

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Tarnow

**Untersuchungen der Wirkung von  
Inhalationsanästhetika auf den  
Reperfusionsschaden des Herzens**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach Anaesthesiologie  
der Hohen Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
vorgelegt von  
Benedikt Preckel

Forschen und Wissen - Medizin

**Benedikt Preckel**

**Untersuchungen der Wirkung von  
Inhalationsanästhetika auf den  
Reperfusionsschaden des Herzens**

Habilitationsschrift Universität Düsseldorf

**GCA-Verlag  
Herdecke 2002**

**Bibliografische Information Der Deutsche Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Copyright GCA-Verlag, Herdecke 2002

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Als Manuskript gedruckt. Printed in Germany.

ISSN 1615-2565

ISBN 3-89863-111-7

GCA-Verlag der GCA mbH, Bahnhofstr. 31, D 58313 Herdecke

Telefon 02330/10520 - Telefax 02330/2207

Internet: [www.gca-verlag.de](http://www.gca-verlag.de) - eMail: [info@gca-verlag.de](mailto:info@gca-verlag.de)

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I. Einleitung und Fragestellung</b>	<b>3</b>
1. Definition und Mechanismen des myokardialen Reperfusionsschadens	4
2. Myokardiale Ischämie/Reperfusion und volatile Anästhetika	10
3. Fragestellungen	12
<b>II. Methodik</b>	<b>14</b>
<b>1. Untersuchungen an isoliert perfundierten Herzen</b>	<b>14</b>
1.1. Präparation	14
1.2. Experimentelle Protokolle	16
1.3. Datenauswertung und Statistik	18
<b>2. Untersuchungen nach regionaler Ischämie <i>in vivo</i></b>	<b>19</b>
2.1. Präparation	19
2.2. Experimentelle Protokolle	20
2.3. Datenauswertung und Statistik	23
<b>III. Ergebnisse</b>	<b>25</b>
<b>1. Untersuchungen an isoliert perfundierten Herzen</b>	<b>25</b>
1.1. Experimente ohne Kardioplegie	25
1.2. Experimente mit Kardioplegie	30
<b>2. Untersuchungen nach regionaler Ischämie <i>in vivo</i></b>	<b>41</b>
2.1. Wirkung von Halothan auf den Reperfusionsschaden <i>in vivo</i> , Einfluß hämodynamischer Veränderungen auf den Reperfusionsschaden	42
2.2. Wirkung von Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran auf den Reperfusionsschaden <i>in vivo</i>	48
2.3. Wirkung von Xenon auf den Reperfusionsschaden <i>in vivo</i>	55
<b>IV. Diskussion</b>	<b>60</b>
1. Interpretation der Ergebnisse	61
2. Methodenkritische Aspekte	70
<b>V. Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>VI. Literatur</b>	<b>80</b>
<b>Danksagung</b>	<b>95</b>
<b>Lebenslauf</b>	

## I. Einleitung und Fragestellung

Im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen und therapeutischer Maßnahmen treten myokardiale Ischämie/Reperfusionssituationen auf (Tabelle 1). Bei entsprechender Dauer der Ischämie werden die Kardiomyozyten aufgrund des Sauerstoffmangels irreversibel geschädigt.<sup>106</sup> Selbst moderne Therapieverfahren wie die koronare Bypasschirurgie und die perkutane transluminale Koronarangioplastie können solche Schäden nicht rückgängig machen, sondern verhindern nur das weitere Fortschreiten des ischämischen Zellunterganges.

Eine möglichst frühzeitige Wiederherstellung der Durchblutung ist das Behandlungsziel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Gleiches gilt für Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation und Unterbrechung der Koronarperfusion unterziehen müssen.

Zahlreiche experimentelle Arbeiten haben gezeigt, daß die Reperfusion, auch wenn sie wesentlich ist für das Überleben der Gewebe und Organe, mit Risiken einhergeht. Denn die Reperfusion kann den durch die Ischämie verursachten Zellschaden noch vergrößern. Dieses Phänomen wird als "Reperfusionsschaden" bezeichnet und beruht nicht auf einem Sauerstoffmangel. Hierfür sind Mechanismen verantwortlich, die mit Beginn der Reperfusion initiiert werden und deshalb einer Therapie zugänglich sind.

---

### **Tabelle 1:** Klinische Ischämie/Reperfusionssituationen

---

#### *regionale Ischämie*

- instabile Angina pectoris
- vasospastische Angina pectoris
- belastungsinduzierte Myokardischämien bei Koronarstenosen
- perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
- akuter Myokardinfarkt mit früher Rekanalisierung

#### *globale Ischämie*

- koronarvaskuläre Operationen
  - Operationen an den Herzklappen während Herzstillstand
  - Herztransplantation
-

## V. Zusammenfassung

Im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen und therapeutischer Maßnahmen treten myokardiale Ischämie/Reperfusionssituationen auf. Zahlreiche Arbeiten haben gezeigt, daß die Reperfusion, auch wenn sie wesentlich ist für das Überleben der Gewebe, mit Risiken einhergeht und den durch die Ischämie verursachten Schaden noch vergrößern kann (Abnahme der kontraktilen Funktion, Vergrößerung des Infarktes). Dieses Phänomen wird als "Reperfusionsschaden" bezeichnet.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Effekte klinisch gebräuchlicher Inhalationsanästhetika auf den Reperfusionsschaden zu untersuchen. *Anti-ischämische* Wirkungen dieser Pharmaka sind seit Ende der sechziger Jahre bekannt und in zahlreichen experimentellen Arbeiten bestätigt worden. In den bislang vorliegenden Untersuchungen wurden die Anästhetika jedoch schon vor oder während der Ischämie gegeben. Die Ergebnisse erlauben daher nicht, Effekte gegen den *Reperfusionsschaden* von anti-ischämischen Einflüssen zu unterscheiden.

Die spezifischen Wirkungen der volatilen Anästhetika gegen den myokardialen Reperfusionsschaden wurden zunächst nach *globaler* Ischämie an isolierten Herzen *in vitro* und daran anschließend nach *regionaler* Ischämie *in vivo* untersucht, um folgende Fragen zu beantworten:

(1) *Besitzen die klassischen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran sowie die neueren Substanzen Sevofluran und Desfluran protektive Effekte gegen den Reperfusionsschaden nach globaler Ischämie? Gibt es Unterschiede zwischen den verschiedenen Inhalationsanästhetika?*

(2) *Können die genannten Anästhetika den Reperfusionsschaden nach globaler Ischämie zusätzlich vermindern, wenn das Herz zuvor durch kardioplegische Lösungen gegen den ischämischen Schaden geschützt wird?*

*Zusätzlich sollte geklärt werden, ob Modifikationen der kardioplegischen Lösung den protektiven Effekt beeinflussen.*

- (3) *Haben die o. g. Pharmaka Einfluß auf den Reperfusionsschaden (Infarktgröße) auch nach regionaler Myokardischämie in vivo? Es sollte geklärt werden, ob mögliche protektive Effekte auf hämodynamische Begleitwirkungen der Anästhetika zurückzuführen sind.*
- (4) *Schließlich sollte auch die Wirkung des als Anästhetikum anwendbaren Edelgases Xenon auf den Reperfusionsschaden nach regionaler Ischämie in vivo untersucht werden.*

**(zu 1)** Isolierte Herzen von Wistar-Ratten wurden an einer Langendorff-Anlage retrograd über die Aortenwurzel mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung flußkonstant perfundiert. Als Maß für die myokardiale Funktion wurde der linksventrikulär (LV) entwickelte Druck (LV Spitzendruck minus LV end-diastolischer Druck) und zur Bestimmung des zellulären Schadens die Creatinkinase-Aktivität (CK-Freisetzung) im koronarvenösen Effluat herangezogen. Die Herzen wurden einer 30-minütigen globalen warmen Ischämie (no-flow Ischämie), gefolgt von einer 60-minütigen Reperfusion, unterzogen. Die fünf Inhalationsanästhetika wurden in einer Konzentration entsprechend 1,5 MAC (je Substanz n = 6) in den ersten 30 Minuten der Reperfusion dem Perfusat zugegeben. Durch die Applikation der Anästhetika *ausschließlich* in der Reperusionsphase konnten anti-ischämische Einflüsse ausgeschlossen und spezifische Effekte gegen den Reperfusionsschaden untersucht werden. Sieben Herzen erhielten kein Anästhetikum und dienten als Kontrollen.

**(zu 2)** In weiteren 63 Experimenten wurde durch Infusion einer kalten HTK-Kardioplegie-Lösung nach Bretschneider ein Herzstillstand herbeigeführt. Die Applikation der Anästhetika (je n = 9) erfolgte wiederum nach der Ischämie in den ersten 30 Minuten der 60-minütigen Reperfusion. Die Kontrollherzen (n = 9) wurden mit kardioplegischer Lösung behandelt, erhielten aber kein Anästhetikum.

Um den Einfluß der kardioplegischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration auf protektive Wirkungen von Halothan zu untersuchen, wurden 14 weitere Herzen (Kon-

trolle, Halothan, je n = 7) mit einer modifizierten HTK-Lösung behandelt, die mit 0,15 mmol/l die zehnfache Konzentration an  $\text{Ca}^{2+}$  enthielt.

**(zu 1)** Mit Beginn der Ischämie fiel der LV entwickelte Druck in allen Gruppen auf Null ab. Während der Reperfusion konnte in der Kontrollgruppe nur eine geringfügige Erholung des LV entwickelten Druckes beobachtet werden ( $P < 0,05$  vs. präischämischer Ausgangswert). Sämtliche Anästhetika bewirkten hingegen eine signifikante Verbesserung der postischämischen Funktion, die präischämischen Ausgangswerte wurden jedoch in keiner Behandlungsgruppe erreicht.

In den ersten Minuten der Reperfusion war in der Kontrollgruppe eine hohe CK-Freisetzung zu beobachten. Diese initiale CK-Freisetzung ließ sich durch die Applikation von Halothan, Enfluran, Sevofluran und Desfluran, nicht aber durch Isofluran reduzieren.

**(zu 2)** Nach kardioplegischem Herzstillstand wurde eine signifikant bessere Funktionserholung im Vergleich zu Herzen, die keine Kardioplegie erhielten, beobachtet. Die Applikation von Sevofluran, Desfluran, Enfluran oder Isofluran bewirkte eine zusätzliche Verbesserung der myokardialen Funktion, so daß zum Teil die präischämischen Ausgangswerte erreicht wurden. Die mit Halothan behandelten Herzen wiesen hingegen eine der Kontrollgruppe entsprechende Funktionserholung auf. Der Zellschaden, gemessen anhand der CK-Freisetzung in der Reperfusion, wurde durch Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran signifikant reduziert. Halothan hatte keinen Einfluß auf die CK-Freisetzung in der Reperfusion. Wurde jedoch die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der kardioplegischen Lösung erhöht (modifizierte HTK-Kardioplegie, 10fache  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration), bewirkte auch Halothan eine signifikante Reduktion der CK-Freisetzung; die postischämische Funktionserholung wurde allerdings nicht beeinflußt.

**(zu 3 und 4)** Den Einfluß der Inhalationsanästhetika gegen den myokardialen Reperfusionsschaden nach *regionaler* Ischämie *in vivo* untersuchten wir an 92 mit  $\alpha$ -Chloralose anästhesierten, thorakotomierten Kaninchen. Das Herz-Zeit-

Volumen (HZV) wurde mittels eines um die Aorta ascendens gelegten Ultraschallflußmeßkopfes bestimmt. Der LVP wurde mit Hilfe eines in den linken Ventrikel eingeführten Katheterspitzenmanometers registriert. Um den Hauptast einer Koronararterie wurde ein Faden gelegt und durch Zusammenziehen des Fadens das Gefäß für 30 Minuten verschlossen und nach Lösen des Fadens 120 Minuten reperfundiert. Nach Versuchsende wurden die Herzen entnommen und mittels Triphenyltetrazolium-Färbung die Infarktgröße in Prozent des Risikogebietes bestimmt. Die volatilen Anästhetika wurden in einer Konzentration entsprechend 1,0 MAC und Xenon in einer Konzentration von 70% inhalativ ausschließlich in den ersten 15 Minuten der Reperfusion appliziert.

**(zu 3)** Nach *regionaler* Ischämie *in vivo* bewirkte Halothan eine Reduktion der Infarktgröße. Gleichzeitig war eine Abnahme des LVP und des HZV während Halothan-Applikation zu beobachten ( $P < 0,05$ ). Die Verminderung des Reperfusionsschadens war allerdings auch dann noch nachweisbar, wenn der durch Halothan hervorgerufene Blutdruckabfall durch gleichzeitige Noradrenalin-Infusion ausgeglichen wurde.

Wie Halothan führten auch Desfluran und Sevofluran zu einer Reduktion der Infarktgröße. Enfluran hatte hingegen nur einen geringfügigen und Isofluran keinen Effekt auf den Zellschaden. Während der Anästhetika-Applikation war die Abnahme des LVP und des HZV in den mit Enfluran behandelten Tieren am ausgeprägtesten. Hingegen wiesen die mit Desfluran behandelten Tiere nur geringfügige Veränderungen der Hämodynamik auf.

**(zu 4)** Das als Anästhetikum verwendbare Edelgas Xenon bewirkte ebenfalls eine Reduktion der Infarktgröße. Gleichzeitig wurden keine Veränderungen des LVP oder des HZV während der Xenon-Applikation beobachtet.

Zusammenfassend lassen sich aus diesen Ergebnissen die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten:

**(zu 1)** Sowohl die klassischen Inhalationsanästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran als auch die neueren Substanzen Sevofluran und Desfluran ver-

bessern die postischämische Funktion (LV entwickelter Druck) nach globaler Ischämie und reduzieren den myokardialen Reperfusionsschaden (CK-Freisetzung) *in vitro*. Es konnten nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen hinsichtlich der CK-Freisetzung und der funktionellen Erholung nachgewiesen werden. **(zu 2)** Wird das Herz durch eine kardioplegische Lösung gegen den ischämischen Schaden geschützt, kann durch Applikation eines volatilen Anästhetikums in der frühen Reperfusion der Zellschaden zusätzlich reduziert werden. Die protektive Wirkung von Halothan ist jedoch von der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration der kardioplegischen Lösung abhängig. **(zu 3 und 4)** Die Protektion gegen den Reperfusionsschaden nach regionaler Ischämie läßt sich für Halothan, Sevofluran, Desfluran und Xenon auch *in vivo* nachweisen (Reduktion der Infarktgröße). Die Effekte sind unabhängig von hämodynamischen Wirkungen der Inhalationsanästhetika. Enfluran und Isofluran hatten *in vivo* allerdings keinen Einfluß auf die Größe des Zellschadens.

Da die Anästhetika in allen Untersuchungen ausschließlich in der frühen Reperfusion appliziert wurden, ist die beobachtete Protektion auf spezifische Wirkungen gegen den Reperfusionsschaden und nicht auf anti-ischämische Effekte zurückzuführen. Für Halothan wurde eine Verminderung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Oszillationen am sarkoplasmatischen Retikulum als wahrscheinlicher Protektionsmechanismus beschrieben. Die molekularen Detailmechanismen der protektiven Effekte von Inhalationsanästhetika bedürfen allerdings noch der Klärung.