

Die Wirkung moderater Hypothermie auf Kontraktilität und calciuminduzierte Inotropie von humanem atrialen Myokard

*Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation*

vorgelegt von

Andreas Goetzenich

aus

Aachen

Berichter: Herr Privatdozent
Dr. med. Wolfgang Buhre
Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rüdiger Autschbach

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

*The elves are in the fairytale now,
but they are blind to it.
Would the fairy tale be a real fairy tale
if it could see itself?*

*Would everyday life be a miracle
if it went round constantly explaining itself?*

Herz As

...only Joker has pulled himself free

2 As

Maya- Jostein Gaarder

Diese Arbeit widme ich meiner Nichte Nele
anlässlich ihrer Geburt (* 04/12/04)

Die Seiten 9,4,94 widme ich Carina

Inhalt

I	Einleitung	1
I.1	Vorwort.....	1
I.2	Physiologie der Herzmuskelkontraktion	2
I.2.1	die Gleitfilamenttheorie	2
I.2.2	Calciumionen vermitteln Kontraktion	3
I.2.3	Beeinflussung der Kontraktionskraft	5
I.2.3.1	Calcium	5
I.2.3.2	Isoproterenol	7
I.2.3.3	Milrinon.....	8
I.3	Hypothermie am menschlichen Herzen.....	9
I.4	Unterschiede zwischen ventrikulärem und atrialem Herzmuskelgewebe	16
I.4.1	ionale Grundlagen des Aktionspotentials an Vorhof und Ventrikel	17
I.4.1.1	Ruhe- und Aktionspotential am ventrikulären und atrialen Herzmuskel	17
I.4.2	Einfluß der Morphologie auf die Erregungsvermittlung	18
I.4.3	Rezeptorverteilung	21
I.5	Grundlage der Studie	23
I.6	Ziele.....	24
II	Material und Methoden.....	25
II.1	Untersuchtes Gewebe.....	25
II.2	Gewinnung der Muskelpräparate	26
II.2.1	Entnahme der humanen Präparate	26
II.2.2	Entnahme der Kaninchenherzen	26
II.2.3	Präparation der Trabekel	26
II.3	verwendete Substanzen.....	27
II.3.1	Nährlösung	27
II.3.2	BDM	29
II.3.3	untersuchte Pharmaka.....	30
II.3.3.1	Calciumchlorid.....	30
II.3.3.2	Isoprenalin.....	30
II.3.3.3	Milrinon	31
II.4	allgemeiner Versuchsaufbau.....	31
II.4.1	verwendete Geräte	31
II.4.2	Versuchsaufbau.....	32
II.5	Versuchsdurchführung.....	34
II.5.1	Vorversuche	35

II.5.2	Hypothermie-Versuche	35
II.5.3	Protokoll der ventrikulären Versuchsreihe	35
II.5.4	Calcium-Konzentrations-Wirkungskurven (KWK).....	36
II.5.5	Isoprenalin – KWK.....	37
II.5.6	Milrinon – KWK	37
II.5.7	Auswertung	37
II.5.8	Statistik	39
III	Ergebnisse	40
III.1	Vorversuche	40
III.2	Einfluß von Hypothermie auf den Kontraktionsablauf.....	41
III.2.1	Untersuchung an humanen atrialen Trabekeln	41
III.2.1.1	Einfluß auf die Kraftentwicklung.....	42
III.2.1.2	Einfluß auf die Kontraktionszeiten	43
III.2.2	Der Kontraktionsablauf ventrikulären Kaninchengewebes	47
III.2.2.1	Einfluß auf die Kraftentwicklung.....	47
III.2.2.2	Einfluß auf die Kontraktionszeiten	48
III.3	Calcium-KWK	49
III.3.1	Einfluß auf die Kraftentwicklung am humanen atrialen Gewebe	49
III.3.2	Einfluß auf die Kontraktionszeiten	51
III.3.3	Kraftentwicklung an ventrikulären Kaninchen-Trabekeln	52
III.4	Isoproterenol und Milrinon	54
III.4.1	Einfluß auf die Kraftentwicklung	54
III.4.2	Einfluß auf die Kontraktionszeiten	57
IV	Diskussion	59
IV.1	Methodendiskussion.....	60
IV.1.1	Methodenkritik	60
IV.2	Einfluß von Hypothermie auf die Kontraktion	62
IV.2.1	Speziesabhängigkeit der Ergebnisse	62
IV.2.2	Hypothermie und Kontraktions-/Relaxationszeiten.....	63
IV.3	Einfluß von Hypothermie auf den Calcium-Stoffwechsel.....	64
IV.3.1	Transportmechanismen und Ihre Temperaturabhängigkeit	65
IV.3.2	Calciumsensitivität.....	67
IV.4	Vergleich ventrikulärer und atrialer Transportvorgänge	69
IV.4.1	Impulsausbreitung der atrialen Zelle	69
IV.4.2	ionale Ströme atrialer Zellen und Ihre Besonderheiten	70
IV.5	Fazit	71
IV.6	Isoproterenol und Milrinon	72

V	Zusammenfassung	75
VI	Tabellenanhang	76
VI.1	Vorversuche	76
VI.2	Hypothermie-Versuchsreihe	77
VI.2.1	humanes atriales Gewebe	77
VI.2.2	ventrikuläres Kaninchenmyokard	81
VI.3	Calcium Konzentrations-Wirkungs-Kurven	83
VI.3.1	humanes atriales Gewebe	83
VI.3.2	ventrikuläres Kaninchengewebe	87
VI.4	Isoprenalin Konzentrations-Wirkungs-Kurven	91
VI.5	Milrinon Konzentrations-Wirkungs-Kurven	95
VI.6	Patienten	99
VII	Literaturverzeichnis	101
VIII	Abbildungsverzeichnis	109
IX	Danksagung	111
X	Lebenslauf	113

I Einleitung

I.1 Vorwort

Die Reaktion des Herzmuskels auf Hypothermie wurde bereits gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts am schlagenden Herzen untersucht (78). Mit der Einführung neuer Therapieformen, die Hypothermie zu therapeutischem Nutzen führen, beispielsweise in der Notfallmedizin und Kardiologie, gewinnt dieses Thema gerade in unserer Zeit erneut an Bedeutung (13, 94).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Verhalten von myokardialem Gewebe unter normo- und hypothermen Bedingungen. Hierzu wurden Proben aus humaner Vorhofmuskulatur gewonnen. Diese wurden auf ihr Verhalten in Bezug auf Inotropie, Dromotropie, Calciumsensibilität und die Wirkung verschiedener inotroper Substanzen geprüft. Als Beispiel für ein Betamimetikum wurde Isoprotenerenol verwandt, für einen Phosphodiesteraseinhibitor fand Milrinon Anwendung. Die Wirkung wurde bei verschiedenen Ausgangstemperaturen getestet. Die Auswertung erfolgte computergestützt in kontinuierlicher Messung.

Im Vordergrund der Arbeit steht hierbei der Vergleich atrialen und ventrikulären Gewebes anhand der Reaktion auf Hypothermie. Die speziesspezifische und lokalisationspezifische Reaktion von humanem atrialen Gewebe wird zusätzlich mit Hilfe einer Versuchsreihe basierend auf dem Einfluß von Hypothermie auf ventrikuläres Kaninchenmyokard verdeutlicht.

I.2 Physiologie der Herzmuskelkontraktion

I.2.1 die Gleitfilamenttheorie

Auf subzellularer Ebene bestehen zwischen den einzelnen Warmblüterspezies und Muskeltypen bei Organisation und Ablauf des Kontraktionsvorgangs viele Parallelen. Immer handelt es sich um einen zyklischen Prozeß, in dem, nach der Gleitfilamenttheorie von Huxley und Henson (1953), Aktin- und Myosinfilamente durch eine Konformitätsänderung der Querbrücken aneinander vorbeigleiten und so, nach abschließendem Lösen und Wiederholung des Vorgangs, eine muskuläre Verkürzung bewirken.

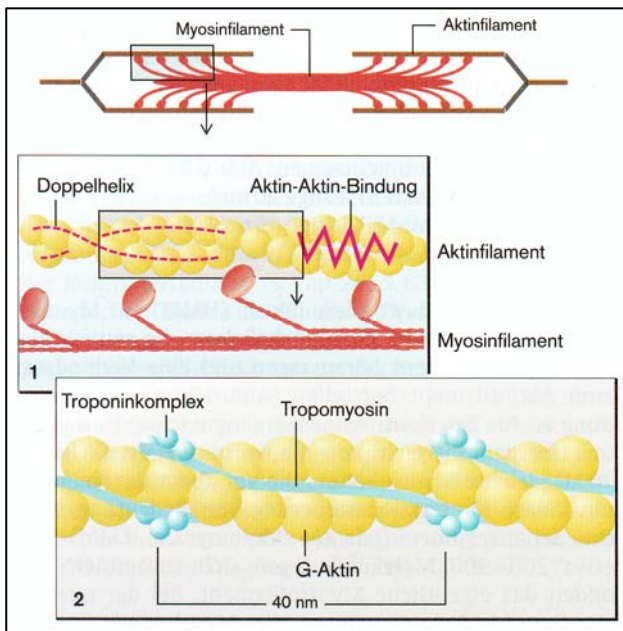


Abbildung 1 subzellulärer Aufbau der Myofilamente schematische Darstellung

Beim sogenannten dicken Filament handelt es sich um eine Kette aus ca. 300 Myosinmolekülen, das einzelne Molekül besteht hierbei aus einem stabförmigen und einem kugelförmigen Anteil. Beim Ablauf einer Kontraktion bindet zunächst der kugelförmige Abschnitt des Myosinmoleküls, der als nach außen stehendes „Köpfchen“ die Querbrücken zwischen beiden Filamenten bildet, re-

versibel an die in einer Doppelhelix angeordneten Aktinmoleküle, es liegt nun Aktomyosin vor.

Durch Bindung von freiem ATP an den Myosinkopf nimmt dessen Affinität zum Aktinfilament ab. Der Kopf löst sich wieder vom Aktinfilament. Die intrinsische ATPase-Wirkung des Myosins bewirkt die Abspaltung eines Phosphatrestes des ATP, der Komplex aus ADP, Phosphatrest und Myosin lagert sich wieder dem Ak-

tinfilament an. Die anschließende Abspaltung von ADP und dem Phosphatrest führt zum eigentlichen Kraftschritt. Indem bei der Abtrennung der Winkel des Myosinkopfes zum restlichen Filament abnimmt, gleitet das Filament um einen Schritt am Aktin entlang, und der Zyklus kann von neuem beginnen.

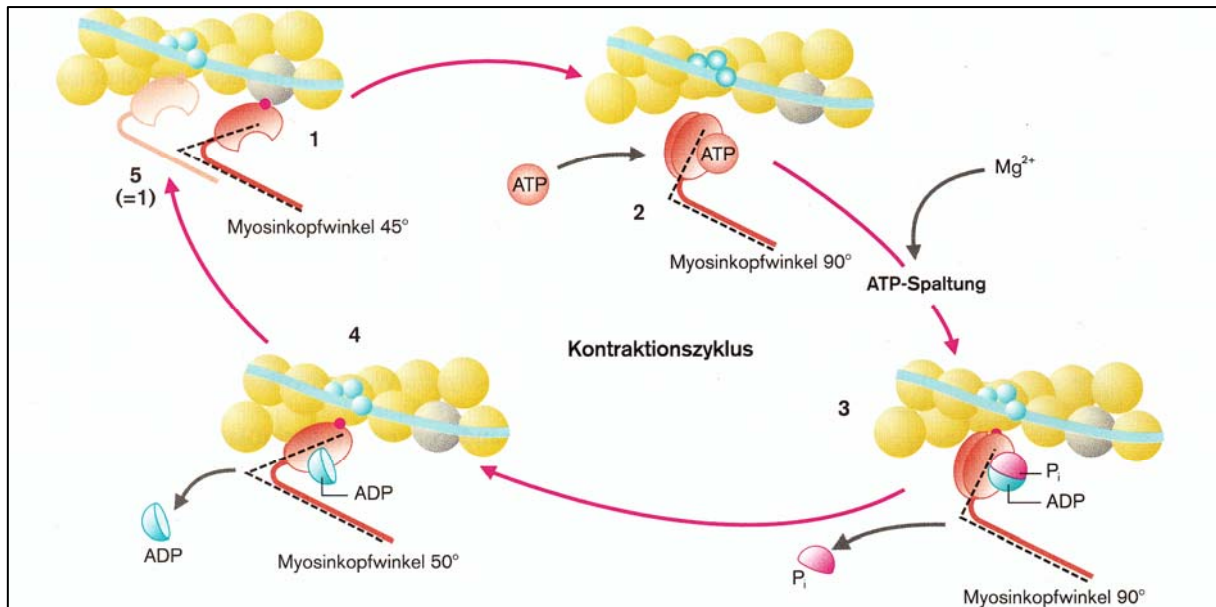


Abbildung 2 Der elementare Kontraktionszyklus

Schematischer Ablauf der zyklischen Anlagerung des Myosinkopfes an das Aktinfilament. Die Kraftentwicklung der Querbrücke ist durch ein Abknicken des Myosinkopfes dargestellt. Dadurch werden die Aktinfilamente einen Schritt zwischen die Myosinfilamente gezogen, ein Vorgang, der sich zyklisch wiederholt. Die Kraftstufe des Zyklus ist der Übergang von Phase 3 in Phase 4 bzw. 1. Der energieverbrauchende Schritt findet beim Übergang von Phase 2 in Phase 3 statt.

I.2.2 Calciumionen vermitteln Kontraktion

Bereits gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts war die Rolle des Calciums für die Kontraktion des Herzmuskels bekannt (112). Hierbei spielen vor allem die Konzentrationsgradienten eine entscheidende Rolle. Die extrazelluläre Calciumkonzentration ist wesentlich größer als die intrazelluläre, im Zytosol ist die systolische Calciumkonzentration 10 bis 100fach höher als die diastolische. Während einer Depolarisation kommt es zu einem Calciumeinstrom in die Zelle (19). Dieser Einstrom bewirkt jedoch nicht allein die Aktivierung der Kontraktion nach dem oben stehen-

den Prinzip. Vielmehr triggert der eingeleitete Einstrom von Calciumionen die Freisetzung großer Mengen von Calcium aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR), das als zellulärer Calciumspeicher fungiert (44). Erst dieser „calcium induced calcium release“, der über sog. calcium release channels agiert, vermag eine ausreichende Erhöhung der intrazellulären Konzentration zu erreichen, so daß im Anschluß die Troponin-Bindungsstellen besetzt werden können, um die Myofilamente zu aktivieren. (110)

Soll der Prozeß beendet werden, also eine Relaxation des Herzmuskels erfolgen, so muß zunächst der intrazelluläre Ca-Spiegel gesenkt werden. Im Gegensatz zum passiven Release aus dem SR sind zur Überwindung des Konzentrationsgradienten aktive Transportvorgänge notwendig: Zum einen pumpt ein ATP-abhängiger Ca-Transporter (SERCA) Calcium zurück in das SR, zum anderen muß der Natrium-Calcium-Gradient an der äußeren Zellmembran wieder aufgebaut werden. Hierzu stehen zwei Mechanismen zur Verfügung: Eine primär aktive Ca-ATPase transportiert Calcium aus der Zelle, außerdem wird mit Hilfe der ATP-abhängigen Na-K-Pumpe Natrium aus der Zelle ausgeschleust. Der so entstehende Na-Gradient wird durch den Na-Ca-Austauscher zum zusätzlichen Calciumtransport genutzt, wobei 3 Natriumionen durch ihren Einstrom den Transport eines Calciumions fördern.

Die Aktivität der SERCA wird über einen cAMP-gelenkten Prozeß reguliert. Hierzu stimulieren zunächst β -Adrenozeptoren die cAMP Synthese aus ATP. Hierdurch wird eine Proteinkinase aktiviert, die das Regulatorprotein Phospholamban phosphoryliert. In seiner phosphorylierten Form verliert dieses Protein seine inhibitorische Wirkung auf die SERCA, es erfolgt eine gesteigerte Ca-Wiederaufnahme. Neben Phospholamban spielt die membran-assoziierte Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase über eine Phosphorylierung der Calciumpumpe und des Calciumfreisetzungskanals des SR eine entscheidende Rolle bei der Regulation des intrazellulären Calcium-Haushalts.

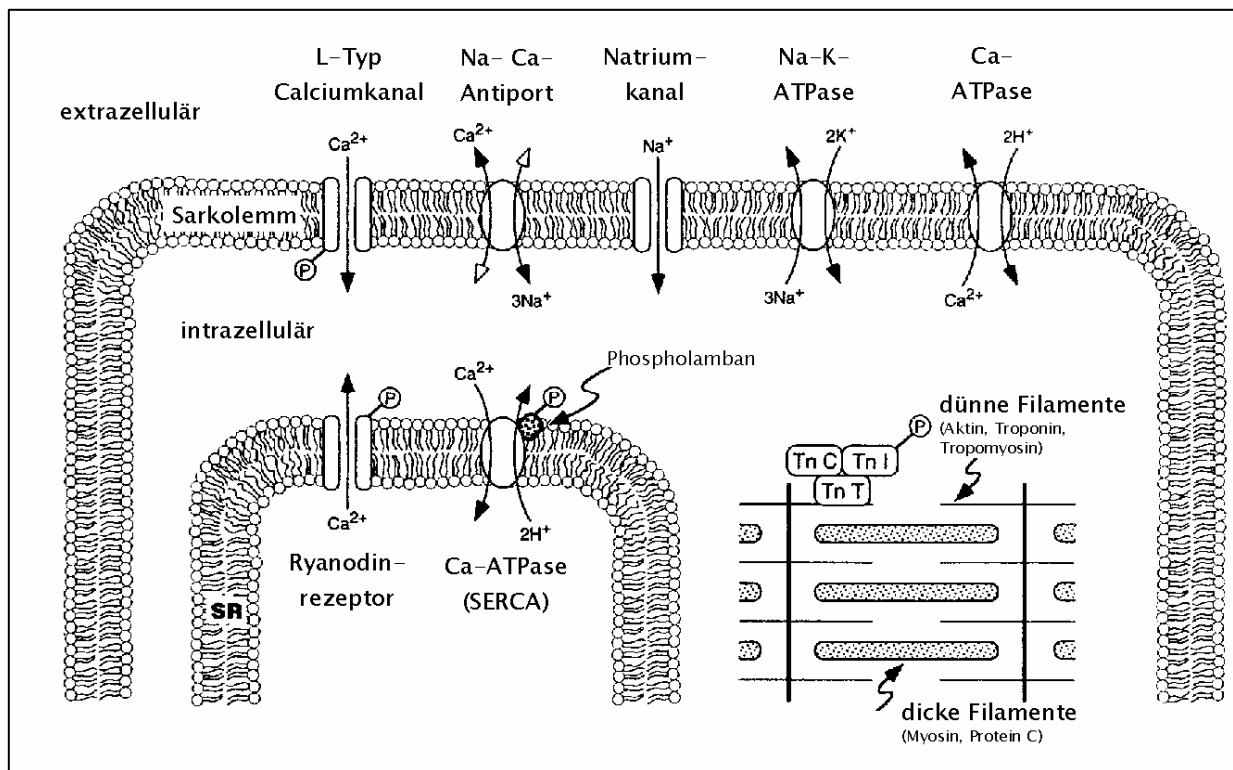


Abbildung 3: schematische Darstellung der Ionenkanäle und Transportsysteme die an der Regulation des Calcium-Haushalts beteiligt sind (SR: sarkoplasmatisches Retikulum)

I.2.3 Beeinflussung der Kontraktionskraft

Die intrazelluläre Calciumkonzentration ist somit maßgeblich für die Inotropie am Herzmuskel verantwortlich. Zahlreiche Medikamente machen sich dies zunutze, um positiv auf ein geschwächtes Herz zu wirken.

I.2.3.1 Calcium

Eine Erhöhung des extrazellulären Calciumgehalts durch externe Calciumgabe erklärt auf den ersten Blick nicht zwangsläufig eine Erhöhung der Kontraktionskraft der einzelnen Zelle. Allerdings wird bei näherer Betrachtung der sensiblen Mechanismen zum Erhalt der intrazellulären Calciumhomeostase klar, daß eine erhöhte

extrazelluläre Konzentration auch eine Erhöhung der intrazellulären Reserven bewirkt. Hierbei ist speziell der Speichergehalt im SR von entscheidender Bedeutung: Durch den verstärkten Gradienten kommt es entlang der Zellmembran zu einem verstärkten Calciumeinstrom über die L-Typ-Ca-Kanäle (15). Für den Erhalt des Gleichgewichts ist es unabdingbar, daß innerhalb der kontraktiven Phase eingeschleustes Calcium auch in der Diastole wieder aus der Zelle entfernt wird (9). Hierbei konkurrieren jedoch wie bereits oben beschrieben zwei gleichwertige Mechanismen – zum einen der Na-Ca-Austauscher, der an der sarkolemmalen Zellmembran angesiedelt ist und sowohl vom Natrium wie aber eben auch vom Calciumgradienten an der Membran abhängt (14), zum anderen der Transport in die Speicher des SR mit Hilfe der SERCA, der als ATP-verbrauchender Prozeß unabhängig von Gradienten arbeitet. Steigt nun der extrazelluläre Calciumgehalt an, führt dies zwangsläufig zu einer Hemmung des Antiports, da gegen einen höheren Gradienten transportiert werden muß. Somit überwiegt der Transport in die sarkoplasmatischen Speicher, worauf beim nächsten Ca-induzierten Release eine größere Menge Calcium freigesetzt werden kann. Gleichzeitig hat sich gezeigt, daß die Freisetzung von Calcium aus dem SR nie vollständig erfolgt, vielmehr läßt sich ein graduiertes Release aufzeigen, der direkt von der Menge des während der frühen Depolarisation durch den spannungsabhängigen Calciumkanal vom L-Typ in die Zelle einströmenden Calciums abhängt (43). Da dieser Kanal ebenfalls bei höheren extrazellulären Konzentrationen einen vermehrten Einstrom bewirkt, findet sich ein zweiter Mechanismus für die positiv inotrope Wirkung extrazellulär gegebenen Calciums.

I.2.3.2 Isoproterenol

Isoproterenol zeichnet sich unter den Adrenozeptoragonisten durch eine ausgewogene Stimulation von sämtlichen β -Rezeptorsubtypen aus. Die Wirkung an der Zellmembran wird dabei für die beiden hauptsächlich vorkommenden Rezeptorsubtypen gleich vermittelt:

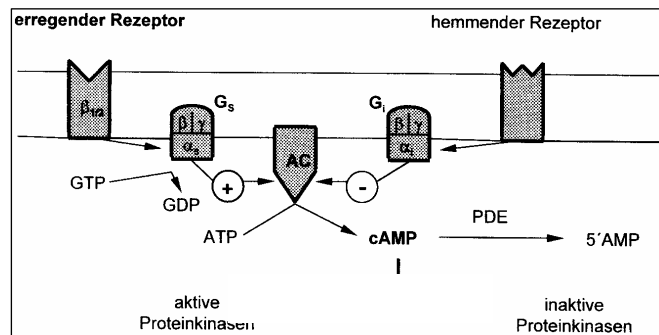


Abbildung 4 Vermittlung der Wirkung adrenerger Stimulanzien

Unter Spaltung von Guanosin triphosphat zu GDP kommt es zu einer Konformationsänderung des stimulierenden G-Proteins. Dies führt zu einer Stimulierung der Adenylatzyklase (AC), die Adenosin triphosphat in zyklisches Adenosinmonophosphat spaltet. Das cAMP aktiviert Proteinkinasen, die wiederum ihre Zielproteine phosphorylieren. Hierzu zählen neben anderen intrazellulären Proteinen auch Phospholamban und Calcium-Kanäle. Die Folge ist eine erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentration, die für die positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung von Isoproterenol verantwortlich ist.

Über diese Kaskade erfolgt die calciumvermittelte Wirkung an den kontraktilen Elementen: zum einen nimmt die Zahl der gleichzeitig stimulierten Querbrücken zu, ohne daß die Zahl der Querbrückenaktionen pro Kontraktionszyklus zunimmt, zum anderen führt die Beschleunigung der einzelnen Querbrückenaktion bei zu einem deutlich verkürzten Kontraktionszyklus.(62)

I.2.3.3 Milrinon

Milrinon, ein Bipyridin, gehört zur Klasse der Phosphodiesterase-III-Inhibitoren. Diese Pharmaka wirken ebenfalls über eine Erhöhung des second messengers cAMP, wobei hier die membranständigen Rezeptorsysteme umgangen werden indem direkt in den Abbauprozess des cAMP eingegriffen wird.

Anfang der achtziger Jahre kam mit Amrinon (Inocor®) der erste Wirkstoff auf den Markt, der zwei Wirkweisen zur Behandlung der Herzinsuffizienz in sich vereinte: zum einen wirkte der Stoff am Myokard selbst positiv inotrop – mit dem Nachteil des erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauchs, zum anderen wirkte er an der glatten Gefäßmuskulatur dilatierend, was wiederum die Herzarbeit erleichterte und die myokardiale Sauerstoffversorgung verbesserte (12). Beide Wirkungen erfolgen über die Abbauehemmung des second messengers cAMP an der glatten bzw. Herzmuskelzelle.

Mit Milrinon kam nur ein Jahr nach der Einführung von Amrinon ein weiterer Wirkstoff der gleichen Gruppe auf den Prüfstand, der zudem noch eine 10–30fach erhöhte Potenz aufweist (4). Milrinon führt zu einer 45 %igen Steigerung des Herzindex, ohne dabei den myokardialen Sauerstoffbedarf zu erhöhen. Gleichzeitig führt der koronar vasodilatatorische Effekt zu einer 30 %igen Senkung des vaskulären Widerstandes in den Koronarien, was somit bei unverändertem Energieverbrauch die Effizienz und die Sauerstoffreserve des insuffizienten Herzens steigert (92). Ein weiterer Vorteil der PDE-III-Inhibitoren ist der fehlende Zwischenschritt über einen rezeptorgesteuerten Prozeß, da dieser wiederum der körpereigenen Gegenregulation unterworfen wäre, wie dies beispielsweise bei der Down-Regulation der β -Rezeptoren der Fall ist.

Anfang der neunziger Jahre wurde im Rahmen der PROMISE-Studie vor allem die Langzeitwirkung von Milrinon untersucht. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich bereits gezeigt, daß sowohl β -adrenerge Agonisten als auch Phosphodiesterasehemmer

zwar die bereits beschriebenen positiven Wirkungen aufwies, in langfristigen Placebo-kontrollierten Studien jedoch sowohl durch Toleranzentwicklung an Wirksamkeit stark einbüßten als auch durch Nebenwirkungen und körpereigene Gegenregulation nicht immer zu einer Verbesserung der Symptomlage führten (114, 127). Vielmehr hatte sich gezeigt, daß durch cAMP-steigernde Substanzen unter Umständen eine Progression der Grunderkrankung nach initialer Verbesserung der hämodynamischen Parameter erfolgte, außerdem wurden vor allem unter den Phosphodiesterase-Inhibitoren verstärkt schwere ventrikuläre Arrhythmien beobachtet (33, 37, 103, 104). Die PROMISE-Studie zeigte in der Langzeittherapie einen 28 %igen Mortalitätsanstieg gegenüber der Placebogruppe, in der Gruppe der an schwerer symptomatischer Linksherzinsuffizienz leidenden Patienten stieg die Mortalität unter Milrinon sogar um 34 % an.(102) Diese Ergebnisse führten zu einer Einschränkung im Gebrauch von Phosphodiesterase-Inhibitoren auf die Kurzzeitbehandlung der schweren, ansonsten therapierefraktären Herzinsuffizienz, wobei die Inodilatoren auch hier zunehmend in die Kritik geraten und durch andere Substanzen verdrängt werden. (38) Hier tritt neben Katecholaminen und Vasodilatoren auch die relativ neue Gruppe der Kalzium-Sensitizer in den Vordergrund (91).

1.3 Hypothermie am menschlichen Herzen

Bereits gegen Ende des vorletzten Jahrhunderts untersuchte Langendorff die Vorgänge am schlagenden Säugetierherzen verschiedener Gattungen (78). Hierzu nutzte er Tierherzen von Katzen und Kaninchen, die er mit Tierblut der jeweiligen Gattung perfundierte. Langendorff beobachtete, daß eine schrittweise Erniedrigung der Temperatur Einflüsse auf Kontraktionskraft, Kontraktionsgeschwindigkeit und auch Pulsgeschwindigkeit des Herzens hatte. Bei den untersuchten Spezies ergab sich eine Steigerung der Kontraktionsamplitude über eine unterschiedlich breite Temperaturspanne, was ihn zu folgender Feststellung führte „ Ein Optimum für die Kontraktionsstärke besteht also zweifellos, und auch soviel scheint mir sicher zu

sein, daß dasselbe nicht etwa in die dem Warmblüterherzen adäquaten Temperaturen fällt, sondern tiefer als diese gelegen ist.“ Gleichzeitig bemerkt er eine Verlangsamung des Kontraktionszyklus sowohl in Bezug auf die Einzelkontraktion als auch auf die gesamt resultierende Herzfrequenz unter leichter Hypothermie, während eine Erwärmung des Herzens den gegenteiligen Effekt hat, somit zu einer Verkürzung des Einzelschlages wie auch einer Erhöhung der Pulsfrequenz führte.

In den sechziger Jahren untersuchten Kaufmann und Fleckenstein die Auswirkung von Hypothermie an isolierten Vorhöfen und Papillarmuskeln von Meerschweinchen und gelangten zu ähnlichen Ergebnissen, beschäftigten sich aber auch mit der Frage nach der Ursache für die bereits vorher beobachtete positive Inotropie am Säugetierherzen. Zunächst will diese Erscheinung nämlich nur schwer einleuchten, führt sie doch zu der paradoxen Situation, daß die Kontraktionskraft, die bei niedrigeren Temperaturen zunimmt, ihre Energie aus exothermen Spaltungsreaktionen erhält, die bekannterweise durch Kälte eingeschränkt werden. Kaufmann und Fleckenstein führten Mitte der 60er Jahre bereits zwei der möglichen Gründe für diesen Prozeß an (68): Zum einen könnte es beim Ablauf der Einzelzuckung – die ja eine sich wiederholende Folge aus Kopplung- und Entspannungsvorgängen an den Filamenten darstellt, zu einer stärkeren Hemmung der – energieverbrauchenden – Relaxation kommen. Hierdurch würde insgesamt der aktive Status des Muskels verlängert und somit eine vergrößerte Kontraktionsamplitude resultieren. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre im phasischen Ablauf der Kontraktion zu suchen: Da es im Rahmen der Abkühlung zu einer Verlängerung des Aktionspotentials, und hier speziell der Plateauphase kommt, wird der Einstrom von kontraktionswirksamen Calcium-Ionen quantitativ begünstigt. Im Rahmen Ihrer Versuche konnte gezeigt werden, daß das Verhältnis zwischen Relaxation und Anspannung sich unter Hypothermie nicht oder nur geringfügig ändert. Damit liegt die Vermutung nahe, daß der vermehrte Einstrom von Calcium aus dem Extrazellulär-

raum durch die im Rahmen des verlängerten Aktionspotentials länger depolarisierte Membran für die verstärkte Kontraktionskraft verantwortlich ist.

Eine weitere Studie legte die Vermutung nahe, daß, ähnlich der Wirkung von Digitalisglykosiden, vor allem die temperaturbedingte Hemmung der Na-K-ATPase zu einer Steigerung der Ca-Konzentration führt. Belegt wurde dies durch Beobachtungen des Na-K-Shifts in hypothermen ventrikulären Zellen des Hasenherzen.(79)

Diese Feststellung wird Mitte der achtziger Jahre erneut aufgegriffen, Shattock und Bers untersuchen die Inotropie am rechten Ventrikel von Hasen und Ratten (118). Sie untersuchten den Einfluß des sarkoplasmatischen Retikulums auf die inotrope Wirkung von Hypothermie. Da bereits belegt wurde, daß unter niedrigen Temperaturen der Calciumgehalt der Muskelzelle zunimmt, liegt die Vermutung nahe, daß dies auch die Beladung des SR beeinflusst. Da die hierfür nötigen Transportvorgänge jedoch energieverbrauchend sind, werden sie durch die niedrigen Temperaturen verlangsamt – die von Shattock untersuchte Frage ist, welcher der beiden Prozesse von größerer Bedeutung ist. Zu diesem Zweck wird der Ionenkanalblocker Ryanodin verwendet, der spezifisch die Calciumausschüttung aus dem SR hemmt. Unter Ryanodin bleibt der positiv inotrope Effekt weitgehend erhalten, daher ist die Calciumausschüttung aus dem SR nicht maßgeblich an dieser Inotropie beteiligt.

Daher nimmt der Na-Ca-Antiport die zentrale Rolle ein. Inzwischen konnte nachgewiesen werden, daß eine geringfügige Veränderung der intrazellulären Natriumkonzentration zu einer starken Änderung der Kontraktionskraft führt (51). Darüber hinaus wurde festgestellt, daß der Na-Ca-Antiport, im Gegensatz zur Na-K-ATPase beispielsweise, nur gering energieabhängig ist, somit u.U. durch Hypothermie wesentlich weniger gehemmt wird als die anderen aktiven Transportvorgänge (40). So könnte es insgesamt zu einer Verschiebung kommen, die auf Grund von Natrium-Verschiebungen zu einem Anstieg der Calciumionen in der Zelle führt.

Eine ganz andere Hypothese zur Erklärung der positiven Inotropie unter Hypothermie wurde in vielen Studien kontrovers diskutiert: Kann eine Temperaturänderung direkten Einfluß auf die Calciumsensitivität der Myofilamente ausüben. Harrison kommt zu dem Schluß, daß gerade in dem Temperaturbereich, der für die positiv inotrope Wirkung die meiste Relevanz besitzt, also der Bereich zwischen der eigentlichen Körpertemperatur des Säugers und einer um etwa 7° C niedrigeren Temperatur, lediglich eine sehr geringe bis gar keine Änderung der Calciumsensitivität der Myofilamente besteht. Erst bei stärkeren Temperaturveränderungen von 15 Grad und mehr kommt es laut Harrison zu einer Zunahme der Sensitivität (60).

Harrison lenkt das Augenmerk aber noch auf zwei weitere wichtige Argumente, die die Versuche zur Sensitivität der Myofilamente in einem kritischen Licht erscheinen lassen: Fast sämtliche hierzu durchgeführten Versuche fanden an sog. „skinned fibre“-Präparaten statt, die chemisch sozusagen Ihrer äußeren Barriere beraubt wurden. Fraglich ist, wie weit diese so veränderten Muskelzellen noch für die Vorgänge in der intakten Zelle repräsentativ sind. Zum einen geht den präparierten Zellen ihr chemisches Gleichgewicht verloren, insbesondere kann eine Änderung des zellulären pH von Bedeutung sein, zum anderen gehen der Zelle auch Stoffe per diffusionem verloren, die u.U. eine Sensibilisierung der Myofilamente begünstigen könnten. Zum pH der Zelle wiesen u.a. Saborowski et al. (115) nach, daß ein Abkühlen der Zelle zu einer intrazellulären Alkalose führt. Fabiato (47) wies nach, daß durch eine Alkalose die myofilamentäre Calciumsensitivität gerade in dem Temperaturbereich erhöht wird, in dem es verstärkt zu Inotropieänderungen kommt. Harrison und Bers kamen zu der Feststellung, daß der hierdurch zu erwartende Effekt aufgrund seiner schwachen Ausprägung jedoch lediglich für einen Teil der inotropen Wirkung verantwortlich sein kann (60). Doch auch hier gibt es wi-

dersprüchliche Studienergebnisse, Kusuoka et al. finden beispielsweise keine pH-Veränderungen unter milder Hypothermie (74)

Eine aktuelle Studie von Weisser et al. greift viele dieser Widersprüchlichkeiten auf, faßt die bekannten Probleme zusammen und untersucht einen Teil davon näher (128): Anhand von humanem ventrikulären Gewebe wird zunächst die bekannte Wirkung von Hypothermie auf Säugetiermyokard bestätigt und für den Menschen verifiziert: Weisser konstatiert auch hier einen Anstieg der Kontraktionskraft, der begleitet wird von einer deutlichen Verlängerung sowohl von Kontraktionszeiten (time to peak tension) als auch Relaxationszeiten. Anhand von Rapid Cooling Contractures zeigt sich, daß der sarkoretikuläre Calciumgehalt unter Hypothermie unbeeinflusst bleibt, was die von Shattock und Bers angestellten Untersuchungen bestätigt, wonach das SR an den positiv inotropen Effekten nicht beteiligt ist (s.o.).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Datenlage zu den unter Hypothermie auftretenden Steigerungen von Inotropie, der Kontraktions- und Relaxationszeiten zwar eindeutig ist, was die Richtung dieser Änderungen angeht, allerdings fehlen bislang stichhaltige Nachweise für die Ursachen dieser Veränderungen.

Die angeführten Studien legen jedoch die Vermutung nahe, daß nicht ein auslösender Faktor allein verantwortlich ist, sondern eine Vielzahl von ineinandergreifenden Regelprozessen des Calciumhaushaltes, die sich durch unterschiedliche Temperaturkoeffizienten auszeichnen, in ihrem Zusammenspiel die beobachteten Effekte kausal begründen. Zu diesem Schluß kommen auch T. Mikane et al., die in einer Computersimulation versucht haben, die Vorgänge in der Herzmuskelzelle nachzuvollziehen (89).

Wenn dem so ist, könnten jedoch speziesspezifische Veränderungen in Struktur und Ausprägung dieser Regelprozesse sowohl Ausmaß als auch u.U. Vorzeichen der beobachteten Effekte beeinflussen. Aasum et al. beobachteten in ihren Experimenten (1) bereits eine unterschiedliche Hypothermietoleranz zwischen Ratten

und Schweinen, die zumindest zu der Schlußfolgerung führt, daß ein Übertragen der ermittelten Daten auf den Menschen nicht ohne weiteres zulässig wäre. Vielmehr sind für jede untersuchte Spezies eigene Untersuchungen vonnöten.

Der Einfluß von leichter Hypothermie auf die Kontraktilität der Herzmuskelzelle ist für humanes Gewebe bisher nicht ausreichend untersucht. So fehlt gerade für atriales Gewebe bislang jeder Nachweis einer positiv inotropen Wirkung der Hypothermie, Studien legen allerdings die Vermutung nahe, daß die Rezeptor- und Kanalverteilung an den Membranen atrialer Zelle nicht mit denen ventrikulärer Zellen übereinstimmen.

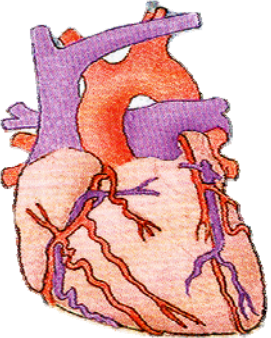
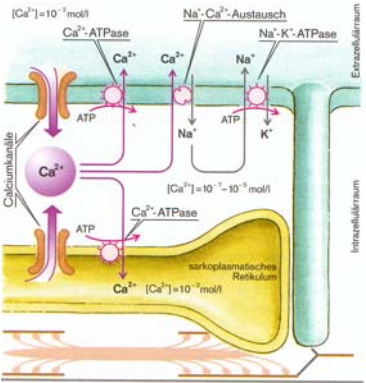
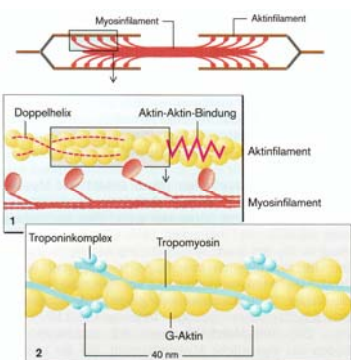
<p>Effekte auf das gesamte Herz u. den Kreislauf</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ Verlängerung des Aktionspotentials (18, 119) ⚡ Verlängerung der Kontraktionszeiten (128) ⚡ positiv inotrop (128) 	
<ul style="list-style-type: none"> ⚡ maximale Calcium-induzierte Kraftentwicklung reduziert (46, 60) ⚡ maximale Calcium-induzierte Kraftentwicklung gesteigert (74) ⚡ SR ist nicht wesentlich an der Hypothermiewirkung beteiligt (118) ⚡ keine Änderung im SR-Calcium-Gehalt (128) ⚡ Alkalose (115) ⚡ reduzierte Geschwindigkeit der zellulären Transportvorgänge 	<p>Effekte auf zellulärer Ebene</p> 	
<p>Effekte auf den kontraktile Apparat</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ senkt die myofilamentäre Calcium-Sensitivität (23, 60, 61) ⚡ steigert die myofilamentäre Calcium-Sensitivität (46) ⚡ vermindert die Sarkomerlänge (61) ⚡ reduziert die Anzahl der involvierten Querbrücken (121) ⚡ vermindert die Kraftentwicklung pro Querbrücke (50, 73) ⚡ verlangsamt die Zyklusrate der Querbrücken (64) 	

Tabelle 1: Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen Effekte moderater Hypothermie auf das Herz

1.4 Unterschiede zwischen ventrikulärem und atrialem Herzmuskelgewebe

In der physiologischen Herzaktion agieren Atria und Ventrikel eng gekoppelt und zeichnen sich durch identische Frequenz und angelegenen Rhythmus aus. Schon in den sechziger Jahren konnte gezeigt werden, daß das Aktionspotential des Vorhofsgewebes sich deutlich vom ventrikulären Gewebe unterscheidet. Es ist kürzer, und eine klare Plateauphase scheint zu fehlen. Fortschreitende Technik und differenziertere Betrachtungsmöglichkeit der subzellulären Strukturen des menschlichen Zellsystems zeigten, daß sowohl die Rezeptorverteilung als auch der Aufbau der kontraktilen Filamente Unterschiede zwischen atrialem und ventrikulärem Herzmuskel aufzeigen. Durch die Patch-Clamp-Technik wurde es möglich, das Verhalten einzelner Ionenkanäle zu untersuchen.

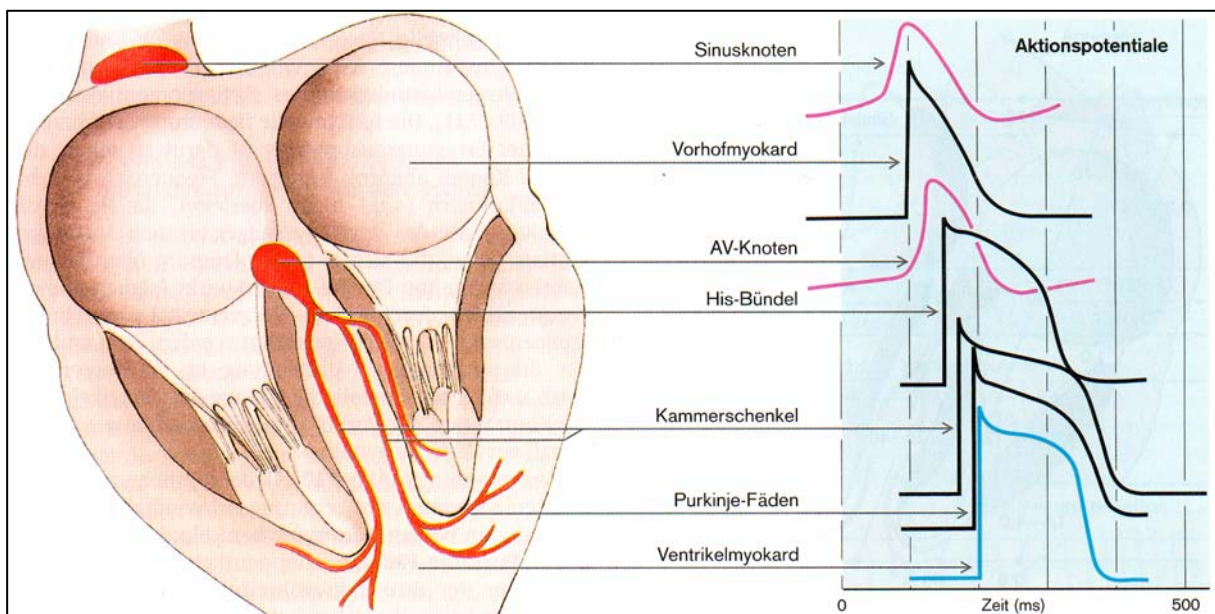


Abbildung 5 Unterschiede im Aktionspotential

I.4.1 Ionale Grundlagen des Aktionspotentials an Vorhof und Ventrikel

I.4.1.1 Ruhe- und Aktionspotential am ventrikulären und atrialen Herzmuskel

Das Ruhepotential des Arbeitsmyokards liegt mit ~ -90 mV nahe am Kalium-Gleichgewichtspotential entsprechend der Nernst-Gleichung. An seiner Entstehung sind zum einen nicht permeable zellinterne Proteine beteiligt (Gibbs-Donnan-Gleichgewicht), zum anderen der gleichrichtende Kaliumausstrom i_{K1} , verursacht durch den transmembranösen Kaliumgradienten, dem wiederum der energieverbrauchende Na-K-Transport über die Na-K-ATPase entgegengerichtet ist.

Das Aktionspotential des Arbeitsmyokards beginnt mit einer schnellen Depolarisation durch die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Anschließend kommt es zu einer raschen Repolarisation durch Kaliumkanäle, bevor die für das ventrikuläre Myokard so charakteristische Plateauphase beginnt, verursacht durch die Öffnung spannungsabhängiger Ca-Kanäle und einem langanhaltenden Ca-Einstrom. Kaliumkanäle leiten die Repolarisation ein.

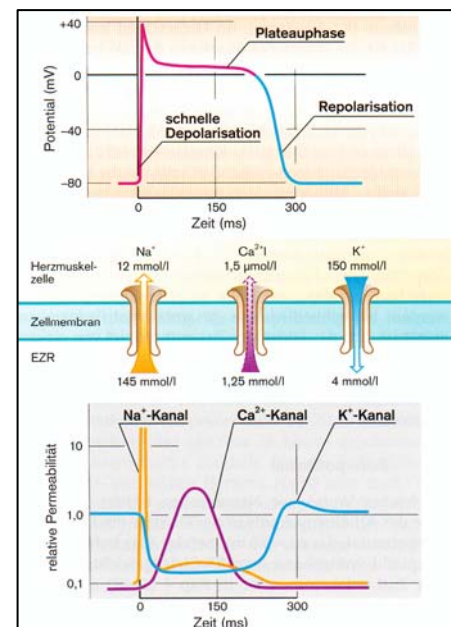


Abbildung 6 Aktionspotential der (ventr.) Herzmuskelzelle

In atrialen Herzmuskelzellen ist die zweite Phase des Aktionspotentials verkürzt und kann kaum von der anschließenden Repolarisation getrennt werden. Als mögliche Ursache hierfür wurde ein transienter auswärtsgerichteter Strom I_{to} identifiziert, hinter dem man zunächst einen Calcium-gesteuerten Prozeß vermutete. Li et al. zeigten in Ihren Versuchen allerdings die vollständige Supprimierung des Stromflusses bei Entzug von Kalium (82), was dieser Aussage entgegenstand. Amos et al untersuchten 1996 ebenfalls die verschiedenen Ströme am atrialen und

ventrikulären Myokard (6). Sie hielten fest, daß die auswärts gerichteten Ströme am atrialen Myokard aus drei Komponenten aufgebaut sind: I_{to} , ein schnell aktivierter und ebenso schnell deaktivierter Strom, I_{so} , der ebenfalls schnell aktiviert wird, dessen langsame Deaktivierung ihn jedoch über einen größeren Zeitraum des Aktionspotentials offen hält, und eine nicht näher bezeichnete Hintergrundströmung. Dieser lang persistierende Strom I_{so} ist jedoch am ventrikulären Gewebe nicht zu finden. Ihm könnte der bereits beschriebene Unterschied im Ablauf des atrialen Aktionspotentials zuzuschreiben sein.

1.4.2 Einfluß der Morphologie auf die Erregungsvermittlung

Die Rolle der Calcium-Ionenflüsse und ihre Wichtigkeit für den geregelten Ablauf der Kontraktion am Herzmuskel wurden bereits erörtert. Gerade hier zeigen sich aber ebenfalls wichtige Unterschiede zwischen ventrikulärem und atrialem Gewebe.

Zunächst einmal sind diese Unterschiede morphologischer Natur. Die atrialen Zellen sind im Allgemeinen kleiner, ihr tubuläres System erscheint weniger ausgeprägt (49). Das Sarkoplasmatische Retikulum ist zwar prinzipiell gleich aufgebaut, jedoch liegt eine andere Gewichtung vor: der longitudinale Anteil ist geringer entwickelt, dafür überwiegt der Anteil des „corbular SR“. Ebenfalls findet sich ein Grossteil der Calcium-Release-Channels nicht im longitudinalen System sondern zentral im Myozyten im „corbular SR“. (63) Maier et al (86) zeigten einen kontinuierlichen Calcium-Verlust des SR in Ruhe, der im Gegensatz zum Ventrikel in post-rest Experimenten zu einer verminderten Kontraktilität führt.

Neue Erkenntnisse über den Aufbau der SR-Calcium-Ausschüttung im Rahmen des Koppelungsvorganges fanden Tanaka et al. (123): Mittels ultraschnell scannender, konfokaler Mikroskopie gelingt es Ihnen, den frühen Anteil der Calciumströme im Rahmen der Herzmuskelerregung darzustellen und zu vergleichen.

Hier wird vor allem das tubuläre System der ventrikulären Zellen sichtbar. Verglichen damit zeigt sich der sequentielle Ablauf von der Oberfläche weg beim atrialen Muskel. Die Calciumkonzentration steigt hier zunächst subsarkolemmal an, um dann als Welle die ganze Zelle zentripetal mit einer Geschwindigkeit von ca. 120 $\mu\text{m/s}$ zu durchlaufen. Hieraus folgt ein deutlich langsamerer Ausgleich des bestehenden Calciumgradienten als dieser im ventrikulären Myokard möglich ist.

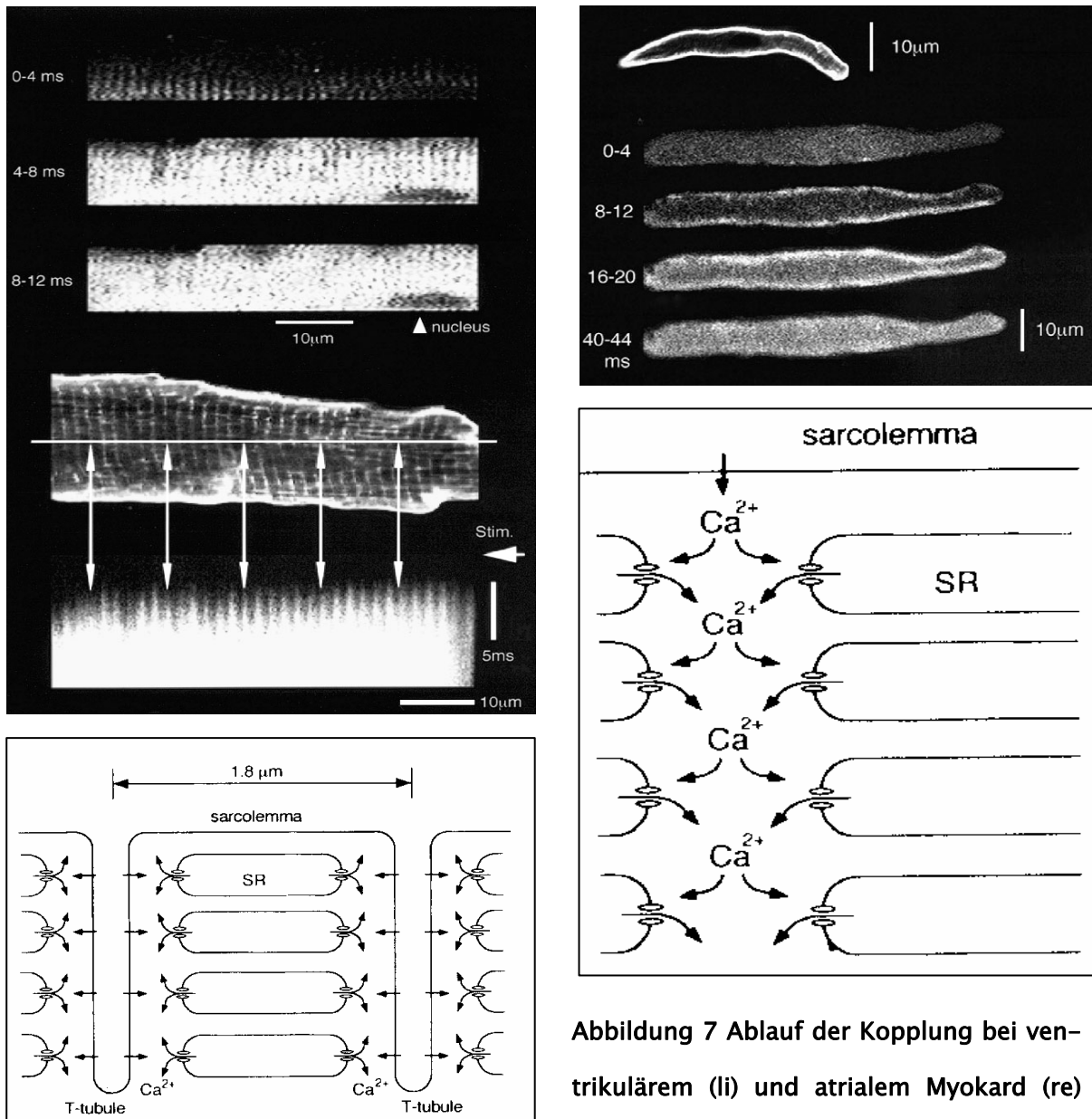


Abbildung 7 Ablauf der Kopplung bei ventrikulärem (li) und atrialem Myokard (re)

Die oberen Bilder zeigen jeweils Aufnahmen einzelner Herzmuskelzellen, in denen die frühen Calcium-Konzentrationsverschiebungen mittels einer Fluoreszenzmethode sichtbar gemacht wurden. Deutlich zeigt sich im ventrikulären Gewebe die durch das t-tubuläre System hervorgerufene Streifung, entsprechend einem frühen Calciumeinstrom auch in tiefe Zellschichten entlang der im unteren Bild schematisch dargestellten T-Tubuli. Anders die rechts dargestellte atriale Zellbauweise. Das Fehlen des t-tubulären Systems führt zu einem gleichmäßigen Wandern der Ca-Konzentrationswelle von der äußeren Zellmembran (Aufnahme bei 0 ms) bis hin zu einer gleichmäßigen Konzentrationsverteilung in der gesamten Zelle (40 ms).

I.4.3 Rezeptorverteilung

Lands et al beschrieben Ende der 60er Jahre erstmals zwei unterschiedliche Subtypen des bis dahin bekannten β -adrenergen Rezeptors (75–77). In ihrem Konzept vermuteten sie noch eine vollständige Organspezifität der beiden Subtypen β_1 (Herz) und β_2 (Lunge). Durch die Entwicklung hochselektiver Botenstoffe wurde aufgedeckt, daß es sich entgegen ihrer Aussage um eine relative Spezifität handelte. So liegen auch am Herzen sowohl β_1 als auch β_2 -Rezeptoren vor, lediglich Ihre Verteilung betont deutlich mehr den „herzspezifischen“ Subtyp β_1 .

Weitere Studien (2, 29, 113, 120, 122) zeigten, daß auch der einzelne Gewebetyp ein heterogenes Verteilungsmuster von Rezeptoren an der Membranoberfläche aufweist. So wiesen Golf et al. (55) nach, daß die Bindungskapazität des humanen Vorhofsgewebes für einen unspezifischen β -Agonisten im allgemeinen mehr als doppelt so hoch ist, wie die des ventrikulären Gewebes, was auf eine stark erhöhte Rezeptordichte schließen lässt. Hinsichtlich des Verhältnisses der unterschiedlichen Subtypen ist die Studienlage widersprüchlich, allerdings zeigt sich, daß die Heterogenität sich dabei nicht nur auf die unterschiedlichen Gewebe bezieht, sondern auch interindividuelle Unterschiede bestünden.

Im Rahmen der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Down-Regulation der Betarezeptoren am Herzen. Hierdurch wird die positiv inotrope Wirkung von Betamimetika abgeschwächt. Hierfür ist nahezu ausschließlich eine Verminderung der β_1 -Rezeptoren verantwortlich. Nun wurde bereits auf die erhöhte Rezeptorendichte der atrialen Muskulatur hingewiesen. Schwinger et al stellten fest, daß eben diese „Reserve“ an Rezeptoren dem atrialen Gewebe im Falle einer Herzinsuffizienz zu Gute kommt (116). Während papilläre und ventrikuläre Fasern unter fortgeschrittener Herzinsuffizienz eine verminderte Reaktion auf β -adrenerge Stimulation aufwiesen, führte der Rezeptorüberschuß am Atrium zu einem interessanten Phänomen: So kann am Atrium eines insuffizienten Herzens trotz vorangegangener

Downregulation ein maximaler positiv inotroper Effekt hervorgerufen werden, der dem des gesunden Atriums vergleichbar ist. Da ein maximal stimulatorischer Effekt am gesunden Herzen bereits erreicht wird, wenn nur ein Teil der Rezeptoren besetzt ist, kann die verlorene Rezeptorzahl kompensiert werden. Hinzu kommt, daß ein gleichmäßiger β -adrenerger Agonist wie beispielsweise Isoproterenol am atrialen Gewebe eine höhere Potenz besitzt als am ventrikulären Gewebe.

Ein weiterer Unterschied in der Rezeptorstruktur ist das von Jahnel et al. an humanen Gewebeproben untersuchte unterschiedliche Ansprechen auf 5-HT-Agonisten. Beantwortet das Atrium eine solche Stimulation mit einem deutlich positiv inotropen Effekt, so ist der Ventrikel demgegenüber gänzlich unbeeinflusst (67).

Auch der positiv inotrope Effekt von Angiotensin I und II konnte ausschließlich am humanen Atrium gezeigt werden, nicht jedoch am Ventrikel (65).

I.5 Grundlage der Studie

Das vorangegangene Kapitel hat auf mehreren Ebenen aufgezeigt, wie unterschiedlich sich die auf den ersten Blick so ähnlichen Zellen atrialen und ventrikulären Myokards unter bestimmten Bedingungen verhalten. Zwar ist das Atrium im Pumpvorgang des Herzens nur für den kleineren Teil der geleisteten Arbeit verantwortlich, seine höhere Sensibilität und Anfälligkeit für Störungen machen es jedoch häufig zum Ziel therapeutischer Bemühungen, so zum Beispiel bei perioperativen Rhythmusstörungen wie der tachyarrhythmia absoluta im Rahmen eines Vorhofflimmerns (34, 39). Gerade dort spielen oftmals Elektrolytverschiebungen eine wesentliche Rolle (34, 39, 100).

Die bereits in Kapitel 1.3 dargestellten Veränderungen am Herzen unter Hypothermie haben dazu beigetragen, daß Hypothermie bei einigen chirurgischen (53, 69, 97) und notfallmedizinischen (52, 81, 98, 129) Eingriffen als therapeutische Maßnahme regelhaft zur Anwendung kommt.

Insgesamt ist die Reaktion des Herzens auf eine induzierte Hypothermie nur unzureichend beschrieben. Im besonderen für die Reaktionen des Vorhofes auf Hypothermie ist die Datenlage nur unzureichend. Diese Arbeit soll weiter zur Aufklärung der durch milde Hypothermie erzielten Effekte vor allem am humanen atrialen Myokard beitragen und zudem für Calcium die Abhängigkeit der ausgelösten Effekte von der Muskeltemperatur aufzeigen.

1.6 Ziele

Folgende Fragestellungen sollten in dieser Arbeit näher untersucht werden:

- ✚ Verschiedene Spezies haben bereits unterschiedliche Reaktionen auf Hypothermie gezeigt. Bestätigt sich der für ventrikuläres humanes Gewebe nachgewiesene positiv inotrope Effekt auch für humanes atriales Gewebe?
- ✚ Bei ventrikulärem Gewebe wurde eine Verlängerung sämtlicher die Kontraktion beschreibender Zeiten beobachtet. Wie ändert sich das Verhalten der Kontraktionszeiten atrialen Gewebes unter Hypothermie?
- ✚ Calcium nimmt eine Schlüsselrolle in der Steuerung der myokardialen Kraftentwicklung ein. In wie weit nimmt Hypothermie Einfluß auf die Wirkung von Calcium?
- ✚ Positive Inotropika machen sich unterschiedliche Wege im Steuerungsmechanismus des Herzens zu Nutzen. Wie werden die beiden Inotropika Isoproterenol und Milrinon durch Hypothermie in ihrer Wirkung beeinflusst?

II Material und Methoden

II.1 *Untersuchtes Gewebe*

Für diese Arbeit wurde humanes atriales Myokardgewebe untersucht. Die Gewebeproben stammen von 30 Patienten, die sich im Rahmen von Klappenersatz- oder Bypassoperationen einer elektiven Herzoperation mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine unterziehen mußten.

5 Patienten haben sich einem Aortenklappenersatz unterzogen, 25 einer arteriocroronarvenösen Bypassoperation. Der Altersdurchschnitt lag im gesamten Patientenkollektiv bei 65 Jahren, wobei die Patienten mit Aortenklappenersätzen im Schnitt deutlich jünger waren und eine größere Variabilität aufwiesen (52 ± 18 J) als die Gruppe der Bypass-Patienten (67 ± 6 J).

Sämtliche Patienten haben im Vorfeld nach erfolgter Aufklärung ihre Zustimmung zu der Entnahme der Muskelpräparate gegeben, die Versuche fanden mit der Zustimmung der lokalen Ethikkommission statt.

Die Probenentnahme erfolgte intraoperativ durch die Chirurgen der Herz-Thorax-Chirurgischen Abteilung des Uniklinikums Aachen.

Zu den Begleiterkrankungen und zur Medikation der Patienten wird auf den Tabellenanhang verwiesen.

In einer zweiten Versuchsreihe, die im Labor der Kardiologischen Abteilung der Georg-August-Universität Göttingen ausgeführt wurde, wurde ventrikuläres Kaninchenmyokard verwendet. Hierbei wurden Proben aus den rechten Ventrikeln von 9 weissen, männlichen Neuseeland-Kaninchen entnommen.

II.2 Gewinnung der Muskelpräparate

II.2.1 Entnahme der humanen Präparate

Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe mit extrakorporaler Kreislaufferhaltung erfolgt zum Anschluß des venösen Schenkels der Herz–Lungen–Maschine die Präparation des rechten Herzvorhofs, in dem mittels einer Tabaksbeutelnaht ein Kunststoffschlauch fixiert wird. Bei diesem Vorgang fällt gewöhnlich ein Gewebszipfel an, bestehend aus einem Teil des rechten Vorhofohres, der normalerweise *in situ* vernarbt. Dieses Gewebestück wurde unmittelbar nach der Exzision durch den Kardiochirurgen in ein Gefäß mit oxygenierter, BDM–haltiger Tyrodelösung überführt. Sofort im Anschluß erfolgte der Transport in das Labor, das innerhalb von wenigen Minuten erreicht wurde.

II.2.2 Entnahme der Kaninchenherzen

Die verwendeten Neuseeland–Kaninchen wurden jeweils nach Einleitung einer Thiopental–Narkose rasch durch Eröffnung der V. cava inf. getötet. Nach Entnahme des Herzens erfolgte die Exzision des rechten Ventrikels. Die weitere Exzision der Trabekel erfolgte analog der im folgenden beschriebenen Präparation der Vorhoftrabekel.

II.2.3 Präparation der Trabekel

Das Gewebe wurde umgehend im Labor in kontinuierlich begaste Tyrode überführt und auf einem geeigneten Träger mit wenigen Nadeln fixiert. Unter Zuhilfenahme eines Stereomikroskops wurde nun zunächst der Zustand des Gewebes begutachtet. Anschließend erfolgte die Dissektion mehrerer, möglichst in Länge und Durchmesser identischer Muskeltrabekel aus der verzweigten Vorhofmuskulatur.

Jeder Gewebeprobe wurden so 2–8 Muskelfaserstreifen von 2–5 mm Länge und einer durchschnittlichen Trabekeldicke von 0.45 mm entnommen und bis zu ihrer Verwendung bei Raumtemperatur in der modifizierten BDM–Puffer–Lösung belassen. Der Trabekeldurchmesser spielt hierbei eine wichtige Rolle, da aufgrund der Versuchsanordnung lediglich per diffusionem Nährstoffe und Sauerstoff an die Muskelzellen herangeführt werden können. Eine zu lange Diffusionsstrecke kann hier zu Zelluntergängen im Inneren der Fasern führen(71).

II.3 verwendete Substanzen

II.3.1 Nährlösung

Die Nährlösung, die zum Transport der Gewebeproben und für den Versuchsablauf verwendet wurde, ist eine modifizierte HEPES–gepufferte Salzlösung, die mit reinem Sauerstoff begast wurde, um eine Oxygenierung der Fasern zu gewährleisten.

Für jeden Versuchstag wurde die Lösung in der folgenden Zusammensetzung frisch aus den in destilliertem Wasser gelösten Salzen angesetzt:

- NaCl: 136 mmol/l
- KCl: 3,3 mmol/l
- CaCl: 2,5 mmol/l
- KH₂PO₄: 1,2 mmol/l
- MgSO₄: 1,1 mmol/l
- Glukose: 10 mmol/l
- HEPES 10 mmol/l

Im Vorfeld der Versuche wurde die Temperaturabhängigkeit des HEPES-Puffermediums getestet, es ergab sich ein linear fallender pH bei steigenden Temperaturen. Um diesem Phänomen Rechnung zu tragen, wurde der pH bei Raumtemperatur (23 ° C) auf 7,56 eingestellt, so lag bei 37° C ein pH von 7,4 vor.

Für die in Göttingen durchgeführte Versuchsreihe mit ventrikulärem Kaninchen-gewebe wurde als Puffermedium ein modifizierter Krebs-Henseleit-Puffer verwendet. Dieser Puffer, der in Unterschied zu dem bereits erläuterten HEPES-Puffermedium einen Bicarbonat-Puffer beinhaltet, wurde dementsprechend mit Carbogen begast, einem Mischgas aus 95 % O₂ und 5 % CO₂.

Des weiteren enthielt dieser Puffer

- NaCl: 127 mmol/l
- KCl: 2,3 mmol/l
- CaCl: 1,8 mmol/l
- KH₂PO₄: 1,29 mmol/l
- MgSO₄: 0,06 mmol/l
- Glukose: 11,2 mmol/l
- NaHCO₃ 25 mmol/l
- Insulin 10 IU/l

II.3.2 BDM

Bei der von uns durchgeführten Dissektion der Muskeltrabekel aus den Vorhofgewebspräparaten mußte auf eine möglichst schonende Behandlung und minimale Traumatisierung geachtet werden.

Während des Transports und den Präparationsschritten wurde der von uns verwendeten Nährlösung daher der Wirkstoff 2,3-Butanedione-Monoxime (BDM) zugesetzt (Fa. Sigma®, Reinheitsgrad p.a.).

BDM besitzt einen konzentrationsabhängigen negativ inotropen Effekt und bewirkt eine Dissoziation zwischen der resultierenden Kontraktionskraft und dem Calciumgehalt der Zelle. Drei Mechanismen werden hierfür verantwortlich gemacht: Zum einen vermutet man eine reduzierte Calciumsensibilität der Myofilamente, weiter eine verringerte Menge an Calciumionen, die zur Aktivierung der Myofilamente dienen könnten, außerdem eine direkte Inhibition der Brückenbildung zwischen Aktin und Myosinfilamenten.(105) Insgesamt besitzt BDM somit einen protektiven Effekt, der bei der Nutzung und Manipulation kardialen Gewebes durch Dissektion oder mechanische Belastung eine übermäßige Schädigung der Zellen verhindert. Man nimmt an, daß vor allem die Kontraktionsverhinderung geschädigter Muskelzellen hier schützend wirkt, indem der Tendenz geschädigter Zellen, durch aktive Kontraktion sich selbst zu zerreißen, entgegengewirkt wird.(93),(83) So wird der beschädigten Membran mehr Zeit zur Reorganisation und „Selbstheilung“ gegeben. Der durch BDM erreichte Effekt ist durch Auswaschen vollständig reversibel. (93)

II.3.3 untersuchte Pharmaka

II.3.3.1 Calciumchlorid

Die Zugabe von Calcium erfolgte in unseren Versuchen als Calciumchlorid. Die hierzu verwandte Stammlösung mit einer Konzentration von 2,25 mol/l wurde monatlich angesetzt und unter Verschluss im Kühlschrank aufbewahrt. Das von uns verwendete Salz wurde von der Fa. Merck® mit einem Reinheitsgrad der Güte pa (pro analysi) produziert. Für die tägliche Verwendung wurde diese Stammlösung mit Pufferlösung im Verhältnis 1:9 verdünnt und somit auf eine Konzentration von 0,225 mol/l gebracht.

II.3.3.2 Isoprenalin

Isoprenalin wurde für jeden Versuchstag frisch aus der Trockensubstanz der Fa. Sigma® (Reinheitsgrad pa) angesetzt. Zu diesem Zweck wurden 12,35 mg Isoprenalin mit 20 µl einmolarer HCl versetzt und auf 5 ml Aqua gelöst.

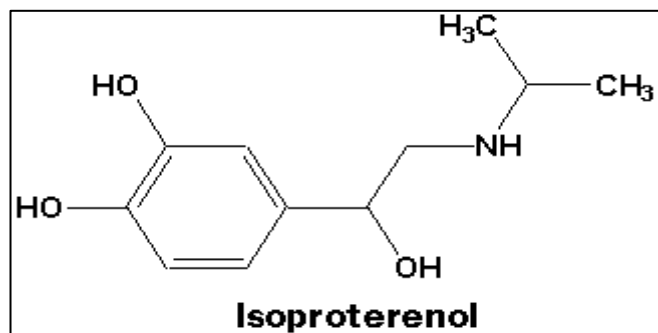


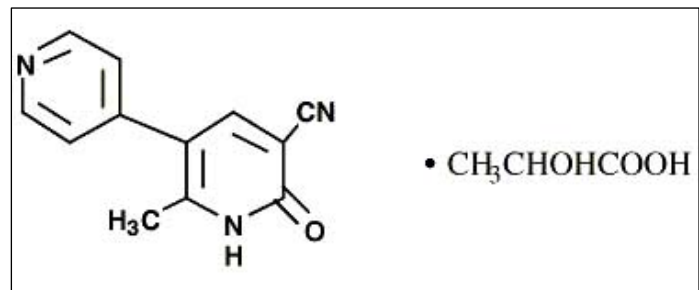
Abbildung 8: Strukturformel von Isoproterenol

Sofort nach Ansetzen der Lösung wurde diese in einen lichtgeschützten Behälter überführt, um ein Zerfallen der Substanz in Lösung zu verhindern.

II.3.3.3 Milrinon

Milrinon wurde in einer Zubereitung der Fa. Sanofi Winthrop GmbH (Corotrop®) verwendet. Hierbei liegt der Wirkstoff in einer Verdünnung von 10 mg/ml vor, was wiederum einer Konzentration von $4,735 \cdot 10^{-3}$ mol/l entspricht.

Abbildung 9:
Strukturformel von Milrinon



II.4 allgemeiner Versuchsaufbau

II.4.1 verwendete Geräte

Die gesamten in dieser Arbeit erfolgten Messungen wurden an einer in Zusammenarbeit mit Prof. Güth von der Fa. Scientific Instruments (SI), Heidelberg konzipierten Apparatur durchgeführt.

Hierbei kamen die folgenden Geräte zum Einsatz

- ✚ PC mit Software TWITCH der Fa. SI, Heidelberg
- ✚ PC mit Thermomeßmodul
- ✚ Standarddrucker
- ✚ Temperature Controle TC2 der Fa. SI *
- ✚ Cuvette Table MKT1 der Fa. SI *
mit Halterung für Force Transducer und
- ✚ höhenverstellbare Einzelküvette CUVL1 *
- ✚ Stimulator Unit STIM2 *

* diese Geräte lagen jew. zweifach vor, somit konnten zwei Versuche parallel durchgeführt werden.

II.4.2 Versuchsaufbau

Kernstück des von uns verwendeten Aufbaus ist der nebenstehende Küvettenblock. Über die Küvette wird der Muskel im Verlauf der Versuche mit Nährlösung versorgt, die Begasung mit Sauerstoff erfolgt über eine in die Meßküvette eingelassene und mit einem Ventil regelbare Gasver-

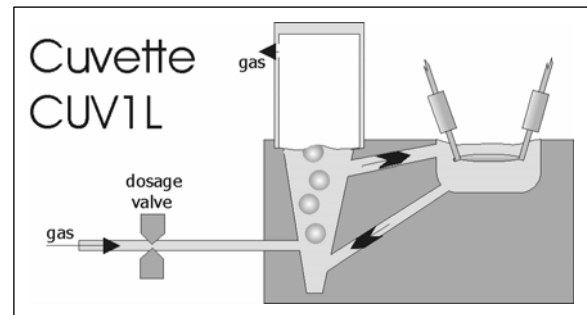


Abbildung 10: Küvette mit Begasung

sorgung. Die Küvetten bestehen hierbei aus zwei Teilen, die in freier Verbindung miteinander stehen, einem größeren Bad, in das die Sauerstoffzufuhr mündet und über das auch die Zugabe der Testsubstanzen erfolgt und dem kleineren Muskelbad. Das Gesamtvolumen der Küvetten beträgt 2 ml, die beschriebene Aufteilung auf zwei Kompartimente verhindert hierbei eine überschießende Reaktion der Muskeln nach Zugabe einer konzentrierten Testsubstanz, da erst nach einer gleichmäßigen Verteilung in der gesamten Badlösung die gewünschte Zielkonzentration erreicht wird.

Weiter verfügt die Küvette über zwei seitlich angebrachte Thermoelemente, die eine stufenlose Regulation der Temperatur der Tyrode auf eingestellte Werte ermöglicht. Die am Thermoelement TC2 eingestellte Temperatur wird hierbei mit einer kontinuierlichen Messung durch das Thermometer zu jeder Zeit in der Badlösung verifiziert. Durch die Begasung der Tyroden kommt es zu deutlichen Unterschieden zwischen eingestellter und tatsächlicher Temperatur, die auf diese Weise bemerkt und nachreguliert werden können.

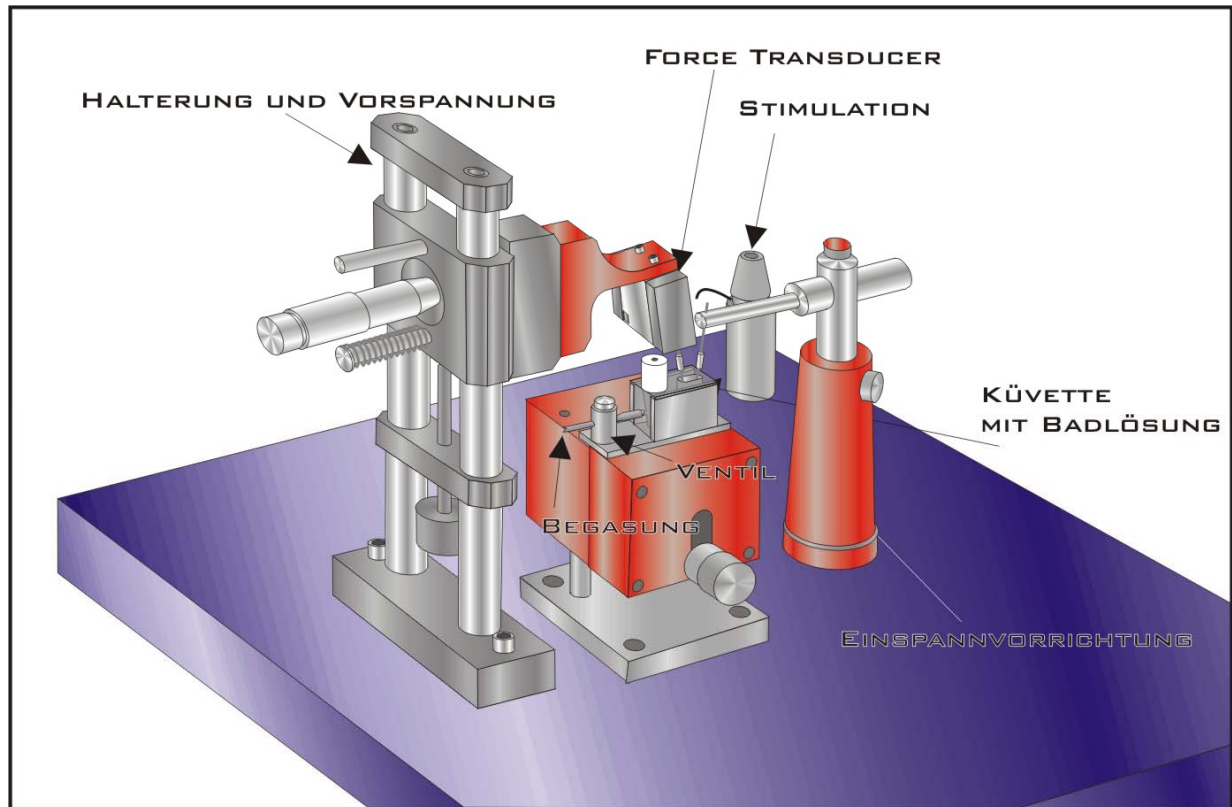


Abbildung 11: Aufbau der Versuchsapparatur

Zum Ein- und Ausspannen der Präparate läßt sich der gesamte Küvettenblock mittels einer Schraube in seiner Höhe verstellen, der Muskel wird also durch Ablassen des Blockes aus dem Organbad entnommen.

Der Muskel wird von beiden Seiten mittels Klammern im Organbad gehalten. Während die eine Klammer lediglich als Einspannvorrichtung dient, ist die andere Seite direkt mit dem Force Transducer verbunden. Dieser befindet sich auf einem beweglichen Schlitten, der mittels einer Mikrometerschraube im Rahmen der Längenanpassung und der anschließenden Vordehnung des Muskels bewegt werden kann. Der Kraftaufnehmer wiederum liefert seine Daten an ein Interface, das direkt mit dem Meßcomputer verbunden ist. Dieser registriert in einer kontinuierlichen Messung die Daten der Einzelwatches und erlaubt erste Umrechnungen.

Die Stimulierung der Muskelpräparate erfolgt mittels zweier Platinelektroden, die seitlich in das Organbad hineinragen. Somit werden die Muskelfasern nicht direkt mittels Klammern stimuliert, sondern über eine so genannte „field stimulation“.

Die Impulse werden hierbei von der Stimulatorunit STIM2 generiert, sie ermöglicht eine Einstellung von Impulsdauer, -stärke, und -rate.

II.5 Versuchsdurchführung

Nach erfolgter Präparation wurden die Muskelfasern zunächst weiter in mit BDM versetzter Badlösung unter Sauerstoffbegasung aufbewahrt. Zu Beginn jedes Versuchs wurde der Muskel aus der Badlösung in die Versuchsvorrichtung überführt und zügig in die dafür vorgesehenen Halteklemmen eingespannt.

Nach einer definierten Zeitspanne von 10 min zur Erholung des Muskels von der Manipulation im Rahmen des Einspannens wurde die Badlösung mit zwei Spülvorgängen gegen eine BDM-freie Lösung ansonsten gleicher Zusammensetzung ausgetauscht. Es folgte eine erneute Ruhephase, die v.a. der Anpassung der Temperatur der Badlösung auf 37 ° C diente.

Im nächsten Schritt erfolgte eine erste Stimulation der Muskeln mit einer Frequenz von 1 Hz bei einer Spannung von ~ 10–20 % oberhalb der Schwellenspannung. Die Stimulierung erfolgte mittels zweier Platinelektroden in der Badlösung, die in keinem direkten Kontakt zu den Muskelstreifen standen, mit einem rechteckigen Impuls von 5 ms Dauer als sog. Feldstimulation. Nach Erreichen eines Steady-State-Gleichgewichts wurde mit der Vordehnung der Muskelstreifen begonnen, dieser Schritt wurde wiederholt bis eine maximale Kraft-Spannungs-Relation im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus erreicht wurde und auf eine weitere Dehnung hin kein weiterer Kraftzuwachs mehr beobachtet werden konnte. Die so erreichte Kontraktion wurde als Baseline für die nun folgenden Einzelversuche aufgezeichnet, bevor die einzelnen Versuchsprotokolle ausgeführt wurden. Die Zuteilung der Einzelmuskeln zu den jeweiligen Protokollen erfolgte randomisiert.

II.5.1 Vorversuche

In den durchgeführten Versuchen werden Muskelpräparate wie soeben beschrieben über einen Zeitraum von bis zu 2 Stunden in einem Organbad inkubiert und oxygeniert. Sowohl durch mechanische Traumatisierung als auch insuffiziente Versorgung mit Nährstoffen kann es in diesem Zeitraum zu einer Abschwächung der Muskelleistung kommen. Um dieser Tatsache Rechnung tragen zu können, wurden in einem Vorversuch zunächst 3 Muskelpräparate über einen Zeitraum von zwei Stunden ohne äußere Einflußnahme inkubiert und konstant stimuliert.

II.5.2 Hypothermie-Versuche

In einer ersten Versuchsreihe wurde der Einfluß von leichter Hypothermie auf den Kontraktionsverlauf an 8 Präparaten aus 6 Herzen untersucht. Nach den oben erwähnten Vorbereitungen wurde die Temperatur der Badlösung schrittweise von 37° C auf 30° C abgekühlt, die Geschwindigkeit dieses Vorgangs betrug in etwa 0,3° C/min. Neben der kontinuierlichen Beobachtung der Verlaufparameter erfolgte zu jeder vollen Gradzahl die Registrierung einer Einzelzuckung (twitch).

Nach Erreichen des Tiefpunktes von 30 ° C wurden die Muskeln wieder ebenso langsam bis auf die Ausgangstemperatur erwärmt. Auch hier wurde bei Erreichen jeder vollen Gradzahl eine Einzelzuckung registriert und ausgewertet.

II.5.3 Protokoll der ventrikulären Versuchsreihe

Die an Kaninchenherzen durchgeführten Versuche an ventrikulärem Gewebe unter moderater Hypothermie unterscheiden sich in einigen Punkten von dem beschriebenen Ablauf. Die in Göttingen verwandte Anlage nutzt im Gegensatz zum Aache-ner Modell nicht die Feldstimulation über Platinelektroden, statt dessen werden die Muskelfasern direkt über die Halteklemmen stimuliert. Auch hier erfolgte die Sti-

mulation bei einer Frequenz von 1 Hz mit einer Spannung von ~10–20 % über der Schwellenspannung.

Die Temperatureinstellung der Badlösung erfolgte mittels direkter Kühlung durch Hinzufügen kalten Organbades, somit mit einer wesentlich höheren Geschwindigkeit von ca. 2–3°C/min anstelle der beschriebenen 0,3° C / min. Daher wurde die Messung lediglich auf drei Temperaturen, bei 37°C, 34°C und 31°C, beschränkt. Auf den verwendeten Puffer wurde bereits verwiesen.

II.5.4 Calcium-Konzentrations-Wirkungskurven (KWK)

Die erste von drei Versuchsgruppen zur Wirkung von Calcium wurde bei 37° C getestet, die zweite bei 34° und die dritte bei 31° C. Zunächst wurde in allen Gruppen die Badtemperatur mittels der Thermoelemente auf die gewünschte Gradzahl angepasst. Da in der von uns verwandten Badlösung bereits Calcium enthalten war, entsprach der nach dem Erreichen eines Steady–States registrierte Twitch einer Calcium–Konzentration von 2,5 mmol/l. Diese Konzentration wurde nun mittels Hinzufügen von geringen Mengen Calciumchlorid–Lösung zur Badlösung erhöht, und so nacheinander Stufen von 3,75 mmol/l, 5 mmol/l, 7,5 mmol/l und 10 mmol/l eingestellt. Nach dem Hinzufügen wurde jeweils ca. 5 Minuten bis zum Erreichen eines Steady–States zugewartet, bevor erneut ein Einzeltwitch registriert und ausgewertet wurde.

Auch diese Versuchsreihe wurde sowohl mit humanem Vorhofgewebe als auch mit ventrikulärem Kaninchenmyokard durchgeführt. Auf die zwischen beiden Versuchsgruppen vorliegenden Unterschiede in den Versuchsprotokollen wurde bereits hingewiesen.

II.5.5 Isoprenalin - KWK

Die von uns im Vorfeld erstellte Stammlösung enthielt Isoprenalin in einer Konzentration von 10^{-2} mol/l. Diese wurde mittels Verdünnungsreihe auf Konzentrationen von 10^{-3} mol/l bis 10^{-8} mol/l gebracht. Auch hier wurden drei Gruppen getestet, jeweils bei 37° , 34° und 31° C. Nach Erreichen der jeweiligen Temperatur wurde zunächst ein Einzeltwitch registriert, der als Baseline für die weiteren Werte diente, anschließend wurde Isoprenalin in einer resultierenden Gesamtkonzentration von zunächst 10^{-11} mmol/l zur Badlösung hinzupipettiert. Nach Erreichen des Steady–States und Registrierung des zugehörigen Einzeltwitches wurde die Isoprenalin–Konzentration der Badlösung jeweils um eine Zehnerpotenz erhöht, bis zum Erreichen einer Konzentration von 10^{-6} mmol/l.

II.5.6 Milrinon - KWK

Die Stammlösung wurde mittels einer Verdünnungsreihe auf Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l bis $1 \cdot 10^{-7}$ mol/l gebracht. Nach Zuteilung zu einer der drei Temperatur–Gruppen und Erreichen der Zieltemperatur in der Badlösung wurde auch hier eine Einzelzuckung (Basislinienregistrierung) registriert. Anschließend wurde Milrinon zum Bad hinzupipettiert in einer resultierenden Gesamtkonzentration von 10^{-10} mmol/l. Nach Registrierung des zugehörigen Twitches wurde die Konzentration ebenfalls um je eine Zehnerpotenz erhöht bis zum Erreichen von 10^{-4} mmol/l Milrinon in der Badlösung.

II.5.7 Auswertung

Die Registrierung der ermittelten Daten erfolgte mit Hilfe der Software „Twitch“. Diese mißt und speichert zum einen kontinuierlich Kraft und Zeiten jeder Einzelkontraktion im Versuchsverlauf. Zu vom Experimentator zu wählenden Einzelkon-

traktionen wird ausserdem noch der genaue Kurvenverlauf der Einzelkontraktion gespeichert.

Die von uns bestimmten Parameter sind somit

- F (mN) : Kontraktionsamplitude
- TPT (ms) : time to peak tension
Zeit vom Kontraktionsbeginn bis zur maximalen Kraft
- Tsys50 (ms) : Zeit bis zur 50%igen Kraftentwicklung
Die hier auch als systolische Halbwertszeit bezeichnete Zeit dient als Meßvariable für die Geschwindigkeit des kontraktiven Anteils der Einzelzuckung, je schneller der initiale Anstieg im Kontraktionsablauf, desto kürzer wird Tsys50. Natürlich geht die so gemessene Zeit in die TPT ein, sie ist jedoch spezifischer für den initialen Teil der Kraftentwicklung.
- Tdia50 (ms) : Zeit bis zur 50%igen Relaxation des Muskels
Die auch als diastolische Halbwertszeit bezeichnete Meßvariable mißt die Zeit vom Gipfel der Kontraktion bis zu dem Punkt, an dem die Kraft auf die Hälfte des Maximalwertes abgefallen ist. Ihr Verhalten trifft somit eine Aussage über den Ablauf der Relaxation des Muskels.

Zur besseren Vergleichbarkeit der einzelnen Muskeln wurde für jeden Muskel mittels einer Vergleichsmessung die Querschnittsfläche bestimmt und anschließend die Kraft als Kraft pro Querschnitt (mN/mm^2) errechnet.

Ebenfalls zum besseren Vergleich genutzt wurden Umrechnungen von Kraft oder Zeiten als prozentuale Veränderung im Vergleich zur vorher für den gleichen Muskel ermittelten Baseline.

II.5.8 Statistik

Alle in dieser Arbeit ausgeführten Ergebnisse wurden, so nicht anders erwähnt, als Mittelwert \pm SEM angegeben. Die Signifikanz der ermittelten Daten wurde mittels Varianzanalyse (ANOVA/MANOVA) geprüft. Wenn in der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied bestand, wurde eine post-hoc Analyse mit dem Dunnett t-Test oder mittels der Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Datenerhebung erfolgte mit der Tabellenkalkulationssoftware MS Excel, die statistische Auswertung mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 11.0/13.0 für Windows.

III Ergebnisse

III.1 Vorversuche

Die hier verwendeten Muskeln wurden nicht von uns beeinflusst. Die Abbildung 12 zeigt die durchschnittliche Abnahme von Kraft und Kontraktionszeiten über die Gesamtzeit von zwei Stunden. Es zeigt sich, daß vor allem die Kraft mit der Zeit abnimmt. Während die Kontraktionszeiten nahezu unverändert bleiben fällt die Kraft bezogen zur baseline um knapp 10 % auf $91,86 (\pm 4,8) \%$ innerhalb von zwei Stunden ab. Wohl auch aufgrund der klein gehaltenen Zahl der Vorversuche ($n=3$) wird keine statistische Signifikanz erreicht.

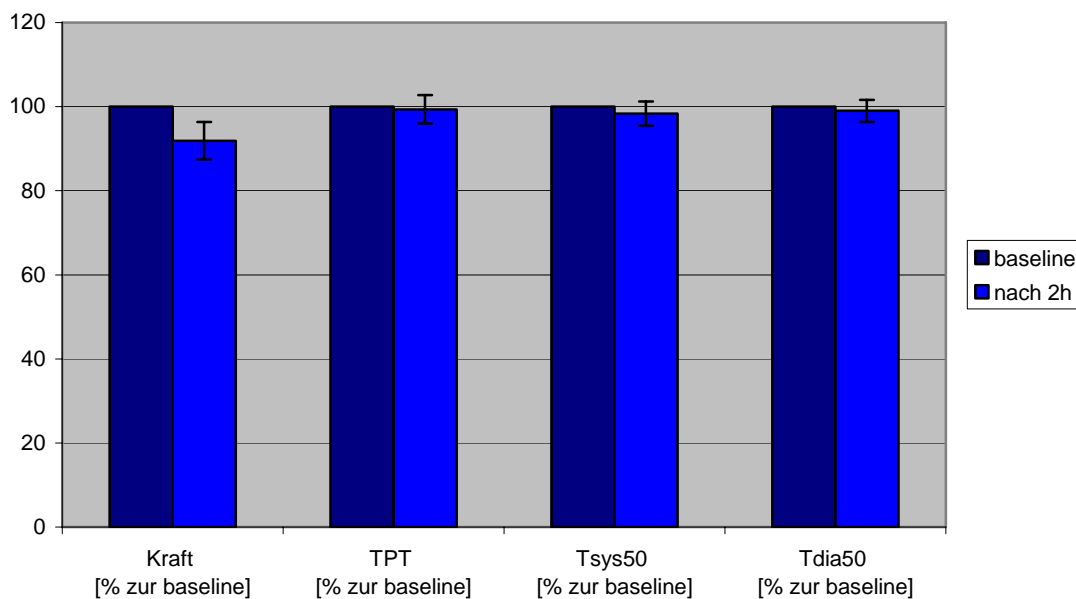


Abbildung 12 Auswertung der Vorversuche

III.2 Einfluß von Hypothermie auf den Kontraktionsablauf

III.2.1 Untersuchung an humanen atrialen Trabekeln

Im ersten Versuchsabschnitt wurde allein die Wirkung von milder Hypothermie auf den humanen atrialen Muskel beobachtet. Hierbei wurden Temperaturen zwischen 37° C und 30° C erreicht.

Abb. 13 zeigt anschaulich am Beispiel eines einzelnen Muskels der Versuchsreihe den Effekt von leichter Hypothermie auf den Kontraktionsverlauf. Zum einen nimmt die Kontraktionsamplitude, also die Kraftentwicklung des Muskels, stark ab, zum anderen verlangsamt sich der Kontraktionsablauf.

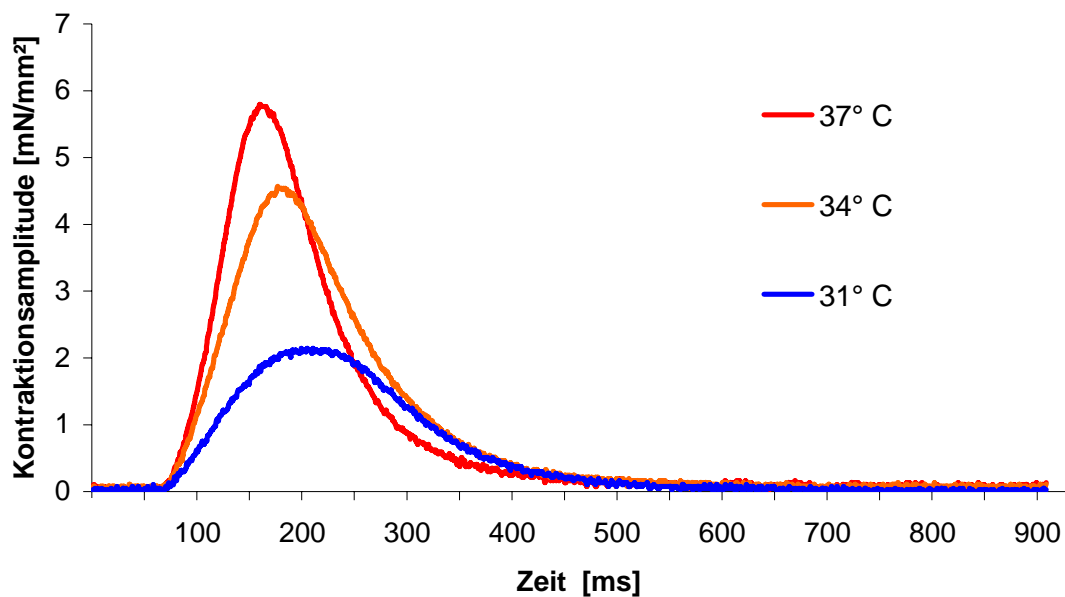


Abbildung 13 Einzelkontraktion eines Muskels

Die in mN/mm^2 angegebene Kraft wurde hier bereits auf den Muskelquerschnitt, der bei diesem Muskelpräparat $0,5 \text{ mm}^2$ (entsprechend einem Trabekeldurchmesser von $0,8 \text{ mm}$) betrug, bezogen dargestellt.

III.2.1.1 Einfluß auf die Kraftentwicklung

Der negativ inotrope Effekt von leichter Hypothermie auf das atriale Gewebe ist ausgeprägt. So nimmt der Mittelwert der Kontraktionskraft der von uns getesteten Muskeln, bezogen auf die Basislinienregistrierung, auf 57,56 ($\pm 11,37$) % ab ($p < 0,005$). (s. auch Tab 2). Der beobachtete Verlauf ist hierbei zunächst flach, anschließend nimmt die Amplitude pro Grad Abkühlung stärker ab, so fällt die absolute Kontraktionskraft von durchschnittlich 14,34 ($\pm 2,04$) mN/mm² bei 37° C zunächst nur um ~ 1 mN/mm² auf 13,19 ($\pm 2,29$) mN/mm² bei 34° C ab, der nächste gleich große Temperaturabfall auf 31° C reduziert die Kraft aber bereits um 3 mN/mm² auf 10,17 ($\pm 2,26$) mN/mm². Am tiefsten erreichten Temperaturpunkt von 30° C beträgt die durchschnittliche Kraft der von uns gemessenen Trabekel lediglich noch 9,28 ($\pm 2,25$) mN/mm².

Tabelle 2 Mittelwerte der Kontraktionsamplituden [%zur baseline]

36° C	35° C	34° C	33° C	32° C	31° C *	30° C *
97,69 \pm 1,26	94,87 \pm 3,55	87,68 \pm 6,12	78,91 \pm 8,63	74,53 \pm 8,04	64,50 \pm 10,3	57,56 \pm 11,4

* $p < 0,01$ im Vergleich zur baseline (ANOVA/Dunnett t)

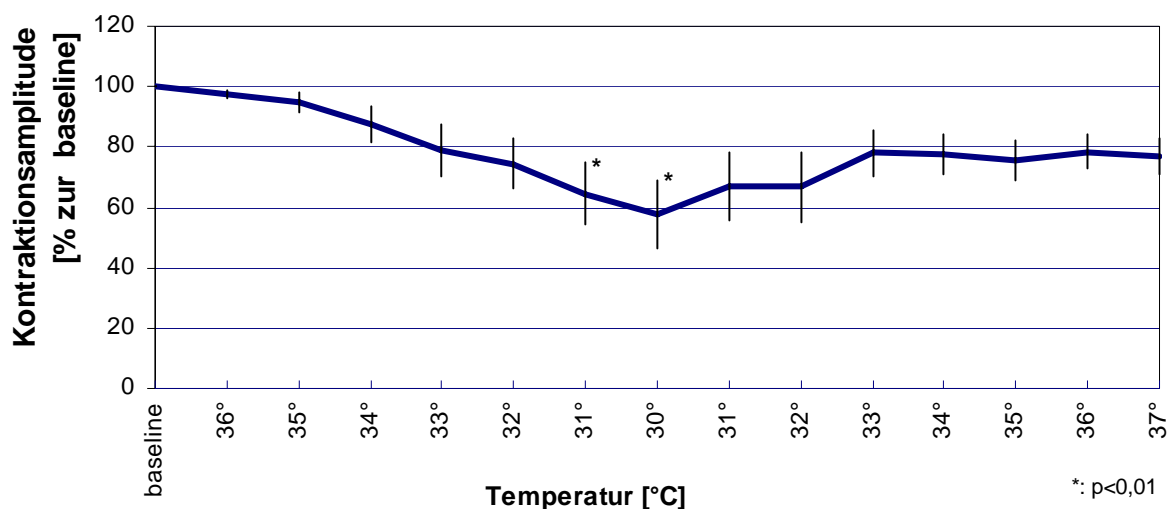


Abbildung 14 Temperaturverlauf von atrialem Gewebe unter Hypothermie

Auffällig ist die aus Abb. 14 zu ersehende fehlende vollständige Reversibilität des Kraftverlustes. Während der Erwärmung des abgekühlten Bades steigt die Kontraktilität des Myokards nicht wieder bis zum Ausgangswert von 100%, entsprechend dem o.e. Mittelwert von $14,34 (\pm 2,04)$ mN/mm² bei 37° C. Statt dessen ist die verbleibende Kraft bei Wiedererreichen von 37° C nach erfolgtem Abkühlen auf ca. 80% des Ausgangswertes abgefallen. Dies kann mehrerlei Gründe haben. Zum einen kann es über die Dauer der Versuchsanordnung sicherlich zu einer Schwächung der Muskeln durch eine insgesamt suboptimale Versorgung im Vergleich zur Situation in vivo oder durch die mechanische Schädigung während der Entnahme kommen. Zum anderen kann aber auch eine fehlende vollständige Reversibilität der während der Abkühlung zur negativen Inotropie führenden Vorgänge in der Zelle zu einem permanenten Kraftverlust führen. Ein Vergleich mit den im Vorversuch unter konstanten Bedingungen gehaltenen Muskeln zeigt, daß diese auch einem gewissen Rundown unterliegen, somit liegt die Vermutung nahe, daß zumindest ein großer Teil des Kraftverlusts über die Gesamtdauer von Faktoren abhängig ist, die nicht durch Hypothermie beeinflußt werden.

Bei der Betrachtung der einzelnen Muskeln unserer Versuchsreihe fällt zudem auf, daß diese höchst unterschiedlich auf die von uns ausgeübten Temperaturänderungen reagieren. Obwohl die Mehrzahl statistisch signifikant negativ inotrop reagiert, gibt es Muskeln, deren Kraft trotz der Temperaturänderungen nahezu konstant bleibt. Dies betrifft ungefähr 22 % der verwandten Trabekel.

III.2.1.2 Einfluß auf die Kontraktionszeiten

Auch beim zeitlichen Verlauf der Kontraktion zeigt sich eine verhältnismäßig breite Streuung in den Reaktionen der einzelnen Trabekel.

Insgesamt benötigt aber jeder Muskel sowohl im kontraktiven Teil als auch im relaxierenden Schenkel der Einzelzuckung mehr Zeit. Dies drückt sich in einer Verlängerung aller von uns gemessenen Zeiten aus.

Zunächst zeigt die TPT als Dauer der gesamten Kontraktionsphase eine Verlängerung von ca. 60 %, von ursprünglich 94,5 ($\pm 5,7$) ms bei 37° C auf später 160,9 ($\pm 17,7$) ms bei 30° C (ANOVA: $p < 0,005$).

Auch die Tsys50, als Maß für den frühen Teil der Kontraktionsphase, nimmt von 40,0 ($\pm 4,7$) ms bei 37° C auf 52,9 ($\pm 5,7$) ms bei 30° C, dies entspricht bei Bezug der Tsys50 des Einzelmuskels auf seine Baseline einem Zuwachs von im Mittel 24,8 ($\pm 10,2$) %, allerdings ist dieses Teilergebnis aufgrund der hohen Streuung bei den tiefen Temperaturen nicht signifikant .

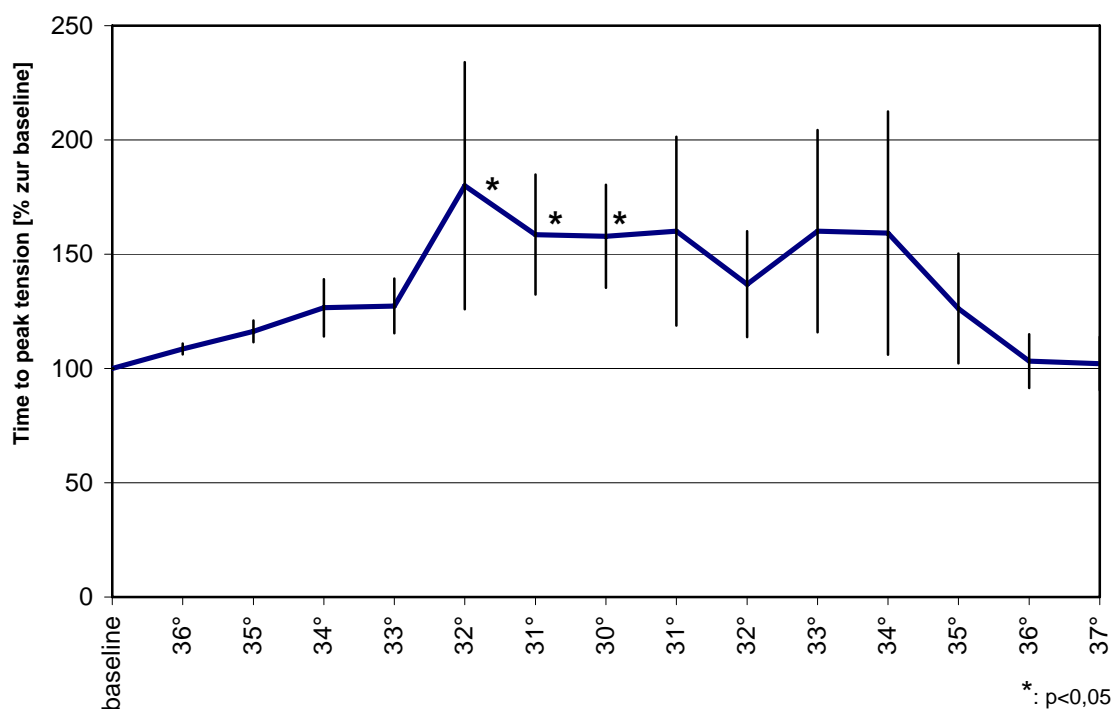


Abbildung 15 Zeit bis zur maximalen Kraftentwicklung (TPT)

Die Relaxationsphase ist ebenfalls verlängert, die diastolische Halbwertszeit nimmt von zunächst 147,8 ($\pm 4,7$) ms bei 37° C auf 211,6 ($\pm 19,6$) ms bei 31° C zu ($p < 0,005$).

Die Abbildungen 14–16 zeigen die Entwicklung der einzelnen Zeiten im Verlauf der Temperaturänderungen. Zu sehen ist die im Gegensatz zur Kraftänderung stehende vollständige Reversibilität der Zeitenänderung beim Wiedererwärmen der Trabekel. Auch fällt bei der Betrachtung der Standardfehler auf, daß die auftretende Streubreite auf den niedrigen Temperaturbereich beschränkt ist, während beim Wiedererwärmen diese breite Streuung wieder verschwindet.

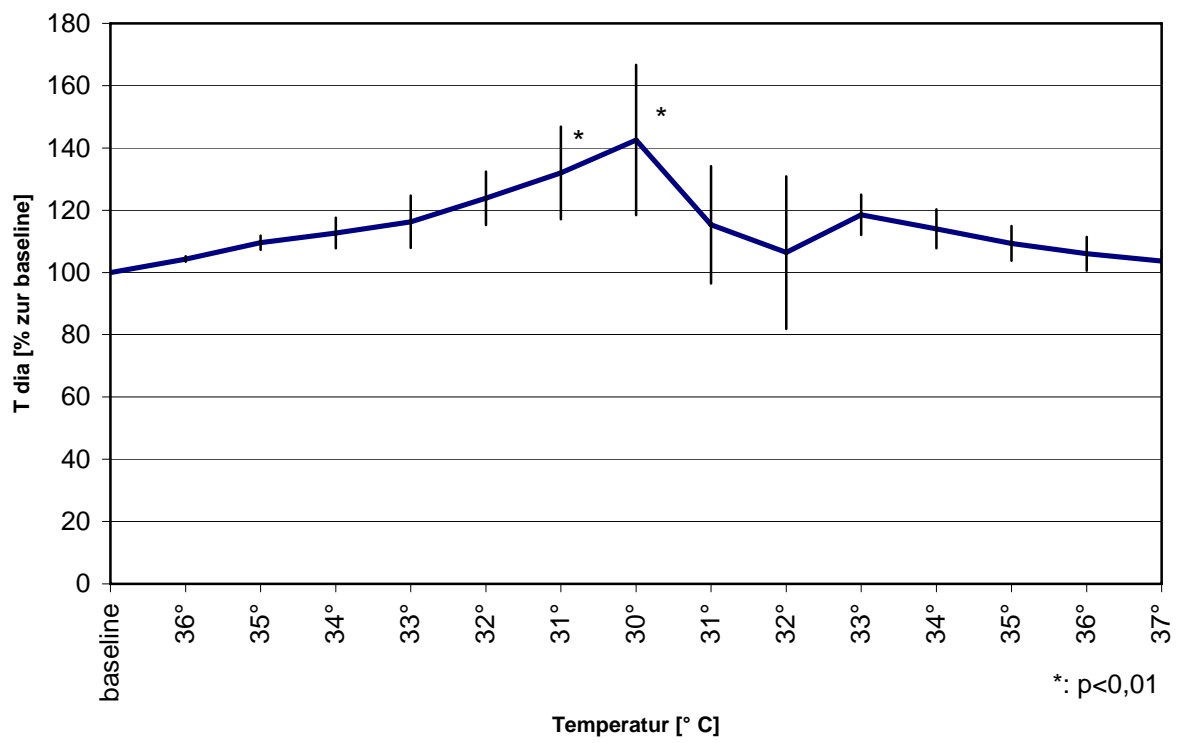


Abbildung 16 Relaxationszeiten unter Hypothermie (Tdia50)

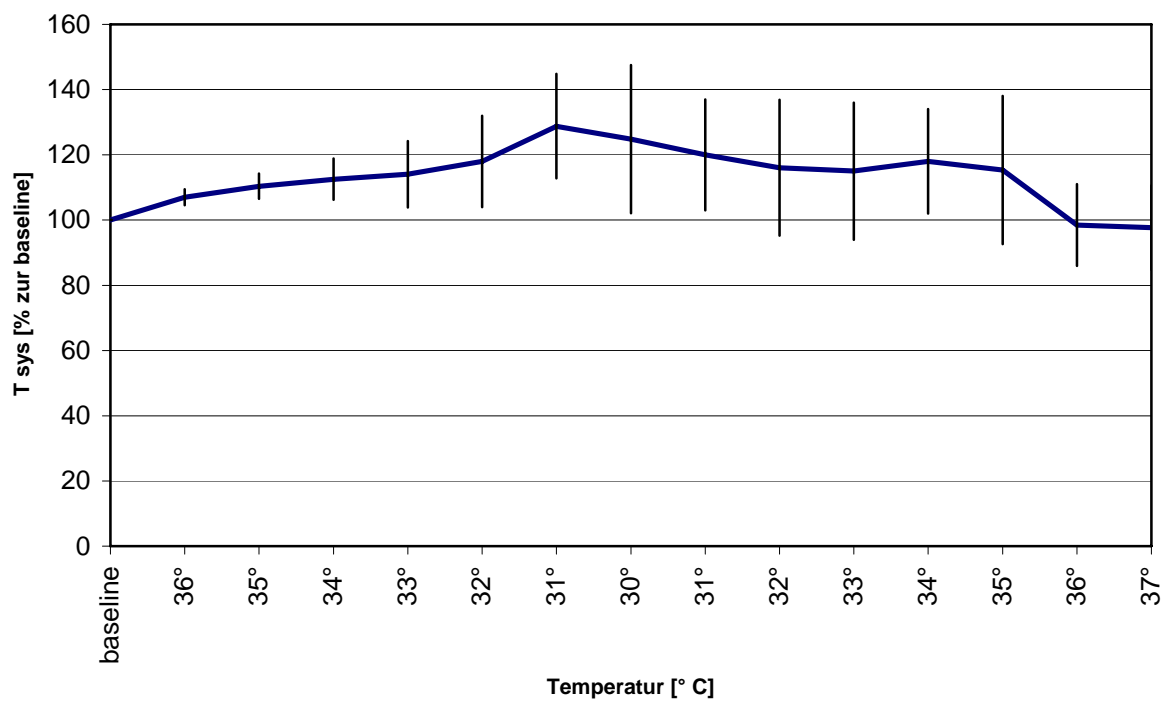


Abbildung 17 Kontraktionszeiten unter Hypothermie (Tsys50)

III.2.2 Der Kontraktionsablauf ventrikulären Kaninchengewebes

Im nun folgenden, zweiten Versuchsteil wurde ventrikuläres Kaninchenmyokard auf moderate Hypothermie untersucht. Unter ähnlichen Bedingungen erfolgten hier bei 37° C, bei 34° C und bei 31° C Messungen. Abb. 18 zeigt die resultierenden Kontraktionskurven eines exemplarischen Muskels.

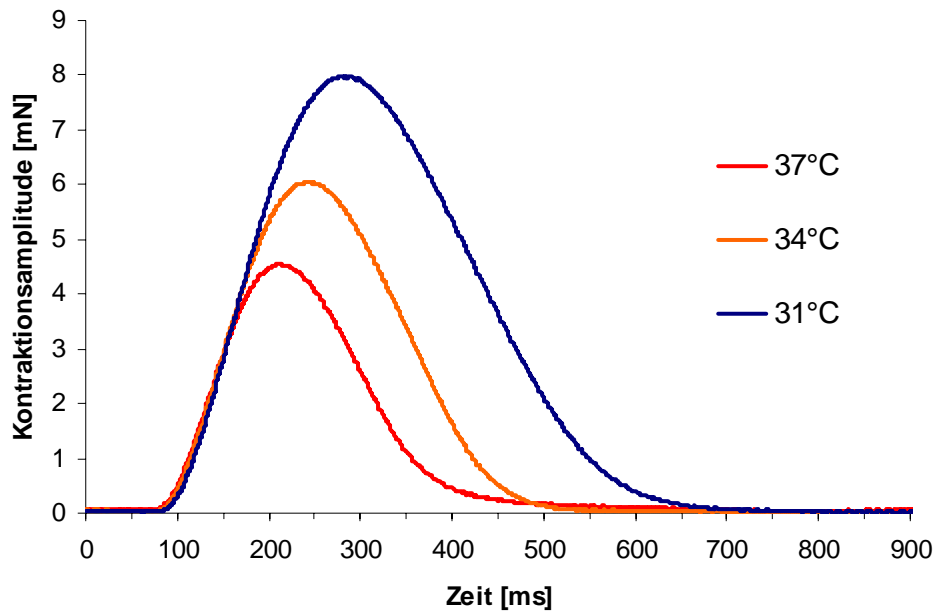


Abbildung 18 Einzelkontraktion eines ventrikulären Kaninchen-Muskels

III.2.2.1 Einfluß auf die Kraftentwicklung

Während beim soeben vorgestellten atrialen Gewebe ein negativ inotroper Effekt mit einem ausgeprägten Kraftverlust zu konstatieren war, zeigt sich hier ein gegenteiliger Effekt. So liegt die Kraft bei 31°C im Vergleich zum Ausgangswert bei 214,5 ($\pm 21,9$) %.

($p < 0,001$)

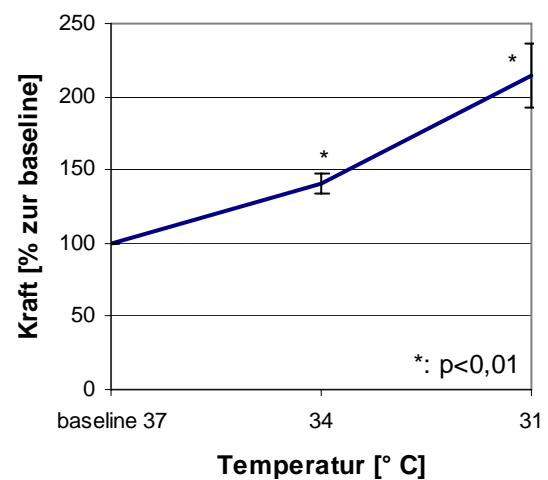


Abbildung 19 Kontraktionskraft ventrikulären Kaninchen-Myokards unter Hypothermie

III.2.2.2 Einfluß auf die Kontraktionszeiten

Dem gegenüber stehen die Kontraktions- und Relaxationszeiten, die sich im Vergleich zum untersuchten atrialen Gewebe gleichsinnig verhalten. Insgesamt nimmt die Dauer der Einzelzuckung auch beim ventrikulären Gewebe deutlich zu, was sich in einer Verlängerung der TPT von 101,6 (\pm 4,15) ms bei 37° C auf 162,8 (\pm 7,77) ms bei 31°C zeigt, entsprechend einem prozentualen Zuwachs von 60,23 %.($p < 0,001$)

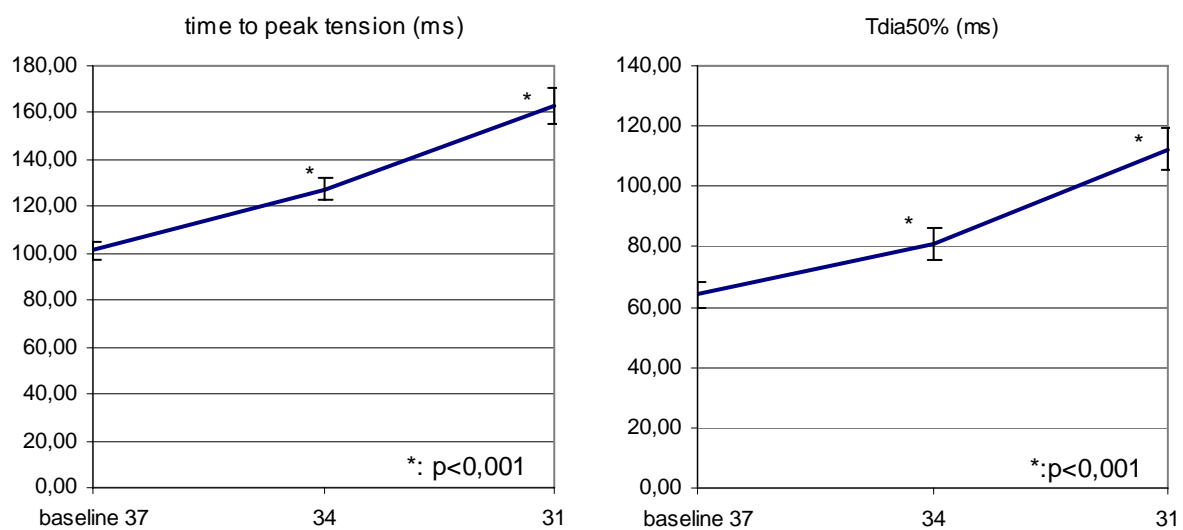


Abbildung 20 Kontraktionszeiten ventrikulären Kaninchenmyokards unter Hypothermie

Die Relaxationsphase unterliegt ähnlichen Veränderungen, so wächst die Tdia50 von ursprünglich 65,8 (\pm 4,32) ms bei 37° C auf 115,5 (\pm 6,26) ms bei 31 °C an, ein prozentuales Wachstum von 75,53 %. ($p < 0,001$)

III.3 Calcium-KWK

Im folgenden Abschnitt wurde zunächst am atrialen Muskel die positiv inotrope Wirkung von Calcium unter Einfluß von moderater Hypothermie untersucht. Hierbei diente eine erste Versuchsgruppe, die bei 37° C unterschiedlichen Calcium-Badkonzentrationen ausgesetzt wurde, als Kontrolle.

Anschließend wurde der gleiche Versuchsaufbau an ventrikulärem Kaninchenge- webe untersucht.

III.3.1 Einfluß auf die Kraftentwicklung am humanen atrialen Gewebe

Zunächst zeigt sich bei 37° C die erwartete, ausgeprägt positiv inotrope Wirkung von Calcium auf den kontrahierenden Trabekel (s. auch Abb. 21).

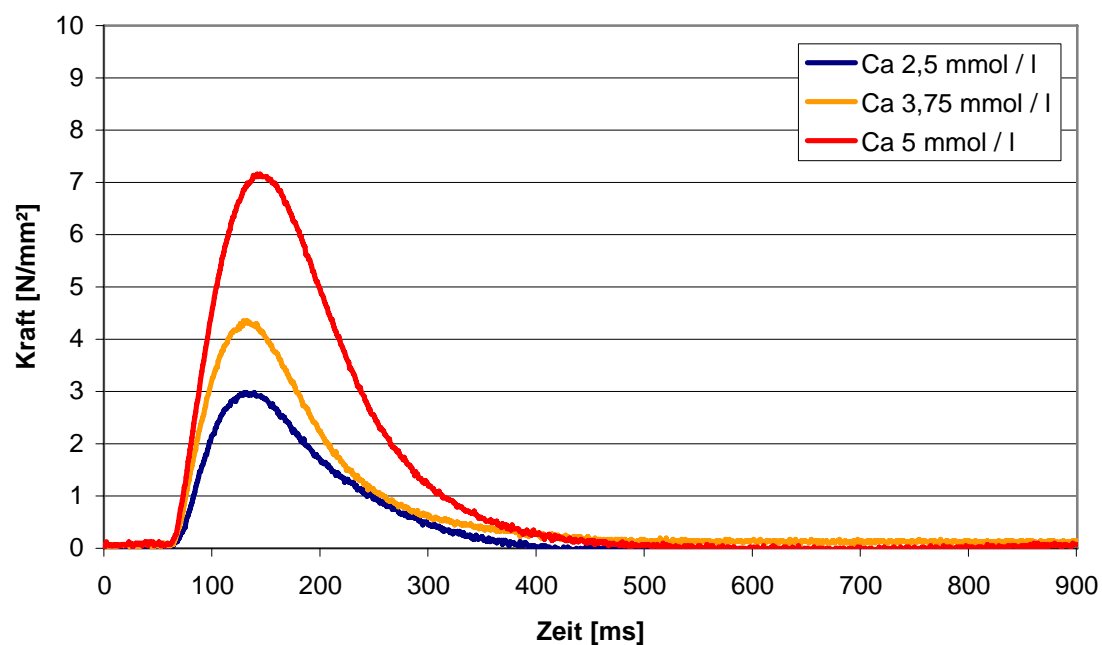


Abbildung 21 Wirkung von Calcium bei 37°C

Im Einzelnen steigt die Kraft bereits bei einer Erhöhung der Badkonzentration auf 3,75 mmol/l um 46,23 (\pm 8,46) % an, eine weitere Erhöhung führt einerseits zu

einem weiteren Kraftanstieg, gleichzeitig nähern sich die Muskeln Ihrer individuellen toxischen Grenze, ab der es vermehrt zu zusätzlichen Kontraktionen und Arrhythmien kommt. Für die Mehrzahl der verwandten Muskeln liegt diese Konzentration bei 10 mmol/l, der höchsten von uns verwandten Testdosis. So ist der bei 10 mmol/l abzulesende Kraftzuwachs auf 356,54 ($\pm 18,77$) % des Ausgangswertes nicht statistisch signifikant, wogegen der bei 7,5 mmol/l gemessene Zuwachs auf 251,74 ($\pm 28,64$) % signifikant ist ($p < 0,001$).

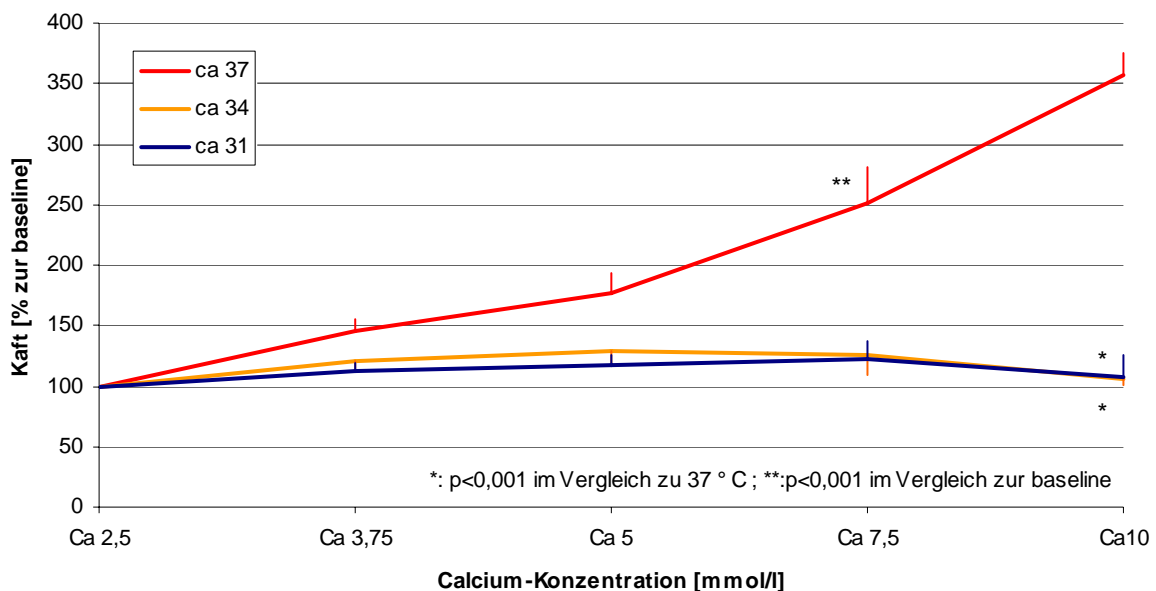


Abbildung 22 Kraftentwicklung bei unterschiedlichen Calcium-Konzentrationen

Bei erniedrigter Badtemperatur stellt man fest, daß der erwartete positiv inotrope Effekt stark abgeschwächt wird. Die Konzentrationserhöhung auf 3,75 mmol/l führt lediglich zu einem Kraftzuwachs auf 121,41 ($\pm 8,46$) % des Ausgangswertes bei 34° C beziehungsweise von 114,22 ($\pm 7,02$) % bei 31° C.

Im weiteren führt die Erhöhung der Calciumkonzentration zu keinem zusätzlichen Kraftanstieg in den beiden hypothermen Versuchsgruppen bei 34° C und 31° C. Bei einer Calciumkonzentration von 10 mmol/l beträgt die durchschnittliche Kraft im

Vergleich zum Ausgangswert lediglich 105,4 ($\pm 5,0$) % bei 34°C bzw. 108,0 ($\pm 18,4$) % bei 31°C (p jew. < 0,001).

III.3.2 Einfluß auf die Kontraktionszeiten

Der Einfluß von Calcium auf den zeitlichen Ablauf der Kontraktion ist deutlich schwächer als die temperaturbedingten Änderungen. So fällt im Vergleich der drei Kurven (Abb. 23) wieder vor allem die Verlängerung der Kontraktionsdauer, hier verdeutlicht durch die Zunahme der TPT, bei niedrigeren Temperaturen auf, die auch nach Erhöhung der Calcium-Badkonzentration mehr oder weniger konstant bleibt. Gleichzeitig zeigt sich jedoch bei höheren Calciumkonzentrationen eine Tendenz zur Beschleunigung der Kontraktion, die bei niedrigeren Temperaturen (34° C u. 31° C) deutlicher hervortritt. Diese Tendenz ist aber nicht statistisch signifikant.

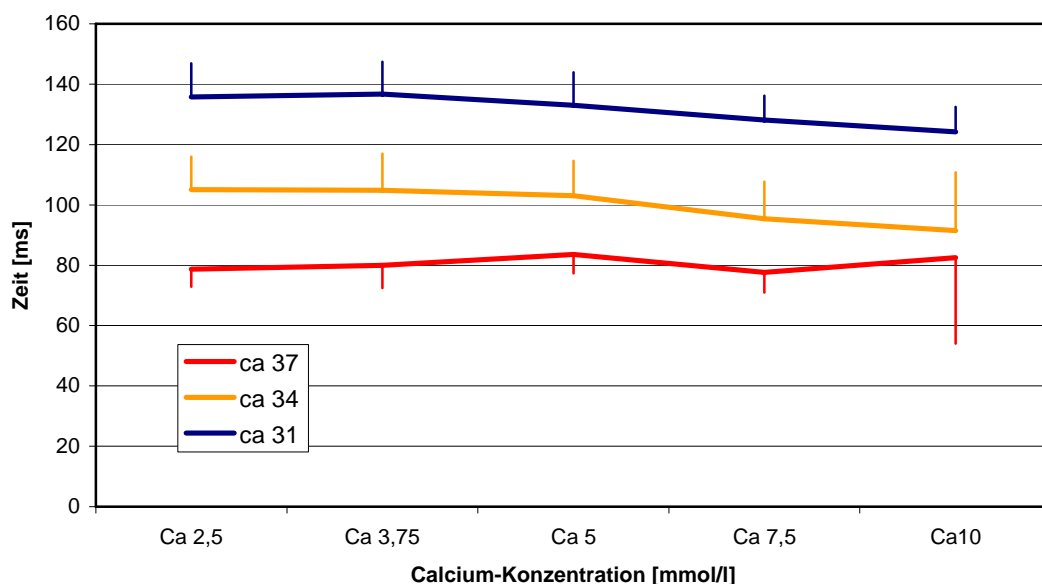


Abbildung 23 Zeit bis zur maximalen Kraftentwicklung (TPT)

III.3.3 Kraftentwicklung an ventrikulären Kaninchen-Trabekeln

Auch beim ventrikulären Gewebe zeigt sich der starke Einfluß der Temperatur auf den positiv inotropen Effekt von Calcium. So steigt die Kontraktionskraft der Kontrollgruppe bei 37° C unter supramaximalen Calciumdosen von 10 mmol/l auf 203,2 ($\pm 47,8$) % im Vergleich zur baseline bei 2,5 mmol/l Calcium, unter gleicher Calciumkonzentration erreicht die Versuchsgruppe bei 34° C lediglich 134,1 ($\pm 27,5$) %, die Gruppe bei 31° C sogar nur 108,9 ($\pm 21,5$) % ($p < 0,01$ bzw. $< 0,001$ für 34° C bzw 31° C, jew. im Vergleich zur Kontrolle bei 37° C)

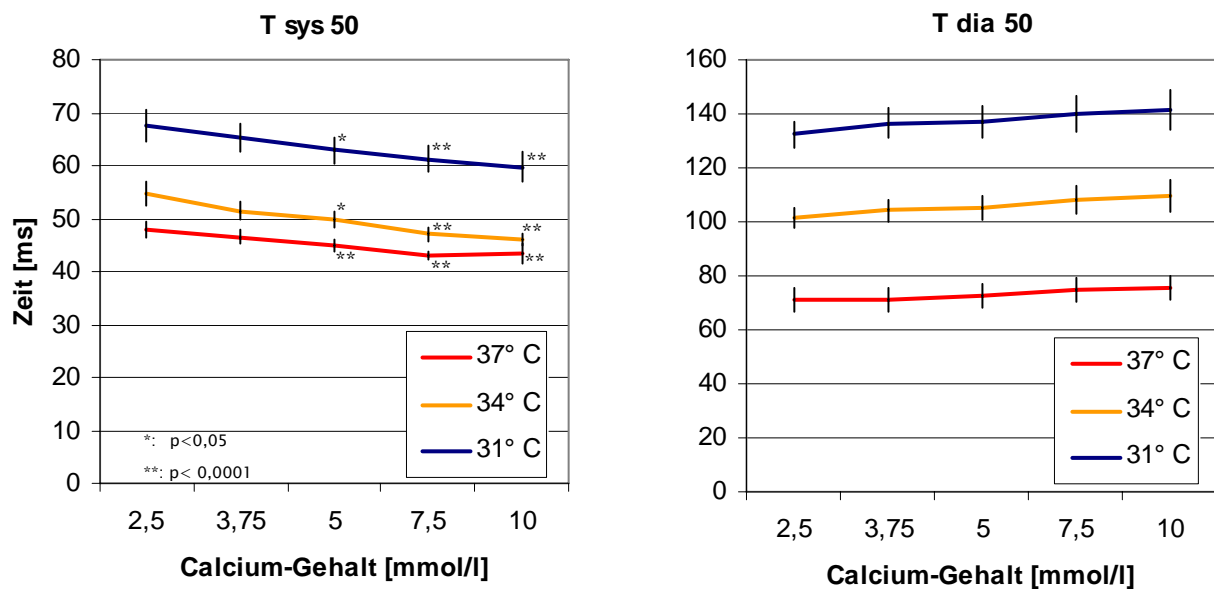


Abbildung 24 Wirkung unterschiedlicher Calciumkonzentrationen auf die Kontraktionszeiten

Wie beim atrialen Gewebe, zeigt sich auch in der ventrikulären Versuchsgruppe eine Beschleunigung der Kontraktion unter Calcium, während der Vorgang der Relaxation hier verlangsamt wird. Dieser Effekt ist, wie aus Tabelle 3 ersichtlich temperaturunabhängig nachweisbar und statistisch signifikant.

T_{sys} 50 %	2.5 mM Ca⁺⁺	3.75 mM Ca⁺⁺	5 mM Ca⁺⁺	7.5 mM Ca⁺⁺	10 mM Ca⁺⁺
37°C	47.9 ± 4.2	46.5 ± 3.9	45 ± 3.4 *	43 ± 2.3 **	43.3 ± 5.1**
34°C	54.9 ± 6.4	51.5 ± 5.1	49.9 ± 4.1*	47 ± 3.5**	46.1 ± 3.3**
31°C	67.4 ± 8.1	65.1 ± 7.1	62.9 ± 6.4**	61.3 ± 6.3 **	59.7 ± 7.3 **
T_{dia}50%	2.5 mM Ca⁺⁺	3.75 mM Ca⁺⁺	5 mM Ca⁺⁺	7.5 mM Ca⁺⁺	10 mM Ca⁺⁺
37°C	71.3 ± 13	71.3 ± 13.2	72.8 ± 12.6	75 ± 12.6	75.4 ± 11.7
34°C	101.5 ± 11	104.1 ± 11.9	105.3 ± 12.7	108.1 ± 14.9	109.6 ± 16.6
31°C	132.3 ± 13.1	136.4 ± 14.9	137.1 ± 16	140.1 ± 17.6	141.1 ± 19.6

*p<0,05; **p<0,001, verglichen mit 2,5 mM

**Tabelle 3 Kontraktions- und Relaxationszeiten für ventrikuläres Kaninchenmyokard
(jew. in [ms])**

III.4 Isoproterenol und Milrinon

Nachdem mit Calcium sozusagen die Endstrecke der Erregungs–Kraft–Übertragung näher untersucht wurde, beschäftigt sich der letzte Versuchsblock mit der membranständigen Erregungsleitung. Zum einen wird Isoproterenol als Betamimetikum untersucht, zum anderen erfolgt mit Milrinon als Phosphodiesteraseinhibitor die Untersuchung der Vorgänge jenseits der Zellmembran, unter Auslassung der membranständigen Rezeptoren und direktem Eingriff in den cAMP–Spiegel über die beschriebene Abbauehemmung.

III.4.1 Einfluß auf die Kraftentwicklung

Es zeigte sich eine sehr variable Reaktion der Einzelmuskeln auf unterschiedliche Dosen des gleichen Medikamentes. Dies betrifft sowohl die Stärke der Reaktion, gemessen am relativen Kraftzuwachs, als auch die Dosis, bei der die maximale Reaktion erfolgt. Da die Pharmaka auftitriert wurden, ergab sich somit ein sehr heterogenes Bild mit breiter Streuung, das eine statistische Validierung der gefundenen Ergebnisse unmöglich macht.

So erfolgt bei 37° C bei einigen Muskeln selbst auf stark erhöhte Dosen von Isoproterenol nahezu keine Reaktion, bzw. es folgt auf kurzzeitige Kraftsteigerungen um ca. 10 % nach anfänglichen Isoproterenoldosen von 10^{-10} mmol/l bereits wieder ein Kraftabfall, der letzten Endes unter dem Ausgangswert liegt. Der Mittelwert des Kraftzuwachses liegt für eine supramaximale Isoproterenoldosis von 10^{-6} mmol/l bei 138,68 ($\pm 20,47$) % vom Ausgangswert, einzelne Muskeln zeigen aber durchaus höhere Kraftsteigerungen bis zur Verdopplung der Kontraktionskraft und darüber hinaus.

Die positiv inotrope Wirkung zeigt sich bei einzelnen Muskeln bereits bei der Eingangsdosis von 10^{-11} mmol/l Isoproterenol, im Schnitt erfolgt der größte Kraftzuwachs jedoch bei einer Dosis von 10^{-9} bis 10^{-8} mmol/l.

Unter Hypothermie zeigt sich ein ebenfalls inhomogenes Bild. Einzelne Muskeln reagieren bereits auf niedrige Dosen mit überschießender Kraftentwicklung, die durch weitere Dosen nicht mehr gesteigert werden kann. Vielmehr vermag der Muskel die kurzfristig enorm gesteigerte Leistung nicht über die volle Versuchsdauer zu halten, die Kraft läßt nach anfänglichem Plateau wieder nach und fällt bis nahezu auf den Ausgangswert zurück. Die Mehrzahl der Muskeln zeigt jedoch bei 34°C keine oder kaum eine Reaktion auf die Zugabe von Isoproterenol, unabhängig von der Dosis verbleiben die Muskeln in der Kraft auf dem Niveau der baseline.

Konzentration Isoproterenol	baseline (0 mmol/l)	$1 \cdot 10^{-11}$ mmol/l	$1 \cdot 10^{-10}$ mmol/l	$1 \cdot 10^{-9}$ mmol/l	$1 \cdot 10^{-8}$ mmol/l	$1 \cdot 10^{-7}$ mmol/l	$1 \cdot 10^{-6}$ mmol/l
Temp: 37°C							
Mittelwert	100,00	103,45	109,57	120,83	131,77	132,77	138,68
SEM	0,00	3,38	3,44	9,89	16,82	19,71	20,47
Temp: 34°C							
Mittelwert	100,00	100,28	126,82	124,08	134,35	150,46	114,22
SEM	0,00	28,25	21,77	23,28	39,34	9,55	2,45
Temp: 31°C							
Mittelwert	100,00	101,24	98,81	97,00	128,61	155,12	203,57
SEM	0,00	1,95	4,35	7,09	21,56	32,79	41,81

Tabelle 4 Kraftentwicklung unter Isoproterenol (in % zum Ausgangswert)

Unter Milrinon zeigt sich ein ähnlich inhomogenes Bild. Während in einer ersten Versuchsreihe, die gleichzeitig auch der Dosisfindung an diesem bis dato nicht in vergleichbarem Aufbau verwandten Präparat diente, stark positiv inotrope Reaktionen bereits bei niedrigen Dosen von 10^{-8} mmol/l auftraten, was zu einer weiteren Verdünnung und ein Absenken der Startkonzentration auf 10^{-9} mmol/l Anlaß gab, lassen sich diese Werte, die in Einzelfällen mit Kraftsteigerungen bis zu 250 % vom Ausgangswert einhergingen, nicht reproduzieren. Vielmehr bleibt in einem Groß-

teil der untersuchten Muskeln eine Reaktion auf das verwandte Milrinon völlig aus, lediglich in der Versuchsgruppe bei 31° C findet sich verstärkt ein Ansprechen auf Milrinon, ohne daß man daraus zwangsläufig eine temperaturspezifische Reaktion ableiten könnte.

Konzentration Milrinon	baseline (0 mmol/l)	1·10 ⁻⁹ mmol/l	1·10 ⁻⁸ mmol/l	1·10 ⁻⁷ mmol/l	1·10 ⁻⁶ mmol/l	1·10 ⁻⁵ mmol/l	1·10 ⁻⁴ mmol/l
------------------------	---------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------

Temp: 37° C

Mittelwert	100,00	98,06	95,54	94,29	99,83	101,53	102,32
SEM	0,00	1,21	0,94	1,28	3,28	5,18	9,49

Temp: 34° C

Mittelwert	100,00	97,76	90,96	106,73	105,51	108,29	113,16
SEM	0,00	2,64	4,97	19,65	25,73	20,01	19,31

Temp: 31° C

Mittelwert	100,00	103,48	109,44	106,88	113,36	128,53	146,63
SEM	0,00	7,91	9,03	14,82	18,08	31,88	31,37

Tabelle 5 Kraftentwicklung unter Milrinon

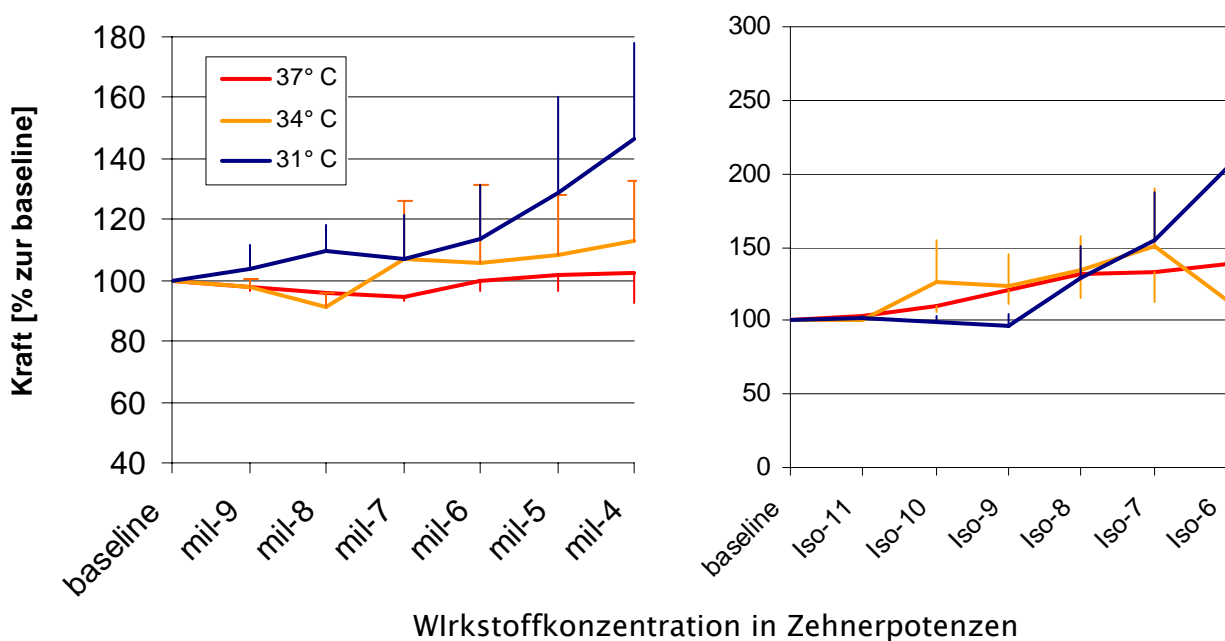


Abbildung 25 Kraftentwicklung unter Milrinon (l) und Isoproterenol bei Normothermie und milder Hypothermie

III.4.2 Einfluß auf die Kontraktionszeiten

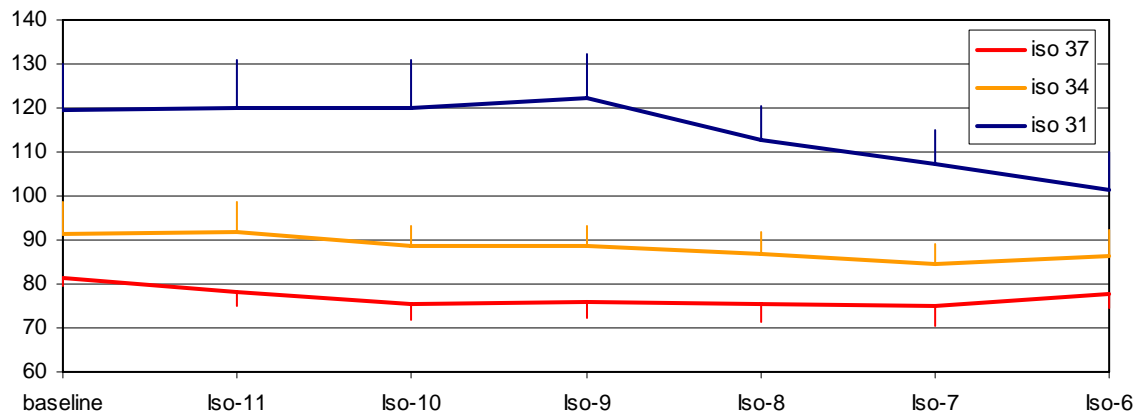


Abbildung 26 Zeit bis zur maximalen Kraftentwicklung unter Isoproterenol

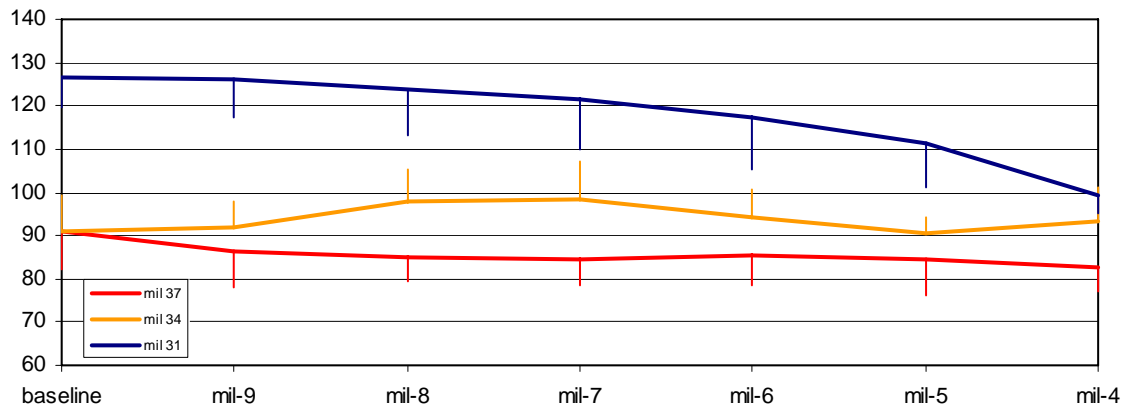


Abbildung 27 Zeit bis zur maximalen Kraftentwicklung unter Milrinon

Der Einfluß der beiden Pharmaka auf den zeitlichen Ablauf der Einzelkontraktion wird, wie dies auch schon beim Calcium der Fall war, von den temperaturbedingten Einflüssen um ein Vielfaches übertroffen. So findet man auch hier im Vergleich der einzelnen Temperaturen miteinander die bereits angemerkte Verlangsamung der gesamten Einzelzuckung unter Hypothermie.

Allein bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Zeiten scheint sowohl unter Isoproterenol als auch unter Milrinon eine Verkürzung sämtlicher Zeiten unter höheren Dosen der Medikamente aufzutreten, diese erreicht jedoch in keinem der Fälle statistische Signifikanz.

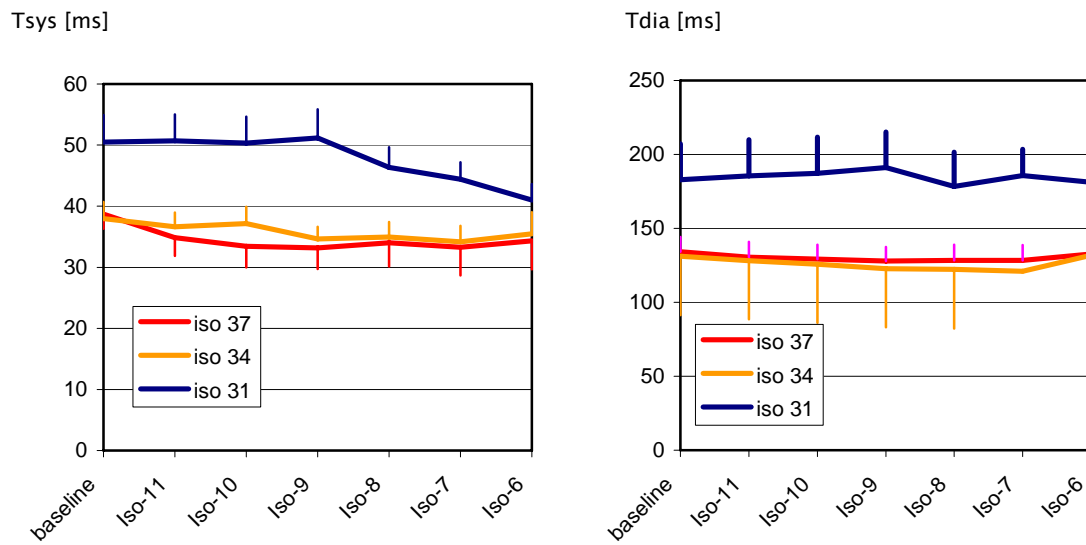


Abbildung 28 systolische und diastolische Halbwertszeit unter Isoproterenol

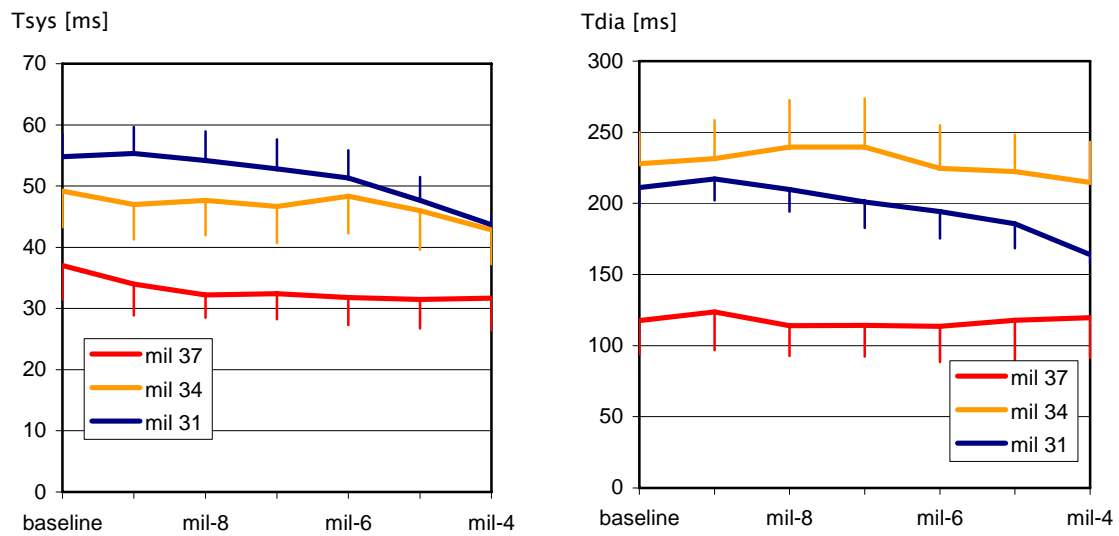


Abbildung 29 systolische und diastolische Halbwertszeit unter Milrinon

IV Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich zu folgenden Stichpunkten zusammenfassen:

- ✚ Hypothermie beeinflusst atriales Myokard negativ inotrop. An ventrikulärem Kaninchen-Myokard konnte dem gegenüber ein stark positiv inotroper Effekt unter moderater Hypothermie nachgewiesen werden.
- ✚ Hypothermie bewirkt eine Verlangsamung der gesamten Einzelzuckung, die gleichermaßen die Kontraktion und die Relaxation betrifft und sowohl bei ventrikulärem als auch bei atrialem Gewebe auftritt.
- ✚ Hypothermie hemmt die positiv inotrope Wirkung von Calcium an ventrikulärem Gewebe, hebt sie an atrialem Gewebe sogar nahezu auf.

IV.1 Methodendiskussion

Experimentelle Untersuchungen am Herzen lassen sich in mehrere Gruppen unterteilen, sowohl ausgehend von der Art des genutzten Gewebes wie auch von den äußeren Rahmenbedingungen des Versuches. Die von uns gewählte in vitro-Versuchstechnik an exzidierten Muskeltrabekeln birgt einige Vorteile: Durch die verhältnismäßig kleinen Durchmesser der genutzten Gewebeprobe können die Muskeln erfolgreich über einen längeren Zeitraum per diffusionem ernährt und oxygeniert werden. Gleichzeitig dient die überwiegende Integrität der verwandten Zellen einer stabilen, physiologischen Funktion über der Zellmembran mit zum in-vivo-Zustand vergleichbaren Transportvorgängen und ionalen Flüssen, wie dies bei sog. skinned fibre-Ansätzen oft in Zweifel gezogen wurde (60). Als Nachteil hat sich sicherlich die hohe Arrhythmieanfälligkeit atrialen Gewebes gezeigt, auch führten die durch die Präparationstechnik bedingten geringgradig unterschiedlichen Durchmesser der Einzelpräparate unter Umständen zu Unterschieden im Anfluten der Pharmaka in der Zelle sowie zu Zelluntergängen im Inneren des Zellverbandes aufgrund unzureichender Diffusion. Hierfür gaben sich allerdings in den Vorversuchen keine signifikanten Hinweise, von einer geringen, nicht signifikanten Abschwächung der Kraft über die Versuchsdauer einmal abgesehen.

IV.1.1 Methodenkritik

Bei Betrachtung des gewählten Studiendesigns und Versuchsaufbaus entstehen einige Fragen, die hier methodisch diskutiert werden sollen. Zum einen wurden die ventrikulären Vergleiche an Kaninchenmyokard durchgeführt, nicht an humanen Proben. Ventrikuläres humanes Gewebe kann ausschließlich von explantierten, versagenden Herzen entnommen werden, ein Gewebe, daß aufgrund massiver Veränderungen seiner kontraktilen Eigenschaften für unsere Versuche nicht geeignet gewesen wäre. Natürlich entfällt so die Möglichkeit eines direkten Vergleichs zwi-

schen zwei Versuchsgruppen, insbesondere durch die bereits erwähnten spezies-spezifischen Eigenschaften der kontraktilen Elemente. Aufgrund der unterschiedlichen Begleiterkrankungen und Medikationen des von uns verwandten Patientenkollektivs (s. Anhang) ergeben sich schwer vorhersehbare Veränderungen in den inotropen Regelkreisen, wie dies beispielsweise für betablockierende Pharmaka der Fall ist, die fast sämtliche unserer Patienten einnahmen. Wie weit dies auch intrazelluläre Veränderungen im Speicher- und Transportverhalten der atrialen Zelle hervorruft, ist nicht bekannt. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die bereits angesprochene Temperaturempfindlichkeit des verwandten Puffermediums. Der HEPES Puffer wird unter Hypothermie zunehmend alkalisch. Dies hätte im Rahmen der Versuche zu einer Alkalose-bedingten Inotropieänderung führen können. Eine Alkalose führt jedoch zu einer positiv inotropen Kraftverschiebung (48). Hieraus folgt, daß die gemessenen Werte im Vergleich zu den tatsächlich vorliegenden eher überschätzt würden. Eine diesbezügliche Korrektur hätte somit keine Auswirkung auf die festgestellte negative Inotropie, vielmehr wäre diese durch die Korrektur noch verstärkt worden.

IV.2 Einfluß von Hypothermie auf die Kontraktion

IV.2.1 Speziesabhängigkeit der Ergebnisse

Wie bereits eingangs bemerkt, war bis dato in nahezu allen Versuchen, bei denen überwiegend ventrikuläre aber auch atriale Herzmuskelfasern unterschiedlicher Spezies mäßiger Hypothermie ausgesetzt wurden, ein positiv inotroper Effekt beschrieben worden. In der hier vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, daß dieser Effekt bei humanem atrialem Myokard nicht auftritt.

Bislang waren Versuche überwiegend mit ventrikulärem Gewebe der Spezies Ratte (84, 125), Hund, Kaninchen (74, 79, 84), Katze und Frosch durchgeführt worden, atriales Gewebe von Meerschweinchen wurde von Kaufmann und Fleckenstein untersucht (68). Untersuchungen zu Beginn der 90er Jahre von Harrison und Bers (61) bzw. von Bassani et al (10) zeigten jedoch, daß die Effekte von der verwendeten Spezies abhängig sind und daß ein Übertragen der jeweiligen Ergebnisse vom Tier auf den Menschen aufgrund unterschiedlicher quantitativer Gewichtung einzelner am Kontraktionsablauf beteiligter Transportmechanismen nicht vorausgesetzt werden könne. Weitere speziesvergleichende Untersuchungen wie die von Aasum und Larsen (1) oder Fabiato (42) stützen diese Aussage. Sham et al. (117) untersuchten speziell den Na-Ca-Antiport verschiedener Säugetiere und verglichen die gemessenen Aktivitäten mit den beim Menschen ermittelten Werten. Auch sie kamen zu dem Schluß, daß wesentliche Unterschiede in Bezug auf Dichte, Verteilung und Aktivität des Transporters vorliegen.

Insgesamt bleibt also festzustellen, daß ein speziesübergreifender Transfer von Ergebnissen nicht möglich ist.

IV.2.2 Hypothermie und Kontraktions-/Relaxationszeiten

Die Effekte moderater Hypothermie an humanem ventrikulärem Gewebe untersuchten Weisser et al. (128). Dabei stellten sie bereits bei geringer Hypothermie von ca. 2° C einen positiv inotropen Effekt fest, der mit 90 % Kraftzuwachs in etwa dem einer im mittleren Dosisbereich angesetzten Katecholamingabe entspräche. Darüber hinaus fanden Weißer et al. eine Verlangsamung im Kontraktionsablauf, die time to peak tension steigt von ursprünglich 141,4 (\pm 7,6) ms bei 37° C auf 201,0 (\pm 12,9) ms bei 31° C, ein Zuwachs von 42 % . Die Relaxation findet ebenfalls verlangsamt statt, hier zeigt sich ein Zuwachs von 63 %. Die von uns für das atriale Gewebe ermittelten Vergleichswerte liegen mit 60 % resp. 43 % in ähnlicher Größenordnung.

Hypothermie führt gleichermaßen zu einer Verlangsamung der Kontraktion wie der Relaxation. Dieser Effekt kann jedoch je nach Spezies unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Bedenkt man die durch Abkühlung eintretende Verlangsamung von Transportmechanismen und Reaktionsschritten, so ist dieser Effekt zu erwarten. Einige zu diesem Thema durchgeführte Studien (17, 36) nutzen den Q₁₀-Faktor, um die Temperaturabhängigkeit einzelner Transportvorgänge zu quantifizieren. Q₁₀ ist hierbei definiert als die Erhöhung der Transportrate bei einer Temperaturerhöhung von 10° C. (Ein Q₁₀ von 2 würde also einer Verdopplung der pro Zeiteinheit transportierten Moleküle bei einer Temperaturerhöhung um 10° C bedeuten.) Puglisi et al (109), die in Ihren Versuchen vor allem die Relaxation untersuchten, verwendeten statt dessen einen Quotienten, der die Relaxationszeiten bei 10°C Differenz vergleicht, unterscheiden ihn aber explizit vom erwähnten Q₁₀, um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß mehrere Prozesse hier in Ihrer Gesamtheit ein Resultat ergeben. Puglisi stellt außerdem fest, daß ventrikuläres Gewebe von Katzen signifikant negativ inotrop auf niedrigere Temperaturen reagiert, er vermutet

ein Überwiegen der Calcium eliminierenden Transportvorgänge gegenüber den Calcium speichernden bzw. zelleinwärts gerichteten Transportvorgängen.

IV.3 Einfluß von Hypothermie auf den Calcium-Stoffwechsel

Die Schlüsselrolle von Calcium für sowohl Steuerung als auch Ablauf von Kontraktion und Relaxation legt die Vermutung nahe, daß auch die von uns beobachteten Effekte eng mit den ionalen Strömen verknüpft sind, also direkt oder indirekt vom intrazellulären Calciumspiegel abhängen. Unsere Versuche, die die Wirkung einer extrazellulären Calciumgabe unter Hypothermie beobachteten, zeigen eine deutliche Wirkungsminderung bis hin zum totalen Wirkungsverlust sowohl in der humanen atrialen als auch in der ventrikulären Versuchsgruppe vom Kaninchen. Diesen Effekt spiegeln auch die Ergebnisse von Cavallo et al. (32) wieder, der die Wirksamkeit von Calcium-Bolusgaben zur kardialen Unterstützung nach kardioplegischem, hypothermen Herzstillstand untersucht. Er weist einen ebenfalls nur minimalen Benefit einer solchen Behandlung zur Inotropieverstärkung an ventrikulären Trabekeln von Schweineherzen nach.

Bei der Suche nach der subzellulären Ursache für die supprimierte Calciumwirkung könnte man auch den Ursachen der hypothermen Inotropie-Effekte näherkommen, und tatsächlich kristallisieren sich in der Literatur zwei Theorien heraus, die unterschiedliche Ansatzpunkte aufzeigen: Zum einen beschäftigen sich Harrision und Bers (60) mit der Calciumsensitivität der Myofilamente, zum anderen wird mit Hilfe des bereits erwähnten Q10-Quotienten versucht, Unterschiede in einzelnen Transportvorgängen aufzuzeigen. Dies könnte, je nach speziesbedingter Verteilung der Transporter, zu einem Überwiegen des Ein- oder Ausstroms unter Hypothermie und somit zur entscheidenden Verschiebung im intrazellulären Calciumspiegel führen. Im folgenden wird auf diese unterschiedlichen Erklärungsversuche näher eingegangen.

IV.3.1 Transportmechanismen und Ihre Temperaturabhängigkeit

Es bestehen zwar diverse physiologische Mechanismen zur Anpassung der Herzleistung an die äußeren Anforderungen, auf subzellulärer Ebene stehen aber nur wenige Möglichkeiten zur Anpassung zur Verfügung: Änderungen der intrazellulären Calciumkonzentration, Beeinflussung der myofibrillären Calciumsensitivität oder eine Kombination aus beiden.

Die zahlreichen Transport- und Regulationsmechanismen, denen der ionale Calciumstrom unterworfen ist, interagieren je nach Spezies in unterschiedlichen Gewichtungen, auch können beispielsweise Erkrankungen (106) oder Medikamentenzufuhr (24) zu Veränderungen der subzellulären Rezeptordichte führen, wie dies beispielsweise von der Downregulation bei Betablockern bekannt ist.

Der Calciumeinstrom in die Zelle erfolgt über die L-type-Calciumkanäle, wobei ein Anteil zusätzlich über die Na-Ca-Antiports einströmen kann.(15) Die beim auswärts gerichteten Transport im Rahmen der Relaxation konkurrierenden Systeme sind die SR-Ca-ATPase (SERCA), der sakrolemmale Na-Ca-Antiport, die sarkolemmale Ca-ATPase und der mitochondriale Ca-Uniport (109). Bers findet starke Schwankungen in der prozentualen Verteilung dieser Systeme zwischen unterschiedlichen Spezies (14).

Um festzustellen, wie weit diese Gewichtung Einfluß auf die Auswirkungen unter Hypothermie nimmt, untersuchte Puglisi (109) die prozentuale Verteilung verschiedener Spezies zunächst bei 35° C und anschließend bei 25° C, wobei er die deutlich niedrigeren Geschwindigkeiten sämtlicher Transporter bei niedrigeren Temperaturen betonte, jedoch zugleich feststellte, daß die prozentuale Verteilung zwischen den Transportern nahezu unverändert bleibt.

Dies steht in Kontrast zu den für einzelne Transporter ermittelten Q10-Werten, die eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit der jeweiligen Mechanismen erwarten ließen. So ermittelten Eisner und Lederer (40) für den Na-Ca-Tauscher einen

Q10 von 1,35, ein Wert, der die relativ geringe Abhängigkeit des Prozesses von metabolischen Vorgängen widerspiegelt – im Vergleich hierzu ermittelte Puglisi einen Q10 von 2,5–2,6 für die SR-Pumpe. Allerdings bleibt festzuhalten, daß andere Quellen den Q10 des Na–Ca–Austauschers wesentlich höher angesetzt haben, so können Werte von 3,6 bis 4 gefunden werden (70), die aber auch Puglisi nicht bestätigen kann. Die Rolle dieses Austauschers für die temperaturbedingten Inotropieänderungen ist aufgrund der kontroversen Literaturwerte nur sehr schwer zu beurteilen.

Interessant ist im Rahmen dieser Ergebnisse jedoch auch die gezielte Ausschaltung der SERCA durch Shattock und Bers (118), die zu dem Ergebnis kommen, daß zwar die SERCA durchaus an den inotropen Veränderungen im Rahmen hypothermer Versuche beteiligt sein kann, daß diese Alterationen der Kraft und der zeitlichen Abläufe der Kontraktion aber auch unter Unterbindung der Transportvorgänge zum sarkoplasmatischen Retikulum stattfindet.

Damit wird ein wichtiger Teil der kontraktiven Kaskade angesprochen: Der Speicherprozeß im SR fungiert als Gegenspieler zur Elimination der Ca-Ionen aus den Zellen. Obwohl natürlich auch dieser Transportvorgang durch die niedrigen Temperaturen gehemmt wird, ermitteln Shattock und Bers mit Hilfe von Rapid Cooling Contractures, die eine quantitative Bestimmung des Calcium-Gehaltes im SR einer Zelle zulassen, eine Erhöhung desselben bei niedrigeren Temperaturen. Weisser et al. (128) bekräftigen jedoch in ihrer Arbeit an humanem ventrikulärem Gewebe die von Shattock und Bers getroffene Aussage, nach der das SR an der positiven ventrikulären Inotropie nicht beteiligt sei und zeigen ebenfalls, daß im Rahmen moderater Hypothermie keine Erhöhung des sarkoplasmatischen Calciumgehalts stattfindet. Vielmehr sehen sie die Ursache für den positiv inotropen Effekt von Hypothermie an ventrikulärem humanen Myokard in einer gesteigerten Calciumsensitivität der Myofilamente.

IV.3.2 Calciumsensitivität

Das Ziel der Calciumströme und somit der Übergangspunkt, an dem die Steuerung direkt auf die Effektororgane einwirkt, sind die Myofilamente, genauer die Bindung von Calcium an Troponin C. Blinks (21) unterteilt die möglichen Ansatzpunkte für inotrope Mechanismen in drei Bereiche, und klassifiziert sie als „upstream“, „central“ und „downstream“. Hierbei definiert der Begriff „upstream“ sämtliche Effekte, die eine Änderung des intrazellulären Calciumspiegels verursachen, also zunächst vor allem die im letzten Kapitel vorgestellten Transportmechanismen. Die mit „central“ bezeichneten Effekte beeinflussen direkt die Affinität von Troponin C für Calcium, Verschiebungen in der Antwortkurve der Myofilamente auf unterschiedliche Besetzungsgrade von Troponin C durch Calcium werden als „downstream“-Regulation beschrieben. In einer jüngeren Arbeit (20) bemerkt er jedoch, daß zur Zeit noch die Möglichkeiten fehlen, zwischen „central“- und „downstream“-Mechanismen zu unterscheiden, weswegen diese meist gemeinsam unter dem Begriff der myofibrillären Calcium-Antwort gefaßt werden.

Der Effekt von moderater Hypothermie auf die myofibrilläre Calcium-Antwort wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Dabei spielen vor allem die unterschiedlichen Temperaturbereiche eine große Rolle. So stellten Brandt und Hibberd in ihren Versuchen an ventrikulärem Katzen-Myokard fest, daß die Calciumsensitivität im Temperaturbereich von 29° C bis 25° C unverändert sei, erst bei weiterem abkühlen fanden sie eine abnehmende Sensitivität. (23) Miller und Smith kritisieren allerdings die verwendete Methode (90). Fabiato beschrieb in seinen Arbeiten an Hundemyokard eine Steigerung der Calcium-Empfindlichkeit bei Abkühlen von 22° C auf 12° C. (46) Harrison und Bers kommen in ihren Arbeiten an ventrikulären Kaninchentrabekeln zu dem Schluß, daß keine signifikante Veränderung in der myofilamentären Calciumsensitivität festzustellen sei, beschränken diese Feststellung jedoch auf milde Hypothermie bis 29° C. Weitere Abkühlung führe hingegen zu

einem progressivem Shift der Calcium-Sensitivität hin zu höheren Calciumkonzentrationen.

Insgesamt kommen Harrison und Bers zu dem Schluß, daß Hypothermie die myofibrilläre Calciumsensitivität herabsetzt, weisen aber darauf hin, daß diese Daten im Widerspruch zu einigen durch ihre Vorgänger postulierten Ergebnissen stehen.

Es bleibt festzustellen, daß die Calciumsensitivität unter Hypothermie je nach untersuchter Spezies und sogar je nach untersuchtem Gewebetyp bzw. dessen anatomischer Herkunft nicht nur quantitativ variiert sondern auch gegenteilige Effekte beobachtet werden.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche zur Calcium-Empfindlichkeit nutzen den oben beschriebenen „upstream“-Mechanismus, um Aussagen über die myofibrilläre Calciumantwort zu erhalten. Eine Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration führt zu einem erhöhten Uptake in die Zelle, somit zu einem erhöhten intrazellulären Calciumspiegel und vermehrter Verfügbarkeit von Calciumionen für die Bindung an Troponin C. Dies wiederum führt unter normothermen Konditionen, wie zu erwarten, zu einer signifikanten positiv inotropen Reaktion, sowohl beim ventrikulären Kaninchenmyokard als auch bei den humanen atrialen Trabekeln. Unter Hypothermie fällt dieser Effekt wesentlich schwächer aus, bei 31°C ist er nahezu nicht mehr nachweisbar. Dies spricht für die von Harrison und Bers postulierte reduzierte Calciumsensitivität. Wenn auch mit diesen Versuchen nur indirekt Aussagen über die myofilamentäre Calciumantwort gemacht werden können, so fällt doch auf, daß der nachgewiesene Effekt bei atrialem wie auch ventrikulärem Gewebe gleichermaßen auftritt. Dennoch reagieren diese beiden Gewebetypen in Ihrer Kraftentwicklung vollkommen unterschiedlich auf Temperaturerniedrigungen. Interpretiert man dies als eine gleichgerichtete Veränderung der myofibrillären Calciumantwort, so sollte der Grund für die andersgerichtete Inotropie im

„upstream“-Mechanismus zu suchen sein, es sollte also nach Unterschieden im zellulären Calciumhaushalt gefahndet werden. Es bleibt jedoch festzuhalten, daß eine definitive Aussage bezüglich der Calciumsensitivität noch nicht getroffen werden konnte.

IV.4 Vergleich ventrikulärer und atrialer Transportvorgänge

IV.4.1 Impulsausbreitung der atrialen Zelle

Bei der Betrachtung von Transportvorgängen in verschiedenen Zelltypen spielen selbstverständlich auch morphologische Kriterien eine Rolle, hier in diesem Zusammenhang vor allem die unterschiedliche Struktur der SR und daran gekoppelt die Art der Erregungsausbreitung aufgrund des fehlenden t-tubulären Systems. Daraus resultiert ein essentieller Unterschied in der Erregungsausbreitung der atrialen im Vergleich zur ventrikulären Zelle. So definieren Hüser et al. (66) in ihren Versuchen an atrialen Zellen von Katzen zwei funktionell unterschiedliche Lokalisationen, an denen Calcium aus dem SR ausgeschüttet werden kann. Zum einen gibt es in direkter Nachbarschaft zur äußeren Zellmembran Kompartimente des SR, die direkt durch den von extrazellulär herrührenden Calcium-Einstrom getriggert werden, die wahrscheinlich sog. peripheren Kuppelstellen entsprechen, zum anderen gibt es zentral gelegene Bereiche des SR, deren spherische Auftreibungen of als „corbuläres“ SR beschrieben werden. Hüser et al stellten ebenfalls fest, daß äußere Einflußnahmen, die zu einer Verminderung des intrazellulären Calciumspiegels führten, das zur vollständigen Zelldepolarisation notwendige Überspringen des ionalen Stroms auf eben diese corbulären Anteile des SR verhinderten. Dies könnte im Rahmen einer anhaltenden Blockade bzw. Verlangsamung der Transportvorgänge anders als bei der ventrikulären, durch t-Tubuli gestützten

Erregungsausbreitung, zu einer Verarmung der zentralen Speicherstätten für Calcium führen.

Die Folgerung, die sich aus diesen Beobachtungen ergibt, ist, daß im atrialen Erregungsleitungssystem zwei Arten von sarkoplasmatischen Calciumspeichern bestehen, die im Rahmen einer Depolarisation unterschiedlich angesprochen werden, und die weiter über voneinander getrennte Mechanismen zur Regulation ihres Speichergehaltes verfügen. Hieraus ergäbe sich die Möglichkeit, daß ein Effekt, der bei einer ventrikulären Zelle zu einer geringfügigen, durch andere Mechanismen kompensierten, Krafteinbusse führt, bei einer atrialen Zelle die Weiterleitung des Depolarisationsimpulses in zentrale Bereiche der Zelle effektiv verhindert.

IV.4.2 ionale Ströme atrialer Zellen und Ihre Besonderheiten

Das atriale Aktionspotential zeichnet sich durch eine insgesamt kürzere Dauer mit nahezu fehlender Plateauphase aus, was nach Amos et al. für eine dominierende repolarisierende Strömung spricht.⁽⁶⁾ Nachdem Bokník et al (22) eine erhöhte Präsenz der SERCA in atrialen Zellen aufzeigen konnten, fanden Maier et al (86), daß die Calciumtransienten atrialen Myokards im Gegensatz zu denen ventrikulärer Zellen deutlich verkürzt sind. In ihren Untersuchungen zum Calciumgehalt des sarkoplasmatischen Retikulum wiesen sie eine höhere Aufnahmekapazität als beim ventrikulären Gewebe nach und vermuteten, daß hier die Ursache für den beschleunigten Ablauf des atrialen Aktionspotentials zu suchen sei. Ausserdem fanden sich im Rahmen von post-Pause-Versuchen deutliche Unterschiede. Bei diesen Versuchen erfolgt nach kontinuierlicher Stimulation eine definierte Stimulationspause, nach der ein einzelner Kontraktionsvorgang ausgelöst wird. Hier zeigt sich beim ventrikulären Gewebe eine Kraftpotenzierung, beim atrialen Muskel hingegen eine verminderte Kraftentwicklung. Hierfür verantwortlich könnte die von Hüser et al (66) nachgewiesene Calcium-Leckage aus dem SR atrialer Zellen sein. Auch die

Stärke des Na-Ca-Stroms könnte indirekt regelnd auf den sarkoplasmatischen Calciumgehalt einwirken. Zwar finden sich keine direkten Vergleichsuntersuchungen zu humanem ventrikulärem Gewebe, allerdings untersuchte Bénardeau (11) humanes atriales Myokard zusammen mit ventrikulärem Gewebe anderer Spezies und stellte fest, daß die durch den Na-Ca-Austauscher verursachte ionale Strömung in humanen atrialen Zellen größer ist als die in ventrikulärem Gewebe von Ratten – diese zeigen in post-Pause-Versuchen eine Krafterhöhung – aber vergleichbar denen von Schwein und Hase – die im post-Pause-Versuch ebenfalls mit einer Kraftminderung reagierten (31, 117). Ihre Versuche wurden allerdings bei Raumtemperatur durchgeführt, so daß die vergleichende Aussagekraft zu unseren Versuchen nur relativ ist.

IV.5 Fazit

Die Ursache für positiv inotropes Verhalten ventrikulären Myokards unter Hypothermie wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die Studienlage ist widersprüchlich und weist mehrere Ansatzpunkte auf, ohne jedoch einen Nachweis für die ein oder andere Theorie bringen zu können. Eine sinnvoll erscheinende Theorie ist die der reduzierten myofilamentären Calciumsensitivität, diese wird gestützt durch die fehlende Reaktion auf eine iatrogene Calciumerhöhung unter Hypothermie. Viel wahrscheinlicher scheint mir jedoch, daß es sich bei der festgestellten Inotropieänderung nicht um eine durch einen Einzelprozeß hervorgerufene Änderung handelt, sondern daß das Zusammenspiel aller am Prozeß der Erregungsübertragung beteiligten Transportvorgänge in vivo ein sensibles Gleichgewicht bildet, das durch Änderung äußerer Parameter – sei es nun pH-Wert, ionale Zusammensetzung der Nährlösung oder eben auch Temperatur – aus der Ruhelage gerät und sich im Rahmen einer neuen Gleichgewichtsfindung einem anderen Kraftwert annähert.

Als gesichert gilt die zentrale Rolle des Calciums in diesen Regelvorgängen, ebenfalls sicher ist der hemmende Einfluß der gesenkten Umgebungstemperatur auf die Transportvorgänge der Zelle.

Im Falle von ventrikulärem Gewebe kann auch als gesichert angesehen werden, daß es im Verlauf der Hypothermie zu einem gesteigerten Ca-Gehalt des SR kommt.

Durch unsere Untersuchungen wurde nun das Verhalten atrialen Gewebes besonders hervorgehoben und liefert Anlaß zu erneuter Diskussion. Wie bereits dargelegt, handelt es sich um die einzige bisher durchgeführte Versuchsaufstellung, in der Herzmuskelgewebe negativ inotrop auf Hypothermie reagiert.

Als Gründe hierfür kommen vor allem zwei Ansatzpunkte in Betracht: Zum einen die Bedeutung der unterschiedlichen SR-Typen und ihr Verhalten unter Hypothermie, zum andern die kontrovers diskutierte und am humanen Atrium bis dato nicht untersuchte myofilamentäre Calciumsensitivität. Auch hier scheint es weder möglich noch nötig, sich auf eine Theorie festzulegen, vielmehr kommt beiden Prozessen eine Rolle zu. Erst die Summe der Einzelprozesse führt zu dem im Versuch beobachteten Ergebnis.

IV.6 Isoproterenol und Milrinon

Inotropika spielen in der Kardiologie eine wichtige Rolle, sowohl in der Langzeit- als auch in der Akuttherapie. Die Pharmaka mit Wirkung über den kardialen Beta-1-Rezeptor sind aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Der Modus, über den diese Medikamente ihre Wirkung an die Zelle vermitteln, wurde im Einleitungsteil erläutert. Ziel dieses Weges ist eine Erhöhung des zellulären Calciumspiegels. Da Hypothermie die Wirkung von Calcium an der atrialen Zielzelle herabzusetzen scheint, stellt sich die Frage, wie weit der Wirkmechanismus betastimulierender Inotropika durch Hypothermie ebenfalls beeinflusst wird.

Zu Beginn der achtziger Jahre durchgeführte Untersuchungen von Broadley und McNeill (27) bestätigten zunächst die bis dahin bereits festgestellte (25, 26, 124) Sensitivitätserhöhung für Katecholamine unter Hypothermie an isolierten Schweißvorhöfen. Nachdem in früheren Arbeiten bereits festgestellt wurde, daß ein Teil dieser Wirkungsverstärkung auf die temperaturbedingte Hemmung des Metabolismus, also des Abbaus über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), zurückzuführen sei (26, 101), betonten sie, daß durch die Verwendung COMT-immuner Substanzen der Nachweis geführt sei, daß dies nicht der alleinige Grund für die Wirkungsverstärkung sein könnte. Vielmehr weisen sie eine direkte Verstärkung der Rezeptoraffinität für Agonisten unter Hypothermie nach.

Melnikov et al untersuchten ebenfalls die Wirkung von Katecholaminen unter Hypothermie und kamen zu dem erstaunlichen Resultat, daß der unter normothermen Bedingungen zu beobachtende positiv inotrope Effekt von Isoprenalin unter Hypothermie zunächst geringer wird, bei 28 ° C nahezu verschwindet, und, was noch überraschender ist, sich bei noch niedrigeren Temperaturen zu einem negativ inotropen Effekt umkehrt. Dieser negativ inotrope Effekt ist im gleichen Maße durch betablockierende Pharmaka – in diesem Fall Propanolol – hemmbar wie dies der positiv inotrope unter Normothermie ist. Melnikov spekuliert als mögliche Ursache über ein verändertes Verhalten des Na-Ca-Antiports aufgrund verlangsamter ausgleichender Ströme nach Depolarisation der Zelle und einen hiermit verbundenen Calciumverlust aus der Zelle.

In unseren Versuchen sollte mit Hilfe von Isoproterenol zunächst der von Melnikov beschriebene Effekt an humanem atrialen Gewebe untersucht werden, speziell natürlich unter dem Blickwinkel der festgestellten negativen Inotropieänderung unter Hypothermie. Weiter sollte mit dem Phosphodiesteraseinhibitor Milrinon ein Wirkstoff genutzt werden, der die gleiche Wirkungsendstrecke nutzt wie die Beta-mimetika, dies jedoch unter Umgehung der membranständigen Rezeptoreinheit.

Hierdurch wäre der oben beschriebene Einfluß, der durch Hypothermie auf die Rezeptoraffinität ausgeübt zu werden scheint, sozusagen außen vor geblieben.

Leider konnten die von uns hierzu durchgeführten Versuche zu keinem statistisch signifikanten Ergebnis kommen. Zwar deutete sich bei den mit Isoproterenol durchgeführten Versuchen ein Ergebnis an, daß dem von Melnikov ermittelten Daten zu entsprechen schien, einzelne Muskeln der Versuchsgruppe bei 31° C reagierten jedoch wesentlich stärker positiv inotrop als dies der Durchschnitt bei 37° C war. Da der Rest der Muskeln bei diesen Temperaturen nur schwach bis negativ inotrop auf Isoproterenol reagierte, ist anzunehmen, daß die interindividuellen Unterschiede in Langzeitmedikation und vorherrschender Pathologie den von uns untersuchten Effekten gegenüber überwiegen. Hierfür wäre eine Rezeptorumverteilung durch Langzeittherapie mit betablockierenden Medikamenten ein Beispiel, das in diesem Fall den durch Hypothermie hervorgerufenen Effekt so stark überlagern könnte, daß dieser nicht mehr explizit nachweisbar wäre.

V Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht das Verhalten humanen atrialen Myokards sowie ventrikulären Kaninchenmyokards unter milder Hypothermie in Bezug auf Kontraktionskraft, zeitliche Entwicklung der Kontraktion und die Reaktion auf Erhöhung des extrazellulären Calciums bzw. der Zuführung positiver Inotropika (Isoproterenol, Milrinon). Untersucht wurden Temperaturen zwischen 37°C und 31°C. Hierzu wurden Muskeltrabekel aus Vorhofgewebe von Patienten, die sich elektiven herzchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, und aus den rechten Ventrikeln von männlichen Kaninchen präpariert, in Nährlösung gebettet und mit Kraftaufnehmern verbunden. Die Stimulation erfolgte über die Badlösung mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Spannung, die ca. 20 % über der Reizschwelle des jew. Muskels lag. Anschließend wurden die Muskeln unterschiedlichen Temperaturen ausgesetzt und nach Erreichen eines steady-states wurden die Dosis-Wirkungs-Beziehungen der o.e. Pharmaka untersucht.

Im atrialen Gewebe führte die ausgeübte Hypothermie zu einem negativ inotropen Effekt (bei 31° C Abfall der Kraft auf 57,56 (\pm 11,37) % des Ausgangswertes bei 37°C), wogegen die Kontraktionskraft im ventrikulären Muskel zunahm (Anstieg auf 214,5 (\pm 62) % bei 31°C). In beiden Gewebetypen führte Hypothermie zu einer Verlängerung sowohl der Kontraktion als auch der Relaxation. Eine Erhöhung des extrazellulären Calciumgehaltes führte unter normothermen Bedingungen wie erwartet zu deutlichen Kraftzuwachsen, unter Hypothermie konnten bei beiden Gewebetypen nur noch zu minimalen positiv inotrope Effekte gefunden werden. Der gefundene negativ inotrope Effekt von Hypothermie auf humanes, atriales Gewebe widerspricht allen bis dato an atrialem Gewebe anderer Spezies durchgeführten Versuchen. Eine mögliche Ursache hierfür könnte das unterschiedliche Calcium-Handling der Zellen sein, am wahrscheinlichsten handelt es sich aber um ein multimodales System, daß durch den Einfluß mehrerer Faktoren gesteuert wird.

VI Tabellenanhang

VI.1 Vorversuche

Kraft [% zur baseline]

Muskelcode	baseline	nach 2h
hypo1_1409	100	86,06
steady1_1109b_1	100	100,67
steady1_1109b_2	100	88,95
Mittelwert	100	91,89
SEM		4,47

TPT [% zur base]

Muskelcode	baseline	nach 2h
hypo1_1409	100	106
steady1_1109b_1	100	97
steady1_1109b_2	100	95
Mittelwert	100	99,33
SEM		3,38

Tsys50 [% zur base]

Muskelcode	baseline	nach 2h
hypo1_1409	100	103
steady1_1109b_1	100	99
steady1_1109b_2	100	93
Mittelwert	100	98,33
SEM		2,91

Tdia50 [% zur base]

Muskelcode	baseline	nach 2h
hypo1_1409	100	104
steady1_1109b_1	100	98
steady1_1109b_2	100	95
Mittelwert	100	99
SEM		2,65

Statistik

gepaarter T-Test	Mittelwert d. Abw.	Standard- abweichung	mittlerer Fehler	95% Konfidenzintervall der Abweichungen		Signifikanz (p)
				Lower	Upper	
Kraft	8,1067	7,73695	4,46693	-11,1130	27,3263	,211
TPT	,6667	5,85947	3,38296	-13,8891	15,2224	,862
Tsys50	1,6667	5,03322	2,90593	-10,8366	14,1699	,624
Tdia50	1,0000	4,58258	2,64575	-10,3837	12,3837	,724

VI.2 Hypothermie-Versuchsreihe

VI.2.1 humanes atriales Gewebe

Kraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Temperatur	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	8,05	17,75	10,02	7,87	25,52	8,20	17,02	18,20	16,47	14,34	2,04
36°	7,81	18,20	9,73	7,61	25,02	7,42	16,36	17,71	17,09	14,11	2,07
35°	5,86	18,87	9,80	7,29	24,65	7,03	16,36	17,61	17,91	13,93	2,20
34°	3,88	18,20	8,70	6,08	22,69	6,49	16,16	18,40	18,14	13,19	2,29
33°	3,22	14,70	8,36	2,94	21,37	5,90	15,85	19,17	18,49	12,22	2,39
32°	2,95	11,99	6,90	3,78	18,18	5,90	15,77	19,10	17,91	11,39	2,20
31°	3,11	9,82	6,15	0,98	15,26	4,19	16,05	18,75	17,17	10,17	2,26
30°	0,93	10,42	5,94	1,05	11,97	3,03	15,93	17,93	16,32	9,28	2,25
31°	0,12	10,42	4,15	0,95	15,13	5,16	16,05	18,80	16,78	9,73	2,42
32°	0,04	9,40	4,00	1,13	16,18	5,01	16,05	18,78	17,09	10,96	2,44
33°		10,39		4,60	17,22	5,16	16,05	18,82	16,59	12,69	2,25
34°		10,79		4,73	17,47	5,40	15,50	18,60	15,58	12,58	2,15
35°		10,84		4,01	17,81	6,02	13,21	18,57	15,27	12,25	2,12
36°		10,92		6,99	17,10	6,57	10,42	18,43	14,80	12,17	1,78
37°		12,01		6,95	16,18	6,57	9,41	18,18	13,95	9,58	2,22

Kraft in % zur Baseline

Temperatur	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00
36°	97,03	102,52	97,18	96,63	98,05	90,58	96,12	97,29	103,77	97,69	1,27
35°	72,90	106,31	97,88	92,67	96,62	85,83	96,12	96,73	108,74	94,87	3,55
34°	48,27	102,52	86,86	77,27	88,91	79,13	94,95	101,09	110,14	87,68	6,12
33°	40,06	82,79	83,47	37,33	83,74	72,04	93,13	105,34	112,27	78,91	8,63
32°	36,70	67,53	68,93	48,02	71,24	72,04	92,66	104,92	108,74	74,53	8,04
31°	38,67	55,34	61,44	12,51	59,81	51,17	94,30	103,02	104,25	64,50	10,28
30°	11,57	58,69	59,32	13,32	46,92	36,99	93,60	98,52	99,08	57,56	11,37
31°	1,48	58,69	41,38	12,03	59,31	63,01	94,30	103,27	101,88	66,74	11,26
32°	0,49	52,95	39,97	14,39	63,41	61,17	94,30	103,16	103,77	66,64	11,30
33°		58,55		58,50	67,50	63,01	94,30	103,41	100,72	78,00	7,75
34°		60,79		60,05	68,46	65,92	91,07	102,18	94,59	77,58	6,70
35°		61,07		50,91	69,79	73,50	77,61	102,04	92,71	75,37	6,64
36°		61,50		88,77	67,03	80,10	61,20	101,23	89,86	78,53	5,92
37°		67,64		88,24	63,41	80,10	55,26	99,86	84,69	67,97	12,57

Zeiten in [ms]

TPT	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	93	90	75	94	70	99	91	113	126	94,56	5,74
36°	104	103	77	102	77	105	100	122	133	102,56	6,04
35°	109	115	83	115	82	112	104	136	130	109,56	6,10
34°	100	133	89	158	85	116	114	139	139	119,22	8,31
33°	108	150	95	89	92	123	131	142	147	119,67	8,13
32°	131	189	111	395	102	132	144	155	159	168,67	29,59
31°	187	249	110	95	111	140	141	170	175	153,11	16,00
30°	257	211	103	100	123	144	136	186	188	160,89	17,68
31°	270	310	94	88	113	139	124	164	169	163,44	25,84
32°		195	88	86	113	128	113	147	157	128,38	13,03
33°		166		294	110	116	107	137	139	152,71	24,80
34°		142		350	106	107	100	122	135	151,71	33,57
35°		123		185	99	100	99	112	126	120,57	11,56
36°		115		91	88	92	86	104	117	99,00	4,90
37°		105		85	85	85	105	101	121	98,14	5,22

Tsys50	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	30	39	17	35	28	54	43	54	60	40,00	4,71
36°	33	43	18	37	31	56	47	57	61	42,56	4,73
35°	34	45	19	38	33	58	47	61	58	43,67	4,67
34°	33	47	21	38	35	58	48	59	58	44,11	4,42
33°	36	49	22	35	37	58	48	56	58	44,33	4,17
32°	45	55	27	337	43	60	48	56	59	81,11	32,17
31°	62	64	30	37	47	59	45	57	58	51,00	3,96
30°	89	60	27	41	46	55	44	56	58	52,89	5,69
31°		241	21	33	48	61	44	56	58	56,89	25,67
32°		63	18	33	46	58	43	54	57	46,50	5,31
33°		56		236	45	55	42	53	56	77,57	26,49
34°		52		296	43	51	43	49	58	84,57	35,29
35°		50		58	40	47	45	46	56	48,86	2,39
36°		49		33	34	45	40	44	54	42,71	2,89
37°		44		31	33	40	49	44	57	42,57	3,40

Tdia50	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	152	153	165	154	132	125	136	148	165	147,78	4,69
36°	158	161	169	161	141	130	140	154	173	154,11	4,77
35°	166	175	171	171	142	137	145	170	180	161,89	5,33
34°	150	186	180	167	145	142	155	181	192	166,44	6,34
33°	159	190	188	144	148	144	169	198	206	171,78	8,11
32°	196	188	196	152	150	153	178	217	217	183,00	8,86
31°	236	182	206	153	149	162	194	238	237	195,22	12,11
30°	315	210	206	151	150	164	176	267	265	211,56	19,60
31°		180	198	143	149	158	171	234	228	170,11	16,52
32°		181	188	139	153	151	163	219	215	176,13	10,55
33°		183		153	155	145	157	207	201	171,57	9,50
34°		178		148	156	139	149	190	195	165,00	8,45
35°		171		146	155	134	141	175	185	158,14	7,25
36°		167		153	152	134	126	169	172	153,29	6,73
37°		162		149	148	129	139	159	162	149,71	4,72

Zeiten in [%] zur baseline

TPT	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
36°	111,83	114,44	102,67	108,51	110,00	106,06	109,89	107,96	105,56	108,55	1,18
35°	117,20	127,78	110,67	122,34	117,14	113,13	114,29	120,35	103,17	116,23	2,37
34°	107,53	147,78	118,67	168,09	121,43	117,17	125,27	123,01	110,32	126,58	6,45
33°	116,13	166,67	126,67	94,68	131,43	124,24	143,96	125,66	116,67	127,34	6,62
32°	140,86	210,00	148,00	420,21	145,71	133,33	158,24	137,17	126,19	179,97	31,12
31°		276,67	146,67	101,06	158,57	141,41	154,95	150,44	138,89	158,58	18,01
30°		234,44	137,33	106,38	175,71	145,45	149,45	164,60	149,21	157,82	13,09
31°		344,44	125,33	93,62	161,43	140,40	136,26	145,13	134,13	160,09	27,21
32°		216,67	117,33	91,49	161,43	129,29	124,18	130,09	124,60	136,88	13,25
33°		184,44		312,77	157,14	117,17	117,58	121,24	110,32	160,09	27,41
34°		157,78		372,34	151,43	108,08	109,89	107,96	107,14	159,23	36,47
35°		136,67		196,81	141,43	101,01	108,79	99,12	100,00	126,26	13,53
36°		127,78		96,81	125,71	92,93	94,51	92,04	92,86	103,23	6,10
37°		116,67		90,43	121,43	85,86	115,38	89,38	96,03	102,17	5,69

Tsys50	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
36°	110,00	110,26	105,88	105,71	110,71	103,70	109,30	105,56	101,67	106,98	1,07
35°	113,33	115,38	111,76	108,57	117,86	107,41	109,30	112,96	96,67	110,36	2,04
34°	110,00	120,51	123,53	108,57	125,00	107,41	111,63	109,26	96,67	112,51	3,01
33°	120,00	125,64	129,41	100,00	132,14	107,41	111,63	103,70	96,67	114,07	4,39
32°	150,00	141,03	158,82	962,86	153,57	111,11	111,63	103,70	98,33	221,23	93,02
31°		164,10	176,47	105,71	167,86	109,26	104,65	105,56	96,67	128,78	12,04
30°		153,85	158,82	117,14	164,29	101,85	102,33	103,70	96,67	124,83	10,25
31°		617,95	123,53	94,29	171,43	112,96	102,33	103,70	96,67	177,86	63,48
32°		161,54	105,88	94,29	164,29	107,41	100,00	100,00	95,00	116,05	10,36
33°		143,59		674,29	160,71	101,85	97,67	98,15	93,33	195,66	80,39
34°		133,33		845,71	153,57	94,44	100,00	90,74	96,67	216,35	105,27
35°		128,21		165,71	142,86	87,04	104,65	85,19	93,33	115,28	11,72
36°		125,64		94,29	121,43	83,33	93,02	81,48	90,00	98,46	6,73
37°		112,82		88,57	117,86	74,07	113,95	81,48	95,00	97,68	6,57

Tdia50	hypo 1_1209	hypo 2_1209	hypo 3_1209	hypo 1_1309	hypo 1_2009	hypo 1_0110	hypo 1_2609	hypo 1_0910	hypo 3_0910	MW	SEM
baseline	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
36°	103,95	105,23	102,42	104,55	106,82	104,00	102,94	104,05	104,85	104,31	0,43
35°	109,21	114,38	103,64	111,04	107,58	109,60	106,62	114,86	109,09	109,56	1,19
34°	98,68	121,57	109,09	108,44	109,85	113,60	113,97	122,30	116,36	112,65	2,42
33°	104,61	124,18	113,94	93,51	112,12	115,20	124,26	133,78	124,85	116,27	4,06
32°	128,95	122,88	118,79	98,70	113,64	122,40	130,88	146,62	131,52	123,82	4,44
31°	155,26	118,95	124,85	99,35	112,88	129,60	142,65	160,81	143,64	132,00	6,75
30°	207,24	137,25	124,85	98,05	113,64	131,20	129,41	180,41	160,61	142,52	11,43
31°	46,05	117,65	120,00	92,86	112,88	126,40	125,74	158,11	138,18	115,32	10,49
32°		118,30	113,94	90,26	115,91	120,80	119,85	147,97	130,30	106,37	14,22
33°		119,61		99,35	117,42	116,00	115,44	139,86	121,82	118,50	4,50
34°		116,34		96,10	118,18	111,20	109,56	128,38	118,18	113,99	3,76
35°		111,76		94,81	117,42	107,20	103,68	118,24	112,12	109,32	3,11
36°		109,15		99,35	115,15	107,20	92,65	114,19	104,24	105,99	3,04
37°		162		149	148	129	139	159	162	103,68	2,02

Statistik

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kraft	Between Groups	15632,752	7	2233,250	4,662	,000
	Within Groups	30661,318	64	479,083		
	Total	46294,070	71			
TPT	Between Groups	50547,944	7	7221,135	3,807	,002
	Within Groups	121408,000	64	1897,000		
	Total	171955,944	71			
Tsys50	Between Groups	11155,986	7	1593,712	1,194	,319
	Within Groups	85410,889	64	1334,545		
	Total	96566,875	71			
Tdia50	Between Groups	29103,056	7	4157,579	4,689	,000
	Within Groups	56746,889	64	886,670		
	Total	85849,944	71			

Multiple Comparisons – Dunnett t (2-sided)

Dependent Variable	(I) TEMP	(J) TEMP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Kraft	30	37	-42,4437	10,31809	,001	-70,1557	-14,7317
	31	37	-35,4993	10,31809	,006	-63,2113	-7,7873
	32	37	-25,4688	10,31809	,084	-53,1808	2,2432
	33	37	-21,0927	10,31809	,207	-48,8047	6,6193
	34	37	-12,3162	10,31809	,732	-40,0282	15,3958
	35	37	-5,1330	10,31809	,996	-32,8450	22,5790
	36	37	-2,3141	10,31809	1,000	-30,0261	25,3979
TPT	30	37	66,3333	20,53182	,012	11,1896	121,4771
	31	37	58,5556	20,53182	,033	3,4118	113,6993
	32	37	74,1111	20,53182	,004	18,9674	129,2548
	33	37	25,1111	20,53182	,712	-30,0326	80,2548
	34	37	24,6667	20,53182	,727	-30,4771	79,8104
	35	37	15,0000	20,53182	,965	-40,1437	70,1437
	36	37	8,0000	20,53182	,999	-47,1437	63,1437
Tsys50	30	37	12,8889	17,22108	,960	-33,3630	59,1407
	31	37	11,0000	17,22108	,983	-35,2518	57,2518
	32	37	41,1111	17,22108	,101	-5,1407	87,3630
	33	37	4,3333	17,22108	1,000	-41,9185	50,5852
	34	37	4,1111	17,22108	1,000	-42,1407	50,3630
	35	37	3,6667	17,22108	1,000	-42,5852	49,9185
	36	37	2,5556	17,22108	1,000	-43,6963	48,8074
Tdia50	30	37	63,7778	14,03702	,000	26,0776	101,4780
	31	37	47,4444	14,03702	,008	9,7443	85,1446
	32	37	35,2222	14,03702	,076	-2,4780	72,9224
	33	37	24,0000	14,03702	,374	-13,7002	61,7002
	34	37	18,6667	14,03702	,634	-19,0335	56,3669
	35	37	14,1111	14,03702	,853	-23,5891	51,8113
	36	37	6,3333	14,03702	,998	-31,3669	44,0335

* bei fettgedruckten P-Werten ist die Standardabweichung signifikant im gewählten Konfidenzintervall ($p=0,05$)
 Der Dunnett t-test behandelt eine Gruppe als Kontrolle (J) und vergleicht alle anderen Gruppen (I) mit ihr.

VI.2.2 ventrikuläres Kaninchenmyokard

Kraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Temp.	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	4,64	20,97	12,59	11,50	7,35	10,15	19,48	10,16	12,11	1,98
34°	5,63	27,28	18,33	13,28	12,00	13,91	33,74	13,93	17,26	3,20
31°	7,05	34,25	22,90	19,39	23,37	20,73	56,72	24,06	26,06	5,11
34°	4,55	23,33	15,45	13,67	11,26	15,18	42,86	17,79	18,01	4,02
37°	3,56	16,62	9,53	10,93	6,17	8,55	18,20	9,20	10,34	1,74

Kraft in % zur Baseline

Temp.	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00
34°	121,23	130,10	145,62	115,48	163,20	137,02	173,18	137,11	140,37	6,99
31°	151,92	163,32	181,86	168,58	318,01	204,28	291,15	236,84	214,49	21,91
34°	98,02	111,26	122,68	118,88	153,13	149,54	220,04	175,07	143,58	14,09
37°	76,75	79,24	75,72	95,07	83,89	84,22	93,42	90,59	84,86	2,65

Zeiten in [ms]

TPT	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	85	100	111	92	97	95	117	116	101,63	4,16
34°	119	127	144	113	125	113	142	147	128,75	4,91
31°	146	163	174	136	164	137	192	190	162,75	7,77
34°	100	125	139	109	120	111	161	154	127,38	7,78
37°	81	92	105	89	85	90	115	111	96,00	4,46

Tdia50	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	51	65	59	61	56	67	81	87	65,88	4,36
34°	66	86	80	77	69	86	93	109	83,25	4,86
31°	96	117	114	110	94	111	142	140	115,50	6,26
34°	57	84	81	78	74	81	99	107	82,63	5,38
37°	49	64	55	59	56	65	62	82	61,50	3,47

Zeiten in [%] zur baseline

TPT	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00
34°	140,00	127,00	129,73	122,83	128,87	118,95	121,37	126,72	126,93	2,29
31°	171,76	163,00	156,76	147,83	169,07	144,21	164,10	163,79	160,07	3,45
34°	117,65	125,00	125,23	118,48	123,71	116,84	137,61	132,76	124,66	2,61
37°	95,29	92,00	94,59	96,74	87,63	94,74	98,29	95,69	94,37	1,16

Tdia50	21101	51101	5a1101	5b1101	61101	71101	161101	16a1101	MW	SEM
base	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00
34°	129,41	132,31	135,59	126,23	123,21	128,36	114,81	125,29	126,90	2,22
31°	188,24	180,00	193,22	180,33	167,86	165,67	175,31	160,92	176,44	3,96
34°	111,76	129,23	137,29	127,87	132,14	120,90	122,22	122,99	125,55	2,77
37°	96,08	98,46	93,22	96,72	100,00	97,01	76,54	94,25	94,04	2,61

Statistik

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Kraft	Between Groups	53956,070	2	26978,035	19,113	,000
	Within Groups	29641,173	21	1411,484		
	Total	83597,244	23			
TPT	Between Groups	15008,083	2	7504,042	27,633	,000
	Within Groups	5702,875	21	271,565		
	Total	20710,958	23			
Tdia50	Between Groups	10145,583	2	5072,792	23,207	,000
	Within Groups	4590,375	21	218,589		
	Total	14735,958	23			

Multiple Comparisons – Dunnett t (2-sided)

Dependent Variable	(I) TEMP	(J) TEMP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Kraft	34	31	-74,1275	18,78486	,001	-118,6525	-29,6025
	37	31	-114,4950	18,78486	,000	-159,0200	-69,9700
TPT	34	31	-34,0000	8,23962	,001	-53,5300	-14,4700
	37	31	-61,1250	8,23962	,000	-80,6550	-41,5950
Tdia50	34	31	-32,2500	7,39238	,001	-49,7719	-14,7281
	37	31	-49,6250	7,39238	,000	-67,1469	-32,1031

* bei fettgedruckten P-Werten ist die Standardabweichung signifikant im gewählten Konfidenzintervall ($p=0,05$)
 Der Dunnett t-test behandelt eine Gruppe als Kontrolle (J) und vergleicht alle anderen Gruppen (I) mit ihr.

VI.3 Calcium Konzentrations-Wirkungs-Kurven

VI.3.1 humanes atriales Gewebe

Kraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca37_1910	13,26	16,22	15,28		
Ca37_2_1910	8,14	13,70	14,16	15,91	
Ca37_1_2709	3,57	5,29	7,23		
Ca37_1_2609	4,70	6,54	6,82	9,11	
Ca2_2509	2,99	4,31	7,09	7,54	
ca37_1_1001	6,64	8,00	9,79	17,76	22,43
ca37_1_141102	9,09	16,48	19,75	31,80	34,12
Mittelwert	6,91	10,08	11,45	16,42	28,28
SEM	1,36	1,98	1,90	4,31	5,85

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca34_1910	11,89	16,77	17,92		
Ca34_3_1910	10,20	13,12	16,59	17,54	
Ca31_1110	23,41	24,91	24,13	24,93	22,34
Ca34_2_0110	13,41	19,28	20,65		
ca34_1308	9,62	9,92	9,95	10,57	10,61
ca34_1308	5,55	5,86	5,80	6,17	6,14
Mittelwert	12,35	14,98	15,84	14,80	13,03
SEM	2,46	2,78	2,78	4,11	4,83

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca31_2_1910	19,47	22,47	23,21	25,04	32,69
ca31_2_2002	8,43	10,49	11,46	11,07	11,03
ca31_1_2002	10,91	9,95	10,36	10,21	7,65
ca31_1_1810	4,58	6,53	6,80	8,82	
ca31_3_1101 (su2)	17,85	17,65	17,31	15,89	14,55
ca31_3_1101 (su1)	14,92	14,84	15,61	14,10	13,36
Mittelwert	12,69	13,65	14,12	14,19	15,86
SEM	2,34	2,38	2,38	2,42	4,37

Kraft in % zur Baseline

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca37_1910	100,00	122,32	115,17		
Ca37_2_1910	100,00	168,32	173,96	195,44	
Ca37_1_2709	100,00	147,88	202,23		
Ca37_1_2609	100,00	139,11	144,96	193,61	
Ca2_2509	100,00	144,20	237,54	252,39	
ca37_1_1001	100,00	120,50	147,48	267,51	337,77
ca37_1_141102	100,00	181,26	217,16	349,74	375,31
Mittelwert	100,00	146,23	176,93	251,74	356,54
SEM	0,00	8,46	16,65	28,64	18,77

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca34_1910	100,00	141,00	150,64		
Ca34_3_1910	100,00	128,62	162,68	171,99	
Ca31_1110	100,00	106,38	103,07		
Ca34_2_0110	100,00	143,77	153,99	0,00	
ca34_1308	100,00	103,12	103,39	109,85	
ca34_1308	100,00	105,55	104,42	111,10	110,53
Mittelwert	100,00	121,41	129,70	130,98	110,53
SEM	0,00	7,63	11,77	20,51	

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca31_2_1910	100,00	115,37	119,17	128,58	167,87
ca31_2_2002	100,00	124,46	135,98	131,35	130,88
ca31_1_2002	100,00	91,18	94,94	93,64	70,17
ca31_1_1810	100,00	142,36	148,26	192,36	
ca31_3_1101 (su2)	100,00	98,89	96,95	89,02	81,48
ca31_3_1101 (su1)	100,00	99,47	104,64	94,51	89,55
Mittelwert	100,00	111,95	116,66	121,58	107,99
SEM	0,00	7,85	8,91	16,05	18,14

Zeiten in [ms]

Badtemperatur: 37° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca37_1_1910	73	75	88	79		Ca37_1_1910	30	26	28	25		Ca37_1_1910	70	90	80	140	
Ca37_2_1910	71	73	71	77		Ca37_2_1910	33	34	32	33		Ca37_2_1910	46	54	58	62	
Ca37_1_2709	100	111	105			Ca37_1_2709	46	50	53			Ca37_1_2709	50	55	61		
Ca37_1_2609	72	76	84	71		Ca37_1_2609	28	31	35	26		Ca37_1_2609	56	69	70	82	
Ca2_2509	70	68	81	89		Ca2_2509	24	21	27	27		Ca2_2509	75	67	78	79	
ca37_1_1001	102	103	100	99	111	ca37_1_1001	28	31	32	34	33	ca37_1_1001	158	175	180	198	220
ca37_1_141102	63	54	56	51	54	ca37_1_141102	28	21	22	17	15	ca37_1_141102	99	94	94	91	102
Mittelwert	78,71	80,00	83,57	77,67	82,50	Mittelwert	31,00	30,57	32,71	27,00	24,00	Mittelwert	79,14	86,29	88,71	108,67	161,00
SEM	5,89	7,56	6,31	6,69	28,50	SEM	2,70	3,76	3,74	2,52	9,00	SEM	14,80	15,91	15,90	20,85	59,00

Badtemperatur: 34° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca34_1_1910	100	99	87			Ca34_1_1910	41	36	30			Ca34_1_1910	85	108	117		
Ca34_3_1910	93	93	109	102		Ca34_3_1910	38	38	40	39		Ca34_3_1910	68	69	87	93	
Ca31_1110	107	102	98	98	100	Ca31_1110	41	38	36	32	32	Ca31_1110	102	92	99	95	99
Ca34_2_0110	154	161	151			Ca34_2_0110	77	70	58			Ca34_2_0110	108	128	154		
ca34_1308	116	118	116	116	118	ca34_1308	43	46	48	48	48	ca34_1308	82	87	87	87	87
ca34_1308	108	108	110	113	113	ca34_1308	43	43	43	40	38	ca34_1308	87	78	78	69	64
Mittelwert	113,00	113,50	111,83	107,25	110,33	Mittelwert	47,17	45,17	42,50	39,75	39,33	Mittelwert	88,67	93,67	103,67	86,00	83,33
SEM	8,79	10,12	8,89	4,31	5,36	SEM	6,01	5,19	3,98	3,28	4,67	SEM	5,89	8,73	11,47	5,92	10,27

Badtemperatur: 31° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10	Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
Ca31_2_1910	119	118	115	114	113	Ca31_2_1910	51	50	47	46	43	Ca31_2_1910	91	91	91	90	97
ca31_2_2002	121	127	122	122	119	ca31_2_2002	57	59	54	56	52	ca31_2_2002	197	208	207	204	201
ca31_1_2002	152	161	157	155	156	ca31_1_2002	62	66	63	62	59	ca31_1_2002	271	271	265	263	260
ca31_1_1810	176	160	156	155		ca31_1_1810	60	61	61	58		ca31_1_1810	235	244	243	254	
ca31_3_1101 (su2)	105	108	109	108	110	ca31_3_1101 (su2)	41	42	41	39	38	ca31_3_1101 (su2)	182	189	194	197	201
ca31_3_1101 (su1)	108	107	98	105	105	ca31_3_1101 (su1)	44	43	57	43	44	ca31_3_1101 (su1)	176	177	137	174	174
Mittelwert	130,17	130,17	126,17	126,50	120,60	Mittelwert	52,50	53,50	53,83	50,67	47,20	Mittelwert	192,00	196,67	189,50	197,00	186,60
SEM	11,42	10,04	10,12	9,32	9,14	SEM	3,53	4,07	3,45	3,77	3,71	SEM	24,95	25,50	26,68	25,58	26,45

Statistik

two way ANOVA

Dependent Variable : Force

CA	94718,586	4	23679,647	9,723	,000
TEMP	110177,398	2	55088,699	22,621	,000
CA * TEMP	76778,706	8	9597,338	3,941	,001

Dependent Variable: TPT

CA	415,010	4	103,752	,208	,933
TEMP	35548,306	2	17774,153	35,565	,000
CA * TEMP	412,188	8	51,523	,103	,999

Dependent Variable: TDIA

CA	3927,917	4	981,979	,459	,765
TEMP	184073,867	2	92036,934	43,055	,000
CA * TEMP	12337,184	8	1542,148	,721	,672

Dependent Variable: TSYS

CA	546,210	4	136,552	1,440	,230
TEMP	7556,964	2	3778,482	39,838	,000
CA * TEMP	85,456	8	10,682	,113	,999

post-hoc Analyse für Ca=7,5 mmol/l

			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confi- dence Interval	
Dependent Variable	(I) TEMP	(J) TEMP				Lower Bound	Upper Bound
FORCE	31,00	37,00	-102,8409	39,26318	,038	-200,0655	-5,6162
	34,00	37,00	-126,8805	44,98162	,026	-238,2653	-15,4957
TPT	31,00	37,00	50,4762	9,73092	,000	26,5148	74,4376
	34,00	37,00	29,5833	11,29019	,037	1,7824	57,3843
TDIA	31,00	37,00	86,0476	27,13947	,013	19,2194	152,8758
	34,00	37,00	-22,6667	31,48826	,704	-100,2033	54,8700
TSYS	31,00	37,00	23,8571	4,06555	,000	13,8461	33,8682
	34,00	37,00	12,7500	4,71701	,032	1,1348	24,3652

* bei fettgedruckten P-Werten ist die Standardabweichung signifikant im gewählten Konfidenzintervall (p=0,05)
Der Dunnett t-test behandelt eine Gruppe als Kontrolle (J) und vergleicht alle anderen Gruppen (I) mit ihr.

VI.3.2 ventrikuläres Kaninchengewebe

Kraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitb	14,83	24,40	28,60	32,67	33,13
rabbite	7,27	9,33	12,74	15,82	18,29
rabbitj	25,05	31,77	37,52	44,70	
rabbitk	10,94	12,66	13,91	14,70	14,76
rabbity	21,72	25,24	28,51	31,72	33,54
rabbitw	24,06	29,85	33,84	43,80	54,84
rabbitad	12,58	15,97	19,12	21,63	22,07
rabbitr	5,25	7,49	8,86	11,30	13,24
Mittelwert	15,21	19,59	22,89	27,04	27,12
SEM	7,61	9,42	10,64	13,10	14,69

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitd	42,50	46,78	47,92	45,91	43,89
rabbitf	33,23	38,87	39,76	42,81	41,52
rabbitg	15,37	16,89	17,99	20,30	19,86
rabbitx	42,09	49,30	54,43	60,65	61,06
rabbitag	5,34	5,89	6,02	6,12	5,89
rabbitab	19,77	23,76	26,53	31,37	35,43
rabbitt	15,27	16,60	16,91	17,29	17,29
rabbitp	13,85	16,70	19,37	22,30	23,13
Mittelwert	23,43	26,85	28,62	30,84	31,01
SEM	14,00	16,04	16,96	17,88	17,75

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbita	20,67	25,67	24,07	28,22	31,07
rabbiti	3,70	3,95	3,99	3,92	3,92
rabbitl	49,92	51,21	49,32	45,14	43,50
rabbitm	28,11	28,87	29,00	28,91	28,82
rabbिताa	27,77	29,53	28,59	26,35	25,40
rabbityv	29,22	32,33	33,91	35,95	36,07
rabbिताe	5,49	5,78	5,87	5,80	5,62
rabbits	33,09	34,75	36,21	36,83	35,31
Mittelwert	24,75	26,51	26,37	26,39	26,21
SEM	15,00	15,43	15,21	14,59	14,30

Kraft in % zur Baseline

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitb	100,00	164,86	193,24	220,75	223,86
rabbite	100,00	127,81	174,50	216,74	250,52
rabbitj	100,00	126,58	149,48	178,08	
rabbitk	100,00	116,19	127,62	134,89	135,37
rabbity	100,00	116,33	131,40	146,17	154,54
rabbitw	100,00	124,38	141,01	182,50	228,50
rabbitad	100,00	126,71	151,77	171,69	175,17
rabbitr	100,00	144,05	170,31	217,25	254,58
Mittelwert	100,00	130,86	154,92	183,51	203,22
SEM	0,00	16,23	22,74	32,86	47,78

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitd	100,00	110,06	112,76	108,01	103,27
rabbitf	100,00	117,09	119,75	128,96	125,05
rabbitg	100,00	109,65	116,82	131,80	128,95
rabbitx	100,00	117,10	129,28	144,06	145,04
rabbitag	100,00	111,13	113,49	115,52	111,13
rabbitab	100,00	120,00	133,99	158,45	178,93
rabbitt	100,00	108,53	110,52	113,01	113,01
rabbitp	100,00	121,03	140,38	161,61	167,59
Mittelwert	100,00	114,32	122,12	132,68	134,12
SEM	0,00	5,02	11,06	20,48	27,47

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbita	100,00	124,00	116,27	136,32	150,11
rabbiti	100,00	106,62	107,97	105,87	105,87
rabbitl	100,00	102,63	98,84	90,47	87,16
rabbitm	100,00	102,72	103,21	102,89	102,56
rabbिताa	100,00	106,24	102,83	94,78	91,37
rabbityv	100,00	110,74	116,13	123,13	123,52
rabbिताe	100,00	105,14	106,66	105,43	102,20
rabbita	100,00	124,00	116,27	136,32	150,11
Mittelwert	100,00	108,30	107,42	108,41	108,97
SEM	0,00	7,45	6,68	16,07	21,55

Zeiten in [ms]

Badtemperatur: 37° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittb	119,00	119,00	120,00	117,00	128,00
rabbite	98,00	100,00	100,00	103,00	106,00
rabbittj	114,00	112,00	109,00	111,00	
rabbittk	109,00	111,00	111,00	111,00	111,00
rabbity	116,00	114,00	114,00	111,00	110,00
rabbittw	113,00	108,00	108,00	107,00	110,00
rabbittad	117,00	114,00	111,00	109,00	111,00
Mittelwert	109,88	109,38	108,50	107,75	109,86
SEM	3,34	2,63	2,77	2,53	3,88

Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittb	53,00	52,00	51,00	46,00	54,00
rabbite	40,00	39,00	39,00	39,00	40,00
rabbittj	51,00	49,00	46,00	45,00	
rabbittk	47,00	45,00	45,00	44,00	43,00
rabbity	46,00	45,00	43,00	41,00	40,00
rabbittw	51,00	48,00	47,00	45,00	45,00
rabbittad	50,00	49,00	45,00	42,00	41,00
Mittelwert	47,88	46,50	45,00	43,00	43,29
SEM	1,49	1,39	1,21	0,85	1,92

Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittb	74,00	71,00	74,00	76,00	76,00
rabbite	71,00	69,00	69,00	71,00	70,00
rabbittj	82,00	84,00	86,00	86,00	
rabbittk	62,00	61,00	63,00	64,00	66,00
rabbity	84,00	83,00	83,00	84,00	86,00
rabbittw	67,00	69,00	70,00	74,00	78,00
rabbittad	84,00	86,00	87,00	92,00	93,00
Mittelwert	71,25	71,25	72,75	75,00	75,43
SEM	4,61	4,67	4,47	4,46	4,41

Badtemperatur: 34° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittd	136,00	127,00	131,00	127,00	126,00
rabbittf	142,00	141,00	140,00	139,00	135,00
rabbittg	144,00	133,00	126,00	121,00	123,00
rabbittx	150,00	145,00	140,00	134,00	133,00
rabbittag	126,00	126,00	126,00	125,00	126,00
rabbittab	138,00	138,00	136,00	134,00	138,00
Mittelwert	136,50	133,63	131,63	128,25	128,00
SEM	3,07	2,55	2,46	2,51	2,59

Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittd	55,00	47,00	45,00	44,00	43,00
rabbittf	55,00	53,00	53,00	52,00	51,00
rabbittg	64,00	56,00	51,00	45,00	44,00
rabbittx	57,00	53,00	51,00	46,00	44,00
rabbittag	41,00	41,00	43,00	42,00	43,00
rabbittab	56,00	54,00	52,00	49,00	49,00
Mittelwert	54,88	51,50	49,88	47,00	46,13
SEM	2,25	1,80	1,43	1,22	1,17

Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbittd	108,00	111,00	114,00	115,00	117,00
rabbittf	110,00	112,00	110,00	113,00	108,00
rabbittg	104,00	105,00	105,00	111,00	116,00
rabbittx	118,00	124,00	128,00	137,00	142,00
rabbittag	99,00	101,00	100,00	99,00	99,00
rabbittab	100,00	102,00	104,00	105,00	109,00
Mittelwert	101,50	104,13	105,25	108,13	109,63
SEM	3,91	4,21	4,48	5,27	5,89

Badtemperatur: 31° C

TPT [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitta	185,00	186,00	180,00	186,00	188,00
rabbitti	164,00	156,00	156,00	150,00	148,00
rabbittl					
rabbittm	166,00	164,00	160,00	156,00	152,00
rabbittaa	168,00	173,00	175,00	175,00	172,00
rabbittv	179,00	177,00	174,00	172,00	173,00
Mittelwert	172,43	172,00	169,29	168,57	168,57
SEM	3,50	4,02	3,88	5,19	6,02

Tsys50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitta	80,00	75,00	71,00	69,00	67,00
rabbitti	62,00	58,00	57,00	55,00	52,00
rabbittl					
rabbittm	72,00	70,00	67,00	65,00	63,00
rabbittaa	59,00	59,00	57,00	56,00	53,00
rabbittv	69,00	67,00	65,00	62,00	60,00
Mittelwert	67,43	65,14	62,86	61,29	59,71
SEM	3,05	2,69	2,41	2,39	2,76

Tdia50 [ms]	Ca 2,5	Ca 3,75	Ca 5	Ca 7,5	Ca10
rabbitta	137,00	147,00	147,00	159,00	160,00
rabbitti	120,00	118,00	118,00	120,00	117,00
rabbittl					
rabbittm	108,00	112,00	111,00	113,00	110,00
rabbittaa	141,00	149,00	153,00	156,00	155,00
rabbittv	138,00	144,00	145,00	150,00	153,00
Mittelwert	132,29	136,43	137,14	140,14	141,14
SEM	4,94	5,64	6,04	6,64	7,42

Statistik

Tests of Within-Subjects Contrasts

Source	factor1	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Calcium-Konzentration	Ca 2,5 vs. Ca 3,75	3692,531	1	3692,531	9,968	,016
	Ca 3,75 vs. Ca 5,0	1152,656	1	1152,656	58,246	,000
	Ca 5,0 vs. Ca 7,5	16081,481	1	16081,481	351,725	,000
	Ca 7,5 vs. Ca 10,0	1939,263	1	1939,263	4,171	,080
Ca-Konz* temp	Ca 2,5 vs. Ca 3,75	3288,710	2	1644,355	4,439	,057
	Ca 3,75 vs. Ca 5,0	1425,867	2	712,933	36,026	,000
	Ca 5,0 vs. Ca 7,5	25558,226	2	12779,113	279,498	,000
	Ca 7,5 vs. Ca 10,0	3868,859	2	1934,430	4,161	,064
Error(factor1)	Ca 2,5 vs. Ca 3,75	2592,944	7	370,421		
	Ca 3,75 vs. Ca 5,0	138,526	7	19,789		
	Ca 5,0 vs. Ca 7,5	320,052	7	45,722		
	Ca 7,5 vs. Ca 10,0	3254,547	7	464,935		

Paarweise Vergleiche

(I) factor1	(J) factor1	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.(a)	95% Confidence Interval for Difference(a)	
Ca 2,5	Ca 3,75	-20,590	6,521	,160	-46,867	5,687
	Ca 5	-32,094(*)	7,698	,042	-63,112	-1,076
	Ca 7,5	-75,064(*)	9,153	,001	-111,945	-38,183
	Ca 10,0	-89,986(*)	11,045	,001	-134,489	-45,482
Ca 3,75	Ca 2,5	20,590	6,521	,160	-5,687	46,867
	Ca 5	-11,504(*)	1,507	,001	-17,578	-5,430
	Ca 7,5	-54,474(*)	3,120	,000	-67,046	-41,902
	Ca 10,0	-69,395(*)	8,184	,001	-102,372	-36,419
Ca 5,0	Ca 2,5	32,094(*)	7,698	,042	1,076	63,112
	Ca 3,75	11,504(*)	1,507	,001	5,430	17,578
	Ca 7,5	-42,970(*)	2,291	,000	-52,202	-33,738
	Ca 10,0	-57,891(*)	8,202	,002	-90,939	-24,844
Ca 7,5	Ca 2,5	75,064(*)	9,153	,001	38,183	111,945
	Ca 3,75	54,474(*)	3,120	,000	41,902	67,046
	Ca 5,0	42,970(*)	2,291	,000	33,738	52,202
	Ca 10,0	-14,922	7,306	,804	-44,361	14,518
Ca 10,0	Ca 2,5	89,986(*)	11,045	,001	45,482	134,489
	Ca 3,75	69,395(*)	8,184	,001	36,419	102,372
	Ca 5	57,891(*)	8,202	,002	24,844	90,939
	Ca 7,5	14,922	7,306	,804	-14,518	44,361

* bei fettgedruckten P-Werten ist die Standardabweichung signifikant im gewählten Konfidenzintervall (p=0,05)
Die post-hoc-Analyse wurde mittels der Bonferroni-Korrektur durchgeführt

VI.4 Isoprenalin Konzentrations-Wirkungs-KurvenKraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Badtemperatur: 37“ C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
iso37b_1309	15,82	15,51	17,84	17,14	18,58	20,29	20,02
iso37_0908	8,78	10,79	11,14	11,06	10,29	8,60	
iso37_2_0103	11,29	11,14	12,73	11,71	10,72	8,10	9,25
iso37_2_2008	26,24	26,89	26,28	26,16	26,68	28,36	27,35
iso37_2_2008	15,06	15,04	15,37	15,99	16,19	17,98	18,10
iso37_3_2008	25,87	25,33	27,08	32,83	42,74	46,39	48,73
iso37_3_2008	20,44	21,30	22,01	35,76	44,64	45,89	43,10
Mittelwert	17,64	18,00	18,92	21,52	24,26	25,09	27,76
SEM	2,58	2,48	2,40	3,80	5,43	6,04	6,25

Badtemperatur: 34“ C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso34_1409	7,83	7,89	20,95	17,97	16,15	13,88	11,03
Iso34_1910	5,55	6,20	6,15	7,19	11,59	18,61	
iso34_1_2009	15,56	15,35	14,58	15,22	14,49	14,21	15,29
iso34_1309	17,20	16,46	16,04	15,99	15,44	14,87	
iso34_2008	26,50	25,21	25,49	25,06	27,89	28,01	27,23
iso34_2008	16,94	16,91	16,87	16,97	17,42	18,08	19,49
Mittelwert	14,93	14,67	16,68	16,40	17,16	17,94	18,26
SEM	3,07	2,81	2,66	2,34	2,29	2,17	3,45

Badtemperatur: 31“ C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso31_1910	19,25	19,98	20,56	20,91	19,30		
iso31_1_2602	2,21	2,13	2,11	1,91	1,61	1,42	
iso31_1408	4,37	4,23	4,05	4,40	9,79	10,79	12,09
iso31_1408	33,76	36,87	38,81	41,03	49,00	52,88	57,19
iso31_2_1408	8,01	8,12	7,86	7,45	8,17	8,42	8,12
iso31_2_1408	4,70	4,70	3,99	3,38	5,99	9,54	12,56
Mittelwert	12,05	12,67	12,90	13,18	15,64	16,61	22,49
SEM	5,00	5,49	5,86	6,24	7,08	9,21	11,61

Kraft in % zur Baseline

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
iso37b_1309	100,00	98,04	112,78	108,35	117,46	128,28	126,57
iso37_0908	100,00	122,98	126,93	126,06	117,30	98,03	
iso37_2_0103	100,00	98,69	112,82	103,75	94,95	71,80	81,95
iso37_2_2008	100,00	102,47	100,12	99,66	101,65	108,07	104,22
iso37_2_2008	100,00	99,86	101,99	106,12	107,44	119,34	120,15
iso37_3_2008	100,00	97,91	104,68	126,88	165,21	179,33	188,34
iso37_3_2008	100,00	104,21	107,66	174,96	218,36	224,52	210,86
Mittelwert	100,00	103,45	109,57	120,83	131,77	132,77	138,68
SEM	0,00	3,38	3,44	9,89	16,82	19,71	20,47

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso34_1409	100,00	100,80	267,47	229,40	206,27	177,27	140,80
Iso34_1910	100,00	111,66	110,74	129,57	208,91	335,35	
iso34_1_2009	100,00	98,63	93,70	97,82	93,09	91,31	98,22
iso34_1309	100,00	95,68	93,22	92,92	89,76	86,41	
iso34_2008	100,00	95,14	96,19	94,56	105,26	105,71	102,76
iso34_2008	100,00	99,79	99,58	100,19	102,84	106,72	115,07
Mittelwert	100,00	100,28	126,82	124,08	134,35	150,46	114,22
SEM	0,00	2,45	28,25	21,77	23,28	39,34	9,55

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso31_1910	100,00	103,79	106,84	108,62	100,28		
iso31_1_2602	100,00	96,54	95,62	86,41	73,04	64,06	
iso31_1408	100,00	96,62	92,55	100,58	223,86	246,68	276,25
iso31_1408	100,00	109,19	114,94	121,52	145,11	156,61	169,38
iso31_2_1408	100,00	101,30	98,05	93,00	101,95	105,06	101,30
iso31_2_1408	100,00	100,00	84,87	71,89	127,44	203,21	267,34
Mittelwert	100,00	101,24	98,81	97,00	128,61	155,12	203,57
SEM	0,00	1,95	4,35	7,09	21,56	32,79	41,81

Zeiten in [ms]

Badtemperatur: 37° C

TPT [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso37b_1309	87	87	84	84	80	74	74
Iso37_0908	82	62	57	57	53	53	
Iso37_2_0103	74	76	73	75	79	84	76
Iso37_2_2008	81	79	71	74	73	70	70
Iso37_2_2008	84	84	78	75	74	72	74
Iso37_3_2008	82	81	82	81	82	82	81
Iso37_3_2008	78	78	82	86	86	91	91
Mittelwert	81,14	78,14	75,29	76,00	75,29	75,14	77,67
SEM	1,58	3,03	3,56	3,64	4,08	4,64	3,04

Tsys50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso37b_1309	35	34	31	32	28	17	15
Iso37_0908	39	23	21	20	20	19	
Iso37_2_0103	30	30	27	28	31	34	29
Iso37_2_2008	37	32	27	26	26	29	32
Iso37_2_2008	40	42	41	40	43	46	45
Iso37_3_2008	51	47	44	44	47	42	42
Iso37_3_2008	39	36	43	42	43	46	43
Mittelwert	38,71	34,86	33,43	33,14	34,00	33,29	34,33
SEM	2,42	2,98	3,46	3,43	3,89	4,60	4,67

Tdia50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso37b_1309	78	78	83	84	84	86	87
Iso37_0908	131	111	106	102	93	93	
Iso37_2_0103	139	146	136	136	138	145	134
Iso37_2_2008	140	141	137	132	134	129	129
Iso37_2_2008	141	135	136	140	142	142	148
Iso37_3_2008	151	147	148	148	150	150	148
Iso37_3_2008	159	156	158	153	157	153	150
Mittelwert	134,14	130,57	129,14	127,86	128,29	128,29	132,67
SEM	9,96	10,27	9,77	9,59	10,71	10,45	9,78

Badtemperatur: 34° C

TPT [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso34_1409	124,8	125,8	110,8	109,8	105,8	104,8	101,8
Iso34_1910	92	88	88	92	93	79	
Iso34_1_2009	92	93	91	89	89	90	89
Iso34_1309	82	82	82	78	77	77	
Iso34_2008	80	82	81	79	76	78	77
Iso34_2008	77	79	78	83	81	78	77
Mittelwert	91,30	91,63	88,47	88,47	86,97	84,47	86,20
SEM	7,17	7,14	4,87	4,82	4,66	4,52	5,92

Tsys50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso34_1409	37,8	39,8	39,8	39,8	38,8	37,8	36,8
Iso34_1910	35	34	35	36	38	31	
Iso34_1_2009	34	35	33	33	33	30	30
Iso34_1309	30	29	29	28	27	27	
Iso34_2008	49	46	49	40	43	45	45
Iso34_2008	42	36	37	31	30	34	30
Mittelwert	37,97	36,63	37,13	34,63	34,97	34,13	35,45
SEM	2,74	2,35	2,80	1,98	2,45	2,64	3,56

Tdia50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso34_1409	103	102	87	82	80	79	76
Iso34_1910	64	63	68	67	66	56	
Iso34_1_2009	163	164	159	155	156	159	162
Iso34_1309	160	158	158	155	150	148	
Iso34_2008	158	156	154	155	156	157	160
Iso34_2008	139	126	128	123	126	127	129
Mittelwert	131,17	128,17	125,67	122,83	122,33	121,00	131,75
SEM	16,26	16,21	16,11	16,22	16,34	17,79	20,06

Badtemperatur: 31° C

TPT [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso31_1910	118	119	117	116	104		
Iso31_1_2602	114	115	114	116	116	112	
Iso31_1408	122	119	118	116	108	98	95
Iso31_1408	167	169	170	169	149	136	126
Iso31_2_1408	91	93	91	96	94	90	88
Iso31_2_1408	106	106	111	122	104	100	97
Mittelwert	119,67	120,17	120,17	122,50	112,50	107,20	101,50
SEM	10,47	10,57	10,76	9,99	7,86	8,01	8,39

Tsys50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso31_1910	47	46	45	44	39		
Iso31_1_2602	46	45	45	44	44	43	
Iso31_1408	57	55	53	54	50	48	45
Iso31_1408	67	68	68	67	57	48	40
Iso31_2_1408	35	37	37	37	36	34	34
Iso31_2_1408	51	53	54	61	52	49	45
Mittelwert	50,50	50,67	50,33	51,17	46,33	44,40	41,00
SEM	4,43	4,34	4,35	4,69	3,29	2,80	2,61

Tdia50 [ms]	baseline	Iso-11	Iso-10	Iso-9	Iso-8	Iso-7	Iso-6
Iso31_1910	106	109	111	111	95		
Iso31_1_2602	185	187	191	193	195	192	
Iso31_1408	197	194	195	193	174	157	150
Iso31_1408	286	291	292	292	271	252	254
Iso31_2_1408	161	166	160	168	165	162	159
Iso31_2_1408	163	166	175	190	170	166	162
Mittelwert	183,00	185,50	187,33	191,17	178,33	185,80	181,25
SEM	24,24	24,37	24,33	23,90	23,15	17,62	24,38

Statistik

Tests of Between-Subjects Effects

unabhängige Variable	Abhängige Var.	Type III Sum of Squares	df	F	Sig.
Temperatur	kraft	1003,492	2	,257	,774
	tpt	31272,152	2	62,053	,000
	tsys	4280,852	2	28,267	,000
	tdia	84454,742	2	24,551	,000
Dosis	kraft	44324,209	6	3,790	,002
	tpt	1362,616	6	,901	,497
	tsys	397,211	6	,874	,516
	tdia	543,721	6	,053	,999
Temp* Dosis	kraft	23898,900	12	1,022	,435
	tpt	1091,993	12	,361	,974
	tsys	308,681	12	,340	,980
	tdia	911,623	12	,044	1,000

Die fett markierte Zeile entspricht dem Ergebnis des MANOVA für Temperatur und Medikamentendosis (hier Isoproterenol). Es ergibt sich in Bezug auf die untersuchten abhängigen Variablen *Kraft*, *TPT*, *tsys50* und *tdia50* keine statistische Signifikanz mit den von uns ermittelten Daten.

Somit entfällt der post-hoc-Vergleich.

VI.5 Milrinon Konzentrations-Wirkungs-KurvenKraft in mN/mm² Querschnittsfläche

Badtemperatur: 37° C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil3_1409	1,55		2,55	3,21	3,57	4,11	
mil37_1_2709	11,92	12,41	13,12	13,92			
mil37_1_2609	22,71	23,29	23,09	25,66	26,94		
mil1_1409	17,95		17,64	17,99	18,30		
mil37_2_2009	9,66	9,45	9,30	9,11	9,05	8,83	8,36
mil37_2_2109	7,76	7,41	7,38	7,16	6,94		
mil37_1807	13,18	13,48	12,73	12,38	13,45	13,30	13,30
mil37_1907	9,82	9,48	8,96	8,90	10,99	11,02	11,73
Mittelwert	11,67	9,96	11,20	11,11	11,75	11,05	11,13
SEM	1,42	1,04	1,45	1,52	1,66	1,12	1,46

Badtemperatur: 34° C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil34_1_2803	9,05	9,01	8,04	8,43	7,73	7,23	8,43
mil34_12103	4,31	4,58	4,38	5,20	9,98	8,86	8,82
mil34_1707	15,29	14,42	12,33	11,84	11,76	14,62	13,67
mil34_2207	7,73	6,75	5,68	4,57	4,54	5,52	6,23
mil34_2307	15,61	15,73	15,19	14,70	14,68	15,26	13,66
mil34_1408	6,25	6,14	6,49	12,24	5,40	6,22	7,73
Mittelwert	9,71	9,44	8,68	9,50	9,01	9,62	9,76
SEM	1,93	1,88	1,72	1,67	1,58	1,75	1,29

Badtemperatur: 31° C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil31_0808	13,73	14,25	14,92	14,64	10,77	11,46	11,56
mil31_2307	4,81	3,88	4,78	5,39	6,68	8,16	8,41
mil31_1408	5,58	4,97	5,61	5,77	6,02	1,59	6,87
mil34_1408	14,41	14,64	14,64	16,12	21,72	25,18	21,49
mil31_2_1408	10,20	11,11	9,49	4,76	4,72	7,86	6,90
mil31_2_1408	4,26	5,83	6,54	6,85	6,75	10,14	11,97
Mittelwert	8,83	9,11	9,33	8,92	9,44	10,73	11,20
SEM	1,87	1,97	1,84	2,07	2,59	3,20	2,25

Kraft in % zur Baseline

Badtemperatur: 37“ C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil3_1409	100,00		164,46	206,83	230,07	264,69	
mil37_1_2709	100,00	104,12	110,03	116,73			
mil37_1_2609	100,00	102,56	101,68	113,01	118,65		
mil1_1409	100,00		98,27	100,22	101,95		
mil37_2_2009	100,00	97,89	96,36	94,30	93,77	91,45	86,60
mil37_2_2109	100,00	95,54	95,21	92,32	89,43		
mil37_1807	100,00	102,28	96,64	93,97	102,09	100,97	100,97
mil37_1907	100,00	96,54	91,23	90,65	111,91	112,16	119,40
Mittelwert	100,00	98,06	95,54	94,29	99,83	101,53	102,32
SEM	0,00	1,21	0,94	1,28	3,28	5,18	9,49

Badtemperatur: 34“ C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil34_1_2803	100,00	99,56	88,83	93,14	85,40	79,86	93,14
mil34_12103	100,00	106,47	101,85	120,89	231,79	205,73	204,81
mil34_1707	100,00	94,34	80,65	77,42	76,92	95,64	89,44
mil34_2207	100,00	87,32	73,41	59,11	58,70	71,38	80,57
mil34_2307	100,00	100,77	97,33	94,13	94,02	97,78	87,49
mil34_1408	100,00	98,09	103,69	195,67	86,26	99,36	123,54
Mittelwert	100,00	97,76	90,96	106,73	105,51	108,29	113,16
SEM	0,00	2,64	4,97	19,65	25,73	20,01	19,31

Badtemperatur: 31“ C

Muskelcode	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil31_0808	100,00	103,78	108,68	106,68	78,44	83,49	84,23
mil31_2307	100,00	80,60	99,32	112,02	138,66	169,40	174,73
mil31_1408	100,00	89,08	100,56	103,27	107,77	28,49	123,09
mil34_1408	100,00	101,60	101,60	111,87	150,69	174,71	149,09
mil31_2_1408	100,00	108,97	93,07	46,69	46,28	77,06	67,69
mil31_2_1408	100,00	136,83	153,41	160,73	158,29	238,05	280,98
Mittelwert	100,00	103,48	109,44	106,88	113,36	128,53	146,63
SEM	0,00	7,91	9,03	14,82	18,08	31,88	31,37

Zeiten in [ms]

Badtemperatur: 37° C

TPT [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil13_1_1409	78	84	74	75	74	73	
mil37_1_2709	80	84	80	80			
mil37_1_2609	100	95	88	85	79		
mil11_1409	87	89	89	87	82		
mil37_2_2009	69	69	69	69	73	75	75
mil37_2_2109	70	69	68	66	65	64	
mil37_1807	126	106	96	94	94	92	80
mil37_1907	102	101	102	107	114	107	93
Mittelwert	89,00	87,33	83,25	82,88	83,00	82,20	82,67
SEM	6,85	6,53	4,44	4,77	6,18	7,68	5,36

Tsys50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil13_1_1409	32	40	31	30	30	28	
mil37_1_2709	40	41	40	40			
mil37_1_2609	45	41	37	36	31		
mil11_1409	34	35	35	34	30		
mil37_2_2009	18	20	19	20	23	26	25
mil37_2_2109	28	27	26	25	23	23	
mil37_1807	58	42	34	32	31	30	28
mil37_1907	47	47	47	51	52	47	42
Mittelwert	37,75	36,33	33,63	33,50	31,43	30,80	31,67
SEM	4,40	4,26	3,02	3,34	3,68	4,21	5,24

Tdia50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil13_1_1409	55	51	53	54	55	55	
mil37_1_2709	50	51	52	51			
mil37_1_2609	82	85	79	81	79		
mil11_1409	76	76	76	77	73		
mil37_2_2009	66	66	66	65	64	63	63
mil37_2_2109	68	69	70	66	59	54	
mil37_1807	211	195	194	193	191	178	145
mil37_1907	167	165	164	171	181	177	151
Mittelwert	96,88	105,17	94,25	94,75	100,29	105,40	119,67
SEM	20,85	24,38	19,02	19,48	22,37	29,48	28,39

Badtemperatur: 34° C

TPT [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil34_1_2803	116	118	118	114	109	105	92
mil34_12103	87	88	89	89	87	85	82
mil34_1707	64	85	120	134	118	94	131
mil34_2207	85	94	96	91	94	91	92
mil34_2307	83	77	75	77	77	77	75
mil34_1408	112	90	89	84	80	91	88
Mittelwert	91,17	92,00	97,83	98,17	94,17	90,50	93,33
SEM	7,98	5,70	7,25	8,79	6,67	3,81	7,99

Tsys50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil34_1_2803	46	42	45	40	38	35	35
mil34_12103	23	23	25	27	29	28	27
mil34_1707	48	53	55	55	60	44	36
mil34_2207	60	64	66	67	68	73	66
mil34_2307	55	54	53	54	54	53	50
mil34_1408	63	46	42	37	41	43	43
Mittelwert	49,17	47,00	47,67	46,67	48,33	46,00	42,83
SEM	5,88	5,70	5,69	5,95	6,03	6,42	5,62

Tdia50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil34_1_2803	199	211	208	207	197	198	163
mil34_12103	169	168	168	167	158	154	147
mil34_1707	272	305	361	370	310	284	296
mil34_2207	271	280	280	268	275	272	274
mil34_2307	285	279	275	281	280	279	263
mil34_1408	171	146	145	145	127	147	145
Mittelwert	227,83	231,50	239,50	239,67	224,50	222,33	214,67
SEM	22,06	26,94	33,01	34,06	30,35	26,09	28,62

Badtemperatur: 31° C

TPT [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil31_0808	125	109	97	94	91	88	88
mil31_2307	151	158	163	168	168	157	116
mil31_1408	141	145	143	138	132	120	107
mil34_1408	122	126	124	122	115	108	94
mil31_2_1408	119	120	115	108	100	99	99
mil31_2_1408	102	100	100	98	97	95	93
Mittelwert	126,67	126,33	123,67	121,33	117,17	111,17	99,50
SEM	7,05	8,92	10,44	11,44	11,82	10,22	4,22

Tsys50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil31_0808	43	42	38	39	39	37	37
mil31_2307	68	73	73	73	70	64	47
mil31_1408	63	61	60	58	57	51	46
mil34_1408	52	54	54	52	49	44	44
mil31_2_1408	51	51	49	45	43	42	41
mil31_2_1408	52	51	51	50	50	48	47
Mittelwert	54,83	55,33	54,17	52,83	51,33	47,67	43,67
SEM	3,70	4,33	4,78	4,81	4,51	3,82	1,63

Tdia50 [ms]	baseline	mil-9	mil-8	mil-7	mil-6	mil-5	mil-4
mil31_0808	234	240	208	170	158	153	151
mil31_2307	246	256	262	272	274	262	191
mil31_1408	220	231	228	221	207	190	171
mil34_1408	217	225	221	217	210	196	161
mil31_2_1408	197	198	187	175	167	165	163
mil31_2_1408	153	153	152	151	150	148	146
Mittelwert	211,17	217,17	209,67	201,00	194,33	185,67	163,83
SEM	13,45	15,02	15,32	18,11	18,96	17,19	6,53

Statistik

Tests of Between-Subjects Effects

unabhängige Variable	Abhängige Var.	Type III Sum of Squares	df	F	Sig.
Dosis	kraft	10646,088	6	1,020	,417
	tpt	1373,945	6	,303	,934
	tsys	656,191	6	,803	,570
	tdia	3417,423	6	,174	,983
Temperatur	kraft	3388,632	2	,974	,381
	tpt	39009,883	2	25,835	,000
	tsys	6593,066	2	24,197	,000
	tdia	334013,919	2	51,040	,000
Dosis* Temp	kraft	6811,583	12	,326	,983
	tpt	2352,955	12	,260	,994
	tsys	246,740	12	,151	1,000
	tdia	12520,795	12	,319	,985

Die fett markierte Zeile entspricht dem Ergebnis des MANOVA für Temperatur und Medikamentendosis (hier Milrinon). Es ergibt sich in Bezug auf die untersuchten abhängigen Variablen *Kraft*, *TPT*, *tsys50* und *tdia50* keine statistische Signifikanz mit den von uns ermittelten Daten.

Somit entfällt der post-hoc-Vergleich.

VII Literaturverzeichnis

1. **Aasum E and Larsen T.** Different tolerance to hypothermia and rewarming of isolated rat and guinea pig hearts. *Cryobiology* 38: 243–249, 1999.
2. **Ablad B, Carlsson B, Dahlöf C, Ek L, and Hultberg G.** Cardiac effects of beta-adrenergic receptor agonists. *Adv Cardiol* 12: 290–302, 1979.
3. **Alousi A, Canter J, Montenaro M, Fort D, and Ferrari R.** Cardiotonic Activity of Milrinone, a New and Potent Cardiac Bipyridine, on the Normal and Failing Heart of Experimental Animals. *Cardiovasc Pharm* 5: 792–803, 1983.
4. **Alousi A, Farah A, Lesher G, and Opalka C.** Cardiotonic activity of Milrinone – Win 40680. *Circ Res* 45: 666–677, 1979.
5. **Alousi A, Stankus G, Stuart J, and Walton L.** Characterization of the Cardiotonic Effects of Milrinone, a new and Potent Cardiac Bipyridine, on Isolated Tissues from Several Animal Species. *Cardiovasc Pharm* 5: 804–811, 1983.
6. **Amos G, Wettwer E, Metzger F, Li Q, Himmel H, and Ravens U.** Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes. *J Physiol* 491.1: 31–50, 1996.
7. **Backx P, Gao W, Azan-Backx M, and Marban E.** The Relationship between Contractile Force and Intracellular [Ca] in Intact Rat Cardiac Trabeculae. *J Gen Phys* 105: 1–19, 1995.
8. **Baller D, Wolpers H, Schröder R, Hoeft A, Korb H, Rösick A, Bretschneider H, and Hellige G.** Paradoxical Effects of Catecholamines and Calcium on Myocardial Function in Moderate Hypothermia. *Thorac cardiovasc Surgeon* 31: 131–138, 1983.
9. **Barry W and Bridge J.** Intracellular Calcium Homeostasis in Cardiac Myocytes. *Circulation* 87: 1806–1815, 1993.
10. **Bassani J, Bassani R, and Bers D.** Relaxation in rabbit and rat cardiac cells: species dependant differences in cellular mechanisms. *J Physiol Lond* 476: 279–293, 1994.
11. **Benardeau A, Hatem S, Rucker-Martin C, Le GB, Mace L, Dervanian P, Mercadier J, and Coraboeuf E.** Contribution of Na⁺/Ca²⁺ exchange to action potential of human atrial myocytes. *Am J Physiol* 271: H1151–1161, 1996.
12. **Benotti J, Grossman W, Braunwald E, Davalosm D, and Alousi A.** Hemodynamic assessment of amrinone. A new inotropic agent. *N Engl J Med* 299: 1373–1377, 1978.
13. **Bernard S, Buist M, Monteiro O, and Smith K.** Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 56: 9–13, 2003.
14. **Bers D.** Ca transport during contraction and relaxation in mammalian ventricular muscle. *Basic Res Cardiol* 92 (1): 1–10, 1997.
15. **Bers D.** Excitation-contraction-coupling and cardiac contractile force. *Kluwer Academic Press*: 1–258, 1991.
16. **Bers D and Bridge J.** Relaxation of Rabbit Ventricular Muscle by Na-Ca Exchange and Sarcoplasmic Reticulum Calcium Pump – Ryanodine and Voltage Sensitivity. *Circ Res* 65: 334–342, 1989.

17. **Bersohn M, Vemuri R, Schuil D, Weiss R, and Philipson K.** Effect of temperature on sodium–calcium exchange in sarcolemma from mammalian and amphibian hearts. *Biochim Biophys Acta* 1062: 19–23, 1991.
18. **Bjornstad H, Tande P, Lathrop D, and Refsum H.** Effects of temperature on cycle length dependent changes and restitution of action potential duration in guinea pig ventricular muscle. *Cardiovasc Res* 27: 946–950, 1993.
19. **Blatter L, Kockskemper J, Sheehan K, Zima A, Huser J, and Lipsius S.** Local calcium gradients during excitation–contraction coupling and alternans in atrial myocytes. *J Physiol* 546: 19–31, 2003.
20. **Blinks J.** Analysis of the effects of drugs on myofibrillar Ca sensitivity in intact cardiac muscle. *Modulation of Cardiac Ca Sensitivity, Lee JA and Allen DG, editors* Oxford University Press: 242–282, 1993.
21. **Blinks J and Endoh M.** Modification of myofibrillar responsiveness to Ca as an inotropic mechanism. *Circulation* 73 Supp III: 85–98, 1986.
22. **Boknik P, Unkel C, Kirchhefer U, Kleideiter U, Klein–Wiele O, Knapp J, Linck B, Luss H, Muller F, Schmitz W, Vahlensieck U, Zimmermann N, Jones L, and Neumann J.** Regional expression of phospholamban in the human heart. *Cardiovasc Res* 43: 67–76, 1999.
23. **Brandt P and Hibberd M.** Effect of temperature on the pCa–tension relation of skinned ventricular muscle of the cat. *J Physiol* 258: 76P, 1976.
24. **Bristow M, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, Menlove R, Shah P, Jamieson S, and Stinson E.** beta1 and beta2–adrenergic receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta1–receptor down–regulation in heart failure. *Circ Res* 59: 297–309, 1986.
25. **Broadley K.** The effect of temperature upon the positive inotropic and chronotropic responses of isolated cardiac preparations to isoprenaline and its modification by experimental variables. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 220: 189–204, 1976.
26. **Broadley K and Duncan C.** The contribution of metabolism to the hypothermia–induced supersensitivity of guinea–pig isolated atria; selective supersensitivity for β –adrenoceptor agonists and their positive inotropic responses. *Gen Pharmac* 8: 305–310, 1977.
27. **Broadley K and McNeill J.** Dissociation constants and relative efficacies of sympathomimetic amines in isolated atria during hypothermia–induced supersensitivity. *Can J Physiol Pharmacol* 61: 572–580, 1983.
28. **Brodde O, Broede A, Daul A, Kunde K, and Michel M.** Receptor systems in the non–failing human heart. *Basic Res Cardiol* 87 Suppl 1: 1–14, 1992.
29. **Brown J, McLeod A, and Shand D.** Evidence for cardiac beta–2–receptors in man. *Clin Pharmacol Ther* 24: 169–173, 1983.
30. **Callewaert G.** Excitation–contraction coupling in mammalian cardiac cells – review. *Cardiovasc Res* 26: 923–932, 1992.
31. **Callewaert G, Cleemann L, and Morad M.** Caffeine–induced Ca²⁺ release activates Ca²⁺ extrusion via Na⁺–Ca²⁺ exchanger in cardiac myocytes. *Am J Physiol* 257: C147–152, 1989.

32. **Cavallo M, Dorman B, Spinale F, and Roy R.** Myocyte contractile responsiveness after hypothermic, hyperkalemic cardioplegic arrest. Disparity between exogenous calcium and beta-adrenergic stimulation. *Anesthesiology* 82: 926–939, 1995.
33. **Chesebro J, Browne K, Fenster P, Garland W, and Konstam M.** The hemodynamic effects of chronic oral milrinone therapy: a multicenter controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 11: 144A, 1988.
34. **Christians K, Wu B, Quebbeman E, and Brasel K.** Postoperative atrial fibrillation in noncardiothoracic surgical patients. *Am J Surg* 182: 713–715, 2001.
35. **Colucci W.** Cardiovascular effects of milrinone. *Am Heart J* 121: 1945–1947, 1991.
36. **Debetto P, Cusinato F, and Luciani S.** Temperature dependence of Na/Ca-exchange activity in beef-heart sarcolemmal vesicles and proteoliposomes. *Arch Biochem Biophys* 278: 205–210, 1990.
37. **DiBianco R, Shabetai R, Ksotuk W, Moran J, Schlant R, and Wright R.** A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 320, 1989.
38. **Doggrell S and Brown L.** Present and future pharmacotherapy for heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 3: 915–930, 2002.
39. **Ducceschi V, D'Andrea A, Galderisi M, De FM, Limongelli G, Mercurio B, Sarubbi B, Caso P, Cerasuolo F, and Cotrufo M.** Risk predictors of paroxysmal atrial fibrillation following aortic valve replacement. *Ital Heart J* 2: 507–512, 2001.
40. **Eisner D and Lederer W.** Characterisation of the electrogenic sodium pump in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 303: 441–474, 1980.
41. **Endoh M.** Changes in Intracellular Ca Mobilization and Ca Sensitization as Mechanisms of Action of Physiological Interventions and Inotropic Agents in Intact Myocardial Cells. *Jpn Heart J* 39: 1–44, 1998.
42. **Fabiato A.** Calcium release in skinned cardiac cells: variations with species, tissues, and development. *Federation Proc* 41: 2238–2244, 1982.
43. **Fabiato A.** Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 245: C1–C14, 1983.
44. **Fabiato A.** Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 245: C1–14, 1983.
45. **Fabiato A.** Effects of Cyclic AMP and Phosphodiesterase Inhibitors on the Contractile Activation and the Ca Transient Detected with Aequorin in Skinned Cardiac Cells from Rat and Rabbit Ventricles – Abstract. *J Gen Phys* 78: 15a–16a, 1981.
46. **Fabiato A.** Time and Calcium Dependence of Activation and Inactivation of Calcium-induced Release of Calcium from the Sarcoplasmic Reticulum of a Skinned Canine Cardiac Purkinje Cell. *J Gen Phys* 85: 247–289, 1985.
47. **Fabiato A and Fabiato F.** Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 276: 233–255, 1978.
48. **Fabiato A and Fabiato F.** Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 276: 233–255, 1978.

49. **Fenoglio J, Duc Pham T, Hordof A, Edie R, and Wit A.** Right atrial ultrastructure in congenital heart disease. II. Atrial septal defect: effect of volume overload. *Am J Cardiol* 43: 820–827, 1979.
50. **Ford LE, Huxley AF, and Simmons RM.** Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length. *J Physiol Lond* 269: 441–515, 1977.
51. **Fozzard H and Sheets M.** Cellular mechanism of action of cardiac glycosides. *J Am Coll Cardiol* 5: 10A–15A, 1985.
52. **Friberg H, Herlitz J, Rubertsson S, and Wieloch T.** [Therapeutic hypothermia after cardiac arrest—a new link in the chain can save life]. *Lakartidningen* 101: 2412–2416, 2004.
53. **Gal R and Cundrle I.** Intraoperative mild hypothermia therapy in patients scheduled for neurosurgical procedures. *Bratisl Lek Listy* 103: 169–171, 2002.
54. **Ginsburg R, Bristow M, Billingham M, Stinson E, Schroeder J, and Harrison D.** Study of the normal and failing isolated human heart: Decreased response of failing heart to isoproterenol. *Am Heart J* 106: 535–540, 1983.
55. **Golf S, Lovstad R, and Hansson V.** Beta-adrenoceptor density and relative number of beta-adrenoceptor subtypes in biopsies from human right atrial, left ventricular, and right ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 19: 636–641, 1985.
56. **Golod D, Kumar R, and Joyner R.** Determinants of action potential initiation in isolated rabbit atrial and ventricular myocytes. *Heart Circ Physiol* 43: H1902–1913, 1998.
57. **Gwathmey J and Hajjar R.** Effect of Protein Kinase C Activation on Sarcoplasmic Reticulum Function and Apparent Myofibrillar Ca Sensitivity in Intact and Skinned Muscles From Normal and Diseased human Myocardium. *Circ Res* 67: 744–752, 1990.
58. **Gwathmey J, Hajjar R, and Solaro R.** Contractile Deactivation and Uncoupling of Crossbridges, Effects of 2,3-Butanedione Monoxime on Mammalian Myocardium. *Circ Res* 69: 1280–1292, 1991.
59. **Gwathmey J and Morgan J.** The effects of milrinone and piroximone on intracellular calcium handling in working myocardium from the ferret. *Br J Pharmacol* 85(1): 97–108, 1985.
60. **Harrison S and Bers D.** Influence of temperature on the calcium sensitivity of the myofilaments of skinned ventricular muscle from the rabbit. *J Gen Physiol* 93: 411–428, 1989.
61. **Harrison S and Bers D.** Temperature dependence of myofilament Ca sensitivity of rat, guinea pig and frog ventricular muscle. *Am J Physiol* 258: C274–C281, 1990.
62. **Hasenfuss G, Mulieri L, Leavitt B, and Alpert N.** Influence of Isoproterenol on Contractile Protein Function, Excitation–Contraction Coupling, and Energy Turnover of Isolated Nonfailing Human Myocardium. *J Mol Cell Card* 26: 1461–1469, 1994.
63. **Hatem S, VERNADEAU A, RÜCKER–MARTIN C, Marty L, de Chamisso P, Villaz M, and Mercadier J–J.** Different compartments of sarcoplasmic reticulum participate in the excitation–contraction coupling process in human atrial myocytes. *Circ Res* 80: 345–353, 1997.
64. **Henderson A and MR C.** Length-induced changes in activation during contraction. *Circ Res* 38: 289–296, 1976.
65. **Holubarsch C, Hasenfuss G, Schmidt–Schweda S, Knorr A, Pieske B, Ruf T, Fasol R, and Just H.** Angiotensin I and II Exert Inotropic Effects in Atrial But Not in Ventricular Human Myocardium. *Circulation* 88: 1228–1237, 1993.

66. **Huser J, Lipsius S, and Blatter L.** Calcium gradients during excitation–contraction coupling in cat atrial myocytes. *J Physiol* 494: 641–651, 1996.
67. **Jahnel U, Rupp J, Ertl R, and Nawrath H.** Positive inotropic response to 5-HT in human atrial but not in ventricular heart muscle. *Arch Pharmacol* 346: 482–485, 1992.
68. **Kaufmann R and Fleckenstein A.** Die Bedeutung der Aktionspotentialdauer und der Ca-Ionen beim Zustandekommen der positiv inotropen Kältewirkungen am Warmblüter-Myokard. *Pflügers Arch* 285: 1–18, 1965.
69. **Kimme P, Fridrikssen S, Engdahl O, Hillman J, Vegfors M, and Sjöberg F.** Moderate hypothermia for 359 operations to clip cerebral aneurysms. *Br J Anaesth* 93: 343–347, 2004.
70. **Kimura J, Miyamae S, and Noma A.** Identification of sodium–calcium exchange current in single ventricular cells of guinea pig. *J Physiol Lond* 384: 199–222, 1987.
71. **Koch-Weser J.** Effect of rate changes on strength and time course of contraction of papillary muscle. *Am J Physiol* 204: 451–457, 1963.
72. **Köster O, Szigeti G, and Beuckelmann D.** Characterization of a [Ca]ⁱ-dependant current in human atrial and ventricular cardiomyocytes in the absence of Na and K. *Cardiovasc Res* 41: 175–187, 1999.
73. **Kuhn HJ, Güth K, Drexler B, Berberich W, and Rügg JC.** Investigation of the temperature-dependence of the crossbridge parameters for attachment, force generation and detachment from mechano–chemical studies in glycerinated single fibres from the dorsal longitudinal muscle of *Lethocerus maximum*. *Biophys Struct Mech* 6: 1–29, 1979.
74. **Kusuoka H, Ikoma Y, Futaki S, Suga H, Kitabatake A, Kamada T, and Inoue M.** Positive inotropism in hypothermia partially depends on an increase in maximal Ca-activated force. *Am J Physiol* 261: H1005–H1010, 1991.
75. **Lands A, Arnold A, McAuliff J, Luduena F, and Brown T.** Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214: 597–598, 1967.
76. **Lands A, Luduena F, and Buzzo H.** Adrenotropic beta-receptors in the frog and chicken. *Life Sci* 8: 373–382, 1969.
77. **Lands A, Luduena F, and Buzzo H.** Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci* 6: 2241–2249, 1967.
78. **Langendorff O.** Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Thiere. *Pflüger, Archiv für Physiologie* 66: 355–400, 1897.
79. **Langer G and Brady A.** The Effects of Temperature upon Contraction and Ionic Exchange in Rabbit Ventricular Myocardium. *J Gen Phys* 52: 682–713, 1968.
80. **Lederer W and Lewis R.** Local Calcium Signaling in Cell Physiology. *J Gen Phys* 113: 153–159, 1999.
81. **Lexow K.** [Therapeutic hypothermia after successful resuscitation]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 124: 927, 2004.
82. **Li G, Feng J, Wang Z, Fermini B, and Nattel S.** Comparative mechanisms of 4-aminopyridine resistant Ito in human and rabbit atrial myocytes. *Am J Physiol* 269: H463–H472, 1995.
83. **Li T, Sperelakis N, Teneick R, and Solaro R.** Effects of diacetyl monoxime on cardiac excitation–contraction coupling. *J Pharmacol Exp Ther* 232: 688–695, 1985.
84. **Liu B, Wohlfahrt B, and Johansson B.** Effect of low temperature on contraction on papillary muscle from rabbit, rat and hedgehog. *Cryobiology* 27: 539–546, 1990.

85. **Ludbrook J.** Repeated measurements and multiple comparisons in cardiovascular research. *Cardiovasc Res* 28: 303–311, 1994.
86. **Maier L, Barckhausen P, Weisser J, Aleksic I, M B, and Pieske B.** Ca(2+) handling in isolated human atrial myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H952–958, 2000.
87. **Malecot C, Bers D, and Katzung B.** Biphasic Contractions Induced by Milrinone at Low Temperature in Ferret Ventricular Muscle: Role of the Sarcoplasmic Reticulum and Transmembrane Calcium Influx. *Circ Res* 59: 151–162, 1986.
88. **Melnikov A, Lokebo J, Lathrop D, and Helgesen K.** Alteration of the Cardiac Effects of Isoproterenol and Propranolol by Hypothermia in isolated Rat Atrium. *Gen Pharmac* 27: 665–668, 1996.
89. **Mikane T, Araki J, Kohno K, Nakayama Y, Suzuki S, Shimizu J, Matsubara H, Hirakawa M, Takaki M, and Suga H.** Mechanism of constant contractile efficiency under cooling inotropy of myocardium: simulation. *Am J Physiol* 273: H2891–2898, 1997.
90. **Miller D and Smith G.** The contractile behaviour of EGTA- and detergent-treated heart muscle. *J Muscle Res Cell Mot* 6: 541–567, 1985.
91. **Mohacsi P and Carrel T.** Die therapierefraktäre Herzinsuffizienz: etablierte und neue Behandlungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum* 50: 1224–1236, 2003.
92. **Monrad S, Baim D, Smith H, Lanoue A, Braunwald E, and Grossmann W.** Effects of milrinone on coronary hemodynamics and myocardial energetics in patients with congestive heart failure. *Circulation* 71: 972–979, 1985.
93. **Mulieri L, Hasenfuss G, Ittleman F, Blanchard E, and Alpert N.** Protection of Human Left Ventricular Myocardium From Cutting Injury With 2,3-Butanedione Monoxime. *Circ Res* 65: 1441–1444, 1989.
94. **Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, and Watanabe I.** Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 36: 776–783, 2000.
95. **Nanasi P, Varro A, and Lathrop D.** Isolation of human ventricular and atrial cardiomyocytes: technical note. *Cardioscience* 4: 111–116, 1993.
96. **Narayanan N and A X.** Phosphorylation and regulation of the Ca-pumping ATPase in cardiac sarcoplasmic reticulum by calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Basic Res Cardiol* 92 (1): 25–35, 1997.
97. **Nathan H, Parlea L, Dupuis J, Hendry P, Williams K, Rubens F, and Wells G.** Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 1270–1275, 2004.
98. **Nolan J, Morley P, Hoek T, and Hickey R.** Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57: 231–235, 2003.
99. **OE B.** The functional importance of beta 1 and beta 2 adrenoceptors in the human heart. *Am J Cardiol* 62: 24C–29C, 1988.
100. **Olsson S.** Nature of cardiac arrhythmias and electrolyte disturbances. Role of potassium in atrial fibrillation. *Acta Med Scand Suppl* 647: 33–37, 1981.
101. **Oppermann K, Ryan C, and Haavik C.** The rule of metabolism in temperature-dependent supersensitivity of guinea-pig atria to sympathomimetic amines. *Eur J Pharmacol* 18: 266–270, 1972.

102. **Packer M, Carver J, Rodeheffer R, Ivanhoe R, DiBianco R, Zeldis S, Hendrix G, Bommer W, Elkayam U, Kukin M, Mallis G, Sollano J, Shannon J, Tandon P, DeMets D, and Group ftPSR.** Effect of oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 325: 1468–1475, 1991.
103. **Packer M and Leier C.** Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 75 Suppl IV: 55–63, 1987.
104. **Packer M, Medina N, and Yushak M.** Hemodynamic and clinical limitation of long-term inotropic therapy with amrinone in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 70: 1038–1047, 1984.
105. **Perreault C, Mulieri L, Alpert N, Ransil B, PD A, and Morg J.** Cellular basis of negative inotropic effect of 2,3-butanedione monoxime in human myocardium. *Am J Physiol* 283: H503–510, 1992.
106. **Pieske B, Maier L, Bers D, and Hasenfuss G.** Ca handling and sarcoplasmic reticulum Ca content in isolated failing and nonfailing human myocardium. *Circ Res* 85(1): 38–46, 1999.
107. **Pieske B, Schlotthauer K, Schattmann J, Beyersdorf F, Martin J, Just H, and Hasenfuss G.** Ca-dependent and Ca-independent regulation of contractility in isolated human myocardium. *Basic Res Cardiol* 92 Suppl1: 75–86, 1997.
108. **Priori S, C N, and Schwartz P.** Cardiac receptor activation and arrhythmogenesis. *Eur Heart J* 14: 20–26, 1993.
109. **Puglisi J, Bassani R, Bassani J, Amin J, and Bers D.** Temperature and relative contributions of Ca transport systems in cardiac myocyte relaxation. *Am J Physiol* 270: H1772–H1778, 1996.
110. **Rich T and Langer G.** A comparison of excitation–contraction coupling in heart and skeletal muscle: an examination of "calcium-induced calcium-release". *J Mol Cell Cardiol* 7: 747–765, 1975.
111. **Riishede L and Nielsen–Kudsk F.** Myocardial Effects of Adrenaline, Isoprenaline and Dobutamine at Hypothermic Conditions. *Pharmacology & Toxicology* 66: 354–360, 1990.
112. **Ringer S.** A further contribution regarding the influence of different constituents of the blood on the contraction of the heart. *J Physiol (Lon)* 4: 29–42, 1883.
113. **Robberecht P, Dekhaye M, Taton G, De Neff P, Waelbroeck M, De Smedt J, Leclerc J, Chatelain P, and Christophe J.** The human heart beta-adrenergic receptors. Heterogeneity of the binding sites: Presence of 50% beta1 and 50 % beta2-adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 24: 169–173, 1983.
114. **Roubin G, Choong C, and Devenish–Meares S.** beta-adrenergic stimulation of the failing left ventricle: a double-blind, randomized trial of sustained oral therapy with prenalterol. *Circulation* 69: 955–962, 1984.
115. **Saborowski F, Lang D, and Albers C.** Intracellular pH and buffer curves of cardiac muscle in rats as affected by temperature. *Respir Physiol* 18: 161–170, 1973.
116. **Schwinger R, Böhm M, Pieske B, and Erdmann E.** Different beta-adrenoceptor–effector coupling in human ventricular and atrial myocardium. *J Clin Invest* 21: 443–451, 1991.
117. **Sham J, Hatem S, and Morad M.** Species differences in the activity of the Na(+)-Ca²⁺ exchanger in mammalian cardiac myocytes. *J Physiol* 488: 623–631, 1995.

118. **Shattock M and Bers D.** Inotropic response to hypothermia and the temperature-dependence of ryanodine action in isolated rabbit and rat ventricular muscle: implications for excitation-contraction coupling. *Circ Res* 61: 761-771, 1987.
119. **Sprung J, Laszlo A, Turner L, Kampine J, and ZJ B.** Effects of hypothermia, potassium and verapamil on the action potential characteristics of canine cardiac Purkinje fibres. *Anesthesiology* 82(3): 713-722, 1995.
120. **Stephens J, Ead H, and Spurrell R.** Haemodynamic effects of dobutamine with special reference to myocardial blood flow. A comparison with dopamine and isoprenaline. *Br Heart J* 42: 43-50, 1979.
121. **Stephenson DG and Williams DA.** Calcium-activated force responses in fast- and slow-twitch muscle fibres of the rat at different temperatures. *J Physiol Lond* 317: 281-302, 1981.
122. **Stiles G, Taylor S, and Lefkowitz R.** Human cardiac beta-adrenergic receptors: Subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 33: 467-473, 1973.
123. **Tanaka H, Kawanishi T, and Shigenobu K.** Optical Bioimaging: From Living Tissue to a Single Molecule: Atrio-Ventricular Difference in Myocardial Excitation-Contraction Coupling - Sequential versus Simultaneous Activation of SR Ca(2+) Release Units [in Process Cit.]. *J Pharmacol Sci* 93: 248-252, 2003.
124. **Tenner TJ and McNeill J.** Characterization of the inotropic response induced by stimulation of β -adrenergic and H1 histaminergic receptors in guinea-pig left atria. *Can J Physiol Pharmacol* 56: 926-933, 1978.
125. **Tveita T, Skandfer M, Refsum H, and Ytrehus K.** Experimental hypothermia and re-warming: changes in mechanical function and metabolism of rat hearts. *J Appl Physiol* 80(1): 291-297, 1996.
126. **Varro A, Nanasi P, and Lathrop D.** Potassium currents in isolated human atrial and ventricular cardiocytes. *Acta Physiol Scand* 149: 133-142, 1993.
127. **Weber K, Andrews V, Janicki J, Likoff M, and Reichek N.** Pirtuberol, an oral beta-adrenergic receptor agonist, in the treatment of chronic cardiac failure. *Circulation* 66: 1262-1267, 1982.
128. **Weisser J, Martin J, Bisping E, Maier L, Beyersdorf F, Hasenfuss G, and Pieske B.** Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol* 96: 198-205, 2001.
129. **Xavier L and Kern K.** Cardiopulmonary Resuscitation Guidelines 2000 update: what's happened since? *Curr Opin Crit Care* 9: 218-221, 2003.
130. **Yano M, Kohno M, Ohkusa T, Mochizuki M, Yamada J, Kohno K, Hisaoka T, Ono K, Tanigawa T, Kobayashi S, and Matsuzaki M.** Effect of Milrinone on left ventricular relaxation and Ca(2+) uptake function of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279(4): H1898-1905, 2000.
131. **Zerkowski H, Ikezono K, Rohm N, Reidemeister J, and Brodde O.** Human myocardial beta-adrenoceptors: demonstration of both beta1 and beta2-adrenoceptors mediating contractile responses to beta-agonists on the isolated right atrium. *Arch Pharmacol* 332: 142-147, 1986.

VIII Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 subzellulärer Aufbau der Myofilamente
aus: **R. Klinke, St. Silbernagl**: Lehrbuch der Physiologie, 2.Aufl 1996; S.84
- Abb. 2 der elementare Kontraktionszyklus
aus: **R. Klinke, St. Silbernagl**: Lehrbuch der Physiologie, 2.Aufl 1996; S.85
- Abb. 3 schematische Darstellung der Ionenkanäle und Transportsysteme die an der Regulation des Calcium-Haushalts beteiligt sind
aus: **M. Endoh**: Changes in Intracellular Ca-Mobilization and Ca-Sensitization as Mechanisms of Action of Physiological Interventions and Inotropic Agents in Intact Myocardial Cells. *Jpn Heart J Vol 39 p.3 (1998)*
- Abb. 4 Vermittlung der Wirkung adrenerger Stimulation
aus: **T.Karow, R. Lang-Roth**: allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2004, S. 44
- Abb. 5 Unterschiede im Aktionspotential
aus: **R. Klinke, St. Silbernagl**: Lehrbuch der Physiologie, 2.Aufl 1996; S.113
- Abb. 6 Aktionspotential der (ventr.) Herzmuskelzelle
aus: **R. Klinke, St. Silbernagl**: Lehrbuch der Physiologie, 2.Aufl 1996; S.108
- Abb. 7 Ablauf der Kopplung bei ventrikulärem und atrialem Myokard
aus: **Tanaka H, Kawanishi T, and Shigenobu K**. Optical Bioimaging: From Living Tissue to a Single Molecule: Atrio-Ventricular Difference in Myocardial Excitation-Contraction Coupling – Sequential versus Simultaneous Activation of SR Ca(2+) Release Units [in Process Cit.]. *J Pharmacol Sci* 93: 248–252, 2003
- Abb. 8 Strukturformel von Isoproterenol
aus: Internet: <http://www.aw-bc.com/mathews/ch23/isoprote.htm>
- Abb. 9 Strukturformel von Milrinon
aus: Internet: <http://milrinone.com/PrescribingInformation.asp>
- Abb. 10 Küvette mit Begasung
aus: Instruments for Muscle Research – *Gerätehandbuch Fa SI GmbH*
- Abb. 11 Kernstück des Versuchsaufbaus
aus: Instruments for Muscle Research – *Gerätehandbuch Fa SI GmbH*
- Abb. 12 – Abb. 29 Graphen der einzelnen Versuchsteile (MS Excel)

IX Danksagung

Der größte Dank für das Zustandekommen dieser Arbeit gebührt mit Sicherheit meiner Betreuerin Dr. med. Sylvia Schroth, die mir, gerade am Anfang, über so manche Schlappe hinweg geholfen hat, die immer da war, ohne Druck und doch konstant nachbohrend. Danke für so viel Unterstützung, für die Möglichkeit, auch über die reine Arbeit hinaus „Forschung“ kennenzulernen, unsere Ergebnisse auf Kongressen vertreten zu können und nicht zuletzt für viele gute Tips bei Rooiboschtee und Frühstück.

Herrn PD Dr. med. W. Buhre danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine konstruktive Kritik während der Erstellung dieser Arbeit.

Dem Leiter der Abteilung für Herz–Thorax– und Gefäßchirurgie am Uniklinikum Aachen, Herrn Prof. Dr. med. R. Autschbach, danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Den Kollegen der Herz–Thorax– und Gefäßchirurgie danke ich für die Bereitstellung der Gewebeproben und die freundliche Zusammenarbeit im OP.

Ein weiteres Dankeschön an Dr. med. Uli Siekmann und die Truppe des HBO-Zentrums in der Kackertstraße sowie an Prof. Dr. med. Kaufmann und die Abteilung des Institutes für Anatomie im MTI für die Beherbergung unserer Versuchsanlage und die auf vielfache Weise gezeigte Unterstützung.

Harald Mennicken, meiner Schwester und dem Team von der Eupener Str. danke ich für die Tolerierung meiner hunderttausend Testversionen und das Sponsoring bei der Drucklegung dieser Dissertation.

Ich danke meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung während des gesamten Studiums, für ihren Rückhalt, ihr Vertrauen und ihre Hilfe bei der Verwirklichung meiner Ziele.

X Lebenslauf

Andreas Goetzenich
26.03.1977

Kronenberg 141, 52 074 Aachen
geboren in Aachen

schulische Laufbahn

08. '83 – 07. '87

Domsingschule – Grundschule, Aachen

08. '87 – 07. '96

Pius Gymnasium – Gymnasium, Aachen

Auslandsaufenthalte

08. '93 – 04. '94

Nantes, Frankreich
8 Monate am Lycee

03. '01 – 04. '01

Johannesburg, Südafrika

04. '02 – 07. '02

nordafrikanische Küste (Marokko, Algerien, Tunesien)

08. '02 – 09. '02

Sharm-el-Sheikh, Ägypten

04. '03 – 08. '03

Martigny, Schweiz

08. '03 – 12. '03

Johannesburg, Südafrika

Zivildienst

10. '96 - 02. '98

Deutsches Rotes Kreuz; Rettungssanitäter

Studium

10. '97 – 06. '99

Humanmedizin an der RWTH Aachen
vorklinisches Studium

10. '99 – 04. '04

klinische Studien, 1. Staatsexamen 08. '00
2. Staatsexamen 03. '03
3. Staatsexamen 05. '04

Anstellungen

seit 09. '04

Assistenzarzt am Klinikum der RWTH Aachen
Medizinische Klinik I / Klinik für Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie

Praktika,**Nebentätigkeiten**

06. '98 – 08. '98

Franziskus Krankenhaus, Aachen – Praktikum i.d. Notaufnahme

03. '00 – 04. '00

Luisen-Hospital, Aachen – Famulatur Innere Medizin

03. '01 – 04. '01

Baragwanath Hospital, Soweto, South Africa – Famulatur Chirurgie

07. '01 – 10. '01

RWTH - Klinikum Aachen – Forschungsarbeit Anästhesiologie

08. '02 – 09. '02

Hyperbaric Med Center Sharm el Sheik , Ägypten

– Famulatur auf dem Gebiet der Überdruck/Tauchmedizin, HNO

04. '03 – 08. '03

Martigny, Schweiz – 1. Tertial d. Praktischen Jahres : Innere Medizin

08. '03 – 12. '03

Johannesburg, Südafrika – 2. Tertial : Chirurgie

12. '03 – 03. '04

Aachen, Klinikum der RWTH – 3. Tertial : Anästhesiologie

seit '94

Beschäftigungen im Drucksektor, speziell Netzwerkwartungen

Ehrenamt

01. '85 – 10. '98

Mitglied des Aachener Domchores

02. '98 – 10. '00

Rettungssanitäter u. Gruppenleiter des Deutschen Roten Kreuzes

07. '00 – 03. '03

Tätigkeit beim Deutschen Famulantenaustausch , davon

05. '01 – 05. '02

Vorstandsmitglied für Öffentlichkeitsarbeit

Aufbau des neuen Internetauftritts (www.dfa-germany.de)

erweiterte Kenntnisse

Englisch

fließend in Wort und Schrift

Französisch

fließend in Wort und Schrift

PC-Kenntnisse

fortgeschritten