

AUS DER ABTEILUNG
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Direkte kardiale Effekte von Injektionsanästhetika am
Modell des isolierten septischen Rattenherzens**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hendrik Busse

2012

AUS DER ABTEILUNG
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Direkte kardiale Effekte von Injektionsanästhetika am
Modell des isolierten septischen Rattenherzens**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hendrik Busse

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. York Zausig
2. Berichterstatter:	PD Dr. rer. nat. Karla Lehle
Tag der mündlichen Prüfung:	12.09.2012

Diese Doktorarbeit widme ich meinen Eltern als Dank für Ihre Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1. Einleitung</u>	1
1.1 Sepsis	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis.....	2
1.1.3 Septische Kardiomyopathie.....	3
1.2 Das isolierte Herz nach Langendorff	5
1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Doktorarbeit	6
<u>2. Material und Methodik</u>	7
2.1 Material	7
2.1.1 Versuchstiere.....	7
2.1.2 Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHL).....	7
2.1.3 Studienmedikamente.....	8
2.1.3.1 Etomidat.....	9
2.1.3.2 Propofol.....	10
2.1.3.3 S(+)-Ketamin	11
2.1.3.4 Midazolam.....	12
2.1.3.5 Methohexital.....	13
2.1.4 Reagenzien und Chemikalien.....	14
2.1.5 Datenverarbeitung.....	15
2.2 Methodik	15
2.2.1 Sepsisinduktion mittels Caecumligatur und -punktion (CLP)	15
2.2.2 Herzexplantation und -präparation.....	16
2.2.3 Einbau des isolierten Rattenherzens ins Langendorff-Modell	17
2.2.4 Allgemeiner Versuchsaufbau (Langendorff-Modell)	17
2.2.5 Versuchsablauf und Versuchsprotokoll.....	20
2.2.6 Messparameter.....	21
2.2.6.1 Gemessene Parameter.....	21
2.2.6.2 Berechnete Parameter.....	22
2.2.7 Statistische Auswertung.....	23

3. <u>Ergebnisse</u>	24
3.1 Herzfrequenz	24
3.2 Kontraktilität	25
3.3 Lusitropie	26
3.4 Herzarbeit	27
3.5 Myokardiale Sauerstoffkoronarreserve	28
4. <u>Diskussion</u>	29
4.1 Diskussion - Material und Methodik	29
4.1.1 Sepsisinduktion mittels Caecumligatur und -punktion (CLP)	30
4.1.2 Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHL).....	32
4.1.3 Langendorff-Modell	33
4.2 Diskussion - Ergebnisse	35
4.2.1 Etomidat	36
4.2.2 Propofol	37
4.2.3 S(+)-Ketamin	38
4.2.4 Midazolam	40
4.2.5 Methohexital	41
4.3 Klinische Anwendbarkeit	42
5. <u>Zusammenfassung</u>	47
6. <u>Anhang</u>	48
6.1 Literaturverzeichnis	48
6.2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	61
7. <u>Danksagung</u>	63

1. Einleitung

1.1 Sepsis

Das Krankheitsbild der Sepsis mit seinen verschiedenen Formen stellt eine besondere klinische und wissenschaftliche Herausforderung für den Mediziner dar. Auf der Intensivstation ist die Sepsis mit einer Letalitätsrate von ca. 40-60% eine der Haupttodesursachen in Deutschland (Engel et al. 2007, Brunkhorst et al. 2006). Es ist zu befürchten, dass durch den medizinischen und soziologischen Wandel in der Gesellschaft die Sepsisinzidenz weiter zunimmt und dass die Therapie immer schwieriger sein wird. Insbesondere stellen zunehmende Keimresistenzen und die Maximalversorgung von Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil in Zukunft eine wachsende Herausforderung dar. Da die Sepsistherapie mit einer hohen Letalität und Morbidität verbunden ist, nimmt die Sepsis schon jetzt und sicherlich auch zukünftig einen hohen - und auch ökonomischen - Stellenwert in der Intensivmedizin ein (Moerer und Buchardi 2006, Reinhart et al. 2006). Die Therapie der Sepsis ist lange Zeit durch individuelle Ansätze geprägt worden. Erst im Jahr 2007 sind auf dem Hintergrund der Empfehlungen des Internationalen Sepsis Forums (ISF) und der Surviving Sepsis Campaign (SSC) erstmalig Leitlinien für das deutsche Gesundheitswesen durch die Deutsche Sepsis-Gesellschaft entwickelt worden, die sich auf eine kausale, supportive und adjunktive Therapie beziehen (Reinhart et al. 2007).

1.1.1 Definition

Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock stellen multifaktorielle und klinisch mannigfaltige Krankheitsbilder dar. Als Auslöser einer Sepsis gelten mikrobielle Erreger wie Bakterien oder Pilze, die meist via lokaler oder systemischer Infektion zu einer sehr vielseitigen systemisch-inflammatorischen Reaktion im gesamten Körper führen. Klinisch imponiert dieses Systemisch Inflammatorische Response Syndrom („Systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) typischerweise durch Tachykardie, Tachypnoe, Fieber bzw. Hypothermie und Leukozytose bzw. Leukopenie (Levy et al. 2003, Bone et al. 1992). Da nur in 30-50% der Fälle eine mikrobielle Infektion nachweisbar ist (Tsioto et al. 2005), kann trotz des Fehlens einer Infektion bei klinischem Verdacht die Diagnose Sepsis gestellt werden. Somit definiert sich eine Sepsis durch den klinischen Verdacht oder Nachweis einer Infektion bei gleichzeitig auftretendem SIRS.

Geht eine Sepsis mit einer akuten Organdysfunktion einher, spricht man von einer schweren Sepsis. Die Organdysfunktion kann sich sowohl in einer akuten Enzephalopathie, einer renalen Dysfunktion als auch in einer Thrombozytopenie, einer metabolischen Azidose oder arteriellen Hypoxämie zeigen. Bei einem zusätzlichen Auftreten einer mehrstündigen Hypotonie mit einem arteriell-systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder über 90 mmHg, jedoch nur unter Zuhilfenahme von Vasopressoren, spricht man von einem septischen Schock. Eine darauf entstehende Minderperfusion von Organen kann zu fortschreitendem Organversagen führen (Levy et al. 2003). Durch die Organdysfunktion und die Organschäden besteht die Gefahr eines Multiplen Organ-Dysfunktions-Syndroms (MODS). Die hohe Letalität einer Sepsis steht im engen Zusammenhang mit der Anzahl von Organversagen und der Progression der Organdysfunktion (Reinhart et al. 2010).

1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis

Der Ursprung einer Sepsis liegt meist in einer lokalen Infektion, die sich insbesondere durch eine geschwächte Immunantwort ausbreiten kann. Die immunologischen Abwehrbarrieren können über verschiedene Mechanismen, wie beispielsweise durch Verletzungen von Haut und Schleimhäuten, einer Epitheldysfunktion im respiratorischen System sowie durch verstärkte Virus- bzw. Bakterienbelastung, überwunden werden (Werdan 2005). Auf der Intensivstation stehen ventilator-assoziierte Pneumonie, intraabdominelle Entzündung oder Katheter- und Fremdkörper-induzierte Infektionen im Ursachenfokus einer Sepsis (Reinhart et al. 2006).

Nachdem die Bakterien die Abwehrbarrieren überwunden haben, ist deren Invasion ins Blutssystem durch drei Faktoren bestimmt: Zahl und Pathologie des Erregers, Funktionalität der Abwehrmechanismen und Reaktion des Wirtsorganismus (Werdan 2005). Zusätzlich spielt die Translokation bei der Entstehung eines SIRS bzw. einer Sepsis eine weitere entscheidende Rolle beim Eindringen von Bakterien. Durch eine hämodynamische, mesenteriale Hypoperfusion wie bei Schock und Polytrauma fehlen intraluminale Substrate, sodass die Bakterien an der Mukosa besser adhärieren können. Durch Eindringen verschiedenster Toxine oder Erreger kommt es im Körper zur Aktivierung verschiedener Immunreaktionen, die lokal, aber auch generalisiert ablaufen können. Die daraus entstehenden Entzündungskaskaden aktivieren das zelluläre und humorale Immunsystem sowie das Gerinnungs- und

Komplementsystem. Die Reaktionen können sowohl pro-inflammatorisch als auch anti-inflammatorisch ablaufen. Durch die massenhafte Freisetzung von Zytokinen, Lipidmediatoren, Granulozyten, Plasmaproteinen und Makrophagen kommt es zu einer überschießenden Entzündungsantwort (Tsiotou et al. 2005, Werdan 2005, Adams et al. 2001). Diese sogenannte Hyperinflammation kennzeichnet oftmals den Anfang eines Sepsisverlaufes und geht später in eine immunologische Paralyse über, bei der das Mediatorengleichgewicht nicht mehr aufrechterhalten werden kann (Hörner et al. 2004, Weigand et al. 2003). So kommt es durch Endotheldysfunktionen und gestörte Gerinnungskaskaden zu einer gestörten Mikrozirkulation. Die dadurch verursachte Organschädigung ist von mehreren Faktoren abhängig: Einerseits von einer Sauerstoff-Angebotsstörung durch Maldistribution und Mikrozirkulationsstörungen des Blutes, andererseits von permeabilitäts- und toxinbedingten Funktionsstörungen der Endothelmembran sowie der Zellstrukturen. Wird dieser septische Verlauf nicht durch medizinische Intervention unterbrochen, kommt es letztlich zu Dysfunktionen und Ischämien einzelner Organsysteme (Tsiotou et al. 2005, Werdan 2005, Adams et al. 2001).

1.1.3 Septische Kardiomyopathie

Die Kardiomyopathie ist der Oberbegriff für alle Arten von myokardialen Erkrankungen in Verbindung mit einer Herzmuskelschädigung, die durch eine Störung von Struktur-, Funktion- oder Intermediärstoffwechsel verursacht werden können. Die Auswirkungen aller Formen enden in der Neigung zu Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz, die zu einem terminalen Pumpversagen führen können (Werdan 2005).

Die akute septische Kardiomyopathie, die von H. P. Schuster 1989 das erste Mal beschrieben wurde, zeigt eine teilweise durch die Sepsis bedingte reversible Herzschädigung beider Ventrikel einhergehend mit einer biventrikulären Dysfunktion, die sich durch toxin- und erregerspezifische Komponenten entwickelt (Müller-Werdan et al. 2006, Price et al. 1999). Da sich diese kardialen Komponenten anfangs klinisch sehr oft inapparent zeigen, wurden sie deshalb in der frühen Vergangenheit oft nicht in die Sepsisdiagnostik- und Therapie einbezogen (Werdan 2001, Schuster et al. 1989). Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei einer Sepsis anfänglich eine hyperdynamische Kreislauftsituation mit Tachykardie und hierdurch verbessertem Herzindex vorliegt, wodurch die kardiale Dysfunktion mit gesteigerter

biventrikulärer Dehnbarkeit maskiert wird (Müller-Werdan et al. 2005, Niemer et al. 1992, Parillo 1990). Der Umfang der kardialen Dysfunktion wird dabei durch verschiedene kardiodepressive Mediatoren im Rahmen des SIRS verstärkt und bestimmt. Zudem können im Rahmen der allgemeinen Sepsistherapie Medikamente mit kardiodepressiven Wirkungen zum Einsatz kommen, welche eine zusätzliche Beeinträchtigung der kardialen Funktion mit sich bringen kann. Diese Einflussfaktoren können das Outcome bei der Sepsis direkt negativ beeinflussen (Price et al. 1999, Vincent et al. 1992).

Nach der eben beschriebenen hyperzirkulatorischen Form folgt durch verschiedene Mechanismen, wie vasoaktive Mediatoren, eine starke Abnahme des systemischen Widerstandes bis zu einem Drittel seines Normwertes (Rabuel und Mebazaa 2006). Ursächlich sind Volumenfehlverteilungen und Minderperfusion, die durch Makro- und Mikrozirkulationsstörungen sowie eine persistierende Endotheldysfunktion entstehen. In Relation zu diesem erniedrigten systemischen Widerstand und der Nachlastsenkung kann das Herz den Herzindex, die Auswurfraction als auch die rechts- und vor allem linksventrikulären Schlagvolumina nicht adäquat erhöhen (Rudiger und Singer 2007, Müller-Werdan et al. 2006, Parillo et al. 1989). Zusätzlich kann die Herzfunktion massiv durch auftretende Herzrhythmusstörungen, eine gestörte biventrikuläre Pumpfunktion sowie eine globale linksventrikuläre Hypokinesie beeinträchtigt werden (Vieillard-Baron et al. 2008, Werdan et al. 2005).

Die Kardiomyopathie entwickelt sich durch ein Zusammenspiel aus kardiodepressiven Mediatoren, gefäßzirkulatorischen Veränderungen und kardialen Alterationen auf der zellulären Ebene. So stellt man bei genauerer Untersuchung ein gestörtes autonomes Nervensystem mit Ungleichgewicht von Sympathikus und Parasympathikus fest. Gleichzeitig kommt es zu eingeschränkter Stoffwechselverwertung von Glukose, Proteinen und Fettsäuren in den Kardiomyozyten (Dhainaut et al. 1987). Folglich verändert sich die Substratutilisation beim septischen Herzen und die Fettsäurenverbrennung minimiert sich. Im Gegenzug akquiriert das Herz eigene statt exogene Substanzen, die die Energiereserven weiter schwächen. Des Weiteren werden die mitochondrialen Atmungsenzyme durch Stickstoffmonoxid (NO) und die Mitochondrienfunktion durch TNF- α und Interleukin-1 reduziert. Zusätzlich zeigt sich eine eingeschränkte Sauerstoffverwertbarkeit in den Kardiomyozyten, die sich besonders beim septischen Schock als besonders bedeutsam darstellt (Werdan 2001).

1.2 Das isolierte Herz nach Langendorff

Die isolierte Herzperfusion feierte vor Kurzem ihr 150-jähriges Entwicklungsjubiläum. Die ersten Schritte auf diesem Gebiet entstehen durch Carl Ludwig im Jahre 1846. Die Methode ist durch Elie von Cyon (1866) über Newell Martin (1881) und schließlich durch Oscar Langendorff (1895) weiterentwickelt und perfektioniert worden (Langendorff 1985). Dank Langendorff entsteht das erste Perfusionsmodell, das eine stabile und über Stunden andauernde retrograd koronare Perfusion über die Aorta erlaubt (Zimmer 1998, Döring 1996 und 1990). Dies ermöglicht die kontinuierliche Perfusion der Koronarien aufgrund einer dauerhaften Schließung der Aortenklappe. Über die Koronararterien gelangt das Perfusat in den Koronarsinus und in den rechten Vorhof. Dieser Perfusionsverlauf wird als „Langendorff-Perfusion“ beschrieben und entspricht dem physiologischen koronaren Blutfluss (Döring und Dehnert 1987). Aufgrund der physiologischen Perfusionsbedingungen und der konstanten Fluss- bzw. Druckeigenschaften ist eine Erforschung der kardialen Funktion, der metabolischen und elektrochemischen Eigenschaften, aber auch der direkten Medikamentenwirkung auf das Myokard, möglich (Döring 1996 und 1990).

Das isolierte Herz hat den Vorteil, dass die kardialen Parameter unter keinen Einflüssen des vegetativen Nervensystems, anderer Organsysteme und Hormone bzw. neuralen Substanzen stehen und somit eine Interaktion mit der kardialen Funktion minimiert wird. Das Langendorff-Modell ermöglicht es, verschiedene Forschungsschwerpunkte im Modell festzulegen, da sowohl die Oxygenierung (z.B. das Anoxie- und Hypoxiemodell) als auch die Fluss- und Druckparameter (z.B. das Modell der Ischämie- und Reperfusion) einzeln und in verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten einstellbar sind (Döring 1996 und 1990).

1.3 Zielsetzung und Fragestellung der Doktorarbeit

Die septische kardiale Dysfunktion im Rahmen der septischen Kardiomyopathie stellt weiterhin einen unterschätzten, jedoch sehr wichtigen Faktor bei der kardiovaskulär bedingten Morbidität und Letalität im Rahmen einer septischen Erkrankung dar (Dellinger et al. 2008, Reinhart et al. 2006). Der teilweise inapparente Verlauf und eine zudem erschwerte Diagnostik haben zur Folge, dass dieses Krankheitsbild in der Sepsis oft übersehen oder erst in einem späteren Stadium diagnostiziert bzw. therapiert wird. Dies alles stellt somit eine besondere Herausforderung im klinischen Alltag für die Intensivmediziner dar.

Derzeit ist keine spezifische Therapie für die septische Kardiomyopathie vorgesehen und wird somit nur begleitend bei der allgemeinen Behandlung der schweren Sepsis mittherapiert. Neben einer gezielten Fokussanierung, einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie, einer supportiven Volumen- und Katecholamingabe kommen eine Reihe von verschiedenen Medikamenten, wie zum Beispiel Anästhetika bzw. Sedativa im Rahmen der allgemeinen medizinischen Versorgung, zum Einsatz. Deren Interaktion bzw. deren direkte Effekte auf die bereits eingeschränkte kardiale Funktion wurden bislang nicht ausreichend untersucht (Dellinger et al. 2008, Reinhart et al. 2006).

Eine isolierte Betrachtung der kardialen Effekte von Injektionsanästhetika in der Klinik ist jedoch maßgeblich durch die vielen äußeren intensivmedizinischen Einflüsse deutlich erschwert. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit ein Tiermodell verwendet, welches erlaubt, ohne systemische, metabolische, hormonelle und neuro-vegetative Faktoren die direkten Wirkungen von Injektionsanästhetika am isolierten septischen Herzen darzustellen. Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist die tierexperimentelle Untersuchung der direkten kardialen Effekte verschiedener Injektionsanästhetika am isolierten septischen Herzmodell.

2. Material und Methodik

2.1 Material

2.1.1 Versuchstiere

Nach Genehmigung des Tierversuchsantrags (AZ 54-2531.2-26/08) durch das zuständige Regierungspräsidium wurde mit der Versuchsreihe begonnen. Die Durchführung der Tierversuche erfolgte nach den Richtlinien gemäß § 8 des Tierschutzgesetzes (TierSchG). Bei den Tierversuchen sind 50 männliche Wistar-Ratten (Fa. Charles River, Deutschland) mit einem Gewicht von 245 ± 3 g verwendet worden. Die Versuchstiere sind in normierten tier-spezifischen Käfigen mit Laboreinstreu für Ratten unter Standardbedingungen gehalten worden. Die Tiere hatten durchgängig Zugang zu Wasser und pelletierter Standardnahrung ad libitum.

2.1.2 Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHL)

Die modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHL) wurde bei den Versuchen als Perfusat für die retrograde kontinuierliche Herzperfusion verwendet (Zausig, Busse et al. 2009, Zausig et al. 2006, Graf et al. 1995). Die Lösung wurde vor jedem Versuch neu angesetzt, um Elektrolytschwankungen und Emboliegefahr durch Kristallisierungsprozesse zu verhindern. Die Zusammensetzung ähnelte den kristalloiden Blutersatzmitteln im klinischen Alltag und diente als pharmakologisches Transportmedium. Die Lösung wurde aus den unten aufgeführten Substanzen und destilliertem Wasser hergestellt (siehe Tabelle 1). Konstante Bedingungen wurden mittels Blutgasanalyse (Omni 9, Roche Diagnostics, Fa. Roche, Deutschland) überprüft.

Tabelle 1: Zusammensetzung der modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung (siehe Tabelle 2)

Substanz	Menge in 9 L	Summenformel	Mol. Masse [g * mol⁻¹]
D (+)-Glucosemonohydrat	18,65 g	C ₆ H ₂ O ₆ * H ₂ O	198,17
D (-) Mannit	26,24 g	C ₆ H ₁₄ O ₆	182,17
Ethylendiamintetraacetat (EDTA)	0,17 g	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	292,25
Kaliumchlorid	3,01 g	KCl	74,55
Kalziumchlorid-Dihydrat	3,35 g	CaCl ₂ * 2H ₂ O	147,02
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	2,20 g	Cl ₂ Mg * 6H ₂ O	203,30
Natriumbicarbonat	19,35 g	CHNaO ₃	84,01
Natriumchlorid	58,14 g	NaCl	85,44
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1,28 g	H ₂ NaO ₄ P * 2H ₂ O	156,02
Natriumpyruvat	1,88 g	C ₃ H ₃ NaO ₃	110,05
Normalinsulin	45 IE	C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆	5807,57

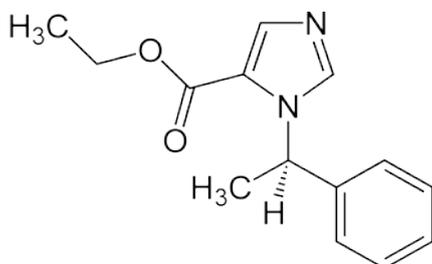
2.1.3 Studienmedikamente

Die verwendeten Medikamente sind in Vorversuchen auf ihren Wirkungsbereich geprüft worden und orientierten sich an Angaben veröffentlichter Studien (Süzer et al. 1998, Stowe et al. 1996). Bei Konzentrationen von mehr als $1 \cdot 10^{-3}$ M kam es zu irreversiblen Schädigungen des Herzens (beispielsweise therapierefraktäre Asystolien), sodass die höheren Konzentrationen nicht in die Messreihe einbezogen wurden. Im Gegenzug zeigte sich bei allen Medikamenten bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-9}$ M keine Wirkung, sodass ein definierter Wirkungsbereich von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M festgelegt wurde. Die Konzentrationen wurden täglich neu angesetzt; dabei diente die modifizierte KHL als Grundlösung.

2.1.3.1 Etomidat

Etomidat (Etomidat-Lipuro[®], Fa. B. Braun AG, Deutschland) hat ein Molekulargewicht von 244,29 Mol (siehe Abbildung 1). Es wirkt auf die GABA-Rezeptoren in der Formatio reticularis und verursacht eine rein hypnotische Wirkung ohne Analgesie und Muskelrelaxation. Von allen Anästhetika zeigt Etomidat die geringsten Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System. Dies ermöglicht eine Narkoseanwendung bei kardial instabilen Risikopatienten. Durch seine kurze Wirkdauer und die rasche Umverteilung gilt dieses Medikament für die Kurznarkose bzw. Narkoseeinleitung als Mittel der Wahl. Für die Langzeitsedierung ist Etomidat aufgrund der Nebenwirkungen nicht geeignet; ebenso wenig bei Nebenniereninsuffizienz (Tonner et al. 2011). Etomidat zeigt sich als hochpotenter reversibler Inhibitor der Kortisolsynthese, indem die adrenale 11 β -Hydroxylase und auch geringe Anteile der 17 α -Hydroxylase gehemmt werden. Diese beiden Enzyme spiegeln die Schlüsselenzyme der Kortisol- und Aldosteronsynthese wider (Cuthbertson 2009, Schüttler et al. 2008, Rossaint 2004). Daher ist die kurzzeitige oder fortlaufende Gabe derzeit vor allem im Rahmen einer bestehenden Sepsis in der Diskussion (Toft et. Jensen 2011, Cuthbertson 2009, Schüttler et al. 2008). Aufgrund dieser diskutierten Einschränkungen wird aktuell an neuen Etomidat-Strukturformeln geforscht, um diese negative Wirkung auf die Kortisolsynthese zu minimieren (Pejo et al. 2012)

Strukturformel:



Summenformel:

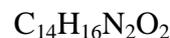
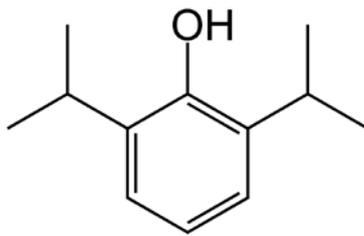


Abbildung 1: Etomidat

2.1.3.2 Propofol

In den Versuchen wird Propofol (Disoprivan[®] 2%, Fa. AstraZeneca, Deutschland) mit einem Molekulargewicht von 178,27 Mol verwendet (siehe Abbildung 2). Durch seine Wirkung auf die GABA-Rezeptor-Chlorid-Ionophor-Komplexe stellt das Propofol ein kurzwirksames Hypnotikum auf Basis einer Öl-in-Wasser-Emulsion dar (Reves 2000, Short et al. 1999, Reinhold et al. 1998). Die hohe Lipophilie und die hepatische Biotransformation bewirken eine schnelle Umverteilung im Körper und somit die kurze Wirkdauer (Frey et al. 1996). Letztere wird auf der Intensivstation für kurzfristige Sedierungen bei invasiven Maßnahmen ausgenutzt. In der Anästhesie und Intensivmedizin wird Propofol in einer adäquaten Opioid kombinierten Analgosedierung verwendet. Einen hohen Stellenwert weist Propofol bei der total intravenösen Anästhesie (TIVA) auf, die häufig bei Narkosen mit Larynxmaske oder bei ausgeprägter „postoperative nausea and vomiting“ (PONV) durchgeführt wird (Tonner et al. 2011). Ein weiterer möglicher Nutzen von Propofol liegt in der unterstützenden Therapie bei erhöhten Hirndrücken bei Schädelhirntraumata (Pitt - Miller et al. 1994).

Strukturformel:



Summenformel:

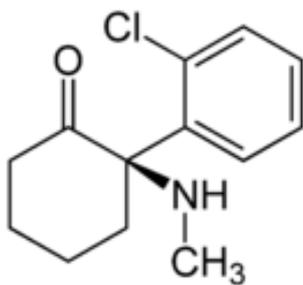


Abbildung 2: Propofol

2.1.3.3 S(+)-Ketamin

Für die Versuche wird S(+)-Ketaminhydrochlorid (Ketanest[®]S, Fa. Pfizer Pharma GmbH, Deutschland) mit 274,19 Mol verwendet (siehe Abbildung 3). S(+)-Ketamin ist ein optisches rechtsdrehendes Isomer aus dem Razemat Ketamin (Sinner und Graf 2008). Das Medikament gehört heutzutage zu einem der meist verwendeten Medikamente in der Anästhesiologie und Intensivmedizin und hat das Razemat in vielen Bereichen bereits ersetzt. Die Besonderheit dieses nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten liegt in der dissoziativen Anästhesie, wodurch eine Analgesie und Amnesie bei gleichzeitiger Schutzreflexerhaltung in niedrigen Konzentrationsbereichen erreicht wird. Durch die Sympathikusstimulation kommt es zu einer Bronchodilatation und zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck um 20-30%. Dadurch ergeben sich Indikationen zur Analgosedierung bei Schwerverletzten und zur Narkoseeinleitung bei Schockpatienten (Tonner et al. 2011). Eine Nebenwirkung ist die kardiovaskuläre Wirkung, die zu einem höheren O₂-Verbrauch und intrakraniellen Druckanstieg führen könnte (Klose 2002).

Strukturformel:



Summenformel:

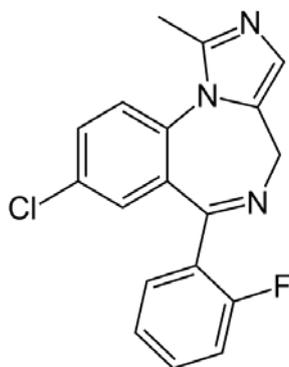


Abbildung 3: S(+)-Ketaminhydrochlorid

2.1.3.4 Midazolam

Für diese Studie wird Midazolamhydrochlorid (Midazolam-ratiopharm[®], Fa. Ratiopharm GmbH, Deutschland) mit 325,77 Mol verwendet (siehe Abbildung 4). Midazolam gehört zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln aus der Gruppe der Benzodiazepine. Seine Wirkung beruht auf der Bindung von zentralen Benzodiazepinrezeptoren, die eine Wirkungsverstärkung von GABA-Transmittern hervorruft. Sowohl durch die gute Steuerbarkeit und den schnellen Wirkeintritt als auch durch die Wirkdauer von 45-90 Minuten ist eine Verwendung in Form von Tranquilizer oder Hypnotikum zur Narkoseeinleitung und deren Aufrechterhaltung gegeben. Die große therapeutische Breite des Midazolams entsteht durch seine dosisabhängige Wirkung: beginnend von der Anxiolyse und Antikonvulsion bis hin zur Muskelrelaxation und Narkotisierung. Zu den Nebenwirkungen zählen Blutdruckabfall, dosisbedingte Atemdepression sowie eine paradoxe Erregung (Tonner et al. 2011, Karow et al. 2010).

Strukturformel:



Summenformel:

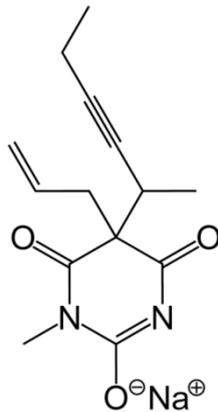


Abbildung 4: Midazolamhydrochlorid

2.1.3.5 Methohexital

Ein weiteres Versuchsmedikament ist Methohexital-Natrium (Brevimytal®Hikma, Fa. Hikma Pharma GmbH, Deutschland) mit einem Molekulargewicht von 262,3 Mol (siehe Abbildung 5). Es ist ein Abkömmling der kurzwirksamen Barbiturate mit einer antagonistischen Wirkung auf GABA_A-Rezeptoren der Formatio reticularis. Durch seinen schnellen Wirkeintritt und seiner kurzen Wirkdauer nach intravenöser Gabe wird es als Einleitungsnarkotikum verwendet. Durch dieses kleine Wirkfenster ist die Kumulationsgefahr sehr gering. Aufgrund hoher Erhaltungsdosen und der fehlenden analgetischen Wirkung wird Methohexital als Monoanästhetikum nicht verwendet. Wesentliche Nebenwirkungen sind dosisabhängige kardiovaskuläre und pulmonale Depressionen (Tonner et al. 2011, Karow et al. 2010).

Strukturformel:



Summenformel:



Abbildung 5: Methohexital-Natrium

2.1.4 Reagenzien und Chemikalien

Folgende unten aufgeführte Substanzen wurden in der Studie verwendet (siehe Tabelle 2). Um Kristallisierungs- und Ablagerungsprozesse zu verhindern, wurden diese Substanzen täglich neu angesetzt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der einzelnen Substanzen mit Hersteller

Substanz	Hersteller
Adenosin	Fa. Sigma Chemicals Co. St. Louis, Mo, USA
Buprenorphinhydrochlorid	Essex Pharma GmbH, München, Deutschland
D(+)-Glucosemonohydrat, wasserfrei	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
D(-)-Mannit	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
EDTA	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
S(+)-Ketaminhydrochlorid	Fa. Pfizer Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Etomidat	Fa. B. Braun AG, Melsungen, Deutschland
Heparin-Natrium	Fa. B. Braun AG, Melsungen, Deutschland
H-Insulin Hoechst	Fa. Hoechst AG, Frankfurt, Deutschland
Kaliumchlorid	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Kalziumchlorid-Dihydrat	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Methohexital-Natrium	Fa. Hikma Pharma GmbH, Klein-Winterheim, Deutschland
Midazolamhydrochlorid	Fa. Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland
Natriumbicarbonat	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid-Lösung	Fa. DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumpyruvat	Fa. E. Merck, Darmstadt, Deutschland
Xylazinhydrochlorid 2%	Fa. Riemer AG, Greifswald, Deutschland
Propofol 2%	Fa. AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland

2.1.5 Datenverarbeitung

Die Versuchsdaten wurden mit der Software Isoheart[®] (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) erfasst und durch das Plugsys[®]-Einschubsystem (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) verstärkt am Monitor (Fa. Nokia, Finnland) wiedergegeben. Die Rohdaten wurden im Zehn-Sekunden-Intervall auf einer fortlaufenden Exceltabelle gespeichert. Mittels Microsoft Excel[®] (Fa. Microsoft Corporation, USA) erfolgte die Datenauswertung. Zur Analyse von Signifikanzen und Fehlern wurde in der Studie SigmaStat[®] 3.11 (Fa. Jandel Corporation, USA) verwendet.

2.2 Methodik

In der Studie wurden für die Analgesie und Narkose bei den Tieren $100 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ S(+)-Ketamin und $5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ Xylazinhydrochlorid intraperitoneal appliziert. Die beiden Medikamente wurden jeweils vor der Operation und vor der Dekapitation intraperitoneal injiziert. Vor der Dekapitation wurde zusätzlich $1000 \text{ IE} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ Heparin zur Thromboseprophylaxe appliziert. Mittels Adenosin ($200 \mu\text{M}$) wurden am Anfang und Ende des Tierversuches die Koronarienfunktion und Koronarreserve überprüft. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde den Ratten $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{KG}^{-1}$ Buprenorphin subcutan appliziert.

2.2.1 Sepsisinduktion mittels Caecumligatur und -punktion (CLP)

Als Sepsisinduktion wurde in der Studie ein etabliertes Verfahren der Caecumligatur und -punktion verwendet (Wichterman et al. 1980). Bei ausreichender Analgesie und Narkosetiefe erfolgte der Zugang zum Abdomen über eine mediale Laparotomie mit einer Hautinzision von ca. 10 mm Länge. Danach hob man mittels chirurgischer Pinzette die Haut von der abdominalen Muskelschicht an. Die angehobene Hautschicht wurde mit einer feinen, geraden Schere nach kranial auf 30 mm Länge eröffnet. Mit der Pinzette wurde die Muskelschicht wiederum angehoben und mit einer kleinen punktförmigen Inzision eröffnet. Der Linea Alba entlang schnitt man die Muskelschicht auf die gleiche Länge wie beim Hautschnitt durch.

Mittels in NaCl getränkte, sterile Wattestäbchen wurde der Darm so freigelegt, dass keine anatomischen Strukturen verletzt wurden. Das Caecum wurde aus dem Abdomen herausmobilisiert. Nach der Freilegung wurde das Caecum zum Schutz vor Austrocknung mit NaCl regelmäßig angefeuchtet.

Anschließend strich man den im Darm befindlichen Kot mittels angefeuchtetem Wattestäbchen in Richtung Caecumende aus, um eine gleichmäßige Darmfüllung bei allen Tieren zu gewährleisten. Danach wurde das Caecumende in einem Abstand von 16 mm – dies entsprach einem Volumen von 1,5 ml - mit einem resorbierbaren 3-0 Seidenfaden (Fa. Ethicon GmbH, Deutschland) umschlungen und nach nochmaliger Abstandskontrolle ligiert. Mit einer 18 G-Kanüle (Sterican[®], Fa. Braun, Deutschland) wurde das ligierte Caecum einfach punktiert. Manuell wurde eine streichholzkopfgröße Menge an Kot aus der Punktionsstelle gedrückt, um eine dauerhafte Perforation zu gewährleisten. Der Kot wurde mit dem Wattestäbchen auf der Außenseite des Caecums verstrichen und das kotige Caecum wurde wieder zurückverlagert (modifiziert nach Bouchon et al. 2001). Vor dem Vernähen applizierte man dem Tier 4 ml NaCl-Lösung (Fa. DeltaSelect GmbH, Deutschland) intraperitoneal zur Flüssigkeitssubstitution. Die Muskelschicht wurde mit einem 3.0 Vicrylfaden (Fa. Ethicon GmbH, Deutschland) fortlaufend vernäht. Darauf folgte der Hautverschluss in Einzelknopftechnik mit einem 3.0 Vicrylfaden (Fa. Ethicon GmbH, Deutschland). Zum postoperativen Flüssigkeitsausgleich und zur Schmerztherapie wurde der Ratte je 2 x 2 ml NaCl-Buprenorphin-Lösung subkutan injiziert. Zur Vermeidung einer perioperativen Hypothermie erfolgte der operative Eingriff auf einer Wärmeunterlage (37 °C).

2.2.2 Herzexplantation und -präparation

Nach einer Sepsisinkubationszeit von 20h und unter ausreichender Narkosetiefe erfolgte bei den Tieren die Dekapitation mittels Guillotine (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland). Im Anschluss wurde der Thorax schnellstmöglich mit einem querverlaufenden Haut- und Muskelschnitt freipräpariert. Durch einen transdiaphragmalen Schnitt wurde der Thoraxraum eröffnet, um das schlagende Herz mit einer hypothermen (ca. 5 °C) KHL zu kühlen. Dadurch erfolgte eine Hypothermie, aus der eine verminderte Herzaktion resultiert, um eine kardiogene Protektion zu erreichen. Durch eine anterolaterale Thorakotomie und Entfernung des Thymus wurden das Herz und die Aorta ascendens freipräpariert. Die frei-

liegende Aorta wurde mit einem 4-0 Vicrylfaden (Fa. Ethicon GmbH, Deutschland) umschlungen und möglichst distal des Abgangs der Aorta carotis communis sinistra angeschnitten, um durch diese Öffnung eine aortale Metallkanüle (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) einzuführen. Die Kanüle wurde retrograd in die Aorta ascendens platziert, dabei durfte die Kanüle nicht zu weit retrograd fixiert werden, da sonst die Koronarien verlegt und die Aortenklappe beschädigt werden könnten. Die Fadenschlinge fixierte die Aorta fest mit der Kanüle. Von diesem Zeitpunkt an wurde das Herz retrograd unter konstantem Druck mit der gekühlten oxygenierten KHL perfundiert. Danach erfolgte die Entfernung der Lunge mittels Durchtrennung der Vv. pulmonales. Diese Entfernung verursachte eine Abflussmöglichkeit für das Perfusat und verhinderte somit, dass es zu einer Überblähung des rechten Vorhofes kam. Des Weiteren wurden die Vena cava inferior und superior mit einem 4-0 Vicrylfaden ligiert und abgesetzt. Die Entnahme des Herzens aus dem Mediastinum erfolgte unter vorsichtiger Abpräparation von umliegendem Gewebe.

2.2.3. Einbau des isolierten Rattenherzens ins Langendorff-Modell

Das isolierte Herz wurde über die aortal eingebrachte Kanüle an das Langendorff-Modell (siehe Abbildung 6) angeschlossen und unter konstanten Druckbedingungen von 55 mmHg und oxygenierter, 37 °C warmer KHL perfundiert. Über eine Inzision des linken Herzohres wurde ein Latexballon (Latexbalon, Grösse 3, Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) zur linksventrikulären Druckbestimmung in den linken Ventrikel platziert. Ein Katheter wurde in den zuvor eingeschnittenen Truncus pulmonalis eingelegt und mit einem 4-0 Vicrylfaden (Fa. Ethicon GmbH, Deutschland) befestigt. Für die EKG-Ableitung wurden zwei teflonbeschichtete Silberdrähte (Fa. Cooner Wire, USA) mit einer Stärke von 125 µm epikardial an Vorhof und Ventrikel eingebracht.

2.2.4 Allgemeiner Versuchsaufbau (Langendorff-Modell)

Für die Versuchsdurchführung verwendete diese Studie das etablierte Langendorff-Versuchsmodell (Apparatus isolated heart with bulb oxygenator, Size 3, Typ 830, Fa. Hugo

Sachs Elektronik KG, Deutschland). Eine Reinigung des Modells erfolgte nach Angaben des Herstellers vor und nach jedem Versuch.

Die hergestellte Krebs-Henseleit-Lösung wurde über einen Schlauch mit vorgeschaltetem Filter (Minisart 5 μ M, Fa. Sartorius, Deutschland) aus einem Becherglas gesaugt. Die Pumpe beförderte das Perfusat über eine rotierende Schleuderscheibe und zerstäubte es als Flüssigkeitsfilm an die Kolbeninnenwand des Oxygenators. Der zweischichtige Kolben wurde über zwei Wärmebecken auf eine Temperatur von 37 °C erhitzt. Dadurch wurde das Perfusat erwärmt und gleichzeitig im Oxygenator bei ca. 650 mmHg mit Carbogengas (95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid) begast. Carbogen diente nicht nur der Oxygenierung des Perfusats, sondern auch der Erhaltung eines konstanten und physiologischen pH-Wertes im Versuchsablauf. Der hydrostatische Druck im Kolben war sowohl abhängig von der Flüssigkeitssäule, die mit einem Flüssigkeitshöhenmesser (Liquid Level Controller, Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) konstant gehalten wurde, als auch vom Carbogengasdruck im Oxygenator. Der Perfusatdruck wurde gleichbleibend auf 55 mmHg mittels einer Rollerpumpe am Carbogengasschlauch eingestellt. Das gewärmte und oxygenierte Perfusat floss durch eine Blasenfalle, als Schutz vor Luftembolien, retrograd in die Aorta und orthograd in die Koronarien. Über die Blasenfalle wurden die arteriellen In-Proben und über den drainierten Truncus-pulmonales-Katheter die venösen Out-Proben entnommen (siehe Abbildung 6). Die gewonnenen Proben wurden mit einem Standardblutgasanalysegerät (Omni 9, Roche Diagnostics, Fa. Roche, Deutschland) bestimmt. Durch die EKG-Elektroden (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) konnte die Herzfrequenz abgeleitet werden. Die Erfassung des systolischen und des diastolischen Drucks erfolgte mittels eines Latexballons (Latexbalon, Grösse 3, Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) im linken Ventrikel. Vor jeder Einführung in das Herz wurde das Ballonvolumen auf Höhe seiner späteren Endposition gegen den atmosphärischen Druck kalibriert. Dieser entsprach der diastolischen Vorlast. Vor jedem Versuch, in der Auswaschphase, wurde im Ballon mittels einer Stellschraube der linksventrikuläre diastolische Druck auf 0 mmHg gesetzt. Dadurch war eine optimale Ballonspannung an der Ventrikelwand gewährleistet, wodurch eine veränderte Wandspannung bzw. Relaxation gemessen werden konnte. Um eine Auskühlung des Herzens und um einen transkapillären Perfusatverlust zu verhindern, befand sich das Herz in einem 37 °C warmen KHL-Bad mit konstanten pH-Bedingungen (Werte von $7,4 \pm 0,05$).

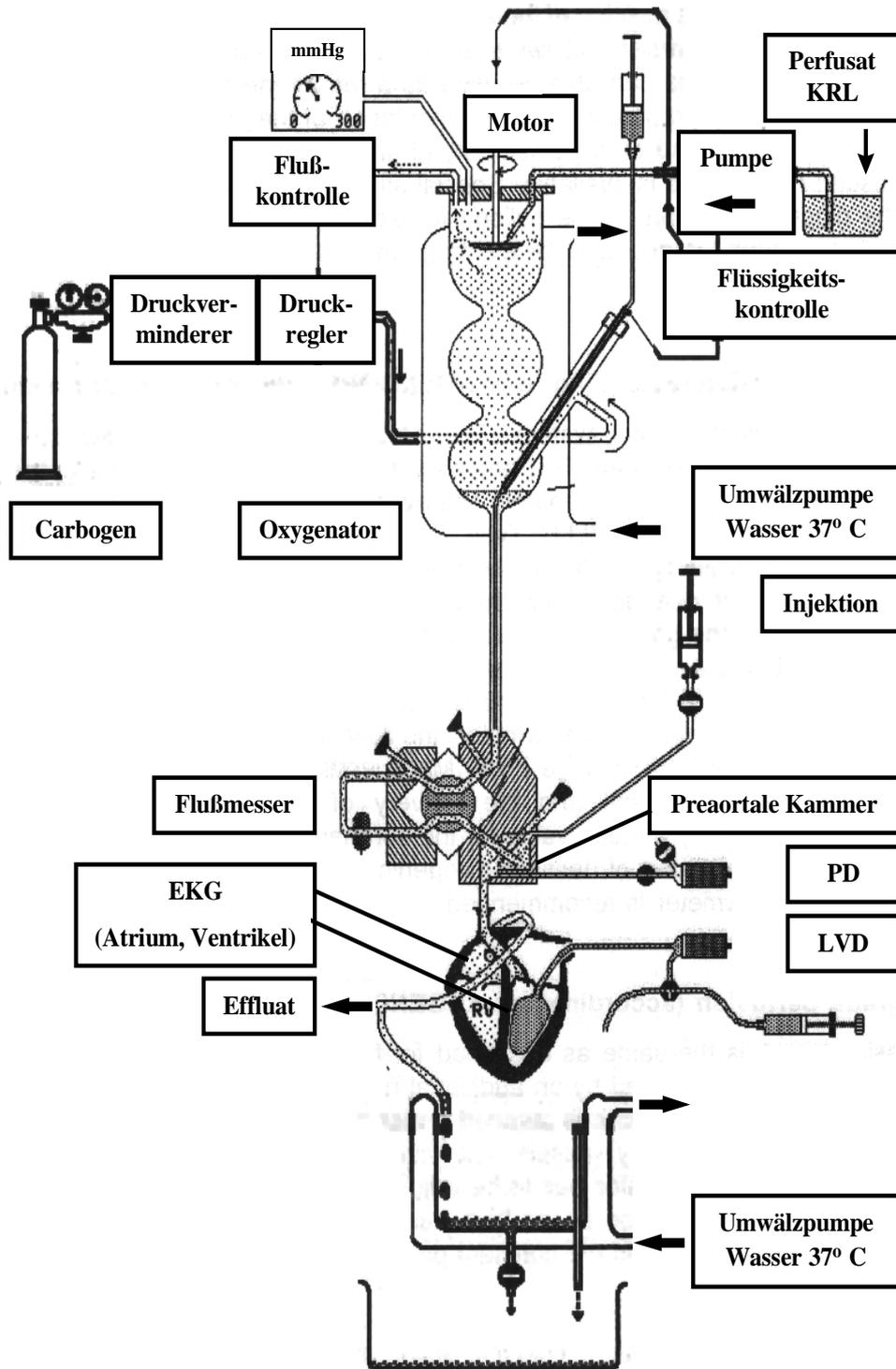


Abbildung 6: Modell eines isolierten perfundierten Herzens (modifiziert nach Langendorff)

2.2.5 Versuchsablauf

Zu Beginn des Versuches erfolgte beim narkotisierten Tier die Sepsisinduktion mittels CLP-Verfahren (vgl. Kapitel 2.2.1). Grundsätzlich zählten als Einschlusskriterien ein 20-stündiges Sepsisintervall nach der CLP und die Reduktion des linksventrikulären Drucks auf unter 80 mmHg. Zusätzlich wurden der klinische Eindruck des Tieres (Behrendes et al. 2003), der peritoneale Sektionsbefund und ein modifizierter „Tape Removal Test“ (Albertsmeier et al. 2007) bei der Sepsisbestätigung vom Versuchstier hinzugezogen. Der von dieser Forschungsgruppe entwickelte „Modified Tape Removal Test“ (MTRT) ist ein sensomotorischer Test, der eine schwere Sepsis mit Organdysfunktion im tierexperimentellen In-vivo-Modell nachweist (Busse et al. 2010). Das Besondere bei diesem MTRT liegt darin, dass der Schweregrad der Sepsis in Bezug auf die kardiale Dysfunktion am noch lebendigen Tier abgeschätzt werden kann.

Nach Erfüllung der Sepsiskriterien wurde das Tier narkotisiert und dekapitiert. Im Anschluss erfolgte eine zügige Herzexplantation und Präparation (vgl. Kapitel 2.2.2). Die isolierten und retrograd perfundierten Herzen wurden in das Langendorff-Modell angeschlossen und in das perfusathaltige Wasserbad gesenkt (vgl. Kapitel 2.2.3 mit Abbildung 6). Nach Implantation des Herzens in das Langendorff-Modell erfolgte eine 5-minütige Stabilisierungsphase. Erst im Anschluss daran wurden über die Blasenfalle 200 μM Adenosin (Adenosine[®], Fa. Sigma Chemicals Co, USA) am Anfang und am Ende des Versuchsablaufes appliziert, um die intakte Koronarienfunktion und die Koronarreserve zu überprüfen. Das Adenosin verursachte eine Vasodilatation in den Koronarien mit einer reflektorischen koronaren Flusserhöhung (Zausig et al. 2006). Nach Erreichen eines „steady state“ (nach ca. 20 Minuten) wurden „arterielle“ In- und „venöse“ Out-Proben (Bestimmung der Elektrolytzusammensetzung, des Säure-Basen-Haushaltes und der Oxygenierung) zur Kontrolle einer adäquaten Perfusion entnommen. Pro Herz wurde nur ein Medikament in den Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M untersucht. Die Konzentrationsabfolge unterlag dabei dem Zufallsprinzip. In jede Versuchsgruppe wurden 10 Herzen eingeschlossen. Nach jeder Medikamentenphase von je 15 min. erfolgte eine 20-minütige Auswaschphase, in der sich das Herz auf die Startwerte erholen sollte (siehe Abbildung 7). Nach dem Versuch wurde das spezifische nasse Herzgewicht gemessen, um Aussagen über den gewichtsbezogenen Koronarfluss sowie über das myokardiale Sauerstoffangebot und den -verbrauch zu treffen.

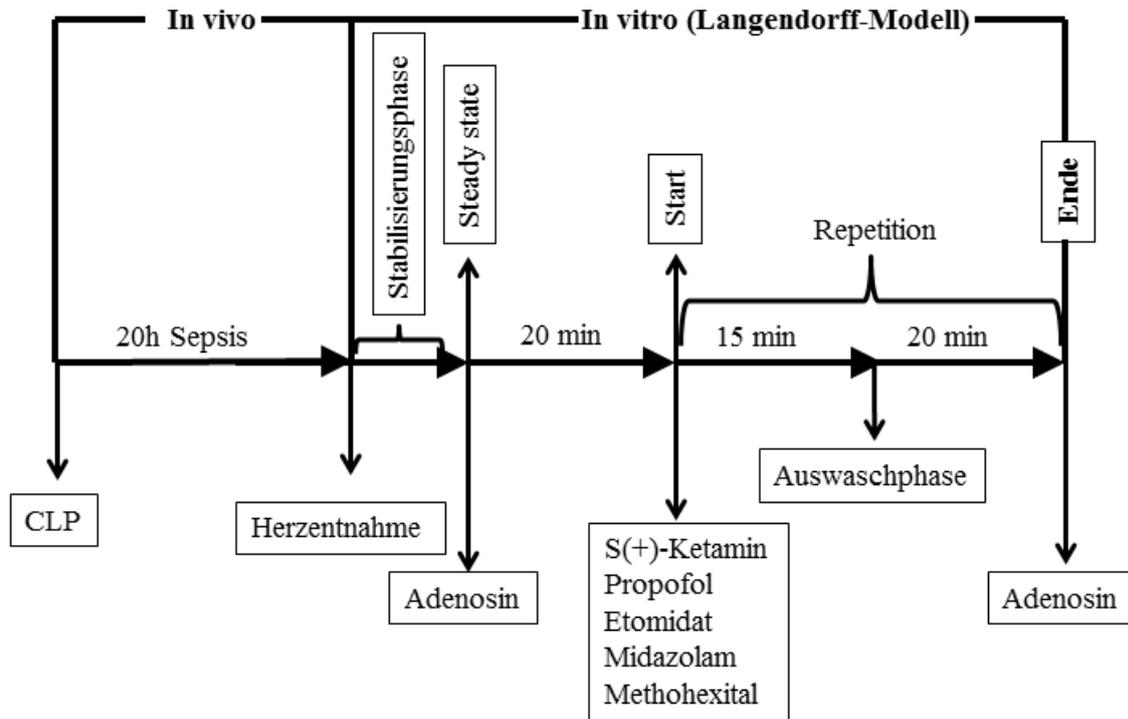


Abbildung 7: Schema Versuchsablauf

2.2.6 Messparameter

2.2.6.1 Gemessene Parameter

Die gemessenen Werte wurden durch das Softwareprogramm Isoheart® (Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) aufgezeichnet, auf dem Monitor (Fa. Nokia, Finnland) laufend dargestellt und gleichzeitig via Microsoft Excel® (Fa. Microsoft Corporation, USA) abgespeichert.

Linksventrikulärer systolischer Druck (LVD) in mmHg:

Der linksventrikuläre, isovolumetrische, systolische Druck wurde über einen mit blasenfreiem destillierten Wasser gefüllten Latexballon (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland), der mit einem elektronischen Druckmesser (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) verbunden ist, gemessen.

Herzfrequenz (HF) in Schläge · min⁻¹:

Die Herzfrequenz wurde über eine bilaterale Position an Ventrikel und Vorhof gemessen. An den Herzohren wurden die atrialen Frequenzen gemessen. Die Kammerfrequenzmessung erfolgte am rechten Ausflusstrakt und an der Herzspitze.

Koronarer Fluss (KF) in ml · min⁻¹:

Während des Versuches wurde der koronare Fluss kontinuierlich über einen Ultraschall-Flussmesser (Fa. Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) oberhalb der Einflusskanüle in der Aorta gemessen.

Kontraktilität (+dp · dt⁻¹) und Lusitropie (-dp · dt⁻¹) in mmHg · s⁻¹:

Diese Messparameter wurden über den LVD mit Hilfe des Softwareprogramms Isoheart® (Hugo Sachs Elektronik KG, Deutschland) errechnet. Die Kontraktilität stellte sich in der isovolumetrischen Druckanstiegsgeschwindigkeit dar. Dadurch konnten positive und negative inotrope Effekte in der Systole bzw. Diastole ermittelt werden. Dementsprechend stand die Lusitropie für die Geschwindigkeit beim isovolumetrischen Druckabfall.

2.2.6.2 Berechnete Parameter

Herzarbeit in mmHg · Schläge · min⁻¹:

Die sogenannte Herzarbeit war eine errechnete Größe aus der Subtraktion von linksventrikulärem systolischem Druck (mmHg) und dem diastolischen Druck (mmHg). Das Ergebnis wurde mit der Herzfrequenz (Schläge · min⁻¹) multipliziert.

Gewichtsadaptierter koronarer Fluss (Gew. KF) in ml · min⁻¹ · g⁻¹:

Der gewichtsspezifische Koronarfluss errechnete sich aus dem Quotienten vom koronaren Fluss (ml · min⁻¹) und dem nassspezifischen Herzgewicht (g).

Myokardiales Sauerstoffangebot (DO₂) in mmHg · µl · min⁻¹ · g⁻¹:

Das Sauerstoffangebot des Myokards errechnete sich aus dem Produkt der Sauerstofflöslichkeit (24 µl · ml⁻¹ bei 760 mmHg Sauerstoff und 37 °C), dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (mmHg) und dem gewichtsadaptierten koronaren Fluss (ml · min⁻¹ · g⁻¹).

Myokardialer Sauerstoffverbrauch (MVO_2) in $\text{mmHg} \cdot \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$:

Der Sauerstoffverbrauch des Myokards errechnete sich aus der Differenz vom arteriellen und venösen Sauerstoffpartialdruck (mmHg), multipliziert mit der Sauerstofflöslichkeit ($24 \mu\text{l} \cdot \text{ml}^{-1}$ bei 760 mmHg Sauerstoff und 37°C) und dem gewichtsadaptierten koronaren Fluss ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$).

Myokardiale Sauerstoffkoronarreserve ($DO_2 \cdot MVO_2^{-1}$) ohne Einheit:

Die Koronarreserve ergibt sich aus dem Quotienten aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (mmHg), dividiert durch die Differenz vom arteriellen und venösen Sauerstoffpartialdruck (mmHg). Dieser Quotient errechnete sich wie folgt: $pO_{2\text{art.}} \cdot (pO_{2\text{art.}} - pO_{2\text{ven.}})^{-1}$.

2.2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Kruskal-Wallis-Einweg-Analyse der Varianz bei wiederholten Messungen und wurde mittels der Student-Neuman-Keul-Methode korrigiert. Die Wahrscheinlichkeitswerte für die statistische Signifikanz bei der Beurteilung von Wirkungskurven waren festgelegt für Werte von $p < 0,05$. Mittels Microsoft Excel[®] (Fa. Microsoft Corporation, USA) und SigmaStat[®] 3.11 (Fa. Jandel Corporation, USA) erfolgten die graphischen bzw. statistischen Auswertungen. Die Bezeichnungen „Start“ und „Ende“ in den Abbildungen stellen die gemittelten Ausgangswerte bzw. Endwerte dar. Alle Werte wurden als Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SF) dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Herzfrequenz

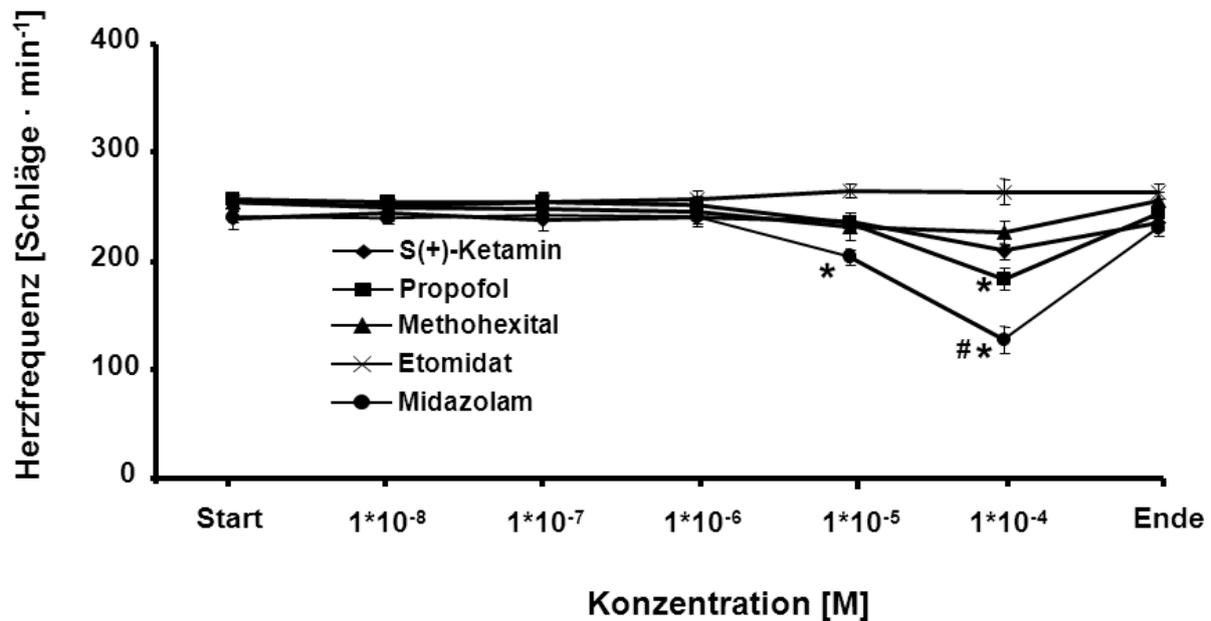


Abbildung 8: Direkte Effekte auf die Herzfrequenz am septischen Herzen

Darstellung der Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SF)

* $p < 0,05$ Midazolam ($1 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-4}$ M) und Propofol ($1 \cdot 10^{-4}$ M) vs. Startwerte

$p < 0,05$ Midazolam vs. Etomidat, S (+)-Ketamin, Propofol und Methohexital.

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, wiesen die untersuchten Medikamente im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-8}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ M keine signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz auf. Erst bei höheren Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-4}$ M ergab sich für Midazolam eine stark negative chronotrope Wirkung von maximal -47 %. In der höchsten Konzentration war dieser Effekt sogar signifikant ausgeprägter im Vergleich zu den anderen untersuchten Medikamenten. Die Propofol-Gabe führte zu einer signifikanten Abnahme im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M mit einem Maximum von -29 %. Mit -12 % bei S(+)-Ketamin und -11 % bei Methohexital wurde eine nicht signifikante negative Herzfrequenzveränderung im Bereich $1 \cdot 10^{-4}$ M nachgewiesen. Dagegen wies Etomidat als einziges Medikament keine chronotropen Wirkungen auf.

3.2 Kontraktilität

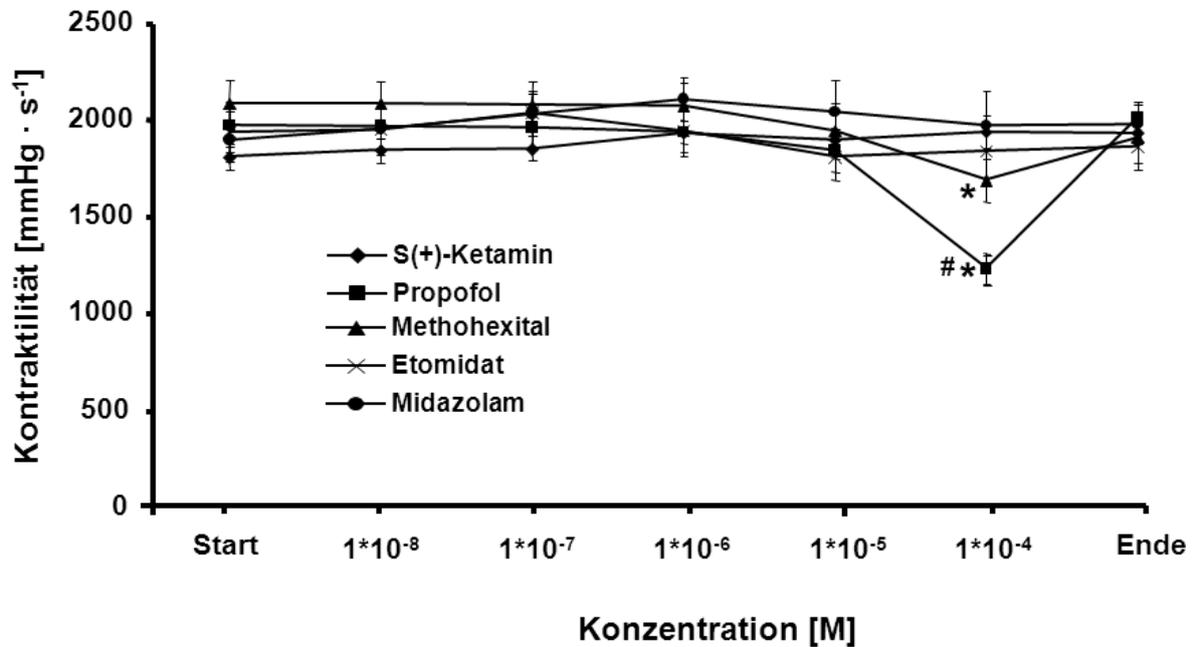


Abbildung 9: Direkte Effekte auf die linksventrikuläre Kontraktilität am septischen Herzen

Darstellung der Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SF)

* $p < 0,05$ Methohexital und Propofol vs. Startwerte

$p < 0,05$ Propofol vs. Etomidat, S (+)-Ketamin, Midazolam und Methohexital

Bei den septischen Herzen zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt auf die kardiale Kontraktilität nach Gabe der Injektionsanästhetika im oberen Konzentrationsbereich (siehe Abbildung 9). Unter der Gabe von Propofol und Methohexital kam es zu einer maximalen signifikanten Abnahme der Kontraktilität von -38 % bzw. von -19 % im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M. Etomidat wies eine maximale, jedoch nicht signifikante Abnahme von -5 % bei $1 \cdot 10^{-5}$ M auf. Für Midazolam zeigte sich bei $1 \cdot 10^{-6}$ M und für S(+)-Ketamin bei $1 \cdot 10^{-4}$ M ein positiver Effekt auf die Kontraktilität mit einer maximalen nicht signifikanten Zunahme von +9 % bzw. +7 %.

3.3 Lusitropie

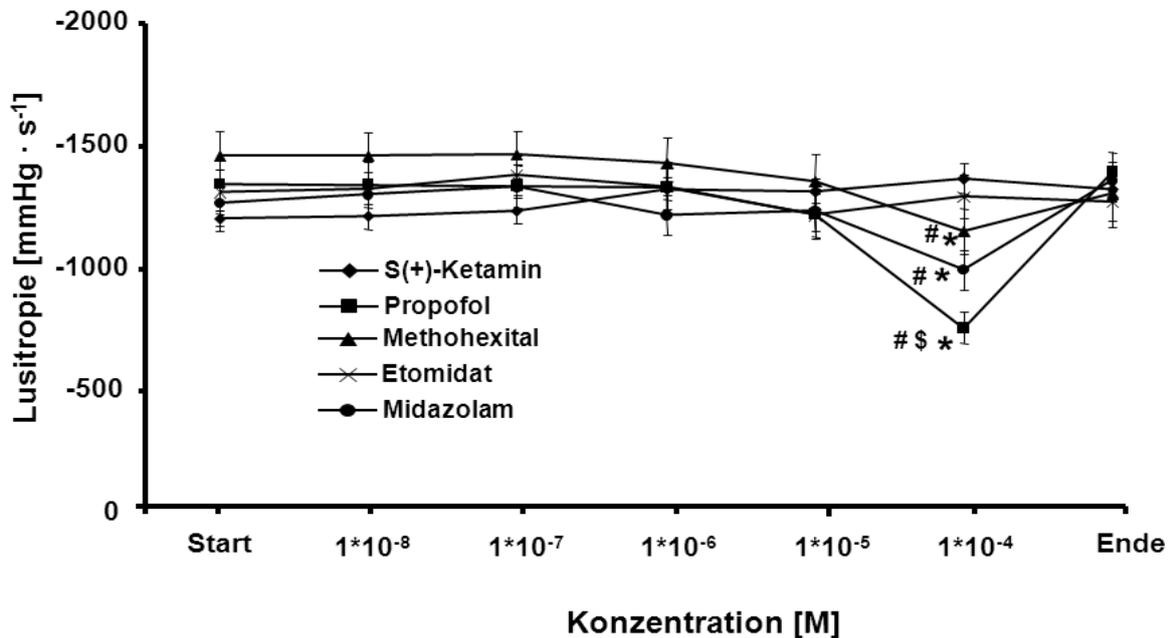


Abbildung 10: Direkte Effekte auf die linksventrikuläre Lusitropie am septischen Herzen

Darstellung der Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SF)

* $p < 0,05$ Midazolam, Propofol und Methohexital vs. Startwerte

$p < 0,05$ Midazolam, Propofol und Methohexital vs. Etomidat und S (+)-Ketamin

\$ $p < 0,05$ Propofol vs. Midazolam und Methohexital

Im direkten Vergleich zu Etomidat und S(+)-Ketamin wiesen Methohexital, Midazolam und Propofol eine negative Lusitropiewirkung mit einer signifikanten Abnahme bei $1 \cdot 10^{-4}$ M auf (siehe Abbildung 10). Die angedeutete negative Wirkung von Etomidat bei $1 \cdot 10^{-5}$ M war mit -7 % nicht signifikant. Einen signifikanten Abfall von -21 % zeigte Midazolam im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M auf. Ähnliche Wirkungen ergaben sich auch bei Methohexital (-21 %) und bei Propofol (-44 %) im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M. Zusätzlich führte Propofol nicht nur gegenüber den anderen Konzentrationen, sondern auch gegenüber den restlichen Medikamenten zu einer signifikanten Lusitropieabnahme im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M. Selbst im direkten Vergleich der beiden am stärksten negativ lusitropwirkenden Medikamente, wie Midazolam und Propofol, wies Propofol eine signifikante Lusitropieabnahme gegenüber Midazolam auf. Demgegenüber bewirkte S(+)-Ketamin im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M sogar eine Verbesserung der Lusitropie von +14 %.

3.4 Herzarbeit

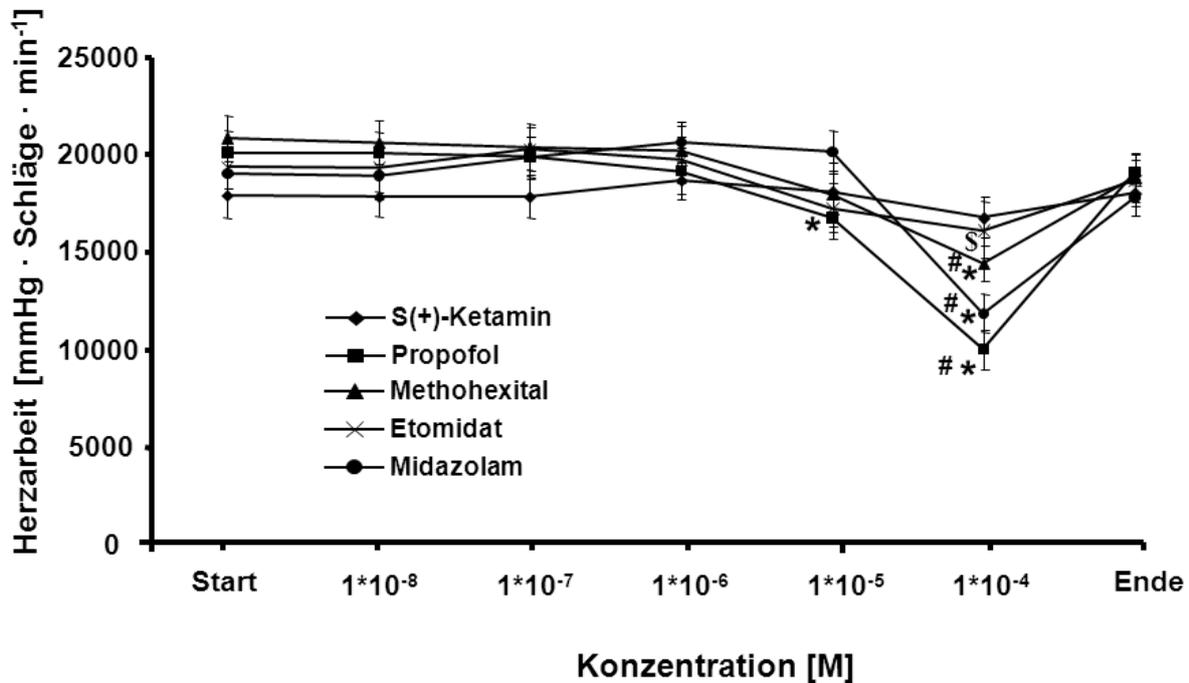


Abbildung 11: Direkte Effekte auf die Herzarbeit am septischen Herzen

Darstellung der Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SF)

* $p < 0,05$ Midazolam ($1 \cdot 10^{-4}$ M), Propofol ($1 \cdot 10^{-5}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M) und Methohexital ($1 \cdot 10^{-4}$ M)
vs. Startwerte

$p < 0,05$ Midazolam und Propofol vs. Etomidat und Methohexital

\$ $p < 0,05$ S(+)-Ketamin vs. Propofol, Midazolam und Methohexital

Die stärksten Dosis-Wirkungseffekte waren im $1 \cdot 10^{-4}$ M-Bereich für alle Medikamente zu verzeichnen (siehe Abbildung 11). Propofol führte zu der stärksten Reduktion der Herzarbeit von -50 %. Zusätzlich bewirkte Propofol als einziges Medikament schon bei $1 \cdot 10^{-5}$ M eine signifikante negative Wirkung auf die Herzarbeit von -17 % in Bezug zu den Startwerten. Des Weiteren zeigten Midazolam und Methohexital im Bereich von $1 \cdot 10^{-4}$ M eine Herzarbeitsreduktion von -38 % und -31 %. Nur geringe Reduktionen der Herzarbeit ergaben sich bei S(+)-Ketamin und Etomidat mit -6 % bzw. -17 %, sodass die Herzarbeit unter S(+)-Ketamin bei $1 \cdot 10^{-4}$ M im Vergleich zu Propofol, Midazolam und Methohexital signifikant konstant blieb.

3.5 Myokardiale Sauerstoffkoronarreserve

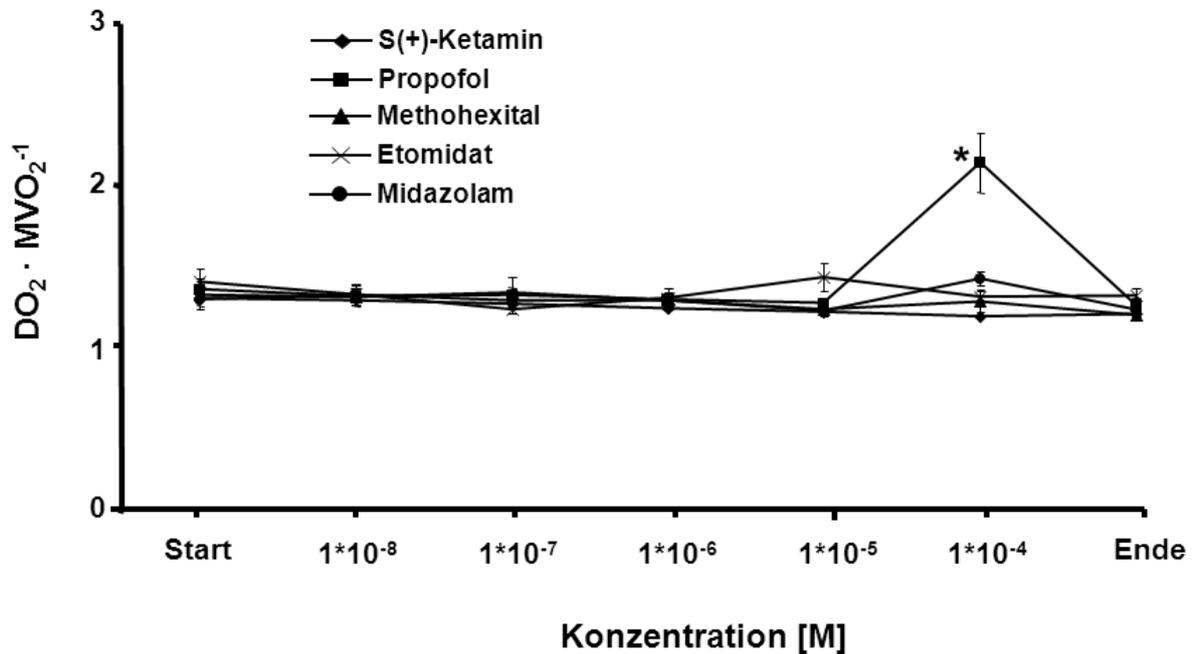


Abbildung 12: Direkte Effekte auf die Sauerstoffkoronarreserve beim septischen Herzen

Darstellung der Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SF)

* p < 0,05 Propofol vs. Startwerte, Etomidat, S(+)-Ketamin, Midazolam und Methohexital

Bei der Ergebnisauswertung in Bezug auf den Koronarfluss sowie das kardiale Sauerstoffangebot und dessen Verbrauch wiesen die Medikamente in den Bereichen von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-5}$ M keine signifikanten Veränderungen der Sauerstoffkoronarreserve auf (siehe Abbildung 12). Allein Etomidat zeigte einen minimalen positiven Trend bei $1 \cdot 10^{-5}$ M auf, der aber rechnerisch keine Signifikanz aufwies. Wie in Abb. 12 zu ersehen, zeigte sich nur bei $1 \cdot 10^{-4}$ M in Bezug auf Propofol ein signifikanter Anstieg der Sauerstoffkoronarreserve von +58 % gegenüber den Startwerten. Durch eine Abnahme der Herzarbeit unter Propofol kam es zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion und einem myokardialen Sauerstoffverbrauch. Durch den gleichzeitig gesteigerten Koronarfluss von +29 % und dem davon abhängig gesteigerten Sauerstoffangebot folgte dieser Anstieg der Sauerstoffkoronarreserve von +58 %. Dieser Unterschied war auch im direkten Vergleich zu den anderen getesteten Medikamenten signifikant.

4. Diskussion

Die untersuchten Studienmedikamente zeigen unterschiedliche konzentrationsabhängige direkte Effekte auf die Herzfrequenz, die Kontraktion und den Sauerstoffmetabolismus am isolierten septischen Herzen. Insgesamt führt die Gabe von Midazolam, Etomidat, Propofol und Methohexital konzentrationsabhängig zu negativen chronotropen und inotropen Effekten. Diese Effekte sind unter der Gabe von Propofol am stärksten ausgeprägt. Hingegen weist S(+)-Ketamin in einem breiten Konzentrationsbereich eher neutrale bzw. positive Effekte auf die Herzfunktion bei bereits bestehender septischer Dysfunktion auf. Dadurch ergibt sich auf tierexperimenteller Ebene, dass S(+)-Ketamin eine mögliche kreislaufstabile Alternative zum Etomidat darstellt und potentielle klinische Nebenwirkungen, wie beispielsweise die Nebenniereninsuffizienz, hierdurch vermieden werden können.

4.1 Diskussion - Material und Methodik

Bei der klinischen Forschung am septischen Patienten ist die isolierte Betrachtung kardialer Wirkungen nur begrenzt möglich, weil Störfaktoren, wie systemische, hormonelle und neuro-vegetative Reaktionen, diese beeinflussen (Fink et al. 1990). Durch das unterschiedliche Alter und Körpergewicht der Patienten treten starke Schwankungen in der Herzphysiologie und -morphologie auf, die eine Vergleichbarkeit zusätzlich erschweren können (Neely et al. 1967). Unter diesen Gesichtspunkten bietet sich eine tierexperimentelle Studie an, die eine Minimierung dieser Varianzen im Vorfeld durch Verwendung von merkmalsgleichen und gleichaltrigen Versuchstieren aufweist (Fink et al. 1990). Unter Einhaltung aktueller Tierschutzrichtlinien und Wahrung der Würde des Tieres ist tierexperimentelle Forschung für organisolierte Betrachtungen in der Grundlagenforschung unverzichtbar (Poli-de-Figueiredo et al. 2008). Daher ist für die vorliegende Studie die tierexperimentelle Forschung die einzige Möglichkeit, effektive und aussagekräftige Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung zu erlangen. Für den Versuchsablauf verwendet diese Studie einerseits das CLP-Verfahren für die Sepsisinduktion, andererseits die Langendorff-Perfusion für die physiologische Kreislaufaufrechterhaltung des isolierten Herzens. Beide Methoden sind seit Jahrzehnten etabliert und für verschiedene Fragestellungen in Bezug auf die direkten kardialen Effekte und auch in der Sepsisforschung verwendet worden (Zausig et al. 2009, Zink et al. 2008, Zausig et al.

2006, Graf et al. 1997). Nichtsdestotrotz zeigen sich bei tierexperimentellen Studien immer wieder Hindernisse bei der Umsetzbarkeit vom theoretischen Ansatz bis zur praktischen Durchführbarkeit. Begründet wird dies durch Probleme bei der Erstellung von neuen Versuchsmethoden und der Prüfung der Validität und Reproduzierbarkeit (Hubbard et al. 2005, Krukemeyer et Spiegel 2005, Freise et al. 2001). Zusätzlich müssen ethische und tierschutzrechtliche Aspekte besonders beachtet werden.

4.1.1 Sepsisinduktion mittels Caecumligatur und -punktion (CLP)

In dieser Studie hat man sich bewusst für die operative Sepsisinduktion über das Peritonitismodell mittels CLP entschieden, da es bis heute erfolgreich für verschiedene Forschungsprojekte verwendet wurde und in dieser Arbeitsgruppe etabliert ist (Zink et al. 2008, Zausig et al. 2006, Bouchon et al. 2001, Graf et al. 1997). Tierexperimentelle Studien von Freise (2001) und Wichterman (1980) zeigen, dass durch die CLP ähnliche pathophysiologische Veränderungen wie bei der humanen Sepsis im Tier ablaufen (Freise et al. 2001, Wichterman et al. 1980).

Im Vergleich zu (Bolos-)Injektionsmodellen, beispielsweise mittels Lipopolysacchariden (LPS-Modell), wird bei der CLP keine Bolusapplikation von Bakterien durchgeführt, sondern durch die Caecumligatur und -punktion eine konstante Freisetzung von Bakterien und Toxinen hervorgerufen, die eine saltatorische Immunantwort unterdrückt. Durch diese doppelte Schädigung entwickelt sich eine kontinuierliche Darmnekrosebildung bzw. Hohlorganperforation, welche eine Mischinfektion mit grampositiven bzw. gramnegativen Bakterien auslöst (Freise et al. 2001, Fink et al. 1990). Somit deckt das CLP-Modell durch seine sowohl pro- als auch anti-inflammatorischen Immunaktivierungen einen größeren septischen Entstehungskreis ab als das LPS-Modell. Durch die pro- und anti-inflammatorische Immunreaktion kann dieses Modell ähnliche pathophysiologische Eigenschaften wie bei einer intraabdominellen Sepsisinfektion in der Klinik hervorbringen (Freise et al. 2001, Deitch 1998, Fink et al. 1990). Dagegen wird durch die Endotoxin-Injektion nur ein selektiver - rein pro-inflammatorischer - Zytokinanstieg von TNF- α und IL-1 β ausgelöst, der bei klinischen Patienten nicht den eigentlichen Sepsisverlauf darstellt (Natanson et al. 1994). Außerdem kommt es zu einer sehr schnellen Infektion mit einer großen Menge von LPS oder anderen Erregern, die eher einer Intoxikation gleich kommt und nicht einer kaskadeninduzierten

Sepsis mit immunologischer Dysfunktion. Dadurch kann es einerseits zu einem sehr fulminanten, andererseits zu einem unerschwelligen Infektionsverlauf kommen, wodurch beides den gewünschten Effekt einer kardial sepsisbedingten Dysfunktion nicht erreicht. Dahingegen wird über die CLP-Technik keine fulminante akute Sepsis, sondern eine eher „chronische“ Sepsis ausgelöst (vgl. Kapitel 2.2.1). Diese eher „chronische“ - sich über ca. 20 Stunden entwickelnde - Sepsis entspricht wiederum am ehesten dem klinischen Sepsisbild. So weist die CLP-Sepsisinduktion eine geringere hämodynamische und immunologische Variabilität auf. Dagegen läuft die Sepsisreaktion beim reinen Injektionsmodell oft nur systemisch mit einer hohen Variabilität ab. Des Weiteren besteht aufgrund der schlagartig hohen Erregerzahl durch die Injektion eine massive Kontamination, die oft mit einer hohen Letalität verbunden ist (Freise et al. 2001).

Ein Vorteil der Injektionsmodelle liegt in einer einfachen und guten Standardisierung des Verfahrens (Hubbard et al. 2005, Freise et al. 2001). Dies ist bei der CLP nur eingeschränkt möglich. Die Menge der freigesetzten Darmbakterien kann durch die Punktionsgröße mittels unterschiedlich genormter Kanülengrößen quantitativ gesteuert werden (Bouchon et al. 2001, Wichterman et al. 1980). Je größer die Kanüle und je mehr Punktionslöcher, desto mehr Kot und Bakterien werden ins Peritoneum freigesetzt. Dies hat zur Folge, dass der Sepsisverlauf zeitlich beschleunigt oder verzögert werden kann. Der zeitliche Verlauf der Sepsis ist ein entscheidender Faktor für die Entstehung einer septisch bedingten kardialen Dysfunktion. Da die Überlebensdauer einer infizierten Ratte ein multifaktorielles Geschehen ist, spielt nicht nur die Art und Weise der Caecumpunktion, sondern auch das Gewicht des Tieres, die subkutane Volumenapplikation postoperativ und die herausgedrückte Stuhlmengung eine entscheidende Rolle. Daher ist eine kontrollierte Sepsisentwicklung mittels rein definierter Erregermenge bei der CLP im Vergleich zu den Injektionsmodellen nicht möglich. Aus diesem Grund wird durch verschiedene klinisch-pathologische, neurologische und zeitliche Faktoren eine hohe Aussagekraft über den septischen Schweregrad des Herzens *in vivo* getroffen. So zeigen sich schon nach einer zwölfstündigen Sepsisinkubationszeit erste Krankheitszeichen, die sich nach 16 Stunden durch positive Blutkulturen, Fieber und pathologische Veränderungen der kardialen Parameter nachweisen lassen (Hubbard et al. 2005, di Giantomasso et al. 2005, Behrends und Peters 2003, Wichterman et al. 1980). Daher kann aus zeitlicher Sicht nach mehr als 20 Stunden von einer Sepsis ausgegangen werden. Da eine mikroskopische und histologische Untersuchung zur Bestätigung einer Sepsis vor dem Versuch nicht möglich ist, definiert diese Studie die septisch bedingte kardiale Dysfunktion so-

wohl durch den oben genannten klinischen und neurologischen Eindruck mit Hilfe des modifizierten Tape Removal Tests (Busse et al. 2010, Albertsmeier et al. 2007) in-vivo als auch durch eine deutliche Abnahme des linksventrikulären Drucks (LVD) von unter 80 mmHg in-vitro (vgl. Kapitel 2.2.5). Dieser reduzierte LVD ist beim septischen Tier von Wichterman 1980 nachgewiesen worden (Wichterman et al. 1980). Im Vergleich dazu weist ein gesundes isoliertes Rattenherz einen systolischen Aortendruck von über 130 mmHg auf (Opie 1984). Die eingeschränkte Myokardfunktion durch eine CLP-induzierte Sepsis ist laut Literatur in-vivo (Barraud et al. 2007), in-vitro (Behrends und Peters 2003) und auch im histologischen Herzpräparat (Rigby et al. 1998) bereits beschrieben worden. Beim Vorliegen dieser oben genannten Merkmale ist beim infizierten Tier von einer septisch bedingten kardialen Dysfunktion auszugehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CLP-Modell zu einer der aussagekräftigsten Nagetiermodelle in Bezug auf Validität und klinische Relevanz bei einer bakteriellen Sepsis zählt. Es spiegelt einen sehr ähnlichen pathophysiologischen Sepsisablauf wie beim menschlichen Organismus wider. Durch diese Methode kommt es zu einer bakteriellen Peritonitis mit Angriff auf die hämodynamisch-relevanten Organe wie dem Herzen (Deitch 1998). Durch das CLP-Modell können pro- und anti-inflammatorische Ablaufkaskaden ausgelöst werden, die sich auch bei einer in-vivo-Sepsis wiederfinden lassen (Hubbard et al. 2005, Freise et al. 2001).

4.1.2 Modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung (KHL)

Für das Langendorff-Modell mit retrograder Perfusion über die Aorta ascendens bietet sich die modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung an. Dieses Perfusat zeigt sich in mehreren Studien als geeignetes Blutersatzmittel, um über mehrere Stunden das isolierte Herz unter physiologischen Bedingungen zu perfundieren (Zausig et al. 2006, Graf et al. 1997).

Durch das Fehlen von Erythrozyten und Proteinen ist jedoch eine Sauerstofflöslichkeit im reinen KHL-Perfusat minimiert. Kompensatorisch weisen mit KHL perfundierte isolierte Herzen demnach einen erhöhten koronaren Fluss auf. Um das Sauerstoffangebot für das Herz aufrechtzuerhalten, wird im Langendorff-Modell das Gas Carbogen (95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid) zugegeben. Durch diese Begasung werden pO_2 Werte von > 650 mmHg erreicht, um eine ausreichende Sauerstoffkonzentration sicher zu stellen. Gleichzeitig

liefert das Carbogengas das nötige CO₂, um eine pH-Stabilität zu gewährleisten (de Leiris et al. 1984).

Der erhöhte koronare Fluss entsteht durch den Ersatz des Blutes mittels KHL, da das Blut trügere Fließeigenschaften als die verwendete saline Perfusatlösung aufweist. Trotz des Blutersatzmittels beschreiben die Studien von Opie (1984) keine signifikanten Änderungen in der Sauerstoffaufnahme im Vergleich zwischen Blut und salinen Perfusatersatzmitteln (Opie 1984). Dagegen beschreibt Schmitz-Spanke in seinen Studien, dass es zu einer „ausgeschöpften Koronarreserve durch maximale Gefäßdilatation bei erythrozytenfreien Perfusaten“ kommt (Schmitz-Spanke et al. 2002). Dies begründet sich auf einer kompensatorischen Erhöhung der Herzfrequenz und der Perfusatfluidität wegen fehlender Proteine und Erythrozyten. Gleichzeitig liegt eine Verringerung des koronaren Gefäßwiderstandes, der Herzarbeit und des Sauerstoffverbrauches vor (Schmitz-Spanke et al. 2002). Um die Koronarienfunktionalität zu überprüfen, ist in der vorliegenden Studie zu Beginn und am Ende eines jeden Versuches 200 µM Adenosin (vgl. Kapitel 2.1.4 und 2.2.5) retrograd verabreicht worden. Es zeigt sich eine funktionsfähige Koronarregulation. Beim direkten Wirkungsvergleich der Adenosingaben vor und nach den Versuchsreihen sind die koronaren Flussteigerungen nicht unterschiedlich zueinander.

Eine Gefahr bei der Verwendung von salinen Perfusaten ist die Bildung von Luftbläschen, die in den Koronarien zu Embolien führen. Aus diesem Grund werden die Lösungen täglich frisch angesetzt. Um Kristallbildungen zu verhindern, wird daneben ein nicht rezirkulierendes Perfusionsmodell verwendet. Zusätzlich durchläuft das Perfusat sowohl einen 5 µM feinen, täglich erneuerten Filter als auch eine der Aorta vorgeschaltete Blasen-falle, um eine In-vitro-Embolisierung zu verhindern. Zum Schutz vor möglicher In-vivo-Thrombosierung des Herzens wird dem Tier vor der Dekapitation Heparin injiziert und der anschließende Dekapitationsvorgang zügig durchgeführt.

4.1.3 Langendorff-Modell

Die isolierte Organperfusion weist eine 150-jährige Entwicklungsgeschichte auf und ist durch Oscar Langendorff mit der Langendorff-Perfusion perfektioniert worden. Seit Jahren wird diese etablierte Methode bei Studien für die Erforschung von direkt kardialen Effekten verwendet (Zausig et al. 2009 und 2006, Graf et al. 1997). Ein großer Vorteil zu In-vivo-

Studien ist die Eliminierung von metabolischen, neurogenen, hormonellen, vegetativen und systemischen Faktoren, sodass die reinen kardialen Veränderungen nicht maskiert werden können (Sigg et al. 2010, Graf et al. 2002). Ein weiterer Einflussfaktor bei den In-vivo-Studien sind Medikamente wie Sedativa oder Lokalanästhetika, die durch Umverteilung und Speicherung im Gewebe noch nachhaltig auf das Herz wirken können. Durch die Herzisolierung und die Stabilisierungs- bzw. Auswaschphase kann von einer Medikamentenfreiheit vor der Gabe der Studiensubstanz bei Versuchsbeginn ausgegangen werden. Das Langendorff-Modell ist in der Lage, physiologische Bedingungen für das isolierte Herz herzustellen, da eine individuelle Fluss- bzw. Druckeinstellung möglich ist. Dadurch gewinnt das Modell Vorteile zum reinen flusskontrollierten Modell, bei dem keine Autoregulation durch die Koronarien erfolgt. Physiologisch passen sich die Koronarien im Gefäßdruckbereich von 60 bis 150 mmHg unabhängig vom Perfusionsdruck den Durchblutungsvolumina konstant an. Dies ist mittels eines druckkontrollierten Modus beim Langendorff-Modell möglich. In verschiedenen Studien mit einem konstanten Perfusionsdruck von ca. 60 mmHg zeigt sich, dass die isolierten Herzen über mehrere Stunden (4-6 Std.) funktionsstabil und mit ausreichendem Sauerstoffangebot versorgt werden können (Zausig et al. 2006, Graf et al. 1997, Neely et al. 1967). Durch die Druckkonstante bei den Versuchen ist die Literaturvergleichbarkeit gewahrt. Ein weiterer Vorteil der gewählten druckkonstanten Perfusion ist die Verhinderung von interstitiellen Ödemen durch einen fehlenden Kolloiddruck und Organischämien durch Minderperfusion (de Leiris et al. 1984).

Dennoch gibt es einige Risiken zu beachten, wie die mögliche Ischämieschädigung und Minderperfusion des Herzens bei der Präparation und beim Einbau ins Langendorff-Modell. Diese Risiken werden aber durch die kurze Explantationszeit und durch gleichzeitige Organperfusion über ein Perfusionssystem minimiert. Daneben besteht die Gefahr durch den Einbau des LVD-Messballons, Irritationen der linksventrikulären Funktion in Form von Herzrhythmusstörungen auszulösen. Allerdings kann diese Störung durch die Einstellung des LVD-Ballons auf einen linksventrikulären Diastolendruck von 0 mmHg und der darauf folgenden druckneutralen Wandspannung in der Relaxationsphase als minimal gewertet werden (Schmitz-Spanke et al. 2002).

4.2 Diskussion - Ergebnisse

In der heutigen Zeit stehen dem Arzt verschiedene Injektionsanästhetika zu Verfügung, deren Vor- und Nachteile in Bezug auf die Sepsis abzuwägen sind. Aufgrund einer unzureichenden Studienlage gibt es leider bis heute keine Empfehlungen oder gar einen Goldstandard für eine Sedierungs- bzw. Anästhesieform bei septischen Patienten. Da aber auch die kardiale Funktion entscheidend das Outcome von septischen Patienten beeinflussen kann (Engel et al. 2007, Brunkhorst et al. 2006), führt diese Studie eine gezielte, rein kardiale Wirkungsbetrachtung von Injektionsanästhetika auf septische Herzen durch. Mittels CLP-Verfahren wurde eine schwere Sepsis imitiert und das isolierte septische Herz retrograd über das Langendorff-Modell perfundiert. Durch das ausgesuchte Langendorff-Modell können stets immer gleiche Bedingungen imitiert werden, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Dies ist bei einer klinischen Studie aufgrund der unterschiedlichen Herzphysiologie und -morphologie nicht zu erreichen (Neely et al. 1967). Durch die Isolierung des Herzens können neuronale, hormonelle oder systemische Interaktionen auf den Versuchsaufbau bzw. -verlauf unterbunden werden. Hierdurch ist eine Fokussierung auf die direkten kardialen Effekte (Herzfrequenz, Myokardkontraktion und Sauerstoffmetabolismus) von Injektionsanästhetika bei äquimolaren Konzentrationen möglich. Die Ergebnisse können als Grundlage für weitere tierexperimentelle oder klinische Studien dienen, um eine verbesserte „kardioprotektive“ Sedierung auf der Intensivstation oder Anästhesie bei Operationen von septischen Patienten zu ermöglichen. Daneben können jetzt in der Literatur beschriebene Medikamentenergebnisse an gesunden isolierten Herzen in Relation zu septischen Herzen positioniert werden.

Ein möglicher Kritikpunkt an dieser Arbeit ist das Fehlen eines Vergleiches zwischen septischen und nicht-septischen Tieren. Dies hat die Studie bewusst nicht getan, da bereits ausreichend Daten über die Wirkungen von Sedativa am gesunden Tiermodell vorliegen und somit eine Vergleichbarkeit gegeben ist (Süzer et al. 1998, Stowe et al. 1998 und 1992). Deswegen wurde auf eine erneute unnötige tierexperimentelle Kontrollgruppe ohne möglichen neuen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verzichtet. So hat sich diese Studie aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen auf die vergleichende Darstellung der direkt kardialen Wirkung von Injektionsanästhetika am septischen Herz konzentriert.

4.2.1 Etomidat

In dieser Studie zeigt sich, dass Etomidat bis zu Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M beim isolierten septischen Rattenherzen zu keiner signifikanten Wirkung auf die Chronotropie, Kontraktilität, Lusitropie, Herzarbeit oder koronare Sauerstoffreserve führt. Daher verhält sich Etomidat innerhalb eines breiten Dosis-Wirkungsbereiches im Vergleich zu den anderen untersuchten Injektionsanästhetika beim septischen Herzen eher "neutral", wie es auch bei einer tierexperimentellen Studie mit Hunden beschrieben worden ist (De Hert et al. 1990).

Die vorliegende Studie weist für Etomidat im Bereich von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M keine signifikante negative Auswirkung auf die Herzfrequenz auf. In einer anderen tierexperimentellen Studie an gesunden Meerschweinchenherzen zeigt sich, dass Etomidat schon ab Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$ M einen Abfall der Herzfrequenz und daraus resultierend die Abnahme des koronaren Flusses bewirkt (Süzer et al. 1998). Folglich scheint es, dass Etomidat beim septischen Herzen im Vergleich zu gesunden Herzen einen eher stabileren Effekt auf die Chronotropie auch in höheren Konzentrationen aufweist. Erst bei einer toxischen Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ M, welche im Vorfeld der Studie untersucht wurde, reagiert das Herz mit einem starken Herzfrequenzabfall um ca. 50 %.

In der Klinik können Konzentrationen wie $1 \cdot 10^{-3}$ M nur sehr schwer durch Boligabe und durch langzeitige Perfusionsapplikation erreicht werden. Letzteres wird im Falle des Etomidates nicht angewendet und sollte somit kein klinisches Problem darstellen. Jedoch ist es denkbar, dass bei Beeinträchtigung der Organe bzw. des Organismus im Rahmen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks mit oder ohne Multi-Organ-Versagen die Pharmakokinetik einzelner Medikamente stark beeinträchtigt sein kann (Johnson et al. 2003). Folglich wird der Einsatz von Etomidat bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion auch kritisch betrachtet (Annane et al. 2005). Andere Studien unterstreichen zudem, dass in höheren Dosen beim Vorliegen weiterer Faktoren, wie beispielsweise dem Alter, ausgeprägte Hypotonien beschrieben worden sind (Shirozu et al. 2009).

In den Leitlinien sehen die Experten die Verwendung von Etomidat bei schwer erkrankten Patienten mit Sepsis kritisch (Reinhart 2007). Laut Literatur kann sich durch eine Sepsis eine Nebenniereninsuffizienz in 9 bis 67 % der Fälle entwickeln und die Kortisolreaktion auf Korticotropin beeinträchtigt werden (Dellinger et al. 2008, Reinhart et al. 2006, Annane et al. 2005). Zusätzlich kann es durch gleichzeitige Verabreichung von Etomidat zu einer additiven Kortisolsynthesereduktion kommen, die bis zu 24 Stunden anhalten kann (Vinclair

et al. 2008). Dies geht womöglich mit einer Verschlechterung des Outcome von septischen Intensivpatienten einher (den Brinker et al. 2005, Malerba et al. 2005). Eine andere Studie mit septischen Patienten sieht keinen Zusammenhang mit dem Einleitungsnarkotikum Etomidat und einer Steroidsuppression (Ray et al. 2007).

Trotz dieser Gefahr wird Etomidat derzeit aufgrund seiner geringen kardiovaskulären Nebenwirkungen bei nichtseptischen Patienten mit instabiler Herzkreislauffunktion in der Klinik zur Narkoseeinleitung häufig verwendet (Ray et al. 2007, McCollum et al. 1986). Obwohl eine Übertragung der Ergebnisse dieser Studie in die Klinik nur sehr eingeschränkt möglich ist, weisen die vorliegenden Daten daraufhin, dass sich Etomidat möglicherweise auch beim septischen Patienten in einem breiten Konzentrationsbereich eher kardial „neutral“ verhält.

4.2.2 Propofol

In den durchgeführten Versuchen zeigt Propofol den ausgeprägtesten negativen Effekt von allen Medikamenten auf die Herzarbeit ($-47 \pm 4 \%$ bei $1 \cdot 10^{-5}$ M und $-29 \pm 6 \%$ bei $1 \cdot 10^{-4}$ M; siehe Abbildung 11). Bei $1 \cdot 10^{-5}$ M verursacht Propofol als einziges Medikament eine negative Wirkung auf die Herzarbeit. So bewirkt Propofol eine negative Wirkung auf die Herzfrequenz, Kontraktilität und Lusitropie vor allem in hohen Konzentrationen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer tierexperimenteller Arbeiten. So zeigen Süzer et al. für Propofol in geringen (klinischen) Konzentrationen an gesunden isolierten Rattenherzen eine nur geringere negative Wirkung auf die Kontraktilität und Herzfrequenz (Süzer et al. 1998). In höheren Konzentrationen wird analog zu den vorliegenden Daten auch bei gesunden Meerschweinchen eine dosisabhängige kardialdepressive Wirkung von Propofol beschrieben (Stowe et al. 1992). Insgesamt scheint es jedoch, dass die Kontraktilität beim gesunden Tier durch die Medikamente stärker negativ beeinflusst wird als im Vergleich zum septischen Tier. Diese Diskrepanz lässt sich über die unterschiedlichen Versuchsmodelle und -protokolle erklären. Aber auch Wirkungsveränderungen von transsarcolemalen Ca^{2+} - Strömen, verminderte Kalziumaufnahme im sarkoplasmatischem Retikulum oder veränderte Kalziumeigenschaften beim septischen Herzen können ursächlich dafür sein (Hassoun et al. 2008, Ren et al. 2002, Sprung et al. 2001, van Klarenbosch et al. 1991).

Auffällig ist, dass in dieser Studie Propofol eine Erhöhung des koronaren Flusses im Dosisbereich $1 \cdot 10^{-4}$ M aufweist. Die Propofol-assoziierte maximale Gefäßdilatation entspricht dabei dem maximalen Effekt der Adenosinabgabe bei der Kontrolle der Koronarreserve. Letzteres ist nach Abschluss der Versuchsreihe mit Propofol nicht eingeschränkt. Die beobachtete Vasodilatation geht zudem nicht mit einer gesteigerten Herzarbeit einher, so dass sich diese auch nicht durch einen erhöhten Bedarf erklären lässt. Somit handelt es sich um einen kurzzeitigen, reversiblen und direkten dosisabhängigen Effekt durch Propofol (Zausig et al. 2006). Im Vergleich verursacht kein anderes untersuchtes Medikament eine signifikante direkte Gefäßdilatation.

Die kardialdepressiven Effekte von Propofol sind auch in der klinischen Anwendung zu sehen, wobei Propofol - besonders, wenn es mit Opiaten kombiniert wird - zu einer ausgeprägten Hypotension, Bradykardie, Minderung des HZV und zu einer negativen Inotropie führen kann (Foex et al 1991). Die Bradykardie wird in der Klinik oft aufgrund einer Hypotension bedingten reflektorischen Tachykardie maskiert. Dieser Reflexmechanismus ist im vorliegenden Modell methodisch bedingt nicht nachweisbar und es besteht die Gefahr der Unterschätzung der indirekten kardialen Einflüsse durch die in-vivo vaskulären Effekte durch Propofol. So zeigt sich zwar in dieser Studie, dass Propofol einen positiven Effekt auf das myokardiale Sauerstoffangebot hat. Dieses ist jedoch letztlich durch einen erhöhten Koronarfluss bei gleichzeitigem Abfall der Herzfrequenz und der Kontraktilität zu erklären. Im Kontext der in-vivo beschriebenen vaskulär bedingten Hypotension kann eine Verminderung des koronaren Perfusionsdrucks und eine reflektorische Steigerung der Herzfrequenz zu einem Missverhältnis von myokardialen Sauerstoffangebot und -bedarf führen, welche gerade beim septischen Patienten mit bereits eingeschränkter kardialer Funktion katastrophal sein könnte.

4.2.3 S(+)-Ketamin

S(+)-Ketamin stellt ein wesentliches Injektionsanästhetikum auf der Intensivstation mit der Besonderheit der dissoziativen Anästhesie dar. Daher verfügt S(+)-Ketamin bereits in subdissoziativen Dosen über eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die doppelt so hoch ist wie beim Razemat. S(+)-Ketamin zeigt in dieser Studie die kardial stabilste Wirkung im untersuchten Wirkungsbereich auf das septische Herz. S(+)-Ketamin bewirkt beim septischen

Herzen eine Steigerung der Lusitropie von $+14 \pm 6 \%$ bei $1 \cdot 10^{-4}$ M (siehe Abbildung 10). In Bezug auf die Kontraktilität, die Herzarbeit und die Herzfrequenz bewirkt das S(+)-Ketamin einen nicht signifikanten minimalen positiven Effekt. In den höheren Konzentrationsbereichen von $1 \cdot 10^{-4}$ M ist S(+)-Ketamin das einzige Medikament in der Studie, das nur eine minimale Verminderung der Herzarbeit von 6 % aufweist. Alle anderen Medikamente führen zu einer deutlich stärkeren Reduktion der Herzarbeit in höheren Dosierungen.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den tierexperimentellen Beobachtungen von Graf aus dem Jahre 1995. Dort zeigt sich, dass Ketamin als Razemat und auch beide Isomere beim isolierten nichtseptischen Herzen eine dosisabhängige, negativ inotrope, dromotrope und chronotrope Wirkung haben. Dabei ist die negative kardiale Wirkung von R(-)-Ketamin ausgeprägter als beim Razemat und bei S(+)-Ketamin (Graf et al. 1995). Der negative inotrope Effekt von Ketamin korreliert dabei mit einem verminderten intrazellulären Ca^{2+} -Transienten am sarkoplasmatischen Retikulum. Dabei handelt es sich um direkte nichtstereoselektive Effekte am Kalziumstoffwechsel (Kunst et al. 1999).

Neben den positiven kardialen Effekten von Ketamin in der Sepsis zeigen verschiedene tierexperimentelle Studien sowohl einen indirekten als auch einen direkten Effekt von S(+)-Ketamin auf den inflammatorischen Prozess. So zeigt S(+)-Ketamin eine direkte hemmende Wirkung auf die α -Tumornekrosefaktor (TNF)-Produktion (Takenaka et al. 1994). Durch den Eingriff von S(+)-Ketamin an immunologischen Expressionen werden zudem molekulare Strukturen bei einer Sepsis verändert (Weigand et al. 2000). So reduziert S(+)-Ketamin die CD-18-Anzahl, die Interleukin-6-Produktion und das Auftreten von Sauerstoffradikalen. Die Folge ist eine antiphlogistische Wirkung von S(+)-Ketamin mit einer direkten Beeinflussung der inflammatorische Kaskadenentwicklung in der Sepsis (Szekely et al. 1999, Takenaka et al. 1994).

In Bezug auf die klinische Anwendung zeigt sich bei Bolusgaben eine unterschiedliche hämodynamische Kreislaufreaktion, die sich in einer Hypotension bzw. Hypertension äußert (Zielmann et al. 1997). Aufgrund des ausgesuchten Langendorff-Modells ist der Nachweis einer Hypotension nicht möglich.

Zusammenfassend deutet sich in den tierexperimentellen Studien an, dass S(+)-Ketamin ein Anästhetikum darstellt, das unter experimenteller Sichtweise beim septischen Patienten durch seine verschiedenen Wirkungsweisen nicht nur die Hämodynamik stabilisieren, sondern auch den septischen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte. Folglich könnte das S(+)-Ketamin einen adäquaten Ersatz für das Etomidat darstellen. Da diese Aussagen sich

auf das isolierte Tierherz beziehen, müssen weitere klinische Studien folgen, um eine genauere Aussagekraft in Bezug auf den ganzen menschlichen Körper treffen zu können.

4.2.4 Midazolam

Im Vergleich zu den anderen Medikamenten verursacht Midazolam die stärkste dosisabhängige Herzfrequenzreduzierung im höheren Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-5}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M mit einem Negativmaximum von -47 ± 5 % (siehe Abbildung 8). Zusätzlich zeigt Midazolam eine dosisabhängige negative Wirkung auf die Kontraktilität und Lusitropie. So vermindert Midazolam bei $1 \cdot 10^{-4}$ M die Lusitropie signifikant um -21 %. Daraus resultiert bei $1 \cdot 10^{-4}$ M eine 40-prozentige Minderung der Herzarbeit (siehe Abbildung 11). Somit weist Midazolam nach Propofol den zweitstärksten Minderungseffekt auf die Herzarbeit von allen untersuchten Medikamenten auf.

Beim Vergleich mit Studien am gesunden Meerschweinchenherzen zeigen sich ähnliche Eigenschaften in Bezug auf eine dosisabhängige Abnahme der Kontraktilität in dosisvergleichbaren Konzentrationen (Stowe et al. 1998). Auffällig ist, dass sich die Abnahme der Kontraktilität bei den gesunden Herzen signifikant stärker darstellt als bei den septischen Herzen. Ursächlich für diese Diskrepanz können veränderte Kalziumströme und deren Mechanismen in der Sepsis, aber auch ein differentes Versuchsmodell bzw. ein differenter Versuchsablauf sein (vgl. Kapitel 4.2.2). In anderen tierexperimentellen Studien an gesunden Tieren zeigen sich ähnliche Effekte in einer negativen Inotropie und Chronotropie bei höheren Konzentrationen (Burchardi et al. 2008). Begründet wird die negative Inotropie mit einer intrazellulären Hemmung des Kalziumstromes im sarkoplasmatischen Retikulum (Kanaya et al. 2002). Dennoch weist diese Studie erstmals einen direkten negativ chronotropen Effekt am septischen Herzen nach. Dieser Effekt ist nur am isolierten Herzmodell nachweisbar, da aufgrund einer vasodilatationsbedingten Reflextachykardie durch Barorezeptoren in den Arterien diese negative Chronotropie klinisch maskiert wird (Iaizzo 2005).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Midazolam bei der klinischen Anwendung, soweit die Übertragbarkeit dieses erlaubt, gewisse Risiken aufweist. Da Midazolam sehr häufig auf der Intensivstation zur Anwendung kommt, kann es bei der mehrtägigen Dauergabe besonders bei septischen Patienten mit eingeschränktem Stoffwechsel zu Anreicherungen kom-

men (Tonner et al. 2011). Durch diese Anreicherungen können beim Patienten Dosiskonzentrationen erreicht werden, die Bradykardien und eine verminderte Herzfunktion auslösen können. Diese bradykarde Wirkung kann von anderen Medikamenten, wie die gleichzeitige Gabe von Katecholaminen, oder vaskulären Reflextachykardien maskiert werden. Daher sollte man bei der Anwendung von Midazolam ähnlich wie bei Propofol beim kreislaufinstabilen Patienten eher zurückhaltend sein, um keinen verstärkenden kardiodepressiven Effekt zu verursachen.

4.2.5 Methohexital

Unter der Gabe des sehr kurzwirksamen Barbiturats Methohexital kommt es in niedrigen Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-8}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$ M zu keinen signifikanten Veränderungen bei der Herzfrequenz, Kontraktilität, Lusitropie und Herzarbeit der untersuchten Herzen, sodass es in diesem Dosisbereich kreislaufneutral wirkt. Bei Dosiskonzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M weist Methohexital eine ungefähr 10-prozentige Kontraktilität- und eine 20-prozentige Lusitropiereduktion auf. Daher ergibt sich eine Minderung der Herzarbeit um ca. 30 % bei Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M.

Andere tierexperimentelle Studien an gesunden Herzen weisen auf eine negative Inotropie und Chronotropie von Methohexital hin (Astrom et al. 1970). Wie auch in dieser Studie können Stowe et al. 1998 zeigen, dass Barbiturate eine Abnahme der Kontraktilität in ähnlichen Konzentrationen am gesunden Herzen verursachen (Stowe et al. 1998). Eine Studie an gesunden Kaninchenherzen stellt fest, dass Methohexital negativ auf die Kontraktilität in Abhängigkeit zur Herzfrequenz wirkt (Davies and McCans 1979). In Bezug auf septische Herzen zeigt diese Studie, dass Methohexital in höheren Konzentrationen eine dosisabhängige Negativwirkung auf die Herzarbeit auslöst. Diese Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M können bei dem kurzwirksamen Medikament durch eine schnelle Bolusgabe erreicht werden. Durch eine langsame Applikation minimieren sich diese hohen Konzentrationsanreicherungen im Körper und mögliche negative Effekte treten abgeschwächt auf (Seltzer et al. 1980).

Eine in der Literatur beschriebene Erhöhung der Herzfrequenz kann am isolierten Rattenherzen nicht festgestellt werden (Tonner et al. 2011). Daher wird dieser beschriebene Effekt über die Barorezeptoren an der A. carotis und der Aorta hervorgerufen, die aufgrund einer

Abnahme des mittleren Blutdrucks eine reflektorische Tachykardie auslösen (Tonner et al. 2011, Iaizzo 2005).

Betrachtet man Methohexital im direkten Vergleich mit den anderen untersuchten Medikamenten, so bildet es einen Brückenschlag zwischen den eher kardialpositiven bzw. -stabilen Medikamenten, wie S(+)-Ketamin bzw. Etomidat, und dem kardialdepressiven Propofol oder Midazolam. In der klinischen Anwendung wird es aufgrund seiner hirndrucksenkenden Wirkung häufig auf der neurochirurgischen Intensivstation eingesetzt. Da dort Sedativa mittels Perfusor appliziert werden, können schnelle Konzentrationsanstiege vermieden werden und somit kreislaufneutrale Wirkungen bis Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ M eingehalten werden.

4.3. Klinische Anwendbarkeit

Tierexperimentelle Studien weisen eine hohe interne Validität auf. Diese wird durch Kontrolle aller möglichen Störvariablen erreicht (Bengel 2000). Bei der experimentellen In-vivo- oder In-vitro-Forschung ist eine Fokussierung auf einzelne pathophysiologische Zusammenhänge und Interaktionen möglich. Durch den hohen Standardisierungsgrad kann die Fallzahl in diesen Studien niedrig gehalten werden und somit eine schnellere Aussage über die zu untersuchende Hypothese als bei klinischen Studien getroffen werden. Dagegen ist die Aussagekraft in Bezug auf die realistischen Bedingungen in der Klinik äußerst eingeschränkt. So muss beim Menschen die Gesamtphysiologie mit deren Störvariablen mitbetrachtet werden (Exner 2004). Der klinische Alltag bringt es zudem mit sich, dass die Wahl des Sedativums in der Klinik nicht allein durch die kardiale Vorerkrankungen bestimmt wird (Royse 2009). Dazu kommt, dass besonders auf der Intensivstation und bei Operationen (septische) Patienten eine kombinierte Anästhetikatherapie erhalten. Die hierdurch möglichen antagonistischen oder synergistischen Anästhetikaeffekte werden in der vorliegenden Studie nicht dargestellt. Des Weiteren kann ein septischer Patient auch ein völlig gesundes Herz bzw. eine andere Form der kardialen Erkrankung aufweisen, was ebenfalls durch diese Studie nicht berücksichtigt wird.

Da das Ziel dieser Studie die Untersuchung der direkten Wirkung von einem Injektionsanästhetikum auf das isolierte septische Herz ist, müssen die erhobenen Ergebnisse unter den oben genannten Einschränkungen betrachtet werden. Folglich kann eine direkte Übertragung auf die Klinik nur unter Einschränkungen erfolgen.

Um dennoch Aussagen zu der klinischen Anästhetikagabe zu treffen, sind die Medikamentenkonzentrationen äquimolar zu den klinischen Erhaltungsdosierungen untersucht worden.

Die Studie untersucht den Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M. Rechnerisch ergeben sich für die untersuchten Medikamente folgende Dosierungen; 0,002 bis 24 pg/ml für Etomidat, 0,002 bis 18 µg/ml für Propofol, 0,003 bis 27 µg/ml für S(+)-Ketamin, 0,003 bis 33 µg/ml für Midazolam und 0,003 bis 26 pg/ml für Methohexital. Daraus lassen sich therapeutische plasmafreie Konzentrationen je nach prozentualer Plasmaproteinbindung (PBP) errechnen; von 0,9 bis $4,7 \cdot 10^{-7}$ M für Etomidat (77 bis 94% PBP), 5,1 bis $11 \cdot 10^{-7}$ M für Propofol (97 bis 98% PBP), 3,2 bis $19 \cdot 10^{-6}$ M für S (+)-Ketamin (12 zu 30% PBP), 3,7 bis $37 \cdot 10^{-9}$ M für Midazolam (94 bis 95% PBP) und 4,6 bis $9,1 \cdot 10^{-6}$ M für Methohexital (70 bis 73% PBP) (Heck and Fresenius 2010, Sinner et Graf 2008, McCollum and Dundee 1986). Diese Konzentrationen können aber in der Klinik durch Bolusapplikation schnell bis zum Zehnfachen erhöht werden (Johnson et al. 2004).

Die Ergebnisse dieser experimentellen Studie lassen erkennen, dass durch Injektionsanästhetika die kardiale Dysfunktion beim septischen Herzen signifikant beeinflusst werden kann. Da laut den Leitlinien der Deutschen-Sepsis-Gesellschaft von Etomidat aufgrund der kortisolreduzierenden Wirkungsweise beim kritisch septischen Kranken abzusehen ist (Reinhart et al. 2010), benötigt der Intensivmediziner Ausweichmedikamente, die eine ähnliche hämodynamische Stabilität beim septischen Herzen aufrechterhalten.

Bei der Betrachtung der Studienergebnisse zeigt sich Propofol als am wenigsten geeignet für eine Sedierung bzw. Narkose bei gleichzeitiger Beibehaltung der kardialen Stabilität, da es in höheren Konzentrationen zu signifikanten kardialen Depressionen führt. Um dieses zu verhindern, wird Propofol mittels Perfusor appliziert. Eine Weiterentwicklung der reinen Perfusorapplikation stellt das „target controlled Infusion“ (TCI) dar. Durch das TCI wird mittels errechneten Algorithmus eine Sedierungsapplikation vorgenommen, um eine zuvor festgelegte Plasmakonzentration des Medikamentes im Blut zu erreichen (Ihmsen et al. 2009). So zeigt sich, dass eine Propofol-Plasmakonzentration von 2-6 µg/ml für die Anästhesie ausreichend ist (Kenny and White 1992). In Bezug auf die in der Studie verwendeten Konzentrationen würde es den Bereich von $1 \cdot 10^{-6}$ M bis $1 \cdot 10^{-5}$ M widerspiegeln.

Daher können in der Klinik besonders bei Narkoseeinleitungen nochmals höhere Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-4}$ M bei Propofol erreicht werden und, in Anlehnung an diese Studienergebnisse, massive kardiodepressive Wirkungen zur Folge haben (Johnson et al. 2004).

Eine geringere klinische Gefahr vor kardialdepressiven Effekten weisen Midazolam und Methohexital auf, die im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-5}$ M eine ähnliche hämodynamische Stabilität wie Etomidat aufweisen (siehe Kapitel 4.2). Erst bei höherer Konzentration zeigen diese Medikamente negative Wirkungen auf die Herzarbeit. Klinisch wird Midazolam in einem Konzentrationsbereich von 0,15 bis 0,30 $\mu\text{g/ml}$ verwendet (Ihmsen et al. 2009). Dieser Bereich spiegelt sich in dieser Studie im Bereich von $1 \cdot 10^{-7}$ M bis $1 \cdot 10^{-6}$ M wider.

Laut Literatur führt besonders Methohexital unter hohen Konzentrationen zu einer reflektorischen Tachykardie über die Barorezeptoren. Dies kann beim kardial eingeschränkten Patienten zu einem vermehrten Sauerstoffverbrauch führen und eine myokardiale Ischämie auslösen, welche in Kombination mit Methohexital eine verstärkte Gefahr von Arrhythmien bilden kann (Tonner et al. 2011). Aber auch Midazolam bewirkt in höheren Konzentrationen eine deutliche Reduktion der Herzfrequenz von -47 %, die beim Patienten im septischen Schock zu einer beträchtlichen Kreislaufinstabilität führen kann. Um diese Gefahr zu minimieren, wäre wie bei Propofol die Applikation der Medikamente mittels Perfusor vorzuziehen. Im Vergleich zum kurzwirksamen Propofol birgt besonders Midazolam bei der Langzeitsedierung die Gefahr von schnellen Kumulationseffekten und Sedierungstoleranz des Patienten (Tonner et al. 2011). Diese Kumulation kann durch eine eingeschränkte renale oder hepatische Metabolisierungsrate besonders bei septischen Patienten verstärkt werden (Burchardi et al. 2008). Klinisch konnte die Studie von Lauven et al. zeigen, dass eine venöse Plasmakonzentration von 3,4 bis 10,7 $\mu\text{g/ml}$ im therapeutischen Bereich zu werten sind (Lauven et al. 1987). Verglichen mit den Konzentrationen aus dieser Studie würden diese Werte den Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-7}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M ergeben. Folglich muss der Arzt im klinischen Dosierungsbereich mit negativen kardialen Wirkungen rechnen.

Unter diesen Gesichtspunkten stellen Etomidat und S(+)-Ketamin unter den untersuchten Medikamenten diejenigen mit der größten hämodynamischen Stabilität bei gleichzeitiger großer therapeutischer Breite dar. Betrachtet man die Literatur, wird bei Etomidat immer auf die Nebenniereninsuffizienz mit Verminderung der Kortisol synthese verwiesen, welche schon durch Einzeldosen ausgelöst werden kann (den Brinker et al. 2005, Malerba et al. 2005). Dagegen gehört Etomidat zu den nebenwirkungsärmsten, kardialstabilsten und am wenigsten atemdepressiven Sedativa. Des Weiteren ergibt die retrospektive Studie von Ehrman im Jahre 2011, dass keine erhöhte Letalität bei Patienten mit Sepsis bzw. im septischen Schock unter Etomidat vorliegt (Ehrman et al. 2011). Eine klinische Studie über die

Liegedauer von septischen Patienten zeigt, dass die Gabe von Etomidat versus Midazolam keinen signifikanten Unterschied aufweist (Tekwani et al. 2010). Dennoch warnen andere Studien vor dem Gebrauch von Etomidat besonders beim Patienten mit septischen Schock und empfehlen die Verwendung eines anderen Narkotikums (Cuthbertson 2009). Aktuelle Studien forschen an einer veränderten Molekularstruktur vom Etomidat, sodass keine Wirkung mehr auf die Kortisolsynthese ausgeübt wird (Pejo et al. 2011). Die klinisch-therapeutischen Plasmadosierungen von Etomidat liegen zwischen 0,3 bis 0,5 µg/ml (Thorborg et al. 2011).

Neben dem Etomidat lässt sich aus der Studie erkennen, dass die Anwendung von S(+)-Ketamin auf das isolierte septische Herz positive Effekte im Hinblick auf eine hämodynamische Stabilisierung besitzt (vgl. Kapitel 4.2.3). Durch diese positiven Eigenschaften bei gleichzeitiger großer therapeutischer Breite von S(+)-Ketamin auf das vorgeschädigte Herz steht dieses Medikament als eine mögliche Alternative zu Etomidat bei hämodynamischer Instabilität für die Narkose zu Verfügung. Laut einer Studie von Bowdle et al. liegt eine analgetische Plasmakonzentration von Ketamin bei 100 bis 200 ng/ml und eine narkotische Plasma-Wirkungskonzentration bei 600-1100 ng/ml vor (Bowdle et al. 1998). Da S(+)-Ketamin doppelt so wirkungspotent ist wie reines Ketamin, würde sich eine umgerechnete klinische Plasma-Wirkungskonzentration von ca. 300-550 ng/ml ergeben. In einer Studie von Kienbaum et al. beträgt die Plasmakonzentration bei einer Ketaminanästhesie 713 +/- 295 ng/ml (Kienbaum et al. 2001). Dieser letztgenannte Konzentrationsbereich entspricht dem Dosisbereich zwischen 3,2 bis $19 \cdot 10^{-6}$ M für S (+)-Ketamin in dieser Studie.

In einer klinischen Studie an akut Schwerkranken zeigt sich, dass die Gabe von Etomidat oder Ketamin bei der Notintubation zu keinem signifikanten Unterschied führt (Jabre et al. 2009). In der klinischen Anwendung von S(+)-Ketamin zeigt sich beim gesunden Patienten eine dosisabhängige Zunahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Doenicke et al. 1992a und 1992b). Durch eine gleichzeitige Gabe von Sympatholytika wie Propofol bzw. Midazolam können unerwünschte Hypertensionen bzw. Albträume durch S-(+)-Ketamin abgepuffert werden (Sinner und Graf 2008). Propofol und Midazolam führen zu einer dosisabhängigen negativen Inotropie (Weinbroum et al. 1997). Zusammen mit dem positiv inotropen S(+)-Ketamin kann beim Intensivpatienten eine hämodynamisch stabilitätsneutrale Kreislaufsituation trotz einer Narkose aufrechterhalten werden. Diese „kreislaufneutrale“ Narkosebalance wird nur über eine kontinuierliche Gabe mittels Perfusor möglich (Crozier

et al. 1996), da ansonsten bei der Narkose hypo- bzw. hypertensive Reaktionsformen ausgelöst werden können, die die hämodynamische Stabilität von kritisch Kranken beeinträchtigen können (Zielmann et al. 1997). Es hat sich gezeigt, dass der Katecholaminbedarf unter der Gabe von S(+)-Ketamin bei der Sedierung von Intensivpatienten gesenkt werden kann. Ursächlich ist eine beschriebene Inhibierung der Wiederaufnahme von Noradrenalin, die somit zu einer längeren Wirkungsweise führt (Lange et al. 2006). Neben der kreislaufstabilen Wirkung führt S(+)-Ketamin über Angriffspunkte an der immunologischen Expression von CD-18-Zellen und Interleukin-6 zu einer Abschwächung der inflammatorischen Sepsisreaktion (Weigand et al. 2000). Des Weiteren bekräftigt die in der Literatur beschriebene Beeinflussung der Leukozyten-Endotheladhäsion-Interaktion und die Hemmung der α -TNF-Produktion S(+)-Ketamin zu einem wichtigen Sedativum bei der Sepsis (Szekely et al. 1999, Takenaka et al. 1994). Zusätzlich hat S(+)-Ketamin durch die Dilatation der Bronchien und der gastrointestinalen Stimulation einen gewissen positiven Effekt für den septischen Patienten auf einer Intensivstation (Klose et al. 2002).

Zusammenfassend kann diese Studie ansatzweise – unter Berücksichtigung der eingeschränkten Übertragbarkeit von tierexperimentellen Ergebnisse in die Klinik – darstellen, dass S(+)-Ketamin wohl besonders beim kreislaufinstabilen und gleichzeitig septischen Patienten mehrfache positive Effekte aufweist. Des Weiteren weisen die vorliegenden Daten darauf hin, dass S(+)-Ketamin und Etomidat wohlmöglich eine große therapeutische Breite ohne kardialdepressive Wirkungen besitzen und somit trotz einer Bolusapplikation, z.B. bei einer Narkoseeinleitung, eine hohe Kreislaufstabilität bewirken können.

5. Zusammenfassung

Die kardiale Dysfunktion im Rahmen der Sepsis, die septische Kardiomyopathie, stellt einen ernstzunehmenden Faktor in Bezug auf den Krankheitsverlauf dar. Der teilweise inapparente Verlauf und eine zudem erschwerte Diagnostik stellen tagtäglich eine besondere Herausforderung für die Intensivmediziner dar. Da eine spezifische Therapie der septischen Kardiomyopathie derzeit nicht vorhanden ist, kommen allgemeine Maßnahmen der Intensivmedizin und Sepsistherapie zur Anwendung. Mögliche Interaktionen bzw. direkte Effekte der angewendeten Medikamente auf die bereits eingeschränkte kardiale Funktion liegen bislang nicht ausreichend vor. Die vorliegende Studie untersuchte vergleichend die direkten kardialen Effekte von fünf verschiedenen Injektionsanästhetika bei äquimolaren Konzentrationen auf das septische Herz im Langendorff-Modell. Die erhobenen Ergebnisse zeigen an isolierten septischen Rattenherzen, dass S(+)-Ketamin, Propofol, Etomidat, Midazolam und Methohexital dosisabhängig in unterschiedlicher Schwere und Form auf die Herzparameter wirken. Der schon von Paracelsus (1493-1541) getätigte Ausspruch „Dosis sola venenum facit“ findet sich auch in dieser Studie wieder. Im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-8}$ M bis $1 \cdot 10^{-6}$ M sieht man bei keinem der fünf getesteten Medikamente eine signifikante Wirkung. In höheren Bereichen von $1 \cdot 10^{-5}$ M bis $1 \cdot 10^{-4}$ M weisen besonders S(+)-Ketamin und Propofol teilweise gegenläufige Wirkungen auf. Propofol zeigt die stärkste kardiodepressive Wirkung aller Medikamente auf, wohingegen S(+)-Ketamin eine eher neutrale bzw. positive kardiale Wirkung ausübt. Etomidat zeigt in dieser Studie die geringsten kardialen Wirkungen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwiefern S(+)-Ketamin eine denkbare Alternative zu Etomidat darstellt, da derzeit die Gabe von Etomidat aufgrund der potentiellen immunkompromittierenden Eigenschaften in der Sepsis kontrovers diskutiert wird. Wenngleich eine klinische Übertragbarkeit nur sehr eingeschränkt möglich ist, scheint S(+)-Ketamin bei der Betrachtung der erhobenen positiven kardialen und beschriebenen immunmodulatorischen Effekte auf das isolierte septische Herz bzw. auf die Sepsis und insbesondere vor dem Hintergrund der fehlenden Nebennierenwirkung eine adäquate Alternative zu Etomidat darzustellen.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Absalom A, Pledger D, Kong A: **Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate.** *Anaesthesia* 1999, **54**(9):861-867.
2. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Prange W *et al*: **Die Definitionen der Schockformen.** *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2001, **38**(7):541-553.
3. Albertsmeier M, Teschendorf P, Popp E, Galmbacher R, Vogel P, Bottiger BW: **Evaluation of a tape removal test to assess neurological deficit after cardiac arrest in rats.** *Resuscitation* 2007, **74**(3):552-558.
4. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troche G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L *et al*: **Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial.** *Lancet* 2007, **370**(9588):676-684.
5. Astrom A, Bernhoff A, Persson NA: **Effects of propanidid (Epontol) and methohexital (Brietal) on the contractile force of the isolated guinea-pig heart. Recorded with an intraventricular balloon and a strain-gauge arch technique.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1970, **14**(1):45-52.
6. Audebert F, Hanses F, Schneidewind A, Ehrenstein B, Blaas S, Salzberger B, Schölmerich J, Fröhlich D, Straub R, Glück T: **Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum.** *Medizinische Klinik* 2007, **102**(3):195-202.
7. Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD: **The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care.** *Anesth Analg* 2000, **90**(4):858-862.
8. Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, Payen D, Shah AM, Mebazaa A: **Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone.** *Crit Care Med* 2007, **35**(5):1376-1382.
9. Bauer A, Bruegger D, Christ F: **Mikrozirkulatorisches Monitoring der Sepsis.** *Der Anaesthesist* 2005, **54**(12):1163-1175.

10. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K: **[Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy]**. *Anaesthetist* 2006, **55**(8):835-845.
11. Baum VC, Tecson ME: **Ketamine inhibits transsarcolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direct evidence by single cell voltage clamp**. *Anesth Analg* 1991, **73**(6):804-807.
12. Baum VC, Wetzel GT, Klitzner TS: **Effects of halothane and ketamine on activation and inactivation of myocardial calcium current**. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, **23**(5):799-805.
13. Behrends M, Peters J: **The calcium sensitizer levosimendan attenuates endotoxin-evoked myocardial dysfunction in isolated guinea pig hearts**. *Intensive Care Med* 2003, **29**(10):1802-1807.
14. Bengel J: **Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften : Themen, Strategien und Methoden der Rehabilitationsforschung ; mit 32 Tabellen**. Berlin {[u.a.]: Springer; 2000.
15. Bone RC: **The pathogenesis of sepsis**. *Ann Intern Med* 1991, **115**(6):457-469.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine**. *Chest* 1992, **101**(6):1644-1655.
17. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M: **TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock**. *Nature* 2001, **410**(6832):1103-1107.
18. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP: **Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations**. *Anesthesiology* 1998, **88**(1):82-88.
19. Brunkhorst F, Meier-Hellmann A, Reinhart K: **Schwere Sepsis und septischer Schock**. *Notfall + Rettungsmedizin* 2006, **9**(6):535-541.
20. Brunkhorst FM: **Traditionelle Definitionen sind unscharf gefasst - Definition und Diagnose der Sepsis nach aktuellen Kriterien**. *Klinikerarzt* 2004, **33**(06):167,172.
21. Brunkhorst FM: **[Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]**. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006, **41**(1):43-44.

22. Burchardi H: **Die Intensivmedizin**, 10., überarbeitete und erw. Aufl. edn. Heidelberg: Springer Medizin; 2008.
23. Busse H, Gruber M, Sinner B, Wiese CH, Zink W, Graf BM, Zausig YA: **Ein sensomotorischer Test zur Abschätzung des Schweregrades einer Sepsis im tierexperimentellen Modell**. In. Nürnberg: Deutsche Anästhesiekongress 2010.
24. Coppel DL, Dundee JW: **Ketamine anaesthesia for cardiac catheterisation**. *Anaesthesia* 1972, **27**(1):25-31.
25. Cuthbertson B, Sprung C, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S, Laterre P-F, Vincent J, Freivogel K, Reinhart K *et al*: **The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock**. *Intensive Care Medicine* 2009, **35**(11):1868-1876.
26. Davies AE, McCans JL: **Effects of barbiturate anesthetics and ketamine on the force-frequency relation of cardiac muscle**. *Eur J Pharmacol* 1979, **59**(1-2):65-73.
27. De Hert SG, Vermeyen KM, Adriaensen HF: **Influence of thiopental, etomidate, and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic heart segment in dogs**. *Anesth Analg* 1990, **70**(6):600-607.
28. de Leiris J, Harding DP, Pestre S: **The isolated perfused rat heart: a model for studying myocardial hypoxia or ischaemia**. *Basic Res Cardiol* 1984, **79**(3):313-321.
29. Deitch EA: **Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned**. *Shock* 1998, **9**(1):1-11.
30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008**. *Intensive Care Med* 2008, **34**(1):17-60.
31. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, de Jong FH, Hop WC, Hazelzet JA, van Dijk M, Hokken-Koelega AC: **Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality**. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(9):5110-5117.
32. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg D: **Coronary hemodynamics and**

- myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock.** *Circulation* 1987, **75**(3):533-541.
33. Di Giandomasso D, Bellomo R, May CN: **The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock.** *Intensive Care Med* 2005, **31**(3):454-462.
34. Döring H: **Das isoliert perfundierte Herz nach Langendorff—Geschichte und Gegenwart, Modifikationen und Applikationen.** *European Surgery* 1996, **28**(6):328-333.
35. Döring HJ: **The isolated perfused heart according to Langendorff technique--function--application.** *Physiol Bohemoslov* 1990, **39**(6):481-504.
36. Döring HJ, Dehnert H: **The isolated perfused heart according to Langendorff.** In: *Biological Measurement Techniques V.* Preprint of the 1st English Edition edn: Biomesstechnik-Verlag March GmbH; 1987.
37. Ehrman R, Wira C, Lomax A, Hayward A, Marcelin J, Ellis T, Przyklenk K, Volturo G, Mullen M: **Etomidate use in severe sepsis and septic shock patients does not contribute to mortality.** *Internal and Emergency Medicine* 2011, **6**(3):253-257.
38. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S *et al*: **Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.** *Intensive Care Med* 2007, **33**(4):606-618.
39. Exner C, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Kommission für Tierexperimentelle Forschung.: **Tierversuche in der Forschung.** Bonn: Lemmens; 2004.
40. Fernandes CJ, Jr., Akamine N, Knobel E: **Myocardial depression in sepsis.** *Shock* 2008, **30 Suppl 1**:14-17.
41. Fink MP, Heard SO: **Laboratory models of sepsis and septic shock.** *J Surg Res* 1990, **49**(2):186-196.
42. Foex P, Diedericks J, Sear J: **Cardiovascular effects of propofol.** *International Journal of Drug Development* 1991, **4 (suppl 3)**:3-9.
43. Freise H, Bruckner UB, Spiegel HU: **Animal models of sepsis.** *J Invest Surg* 2001, **14**(4):195-212.
44. Frey B, Heger G, Mayer C, Kiegler B, Stohr H, Steurer G: **Heart rate variability in isolated rabbit hearts.** *Pacing Clin Electrophysiol* 1996, **19**(11 Pt 2):1882-1885.

45. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E: **Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties.** *Anesthesiology* 2002, **96**(6):1427-1434.
46. Graf BM, Fischer B, Stowe DF, Bosnjak ZJ, Martin EO: **Synthetic 8-ornithine-vasopressin, a clinically used vasoconstrictor, causes cardiac effects mainly via changes in coronary flow.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, **41**(3):414-421.
47. Graf BM, Vicenzi MN, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF: **Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart.** *Anesthesiology* 1995, **82**(6):1426-1437; discussion 1425A.
48. Hassoun SM, Marechal X, Montaigne D, Bouazza Y, Decoster B, Lancel S, Neviere R: **Prevention of endotoxin-induced sarcoplasmic reticulum calcium leak improves mitochondrial and myocardial dysfunction.** *Crit Care Med* 2008, **36**(9):2590-2596.
49. Heck M, Fresenius M: **Injektionsanästhetika.** In: *Repetitorium Anästhesiologie.* Springer Berlin Heidelberg; 2010: 21-36.
50. Horner C, Bouchon A, Bierhaus A, Nawroth PP, Martin E, Bardenheuer HJ, Weigand MA: **[Role of the innate immune response in sepsis].** *Anaesthesist* 2004, **53**(1):10-28.
51. Hubbard WJ, Choudhry M, Schwacha MG, Kerby JD, Rue LW, 3rd, Bland KI, Chaudry IH: **Cecal ligation and puncture.** *Shock* 2005, **24 Suppl 1**:52-57.
52. Iaizzo PA: **Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices.** Totowa, N.J.: Humana Press; 2005.
53. Ihmsen H, Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Albrecht S: **[Target-controlled infusion. Clinical relevance and special features when using pharmacokinetic models].** *Anaesthesist* 2009, **58**(7):708-715.
54. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, Bertrand L, Beltramini A, Gamand P, Albizzati S *et al*: **Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **374**(9686):293-300.
55. Janssens U: **Die septische Kreislaufkrankung.** *Dtsch med Wochenschr* 2003, **128**(15):803,809.
56. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, McJames SW, Cluff ML, Pace NL: **Influence of hemorrhagic shock followed by crystalloid resuscitation on propofol: a**

- pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis.** *Anesthesiology* 2004, **101**(3):647-659.
57. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, White JL, McJames SW, Syroid N, Whiddon D, Church T: **The influence of hemorrhagic shock on propofol: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis.** *Anesthesiology* 2003, **99**(2):409-420.
58. Kanaya N, Murray PA, Damron DS: **The differential effects of midazolam and diazepam on intracellular Ca²⁺ transients and contraction in adult rat ventricular myocytes.** *Anesth Analg* 2002, **95**(6):1637-1644, table of contents.
59. Karow T, Lang-Roth R: **Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2010 ; [Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2009, Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften, umfassende Dosierungen, für Studium und Praxis]**, 18. Aufl.. edn. Pulheim: [Selbstverl.]; 2010.
60. Kenny GN, White M: **A portable target controlled propofol infusion system.** *Int J Clin Monit Comput* 1992, **9**(3):179-182.
61. Kienbaum P, Heuter T, Pavlakovic G, Michel MC, Peters J: **S(+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans.** *Anesthesiology* 2001, **94**(2):252-258.
62. Kim KM, Choi BM, Park SW, Lee SH, Christensen LV, Zhou J, Yoo BH, Shin HW, Bae KS, Kern SE *et al*: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion.** *Anesthesiology* 2007, **106**(5):924-934.
63. Kim SK, Jee D, Kim JY, Choi JH: **Effects of propofol on early phase of warm hepatic ischemia/reperfusion injury.** *Hepatogastroenterology* 2007, **54**(80):2333-2336.
64. Klose R: **(S)-Ketamin : aktuelle interdisziplinäre Aspekte.** Berlin ; New York: Springer; 2002.
65. Kretz F-J: **Anästhesie und Intensivmedizin.** Heidelberg: Springer Medizin; 2006.
66. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE: **Myocardial dysfunction in the patient with sepsis.** *Curr Opin Crit Care* 2002, **8**(5):376-388.
67. Krukemeyer MG: **Chirurgische Forschung.** Stuttgart ; New York: Thieme; 2005.

68. Kunst G, Martin E, Graf BM, Hagl S, Vahl CF: **Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium.** *Anesthesiology* 1999, **90**(5):1363-1371.
69. Lange M, Bröking K, van Aken H, Hucklenbruch C, Bone HG, Westphal M: **Ein-satz von Ketamin bei Sepsis und systemischen Entzündungsreaktionen.** *Der Anaesthesist* 2006, **55**(8):883-891.
70. Langendorff O: **Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen.** *Pflüger, Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere* 1895, **61**(6):291-332.
71. Lauven PM, Schuttler J: **[Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the newer intravenous anesthetics (etomidate, propofol, S-ketamine)].** *Klin Anasthesiol Intensivther* 1993, **44**:3-10; discussion 108-113.
72. Lauven PM, Schwilden H, Stoeckel H: **Threshold hypnotic concentration of methohexitone.** *Eur J Clin Pharmacol* 1987, **33**(3):261-265.
73. Leibowitz AB: **Tracheal intubation in the intensive care unit: extremely hazardous even in the best of hands.** *Crit Care Med* 2006, **34**(9):2497-2498.
74. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Crit Care Med* 2003, **31**(4):1250-1256.
75. Lüllmann-Rauch R: **Histologie Verstehen-Lernen-Nachschlagen.** Stuttgart: G. Thieme; 2003.
76. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, Bollaert PE: **Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2005, **31**(3):388-392.
77. McCollum JS, Dundee JW: **Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents.** *Anaesthesia* 1986, **41**(10):995-1000.
78. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Lutticken R, Schrader J, Hanrath P, Weber C: **HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis.** *Circulation* 2004, **109**(21):2560-2565.
79. Merx MW, Weber C: **Sepsis and the heart.** *Circulation* 2007, **116**(7):793-802.
80. Moerer O, Burchardi H: **[The cost of sepsis].** *Anaesthesist* 2006, **55 Suppl 1**:36-42.
81. Moerer O, Burchardi H: **Kosten der Sepsis.** *Der Anaesthesist* 2006, **55**(0):36-42.

-
82. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, De Luca L, Di Angelantonio E, Orecchioni A, Pandian NG *et al*: **Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression.** *Intensive Care Med* 2005, **31**(5):638-644.
 83. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, De Gaetano A, Picchini U, Orecchioni A, Carbone I *et al*: **Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study.** *Crit Care Med* 2006, **34**(9):2287-2293.
 84. Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A, Flieger R, Heinroth K, Herklotz A, Ruß M, Schlitt A, Schmidt H, Söffker G *et al*: **Septische Kardiomyopathie.** *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2006, **43**(6):486-497.
 85. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Russ M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB *et al*: **Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy?** *Exp Clin Cardiol* 2006, **11**(3):226-236.
 86. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL: **Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis.** *Ann Intern Med* 1994, **120**(9):771-783.
 87. Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE: **Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart.** *Am J Physiol* 1967, **212**(4):804-814.
 88. Opie LH: **Adequacy of oxygenation of isolated perfused rat heart.** *Basic Res Cardiol* 1984, **79**(3):300-306.
 89. Parrillo JE: **The cardiovascular pathophysiology of sepsis.** *Annu Rev Med* 1989, **40**:469-485.
 90. Parrillo JE: **Myocardial depression during septic shock in humans.** *Crit Care Med* 1990, **18**(10):1183-1184.
 91. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP: **Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy.** *Ann Intern Med* 1990, **113**(3):227-242.
 92. Peart JN, Gross GJ: **Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: evidence for cross-talk between receptors.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, **285**(1):H81-89.

93. Pejo E, Cotten JF, Kelly EW, Le Ge R, Cuny GD, Laha JK, Liu J, Lin XJ, Raines DE: **In Vivo and In Vitro Pharmacological Studies of Methoxycarbonyl-Carboetomidate.** *Anesth Analg* 2011.
94. Pejo E, Feng Y, Chao W, Cotten JF, Le Ge R, Raines DE: **Differential effects of etomidate and its pyrrole analogue carboetomidate on the adrenocortical and cytokine responses to endotoxemia.** *Crit Care Med* 2012, **40**(1):187-192.
95. Piper RD: **Myocardial dysfunction in sepsis.** *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998, **25**(11):951-954.
96. Pitt-Miller PL, Elcock BJ, Maharaj M: **The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion.** *Anesth Analg* 1994, **78**(6):1193-1194.
97. Plumb DC: **Veterinary drug handbook**, 3rd edn. Ames: Distributed by Iowa State University Press; 1999.
98. Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P: **Experimental models of sepsis and their clinical relevance.** *Shock* 2008, **30** Suppl 1:53-59.
99. Price S, Anning PB, Mitchell JA, Evans TW: **Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications.** *Eur Heart J* 1999, **20**(10):715-724.
100. Rabuel C, Mebazaa A: **Septic shock: a heart story since the 1960s.** *Intensive Care Med* 2006, **32**(6):799-807.
101. Ray DC, McKeown DW: **Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock.** *Crit Care* 2007, **11**(3):R56.
102. Reinhart K: **S2-Leitlinie, Diagnose und Therapie der Sepsis : konsentiert von der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI).** Stuttgart ; New York: Thieme; 2007.
103. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Grundling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A *et al*: **[Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine].** *Anaesthesist* 2006, **55** Suppl 1:43-56.
104. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S *et al*: **Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis.** *Der Anaesthesist* 2010, **59**(4):347-370.

105. Reinhold P, Kraus G, Schluter E: **[Propofol for anesthesia and short-term sedation. The final word on use in children under three years]**. *Anaesthesist* 1998, **47**(3):229-237.
106. Ren J, Ren BH, Sharma AC: **Sepsis-induced depressed contractile function of isolated ventricular myocytes is due to altered calcium transient properties**. *Shock* 2002, **18**(3):285-288.
107. Reves G, Glass P: **Nonbarbiturate intravenous anesthetics**. In: *Anesthesia (Miller RD, ed)*. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone; 2000: 2228-2272.
108. Rossaint R: **<<Die>> Anästhesiologie allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin**. Berlin: Springer; 2004.
109. Royse CF: **Anaesthesia in septic patients: good preparation and making the right choice?** *Crit Care* 2009, **13**(6):1001.
110. Rudiger A, Singer M: **Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction**. *Crit Care Med* 2007, **35**(6):1599-1608.
111. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H: **Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany**. *Eur J Health Econ* 2002, **3**(2):77-82.
112. Schmitz-Spanke S, Seyfried E, Schwanke U, Korbmacher B, Sunderdiek U, Winter J, Garcia Pomblum S, Pomblum V, Gams E, Schipke JD: **[The isolated rabbit heart: comparison between five different modifications]**. *Herz* 2002, **27**(8):803-813.
113. Schuster H-P: **Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen**, 3., vollständig überarbeitete und erw. Aufl. edn. Berlin ; New York: Springer; 2000.
114. Schuster HP: **[Infection as a cause of multiple organ failure. Definition, pathophysiology and diagnostic parameters]**. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1989, **24**(4):206-211.
115. Schüttler J, Schwilden H: **Propofol**. In: *Modern anesthetics ; Handbook of Experimental Pharmacology*. vol. 182. Berlin: Springer; 2008: 227-252.
116. Sekino N, Endou M, Hajiri E, Okumura F: **Nonstereospecific actions of ketamine isomers on the force of contraction, spontaneous beating rate, and Ca²⁺ current in the guinea pig heart**. *Anesth Analg* 1996, **83**(1):75-80.
117. Seltzer JL, Gerson JI, Allen FB: **Comparison of the cardiovascular effects of bolus v. incremental administration of thiopentone**. *Br J Anaesth* 1980, **52**(5):527-530.

118. Shirozu K, Akata T, Yoshino J, Setoguchi H, Morikawa K, Hoka S: **The mechanisms of the direct action of etomidate on vascular reactivity in rat mesenteric resistance arteries.** *Anesth Analg* 2009, **108**(2):496-507.
119. Short CE, Bufalari A: **Propofol anesthesia.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999, **29**(3):747-778.
120. Sigg DC, Iaizzo PA, Xiao Y-F, He B, Skadsberg ND, Hill AJ: **Isolated Heart Models.** In: *Cardiac Electrophysiology Methods and Models.* Springer US; 2010: 249-260.
121. Sinner B, Graf BM: **Ketamine.** *Handb Exp Pharmacol* 2008(182):313-333.
122. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS: **The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles.** *Anesth Analg* 2001, **93**(3):550-559.
123. Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W, Lode H, Mann K, Riess H, Risler T *et al*: **Allgemeine Intensivtherapie.** In: *Therapie innerer Krankheiten.* Springer Berlin Heidelberg; 2005: 280-341.
124. Stowe DF, Bosnjak ZJ, Kampine JP: **Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts.** *Anesth Analg* 1992, **74**(4):547-558.
125. Stowe DF, Graf BM, Fujita S, Gross GJ: **One-day cold perfusion of bimakalim and butanedione monoxime restores ex situ cardiac function.** *Am J Physiol* 1996, **271**(5 Pt 2):H1884-1892.
126. Sunzel M, Paalzow L, Berggren L, Eriksson I: **Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam.** *Br J Clin Pharmacol* 1988, **25**(5):561-569.
127. Suzer O, Suzer A, Aykac Z, Ozuner Z: **Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol.** *Eur J Anaesthesiol* 1998, **15**(4):480-485.
128. Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF: **S(+)-ketamine, but not R(-)-ketamine, reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts.** *Anesth Analg* 1999, **88**(5):1017-1024.

-
129. Takenaka I, Ogata M, Koga K, Matsumoto T, Shigematsu A: **Ketamine suppresses endotoxin-induced tumor necrosis factor alpha production in mice.** *Anesthesiology* 1994, **80**(2):402-408.
130. Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT, Rzechula KH, Kulstad EB: **A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study.** *Ann Emerg Med* 2010, **56**(5):481-489.
131. Thomas L: **Germes.** *N Engl J Med* 1972, **287**(11):553-555.
132. Thorborg C, Tonner PH, Hein L: **Intravenöse Anästhesie** In: *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg Springer-Verlag 2011.
133. Toft P, Jensen AG: **[Etomidate can not be recommended to patients with septic shock].** *Ugeskr Laeger* 2011, **173**(20):1421-1423.
134. Tonner PH, Hein L, Thorborg C: **Intravenöse Anästhesie.** In: *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2011: 303-314.
135. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J: **Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective.** *Med Sci Monit* 2005, **11**(3):RA76-85.
136. Tsokos M: **Postmortale Sepsisdiagnostik.** *Rechtsmedizin* 2006, **16**(4):231-246.
137. van Klarenbosch J, Stienen GJ, de Ruijter W, Scheffer GJ, de Lange JJ: **The differential effect of propofol on contractility of isolated myocardial trabeculae of rat and guinea-pig.** *Br J Pharmacol* 2001, **132**(3):742-748.
138. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F: **Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock.** *Crit Care Med* 2008, **36**(6):1701-1706.
139. Vincent JL, Bihari D: **Sepsis, severe sepsis or sepsis syndrome: need for clarification.** *Intensive Care Med* 1992, **18**(5):255-257.
140. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, Chabre O, Payen JF: **Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2008, **34**(4):714-719.
141. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D: **Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate.** *N Engl J Med* 1984, **310**(22):1415-1421.

142. Wappler F: **Das Propofol-Infusionssyndrom: Klinik, Pathophysiologie und Therapie einer seltenen Komplikation.** *Dtsch Arztebl* 2006, **103**(11):705-.
143. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW: **Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis.** *Der Anaesthesist* 2003, **52**(1):3-22.
144. Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, Plaschke K, Martin E, Bardenheuer HJ: **Ketamine modulates the stimulated adhesion molecule expression on human neutrophils in vitro.** *Anesth Analg* 2000, **90**(1):206-212.
145. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E: **Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison.** *Intensive Care Med* 1997, **23**(12):1258-1263.
146. Werdan K: **Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins.** *Ther Apher* 2001, **5**(2):115-122.
147. Werdan K: **Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei septischer Kardiomyopathie.** *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2001, **38**(2):138-143.
148. Werdan K: **Sepsis und MODS**, 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Aufl. edn. Heidelberg: Springer; 2005.
149. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH: **Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal.** *J Surg Res* 1980, **29**(2):189-201.
150. Wolkow PP: **Involvement and dual effects of nitric oxide in septic shock.** *Inflamm Res* 1998, **47**(4):152-166.
151. Zausig YA, Busse H, Lunz D, Sinner B, Zink W, Graf BM: **Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart.** *Crit Care* 2009, **13**(5):R144.
152. Zausig YA, Stowe DF, Zink W, Grube C, Martin E, Graf BM: **A comparison of three phosphodiesterase type III inhibitors on mechanical and metabolic function in guinea pig isolated hearts.** *Anesth Analg* 2006, **102**(6):1646-1652.
153. Zimmer HG: **The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers.** *News Physiol Sci* 1998, **13**:203-210.
154. Zink W, Kaess M, Hofer S, Plachky J, Zausig YA, Sinner B, Weigand MA, Fink RH, Graf BM: **Alterations in intracellular Ca²⁺-homeostasis of skeletal muscle fibers during sepsis.** *Crit Care Med* 2008, **36**(5):1559-1563.

6.2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A.	Arterie
Aqua dest.	Aqua destillata
Ca ²⁺	Calciumion
°C	Grad Celsius
CD	Clusters of Differentiation
CLP	Caecumligatur und -punktion
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
DO ₂	Sauerstoffangebot
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
Gew. KF	Gewichtsbezogener Koronarfluss
HCO ³⁻	Bicarbonat
HZV	Herz-Zeit-Volumen
I.E.	Internationale Einheit
K ⁺	Kaliumion
KHL	Krebs-Henseleit-Lösung
KF	Koronarer Fluss
KG	Körpergewicht
l	Liter
LPS	Lipopolysacharid
LVD	Linksventrikulärer systolischer Druck
mM	Millimolar
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
Mol	Molar
μM	Mikromolar
μl	Mikroliter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunden

Anhang

MVO ₂	Myokardialer Sauerstoffverbrauch
Na ⁺	Natriumion
NaCl	Natriumchlorid
O ₂	Sauerstoff
pg	Pikogramm
pO _{2a}	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pO _{2v}	Venöser Sauerstoffpartialdruck
µg	Mikrogramm

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Graf, Msc. Direktor der Abteilung für Anästhesiologie der Universität Regensburg, danke ich für die Überlassung des Themas und für die sehr guten Arbeitsbedingungen.

Ebenso danke ich PD Dr. med. York Zausig für die großartige und engagierte Unterstützung in der Laborarbeit und für die Hilfe bei der Datenauswertung. Unter ihm habe ich die Lust zum Forschen erst entwickelt.

Auch danke ich Frau Dr. med. Geilfuss für ihre Hilfe bei der Einarbeitung ins Langendorff-Modell und bei dem Umgang mit den Tieren.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir während meines ganzen Medizinstudiums Rückhalt gaben und die durch ihre finanzielle Unterstützung erst alles ermöglichten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Nina Kiehl, die mich während der ganzen Zeit mit Rat und Tat, aber auch sehr viel Geduld unterstützt hat.

Ein weiterer großer Dank gilt meinem Freund und ehemaligem Kommilitonen Dr. med. Thomas Oellerich, der mich immer wieder nach Rückschlägen aufgebaut hat.

Vielen Dank sage ich auch an das Laborteam der Klinik für Anästhesiologie des Uniklinikums Regensburg für die Ratschläge bei der Laborarbeit und für das sehr angenehme Laborklima. Den Tierpflegern gehört mein Dank für die Tierpflege und die gute Zusammenarbeit.

