppe ($p < 0,03$) (Abb. 15).

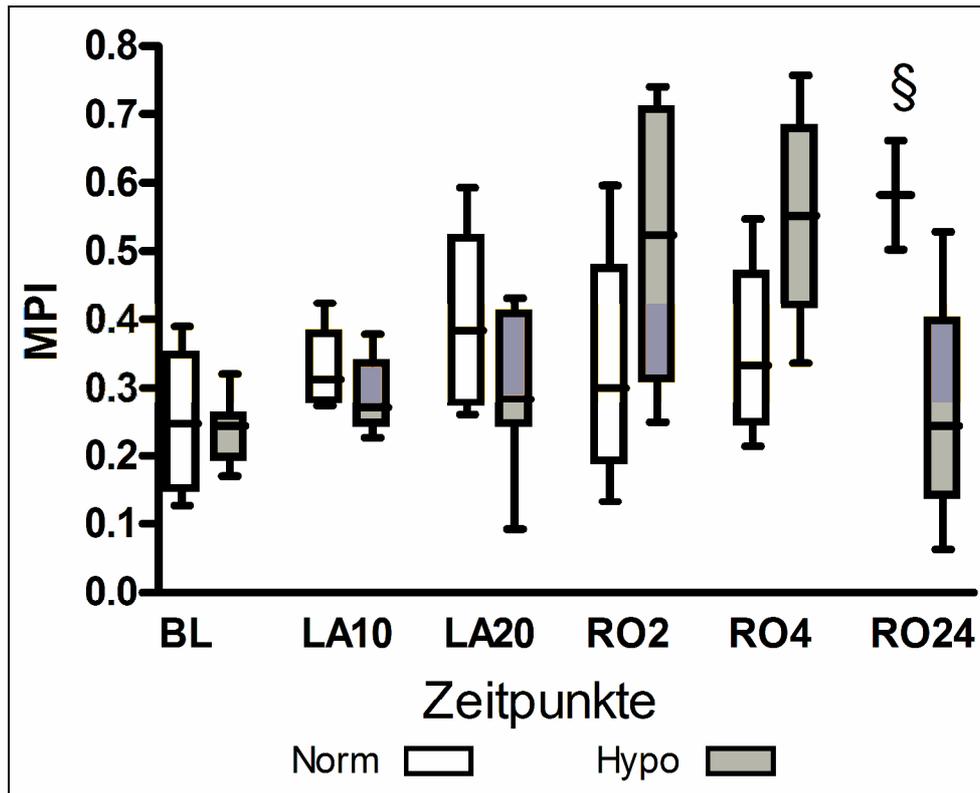


Abb. 16: Myokardialer Performance Index der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

MPI = Myokardialer Performance Index

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

§ = $p < 0,05$

24 Stunden nach ROSC konnte ein signifikant niedrigerer MPI in der Hypothermiegruppe festgestellt werden ($p < 0,05$) als in der Normothermiegruppe (Abb. 16).

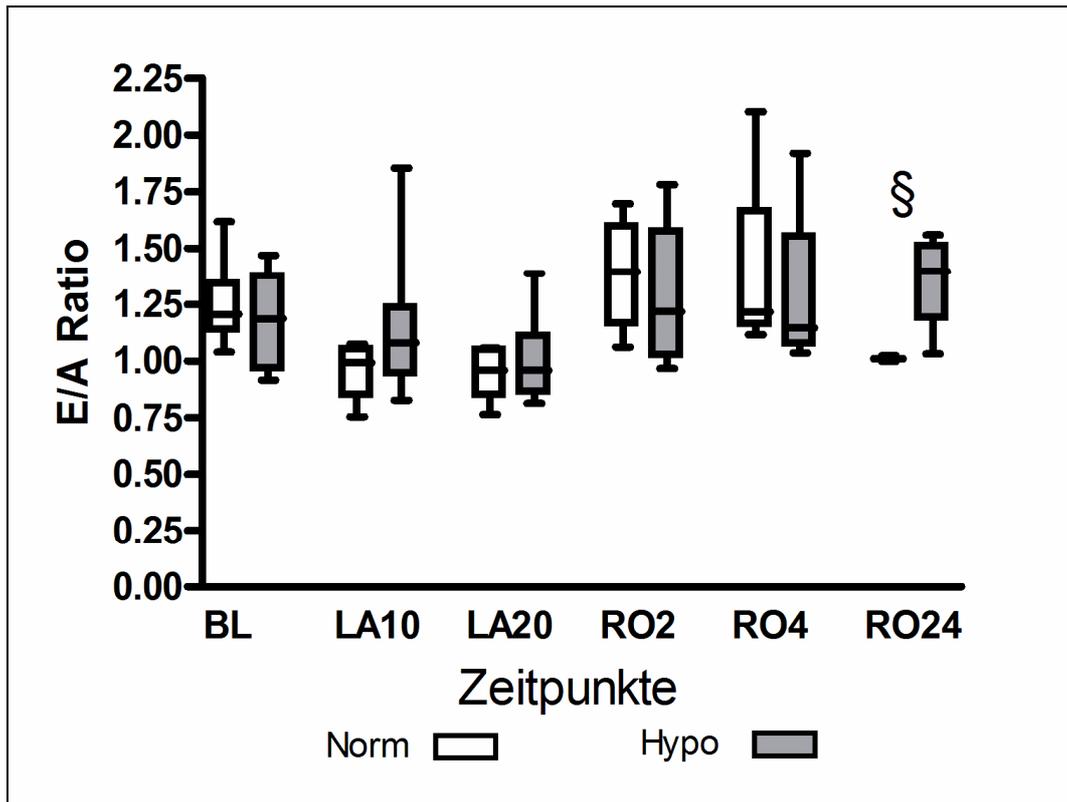


Abb. 17: E/A Verhältnis der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

§ = $p < 0,05$

Die Messwerte des E/A Verhältnisses sanken nach Okklusion der LAD um ~20% im Verhältnis zu den Baslinewerten in beiden Gruppen. Nach Wiedereröffnung der LAD stiegen die Messwerte in beiden Gruppen wieder auf das Niveau der Ausgangswerte an. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Normothermie und der Hypothermiegruppe konnte zum letzten Messzeitpunkt festgestellt werden. Hier war der Wert des E/A Verhältnisses in der Hypothermiegruppe signifikant höher als in der Normothermiegruppe ($p < 0,05$) (Abb. 17).

3.5.2 Auswertung der PiCCOplus Messwerte

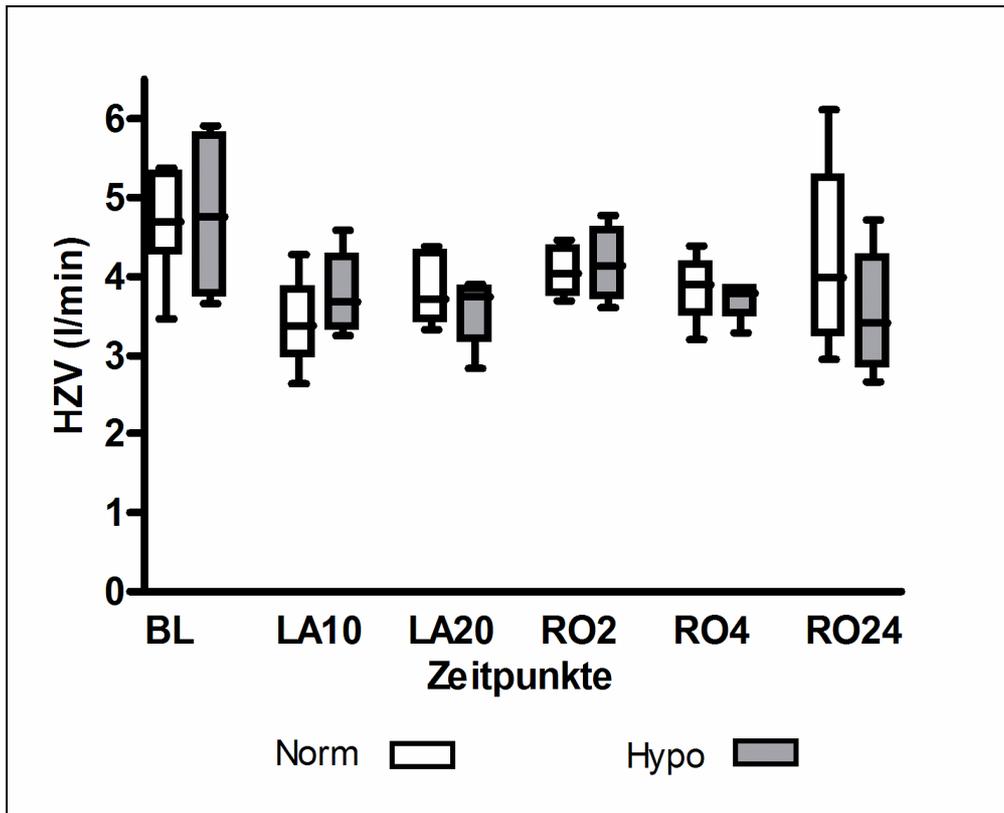


Abb. 18: Herzzeitvolumen der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

HZV = Herzzeitvolumen

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Nach Okklusion der LAD sank das HZV in beiden Gruppen um ~ 25%, aber es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Normothermie- und der Hypothermiegruppe ($p < 0,95$). Auch zu den übrigen Messzeitpunkten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abb. 18).

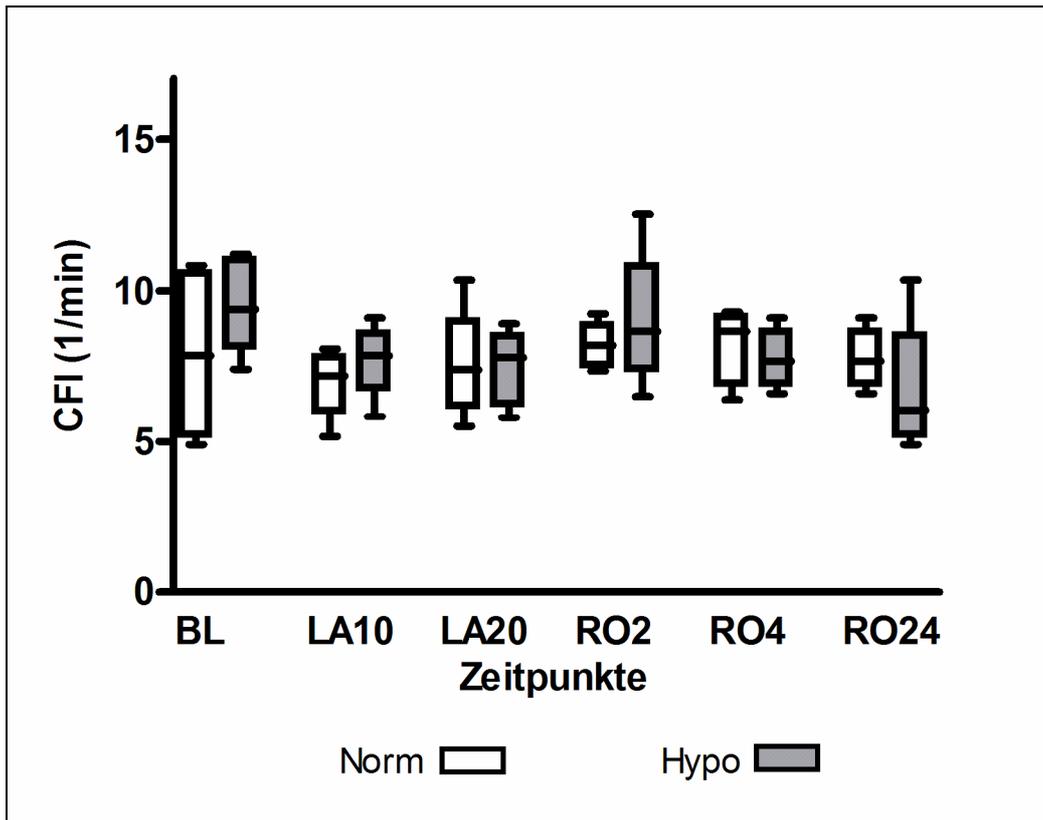


Abb. 19: Kardialer Funktionsindex der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

CFI = Kardialer Funktionsindex (Cardiac function index)

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Der CFI fiel nach Okklusion der LAD um ~27% in beiden Gruppen. Einen signifikanten Unterschied zwischen der Normothermie- und der Hypothermiegruppe ergab sich aber nicht ($p < 0,17$). Auch zu den anderen Messzeitpunkten ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen (Abb. 19).

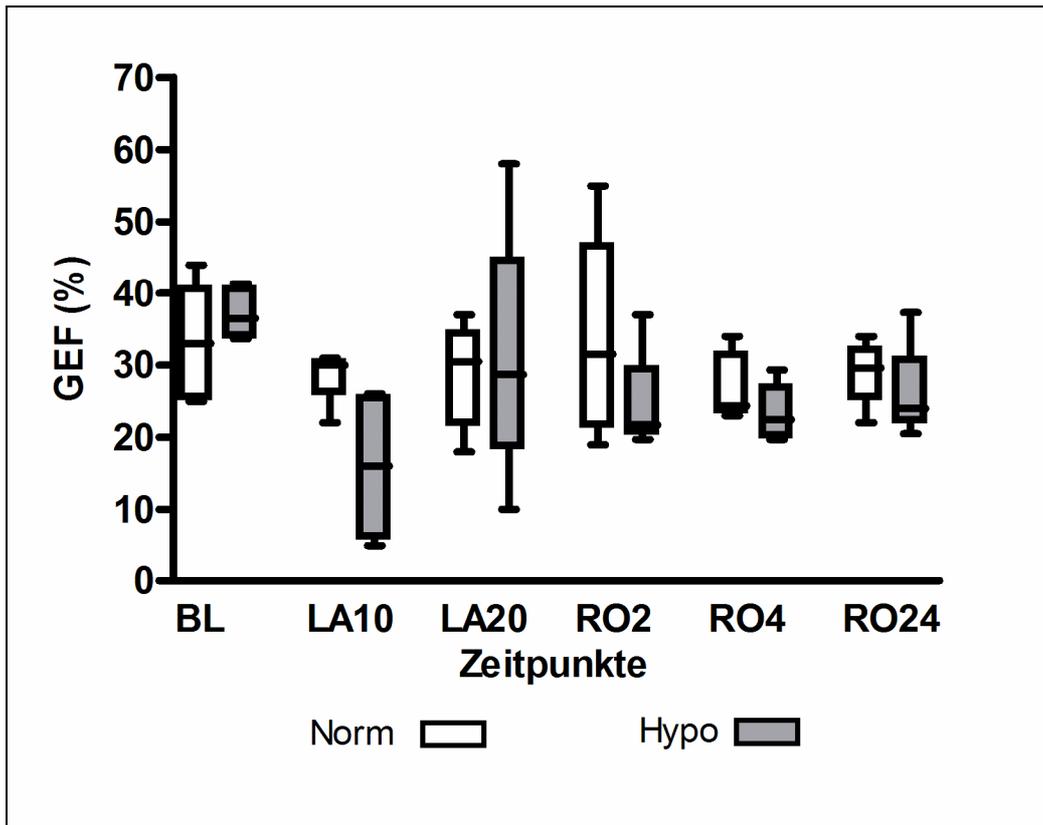


Abb. 20: Globale Ejektionsfraktion der Normo- und Hypothermiegruppe im Vergleich

GEF = Globale Ejektionsfraktion

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Norm = Normothermiegruppe

Hypo = Hypothermiegruppe

Die GEF fiel nach Okklusion der LAD um ~30% in beiden Gruppen, wobei die GEF der Hypothermiegruppe etwas stärker fiel. Einen signifikanten Unterschied zwischen der Normothermie- und der Hypothermiegruppe gab es aber nicht ($p=0,06$). Auch im zeitlichen Verlauf konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Abb. 20).

3.6 Vergleich der Hypothermie- und der Hypo+Sevogruppe

3.6.1 Auswertung der TEE Messwerte

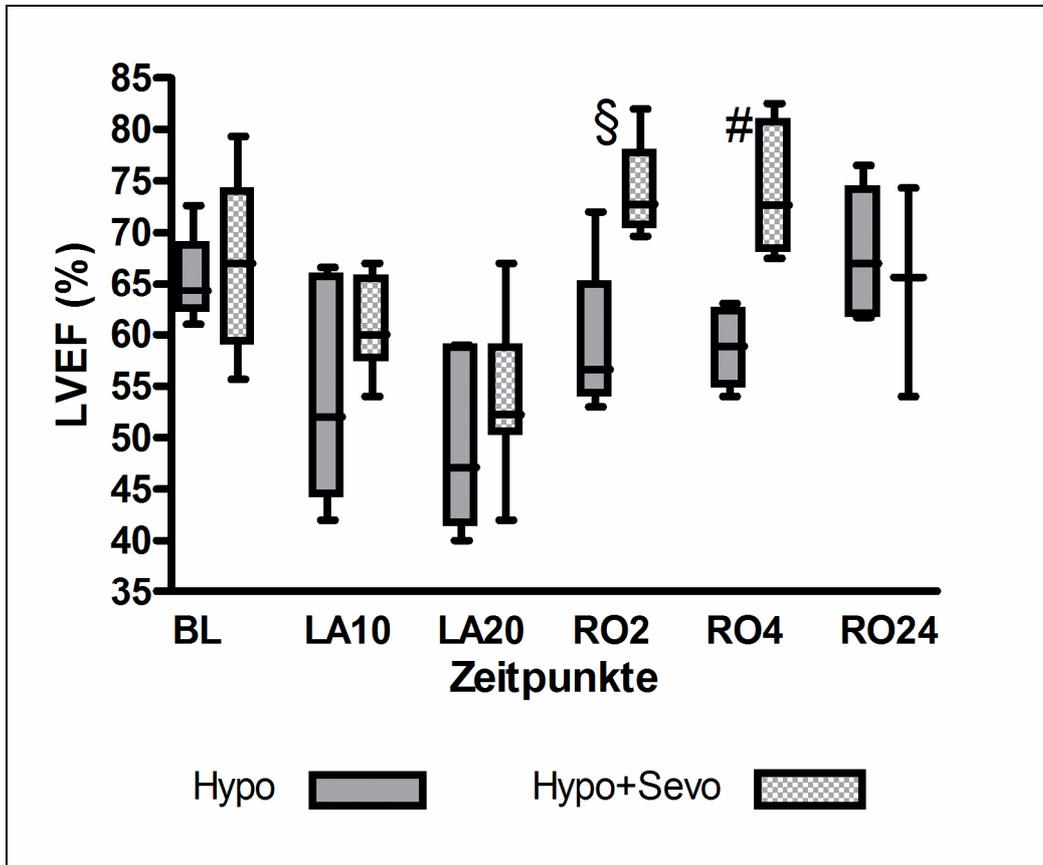


Abb. 21: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

§= p<0,05

#= p<0,01

Die Messwerte der LVEF sanken nach Okklusion der LAD um durchschnittlich ~15% in beiden Gruppen. Im zeitlichen Verlauf erreichten die Messwerte der LVEF annähernd die Aus-

gangswerte. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied war 2h und 4h nach ROSC zu verzeichnen ($p < 0,05$; $p < 0,01$) (Abb. 21).

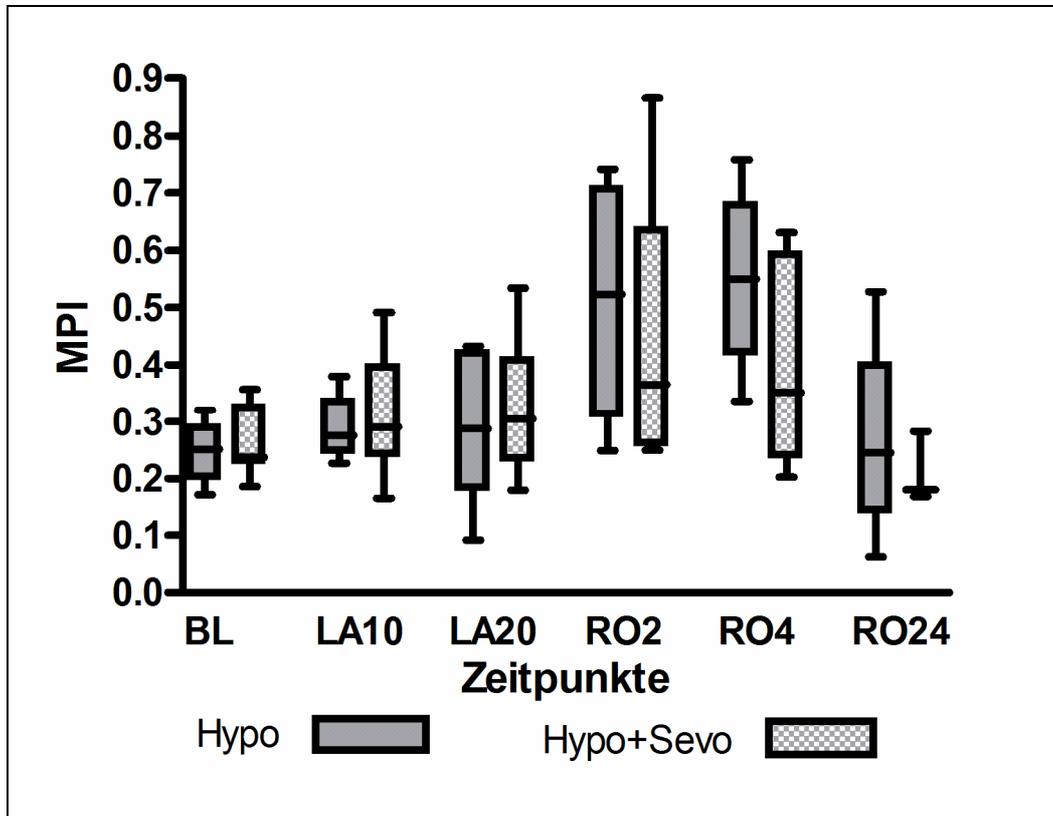


Abb. 22: Myokardialer Performance Index der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich

MPI = Myokardialer Performance Index

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Die Messwerte des MPI stiegen im zeitlichen Verlauf (bis 4h nach ROSC) nach Wiedereröffnung der LAD um ~30% an. Zum letzten Messzeitpunkt (24h nach ROSC) wurden Messwerte im Bereich des Baseline-Niveau erhoben. Zu keinem Zeitpunkt konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Hypothermiegruppe und der Hypothermie+Sevofluranegruppe festgestellt werden (Abb. 22).

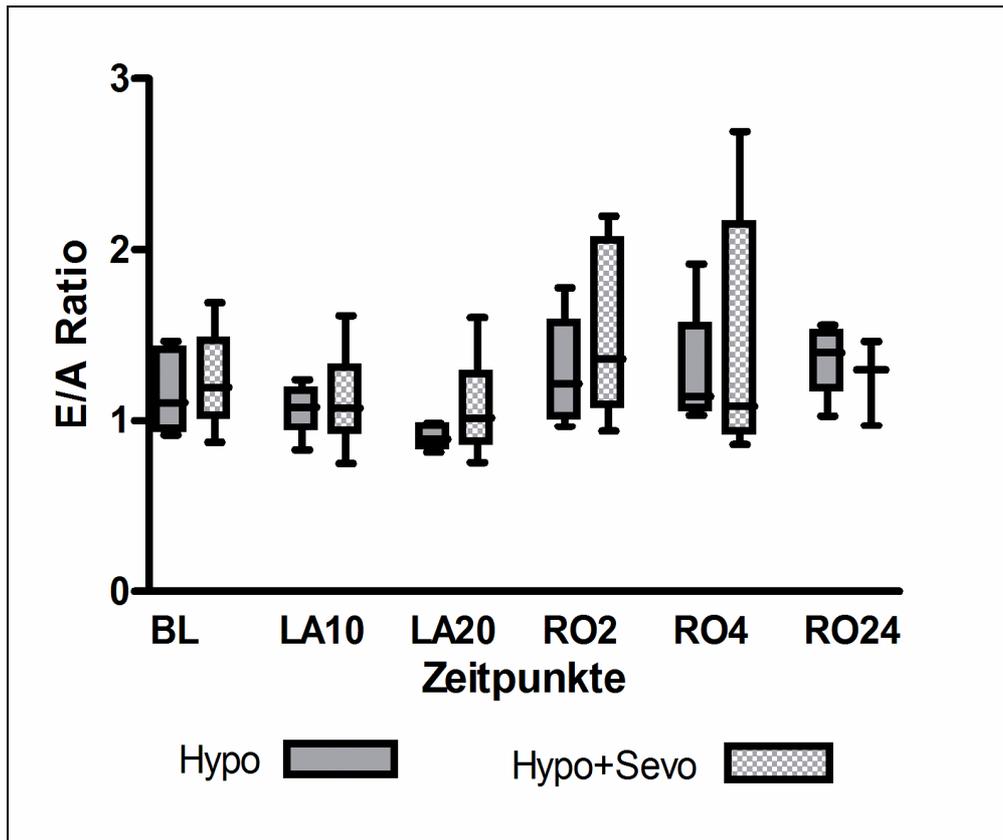


Abb. 23: E/A Ratio der Hypothermie und Hypothermie+ Sevoflurangruppe im Vergleich

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Im Bezug auf die Messwerte der E/A Ratio konnte zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Hypothermiegruppe und der Hypothermie+Sevoflurangruppe festgestellt werden (Abb. 23).

3.6.2 Auswertung der PiCCOplus Messwerte

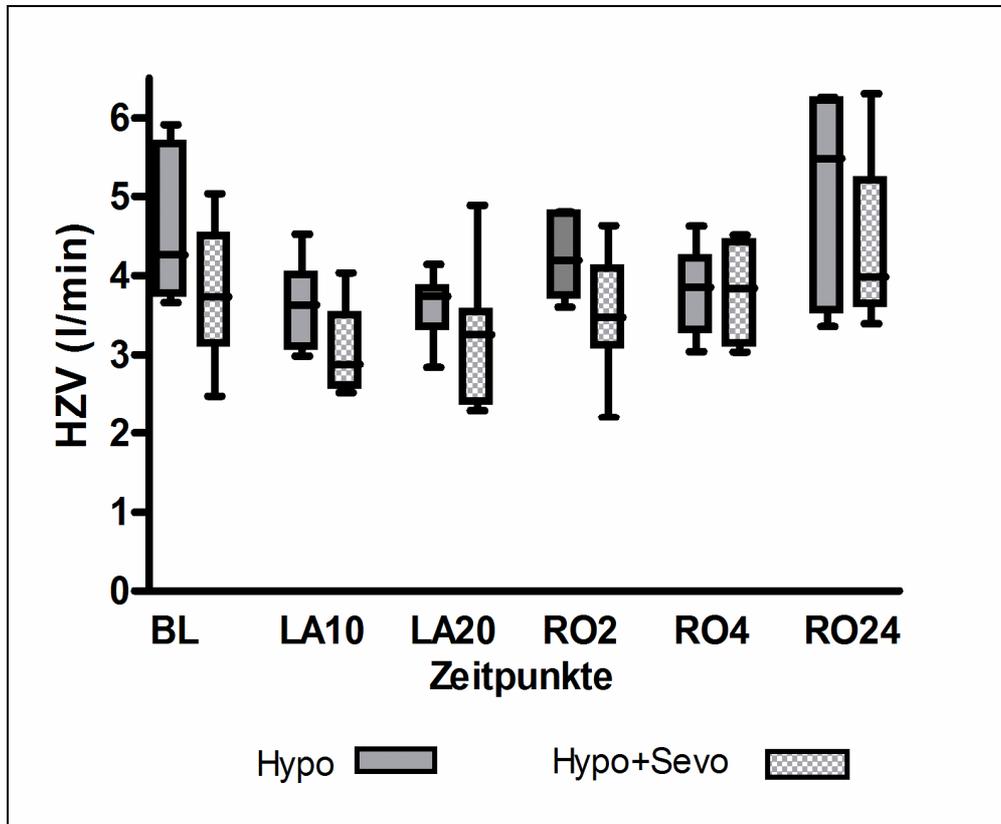


Abb. 24: Herzzeitvolumen der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich

HZV = Herzzeitvolumen

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Zu keinem Messzeitpunkt des Versuches konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem HZV der Hypothermiegruppe und der Hypothermie+Sevofluranegruppe festgestellt werden (Abb. 24).

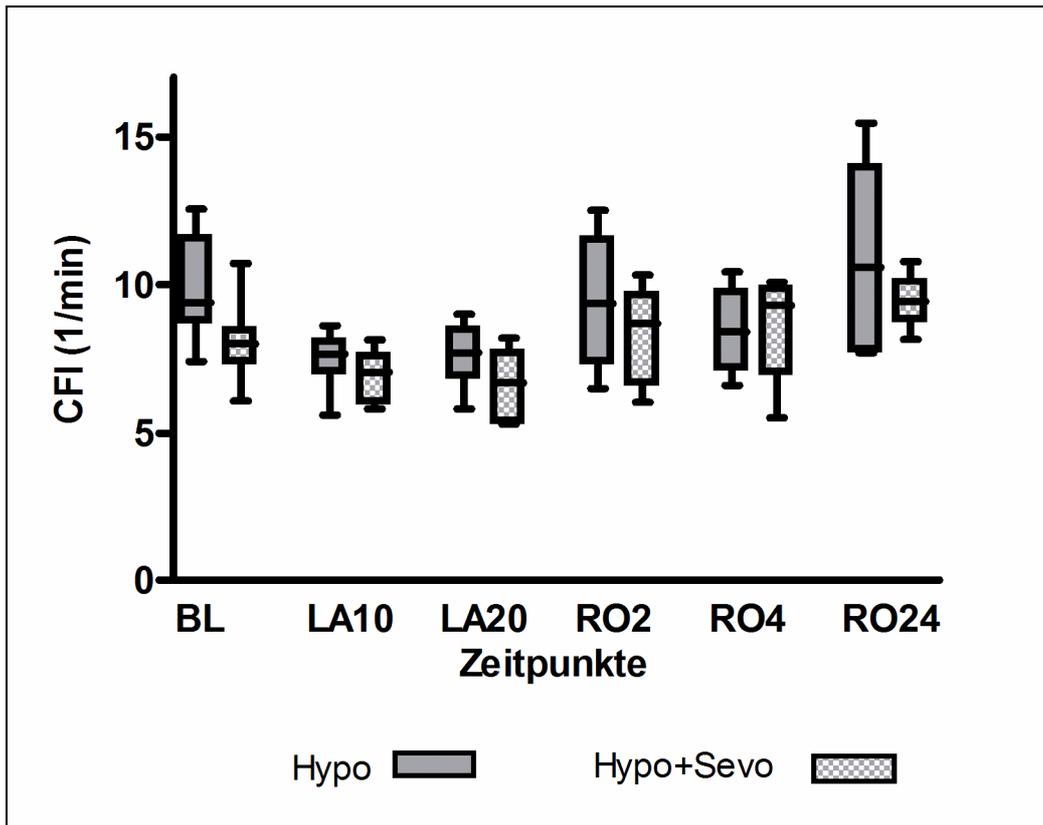


Abb. 25: Kardialer Funktionsindex der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich

CFI = Kardialer Funktionsindex (Cardiac function index)

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Die CFI Messwerte sanken in beiden Gruppen nach Okklusion der LAD um ~10%. Nach Wiedereröffnung der LAD erreichten die Messwerte in beiden Gruppen wieder das Niveau der Ausgangswerte. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Hypothermiegruppe und Hypothermie+Sevofluranegruppe war zu keinem Messzeitpunkt festzustellen (Abb. 25).

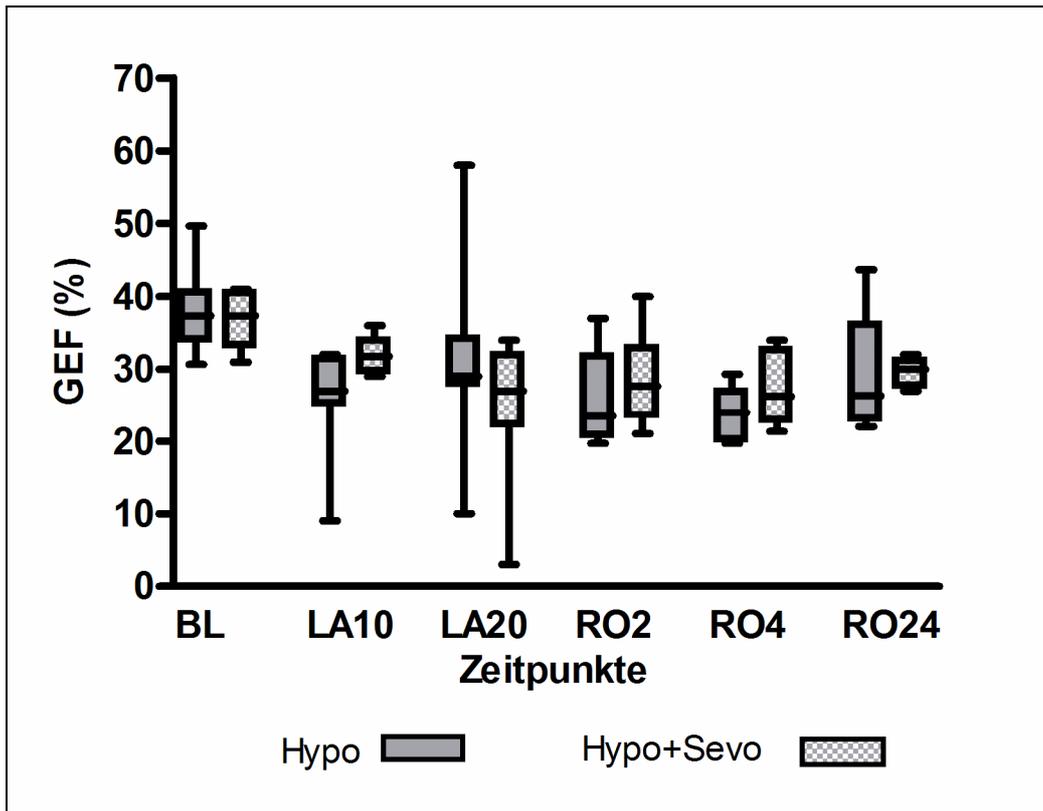


Abb. 26: Globale Ejektionsfraktion der Hypothermie und Hypothermie+Sevoflurangruppe im Vergleich

GEF = Globale Ejektionsfraktion

BL = Baseline

LA10 = 10min nach der Okklusion der Koronargefäßes

LA20 = 20min nach der Okklusion der Koronargefäßes

RO2 = 2 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO4 = 4 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

RO24 = 24 Stunden nach Wiederherstellung des Kreislaufs

Hypo = Hypothermiegruppe

Hypo + Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Die Messwerte der GEF sanken nach Okklusion der LAD in beiden Gruppen um ~10% und heilten im zeitlichen Verlauf dieses Niveau. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Hypothermiegruppe und Hypothermie+Sevoflurangruppe konnte zu keinem Messzeitpunkt festgestellt werden (Abb. 26).

3.6.3 Korrelationsanalysen

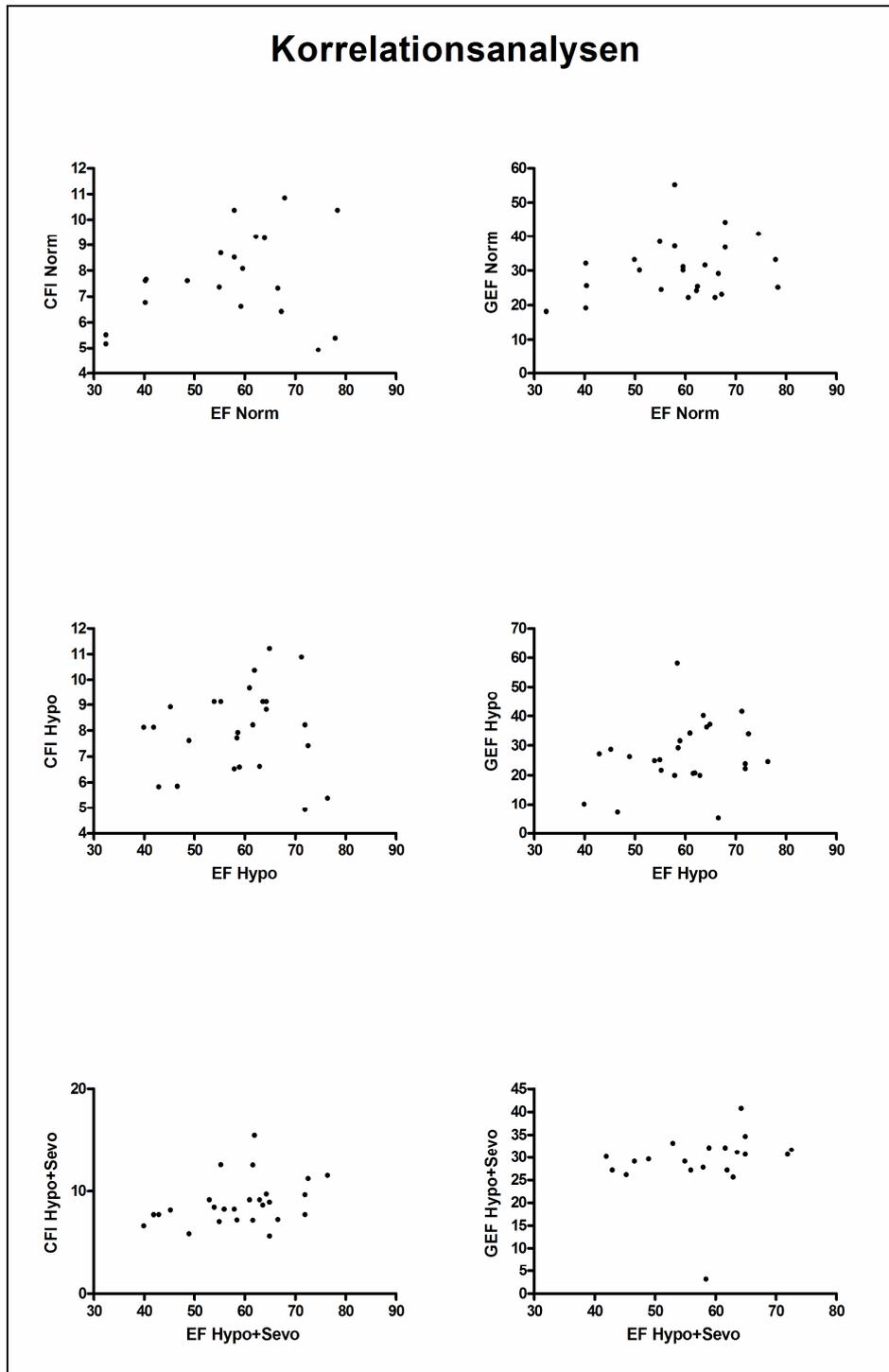


Abb. 27: Korrelationsanalysen

CFI = Cardialer Funktionsindex
 GEF = Globale Ejektionsfraktion
 EF = Ejektionsfraktion
 Norm = Normothermiegruppe
 Hypo = Hypothermiegruppe
 Hypo+Sevo = Hypothermie+Sevoflurangruppe

Die Korrelationsanalysen ergaben, dass in der Postreanimationsphase der CFI und die GEF in der Normothermiegruppe nicht mit der gemessenen EF korrelieren. Auch in der Hypothermiegruppe und der Hypothermie+Sevoflurangruppe konnte keine Korrelation dieser Messparameter festgestellt werden.

4 Diskussion

Die reversible myokardiale Dysfunktion ist eine entscheidende Pathologie des Postreanimationsyndroms im Bezug auf Morbidität und Mortalität [Oddo et al. 2008]. Das in dieser Arbeit beschriebene Experiment spiegelt den häufigsten Verlauf einer kardiopulmonalen Reanimation ab. Rund zwei Drittel aller Reanimationen erfolgen aufgrund einer Koronarischemie mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand [McLaughlin et al. 2009]. Es ist somit ein realitätsnahes Experiment. Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Projektes aus dem noch andere Arbeiten und Veröffentlichungen hervorgegangen sind.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von vier definierten Fragestellungen. Im Folgenden werden die Beobachtungen zu diesen und die Limitationen des Experiments diskutiert. Als Resümee der Diskussion soll eine Schlussfolgerung gezogen werden.

4.1 Diskussion der definierten Fragestellungen

Die Untersuchung der **pathophysiologischen Veränderungen der Messparameter bei Koronarischemie** war ein Teilziel dieser Arbeit. Die im Ergebnisteil dargestellten Messwerte zeigten im Zeitraum nach induzierter Koronarischemie eine deutliche Einschränkung der Herzleistung. Dies kann mit einer Abnahme der Energiezufuhr erklärt werden. Auf zellulärer Ebene steht weniger Adenosin Triphosphat (ATP) zur Verfügung, welches sowohl für die Kontraktion der Herzmuskelzellen als auch für deren Relaxation essentiell ist [Bonow and Udelson 1992]. Als Folge dieser zellulären Dysfunktion ergibt sich eine regionale Bewegungsstörung der Herzwand und aus dieser wiederum eine Einschränkung der Gesamtherzleistung [Perrone-Filardi et al. 1992, Yamamoto et al. 1997].

Die LVEF ist ein anerkannter Messparameter der Echokardiographie zur Beurteilung der systolischen Herzfunktion bei kritisch kranken Patienten [Guarracino and Baldassarri 2009, Huttemann 2006, Poelaert and Schupfer 2005]. In dem hier vorgestellten Versuch sank die LVEF nach LAD-Okklusion um ~28% ab. Diese Beobachtung deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen anderer Arbeitsgruppen [Ruiz-Bailen et al. 2011]. Der MPI als Messparameter zur Beurteilung der systolischen und diastolischen kardialen Funktion steigt nach LAD-Okklusion von 0,25 auf bis zu 0,4. Auch dieses Ergebnis stimmt überein mit Resultaten anderer Arbeiten [Karatzis et al. 2009, Xu et al. 2008]. Karatzis et al. konnten zeigen, dass der

MPI nach Koronarischämie signifikant ansteigt und auch im Verlauf nach überstandener Ischämie pathologisch erhöht bleibt. Dafür verantwortlich ist der bindegewebige Umbau des abgestorbenen Herzmuskelgewebes. Die E/A Ratio als echokardiographischer Parameter einer diastolischen Dysfunktion sinkt nach LAD-Okklusion um ~20% ab. Dies hat seine Ursache in der ventrikulären Relaxationsstörung. Es kommt zu einem verlangsamten frühdiastolischen Bluteinstrom in den Ventrikel und kompensatorisch zu einem erhöhten durch die Vorhofkontraktion induzierten spätdiastolischen Bluteinstrom [Aurigemma and Gaasch 2004, Galderisi 2005]. Die E/A Ratio gilt heute als bedeutender Prädiktor für Morbidität und Mortalität nach Myokardinfarkt [Ohara and Little 2010].

Als weiteres Instrument zur Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion wurde in diesem Experiment das PiCCOplus System verwendet. Die Validität der im Versuch gemessenen Parameter HZV, CFI und GEF konnte von Combes et al. und der Arbeitsgruppe um Jabot in Studien an kritisch kranken Patienten belegt werden [Combes et al. 2004, Jabot et al. 2009]. In einer Studie, welche aus dem gleichen Projekt stammt wie die vorliegende Arbeit, konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die genannten Parameter auch geeignet sind die Herzleistung nach kardialer Ischämie abzubilden [Meybohm et al. 2011]. Sowohl HZV als auch CFI und GEF sanken nach LAD-Okklusion signifikant ab. Die Ursache hierfür ist in den oben beschriebenen Effekten der myokardialen Ischämie auf die Herzleistung zu finden.

Die reversible myokardiale Dysfunktion nach erfolgreicher Reanimation nach Herz-Kreislauf-Stillstand hat großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität [Oddo et al. 2008]. In hochrangig publizierten Studien ist ein positiver Effekt der milden therapeutischen Hypothermie auf das neurologische Outcome von Patienten, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand erfolgreich reanimiert wurden, gezeigt worden [Bernard et al. 2002]. Ziel dieser Arbeit war nun die Untersuchung der **Auswirkungen der milden therapeutischen Hypothermie auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Reanimation**. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe die Tiere, welche mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, 24 h nach ROSC eine bessere Herzfunktion hatten. 24 h nach ROSC lag die LVEF in der Hypothermiegruppe signifikant über der der Normothermiegruppe und damit auf dem Niveau der Baselinewerte. Diese Beobachtungen stützen die Ergebnisse der Studien von den Arbeitsgruppen um Hsu und Hamamoto [Hamamoto et al. 2009, Hsu et al. 2009]. Hsu et al zeigten eine verbesserte Herzfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand unter der Verwendung von moderater Hypothermie an Ratten. Hamamoto

et al. konnten bei Schafen, bei denen ein Myokardinfarkt generiert worden war und die dann mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, eine bessere Myokardfunktion zeigen. Eine Arbeitsgruppe des „The Weil Critical Care Institute“ beschrieb in einer Veröffentlichung auch in einem Tierexperiment mit Schweinen eine signifikant bessere LVEF, wenn die Tiere nach Reanimation mit milder therapeutischer Hypothermie behandelt wurden [Tsai et al. 2008].

Die Meßwerte des PiCCOplus Systems waren im Vergleich von Hypothermiegruppe zu Normothermiegruppe jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Auch der herzspezifische Biomarker Troponin T zeigt in der Hypothermiegruppe einen signifikant geringeren Anstieg als in der Normothermiegruppe. Troponin T dient in diesem Experiment als Indikator für einen Myokardzellschaden. Studien, die sich mit dem Einfluss milder therapeutischer Hypothermie nach Reanimation auf das Enzym Troponin T befassen, fehlen aktuell. Es kann aber wohl unter der Berücksichtigung aller Versuchsparameter davon ausgegangen werden, dass ein geringerer Troponin T Anstieg mit einer geringeren Myokardschädigung einhergeht. Diese Hypothese wird gestützt durch eine Untersuchung von Hale et al. [Hale et al. 2003]. Die Arbeitsgruppe konnte in einem Tierexperiment an Kaninchen ein makroskopisch geringeres Infarktareal bei den Tieren zeigen, welche bei Koronarischämie mit Hypothermie behandelt wurden. Allerdings ist der Experimentaufbau nicht mit dem hier diskutierten vergleichbar. Auch eine Studie von Maeng et al. zeigt einen positiven Effekt der Hypothermie auf die Größe des Infarktareals in einem Großtiermodell an Schweinen, wenn diese schon während der Ischämie angewandt wurde. In der Reperfusionphase nach Wiedereröffnung des Gefäßes konnte keine Verminderung des Infarktareals durch die Behandlung mit Hypothermie erreicht werden [Maeng et al. 2006]. Ob dieselben Wirkmechanismen der milden therapeutischen Hypothermie, die für die Neuroprotektion postuliert werden [Polderman 2009], auch die verbesserte Herzfunktion und den geringeren myokardialen Schaden verursachen, ist unklar.

Die kardioprotektiven Effekte von Prä- und Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika bei Ischämie und Reperfusion sind bekannt [Feng et al. 2008, Obal et al. 2005]. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der **Auswirkung von milder Hypothermie in Kombination mit der Postkonditionierung durch Sevofluran auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand**. Hierzu wurden die Messparameter der Hypothermiegruppe mit

denen der Hypothermie+Sevogruppe verglichen. Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass 2 h nach ROSC eine signifikant höhere LVEF bei den Tieren gemessen wurde, welche mit Hypothermie und Sevofluran behandelt wurden. 4 h nach ROSC war der Gruppenunterschied sogar hochsignifikant. Bei der Abschlußuntersuchung 24 h nach ROSC konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr festgestellt werden. In einer weiteren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde dieser Effekt der Postkonditionierung mit Sevofluran auch ohne Hypothermie bestätigt [Meybohm et al. 2011]. Sowohl die MPI Messwerte als auch die E/A Messwerte deuteten tendenziell auf eine bessere Herzfunktion in der Hypothermie+Sevogruppe hin. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte aber nicht gezeigt werden. Dai et al. veröffentlichten 2010 eine Studie, die an isolierten Rattenherzen durchgeführt worden war. Die Rattenherzen wurden einer generellen Ischämie ausgesetzt und erhielten dann in der Reperfusionphase Sevofluran. Eine bessere kardiale Funktion als in der Kontrollgruppe konnte nicht beobachtet werden. In einer Übersichtarbeit von Weber et al. wird eine kardioprotektive Wirkung der Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika begonnen in der Reperfusionphase dagegen belegt [Weber et al. 2005]. Allerdings beziehen sich die dort aufgeführten Arbeiten auf die isolierte Myokardischämie und Reperfusion. Detaillierte Untersuchungen zu den pathophysiologischen Wirkmechanismen der Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika auf die myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand fehlen aktuell.

Die Analyse der PiCCOplus Parameter HZV, CFI und GEF ergab keinen Gruppenunterschied und auch keine Tendenzen. Die Eignung dieses PiCCOplus Systems zur genauen Verifizierung der kardialen Funktion in der ROSC-Phase muss an dieser Stelle folglich in Frage gestellt werden, wenngleich letztendlich ein Goldstandard (wie z.B. die HZV-Bestimmung mittels Pulmonalarterienkatheter) im Rahmen der Untersuchung fehlte. Eine weitere Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe zeigte 2011 aber das Versagen weiterer Pulskontur-basierter PiCCOplus Parameter in der ROSC-Phase [Gruenewald et al. 2011].

Die Serumspiegel des Troponin T erreichten tendenziell niedrigere Höchstwerte in der Hypothermie+Sevogruppe als in der Hypothermiegruppe. De Hert et al. führten eine Studie an herzchirurgischen Patienten durch, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten. Eine Patientengruppe erhielt eine intravenöse Anästhesie, die andere erhielt in der Reperfusionphase Sevofluran im Sinne einer Postkonditionierung. Ein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Troponin T Werte im Serum konnte nicht festgestellt werden wohl aber eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der Patientengruppe, die Sevofluran erhalten hat.

Die **Korrelationsanalyse der Messwerte des PiCCOplus Systems mit den Messwerten der TEE in der Postreanimationsphase** als weiteres Ziel dieser Arbeit verlief negativ. Es konnte weder in der Referenz- und der Hypothermiegruppe noch in der Hypo+Sevoflurangruppe eine Korrelation des CFI und der GEF mit der LVEF nachgewiesen werden. Das mit dem PiCCOplus System gemessene HZV fließt direkt in die Berechnung des CFI und der GEF ein, deshalb erfolgte keine Korrelationsanalyse mit diesem Parameter und der LVEF. Während für andere intensivmedizinische Krankheitsbilder die Aussagekraft des PiCCOplus Systems belegt ist [Katzenelson et al. 2004] [Monnet et al. 2010], gibt es aktuell keine wissenschaftliche Evidenz für die Aussagekraft der PiCCOplus Parameter bei Postreanimationssyndrom. Eine aktuelle Studie von Tagami et al. konnte zwar zeigen, dass die Messwerte des Systems bei Therapie des Postreanimationssyndrom mit milder Hypothermie reproduzierbar sind, ein Nachweis über die Aussagekraft dieser bleibt aber aus [Tagami et al. 2012].

4.2 Limitationen des Experiments

Das in dieser Arbeit beschriebene Tierversuchsmodell weist einige Limitationen auf. 1.) In diesem Versuch wurden Schweine als Versuchstiere verwendet. Die Anatomie und Physiologie ist der des Menschen ähnlich aber eben nicht gleich. So können die Ergebnisse des Versuchs nicht unkritisch auf den menschlichen Körper übertragen werden. 2.) Die verwendeten Tiere waren gesund und nicht, wie typische Herzinfarktpatienten, vorerkrankt. Bei weiteren Studien sollten Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus Berücksichtigung finden. 3.) Die Tiere erhielten selbstverständlich eine Allgemein-anästhesie vor der Instrumentierung, Präparation und Ischämieinduktion. Dadurch könnte die endogene Katecholaminausschüttungsektion vermindert worden sein. Dies könnte als solches schon einen protektiven Effekt auf den Organismus und insbesondere das Herz gehabt haben. 4.) Der Untersuchungszeitraum des Großtierprojektes war mit 24 h bereits ambitioniert, aber im Vergleich zum angestrebten Überlebenszeitraum bei Patienten natürlich nicht realitätsnah. In weiteren Untersuchungen sollten längere Untersuchungszeiträume ermöglicht werden.

4.3 Schlussfolgerung

Folgende Schlussfolgerungen können auf der Basis der hier vorliegenden Arbeit gezogen werden:

1. Die myokardiale Dysfunktion in der Postreanimationsphase nach koronarer Ischämie mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand bildet sich in den Messparametern der TEE ab.
2. Die Therapie mit milder therapeutischer Hypothermie in der Postreanimationsphase nach koronarer Ischämie mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand führt zu einer signifikant besseren kardialen Funktion während der Postreanimationsphase.
3. Die Erweiterung der Therapie um eine Postkonditionierung mit Sevofluran scheint die kardiale Funktion nochmals zu verbessern.
4. Das PiCCOplus System scheint mit den in dem beschriebenen Versuchsaufbau verwendeten Parametern nur eine eingeschränkte Aussagekraft im Bezug auf die Herzfunktion in der Postreanimationsphase zu haben.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Jährlich erleiden in der europäischen Union ca. 350.000 Menschen einen Herz-Kreislaufstillstand außerhalb einer Klinik. Die häufigste Ursache ist das akute Koronarsyndrom. Bei ~50% dieser Patienten ist die CPR erfolgreich. Jedoch verlassen von diesen wiederum nur 10-20% lebend die Intensivstation. Ein Grund für die hohe Letalität ist das Postreanimationssyndrom. Die Pathophysiologie des Postreanimationssyndromes umfasst 1) **die ischämische Hirnschädigung**, 2) **das SIRS** und 3) **die reversible myokardiale Dysfunktion**. Alleine durch die Erfolgreiche Behandlung der reversiblen myokardialen Dysfunktion könnten insgesamt wahrscheinlich 25000 Patienten pro Jahr gerettet werden. Zwei interessante Therapiestrategien in der Behandlung des Postreanimationssyndromes sind die **milde Hypothermie** und **die Postkonditionierung mit volatilen Anästhetika**. In diesem Experiment wurde die kardiale Funktion während Koronarokklusion und in der Postreanimationsphase mittels TEE und PiCCOplus Systems an 30 anästhesierten Hausschweinen untersucht. Ziel dieser Arbeit ist: **a)** Die Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen der Messparameter bei Koronarischämie. **b)** Die Untersuchung der Auswirkung von milder Hypothermie auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand. **c)** Die Untersuchung der Auswirkung von milder Hypothermie in Kombination mit der Postkonditionierung durch Sevofluran auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Herz-Kreislauf-Stillstand. **d)** Die Untersuchung der Korrelation von Messwerten des PiCCOplus Systems mit Messwerten der TEE in der Postreanimationsphase.

Material und Methoden: 30 anästhesierte Hausschweine wurden randomisiert in 3 Gruppen eingeteilt. Alle Tiere erhielten eine Thorakotomie um die Koronararterienokklusion durchzuführen, welche konsekutiv zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand führte. Nach erfolgreichen Reanimationsmaßnahmen wurde in einer Gruppe die milde therapeutische Hypothermie als spezifische Therapie angewandt und in der anderen die milde therapeutische Hypothermie kombiniert mit der Postkonditionierung. Die Tiere der dritten Gruppe erhielten, wie die anderen Versuchstiere auch, allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen aber keine spezifische Therapie. Während des Versuchs erfolgte ein aufwendiges Monitoring mittels TEE, PiCCOplus System, Blutentnahmen und anderen Verfahren.

Ergebnisse: Sowohl die TEE als auch das PiCCOplus System eignen sich zur Beurteilung der kardialen Funktion bei akuter Koronarischämie. Die myokardiale Dysfunktion in der Postreanimationsphase nach koronarer Ischämie mit konsekutivem Herz-Kreislauf-Stillstand bildet

sich in den Messparametern der TEE ab. Die Auswirkungen der milden therapeutischen Hypothermie auf die reversible myokardiale Dysfunktion nach Reanimation sind positiv. Es konnte eine signifikant höhere LVEF ($p < 0,03$), ein signifikant niedrigerer MPI ($p < 0,05$) und ein signifikant höheres E/A Verhältnis ($p < 0,05$) in der Hypothermiegruppe im Vergleich zur Referenzgruppe festgestellt werden. Auch der herzspezifische Biomarker Troponin T zeigte in der Hypothermiegruppe einen signifikant geringeren Anstieg ($p < 0,01$) als in der Referenzgruppe. Die zusätzliche Anwendung der Postkonditionierung mit Sevoflurane konnte keine signifikante Verbesserung der myokardialen Funktion im Vergleich zur Hypothermiegruppe zeigen, wohl aber Tendenzen dahingehend. Das PiCCOplus System ist in der Postreanimationsphase nur sehr eingeschränkt zur Überwachung der kardialen systolischen Pumpfunktion geeignet.

6 Literaturverzeichnis

A.L. Moens, M. J. C., J.P. Timmermans, C.J. Vrints (2004): "Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process." *International Journal of Cardiology* 100: 179-190.

Adrie, C., Adib-Conquy, M., Laurent, I., Monchi, M., Vinsonneau, C., Fitting, C., Fraise, F., Dinh-Xuan, A. T., Carli, P., Spaulding, C., Dhainaut, J. F. and Cavaillon, J. M. (2002): "Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome." *Circulation* 106(5): 562-568.

Adrie, C., Laurent, I., Monchi, M., Cariou, A., Dhainaut, J. F. and Spaulding, C. (2004): "Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?" *Curr Opin Crit Care* 10(3): 208-212.

Alzaga, A. G., Cerdan, M. and Varon, J. (2006): "Therapeutic hypothermia." *Resuscitation* 70(3): 369-380.

Aurigemma, G. P. and Gaasch, W. H. (2004): "Clinical practice. Diastolic heart failure." *N Engl J Med* 351(11): 1097-1105.

Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., Jones, B. M., Silvester, W., Gutteridge, G. and Smith, K. (2002): "Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia." *N Engl J Med* 346(8): 557-563.

Bigelow, W. G., Callaghan, J. C. and Hopps, J. A. (1950): "General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia." *Ann Surg* 132(3): 531-539.

Bolli, R. (1990): "Mechanism of myocardial "stunning"." *Circulation* 82(3): 723-738.

Bolli, R. and Marban, E. (1999): "Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning." *Physiol Rev* 79(2): 609-634.

Bonow, R. O. and Udelson, J. E. (1992): "Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management." *Ann Intern Med* 117(6): 502-510.

Botterell, E. H., Lougheed, W. M., Morley, T. P. and Vandewater, S. L. (1958): "Hypothermia in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms." *J Neurosurg* 15(1): 4-18.

Braunwald, E. and Kloner, R. A. (1982): "The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction." *Circulation* 66(6): 1146-1149.

Brux, A., Girbes, A. R. and Polderman, K. H. (2005): "[Controlled mild-to-moderate hypothermia in the intensive care unit]." *Anaesthesist* 54(3): 225-244.

Buunk, G., van der Hoeven, J. G. and Meinders, A. E. (2000): "Cerebral blood flow after cardiac arrest." *Neth J Med* 57(3): 106-112.

- Cheung, K. W., Green, R. S. and Magee, K. D. (2006): "Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients." *Cjem* 8(5): 329-337.
- Combes, A., Berneau, J. B., Luyt, C. E. and Trouillet, J. L. (2004): "Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution." *Intensive Care Med* 30(7): 1377-1383.
- Deakin, C. D., Knight, H., Edwards, J. C., Monro, J. L., Lamb, R. K., Keeton, B. and Salmon, A. P. (1998): "Induced hypothermia in the postoperative management of refractory cardiac failure following paediatric cardiac surgery." *Anaesthesia* 53(9): 848-853.
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Pompei, L., Coccia, C. and Pietropaoli, P. (2002): "Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique." *Br J Anaesth* 88(3): 350-356.
- Ebel, D., Preckel, B., You, A., Mullenheim, J., Schlack, W. and Thamer, V. (2002): "Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia." *Br J Anaesth* 88(6): 828-835.
- ECC Committee (2005): "American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care." *Circulation* 112(24 Suppl): IV1-203.
- El-Menyar, A. A. (2005): "The resuscitation outcome: revisit the story of the stony heart." *Chest* 128(4): 2835-2846.
- Ewy, G. A. and Kern, K. B. (2009): "Recent advances in cardiopulmonary resuscitation: cardiocerebral resuscitation." *J Am Coll Cardiol* 53(2): 149-157.
- Feng, J., Zhu, M., Schaub, M. C., Gehrig, P., Roschitzki, B., Lucchinetti, E. and Zaugg, M. (2008): "Phosphoproteome analysis of isoflurane-protected heart mitochondria: phosphorylation of adenine nucleotide translocator-1 on Tyr194 regulates mitochondrial function." *Cardiovasc Res* 80(1): 20-29.
- Flachskamp, F. A. (2002): "Praxis der Echokardiographie."
- Galderisi, M. (2005): "Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects." *Cardiovasc Ultrasound* 3: 9.
- Gazmuri, R. J. (2000): "Effects of repetitive electrical shocks on postresuscitation myocardial function." *Crit Care Med* 28(11 Suppl): N228-232.
- Gazmuri, R. J., Ayoub, I. M. and Kolarova, J. (2003): "Myocardial protection during resuscitation from cardiac arrest." *Curr Opin Crit Care* 9(3): 199-204.
- Gross, G. J., Kersten, J. R. and Warltier, D. C. (1999): "Mechanisms of postischemic contractile dysfunction." *Ann Thorac Surg* 68(5): 1898-1904.
- Gruenewald, M., Meybohm, P., Koerner, S., Renner, J., Maracke, M., Schrezenmeir, J., Steinfath, M. and Bein, B. (2011): "Dynamic and volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate postresuscitation period." *Crit Care Med* 39(8): 1953-1959.

- Guarracino, F. and Baldassarri, R. (2009): "Transesophageal echocardiography in the OR and ICU." *Minerva Anestesiol* 75(9): 518-529.
- Hale, S. L., Dae, M. W. and Kloner, R. A. (2003): "Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction." *Cardiovasc Res* 59(3): 715-722.
- Hamamoto, H., Sakamoto, H., Leshnower, B. G., Parish, L. M., Kanemoto, S., Hinmon, R., Plappert, T., Miyamoto, S., St John-Sutton, M. G., Gorman, J. H., 3rd and Gorman, R. C. (2009): "Very mild hypothermia during ischemia and reperfusion improves postinfarction ventricular remodeling." *Ann Thorac Surg* 87(1): 172-177.
- Hamilton, W. F., Spradlin, M. C. and Saam, H. G. (1930): "The co(2) of the mixed venous blood of man." *J Physiol* 70(3): 244-252.
- Heyndrickx, G. R. (2006): "Early reperfusion phenomena." *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 10(3): 236-241.
- Heyndrickx, G. R., Millard, R. W., McRitchie, R. J., Maroko, P. R. and Vatner, S. F. (1975): "Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs." *J Clin Invest* 56(4): 978-985.
- Hoefl, A., Pasch, T. and Metzler, H. (2008): "Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin."
- Hsu, C. Y., Huang, C. H., Chang, W. T., Chen, H. W., Cheng, H. J., Tsai, M. S., Wang, T. D., Yen, Z. S., Lee, C. C., Chen, S. C. and Chen, W. J. (2009): "Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction." *Shock* 32(2): 210-216.
- Huttemann, E. (2006): "Transoesophageal echocardiography in critical care." *Minerva Anestesiol* 72(11): 891-913.
- Idris, A. H., Becker, L. B., Ornato, J. P., Hedges, J. R., Bircher, N. G., Chandra, N. C., Cummins, R. O., Dick, W., Ebmeyer, U., Halperin, H. R., Hazinski, M. F., Kerber, R. E., Kern, K. B., Safar, P., Steen, P. A., Swindle, M. M., Tsitlik, J. E., von Planta, I., von Planta, M., Wears, R. L. and Weil, M. H. (1996): "Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a Task Force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine." *Resuscitation* 33(1): 69-84.
- Illievich, U. M., Zornow, M. H., Choi, K. T., Scheller, M. S. and Strnat, M. A. (1994): "Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia." *Anesth Analg* 78(5): 905-911.
- Jabot, J., Monnet, X., Bouchra, L., Chemla, D., Richard, C. and Teboul, J. L. (2009): "Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function." *Crit Care Med* 37(11): 2913-2918.
- Kanaya, N. and Fujita, S. (1994): "The effects of isoflurane on regional myocardial contractility and metabolism in 'stunned' myocardium in acutely instrumented dogs." *Anesth Analg* 79(3): 447-454.

- Kanemoto, S., Matsubara, M., Noma, M., Leshnower, B. G., Parish, L. M., Jackson, B. M., Hinmon, R., Hamamoto, H., Gorman, J. H., 3rd and Gorman, R. C. (2009): "Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing." *Ann Thorac Surg* 87(1): 157-163.
- Karatzis, E. N., Giannakopoulou, A. T., Papadakis, J. E., Karazachos, A. V. and Nearchou, N. S. (2009): "Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction." *Hellenic J Cardiol* 50(1): 60-65.
- Katzenelson, R., Perel, A., Berkenstadt, H., Preisman, S., Kogan, S., Sternik, L. and Segal, E. (2004): "Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water." *Crit Care Med* 32(7): 1550-1554.
- Kern, K. B., Hilwig, R. W., Rhee, K. H. and Berg, R. A. (1996): "Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning." *J Am Coll Cardiol* 28(1): 232-240.
- Kim, S. J., Kudej, R. K., Yatani, A., Kim, Y. K., Takagi, G., Honda, R., Colantonio, D. A., Van Eyk, J. E., Vatner, D. E., Rasmusson, R. L. and Vatner, S. F. (2001): "A novel mechanism for myocardial stunning involving impaired Ca(2+) handling." *Circ Res* 89(9): 831-837.
- Knotzer, H. and Hasibeder, W. (2008): "[Microcirculation of intensive care patients. From the physiology to the bedside]." *Anaesthesist* 57(2): 151-164.
- Kuboyama, K., Safar, P., Radovsky, A., Tisherman, S. A., Stezoski, S. W. and Alexander, H. (1993): "Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study." *Crit Care Med* 21(9): 1348-1358.
- Kumar, S., Hall, R. J., Mani, A. R., Moore, K. P., Camici, P. G., Rimoldi, O. E., Williams, A. J. and Macleod, K. T. (2009): "Myocardial stunning is associated with impaired calcium uptake by sarcoplasmic reticulum." *Biochem Biophys Res Commun* 387(1): 77-82.
- Kusuoka, H. and Marban, E. (1992): "Cellular mechanisms of myocardial stunning." *Annu Rev Physiol* 54: 243-256.
- Laurent, I., Monchi, M., Chiche, J. D., Joly, L. M., Spaulding, C., Bourgeois, B., Cariou, A., Rozenberg, A., Carli, P., Weber, S. and Dhainaut, J. F. (2002): "Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest." *J Am Coll Cardiol* 40(12): 2110-2116.
- Leonov, Y., Sterz, F., Safar, P., Radovsky, A., Oku, K., Tisherman, S. and Stezoski, S. W. (1990): "Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs." *J Cereb Blood Flow Metab* 10(1): 57-70.
- Lewis, M. E., Al-Khalidi, A. H., Townend, J. N., Coote, J. and Bonser, R. S. (2002): "The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery." *J Am Coll Cardiol* 39(1): 102-108.
- Maeng, M., Mortensen, U. M., Kristensen, J., Kristiansen, S. B. and Andersen, H. R. (2006): "Hypothermia during reperfusion does not reduce myocardial infarct size in pigs." *Basic Res Cardiol* 101(1): 61-68.

Mathews, L. and Singh, R. K. (2008): "Cardiac output monitoring." *Ann Card Anaesth* 11(1): 56-68.

McLaughlin, A. M., Hardt, J., McKay, A. P., Fitzpatrick, G. J. and Donnelly, M. B. (2009): "Alcohol, drug misuse and suicide attempts: unrecognised causes of out of hospital cardiac arrests admitted to intensive care units." *Ir J Med Sci* 178(1): 29-33.

Meybohm, P., Gruenewald, M., Albrecht, M., Muller, C., Zitta, K., Foessel, N., Maracke, M., Tacke, S., Schrezenmeir, J., Scholz, J. and Bein, B. (2011): "Pharmacological postconditioning with sevoflurane after cardiopulmonary resuscitation reduces myocardial dysfunction." *Crit Care* 15(5): R241.

Meybohm, P., Gruenewald, M., Renner, J., Maracke, M., Rossee, S., Hocker, J., Hagelstein, S., Zacharowski, K. and Bein, B. (2011): "Assessment of left ventricular systolic function during acute myocardial ischemia: a comparison of transpulmonary thermodilution and transesophageal echocardiography." *Minerva Anesthesiol* 77(2): 132-141.

Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C. and Teboul, J. L. (2010): "Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices." *Crit Care* 14(3): R109.

Morrison, L. J., Deakin, C. D., Morley, P. T., Callaway, C. W., Kerber, R. E., Kronick, S. L., Lavonas, E. J., Link, M. S., Neumar, R. W., Otto, C. W., Parr, M., Shuster, M., Sunde, K., Peberdy, M. A., Tang, W., Hoek, T. L., Bottiger, B. W., Drajer, S., Lim, S. H. and Nolan, J. P. (2010): "Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations." *Circulation* 122(16 Suppl 2): S345-421.

Negovsky, V. A. (1988): "Postresuscitation disease." *Crit Care Med* 16(10): 942-946.

Neumar, R. W., Nolan, J. P., Adrie, C., Aibiki, M., Berg, R. A., Bottiger, B. W., Callaway, C., Clark, R. S., Geocadin, R. G., Jauch, E. C., Kern, K. B., Laurent, I., Longstreth, W. T., Jr., Merchant, R. M., Morley, P., Morrison, L. J., Nadkarni, V., Peberdy, M. A., Rivers, E. P., Rodriguez-Nunez, A., Sellke, F. W., Spaulding, C., Sunde, K. and Vanden Hoek, T. (2008): "Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council." *Circulation* 118(23): 2452-2483.

Nicoli, G., Burzotta, F., Galiuto, L. and Crea, F. (2009): "Myocardial no-reflow in humans." *J Am Coll Cardiol* 54(4): 281-292.

O'Brien, P. J. D., G. W. ; Beck, M.L. ; Brandt, M. (1998): "Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in two generations of cardiac troponin T immunoassays." *Res Vet Sci* 65: 135-137.

- Obal, D., Dettwiler, S., Favoccia, C., Scharbatke, H., Preckel, B. and Schlack, W. (2005): "The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo." *Anesth Analg* 101(5): 1252-1260.
- Obal, D., Preckel, B., Scharbatke, H., Mullenheim, J., Hoterkes, F., Thamer, V. and Schlack, W. (2001): "One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo." *Br J Anaesth* 87(6): 905-911.
- Oberholzer, A., Oberholzer, C. and Moldawer, L. L. (2001): "Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity." *Shock* 16(2): 83-96.
- Oddo, M., Ribordy, V., Feihl, F., Rossetti, A. O., Schaller, M. D., Chiolero, R. and Liaudet, L. (2008): "Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study." *Crit Care Med* 36(8): 2296-2301.
- Ohara, T. and Little, W. C. (2010): "Evolving focus on diastolic dysfunction in patients with coronary artery disease." *Curr Opin Cardiol* 25(6): 613-621.
- Padosch, S. A., Vogel, P. and Bottiger, B. W. (2001): "[Neuronal apoptosis following cerebral ischemia. Basis, physiopathology and treatment strategies]." *Anaesthesist* 50(12): 905-920.
- Parham, W., Edelstein, K., Unger, B. and Mooney, M. (2009): "Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction: past, present, and future." *Crit Care Med* 37(7 Suppl): S234-237.
- Perrone-Filardi, P., Bacharach, S. L., Dilsizian, V. and Bonow, R. O. (1992): "Effects of regional systolic asynchrony on left ventricular global diastolic function in patients with coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* 19(4): 739-744.
- Poelaert, J. I. and Schupfer, G. (2005): "Hemodynamic monitoring utilizing transesophageal echocardiography: the relationships among pressure, flow, and function." *Chest* 127(1): 379-390.
- Polderman, K. H. (2009): "Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia." *Crit Care Med* 37(7 Suppl): S186-202.
- Qin, H., Walcott, G. P., Killingsworth, C. R., Rollins, D. L., Smith, W. M. and Ideker, R. E. (2002): "Impact of myocardial ischemia and reperfusion on ventricular defibrillation patterns, energy requirements, and detection of recovery." *Circulation* 105(21): 2537-2542.
- Roesner, J. P., Petzelbauer, P., Koch, A., Mersmann, J., Zacharowski, P. A., Boehm, O., Reingruber, S., Pasteiner, W., Mascher, D., Wolzt, M., Barthuber, C., Noldge-Schomburg, G. E., Scheeren, T. W. and Zacharowski, K. (2007): "The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 is cardioprotective in a pig model of myocardial ischemia-reperfusion injury." *Crit Care Med* 35(7): 1730-1735.
- Rosomoff, H. L. (1959): "Experimental brain injury during hypothermia." *J Neurosurg* 16(2): 177-187.
- Rosomoff, H. L. (1959): "Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system." *Ann N Y Acad Sci* 80: 475-486.

- Ruiz-Bailen, M., Romero-Bermejo, F. J., Ramos-Cuadra, J. A., Rucabado-Aguilar, L., Chibouti-Bouichrat, K., Castillo-Rivera, A. M., Pintor-Marmol, A., Exposito-Ruiz, M., Garcia, M. I., Dolores-Pola-Gallego-de-Guzman, M., Gomez-Jimenez, J., Torres-Ruiz, J. M. and Ulecia-Martinez, M. (2011): "Evaluation of the performance of echocardiography in acute coronary syndrome patients during their stay in coronary units." *Acute Card Care* 13(1): 21-29.
- Sagalyn, E., Band, R. A., Gaieski, D. F. and Abella, B. S. (2009): "Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences." *Crit Care Med* 37(7 Suppl): S223-226.
- Sakka, S. G., Meier-Hellmann, A (2000): "Evaluation of cardiac output and cardiac preload." *Yearbook of intensive care and emergency medicine* 2000: 671-679.
- Sakka, S. G., Reinhart, K. and Meier-Hellmann, A. (1999): "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." *Intensive Care Med* 25(8): 843-846.
- Salem, R., Vallee, F., Rusca, M. and Mebazaa, A. (2008): "Hemodynamic monitoring by echocardiography in the ICU: the role of the new echo techniques." *Curr Opin Crit Care* 14(5): 561-568.
- Schlack, W., Preckel, B., Stunneke, D. and Thamer, V. (1998): "Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart." *Br J Anaesth* 81(6): 913-919.
- Schneider, A., Popp, E. and Bottiger, B. W. (2007): "[Postresuscitation care: therapeutic concepts and prognostication]." *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42(6): 408-414.
- Schwanke, U., Heusch, G. and Schipke, J. D. (2002): "Mismatch of local blood flow and oxidative metabolism in stunned myocardium." *Physiol Res* 51(1): 17-25.
- Siegmund, B., Schlack, W., Ladilov, Y. V., Balser, C. and Piper, H. M. (1997): "Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture." *Circulation* 96(12): 4372-4379.
- Slama, M. and Maizel, J. (2006): "Echocardiographic measurement of ventricular function." *Curr Opin Crit Care* 12(3): 241-248.
- Smith, T. L. and Bleck, T. P. (2002): "Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: should we be hot to cool off our patients?" *Crit Care* 6(5): 377-380.
- Stewart, G. N. (1897): "Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it." *J Physiol* 22(3): 159-183.
- Sun, S., Tang, W., Song, F., Yu, T., Ristagno, G., Shan, Y., Weng, Y. and Weil, M. H. (2010): "The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation." *Crit Care Med* 38(11): 2175-2180.

- Tagami, T., Kushimoto, S., Tosa, R., Omura, M., Hagiwara, J., Hirama, H. and Yokota, H. (2012): "The precision of PiCCO(R) measurements in hypothermic post-cardiac arrest patients." *Anaesthesia* 67(3): 236-243.
- Tanaka, K., Ludwig, L. M., Kersten, J. R., Pagel, P. S. and Warltier, D. C. (2004): "Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics." *Anesthesiology* 100(3): 707-721.
- Tang, W., Weil, M. H., Sun, S., Gazmuri, R. J. and Bisera, J. (1993): "Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation." *Crit Care Med* 21(7): 1046-1050.
- Tang, W., Weil, M. H., Sun, S., Perna, A. and Mason, E. (2000): "K(ATP) channel activation reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279(4): H1609-1615.
- Tennyson, H., Kern, K. B., Hilwig, R. W., Berg, R. A. and Ewy, G. A. (2002): "Treatment of post resuscitation myocardial dysfunction: aortic counterpulsation versus dobutamine." *Resuscitation* 54(1): 69-75.
- The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002): "Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest." *N Engl J Med* 346(8): 549-556.
- Tsai, M. S., Barbut, D., Tang, W., Wang, H., Guan, J., Wang, T., Sun, S., Inderbitzen, B. and Weil, M. H. (2008): "Rapid head cooling initiated coincident with cardiopulmonary resuscitation improves success of defibrillation and post-resuscitation myocardial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest." *J Am Coll Cardiol* 51(20): 1988-1990.
- Vitarelli, A. and Gheorghide, M. (2000): "Transthoracic and transesophageal echocardiography in the hemodynamic assessment of patients with congestive heart failure." *Am J Cardiol* 86(4A): 36G-40G.
- Weber, N. C., Preckel, B. and Schlack, W. (2005): "The effect of anaesthetics on the myocardium--new insights into myocardial protection." *Eur J Anaesthesiol* 22(9): 647-657.
- Weinrauch, V., Safar, P., Tisherman, S., Kuboyama, K. and Radovsky, A. (1992): "Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs." *Stroke* 23(10): 1454-1462.
- Weisser, J., Martin, J., Bisping, E., Maier, L. S., Beyersdorf, F., Hasenfuss, G. and Pieske, B. (2001): "Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function." *Basic Res Cardiol* 96(2): 198-205.
- Wendel, M., Heller, A. R. and Koch, T. (2009): "[Pathomechanisms of organ failure. Mitochondrial dysfunction in sepsis]." *Anaesthesist* 58(4): 343-352.
- Werling, M., Thoren, A. B., Axelsson, C. and Herlitz, J. (2007): "Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced." *Resuscitation* 73(1): 40-45.
- Xu, T., Tang, W., Ristagno, G., Sun, S. and Weil, M. H. (2008): "Myocardial performance index following electrically induced or ischemically induced cardiac arrest." *Resuscitation* 76(1): 103-107.

Xu, T., Tang, W., Ristagno, G., Wang, H., Sun, S. and Weil, M. H. (2008): "Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation." *Crit Care Med* 36(1): 188-192.

Yahagi, N., Kumon, K., Watanabe, Y., Tanigami, H., Haruna, M., Hayashi, H., Imanaka, H., Takeuchi, M., Ohashi, Y. and Takamoto, S. (1998): "Value of mild hypothermia in patients who have severe circulatory insufficiency even after intra-aortic balloon pump." *J Clin Anesth* 10(2): 120-125.

Yamaguchi, H., Weil, M., Tang, W., Kamohara, T., Jin, X. and Bisera, J. (2002): "Myocardial dysfunction after electrical defibrillation." *Resuscitation* 54(3): 289-296.

Yamamoto, K., Nishimura, R. A., Chaliki, H. P., Appleton, C. P., Holmes, D. R., Jr. and Redfield, M. M. (1997): "Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function." *J Am Coll Cardiol* 30(7): 1819-1826.

Zierler, K. L. (1958): "A simplified explanation of the theory of indicator-dilution for measurement of fluid flow and volume and other distributive phenomena." *Bull Johns Hopkins Hosp* 103(4): 199-217.

Zweier, J. L. and Talukder, M. A. (2006): "The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury." *Cardiovasc Res* 70(2): 181-190.

Projektbezogenen Publikationen

1. Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, Mueller C, Zitta K, Foesel N, **Maracke M**, Tacke S, Schrezenmeir J, Scholz J, Bein B. Pharmacological postconditioning with sevoflurane after cardiopulmonary resuscitation reduces myocardial dysfunction. *Crit Care*. 2011 Oct 19;15(5):R241
2. Gruenewald M, Meybohm P, Koerner S, Renner J, **Maracke M**, Schrezenmeir J, Steinfath M, Bein B. Dynamic and volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate postresuscitation period. *Crit Care Med*. 2011 Aug;39(8):1953-9.
3. Meybohm P, Gruenewald M, Renner J, **Maracke M**, Rossee S, Höcker J, Hagelstein S, Zacharowski K, Bein B. Assessment of left ventricular systolic function during acute myocardial ischemia: a comparison of transpulmonary thermodilution and transesophageal echocardiography. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Feb;77(2):132-41. Epub 2011 Jan 18

7 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Moritz Maracke

Geburtsdatum: 15.12.1978

Geburtsort: Kiel

Familienstand: Ledig

Nationalität: Deutsch

Studium:

13. Jul. 2011

Approbation als Arzt

Okt. 2004 – Jul. 2011

Studium der Humanmedizin an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Berufliche Tätigkeit:

Okt. 2002 – Jun. 2003

Rettungsassistent mit befristetem Vertrag
beim Malteser Hilfsdienst Kiel

Jul. 2003 – Nov. 2003

Rettungsassistent bei Krankentransporte,
Behinderten und Altenhilfe e.V. Norderstedt

Nov. 2003 – Dez. 2003

Fortbildungspraktika in Kiel

Jan. 2004 – Nov. 2004

Rettungsassistent beim Malteser Hilfsdienst
Kiel

Nov. 2011- Apr. 2012

Assistenzarzt am UKSH Campus Kiel,
Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin

Jun. 2012 – heute

Assistenzarzt am Universitätsklinikum
Münster, Klinik für Anästhesiologie, operative
Intensivmedizin und Schmerztherapie

Berufsausbildung:

Nov. 2000 – Okt.2002

Rettungsassistentenausbildung am Lehrinstitut
MED ECOLE und beim Malteser Hilfsdienst
in Kiel

Studium:

Okt.1999 – Okt. 2000

Studium der Volkswirtschaftslehre an der
Christian-Albrechts-Universität in Kiel

Schulbildung:

1986 – 1990

Reventlouschule in Kiel

1990 – 1999

Kieler Gelehrten-Schule

1999

Abitur an der Kieler Gelehrten-Schule

8 Danksagung

Mein persönlicher Dank gilt den Herren Priv.-Doz. Dr. med. P. Meybohm sowie Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Grünewald für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung während der Versuche und des Anfertigens dieser Arbeit.

Ich danke allen, die an diesem Projekt beteiligt waren: I. Bressler, J. Hensler, Dr. med. N. Fösel, Dr. med. B. Wegner und C. Rodde.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. S. Rossee.

Ich danke auch Dr. med. B. Görke für seine tatkräftige Unterstützung beim Formatieren und Layouten dieser Arbeit.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer unterstützen.