

**Herz-Kreislauf-Untersuchungen im Rahmen einer
interventionellen Koronar-Angioplastie mit
Unterstützung durch die photodynamische Therapie
unter Injektionsanästhesie
mit Azaperon/Ketamin/Propofol/Fentanyl
beim Schwein**

Özay Aydınlandi

**Aus der 1. Medizinischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Schömig)
und
aus dem Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
(Direktor: Prof Dr. med. B. Gänsbacher)
der Technischen Universität München
vorgelegt über die Klinik für Schweine
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. med. vet. K. Heinritzi)**

**Herz-Kreislauf-Untersuchungen im Rahmen
einer interventionellen Koronar-Angioplastie
mit Unterstützung durch die photodynamische
Therapie unter Injektionsanästhesie
mit Azaperon/Ketamin/Propofol/Fentanyl
beim Schwein**

**Özay Aydinlandi
München 2004**

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent:	Univ.-Prof. Dr. K. Heinritzi
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. H. Ammer

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Meiner besonders lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	1
2	<u>Literaturübersicht</u>	2
2.1	Koronare Herzkrankheit	2
2.1.1	Therapie der koronaren Herzkrankheit	2
2.1.2	PTA / PTCA	2
2.1.3	Restenose	4
2.1.4	Photodynamische Therapie	6
2.2	Myokardinfarkt und Ischämie	10
2.2.1	Morphologische Veränderungen im EKG bei Ischämie	12
2.2.2.	Anästhesie für den Koronarpatienten	13
2.2.3	Das Schwein als Modell in der kardiovaskulären Forschung	13
2.3	Anästhesie	14
2.3.1	Azaperon	15
2.3.1.1	Wirkungsmechanismen	15
2.3.1.2	Klinische Anwendung	17
2.3.2	Ketamin	18
2.3.2.1	Wirkungsmechanismen	18
2.3.2.2	Klinische Anwendung	20
2.3.3	Propofol	21
2.3.3.1	Wirkungsmechanismen	21
2.3.3.2	Klinische Anwendung	24
2.3.4	Fentanyl	26
2.3.4.1	Wirkungsmechanismen	26
2.3.4.2	Klinische Anwendung	27

3 Eigene Untersuchung

3.1	Zielvorstellung	28
3.2	Material und Methoden	28
3.2.1	Versuchstiere	28
3.2.2	Versuchsplan	28
3.2.3	Messsysteme und Messmethoden	30
3.2.3.1	EKG und Herzfrequenz	30
3.2.3.2	Intravasaler Druck	31
3.2.3.3	Pulsoxymetrie	32
3.2.3.4	Kapnometrie	32
3.2.3.5	Blutbild	32
3.2.3.6	Säure-Basenhaushalt, Blutgase	33
3.2.4	Instrumentationsoperation	35
3.2.4.1	Vorbereitung und Prämedikation	35
3.2.4.2	Anästhesie	35
3.2.4.3	Flüssigkeitssubstitution	36
3.2.4.4	Notfallmaßnahmen in der Anästhesie	37
3.2.5	Operatives Vorgehen	38
3.2.5.1	Gefäßpräparation	38
3.2.5.2	Lokale Medikamentenapplikation	39
3.2.5.3	Lichtapplikation	39
3.2.5.4	Stentimplantation	40
3.2.5.5	Wundverschluss	40
3.2.6	Messwertverarbeitung	41
3.2.7	Statistische Auswertung	41
3.3	Ergebnisse	42
3.3.1	Hämodynamik	42
3.3.1.1	Herzfrequenz	43
3.3.1.2	Systolischer Blutdruck	44
3.3.1.3	Diastolischer Blutdruck	45
3.3.1.4	Arterieller Mitteldruck	47
3.3.1.5	EKG-Auswertung	48
3.3.2	Blutgasanalyse	60

3.3.3	Einschlaf- und Aufwachphase	63
--------------	------------------------------------	-----------

4 Diskussion

4.1	Eignung der Versuchstiere	65
4.2	Stellenwert der Narkoseüberwachung	66
4.3	Beurteilung der Ergebnisse	67
4.3.1	Einschlaf- und Aufwachprofil	67
4.3.2	Atmung und Blutgase	68
4.3.3	Hämodynamik	69
4.3.3.1	Herzfrequenz	69
4.3.3.2	Intravasaler Blutdruck	69
4.3.3.3	EKG	71
4.4	Einfluss der Intervention	73
4.5	Schlussfolgerung	75

5	<u>Zusammenfassung</u>	77
----------	-------------------------------	-----------

6	<u>Summary</u>	78
----------	-----------------------	-----------

7	<u>Literaturverzeichnis</u>	79
----------	------------------------------------	-----------

8	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	105
----------	-------------------------------------	------------

9	<u>Tabellenverzeichnis</u>	107
----------	-----------------------------------	------------

10	<u>Abbildungsverzeichnis</u>	108
-----------	-------------------------------------	------------

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK), häufig auch als ischämische Herzerkrankung bezeichnet, ist in der modernen Industriegesellschaft eine der am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen unserer Zeit (NEUBRAND 1995). Seit dem ersten klinischen Einsatz der Ballondilatation (GRÜNTZIG 1978) haben die Verfahren der so genannten interventionellen Kardiologie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für den Patienten mit einer KHK bedeutet ein bevorstehender operativer Eingriff, dass er sich, verglichen mit einem gesundem Patienten, in eine Situation mit vorhersehbar erhöhtem Risiko hinsichtlich der perioperativen Komplikationen begibt. Diese Tatsache, sowie die Zunahme kardiovaskulärer Vorerkrankungen unterstreichen die Bedeutung des Anästhesieverfahrens im Hinblick auf das perioperative kardiale Risiko. Neben Stress, chirurgischen Stimuli und Elektrolytimbalancen können die Anästhetika selbst Einfluss auf die Erregungsleitung und Erregungsbildung nehmen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die unmittelbaren elektrokardiographischen Auswirkungen einer interventionellen Koronar-Angioplastie in Kombination mit einer photodynamischen Therapie (PDT) unter kombinierter Injektionsanästhesie am Schweinmodell zu untersuchen.

2 Literaturübersicht

2.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist verantwortlich für 30 bis 50% aller Todesfälle der Menschen in den Industrieländern (HENDERSON 1996) und ist hierzulande die am häufigsten zum Tode führende Erkrankung. Pathophysiologisch kommt es zu einem regionalen Sauerstoffbedarf aufgrund einer relativen oder absoluten Koronarinsuffizienz (BÖTTIGER und FLEISCHER 1994). Klinisch zeigt sich die Erkrankung als Angina pectoris, Myokardinfarkt, chronische Herzschwäche oder plötzlicher Herztod (HENDERSON 1996). Koronarangiographische und postmortale Studien haben bestätigt, dass bei 90% aller Patienten koronare Atherosklerose in Form von stenosierenden Plaques die Ursache für die Symptome einer ischämischen Herzkrankheit sind (BUJA und WILLERSON 1991).

2.1.1 Therapie der koronaren Herzkrankheit

Die instrumentelle Behandlung stenosierender Erkrankungen der Herzkranzgefäße hat eine anfänglich nicht vorstellbare Entwicklung genommen. So lag die Zahl der Eingriffe in der BRD 1985 bei 5000, im Jahre 1995 wurden ca. 100 000 Eingriffe vorgenommen (HÖFLING et al. 1997). Die Indikationserweiterung resultiert vor allem aus der schnellen Entwicklung und Modifikation von Ballon- und Kathetermaterialien mit der Folge einer besseren Erreichbarkeit und Passierbarkeit der Stenosen und auf der Entwicklung neuer Verfahren, insbesondere der Atherektomie und der Stentimplantation. Die Möglichkeit, im Falle von Akutkomplikationen Stents zu implantieren, hat die Katheterverfahren Chirurgie unabhängiger gemacht (HÖFLING et al. 1997), und die früher so gefährlichen Akutkomplikationen stellen heute keinen wesentlichen limitierenden Faktor mehr dar.

Neben der chirurgischen Bypass-Operation, die seit den 70er Jahren als etabliertes Verfahren zur Therapie der koronaren Herzkrankheit bezeichnet wird, hat

sich insbesondere das von GRÜNTZIG 1977 eingeführte Verfahren der Ballondilatation als das Verfahren der Wahl für die interventionelle perkutane Behandlung von Koronarstenosen zunehmend etabliert. In den 90er Jahren belief sich der Einsatz der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und der perkutanen trans-luminalen Koronarangioplastie (PTCA) bei Patienten mit Eingefäßerkrankungen auf 76% mit gleichzeitigem Rückgang des prozentualen Anteiles der konservativen Therapie (22%) und der Bypass-Operationen (2%) (MEIER 1996).

2.1.2 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Durch interventionelle Verfahren wie PTA und PTCA sowie durch den Einsatz von Atherektomiekathetern, Rotablatores, Lasern und vor allem Stentimplantationen werden die zu einer KHK führenden Gefäßverengungen und Gefäßverschlüsse (Stenosen) beseitigt und das Gefäßlumen erweitert. Die vor einigen Jahren noch unumgänglichen Bypass-Operationen können mittlerweile in vielen Fällen durch angioplastische Verfahren ersetzt werden.

Das zentrale, bisher noch ungelöstes Problem dieser Interventionen ist die erneute Stenosierung des bzw. der erfolgreich behandelten Gefäße, vor allem nach Stentimplantation. In 30 bis 50% der Fälle tritt eine Restenose innerhalb eines halben Jahres nach dem Ersteingriff auf (HÖFLING et al. 1995).

Klinische Langzeitbeobachtungen wie auch systematische experimentelle Untersuchungen zeigen, dass durch den angioplastischen Eingriff und insbesondere durch die Implantation eines Stents und die damit einhergehende Gefäßwandirritation ein regelrechtes Gewebewachstum induziert (FISCHMAN et al. 1994). Somit wird der erzielte Lumengewinn wieder reduziert. Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle auch die Problematik und therapeutische Herausforderung der Behandlung dieser "In-Stent-Restenose". Durch das permanent verbleibende Gefäßimplantat wird die Behandlung deutlich erschwert. In einigen Fällen wird durch eine erneute PTCA, die eine weitere Expansion des Stents bedingt, das durch die Restenose verengte Lumen wieder erweitert.

2.1.3 Restenose

In den ersten Monaten nach einer PCTA kommt es zu einer Bildung proliferativer koronarer Läsionen, die als restenotischer Prozess bezeichnet wird (BAYKAL et al. 1995). Trotz vieler experimenteller und klinischer Studien ist die Pathogenese der Restenose noch nicht vollständig geklärt, sie ist das Resultat eines multifaktoriellen Geschehens (RIESSEN et al. 1996). Die Restenose nach Angioplastie unterliegt einem anderen Mechanismus als die Atherosklerose.

Die Mechanismen, die zur Restenose führen sind direktes Trauma, Recoil (elastische Rückstellkräfte) und Thrombusbildung (SCHWARTZ 1992). Die lokale Stimulation der Zellproliferation und Matrixformation ist eine wesentliche Grundlage des Restenoseprozesses. Wie in Tiermodellen gezeigt werden konnte, läuft die Restenoseformation, ähnlich wie bei anderen Wundheilungsprozessen, in drei überlappenden Phasen ab (FORRESTER et al. 1991). Die Phase der Entzündung beginnt mit dem Zeitpunkt der Gefäßverletzung, gelegentlich kombiniert mit thrombotischen Auflagerungen (Monozyten und Blutplättchen) auf dem verletzten Areal. Sie dauert nur einige Stunden bis wenige Tage an (FUSTER et al. 1995) und wird von der Granulationsphase gefolgt, die im Schweinmodell nach etwa sieben Tagen das Maximum der Proliferationsaktivität zeigt. Die glatten Muskelzellen der Media ändern als Antwort auf die Verletzung ihren Phänotyp von kontraktilen zu sekretorischen Muskelzellen und leiten so die neointimale Hyperplasie ein (BAUTERS et al. 1996). Schließlich kommt es, beginnend mit der zweiten Woche nach dem Trauma und teilweise über Monate bis Jahre anhaltend, zur vermehrten Formation bzw. zum Umbau der Matrix. Die Auswirkung dieser Vorgänge auf die neue Struktur der Arterien, „remodeling“ genannt, erstreckt sich von der Gefäßdilata-tion über die kompensatorische Dickenveränderung der Wandschichten bis hin zur Lumeneinengung, der eigentlichen Restenose (FUSTER et al. 1995; SCHWARTZ 1998).

Die Etablierung einer Therapie zur Beeinflussung dieser unerwünschten Reaktion ist von großer klinischer Bedeutung. Die verschiedensten morphologischen, epidemio-logischen und verfahrenstechnischen Kriterien wurden hierbei mit der Restenose-inzidenz korreliert (TOPOL et al. 1997).

Obwohl die Risikofaktoren für eine Restenose – insbesondere einer In-Stent-Restenose – schon lange bekannt sind (KASTRATI et al. 1997; HOFFMANN und

MINTZ 2000) und die Suche nach einer effektiven antiproliferativen medikamentösen Therapie seit über 20 Jahren intensiv betrieben wurde, waren über hundert getestete Medikamente wirkungslos (CASTERELLA und TEIRSTEIN 1999). Nachdem zunächst die Substanz Trepidil Hoffnungen erweckte, blieb sie in der TRAPIST-Studie wirkungslos (MURPHY 2001; SERRUYS et al. 2001). Auch die zunächst in kleineren Studien ermutigenden Ergebnisse für das entzündungshemmende und bei Keloiden wirksame Medikament Tranilast (KOSUGA et al. 1997; ISHIWATA et al. 2000) bestätigten sich in einer plazebokontrollierten PRESTO-Studie an über 11 500 Patienten nicht.

Inwieweit die kombinierte Gabe von Folsäure, Vitamin B₁₂ und Pyridoxin eine Restenose verhindern kann (SCHNYDER et al. 2001), muss erst weiter analysiert und geprüft werden. Auch moderne gentherapeutische Ansätze führten in der ITALICS-Studie nicht zum Erfolg (SERRUYS et al. 1998). Nach den ernüchternden Ergebnissen der Laserangioplastie (MEHRAN et al. 1997; KÖSTER et al. 2000) und der Atherektomie (DAUERMAN et al. 1998) wurde die große Hoffnung auf eine Abtragung („Fräsen“) des proliferativen Gewebes durch Rotablation ebenfalls enttäuscht (SILBER et al. 1998).

Im Lichte dieser Fehlschläge wurde die intrakoronare Brachytherapie mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet. Die ersten Erfahrungen zur Anwendung der intra-koronaren Brachytherapie an Patienten stammen von einer venezuelanischen Arbeitsgruppe (CONDADO et al. 1997). Die Ergebnisse dieser Studie wurden als Nachweis der Sicherheit und Effektivität der Behandlung der Restenose mit intrakoronarer β -Bestrahlung bewertet.

Die Verhinderung bzw. Behandlung einer Restenose mit intravaskulärer Bestrahlung beruht auf der jeder Strahlentherapie inhärenten Proliferationshemmung (HALL 1994). Neben den hohen Kosten der intrakoronaren Brachytherapie, die derzeit weder von den gesetzlichen, noch von der privaten Krankenversicherungen erstattet werden ist es allerdings unklar, ob Patienten, bei denen nach Bestrahlung eine Rezidivstenose auftritt, erneut bestrahlt werden können (NABER et al. 2003).

Da dem Stentdesign durchaus eine Bedeutung in der Entstehung der durch ihn ausgelösten Restenose zukommen kann (BAYES-GENIS et al. 2001; HOFFMANN et al. 2001), führten Änderungen des Stents einschließlich seiner Strebendicke eher zu Verschlechterungen (KASTRATI et al. 2001). Die Entwicklung spezieller

Stents, z.B. mit Teflonüberzug oder zur Erhöhung der „Biokompatibilität“ mit Siliciumcarbid bzw. Tantalum zur Vermeidung einer Nickelfreisetzung konnte die Restenose ebenso wenig verhindern (HAMM et al. 2001; SILBER et al. 2001) wie goldbeschichtete Stents (KASTRATI et al. 2000).

Auch die systemische Gabe Restenose supprimierender Substanzen führte nicht zu den erhofften Ergebnissen. Das Problem hierbei ist, dass, sofern am Wirkort eine suffiziente Substratkonzentration erreicht werden soll, die systemisch zu verabreichende Wirkstoffmenge im gesamten Organismus des Patienten zirkuliert und beträchtliche Nebenwirkungen verursacht.

Systemische Therapieversuche zur Restenosevermeidung unter Verwendung von gerinnungshemmenden, antiinflammatorischen und antiproliferativen Medikamenten haben keine eindeutige Reduktion der Restenoserate erbracht (HERRMAN et al. 1993). Ausführliche Analysen kommen zu dem Schluss, dass in den experimentell effektiven Studien die verwendeten Wirkstoffkonzentrationen um den Faktor 10 bis 40 über den klinisch durch systemische Gabe realisierbaren Konzentrationen lagen (HERRMAN et al. 1993). VALASSIS et al. (2002) untersuchten an porcinen Femoralarterien, ob die endovaskuläre photodynamische Therapie (PDT) nach lokaler Applikation die bereits in vitro und in vivo nachgewiesene Restenose supprimierende Wirkung photodynamischer Substanzen (GONSCHIOR et al. 1996b; GONSCHIOR et al. 1997; ROCKSON et al. 2000) im Organismus, ebenfalls zur Restenoseprophylaxe eingesetzt werden kann. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine lokale PDT nach einer arteriellen Stent-Implantation ein beträchtliches Potential für die Restenose-Behandlung besitzt.

2.1.4 Photodynamische Therapie

Als neue Perspektive für eine klinische Restenoseprävention wurden gezielte intravaskuläre Applikationen von Medikamenten zur Suppression einzelner pathophysiologischer Faktoren untersucht. Hierbei kamen unterschiedliche Kathetersysteme und Wirksubstanzen zum Einsatz. Vor allem der zeitlich begrenzte Wirkspiegel sowie die geringen Substanzkonzentrationen in der Gefäßwand sind bei systemischer Gabe limitierend. Gegenstand präklinischer Untersuchungen war die

Beeinflussung der Restenose durch die photodynamische Therapie (GONSCHIOR et al. 1996b; GONSCHIOR et al. 1997).

Die Photodynamische Therapie stellt eine Mischform aus pharmakologischer Behandlung und lokaler „Bestrahlung“ dar (RIESSEN et al. 1996). Dabei handelt es sich um ein seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekanntes Verfahren (RAAB 1900; VON TAPPEINER und JESIONEK 1903), das die Eigenschaften bestimmter Farbstoffmoleküle, sogenannter Photosensibilisatoren (PS), nutzt, sich selektiv in hyperproliferierenden und neovaskularisierenden Geweben, wie es in neoplastischen Veränderungen oder bei chronischen Entzündungen zu finden ist, anzureichern und nach Anregung mit (Laser-Licht über nachgeschaltete Energieübertragungsmechanismen zytotoxische Reaktionen auszulösen. Dieser Effekt kann sowohl zur Diagnostik (Laserinduzierte Fluoreszenzdiagnostik, LIFD) als auch zum Abtöten von proliferierenden Zellen und Geweben (GOMER 1991; LEVY und OBOCHI 1996) verwendet werden. Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet stellen die Koronar-sklerose sowie die Prävention einer Restenose nach PTCA dar (NYAMEKYE et al. 1995).

Damit die PS ihre zytotoxischen Reaktionen entfalten können, müssen sie mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt werden. Dabei sollte das Absorptionsmaximum oberhalb von 630 nm liegen (GILISSEN et al. 1993), um eine größtmögliche Gewebetransmission zu erzielen. Dieses Ziel erreicht man in optimaler Form durch die Anwendung von LASER-Strahlung (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation).

Der jeweils angestrebte medizinische Einsatzbereich für einen Laser ist im Wesentlichen von den spektralen Absorptionsvermögen der verschiedenen Gewebe (-anteile) abhängig (GILISSEN et al. 1993). Dabei zeigt z.B. das Transmissions-spektrum einer humanen, postmortal verarbeiteten Koronararterie in vitro eine proportional mit zunehmender Wellenlänge ansteigende Transmission jeweils in allen drei histologischen Schichten (Tunica adventitia, Tunica media und Tunica interna). Der Vergleich normaler mit atheromatös veränderter menschlicher Aorta ascendens in vitro, zeigt im Infrarotspektrum eine um durchschnittlich 20% verringerte relative Transmission des arteriosklerotischen Gewebes (GILISSEN et al. 1993).

Als Folge der Wechselwirkung zwischen den Photonen der Laserstrahlung und dem Farbstoff (Chromophor) überträgt dieses seine lichtinduzierte Energie

entweder direkt auf ein biologisches Zielmolekül oder, wie es häufiger der Fall ist, auf Sauerstoff. Es entsteht ein hochreaktiver Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ (O_2 auf einem höheren Energieniveau), der die Bildung von Sauerstoff- und Hydroxylradikalen zur Folge hat. Diese führen aufgrund der Reaktion mit organischen Molekülen zur oxidativen Zerstörung von Enzymen und Nukleinsäuren und damit zum Zelltod (GOMER et al. 1988).

Die Photosensibilisatoren (PS) werden in folgende Substanzklassen unterteilt (PANDEY et al. 1989):

- Porphyrine und Derivate
- Modifizierte Porphyrine
- Phtalocyanine
- Purpurine und Verdine
- Benzoporphyrin-Derivate
- Methyl-Pheophorbide-a und Derivate
- Chlorine und Derivate
- Bacteriochlorophyll-a und Derivate
- Kationische Farbstoffe

Ein klinisch angewandter PS sollte idealerweise folgende Eigenschaften aufweisen: chemische Reinheit, vollständige Reproduzierbarkeit bei der Herstellung, minimale Dunkeltoxizität, eine signifikante Absorption im Wellenlängenbereich über 650 nm, keine Anreicherung und rasche Ausscheidungskinetik im normalen Gewebe sowie eine hohe photochemische Quantenausbeute (Bildung von oxidativen Radikalen) (GOMER et al. 1989).

Mit einem neu entwickelten Ballonkathetersystem konnten die Bedingungen für die lokale Medikamentenapplikation optimiert werden. Das System besteht im Wesentlichen aus einem herkömmlichen Ballonkatheter, in welchen Poren eingebracht sind. Durch Inflation wird über diese Poren die jeweilige Wirksubstanz in die Gefäßwand appliziert. Dieses System wurde zuerst von WOLINSKY und THUNG (1990) beschrieben und als „porous-balloon“ bezeichnet. Der poröse Ballon ist im Vergleich zu allen anderen verwendeten Systemen gerade bei der PDT zu favorisieren (GONSCHIOR et al. 1996a).

Durch den Inflationsdruck entfaltet er sich im Gefäß und legt sich an die Gefäßwand an. Die Substanz wird dann mit hohem Druck bis in die tieferen Gefäßwandschichten (Adventitia) gepresst. Die Vasae vasorum, die die Wandschichten der Gefäße durchziehen, sorgen für eine gleichmäßige Verteilung der Wirksubstanzen in der Gefäßwand. Auf diese Weise ist eine effektive, gezielte Substratapplikation in erforderlich hoher Konzentration unmittelbar am Wirkort möglich, die durch die Depotwirkung der Adventitia zusätzlich unterstützt wird. Nachteilig können die durch den hohen Druck induzierten Wandläsionen werden (GONSCHIOR et al. 1996a). Studien (WOLINSKY und THUNG 1990; GONSCHIOR et al. 1996a) hatten gezeigt, dass die Parameter Inflationsdruck, Porengröße und Positionierung des Ballons die Effektivität der Substanzapplikation beeinflussen. Untersuchungen mit unterschiedlichen Porendurchmessern ergaben z.B. einen zunehmenden Auswascheffekt (wash-out) bei größeren Poren. Bei kleineren Poren kann die jeweilige Substanz nur mit höherem Druck appliziert werden, so dass es zu vermehrten Gefäßwandverletzungen und reaktiver Gewebhyperplasie kommt (GONSCHIOR et al. 1996b). Die arterielle Alteration ist deshalb abhängig von Anzahl und Größe der Poren. Um Gewebeschäden zu vermeiden, werden Makroporen verwendet (WILENSKY et al. 1995). Ein Abfluss der Wirksubstanz über das Gefäßlumen muss mit einberechnet werden. Allerdings ist ca. 1% der verabreichten Substanz auch noch über einen Zeitraum von bis zu 3 Wochen in der Adventitia nachweisbar.

Der große Vorteil der PDT liegt vor allem darin, dass die eingebrachte photosensible Substanz durch Laserlicht kurzfristig, bedarfsadaptiert und akut am vorgesehenen Wirkungsort aktiviert werden kann. Aufgrund der multipel nachgewiesenen antiproliferativen und zytotoxischen Wirkung photosensibler Substanzen (OCHSNER 1997; OLEINICK und EVANS 1998; JENKINS et al. 2000), wie z.B. Photofrin, werden diese in der PDT verwendet.

Bei dem Hämatoporphyrinderivat Photofrin, (Photofrin[®], Molekulargewicht ca. 1135 g/mol) liegen die meisten Erfahrungen vor und es gibt keine Probleme mit Quantifizierung und Löslichkeit (GOMER 1991). Durch adäquate Lichtapplikation wird mit dieser Substanz ein zytotoxischer Effekt erzielt, der im Rahmen der photodynamischen Therapie bei kutanen (KHAN et al. 1993), gastrointestinalen und oesophagealen Tumorprozessen (PASS 1993) in klinischen Studien mit Erfolg

eingesetzt wird und eine therapeutische Option in der interventionellen Kardiologie bietet (PASS 1993).

Nach der selektiven Photofrinapplikation in einer experimentellen Restenosestudie an der A. femoralis von Schweinen (GONSCHIOR et al. 1996b; VALASSIS et al. 2002) kam es zu einer deutlichen Reduktion der Proliferation und Suppression der Gewebhyperplasie. Die Untersuchungen von VALASSIS et al. (2002) zeigen vielversprechende experimentelle Ergebnisse, die eine Prophylaxe der Restenose möglich erscheinen lässt.

Die Unbedenklichkeit bei lokaler Applikation ist gewährleistet, da der Photosensitizer (Photofrin) nur durch Anregung mit Laser seine erwünschte Wirkung entwickelt (GONSCHIOR et al. 1996b; ROCKSON et al. 2000; VALASSIS et al. 2002). Angeregt wird nur zirkumskript am vorgesehenen Wirkort. Somit entsteht keine Belastung für den Gesamtorganismus.

2.2 Ischämie und Myokardinfarkt

Eine myokardiale Ischämie resultiert aus einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Ein solches Missverhältnis hat meistens hämodynamische Ursachen und kommt insbesondere durch akute Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Kontraktibilität und der Wandspannung der Ventrikel zustande. Daneben gibt es jedoch primär vaskulär bedingte Ischämien, die ihre Ursache in einer abnormen Morphologie und insbesondere in einer abnormen Funktion der Koronargefäße haben und sich am häufigsten als so genannte Vasospasmen dokumentieren.

Bei einem Myokardinfarkt ist die Blutzufuhr zu einem bestimmten Myokardbezirk unterbrochen. Im Zentrum des Infarkts stirbt der Herzmuskel ab (Nekrose), das heißt, hier kann keine Depolarisation mehr stattfinden. Unmittelbar mit Beginn einer schweren Myokardischämie (s. Abb. 1) nimmt die Produktion von energiereichen Phosphaten wie ATP schlagartig ab, die Myokardzelle beginnt als Ausdruck des einsetzenden anaeroben Metabolismus Laktat zu produzieren und auszuschwemmen. Binnen weniger Sekunden treten regionale Wandbewegungsstörungen auf, zunächst als Störungen der diastolischen Relaxation, gefolgt von systolischen Kontraktionsanomalien. Beide zusammen

treiben als Ausdruck der frühischämischen Funktionsreduktion den linksventrikulär enddiastolischen Druck (LVEDP) in die Höhe (HAUSER et al. 1985; CLEMENTS und DE BRUIJN 1990). Elektrokardiographische Änderungen treten unterschiedlich rasch auf. Während bei akuter experimenteller Koronarligatur oder Verschluss während einer (PTCA) bereits nach 30 bis 60 Sekunden ST-Segmentänderungen zu beobachten sind, werden diese bei koronarer Flow-Reduktion – dies repräsentiert weit eher die perioperative Situation – auf jeden Fall später als regionale Wandbewegungsstörungen (RWBSt) nachweisbar sein.

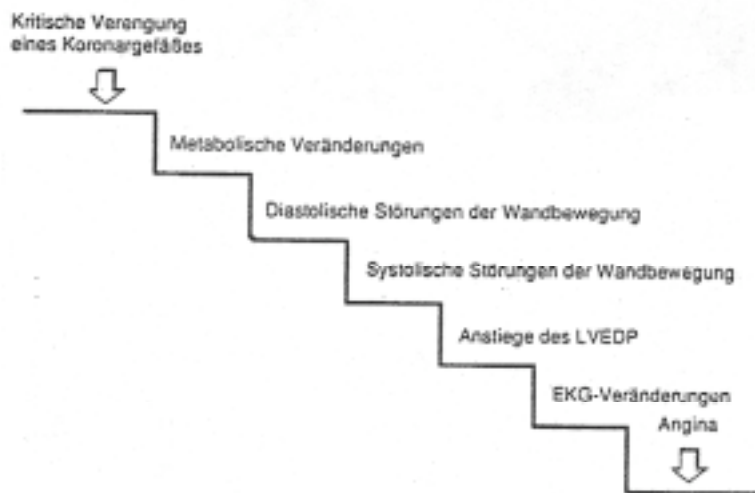


Abb.1: Die Ischämiekaskade (nach CLEMENTS und DE BRUIJN 1990)

Intraoperativ treten Myokardischämien bei 20 bis 78% aller Patienten mit KHK auf (MANGANO 1993). Das von Kardiologen vor Jahren mit Faszination erkannte Phänomen der stillen Myokardischämie war den Anästhesisten seit jeher bekannt, da ja während einer „Allgemeinanästhesie“ jede ischämische „Episode“ still verläuft. Bei bestimmten Patientengruppen mit KHK beträgt die Inzidenz der stillen Myokardischämie bis zu 90% und kann mit einem schlechten Outcome verknüpft sein (COHN 1986).

Inzwischen haben einige Arbeiten die klinische Relevanz prä-, intra- und postoperativ auftretender Myokardischämien eindeutig belegt (MANGANO et al. 1991). Die

intraoperative Phase dürfte dabei im Vergleich zur prä- und postoperativen die niedrigste Inzidenz an Ischämien aufweisen und sehr oft das präoperative Ischämie-muster reflektieren.

2.2.1 Morphologische Änderungen im EKG bei Ischämie

Die intraoperative Überwachung mit dem Elektrokardiogramm (EKG) dient zur direkten Messung der elektrischen Aktivität des Herzmuskels, wodurch Informationen über eventuelle Herzrhythmusstörungen, Ischämien des Myokards oder Elektrolytimbalancen gewonnen werden können.

Ein normales EKG besteht aus regelmäßigen Folgen des P-QRS-T-Komplexes. Abweichungen werden als Rhythmusstörungen bezeichnet. In den meisten Fällen handelt es sich um an sich harmlose Arrhythmien (z.B. ventrikuläre Extrasystolen), die aber Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit des Herzmuskels sind und damit Vorläufer von lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen sein können (Kammer-tachykardie, Kammerflimmern). Die Rhythmusstörung kann auch darin bestehen, dass die Erregungsausbreitung an irgendeinem Punkt gestört ist (z.B. atrioven-trikulärer Block). Bei sehr ausgeprägter Bradykardie oder Tachykardie sinkt das Herzminutenvolumen und die Organdurchblutung wird ungenügend. Es kann zu Blutdruckabfall, Bewusstseinsstörungen, pektanginösen Beschwerden und Herzinsuffizienz kommen. Der Extremfall der Bradykardie ist die Asystolie und bei der Tachykardie ist es das Kammerflimmern. In beiden Situationen besteht klinisch ein Kreislaufstillstand (COPP und FENECK 1997).

Myokardischämische EKG-Veränderungen manifestieren sich vorwiegend als Erregungsrückbildungsstörungen, während die Depolarisationsphase primär eher nicht betroffen ist, sofern nicht schenkelblockartige Bilder oder Rhythmusstörungen auftreten (METZLER 1998).

Vier morphologische Phänomene kennzeichnen akut auftretende oder bereits abgelaufene ischämische Veränderungen (METZLER 1998):

- ST-Segmentänderungen als häufigster Ausdruck der ischämischen Schädigung
- Änderungen der T-Welle als Ausdruck der Ischämie

- Nekrose-Q als Ausdruck eines abgelaufenen Infarktes
- Abnahme der Amplitude des QRS-Komplexes

2.2.2 Anästhesie für den Koronarpatienten

Die Anästhesie bei einer Koronarintervention stellt für den Anästhesisten eine besondere Herausforderung dar, da der Koronarpatient während des Verlaufs der Anästhesie und Operation unterschiedlich stark ischämiegefährdet ist (SCHOEPPPEL et al. 1983; RAGALLER und ALBRECHT 2000). Stresseffekte, die mit hypertonen und tachykarden Episoden und mit der Gefahr einer Störung der myokardialen Sauerstoffbilanz einhergehen, treten am häufigsten während der Einleitung und Intubation, im Gefolge größerer chirurgischer Manipulation und bei größeren schnellen Blutverlusten, sowie in der Aufwachphase auf. Fast regelmäßig reagiert der Patient darauf mit Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz bzw. des linksventrikulären Füllungsdruckes (KETTLER 1997).

Der Anästhesist muss sich über die besondere Rolle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihre Bedeutung für die Sicherheit der Narkose im Klaren sein. Dabei spielen die Neben- und Auswirkungen der Anästhetika und bestimmter Anästhesie- und OP-Verfahren auf die Herz-Kreislauf-Funktion eine besondere Rolle (SCHOEPPPEL et al. 1983; RAGALLER und ALBRECHT 2000).

2.2.3 Das Schwein als Modell in der kardiovaskulären Forschung

Das Schwein ist als Modell für die humanmedizinische Forschung bezüglich hämodynamischer Untersuchungen besser geeignet als andere gut verfügbare Säugetiere, da die Anatomie und die Physiologie des kardiovaskulären Systems derjenigen des Menschen äußerst ähnlich ist. Ein Lipoproteinmetabolismus und eine spontane Entwicklung der Atherosklerose können in gleicher Ausprägung wie beim Menschen beobachtet werden (KARAS et al. 1992).

Die relative Stressanfälligkeit, die vergleichsweise schwierige Narkoseeinleitung und der hohe Platz- und Futterbedarf zählen zu den Nachteilen bei der Verwendung von Schweinen als Versuchstiere (ERHARDT et al. 1979). Jedoch können diese Nachteile durch entsprechende Erfahrungen ausgeglichen werden. Das Risiko für das Auftreten der Malignen Hyperthermie stellt sich hier als ein schwerwiegenderes Problem dar. Die Anlage für die Maligne Hyperthermie wird beim Schwein autosomal rezessiv vererbt (BRENIG und BREM 1992).

2.3 Anästhesie

Das Prinzip der Anästhesie besteht darin, mit Hilfe von bestimmten Pharmaka eine reversible Intoxikation des zentralen Nervensystems (ZNS) zu verursachen und damit den Patienten in einen Zustand der Hypnose, der Analgesie und der Relaxation zu bringen (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Um eine gute, ausgewogene und für den Patienten möglichst schonende Narkose durchzuführen, ist die Kombination verschiedener Anästhetika aus den Klassen der sedativen Hypnotika und Analgetika (Kombinationsnarkose) das Mittel der Wahl. Die Kombinationsanästhesie zeichnet sich durch die erwünschten Eigenschaften verschiedener Präparate zur Dosisminderung und Reduktion der Nebenwirkungen aus und entspricht somit der „balanced anaesthesia“ (BA). Die BA soll für Risikopatienten eine „sanfte“ Anästhesieform schaffen, bei der mehrere, in anästhetischer Wirkung sich ergänzende und sich gegenseitig potenzierende Anästhetika kombiniert werden. Durch eine sinnvolle Zusammenstellung können Pharmakaeinzeldosen gesenkt, der Kreislauf entlastet und die Metabolisierungsarbeit vermindert werden (ERHARDT et al. 1988).

Eine gute Steuerbarkeit der Narkose konnte früher nur mit Hilfe der Inhalationsanästhesie erreicht werden. Da die alveoläre und die zerebrale Konzentration des Inhalationsanästhetikums im direkten Gleichgewicht zueinander stehen, wird die Anästhesietiefe durch eine Änderung der inspiratorischen Konzentration des volatilen Anästhetikums sehr schnell verändert. Die in der Regel sehr kleine Metabolisierungsrate der neueren volatilen Anästhetika ist zusätzlich für die geringen

Nebenwirkungen dieser Substanzen verantwortlich. Allerdings verursachen alle Inhalationsanästhetika dosisabhängig negativ inotrope Wirkungen am Herzen und können bei bestimmten Schweinerassen die Maligne Hyperthermie auslösen (HENKE et al. 1995).

Injektionsanästhetika wie einmalig appliziertes Propofol oder Fentanyl zeichnen sich ebenfalls durch kurze Halbwertszeiten, geringe Nebenwirkungen und geringe oder fehlende Kumulation aus (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993). In der Erhaltungphase wird das verwendete Injektionsanästhetikum bei Bedarf nachdosiert, zum Operationsende hin wird die Zufuhr beendet. Die relativ gute Steuerbarkeit der neueren Injektionsanästhetika hat in der Humananästhesie zur Einführung der so genannten totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) geführt und wird dort auch für lange, komplizierte Eingriffe bei Risikopatienten gewählt (KENNY 1992).

Eine konsequente TIVA ist beim Schwein allerdings nicht möglich, da beim wachen Tier ohne bedeutenden Stress kein venöser Zugang besteht und daher eine i.m. verabreichte sedative Prämedikation notwendig ist (KERSJES 1999; ERHARDT et al. 2003).

2.3.1 Azaperon

Das Neuroleptikum Azaperon (Stresnil[®]) gehört in die chemische Gruppe der Butyrophenone (ERHARDT 1992; MUIR 1993) und ist speziell zur Sedation von Schweinen entwickelt worden (MARSBOOM und SYMOENS 1968; BRAUN 1993).

2.3.1.1 Wirkungsmechanismen

Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Butyrophenone wirken zentral dämpfend, verringern die motorische Aktivität und erhöhen die Reaktionsschwelle auf äußere Reize (MUIR 1993). Der zentralnervöse Wirkungsort liegt im Hypothalamusgebiet und in der Formatio reticularis (HAPKE 1991).

Einerseits kommt es durch eine Hemmung der „aszendierenden Formatio reticularis“ zu einer Dämpfung der Vigilanz. Diese Wirkung ist auf einen antiadrenergen Effekt durch Dämpfung des zentralen Sympathikustonus zurückzuführen (FREY et al. 1996), da Butyrophenone die Ausschüttung von Katecholaminen im sympathischen Nervensystem verringern (MUIR 1993). HAPKE und PRIGGE (1972) beobachten in allen Versuchen eine Hemmung adrenerger α -Rezeptoren. In höheren Dosierungen (1–3 mg/kg KGW i.v.) wird auch die Azetylcholinwirkung gehemmt. Es resultiert eine zentrale Sympathikolyse (HAPKE 1991). Andererseits werden die zentralen Wirkungen durch eine Dämpfung limbischer Systeme als Folge eines Dopamin-Antagonismus verursacht (MUIR 1993; FREY et al. 1996). Azaperon zählt zu den spezifischen D_2 -Dopaminrezeptorantagonisten (FREY et al. 1996).

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Azaperon senkt den peripheren Gefäßwiderstand, die Herzfrequenz und den Blutdruck (CLARKE 1969; PADDLEFORD und ERHARDT 1992a) durch direkte Depression des Myokards und der glatten Gefäßmuskulatur (MUIR 1993). Reflexbedingt kann dadurch eine Tachykardie ausgelöst werden (MUIR 1993). Die dosisunabhängige Senkung des Blutdrucks beginnt 5 bis 10 Minuten nach der Injektion.

MARSBOOM und SYMOENS (1968) beobachten unter 2,5 bis 5 mg/kg KGW Azaperon ein Absinken von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen auf 60 bis 80% des Ausgangswertes für mehrere Stunden. Nach BECKER und BEGLINGER (1974) dagegen nimmt die Herzfrequenz zu und liegt 30 Minuten nach der Applikation von 0,5 bis 1 mg/kg KGW Azaperon um 47,5% über dem Ausgangswert. Infolge Dämpfung der zentralen sympathischen, der ganglionären und der peripheren adrenergen Aktivität wirkt Azaperon antiarrhythmisch (MUIR 1993). BECKER und BEGLINGER (1974) stellen bei drei kreislaufgesunden Schweinen nach Azaperonapplikation ventrikuläre Extrasystolen mit kompensatorischer Pause fest.

Wirkung auf das respiratorische System

Die Atemfrequenz liegt 30 Minuten nach der Injektion von Azaperon deutlich über dem Ausgangswert. Die fällt dann kontinuierlich ab und zeigt auch nach 4 Stunden keine Tendenz zur Rückkehr zu den Wachwerten (NIENABER 1972).

Butyrophenone verringern die Atemfrequenz (LANG 1970; MUIR 1993) und können bei hoher Dosierung das Atemvolumen verkleinern. CLARKE (1969) dagegen erklärt die beobachtete Reduktion des arteriellen CO₂-Partialdruckes mit einer direkten respiratorischen Stimulation.

MARSBOOM und SYMOENS (1968) beobachten beschleunigte Atmung nur bei einem mit 10 mg/kg KGW Azaperon sedierten Tier. In Untersuchungen von BECKER und BEGLINGER (1974) schwankt die Atemfrequenz um den Ausgangswert. Darüber hinaus heben Butyrophenone die Reizschwelle des Atemzentrums für CO₂ an (MUIR 1993).

2.3.1.2 Klinische Anwendung

Neuroleptika verlängern die Dauer und Tiefe der durch andere Arzneimittel hervorgerufenen Hypnose, Analgesie oder Narkose und sind in Kombination mit diesen Arzneimitteln überadditiv wirksam (HAPKE 1991). Butyrophenone steigern die Wirkung von analgetisch wirksamen Pharmaka und potenzieren die dämpfende Wirkung von Opioiden auf Atmung und Kreislauf (MUIR 1993). Darüber hinaus führen sie laut SCHMID (1980) zu einer Vertiefung der hypnotischen Ketaminwirkung und zu einer gewissen Hemmung der durch Ketamin verursachten Speichelsekretion.

Azaperon verhindert die durch Barbiturate oft hervorgerufenen Exzitationen in der Einschlafphase und vereinfacht die Applikation von Barbituraten (PORTER und SLUSSER 1985). Bei der Kombination von 2 mg/kg KGW Azaperon mit 0,08 mg/kg KGW Atropin führt die alternierte Applikationsfolge laut BUNTENKÖTTER (1976) zu unterschiedlichen Herzbelastungen. Wird Atropin 8 Minuten vor Azaperon appliziert, erhöht sich die Herzfrequenz um 150%. Wird Azaperon dagegen 8 Minuten vor Atropin injiziert, steigt die Herzfrequenz nur um 78% (BUNTENKÖTTER 1976).

Azaperon hat keine eigene analgetische Wirkung (ERHARDT 1992; MUIR 1993) und führt zu keiner Muskelrelaxation (NISHIMURA et al. 1993).

Auch LANG (1970) kann in keinem Fall eine analgetische Wirkung von Azaperon in Dosen zwischen 1,5 und 6 mg/kg KGW beobachten. NISHIMURA et al. (1993) finden bei 8 mg/kg KGW Azaperon nur eine mäßige Reduzierung der Reaktion auf Annäherung und Geräusche und keine Abschwächung der Reaktion auf Berührung und Schmerzreize. Die Wirkung hält klinisch 1 bis 6 Stunden an (BRAUN 1993), bei alten Patienten maximal 48 Stunden (MUIR 1993).

Azaperon unterscheidet sich von den Phenothiazinderivaten hauptsächlich dadurch, dass die Wirkung bei intramuskulärer Verabreichung vorausbestimmt werden kann, und die Tiefe der Sedierung dosisabhängig ist (MARSBOOM und SYMOENS 1968).

2.3.2 Ketamin

Ketamin ist ein Cyclohexanonderivat (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b), ein Anästhetikum, das sowohl i.v. als auch i.m. zur Narkoseeinleitung und zur Aufrechterhaltung verwendet werden kann. Im Gegensatz zu den meisten intravenösen Anästhetika hat Ketamin analgetische und amnestische Eigenschaften. Als Monosubstanz verabreicht verursacht es eine starke Muskelrigidität und sollte daher mit einem Anästhetikum mit guter muskelrelaxierender Wirkung (Xylazin, Medetomidin, Propofol, Benzodiazepine) kombiniert werden (ERHARDT und HENKE 2003).

2.3.2.1 Wirkungsmechanismen

Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Ketamin ist ein dissoziatives Anästhetikum und wird in der Anästhesie neben den Morphinen zu den starken Analgetika gerechnet (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Dissoziative Anästhetika erzeugen laut WRIGHT (1982) Anästhesie durch Unterbrechung des Informationsflusses von den „unbewussten“ Teilen des

Gehirns zum Bewusstsein, eine so genannte funktionelle Spaltung des ZNS (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Laut MIYASAKA und DOMINO (1968) ist das unspezifische thalamo-neokortikale System der Hauptwirkort von Ketamin. Da die analgetische (FINCK und NGAI 1982) bzw. pharmakodynamische (FREYE et al. 1994) Wirkung von Ketamin teilweise durch Opiatantagonisten aufgehoben wird, kann auf die Interaktion von Ketamin mit Opiatrezeptoren geschlossen werden (WRIGHT 1982; FREYE et al. 1994).

Die Hauptwirkungen des Ketamins beruhen auf einer Dämpfung des Thalamus und des assoziativen Bereichs des zerebralen Kortex, die Nebenwirkungen auf einer Enthemmung des extrapyramidalen Systems sowie auf einer Stimulation der Formatio reticularis (SCHMID 1980; PADDLEFORD und ERHARDT 1992b) und des limbischen Systems (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Die Hemmung der sensiblen Reizleitung im Thalamus verursacht Analgesie, geht der Hypnose verursachenden Lähmung des Kortex zeitlich voraus und wird als dissoziative Anästhesie bezeichnet (SCHMID 1980).

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Ketamin stimuliert im Gegensatz zu anderen Hypnoanalgetika Herz und Kreislauf und verursacht Tachykardie und Blutdrucksteigerung (SCHMID 1980; WRIGHT 1982; PADDLEFORD und ERHARDT 1992b; MUIR 1993). HÖRNCHEN und TAUBERGER (1980) beobachten initial eine kurzfristige Blutdrucksenkung, die Folge der „peripheren kardiodepressiven Ketaminwirkung“ sein könnte. Neben der Tachykardie beobachten SAVEGE et al. (1973) einen Anstieg des Herzminutenvolumens.

Durch die positiv inotrope und chronotrope Wirkung von Ketamin auf den Herzmuskel und eine leichte Vasokonstriktion kommt es zu einem kurzzeitigen Blutdruckanstieg sowie zu verstärkter Blutungsneigung (FREY et al. 1996). Die positiv inotrope Wirkung kann nach PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) auf einer Veränderung des intrazellulären cAMP beruhen.

Ketamin kann den Sauerstoffbedarf und –verbrauch des Herzmuskels erheblich erhöhen und scheint antiarrhythmische Aktivitäten zu besitzen (PADDLEFORD und

ERHARDT 1992b). Nach FREY et al. (1996) belastet Ketamin, durch Freisetzung von Katecholaminen den Kreislauf.

Wirkung auf das respiratorische System

Ketamin verursacht eine apnoische Atmung (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b; MUIR 1993), bei der es nach der Inspiration zu einer längeren Atempause kommt (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). Die Atemfrequenz nimmt häufig ab (PADDLEFORD UND ERHARDT 1992b), kann aber auch erhöht sein (MUIR 1993). THURMON et al. (1972) beobachten kurze, stoßartige Atemzüge während der maximalen Anästhesietiefe und eine Zunahme der Atemfrequenz in der Aufwachphase. HÖRNCHEN und TAUBERGER (1980) berichten eine ausgeprägte Verlängerung der inspiratorischen Phasen, Verkleinerung der inspiratorischen Amplituden und Verkürzung der expiratorischen Phase. Die Atemfrequenz nimmt häufig ab (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b), kann aber auch erhöht sein (MUIR 1993). THURMON et al. (1972) berichten über kurze, stoßartige Atemzüge während der maximalen Anästhesietiefe und eine Zunahme der Atemfrequenz in der Aufwachphase.

2.3.2.2 Klinische Anwendung

Ketamin ist ein schnell wirkendes Analgetikum mit hypnotischen Eigenschaften (SCHMID 1980). Außerdem erzeugt Ketamin laut PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) Sedation, Immobilisation und Abspaltung von der Umwelt (Dissoziation).

Die analgetische Wirkung ist tierartlich unterschiedlich ausgeprägt. Sie geht einer mäßig tiefen Hypnose voraus und überdauert sie (SCHMID 1980). Beim Schwein bewirkt Ketamin alleine keine ausreichende Analgesie für chirurgische Eingriffe (BOSCHERT et al. 1996).

Die Wirkung von Ketamin kann durch Zusatz von Xylazin und Fentanyl oder Inhalationsanästhetika verstärkt und durch präanästhetisch verabreichte Anästhetika verlängert werden (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b). BOSCHERT et al. (1996) empfehlen μ_2 -Agonisten oder Opioide zur Verstärkung der

analgetischen Wirkung von Ketamin. In Kombination mit Opioiden sind laut BOSCHERT et al. (1996) Exzitationen während der Aufwachphase charakteristisch. Bei einer Kombination von 4-Aminopyridin und Yohimbin, einem α_2 -adrenergen Blocker, kann die Wirkung von Ketamin durch die Freisetzung von Dopamin und Norepinephrin teilweise antagonisiert werden (PADDLEFORD und ERHARDT 1992b).

Die psychotropen Nebenwirkungen von Ketamin lassen sich durch Neuroleptika antagonisieren, denn Neuroleptika lähmen laut SCHMID (1980) die Formatio reticularis. Laut PADDLEFORD und ERHARDT (1992b) werden Sedativa zur besseren Muskelrelaxation und sanfteren Aufwachphase mit Ketamin kombiniert. Die Dosierungen von Ketamin variieren tierartlich, wobei bei i.v.-Applikation von der halben Menge im Vergleich zur i.m.-Applikation ausgegangen werden kann (FREY et al. 1996). Für Schweine liegt die durchschnittliche Dosis bei 10 bis 20 mg/kg KGW (FREY 1996).

2.3.3 Propofol

Propofol ist ein barbituratfreies intravenös zu verabreichendes Hypnotikum mit schnellem Wirkungseintritt ohne Exzitationserscheinungen. Nach SHAFER (1993) ist die hypnotische Potenz von Propofol im Vergleich zu Thiopental um den Faktor 10 höher. Die Wirkdauer ist durch eine schnelle Metabolisierung sehr kurz. Die Aufwachphase ist exzitationslos und vollständig (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993).

Für diagnostische Eingriffe ist Propofol trotz der nur mäßigen analgetischen Komponente wegen der guten Qualität des Muskelerchlaffens ausreichend (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993; SHORT und BUFALARI 1999). Bei schmerzhaften Eingriffen müssen zusätzlich Analgetika wie Fentanyl, Remifentanyl oder Ketamin eingesetzt werden.

Propofol kann vor allem zum Erreichen einer sicheren und effektiven Einleitung der Narkose und auch zur Supplementierung einer totalen intravenösen Anästhesie per infusionem eingesetzt werden (HALL et al. 1987; SHORT und BUFALARI 1999).

2.3.3.1 Wirkungsmechanismen

Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Propofol bewirkt innerhalb von etwa 30 Sekunden einen Bewusstseinsverlust, der (abhängig vom Ausmaß der Prämedikation) 4 bis 8 Minuten anhält. Die Aufwachphase ist beeindruckend kurz, ruhig und vollständig. Vielen Tieren ist die vorangegangene Anästhesie nicht anzumerken (FABBRI et al. 1995). Nach der Gabe von Propofol treten postoperativ selten Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen auf. Vereinzelt kann es jedoch zu Unruheerscheinungen in der Aufwachphase kommen.

LAGERKRANSER et al. (1997) untersuchten die Wirkung von Propofol auf die Autoregulation und kamen zu dem Ergebnis, dass diese durch Propofol in klinischer Dosierung nicht beeinträchtigt wird. Auch die Ergebnisse aus den von HARRISON et al. (1999) durchgeführten Untersuchungen lassen vermuten, dass Propofol positive Wirkungen auf die zerebrale Hämodynamik besitzt (Konstriktion der zerebralen Arterien, verminderter ZNS-Metabolismus mit reduziertem Sauerstoffverbrauch, verminderter Intrazerebraldruck, Erhaltung der zerebralen Autoregulation in Bezug auf Kohlendioxidausstoß und arterieller Hypertension). Bei einer Verminderung der kardiovaskulären Leistung ist aber immer mit einer entsprechenden zerebralen Perfusionsverminderung bzw. zerebralen Dysperfusion zu rechnen.

Keine Einschränkungen für die Verwendung von Propofol ergeben sich □ im Gegensatz zu Halothan, Isofluran und Desfluran □ bei Patienten mit genetischer Prädisposition für die Maligne Hyperthermie (FRUEN et al. 1995; RAMIREZ et al. 1997). FRUEN et al. (1995), dass Propofol selbst bei 100-facher klinischer Konzentration keine Wirkung auf den durch Ryanodine-Rezeptoren ausgelösten Kalziumausstrom aus Muskelmembranen besitzt und somit keine Maligne Hyperthermie auslöst.

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Die hämodynamischen Effekte von Propofol sind tierexperimentell und klinisch an Schwein (COETZEE et al. 1989; YAMANOUE et al. 1994; KLOCKGETHER-RADKE et al. 1995), Hund (IKENO et al. 1999; YOO et al. 1999) und Ratte (KO et al. 1997) auch im Vergleich zu anderen etablierten Injektions- und Inhalationsanästhetika untersucht worden (SILER et al. 1992; GOODCHILD et al. 1992; HETTRICK et al. 1997; QUANDT et al. 1998). Übereinstimmend wird eine dosisabhängige Abnahme des systolischen Blutdrucks beschrieben, basierend auf einem Kontraktilitätsverlust des Myokards und Senkung des arteriellen Widerstandes durch periphere Vasodilatation. Der Vorteil einer Vasodilatation besteht in einer Abnahme der linksventrikulären Nachlast und damit des myokardialen Sauerstoffverbrauches (MVO_2). Andererseits ist im Falle eines Blutdruckabfalls mit einer kritischen Reduktion der Koronarperfusion und des myokardialen Sauerstoffangebots zu rechnen (COPP und FENECK 1997).

Völlig anders in ihrem pathophysiologischen Ablauf ist dagegen die negativ inotrope Wirkung von Propofol am Herzen zu beurteilen. Die negativ inotrope Wirkung zeigt sich in der Reduktion der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) ohne erkennbare Veränderungen des Preload (die von der Füllung des Herzens abhängige Vordehnung) (COPP und FENECK 1997).

Die Beobachtungen von GOODCHILD et al. (1992) lassen vermuten, dass die Reduktion von dp/dt_{max} vielmehr mit dem Abfall des peripheren Widerstandes assoziiert ist, als mit einer negativ inotropen Wirkung. Das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen können durch Propofol sinken, das Ausmaß ist jedoch von der Herzfrequenz abhängig. Im Gegensatz zu Thiopental und Methohexital wird die Herzfrequenz auch bei einer Hypotension wenig verändert. SELLGREN et al. (1992) demonstrierten, dass eine Anästhesie mit Methohexital oder Isofluran in hoher Dosierung und mit Isofluran selbst in niedriger Dosierung (MAC 0,5) mit einer signifikanten Sensitivitätssenkung des Baroreflexes assoziiert ist. Im Gegensatz dazu war während einer Anästhesie mit Propofol der Baroreflex nicht beeinträchtigt. KLOCKGETHER-RADKE et al. (1995) untersuchten am Schwein neben der anästhesiologischen Wirkstärke auch die Auswirkungen von Propofol auf die Hämodynamik, die Histaminausschüttung und auf die endokrinologischen Parameter (Kortisol, Aldosteron, Acetylcholin) und kamen zu dem Ergebnis, dass

die Werte für Herzfrequenz, Herzzeitvolumen, Katecholamin- und Histaminspiegeln bei Propofol weitgehend konstant blieben.

In mehreren Studien wurde der Einfluss einer Bolusapplikation mit der kontinuierlichen Infusion von Propofol auf die kardiovaskuläre Funktion verglichen. Die Untersuchungen ergaben, dass □ im Gegensatz zu einer Bolusapplikation □ der arterielle Blutdruckabfall und auch die Erhaltungsdosis durch eine langsame Injektion (2 Minuten) bzw. Infusion wesentlich geringer ausfallen (SHORT und BUFALARI 1999; ZHOU et al. 1999).

Trotz der Gefahr einer kardiovaskulären Depression ist in der Herzchirurgie bei adäquater Anwendung die kontinuierliche Gabe von Propofol Routine (HALL et al. 1993; FULTON und SORKIN 1995). Auch andere Autoren (OHNISHI et al. 2000; JINDE et al. 2002) teilen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die Meinung, dass eine Narkoseaufrechterhaltung während einer PTCA mit Propofol, in Anbetracht der hämodynamischen und myokardialen metabolischen Parameter durchaus sicher ist.

COETZEE (1989) und NAKAIGAWA et al. (1995) belegten in ihren Untersuchungen die erhöhte Sauerstoffabgabe und das starke Absinken des myokardialen Sauerstoffverbrauchs unter einem Propofoleinsatz.

Untersuchungen an ischämischen und reperfundierten Herzen ergaben, dass Propofol herzprotektive Eigenschaften besitzt (MATHUR et al. 1999). Auch eine Studie von KO et al. (1997) demonstrierte, dass mechanische, biochemische und histologische Veränderungen nach kurzer Ischämie und Reperfusion durch Propofol gemildert wurden.

Wirkung auf das respiratorische System

Die Einleitung einer Narkose mit Propofol führt beim Menschen und auch bei Tieren zu einer Depression respiratorischer Funktionen, welche durch eine Senkung des Tidalvolumens und der Respirationsrate zum Ausdruck kommt (SEBEL et al. 1989). Bei Hunden induzierte die Einleitungsdosis von Propofol (6,5 mg/kg) eine signifikante Steigerung des Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) (+22,6%) und eine signifikante Senkung des Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) (-16,9%) und des pH-Werts (CULLEN et al. 1993).

In der Studie von KEEGAN et al. (1993) führte die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit Propofol zu einer milden Atemdepression. Im Gegensatz zu Isofluran traten während einer zweistündigen Propofolinfusion im Vergleich zu den Wachwerten keine signifikanten Unterschiede in den arteriellen Blutgaswerten auf. Ähnliches galt auch für Cardiac-Output (CO) und Cardiac-Index (CI). Auch der arterielle Blutdruck konnte während der Propofolanästhesie besser aufrechterhalten werden.

Nach Bolusinjektionen oder Überdosierungen von Propofol sind eine Atemdepression bis zu einer kurzzeitigen Apnoe und selten eine ausgeprägte Zyanose beschrieben worden (SMITH et al. 1993). Eine Hypoxie führt zu einer Akkumulation von Propofol im Blut und reduziert seine Clearance (YAMAMOTO et al. 1999). Diese Veränderungen könnten aus einem reduzierten hepatischen Blutfluss resultieren. Der durch Überdosierung oder zu hoher Applikationsgeschwindigkeit von Propofol ausgelösten atemdepressiven Wirkung begegnen SHORT und BUFALARI (1999) mit einer kontrollierten Beatmung mit reinem Sauerstoff.

2.3.3.2 Klinische Anwendung

Propofol ist primär ein hypnotisch wirkendes Agens und erzeugt bei einer klinisch-relevanten Dosierung nur eine mäßige analgetische Wirkung (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993; KLOCKGETHER-RADKE 1995; SHORT und BUFALARI 1999). Für diagnostische Eingriffe ist die Muskelrelaxation und die analgetische Wirkung von Propofol allein ausreichend. Wohingegen für chirurgische Eingriffe die Gabe von potenten Sedativa/Analgetika (z.B. μ_2 -Agonisten) oder Analgetika (z.B. Opiode) die benötigte Muskelrelaxation und Analgesie ermöglicht. Bei einer Kombination mit Fentanyl ist der Plasmaspiegel von Propofol erhöht, das Verteilungsvolumen und die Clearance sind reduziert (BENONI et al. 1990). In einer separaten Studie am Menschen wurde bei der Kombination von Propofol mit Fentanyl nach wiederholter Bolusapplikation beider Anästhetika die Pharmakokinetik von Propofol nicht verändert (GILL et al. 1990).

Die ungünstige Wirkung des Propofol auf die Hämodynamik können laut BOOKE et al (1996) und KAWAKUBO et al. (1999) durch die Kombination mit Fentanyl reduziert werden. JUCKENHOFEL et al. (1999) beobachteten in ihrer Studie über

die Kombination von Propofol mit Remifentanyl eine hämodynamische Stabilität, eine signifikant kürzere Aufwachphase und eine außergewöhnlich hohe Verträglichkeit. Da Opioide eine Atemdepression bewirken können, muss dies bei einer Kombination mit Propofol beachtet werden.

In Untersuchungen am Menschen verstärkt Propofol den expiratorischen Kohlendioxidanstieg (EtCO₂) (DUVALDESTIN 1987) in Kombination mit Opioiden. In einigen Studien (LUO et al. 1995; DE-MULDER et al. 1997) wird die Kombination von Propofol mit Ketamin und Fentanyl für eine durchaus sichere Anästhesie empfohlen.

Bisher wurden beim Hund durchweg positive Erfahrungen mit Propofol gemacht. Die Verwendung von Propofol zum Aufrechterhalten einer Narkose ermöglicht eine gut steuerbare Injektionsanästhesie mit einer kurzen und sanften Aufwachphase (GLOWASKI et al. 1999; SHORT und BUFALARI 1999). Spritzen- oder Infusionspumpen garantieren eine sehr genaue, gleichmäßige und gut zu regulierende Zufuhr des Anästhetikums, ähnlich einer Inhalationsanästhesie.

Die Anästhesie ausschließlich mit Propofol ist nur bei wenig schmerzhaften Untersuchungen empfehlenswert. Bei schmerzhaften Eingriffen ist die Ergänzung einer analgetischen Komponente notwendig (MASCØAS et al. 1993). Die Kombination mit einer sedativ-analgetischen Prämedikation reduziert die benötigte Dosis um 25 bis 75% (MORGAN et al. 1989; GEEL et al. 1991) und lässt Propofol zu einer Bereicherung der Injektionsanästhesie werden (SHORT und BUFALARI 1999).

2.3.4 Fentanyl

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid aus der Gruppe der Phenyl-Piperidine (JAFFE und MARTIN 1985) mit einer 100 bis 300 mal stärkeren analgetischen Wirksamkeit als Morphin (KUGLER et al. 1977; FREYE 1990).

Fentanyl zeigt nach i.v.- und i.m.-Applikation einen raschen Wirkungseintritt sowie eine kurze Wirkdauer (FREYE 1990).

Aufgrund der Speicherung größerer Mengen an Fentanyl in Skelettmuskulatur, Fett und Haut und deren anschließender protrahierter Freisetzung kommt es in der Eliminationsphase zu einem Sekundärpeak im Blut, einer „Refentanylisierung“ mit der Gefahr einer nachfolgenden Atemdepression (CASPI et al. 1988; FREYE 1990).

Fentanyl unterliegt aufgrund seines Suchtpotentials dem Betäubungsmittelrecht.

2.3.4.1 Wirkungsmechanismen

Wirkung auf das zentrale Nervensystem

Aufgrund seiner Affinität zu μ -Rezeptoren bewirkt Fentanyl eine deutliche Analgesie. Auch ein dosisabhängiger hypnotischer Effekt ist zu verzeichnen, dessen deutlichste Ausprägung aber erst in einem Dosierungsbereich zu erwarten ist, in dem bereits starke Auswirkungen auf die Atemtätigkeit auftreten (KUGLER et al. 1977).

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

Bezüglich seiner kardiovaskulären Wirkung hat Fentanyl eine große therapeutische Breite, dennoch führt ein erhöhter vagaler Druck zu einer Senkung der Herzfrequenz und durch Vasodilatation zu einem Blutdruckabfall. Durch die Gabe von Atropin kann hier gegengesteuert werden (FREYE 1990).

Wirkung auf das respiratorische System

Fentanyl führt durch seine Wirkung an den μ -Rezeptoren zu einer deutlichen Atemdepression. Mit Abnahme der Atemfrequenz sinken auch Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoffsättigung im Blut. Gleichzeitig sinkt außerdem der pH-Wert im Blut (SCHAER et al. 1978). Hochdosierte Fentanylgaben in der Gefäßchirurgie führen bei fast allen Patienten zum Atemstillstand (GATTIKER et al. 1978). Aufgrund der Gewebsumverteilung des Fentanyl und des so entstehenden Sekundärpeaks kommt es unter Umständen noch Stunden nach der Narkose zu einer Atemdepression (CASPI et al. 1988), die aber laut SCHAER et al. (1978) bei korrekter Durchführung einer Neuroleptanalgesie kaum Auswirkungen hat.

2.3.4.2 Klinische Anwendung

Fentanyl wird wie in der Humanmedizin auch in der Veterinärmedizin als Analgetikum im Rahmen einer Neuroleptanalgesie eingesetzt und häufig mit Droperidol oder Fluanison kombiniert (FISH 1997). HENKE et al. (1996) schildern gute Erfolge in der Meerschweinchenanästhesie und ASTNER (1998) bei der Kaninchenanästhesie in der Kombination mit Medetomidin und Midazolam. Die Kombination mit dem Benzodiazepin Clonazepam oder mit dem α_2 -Agonisten Medetomidin als vollständig antagonisierbare Anästhesien wird auch beim Hund beschrieben (ERHARDT et al. 1987; ENGLAND und CLARKE 1989).

Fentanyl wird wie bei Hund und Katze auch beim Schwein während länger andauernder schmerzhafter Operationen häufig in Kombination mit Propofol als Dauertropfinfusion in Dosierungen von 0,02 mg/kg KGW/h verabreicht (ERHARDT und HENKE 2003).

3 Eigene Untersuchungen

3.1. Zielvorstellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die akuten hämodynamischen Veränderungen während einer neuen Therapieform der Restenoseprophylaxe □ der photodynamischen Therapie mit antiproliferativ wirkender Substanzen (Photofrin[□]) □ unter Injektions-Kombinations-Anästhesie im Experiment am Schwein zu untersuchen.

Das Versuchsvorhaben ist gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 18.08.1986 durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2. Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Zur Durchführung der Untersuchungen werden neun Schweine der Deutschen Landrasse (DL x DL) beiderlei Geschlechts eingesetzt. Sie wiegen zwischen 26 und 32 kg und stammen aus einem staatlichen Zuchtbetrieb. Die Tiere werden zwei Tage vor der Operation in das Institut verbracht und dort in Kleingruppen in Boxen mit grob genopptem Gummiboden aufgestellt. Die Raumtemperatur liegt bei 18 bis 21 °C und die relative Luftfeuchtigkeit bei ca. 60%. Zur Ernährung erhalten sie Wasser ad libitum und zweimal täglich pelletiertes Alleinfutter für Mastschweine bis 16 Stunden vor Versuchsbeginn. Danach wird eine Nahrungskarenz ohne Trinkwassereinschränkung eingehalten.

3.2.2 Versuchsplan

Zur sedativen Prämedikation werden den Tieren Azaperon (2 mg/kg KGW), Ketamin (15 mg/kg KGW) und Atropin (0,02 mg/kg KGW) intramuskulär injiziert. Nach Eintritt der Sedation wird über eine in die Ohrvene gelegte Verweilkanüle Propofol (6–8 mg/kg KGW) appliziert und die Tiere anschließend endotracheal intubiert. Die Aufrechthaltung der Narkose erfolgt mit Propofol (10–15 mg/kg KGW/h) über einen Perfusor und Fentanyl (0,05–0,1 mg/kg KGW) in Form von Bolusapplikationen. Im Rahmen einer Instrumentationsoperation werden den Schweinen zunächst die für den Versuch notwendigen Messsysteme sowie die Katheter für die Blutentnahmen und für die Medikation implantiert. Nach der Präparation der A. carotis sinistra und Implantation einer Gefäßschleuse erfolgt die lokale Applikation der photosensiblen Substanz (Photofrin[®]) in den R. interventricularis paraconalis und den R. circumflexus. Anschließend wird das Photofrin mit Laserlicht, das man über einen Lichtleiter intravasal appliziert, angeregt und ein auf einen Ballonkatheter montierter Stent implantiert. Jedem Schwein werden zwei Stents implantiert. Bei neun Tieren beläuft sich die Gesamtzahl also auf 18 Stents. Während dem angioplastischen Eingriff wird begleitend zu den klinischen und den hämatologischen Parameter die elektrische Aktivität des Herzens registriert.

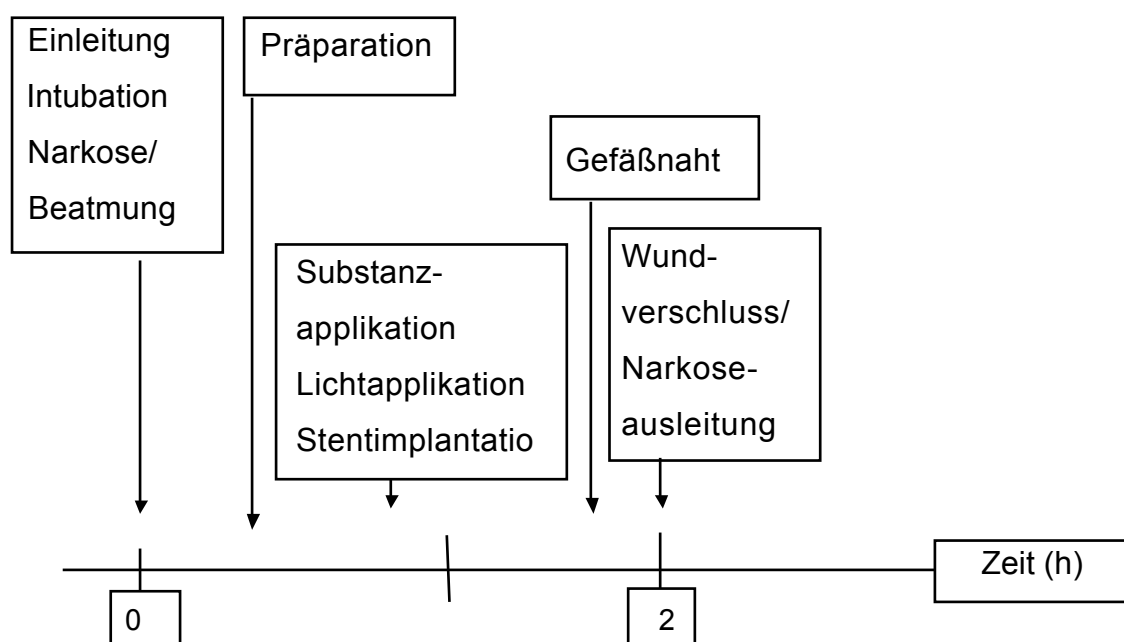


Abb. 2: Überblick über den Versuchsplan – zeitlicher Ablauf.

3.2.3 Messsysteme und Messmethoden

Messzeitpunkte (MZP) für klinische und hämatologische Parameter:

MZP 1: OP-Beginn (Gefäßpräparation, Nullwert)

MZP 2: Kanülierung (Gefäßpräparation und Implantation einer Gefäßschleuse)

MZP 3: Katheter-Beginn (Medikamenten- und Lichtapplikation, Stentimplantation)

MZP 4: Katheter-Ende (Kontrollangiographie)

MZP 5: OP-Ende (Wundverschluss)

Messzeitpunkte für EKG-Auswertung:

MZP 1: Nullwert

MZP 2: Katheter-Einführung

MZP 3: Photofrin-Applikation

MZP 4: Laser-Applikation

MZP 5: Stent-Implantation

MZP 6: OP-Ende

3.2.3.1 EKG und Herzfrequenz

Die elektrische Aktivität des Herzens wird über ein externes EKG-System in der bipolaren zweiten Standardextremitätenableitung nach Einthoven erfasst, verstärkt und zusammen mit der Herzfrequenz auf einem Monitor dargestellt (Sirecust 404-1, Siemens, München). Das Oberflächen-EKG ist die Referenzgröße für Analysepunkte beim Ausmessen eines einzelnen Herzschlages. Die unterschiedlichen Parameter können EKG-getriggert miteinander verglichen und ausgemessen werden. Begleitend zum arteriellen Blutdruck und zur Herzfrequenz werden auftretende Myokardischämien während der Narkoseaufrechterhaltung mit einer ST-Segment-Analyse registriert.

Tab. 1: Von verschiedenen Autoren ermittelte Normalwerte der EKG-Zeitwerte beim Schwein, (zitiert bei KOBBE, 1971)

P	PQ	QRS	QT	RR	Autor
0,067	0,1		0,36		Hausmann (1934)
	0,1		0,2	0,425	Krzywanek u. Ruud (1944)
0,05	0,1	0,04			Ruud (1945)
0,094	0,158	0,1	0,237	0,857	v. Mickwitz (1967)

3.2.3.2 Systemischer arterieller Blutdruck

Wegen der Bedeutung des arteriellen Drucks für den myokardialen O₂-Bedarf sollte bei längeren und größeren Eingriffen die direkte (blutige) Blutdruckmessung erwogen werden. Dieser wird über einen Führungskatheter (Judkinskatheter[□], Firma Cordis, Haan, Niederlande) gemessen. Der Druck wird über einen PVC-Schlauch, der mit 0,9%iger physiologischer NaCl-Lösung gefüllt ist, auf einen Druckaufnehmer übertragen. Im Druckwandler (Sirecust 404-1, Siemens, München) wird der mechanische Druck in elektrische Spannung umgewandelt. Ein Manometer verstärkt die Druckkurven und zeigt sie gefiltert auf einem Monitor (Sirecust 404-1, Siemens, München) kontinuierlich oszillographisch und numerisch in mmHg an. Es werden der systolische Blutdruck (P_{syst}) und der diastolische Blutdruck (P_{diast}) sowie der arterielle Mitteldruck (MAP) dargestellt. Vor dem Versuch und nach jeder arteriellen Blutabnahme werden die Druckmesssysteme kalibriert.

3.2.3.3 Pulsoxymetrie

Mit dem Pulsoxymeter (Lifestat 1600 Physio Control, Redmond, WA/USA) bestimmt man die periphere arterielle Sauerstoffsättigung, indem man den Klemm-Sensor an der Unterlippe, an der Rüsselscheibe oder an der Zunge des Schweines befestigt. Das Gerät zeigt kontinuierlich den Wert digital auf dem Monitor an.

3.2.3.4 Kapnometrie

Mit dem Kapnometer wird der endexpiratorische CO_2 -Gehalt in der Ausatemungsluft eines Patienten gemessen, wobei indirekt auch der PaCO_2 bestimmt werden kann. Der Capnomac Ultima (Datex, Helsinki, Finnland) zeigt auf seinem Bildschirm digital die Werte an. Die O_2 - oder CO_2 -Konzentrationen misst er mit einer Infrarotdiode. Auch hier werden die Signale durch das Gerät detektiert und verstärkt.

3.2.3.5 Blutbild

Zur Zählung der zellulären Blutbestandteile wird ein mikroprozessorgesteuerter Cell-Counter (System 9000 Hematology Series Cell Counter, Serono-Baker Diagnostics, Allentown, PA/USA) eingesetzt. Er bestimmt die Zahl an Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten aus EDTA-Blutproben nach dem Impedanzmessprinzip. Weiterhin misst es den Hämoglobingehalt des Blutes photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm. Die Ergebnisse werden entweder von der digitalen Anzeige oder von den automatisch ausgedruckten Papierstreifen (Thermopapier) abgelesen.

3.2.3.6 Säure-Basenhaushalt

Mit dem Blutgasanalysegerät (IL 1306, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA/USA) können innerhalb zirka einer Minute umfangreiche Analysen durchgeführt werden. In den heparinisierten Blutproben werden der arterielle pH-Wert und der arterielle CO_2 -Partialdruck nach dem Impedanzprinzip gemessen. Den O_2 -Partialdruck bestimmt das Gerät amperometrisch. Weiterhin errechnet der in das Gerät integrierte Mikroprozessor den Basenexzess und das aktuelle Plasmabikarbonat aus den gemessenen Werten und zeigt sie sowohl digital als auch als Ausdruck auf Thermopapier an. In einer zweiten Einheit des Gerätes, dem CO_2 -Oxymeter (IL 428, Instrumentation Laboratory, Lexington, MA/USA), werden neben dem Gesamthämoglobin auch das Oxy-, Carboxy- und Methämoglobin sowie die O_2 -Konzentrationen photometrisch gemessen.

Tab. 2: Physiologische Werte der zu untersuchenden klinischen und hämatologischen Parameter bei Schweinen zwischen 20 und 100 kg LM nach ERHARDT et al. (1983), HEBESTEDT (1983), BACHMEIER (1984) und LENDL (1991):

Parameter	Messmethode	Wert	Einheit
Klinische Parameter:			
Atemfrequenz		19 – 49,7	/min
Pulsfrequenz	Pulsoxy.	83 – 120	/min
Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	Pulsoxy.	87,1 – 96,1	%
Systolischer arterieller Blutdruck (Pasys)	Invasiv	102 – 169	mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck (Pamean)	Invasiv	88,8 – 95	mmHg
Diastolischer arterieller Blutdruck (Padia)	Invasiv	68 – 79	mmHg
Körperinnentemperatur		38,4 – 39,6	°C
Blutgasanalyse:			
Sauerstoffsättigung (SaO ₂)		93,6	%
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂)		73,7 – 100,2	mmHg
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO ₂)		27,5 – 42,2	mmHg
PH-Wert (arteriell)		7,39 – 7,49	-lg(H ⁺)
Arteriellles Bicarbonat (HCO ₃ ⁻)		21,3 – 27,5	mval/l = mmol
Base Excess (BE _a) (arteriell)		-0,6 – +4,7	mval/l = mmol
Hämatologische Parameter:			
Erythrozytenzahl		4,9 – 6,7	x10 ⁶ /l
Leukozytenzahl		9,2 – 15	x10 ³ /l
Thrombozytenzahl		175 – 587	x10 ³ /l
Hämoglobingehalt (Hb)		10,2 – 13,1	g/dl
Hämatokrit (Hkt)		31,8 – 41,5	%

3.2.4 Instrumentationsoperation

3.2.4.1 Vorbereitung und Prämedikation

Aufgrund ethischer und wissenschaftlicher Überlegungen und tierschutzrechtlicher Auflagen kommt für die beschriebenen Versuche eine Injektionsnarkose in Frage, die entsprechend dem klinischen Procedere als so genannte balancierte Anästhesie durchgeführt wird. Dabei wird vor allem zur Minimierung kreislaufdepressiver Nebenwirkungen die Basisnarkose, bestehend aus einem Injektionsanästhetikum und reinem Sauerstoff, mit einem Opiat (Fentanyl) kombiniert.

Nach 16stündigem Futterentzug erfolgt die Prämedikation des Tieres zunächst mit Azaperon (2 mg/kg KGW, Stresnil[®]), Ketamin (15 mg/kg KGW, Ketanest[®]) und Atropin (0,02 mg/kg KGW, Atropinum sulfuricum). Danach wird in die Ohrvene ein Verweilkatheter eingeführt und fixiert. Dieser ermöglicht die intravenöse Applikation von Propofol (6–8 mg/kg KGW, Disoprivan[®]) zum Erreichen der Intubationsfähigkeit. Anschließend wird das Schwein in Rückenlage intubiert (Tubusgröße 30–32) und kurzzeitig mit einem AMBU-Beutel beatmet.

3.2.4.2 Anästhesie

Die Beatmung mit Sauerstoff (100%ig) wird im Operationsraum von einem Beatmungsgerät (Elvira[®], Siemens, Elema, Bromma, Schweden) übernommen. Das Atemminutenvolumen wird so eingestellt, dass der EtCO₂-Gehalt 35 bis 40 mmHg beträgt. Der Beatmungsdruck soll den Wert von 20 cm H₂O nicht überschreiten. Zunächst wird das Atemzugvolumen auf 10 ml/kg KGW und die Atemfrequenz auf 14 Züge/Minute eingestellt. Veränderungen des EtCO₂ werden über die Atemfrequenz ausgeglichen. Nach Einlegen eines Zentralvenenkatheters in die V. jugularis (Cavatheter[®], Firma Fresenius, Gräfelfing) gelangt das Propofol (10–15 mg/kg KGW/h) zur Aufrechthaltung der Narkose kontinuierlich über einen Perfusor (Perfusor[®], Braun, München) in den Blutkreislauf.

Die Bewertung der Narkosetiefe erfolgt über die Hautsensibilität, der möglichen Abwehrbewegungen des Tieres, der Muskelrelaxation der Gliedmaßen und des Lidreflexes. Um eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten erfolgt präoperationem die Applikation von Fentanyl-dihydrogencitrat (0,05–0,1 mg/kg KGW, Fentanyl-Janssen[□]) als Bolus, welche im späteren Operationsverlauf bei Bedarf wiederholt wird.

Nach der Operation werden die Tiere bei ausreichender Spontanatmung und Einsetzen des Schluckreflexes extubiert. Die klinischen Parameter der Aufwachphase, die mit den ersten Spontanbewegungen des Kopfes oder der Gliedmaßen beginnt und mit dem Stehvermögen des Tieres endet, werden registriert.

3.2.4.3 Flüssigkeitssubstitution

Über den zentralen Venenkatheter wird körperwarme Ringerlaktatlösung (Sterofundin[□], Firma Braun AG, Melsungen) (10 ml/kg KGW/h) und bei größerem Flüssigkeitsverlust Plasmasteril[□] (10 ml/kg KGW/h) verabreicht.

Zum Patienten-Monitoring während der Narkose dienen folgende Parameter:

- Herzfrequenz, HF (f/min)
- diastolische Blutdruck, Padiast (mmHg)
- systolischer Blutdruck, Pasyst (mmHg)
- arterieller Mitteldruck, MAP
- Atemfrequenz, AF (f/min)
- Atemminutenvolumen, AMV (l/min)
- periphere Sauerstoffsättigung, SpO₂ (Vol.-%)
- expiratorischer CO₂-Gehalt, EtCO₂ (Vol.-%)
- arterieller CO₂-Partialdruck, PaCO₂ (mmHg)
- arterieller O₂-Partialdruck, PaO₂ (mmHg)
- arterieller pH-Wert, pH
- Basenexess, BE_a (mval)
- aktuelles Plasmabicarbonat, HCO₃⁻ (mmol/l)
- Hämoglobinkonzentration, Hb (g/dl)
- Hämatokrit (Hkt), %
- Erythrozytenzahl, x10⁶/l
- Leukozytenzahl, x10³/l
- Thrombozytenzahl, x10³/l
- Körpertemperatur, KT (°C)

**3.2.4.4 Notfallmaßnahmen während der Anästhesie
zur Koronarangioplastie**

Beim Auftreten einer intraoperativen Bradykardie von weniger als 60 Pulsschlägen pro Minute werden dem Tier 5 ml einer Verdünnung von 5 mg Atropin in 9 ml 9,0%iger Kochsalzlösung (Firma Braun AG, Melsungen) intravenös injiziert. Bei einer reaktiven Tachykardie während der Intubation (Katheterisierung) der Herzkranzgefäße wird Fentanyl-dihydrogencitrat 0,05 bis 0,1 mg/kg KGW (Fentanyl-Janssen[□]) nachinjiziert. Liegt der systolische Blutdruckwert unterhalb von 60 mmHg, so wird dem Tier unter Blutdruckkontrolle, titrierend nach Wirkung, eine

Verdünnung von Norfenefrinhydrochlorid 10 mg (Novadra[□]) in 9 ml 0,9%iger Kochsalzlösung verabreicht.

Bei Auftreten von ventrikulären Arrhythmien erfolgt die Gabe von Lidocain 2,5 mg (Xylocain[□] 2%) unter EKG-Kontrolle und bei Kammerflimmern die Gabe von Epinephrin 1,2 mg (Suprarenin[□]) 1 ml auf 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung titrierend nach Wirkung. Bei Hinweisen auf Ischämien der Herzmuskulatur, wie angiographisch diagnostizierter Koronargefäßspasmus oder eine Veränderung der ST-Strecke (Hebung oder Senkung) im EKG, wird eine Lösung, bestehend aus Glycerolnitrat 2 mg/Tier (Nitrolingual[□]), 22 Teilen sterilen Wassers und 22 ml Kontrastmittel Ioversol (Optiray[□] 350), titrierend nach Wirkung gegeben. Durch die Zugabe des Kontrastmittels wird die Lokalisation von eventuellen Spasmen ermöglicht und die Wirkung des Glycerolnitrats überwacht.

3.2.5 Operatives Vorgehen

3.2.5.1 Gefäßpräparation

Vor Beginn der Präparation wird in der linken Halsregion die Behaarung durch Einmalrasierer entfernt. Das Tier liegt in Rückenlage auf einer Heizdecke, und nach der Desinfektion mit Alkohol und Braunol[□] erfolgt die sterile Abdeckung des Operationsfeldes. Zunächst wird die V. jugularis sinistra operativ dargestellt und in diese ein zentraler Venenkatheter (Cavatheter[□], Firma Fresenius, Gräfelfing) eingeführt. An diesen wird dann das Infusionssystem angeschlossen. Anschließend werden dem Tier zur Antikoagulation Heparin (200 IE/kg KGW, Heparin-Natrium-25000-ratiopharm[□]) und Acetylsalicylsäure 0,25 mg/Tier in 2,5 ml Aqua ad injectabile (Aspisol[□]) intravenös injiziert. Zur Vermeidung von tachykarden Arrhythmien erfolgt die Applikation von Amiodaronhydrochlorid 150 mg/Tier (Cordarex[□]) und zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens die Gabe von Metoprolol über das Infusionssystem.

Vor Operationsbeginn wird ein EKG aufgezeichnet, um eventuelle Veränderungen evaluieren zu können. Anschließend erfolgt die Darstellung der A. carotis communis und die Implantation einer Gefäßschleuse (9F, Cordis, Miami/USA),

welche mit einer Naht temporär befestigt wird. Nun führt man einen modifizierten Führungskatheter der Größe JL 3,5 (Judkinskatheter[□], Firma Cordis, Haan, Niederlande) durch die Schleuse in die A. carotis communis sinistra ein und bringt ihn über den Truncus brachiocephalicus und die Aorta unter Durchleuchtungskontrolle (Phillips BV 25, Firma Phillips, München) in die A. coronaria sinistra ein. Die Injektion eines Kontrastmittels (Ioversol[□]) ermöglicht eine gezielte Platzierung sowohl des Führungskatheters als auch später des Führungsdrahtes und des Ballonkatheters. Über das durch den Führungskatheter zugeführte Kontrastmittel lassen sich Aorta und Koronararterien röntgenologisch gut darstellen. Anschließend wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes (Firma Cook, Mönchengladbach) der Katheter in die A. coronaria sinistra eingebracht, der unter Durchleuchtungskontrolle (Phillips BV 25, Firma Phillips, München) in den R. interventricularis paraconalis, entsprechend der LAD (left anterior descending coronary artery) beim Menschen, und den R. circumflexus, entsprechend der LCX (left circumflex artery), vorgeführt werden kann.

3.2.5.2 Lokale Medikamentenapplikation

Direkt im Anschluss an die Darstellung der Gefäße wird mit einem porösen Ballon (50 Pore; 20 qm, Medtronic, Boston, Mass., USA) die photosensible Substanz (2 ml Photofrin) über einen Zeitraum von 30 Sekunden bei 2 atü appliziert.

3.2.5.3 Laser-Licht-Applikation

Nach der lokalen Photofrin-Applikation wird ein Lichtleiter in das Gefäß eingeführt. Das in seiner Intensität variable Laserlicht (Argon-Dye-Laser) hat die Aufgabe das Photofrin anzuregen, welches im angeregten Zustand zytotoxische Eigenschaften besitzt. Die Lichtapplikation in den R. interventricularis paraconalis und in den R. circumflexus erfolgt über einen Zeitraum von jeweils 60 Sekunden bei einer Lichtintensität von 80 Joule.

3.2.5.4 Stentimplantation

Nach Applikation und Anregung des Photofrins wird ein auf einen Ballonkatheter (3,0 mm nominaler Durchmesser; Viva, Boston Scientific, USA) montierter Palmaz-Schatz[®]-Stent (Länge: 9 mm; Johnson & Johnson, USA) in das zuvor behandelte Gefäßareal eingebracht, über einen Inflator (SM 2500, Firma Scimed, Boston USA) mit 16 atü aufgepumpt und über 20 Sekunden der Druck aufrecht erhalten. Der Stent wird so aufgedehnt, dass die Gefäßwand verletzt wird, um die Voraussetzungen für eine Restenoseentstehung zu schaffen. Angestrebt wird dabei eine Überdehnung von 30 bis 50%. Während der Stentimplantation wird ein EKG aufgezeichnet. Nach der Implantation erfolgt eine Kontrollangiographie, welche dann durch die Photo-graphie des Monitorbildes optisch dokumentiert wird.

3.2.5.5 Wundverschluss

Nach Abschluss aller Interventionen werden der Führungskatheter und die arterielle Gefäßschleuse entfernt und das Gefäß durch eine Tabaksbeutelnaht verschlossen (Nahtmaterial: 5-0 Vicryl[®], Firma Ethicon GmbH, Norderstedt). Vor Verschluss der Hautwunde mit Einzelheften (2-0 Prolene[®], Firma Ethicon GmbH, Norderstedt) wird der zentrale Venenkatheter subkutan verlegt, dort ausgeleitet und mit vier Einzelheften fixiert. Die Hautwunde wird mit einem Sprühverband abgedeckt (Mobesutan-Spray[®]). Zur antibiotischen Prophylaxe erhalten die Tiere Oxytetracyclin 250 mg (Terramycin[®], Firma Pfizer GmbH, Karlsruhe) intramuskulär und zur postoperativen Schmerzlinderung Metamizol 2,5 g/Tier (Novalgin[®]) langsam intravenös.

Nach Ausleiten der Narkose werden die Tiere solange im OP beobachtet, bis sie ohne Bedenken zurück in den Stall gebracht werden können. Die Wunde wird täglich kontrolliert und versorgt, das Wohlbefinden des Tieres zweimal täglich überprüft. Bei gutem Allgemeinbefinden wird der zentrale Venenkatheter gezogen und die Tiere zurück in den Zuchtbetrieb verbracht.

3.2.6 Messwertverarbeitung

Die nicht online aufgezeichneten Messwerte werden entweder während der Messphase oder später in den PC eingegeben. Die Aufzeichnung erfolgt mit einem Programm auf der Basis von Excel 5.0. Von den gemessenen Parametern werden die Mittelwerte (\bar{x}) und die Standardabweichung (SD) mit dem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 5.0 für Windows) berechnet.

Die kontinuierliche Vermessung der ST-Strecke erfolgt 60 ms nach dem J-Punkt. Als Referenz gilt die isoelektrische Linie im EKG. Hebungen oder Senkungen der ST-Strecke von mehr als 0,1 mV in mindestens zehn aufeinanderfolgenden Herzaktionen werden als Zeichen myokardialer Ischämien gewertet.

3.2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung, die durch die Anwendung des Student-t-Testes (SPSS 11.5 für Windows) erfolgte, wurden die Standardabweichung und die Mittelwerte der zum jeweiligen Messzeitpunkt erhobenen Daten herangezogen.

Der t-Test für gepaarte Beobachtungen zur Feststellung von signifikanter Veränderungen zwischen arithmetischen Mittelwerten der Messzeitpunkte und der Nullwerte genutzt.

Das Signifikanzniveau wird bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.3 Ergebnisse

Die Gruppe umfasst neun Versuchstiere, wovon zwei Schweine aufgrund von Komplikationen (siehe Tabelle 2) während des Eingriffs ausscheiden. Es gehen also sieben Tiere in die Endauswertung mit ein. Insgesamt treten keine letalen Zwischenfälle mehr auf. Embolien durch abladiertes Material kommen nicht vor, wobei asymptotische Mikroembolien nicht ausgeschlossen werden können. Schwierigkeiten in Form von Katheterisierungsproblemen (n=1) oder Gefäßspasmen (n=1) sind selten.

Tab. 3: Art und Ursachen von Komplikationen

Art der Komplikation	Ursache
Myokardinfarkt n=1	Katheterinduzierte Verlegung von koronaren Seitenästen
Platzen des Ballon-Katheters n=1	Materialfehler

3.3.1 Hämodynamik

3.3.1.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz fällt während der Katheter-Intervention auf $64,2 \pm 6,1$ /min und bleibt auch nach einem geringgradigen Anstieg am OP-Ende gegenüber dem Wert am OP-Beginn signifikant niedrig.

Tab. 4: Herzfrequenz (/min)

Einheit	OP-Beginn (Nullwert) x ± SD Min. / Max.	Kanülierung (Schleuse) x ± SD Min. / Max.	Katheter- Beginn x ± SD Min. / Max.	Katheter- Ende x ± SD Min. / Max.	OP- Ende x ± SD Min. / Max.
/min	85,7 ± 4,1 79 / 90	75 ± 5 70 / 80	72 ± 4,9 65 / 78	64,2 ± 6,1 58 / 74	67,7 ± 6,6 58 / 80
sig				p<0,05	p<0,05

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert; n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

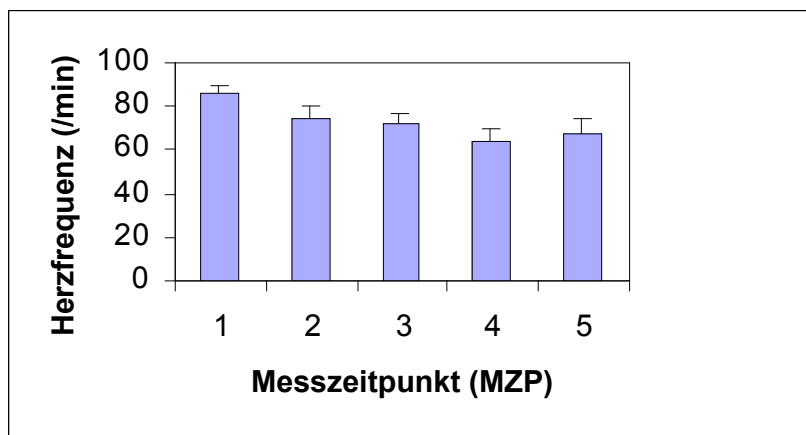


Abb. 3: Herzfrequenz (Hf)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tabelle 4 in graphischer Form.

MZP: 1 = OP-Beginn, 2 = Kanülierung, 3 = Katheter-Beginn, 4 = Katheter-Ende, 5 = OP-Ende

3.3.1.2 Systolischer Blutdruck (Pasyst)

Der systolische Blutdruck fällt von $95,8 \pm 1,8$ mmHg während des OP-Beginns auf $90,1 \pm 5,5$ mmHg nach der Kanülierung und bis zum Katheter-Ende auf $87,0 \pm 9,8$ mmHg. Am OP-Ende beträgt der Wert $77,2 \pm 10,6$ mmHg.

Tab. 5: Pasyst (mmHg)

Einheit	OP-Beginn (Nullwert) x \pm SD Min. / Max.	Kanülierung (Schleuse) x \pm SD Min. / Max.	Katheter- Beginn x \pm SD Min. / Max.	Katheter- Ende x \pm SD Min. / Max.	OP- Ende x \pm SD Min. / Max.
mmHg	$95,8 \pm 1,8$ 92 / 98	$90,1 \pm 5,5$ 80 / 96	$84,2 \pm 9,8$ 75 / 95	$87 \pm 9,8$ 71 / 105	$77,2 \pm 10,6$ 65 / 92
sig			p<0,05		p<0,05

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert; n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

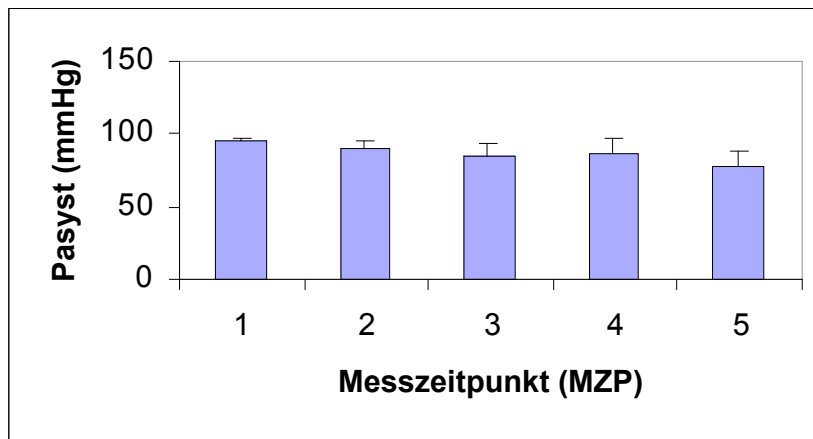


Abb. 4: Pasyst (mmHg)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tabelle 5 in graphischer Form.

MZP: 1 = OP-Beginn, 2 = Kanülierung, 3 = Katheter-Beginn, 4 = Katheter-Ende, 5 = OP-Ende

3.3.1.3 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck fällt von $64,8 \pm 1,3$ mmHg während des OP-Beginns kontinuierlich bis zum Katheter-Ende auf $52,7 \pm 6,4$ mmHg und steigt am OP-Ende geringgradig auf den Wert $55,2 \pm 3,0$ mmHg an.

Tab. 6: Padiast (mmHg)

Einheit	OP-Beginn (Nullwert) x ± SD Min. / Max.	Kanülierung (Schleuse) x ± SD Min. / Max.	Katheter- Beginn x ± SD Min. / Max.	Katheter- Ende x ± SD Min. / Max.	OP- Ende x ± SD Min. / Max.
mmHg	64,8 ± 1,3 63 / 65	62,4 ± 2,2 60 / 66	59,8 ± 1,7 57 / 63	52,7 ± 6,4 44 / 65	55,2 ± 3,0 50 / 60
sig			p<0,05	p<0,05	p<0,05

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert; n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

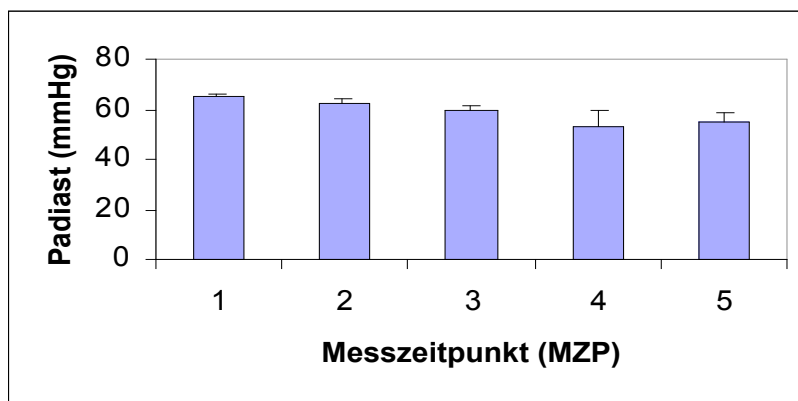


Abb. 5: Padiast (mmHg)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tabelle 6 in graphischer Form.

MZP: 1 = OP-Beginn, 2 = Kanülierung, 3 = Katheter-Beginn, 4 = Katheter-Ende, 5 = OP-Ende

3.3.1.4 Arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck fällt von einem Anfangswert von $75,0 \pm 0,9$ mmHg auf $67,5 \pm 1,8$ mmHg während der Katheter-Intervention und fällt kontinuierlich geringgradig ab und erreicht zum OP-Ende den Wert von $62,1 \pm 3,8$ mmHg.

Tab. 7: arterieller Mitteldruck (MAP)

Einheit	OP-Beginn (Nullwert) x \pm SD Min. / Max.	Kanülierung (Schleuse) x \pm SD Min. / Max.	Katheter- Beginn x \pm SD Min. / Max.	Katheter- Ende x \pm SD Min. / Max.	OP- Ende x \pm SD Min. / Max.
mmHg	$75 \pm 0,9$ 76 / 74	$71,4 \pm 1,7$ 75 / 69	$67,5 \pm 1,8$ 70 / 65	$64 \pm 4,6$ 71 / 57	$62,1 \pm 3,8$ 69 / 57
sig	P<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert; n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

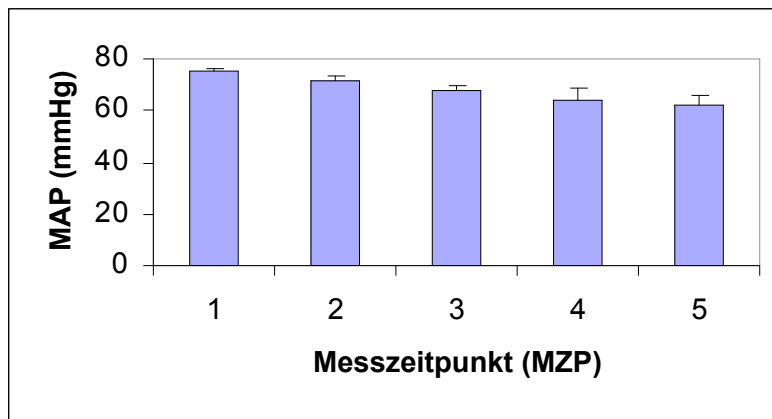


Abb. 6: MAP (mmHg)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tabelle 7 in graphischer Form.

MZP: 1 = OP-Beginn, 2 = Kanülierung, 3 = Katheter-Beginn, 4 = Katheter-Ende, 5 = OP-Ende

3.3.1.5 EKG-Auswertung

Die Ergebnisse der elektrokardiographischen Untersuchungen sind in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst.

EKG-Amplituden:

Es kommt im Verlauf der OP zu einer geringgradigen Steigerung der **P-Amplituden**, die gegen OP-Ende wieder auf den Nullwert von 0,15 mV abfällt.

Die Höhe der **Q-Amplitude** steigt ab der Photofrin-Applikation auf 0,67 mV an und fällt gegen OP-Ende auf 0,5 mV ab.

Die **R-Amplitudenwerte** zeigen eine Abnahme während der Photofrin-Applikation bis zu der Laser-Intervention und nähern sich gegen OP-Ende mit dem Wert von 0,46 mV wieder dem Nullwert von 0,47 mV.

Die **QRS-Amplitude** fällt von 0,95 mV als Nullwert auf 0,88 mV bis zu der Laser-Applikation; dabei unterliegt sie Schwankungen und nähert sich am OP-Ende dem Ausgangswert.

Während der Photofrin- und Laserapplikation und der Stent-Implantation steigt die **ST-Amplitude** signifikant von 0,01 mV als Nullwert auf 0,06 mV und fällt dann auf den Wert von 0,03 mV ab.

Die **T-Amplitude** erfährt während der Photofrin-Applikation eine geringgradige Amplitudenzunahme; nach Belastungsende zeigt sich eine kontinuierliche Verkleinerung auf den Wert von 0,19 mV.

EKG-Kurven-Dauer:

Bei der Beurteilung der Erregungsausbreitungszeit in den Vorhöfen zeigt sich eine geringgradige Verlängerung der **P-Dauer**, die bis zum Belastungsende unverändert bleibt.

Die **Q-Dauer** verlängert sich während der Laser-Licht-Applikation und der Stent-Implantation im Vergleich zum Nullwert signifikant auf 0,02 sec und nähert sich gegen Versuchsende mit 0,015 sec wieder dem Ausgangswert.

Auch der Verlauf der Kurve für die Zeiten der **PQ-Dauer** weist keine signifikante Veränderungen auf.

Ein entsprechendes Verhalten wie die P- und PQ-Dauer zeigt auch die Verlaufskurve für die Dauer des **QRS-Komplexe**, die sich während der Katheter-Intervention auf 0,06 Sekunden verlängert und im gesamten OP-Verlauf unverändert bleibt.

Die **ST-Strecken-Dauer** verkürzt sich im Verlauf der Belastung signifikant, nähert sich jedoch am OP-Ende wieder dem Nullwert.

Der Wert für die **T-Dauer** steigt bis zu der Laser-Applikation signifikant auf 0,13 Sekunden und fällt am OP-Ende wieder auf den Wert von 0,10 Sekunden.

Während der Laser-Applikation und der Stent-Implantation weist die **QT-Dauer** eine geringgradige Verkürzung auf und nähert sich gegen OP-Ende wieder dem Nullwert.

Tab. 8: EKG-Amplituden

EKG-Amplitude (mV)	Nullwert x ± SD Min. / Max.	Katheter x ± SD Min. / Max.	Photofrin x ± SD Min. / Max.	Laser x ± SD Min. / Max.	Stent x ± SD Min. / Max.	OP-Ende x ± SD Min. / Max.
P-Amplitude	0,14 ± 0,3 0,1 / 0,3	0,17 ± 0,07 0,1 / 0,2	0,18 ± 0,03 0,12 / 0,22	0,16 ± 0,05 0,1 / 0,25	0,16 ± 0,04 0,1 / 0,2	0,15 ± 0,03 0,1 / 0,2
Q-Amplitude	0,05 ± 0,02 0,02 / 0,1	0,05 ± 0,02 0,02 / 0,1	0,06 ± 0,03 0,02 / 0,1	0,06 ± 0,03 0,03 / 0,1	0,06 ± 0,03 0,02 / 0,1	0,05 ± 0,02 0,02 / 0,1
R-Amplitude	0,47 ± 0,1 0,25 / 0,7	0,47 ± 0,12 0,25 / 0,5	0,43 ± 0,12 0,2 / 0,65	0,38 ± 0,1 0,2 / 0,5	0,44 ± 0,14 0,2 / 0,7	0,46 ± 0,13 0,2 / 0,63
QRS-Zacke	0,95 ± 0,25 0,7 / 1,35	0,93 ± 0,24 0,7 / 1,3	0,91 ± 0,16 0,7 / 1,15	0,88 ± 0,20 0,6 / 1,2	0,9 ± 0,21 0,6 / 1,2	0,89 ± 0,16 0,6 / 1,1
ST-Höhe	0,01 ± 0,06 -0,05 / 0,05	0,01 ± 0,03 -0,05 / 0,05	0,02 ± 0,03 -0,05 / 0,05	0,04 ± 0,04 0,01 / 0,02	0,06 ± 0,04 0 / 0,05	0,04 ± 0,02 0 / 0,07
sig				p<0,05	p<0,05	p<0,05
T-Amplitude	0,18 ± 0,03 0,13 / 0,2	0,19 ± 0,03 0,14 / 0,25	0,2 ± 0,03 0,15 / 0,25	0,23 ± 0,05 0,15 / 0,2	0,21 ± 0,05 0,15 / 0,25	0,19 ± 0,05 0,1 / 0,2

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert,
n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

Tab. 9: EKG-Kurvendauer

EKG-Kurven-Dauer (sec)	Nullwert	Katheter	Photofrin	Laser	Stent	OP-Ende
	x ± SD Min. / Max.	x ± SD Min. / Max.	x ± SD Min. / Max.	x ± SD Min. / Max.	x ± SD Min. / Max.	x ± SD Min. / Max.
P-Dauer	0,05 ± 0,01 0,04 / 0,06	0,05 ± 0,02 0,04 / 0,09	0,06 ± 0,02 0,04 / 0,09	0,06 ± 0,01 0,04 / 0,08	0,06 ± 0,01 0,04 / 0,1	0,06 ± 0,02 0,04 / 0,1
PQ-Dauer	0,10 ± 0,02 0,05 / 0,12	0,12 ± 0,01 0,12 / 0,16	0,13 ± 0,02 0,11 / 0,18	0,13 ± 0,03 0,1 / 0,12	0,13 ± 0,02 0,1 / 0,19	0,13 ± 0,02 0,1 / 0,19
Q-Dauer	0,01 ± 0,003 0,01 / 0,02	0,01 ± 0,004 0,01 / 0,02	0,01 ± 0,004 0,1 / 0,03	0,02 ± 0,006 0,01 / 0,03	0,02 ± 0,006 0,01 / 0,03	0,01 ± 0,005 0,01 / 0,03
sig						p<0,05
QRS-Dauer	0,05 ± 0,01 0,05 / 0,06	0,06 ± 0,02 0,04 / 0,1	0,06 ± 0,01 0,04 / 0,9	0,06 ± 0,02 0,05 / 0,1	0,06 ± 0,02 0,04 / 0,1	0,06 ± 0,02 0,05 / 0,1
ST-Dauer	0,28 ± 0,03 0,24 / 0,32	0,27 ± 0,01 0,26 / 0,3	0,26 ± 0,02 0,24 / 0,3	0,25 ± 0,01 0,24 / 0,28	0,25 ± 0,01 0,24 / 0,28	0,27 ± 0,02 0,24 / 0,3
sig				p<0,05	p<0,05	
T-Dauer	0,09 ± 0,02 0,07 / 0,14	0,1 ± 0,02 0,08 / 0,14	0,11 ± 0,03 0,08 / 0,18	0,13 ± 0,02 0,1 / 0,18	0,12 ± 0,02 0,1 / 0,16	0,1 ± 0,02 0,08 / 0,15
sig				p<0,05	p<0,05	
QT-Dauer	0,43 ± 0,02 0,4 / 0,48	0,43 ± 0,03 0,4 / 0,5	0,43 ± 0,02 0,4 / 0,48	0,42 ± 0,03 0,38 / 0,46	0,4 ± 0,03 0,36 / 0,46	0,42 ± 0,03 0,36 / 0,46

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert,
n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

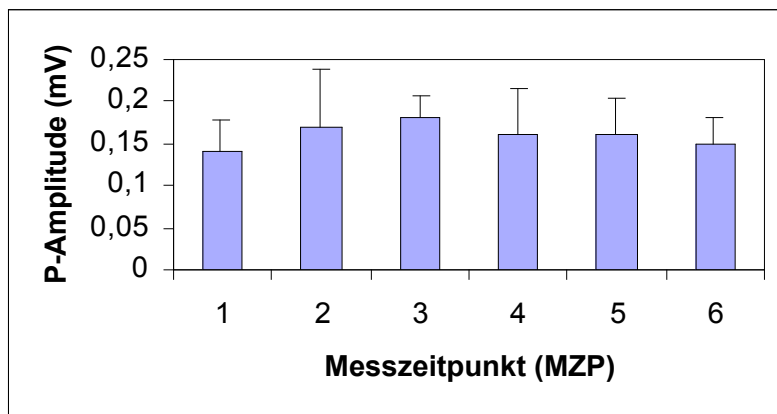


Abb. 7: P-Amplitude (mV)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 8 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

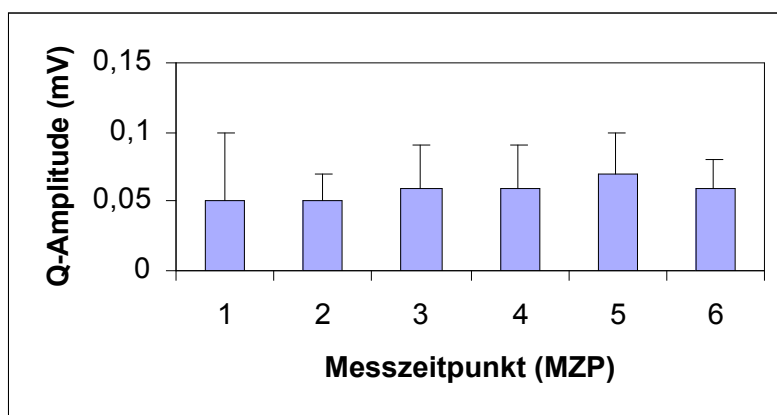


Abb. 8: Q-Amplitude (mV)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 8 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

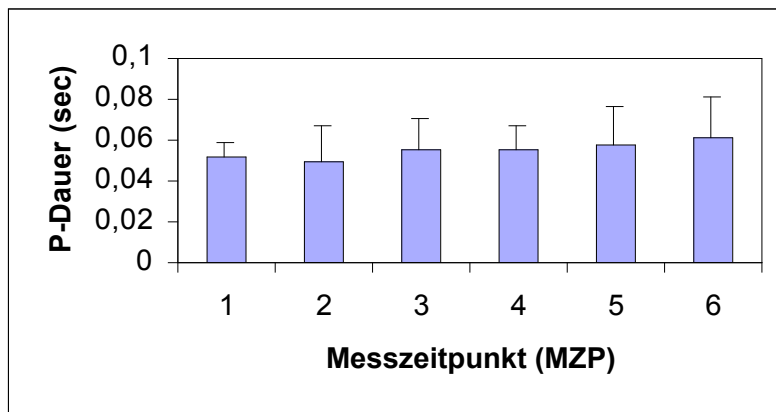


Abb. 9: P-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

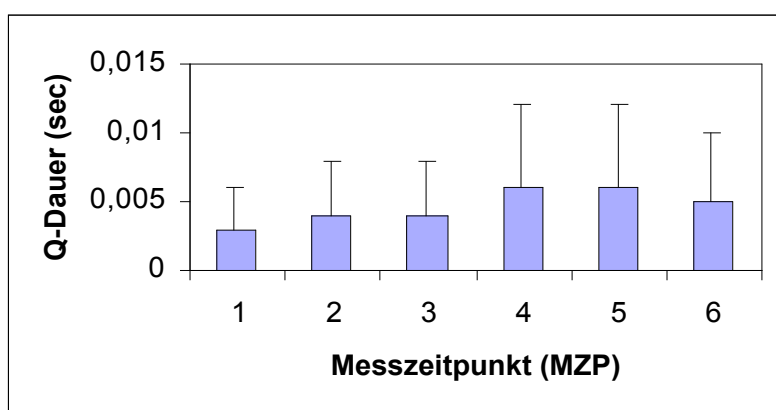


Abb. 10: Q-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

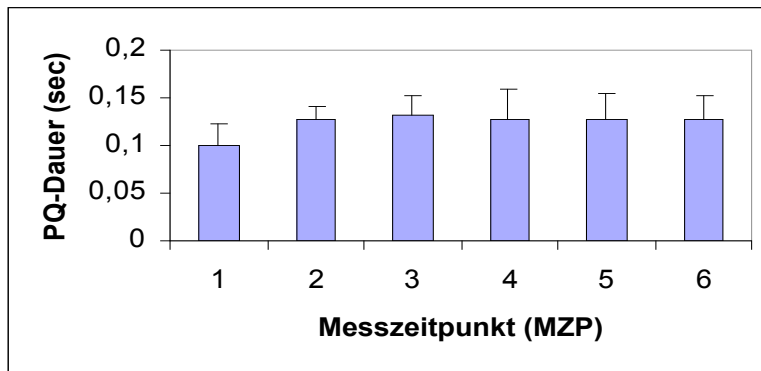


Abb. 11: PQ-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

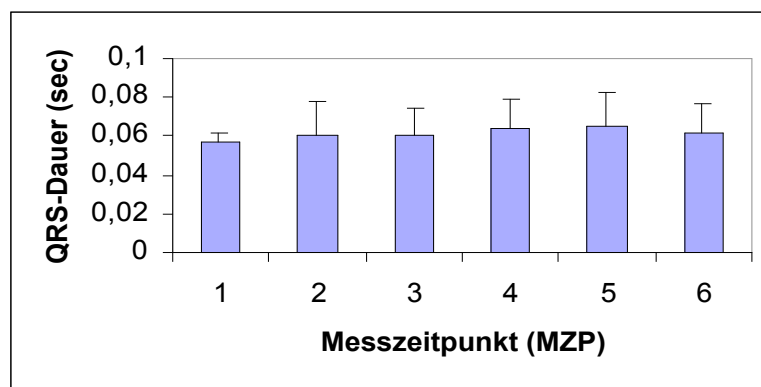


Abb. 12: QRS-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

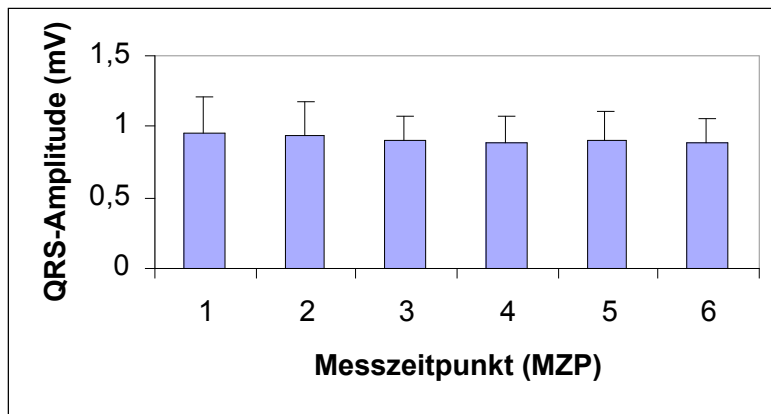


Abb.13 : QRS-Amplitude (mV)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 8 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

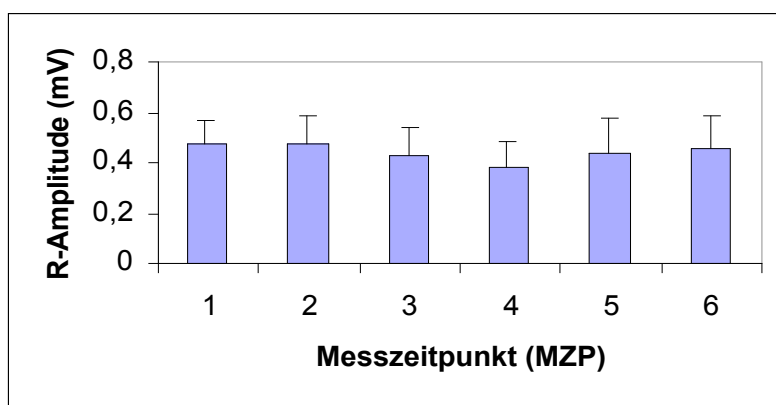


Abb. 14: R-Amplitude (mV)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 8 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

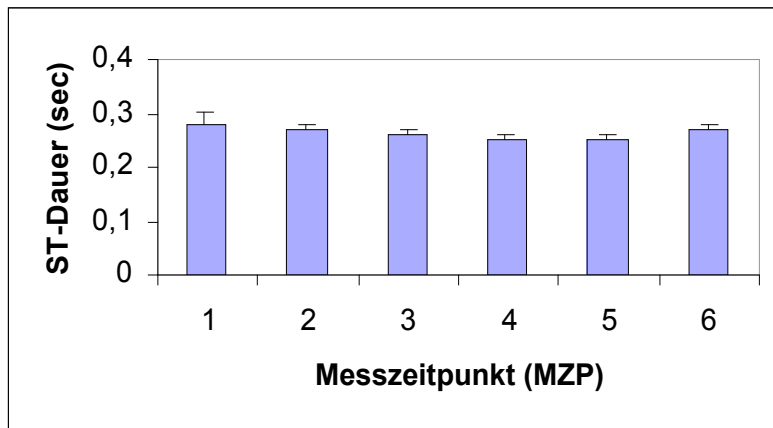


Abb. 15: ST-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

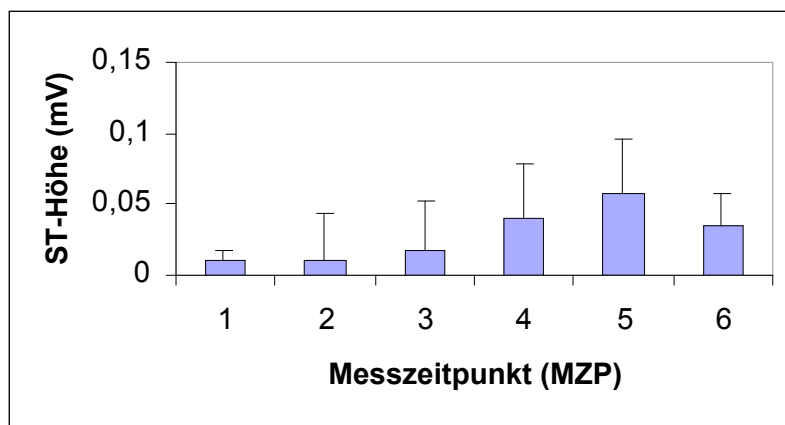


Abb. 16: ST-Höhe (mV)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 8 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

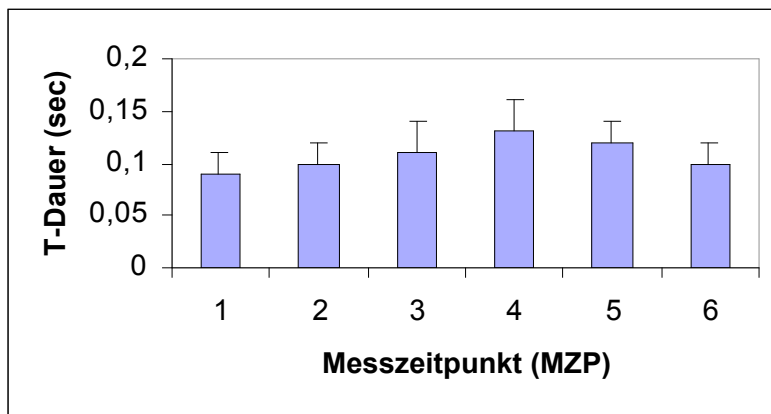


Abb. 17: T-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

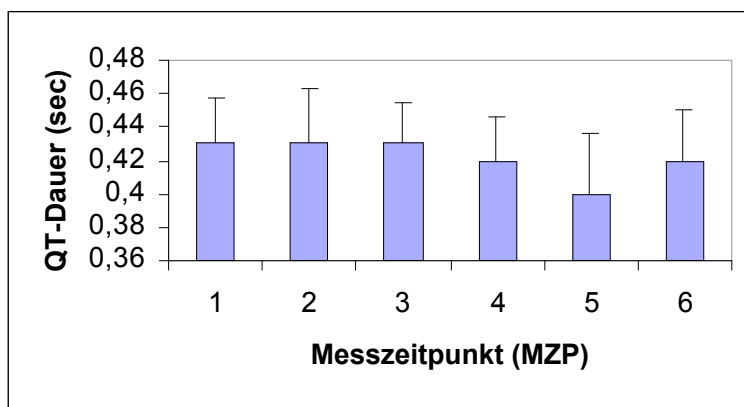


Abb. 18: QT-Dauer (sec)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tab. 9 in graphischer Form.

MZP: 1 = Nullwert, 2 = Katheter-Einführung, 3 = Photofrin-Applikation, 4 = Laser-Applikation, 5 = Stent-Implantation, 6 = OP-Ende

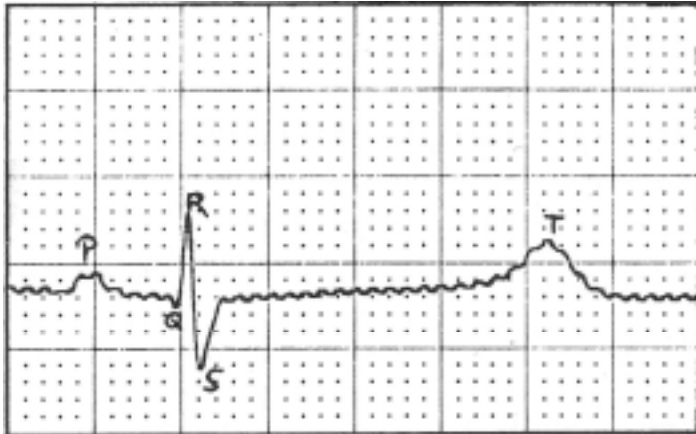


Abb. 19: EKG-Ausschnitt vor Katheter-Einführung
Gestreckt verlaufende ST-Strecke

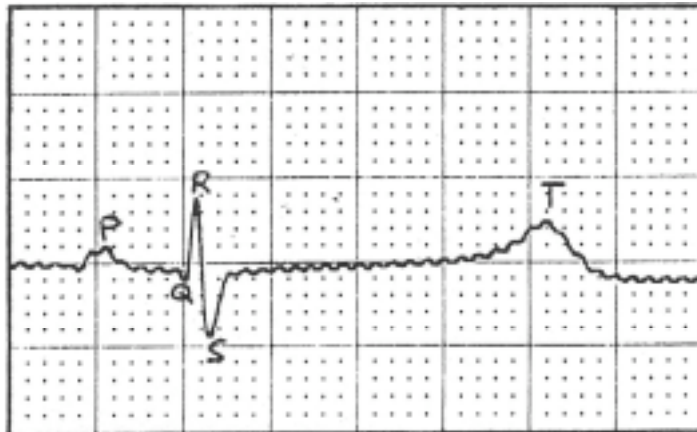


Abb. 20: EKG-Ausschnitt während Katheter-Einführung
Geringgradig gestreckt ansteigenden ST-Strecke

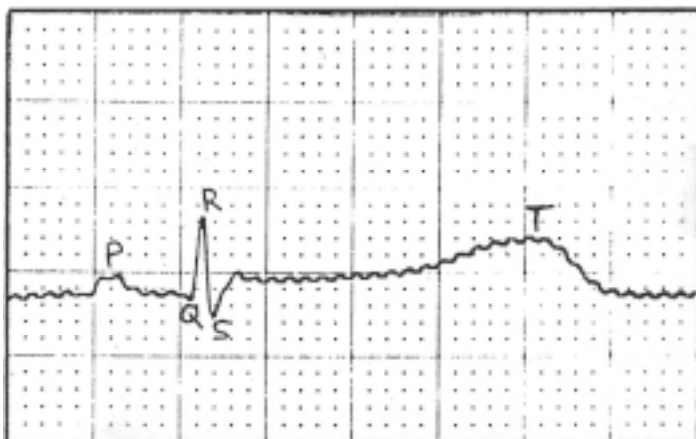


Abb. 21: EKG-Ausschnitt während Photofrin-Applikation
Breitbasige Verbreiterung der T-Welle

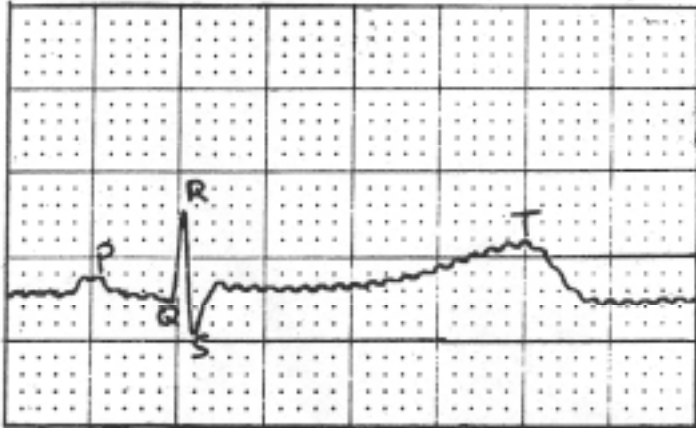


Abb. 22: EKG-Ausschnitt während Licht-Applikation
Breitbasige Verbreiterung der T-Welle

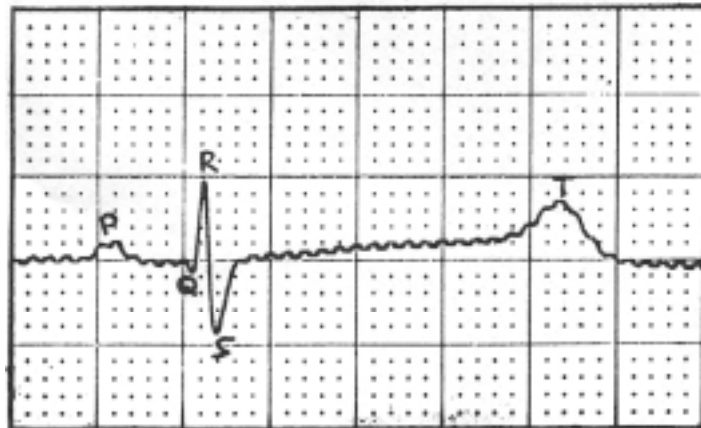


Abb. 23: EKG-Ausschnitt während Stent-Implantation
Gestreckt ansteigende ST-Strecke

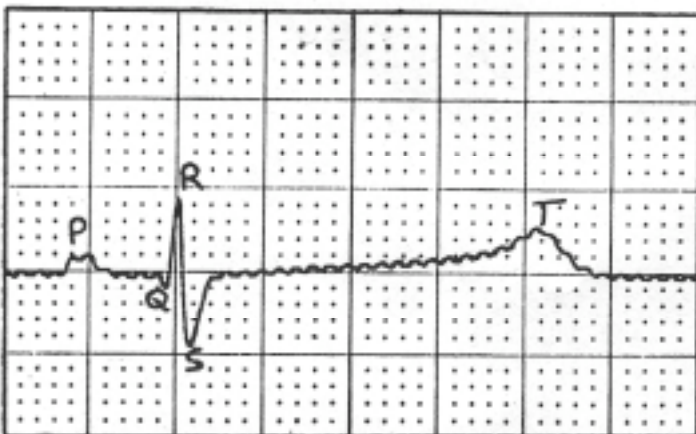


Abb. 24: EKG-Ausschnitt am OP-Ende
Gestreckt verlaufende ST-Strecke

3.3.2 Blutgasanalyse

Die **arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)** steigt geringgradig von $95,6 \pm 1\%$ zu OP-Beginn auf $97,4 \pm 0,4\%$ während der Kanülierung und nimmt kontinuierlich zu. Der Maximalwert beträgt bei OP-Ende $98,6 \pm 0,3\%$.

Der **arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)** steigt signifikant von $96,4 \pm 4,0$ mmHg bei OP-Beginn auf $184,2 \pm 7,0$ mmHg während der Kanülierung und auf $218,8 \pm 7,1$ mmHg zu Katheter-Beginn. Am Katheter-Ende sinkt der Wert signifikant auf $214,3 \pm 7,1$ mmHg und am Ende OP auf den Wert von $192,8 \pm 7,1$ mmHg ab.

Der **arterielle Kohlendioxidpartialdruck ($PaCO_2$)** steigt im Verlauf der Intervention signifikant auf $38,2 \pm 1,2$ mmHg an und sinkt bei OP-Ende auf den Wert von $37 \pm 0,7$ mmHg ab.

Der **pH-Wert** steigt von $7,39 \pm 0,01$ bei OP-Beginn und erreicht ein Maximum von $7,44 \pm 0,02$ am Ende der OP.

Die **Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-)** steigt gegenüber dem Wert von $28,1 \pm 1,5$ mmol/l bei OP-Beginn auf $29,2 \pm 0,6$ mmol/l zu OP-Ende.

Der **Basenexzess (Be_a)** steigt signifikant von $3,7 \pm 0,4$ mval/l bei OP-Beginn kontinuierlich auf den Wert von $6,1 \pm 0,2$ mval/l am Ende der OP.

Tab. 10: Werte der Blutgasanalyse und Körpertemperatur

Parameter / (Einheit)	OP-Beginn (Nullwert) x ± SD Min. / Max.	Kanülierung (Schleuse) x ± SD Min. / Max.	Katheter- Beginn x ± SD Min. / Max.	Katheter- Ende x ± SD Min. / Max.	OP- Ende x ± SD Min. / Max.
SaO ₂ (%)	95,6 ± 1,0 93,6 / 97,2	97,4 ± 0,4 96,8 / 98,1	99,2 ± 0,3 98,8 / 99,8	98,8 ± 0,2 98,3 / 99,9	98,6 ± 0,3 98,4 / 99
PaO ₂ (mmHg)	96,4 ± 4,0 87,3 / 100,3	184,2 ± 7,0 170,9 / 190	218,8 ± 7,1 210 / 229	214,3 ± 7,1 203,5 / 225	192,7 ± 7,1 180,6 / 203
sig		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
PaCO ₂ (mmHg)	31,5 ± 1,7 29,5 / 34,6	33,7 ± 2,0 33,3 / 36,2	36,8 ± 1,8 35,6 / 40,5	38,2 ± 1,2 37 / 40,3	37 ± 0,7 36,8 / 38,1
sig			p<0,05	p<0,05	p<0,05
pH-Wert [- log(H ⁺)]	7,39 ± 0,01 7,39 / 7,40	7,4 ± 0,02 7,39 / 7,42	7,41 ± 0,02 7,41 / 7,45	7,42 ± 0,03 7,43 / 7,48	7,44 ± 0,02 7,42 / 7,49
HCO ₃ ⁻ (mmHg)	28,1 ± 1,5 26,3 / 30,3	28,4 ± 1,5 26,5 / 30,8	29,9 ± 0,9 28,5 / 31,5	29,5 ± 1,0 28,2 / 31,2	29,2 ± 0,6 28,1 / 30,1
Be _a (mval/l)	3,8 ± 0,2 2,9 / 4,2	4,5 ± 0,3 3,9 / 5,1	4,4 ± 0,3 4,1 / 5,1	4,4 ± 0,3 4,1 / 5,1	4,8 ± 0,2 4,5 / 5,2
sig	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Temperatur (°C)	36,0 ± 0,58 35,5 / 37,2	35,7 ± 0,43 35,5 / 36,8	35,6 ± 0,32 35,4 / 36,4	35,6 ± 0,33 35,4 / 36,4	35,6 ± 0,36 35,4 / 36,5

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimalwert, Max. = Maximalwert; n = 7, p<0,05 = statistisch signifikanter Unterschied zum Nullwert

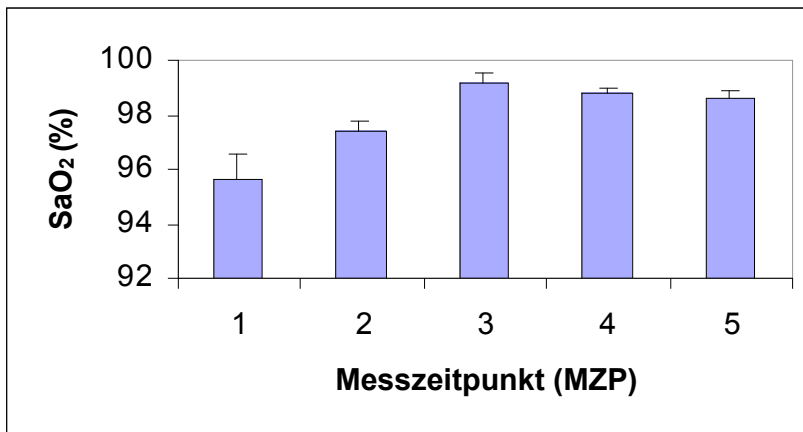


Abb. 25: SaO₂ (%)

Die Abbildung zeigt die Werte von Tabelle 10 in graphischer Form.

MZP: 1= OP-Beginn, 2= Kanülierung, 3= Katheter-Beginn, 4= Katheter-Ende, 5= OP-Ende

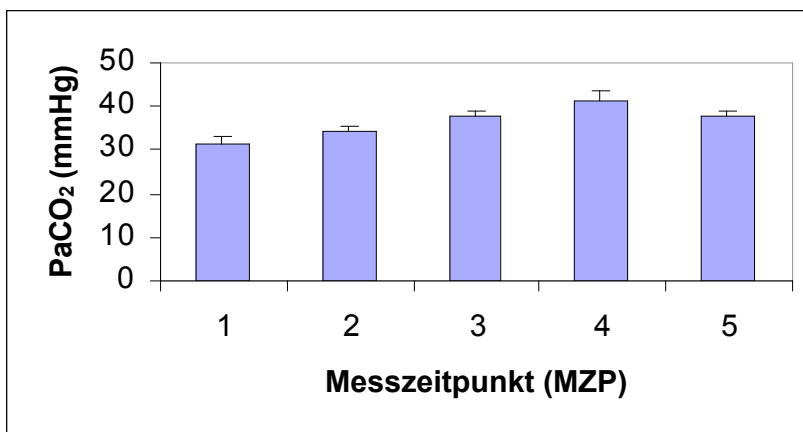


Abb. 26: PaCO₂ (mmHg)

Die Abbildung zeigt die Werte aus Tabelle 10 in graphischer Form.

MZP: 1= OP-Beginn, 2= Kanülierung, 3= Katheter-Beginn, 4= Katheter-Ende, 5= OP-Ende

3.3.3 Einschlaf- und Aufwachphase

Über einen 1,5 m langen Perfusionsschlauch werden den Tieren Azaperon (2 mg/kg KGW), Ketamin (15 mg/kg KGW) und Atropin (0,02 mg/kg KGW) intramuskulär appliziert. Die Tiere zeigen eine kurzzeitige Schmerzreaktion auf den Einstich der Kanüle und können sich danach frei bewegen.

Die Tiere werden $57,5 \pm 9$ Sekunden nach der intramuskulären Injektion ataktisch und gehen $72,1 \pm 29,0$ Sekunden nach der Injektion nieder. Nach $86,0 \pm 44,0$ Sekunden gehen sie in die Brustlage. Nach eingetretener Sedation wird bis zum Erreichen der Intubationsfähigkeit und der chirurgischen Toleranz werden 6 ± 8 mg/kg KGW Propofol appliziert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt mit 10 ± 15 mg/kg KGW/h Propofol und $0,05 \pm 0,1$ mg/kg KGW Fentanyl. Die chirurgische Toleranz wird insgesamt $112 \pm 26,9$ Minuten aufrechtgehalten.

Die Aufwachphase beginnt mit der ersten spontanen Kopfbewegung $9,7 \pm 3,1$ Minuten nach Infusionsende. Der Schluckreflex erfolgt nach $10,8 \pm 4,2$ Minuten, und erste spontane Beinbewegung zeigen die Tiere nach $14,3 \pm 3,3$ Minuten.

Die Brustlage wird nach $33,0 \pm 4,3$ Minuten erreicht, und der erste Aufstehversuch wird nach $39,1 \pm 3,6$ Minuten unternommen. Die Aufwachphase endet nach einem erfolgreichen Aufstehversuch mit dem Stehvermögen nach $60,1 \pm 3,8$ Minuten.

Tab. 11: Einschlaf- und Aufwachwerte

Parameter	Anästhetika	Dosierung	Klinik	x ± SD / Max.	Min.
Sedative Prämedikation	Azaperon	2 mg/kg KGW	Ataxie	57,5 ± 9,3 sec 43,9 / 71,4	
	Ketamin	25 mg/kg KGW			
	Atropin	0,02 mg/kg KGW			
			Niedergehen	72,1 ± 29,6 sec 56,8 / 105,1	
			Brustlage	86,9 ± 44,9 sec 129,0 / 100,3	
			Seitenlage	105,3 ± 24,3 sec 69,4 / 136,0	
Einleitung	Propofol	6-8 mg/kg KGW	Chirurgische Toleranz	112,1 ± 26,9 min 82 / 168	
Aufrechterhaltung	Propofol, Fentanyl	10-15 mg/kg KGW/h 0,05-0,1 mg/kg KGW			
Aufwachphase			Erste Kopfbewegung	9,7 ± 3,1 min 5,0 / 15,0	
			Schluckreflex	10,8 ± 4,2 min 8,3 / 17,5	
			Erste Beinbewegung	14,3 ± 3,3 min 10,0 / 20,0	
			Brustlage	33,0 ± 4,3 min 25,0 / 40,0	
			Erster Aufstehversuch	39,1 ± 3,6 min 35,0 / 45,0	
			Stehvermögen	60,1 ± 3,8 min 55,0 / 68,0	

x = Mittelwert, SD = Standardabweichung, sec = Sekunden, min = Minuten,

Min. = Minimum, Max. = Maximum

4 Diskussion

4.1 Eignung der Versuchstiere

Das Schwein hat als Versuchstier in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, was durch seine relativ unkomplizierte Haltung und seine dem Menschen in vielen Bereichen ähnliche Anatomie und Physiologie zu erklären ist, die es vielen anderen Versuchstierspezies überlegen macht (KARGES et al. 1994). Insbesondere die Vergleichbarkeit wesentlicher anatomischer Parameter wie Größe und Aufbau der Gefäße führten zur Verwendung peripherer und koronarer Schweinegefäße (VOLLMAR et al. 1997). Im Hinblick auf den Komplex „koronare Herzkrankheit“ (Atherosklerose, Thrombose, Restenose) ist das Schwein eine geeignete Spezies für ein Modell zur Erforschung des Krankheitskomplexes und Entwicklung neuer Behandlungsmethoden.

Die Empfindlichkeit des Schweineherzens stellt bei akutem Koronararterienverschluss ein Problem für Langzeitversuche dar, die aufgrund der ebenso wie beim Menschen schlechten Kollateralversorgung meist im Infarkt des Versorgungsgebietes endet und insbesondere beim Schwein eine hohe Mortalitätsrate nach sich zieht. Da die in der vorliegenden Studie verwendeten Läuferschweine keine atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien aufweisen, wird dies durch eine Überdehnung des Gefäßes bei der Stentimplantation induziert. So werden vergleichbare Grundvoraussetzungen zur Dilatation stenosierter Koronarabschnitte beim Menschen geschaffen. Insgesamt kann das Schwein für den vorliegenden Versuch als geeignetes Versuchstier angesehen werden.

Aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen ist es notwendig, den Stress für Versuchstiere, gerade für kardiologische Untersuchungen möglichst zu minimieren. Die hier vorgestellte Narkoseeinleitung und Aufrechthaltung der Allgemeinanästhesie macht eine stressarme Narkoseeinleitung, Narkoseaufrechterhaltung und eine ruhige Aufwachphase möglich.

4.2 Stellenwert der Narkoseüberwachung

Der tödliche Narkosezwischenfall ist bei einer Operation ein gefürchtetes Ereignis. Er kann bei jeder Anästhesiemethode und bei jedem Patienten eintreten, unabhängig davon, ob es sich um einen Routineeingriff oder eine Risikooperation handelt. Die Wahl des Anästhetikums hatte in mehreren Untersuchungen keine prognostische Bedeutung für den Ausgang der Anästhesie, jedoch die Qualität der Anästhesie, d.h. der Risikofaktor „Anästhesist“, spielte durchaus eine Rolle (SLOGOFF und KEATS 1985; MANGANO 1989).

Die Sicherheit der Narkose bei Risikopatienten setzt eine äußerst sorgfältige Berücksichtigung auch kleiner Details voraus, da praktisch alle chirurgischen und anästhesiologischen Maßnahmen Auswirkungen auf die Kreislauffunktion haben. Der Erfolg einer Behandlung hängt entscheidend von dem Zeitpunkt ab, zu dem man die Notsituation erkennt. Wird der Narkosezwischenfall schon an seinen Vorboten erkannt, kann man eingreifen, bevor Atem oder Herzstillstand eingetreten sind. Die Expertenanalyse abgeschlossener Haftpflichtfälle der American Society of Anesthesiologists im „closed claims project“ hat ergeben, dass bei fast 30% der Fälle Pulsoxymetrie und/oder Kapnometrie zur Vermeidung von Schäden oder Todesfällen beigetragen hätten. Fehler in der Gaszufuhr wären in über 50% zu verhindern gewesen. Besseres Monitoring hätte 72% der respiratorischen Komplikationen verhindert (CAPLAN et al. 1990). Die Australien Incident Monitoring Study (WEBB et al. 1993) ergab, dass die meisten Zwischenfälle durch Pulsoxymetrie und EKG entdeckt wurden. Dass anästhesiebedingte Todesfälle durch diese beiden Verfahren verhütet worden wären, war jedoch nicht nachzuweisen.

4.3 Beurteilung der Ergebnisse

4.3.1 Einschlaf- und Aufwachprofil

Die Kombination verschiedener Anästhetika, durch deren synergetische Wirkung die Dosis der einzelnen Komponenten reduziert werden kann, verhält sich im Sinne der „balanced“ anaesthesia. Dabei können unerwünschte und gefährliche Arzneimittel-nebenwirkungen vermieden oder abgeschwächt, erwünschte und zweckdienliche Wechselwirkungen ausgenutzt werden (ERHARDT et al. 1988; PADDLEFORD und ERHARDT 1992a). Für die bei TIVA zur Narkoseaufrechterhaltung verwendeten Medikamente wird eine kurze Wirkdauer ebenso gefordert wie das Fehlen von Akkumulation durch Nachinjektionen. Propofol ist ein barbituratfreies intravenöses Hypnotikum mit schnellem Wirkungseintritt (SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1993). Wie in Untersuchungen einiger Autoren (GLOWASKI et al. 1999) traten spontane Zuckungen auch in der vorliegenden Untersuchung weder in der Erhaltungsphase noch in der Narkoseaufrechterhaltung auf. Die durchschnittliche Aufwachzeit war kurz, was nach KUIPERS et al. (1999) auf die schnelle Metabolisierung von Propofol zurückzuführen ist. In der Aufwachphase wurden aus Sicherheitsgründen keine Messungen durchgeführt, die von einem arteriellen Zugang abhängig waren. Die Zeitspanne von der Beendigung der Propofolzufuhr bis zur Extubation, dem ersten Kopfheben und dem selbständigen, wenn auch ataktischem Laufen betrug maximal 60 Minuten, da die intravenös applizierten Anästhetika zu diesem Zeitpunkt bereits weitgehend eliminiert waren.

Mit dem Vorteil einer sehr raschen Wirkdauer und einer rapiden, koordinierten und exzitationslosen Aufwachphase bietet diese gut steuerbare Kombinationsanästhesie mit Azaperon/Ketamin/Propofol/Fentanyl die Möglichkeit den Patienten in der post-operativen Phase rasch unter physiologischen Bedingungen zu beurteilen.

4.3.2 Atmung und Blutgase

Die Überwachung des endexpiratorischen CO_2 -Gehalts durch den Einsatz eines Kapnometers liefert wertvolle Dienste bei der Erkennung von Hypoventilation, Obstruktion der Atemwege oder gar einer etwaigen Apnoe (GRAVENSTEIN 1998). Bei normaler Lungenfunktion entspricht der endexpiratorische CO_2 -Gehalt der Ausatemluft in etwa dem arteriellen CO_2 -Partialdruck. Bei der Beatmung während der Anästhesie ist eine Normoventilation mit PaCO_2 -Werten zwischen 35 und 40 mmHg anzustreben. Hyperventilation und respiratorische Alkalose führen zu einer allgemeinen Vasokonstriktion und Absinken des Herzzeitvolumens. Die Koronardurchblutung wird reduziert und das Auftreten von Myokardischämien sowie Herzrhythmusstörungen begünstigt (METZLER 1998).

Die Anwendung der Pulsoxymetrie ermöglicht eine kontinuierliche, unmittelbare und nicht invasive Schätzung der arteriellen Oxyhämoglobin-Sättigung beim Narkose-patienten. Obgleich der arterielle O_2 -Partialdruck und die Oxyhämoglobinsättigung nicht linear korreliert sind, gibt die periphere O_2 -Sättigung dennoch eine brauchbare Auskunft über die O_2 -Versorgung des Gewebes (PADDLEFORD 2002). Die vom Pulsoxymeter angezeigten Werte sollten 95% nicht unterschreiten. Ein Wert von 90% entspricht einem arteriellen O_2 -Partialdruck von 60 mmHg, was bereits als ernste Hypoxie aufzufassen ist. Länger anhaltende Werte zwischen 91% und 93% sagen aus, dass die Oxyhämoglobinsättigung deutlich unter dem Normalbereich liegt (PADDLEFORD 2002).

Die respiratorischen Nebenwirkungen sind in diesen Untersuchungen nur geringgradig ausgeprägt. Ein Abfall der peripheren O_2 -Sättigung und ein signifikanter Anstieg des expiratorischen CO_2 -Gehalts zu keinem Zeitpunkt beobachtet wurden. Die eigenen Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von SHORT und BUFALARI (1999) dahingehend, dass eine respiratorische Depression während einer Narkose-führung mit Propofol durch die kontrollierte Beatmung aufgehoben werden kann.

4.3.3 Hämodynamik

4.3.3.1 Herzfrequenz

Die Herzschlagfrequenz bietet einen geeigneten Parameter zur Beurteilung des Erregungszustandes und der Stressbelastung der Schweine. Sie liegt im Ruhezustand je nach Gewicht und Alter bei 83 bis 120 Schlägen pro Minute. Bei herz- und kreislaufgesunden Patienten wird aufgrund einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks die Herzfrequenz kompensatorisch erhöht. Unter Propofol ist das Verhalten der Herzfrequenz jedoch nicht vorhersehbar: Es können neben einem Anstieg der Herzfrequenz auch Bradykardien auftreten. IKENO et al. (1999) belegten in ihren Untersuchungen, dass aufgrund des Erhalts des Baroreflexes die kardiologische Wirkung von Propofol bei Auftreten einer Propofol-assoziierten Bradyarrhythmie keine kausale Rolle spielt. In der Studie von COETZEE et al. (1989) blieben Herzfrequenz und Blutdruck sowohl nach wiederholter Bolusgabe als auch nach Dauerinfusion von Propofol bei geringen Schmerzstimuli beständig. In der vorliegenden Versuchsanordnung nahmen die Werte für die Herzfrequenz während der Katheter-Intervention geringgradig ab und stiegen gegen OP-Ende wieder an. Die Kombination von Propofol mit Fentanyl erscheint für die Narkoseaufrechthaltung während einer interventionellen Angioplastie aufgrund des Ausbleibens ausgeprägter Herzfrequenzanstiege besonders geeignet.

4.3.3.2 Intravasaler Blutdruck

Der arterielle Blutdruck ist das Produkt von Herzzeitvolumen (Herzfrequenz x Schlagvolumen) und peripherem Widerstand. Ein eventueller Blutverlust während des operativen Eingriffs führt zu einer verminderten venösen Druck und einem verringertem Schlagvolumen. Eine entstehende Hypotonie kann als erstes Anzeichen für eine drohende Narkosekomplikation interpretiert werden. Frühere Untersuchungen (STEPHAN et al. 1986; CLAEYS et al. 1988) haben gezeigt, dass es nach einer Propofol-Gabe bei gesunden Probanden wie bei koronarkranken Patienten zu einem Blutdruckabfall, basierend auf einem Kontraktilitätsverlust und einer peripherer Vasodilatation, kommen kann. Neben einer vasodilatatorischen

Wirkung aufgrund einer Antagonisierung des Kalziumkanals, führt Propofol zu einer Abschwächung der Vasokonstriktoren an porcinen Koronararterien (YAMANOUE et al. 1994). Die Vasodilatation besteht in einer Abnahme der linksventrikulären Nachlast und damit des myokardialen O_2 -Verbrauches. Andererseits ist im Falle eines Blutdruckabfalls mit einer kritischen Reduktion der Koronarperfusion und des myokardialen O_2 -Angebots zu rechnen. Der Koronardurchfluss wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst, wobei der Perfusionsdruck, der koronare Widerstand und die Viskosität entscheidend sind. Der Perfusionsdruck ist insbesondere bei eingeschränkter Koronarreserve infolge reduzierter Dilatationsfähigkeit der intramuralen Widerstandsgefäße von ausschlaggebender Bedeutung. Die Durchblutung folgt in diesem Fall einer nahezu linearen Druck-Durchfluss-Beziehung, wobei regionale Unterschiede am Herzen typisch sind. Da die Durchblutung überwiegend in der Diastole stattfindet, ist auch der diastolische Aortendruck determinierend. Der systolische Aortendruck spielt nur für die Außenschichten und für das rechte Herz eine wichtige Rolle. PAGEL et al. (1992) verglichen in einer Studie am Hund die Wirkung von Propofol mit Ketamin auf die linksventrikuläre diastolische Funktion. Die Untersuchungen ergaben, dass, Propofol - im Gegensatz zu Ketamin - die diastolische Funktion nicht wesentlich beeinträchtigt.

Eine Abnahme der Koronarperfusion unter einen kritischen Schwellenwert kann unerwünschte Auswirkungen auf die linksventrikuläre Funktion und damit eine Insuffizienz des linken Ventrikels zur Folge haben. Zur adäquaten Durchblutung der Gehirn- und Koronargefäße ist ein durchschnittlicher systemischer Blutdruck von 50 bis 60 mmHg notwendig.

In den vorliegenden Untersuchungen nehmen die Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie für den arteriellen Mitteldruck während der angioplastischen Intervention gegenüber den Vorwerten nur geringgradig ab. Aufgrund einer langsamen Applikation von Propofol ist trotz einer erniedrigten Herzleistung eine gute zelluläre Perfusion (FABBRI et al. 1995) und durch eine kontinuierliche Volumensubstitution die Kompensation einer Hypotension sowie die Myokardperfusion (PIRIOU et al. 1999; SHORT und BUFALARI (1999) gewährleistet.

4.3.3.3 EKG

Das EKG-Monitoring ist als einfache Form der apparativen Überwachung der elektrischen Herzströme in den Intensivstationen, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, unerlässlich. Es dient in erster Linie der Erkennung von Rhythmusstörungen. Das Wesentliche dabei ist, dass gefährliche Abweichungen der Herzfrequenz nach oben oder unten automatisch erfasst werden. Das EKG ermöglicht außerdem das frühzeitige Erkennen von Arrhythmien: Schließlich kann eine kontinuierliche Analyse der ST-Strecke bei Abweichungen nach oben oder unten Hinweise auf eine Myokardischämie geben.

Häufigster Ausdruck der transienten ischämischen Myokardschädigung ist die reversible ST-Segmentänderung. Eine ST-Segmentsenkung ist gewöhnlich Ausdruck einer subepikardialen oder transmuralen Ischämie. Koronare Vasospasmen, die sich entweder als ST-Hebung oder ST-Senkung mit T-Negativierung manifestieren, treten in einem nicht kardiochirurgischen Patientenkollektiv eher selten auf. Die ST-Hebung bei einem unveränderten QRS-Komplex ist Ausdruck einer transienten, weitgehend transmuralen Ischämie (HEINECKER et al. 1992). Bezüglich der Morphologie der ST-Strecke besteht heute dahingehend Übereinstimmung, dass bei entsprechender Hebung oder Senkung der ST-Strecke um mehr als 0,1 mV pathologisch zu bewerten ist (LISCHKE et al. 1993).

Einige bereits länger zurückliegende Arbeiten konnten zeigen, dass die deszendierende ST-Senkung schwerer zu werten ist als die horizontale (HEINECKER et al. 1992).

Die Häufigkeit, relativ klare Fassbarkeit und Quantifizierbarkeit von ischämischen Veränderungen im ST-Segment einerseits, sowie die morphologische Vielfalt und Interpretationsproblematik andererseits führten zu einer Vernachlässigung der T-Welle bei der Bewertung von myokardischämischen Veränderungen. Normalerweise führt der vom Epikard zum Endokard fortschreitende Repolarisationsvorgang zu einer positiven T-Welle. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Ischämie kann man folgende Formveränderungen beobachten: T-Abflachung, isoelektrisches T, Pseudonormalisation, präterminale und symmetrische T-Negativierung, aber auch hochpositive, sehr spitze T-Wellen (Erstickungs-T).

Große pathologische Q-Zacken symbolisieren die nekrotische Zone eines Myokardinfarktes in Ableitungen, die direkt über dem Infarkt liegen. Als Ischämieindikator kommen Q-Zacken jedoch nicht in Frage, da sie erst mit Beginn des Zwischenstadiums, nie aber im Stadium 1 auftreten. Q-Zacken können aber auch bei transmuralen Infarkten fehlen, umgekehrt aber auch bei nicht transmuralen Infarkten präsent sein (FISCH 1984).

Unter standardisierten, vor allem experimentellen Bedingungen lässt sich die Abnahme der Amplitude des QRS-Komplexes bei transienter Myokardischämie recht gut nachweisen (TSUDA et al. 1992; WATANABE et al. 1994). In der klinischen Routine wird die Änderung der Amplitude der R-Zacke zu wenig beachtet, da sie wegen der vielfältigen Einflussmöglichkeiten nur mäßig spezifisch ist (METZNER et al. 1998).

Bei einem plötzlichen totalen Verschluss einer Koronararterie treten bereits nach 30 bis 60 Sekunden die ersten ST-Segmentänderungen auf und erreichen nach 5 bis 7 Minuten ihre maximale Ausprägung (CLEMENTS und BRUIJN 1990). Die für den Anästhesisten relevante Situation repräsentiert aber gewöhnlich nicht der plötzliche Verschluss, sondern eine Störung in der koronaren O₂-Balance bei verengten Arterien. EKG-Veränderungen treten normalerweise erst ab einer koronaren Flow-Reduktion um 75% auf (WATERS et al. 1977).

Die EKG-Aufzeichnungen in der vorliegenden Studie wurden alle in Narkose geschrieben. Ein Nachteil solcher Messungen ist sicherlich, dass das Kreislaufverhalten durch die Medikation beeinflusst wird. Eine Reihe von Pharmaka wie Anästhetika können bei organisch gesunden Herzen zu EKG-Veränderungen führen (SCHRÖDER et al. 1976). Diese Veränderungen betreffen vor allem das ST-T-Segment, da ST-T-Veränderungen besonders häufig sind und oftmals zu Fehldeutungen Veranlassung geben, wenn der Medikamenteneinfluss nicht bekannt ist.

In den vorliegenden Untersuchungen war bei Betrachtung der ST-Amplitude und der ST-Dauer eine geringgradige Erhöhung der Werte während der Belastung erkennbar, die nach Belastungsende auf den Ausgangswert zurück kehrten. Bei den R- und QRS-Amplituden war eine geringgradige Abnahme der Amplitudenwerte vorhanden. Diese näherte sich im Verlauf der Stent-Implantation wieder dem Ausgangswert und erfuhr keine Veränderung mehr. Im Verlauf der Katheter-Intervention zeigte die Zeit für die Erregungsbildung (P-Dauer), die

Erregungsüberleitung von den Vorhöfen zu den Kammern (PQ-Dauer) und die Erregungsausbreitung in den Herzkammern (QRS-Dauer) eine geringgradige Verlängerung, die bis zum Belastungsende anhielt. Bei der Beurteilung der Erregungsrückbildungszeit (T-Dauer) zeigte sich bis zur Laser-Applikation ebenfalls eine signifikante Verlängerung, die sich schließlich zum Belastungsende auf den Ausgangswert verkürzte.

Die signifikanten EKG-Veränderungen, die hauptsächlich während der Ballonintervention, der Laserbestrahlung und der Stent-Implantation auftraten, waren nach Abschluss der Belastungssituation durch rasche Rückbildung gekennzeichnet und verschwanden am OP-Ende vollständig. Während einer geringgradigen Abnahme des arteriellen Blutdrucks bei vergleichbarer Abnahme der Herzfrequenz, blieben sowohl Fälle mit pathologischen ST-Segment-Veränderungen im EKG als auch das Auftreten ischämischer Episoden aus. Somit können die signifikanten Vergleichswerte für die Q-Dauer, ST-Dauer, ST-Amplitude und T-Dauer als zufällige Korrelationen gewertet werden.

Eine vermutliche - durch Abnahme des arteriellen Blutdrucks bedingte - Reduktion des koronaren Perfusionsdrucks mit möglicher Abnahme des myokardialen O₂-Angebots könnte durch die gleichzeitige ausgeprägte Abnahme der Herzfrequenz und der Nachlast als entscheidende Determinanten des myokardialen O₂-Bedarfs kompensiert worden sein. Herzrhythmusstörungen in Form von Kammerflimmern, anhaltenden ventrikulären Tachykardien oder höhergradigen AV-Blockierungen traten bei keinem der Probanden auf.

4.4 Einfluss der Intervention

Neben dem Narkoseverfahren greift auch die Art und die Dauer sowie die Lokalisation des operativen Eingriffs in erheblichem Maße in die Aktivität des autonomen Nervensystems ein, so dass der Patient während der gesamten perioperativen Phase zu Herzrhythmusstörungen neigt (FENECK 1990).

In dem vorliegenden experimentellen Stenosemodell wird die photodynamische Therapie zur Prophylaxe der Zellproliferation nach Gefäßverletzungen an koronaren Gefäßsegmenten eingesetzt. Das Versuchskonzept besteht aus einem Therapie-
modus, bei dem nach der lokalen Applikation einer photodynamischen Substanz

(Photofrin) und deren Aktivierung durch Laserlicht die Implantation einer Gefäßstütze (Stent) folgt. Der Vorteil der interventionellen Therapie ist darin zu sehen, dass die Behandlung verhältnismäßig wenig invasiv und mit einer geringen Belastung des Patienten verbunden ist (PARISI et al. 1992; GONSCHIOR et al. 1996a). Treten Komplikationen wie eine akute Insuffizienz oder Herzrhythmusstörungen auf, ist der Patient durch die Anästhesie vital gefährdet. Ebenso ist eine perioperative Ischämie mit einem erhöhten Infarktisiko belastet.

Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Messergebnisse im Bereich des Kreislaufapparates (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck) dürfen nicht allein auf die Anästhetika zurückgeführt werden. Aufgrund der massiven Eingriffe in das Kreislaufsystem, vor allem durch den Ballonkatheter und den Lichtleiter, ist davon auszugehen, dass die Hämodynamik beeinflusst worden ist. Als eine akute Komplikation tritt vor allem eine zwangsläufig temporär auftretende koronare Minderperfusion in den Vordergrund, die sich aber nach Entfernen des Ballons wieder normalisiert.

Von großer Bedeutung sind demnach die Beobachtungen aussagefähiger Informationen während der Katheterintervention, wenn beispielsweise der Patient während der Dilatation, lokalen Medikamentenapplikation, Lichtapplikation oder Stentimplantation Ischämieveränderungen im EKG, Blutdruckabfall oder Rhythmusstörungen entwickelt. Bei chirurgischer Okklusion der LAD treten gehäuft links-ventrikuläre Wandbewegungsstörungen und EKG-Veränderungen bei längeren Okklusionszeiten (≥ 15 Minuten) auf (BRAUNWALD und KLONER 1982). Während der Reperfusionphase kommt es in der Regel zu deren vollständiger Restitution.

In der vorliegenden Studie wurden die Koronargefäße LAD und LCX während der angioplastischen Intervention durch Dilatation, Photofrin- und Lichtapplikation sowie Stentimplantation lediglich jeweils 10 Minuten maximal intermittierend manipuliert. Aufgrund der Ergebnisse der EKG-Überwachung und den regelmäßigen Pausen zwischen den Einzelschritten kann die Gewährleistung der Koronarreperfusion vermutet werden.

4.5 Schlussfolgerung

Die individuelle präoperative Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bildet in Verbindung mit den intraoperativ erhobenen hämodynamischen Befunden die Basis für eine individuell optimierte Anästhesieführung. Neben einer adäquaten Anästhetikaaanwendung sind die Volumentherapie und der selektive Einsatz von vasoaktiven Substanzen unter kontinuierlichem hämodynamischem Monitoring die entscheidenden Maßnahmen für eine erfolgreiche intensivmedizinische Beherrschung der pathophysiologischen Veränderungen.

Die Abnahme des arteriellen Blutdrucks durch Reduktion des Herzzeitvolumens, des systemischen Gefäßwiderstands sowie der Myokardkontraktilität bei veränderlicher Herzfrequenz während der Narkoseeinleitung- und Fortführung mit Propofol wird bei Patienten mit KHK kritisch bewertet (STEPHAN et al. 1986; RUSSEL et al. 1989; SEITZ et al. 1991). Der Einsatz einer Propofol-Fentanyl-Kombination zur Narkoseeinleitung ist deshalb bei stark eingeschränkter Koronarperfusion umstritten. Aufgrund der reduzierten myokardialen Belastung, des Ausbleibens von Tachykardien oder hypertensiver Krisen (FERRES et al. 1987), des Fehlens klinischer Zeichen myokardialer Ischämien (VERMEYEN et al. 1987) hingegen wurde der Einsatz von Propofol von anderen Autoren bei Koronarpatienten zur Narkoseeinleitung in Kombination mit Alfentanil (MANARA et al. 1991) bzw. Fentanyl (VERMEYEN et al. 1991; HALL et al. 1992) eher günstig beurteilt.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei den durchgeführten Untersuchungen der Einsatz von Propofol zur Einleitung und Fortführung einer Kombinationsnarkose durch kontinuierliche Infusion beim Schwein während einer interventionellen Angioplastie geeignet ist. Durch eine kontinuierliche Aufrechterhaltung der Narkose mit einer Propofol-Infusion bei ausreichender Volumensubstitution und kontinuierlicher Kreislaufüberwachung ist die Gefahr eines Blutdruckabfalls gering (SHORT und BUFALARI 1999). Auch die Häufigkeit und Schweregrad anderer unerwünschter hämodynamischer Begleitreaktionen lassen sich bei diesem Vorgehen deutlich reduzieren.

Eine adäquate Oxygenierung, u.U. eine Nachbeatmung, eine engmaschige Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes sowie eine gewisse sympathoadrenerge Aktivierung während der Anästhesie und Operation

verbessern die kardiale Leistungsreserve und das HZV deutlich und tragen damit zu einer Senkung des kardialen Gesamtrisikos bei.

Bei der insgesamt relativ geringen Komplikationsrate im eigenen Untersuchungskollektiv ist die Kombinationsnarkose nach dem oben beschriebenen Schema für angioplastische Zwecke beim Schwein als eine geeignete Methode zu bezeichnen, da sie durch eine Stressminimierung im Verlauf der Narkoseeinleitung, einem schnellen Wirkungseintritt, einer guten Steuerbarkeit, einer fehlenden arrhythmogenen Wirkung, einer fehlenden Kumulation und einem exzellenten Aufwachprofil (schnell, vollständig und ohne Nachschlaf) den Erwartungen der hypnotischen Komponente einer „balanced anesthesia“ entspricht.

Da häufig zur Abklärung einer MH-Neigung auf einen Halothan-Test verzichtet werden muss, ist die Tatsache, dass Propofol und die anderen Injektionsanästhetika □ im Gegensatz zu den Inhalationsnarkotika □ das Auftreten einer malignen Hyperthermie während der Narkose nicht auslösen (RAFF et al. 1989; FRUEN et al. 1995; RAMIREZ et al. 1997), ein weiterer Grund für ihren bevorzugten Einsatz im Rahmen einer Kombinationsanästhesie.

5 Zusammenfassung

Über viele Jahre galt der Grundsatz, dass nur der "gesunde" Patient für eine Anästhesie unter Inkaufnahme eines kalkulierbaren Risikos geeignet ist. In mehreren Studien untersuchte man die Bedeutung des Anästhesieverfahrens im Hinblick auf das perioperative kardiale Risiko.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Eignung von Propofol als Kombinationsnarkotikum im Rahmen einer interventionellen Angioplastie am Schweinmodell. Als Versuchstiere wurden neun Läufer Schweine verwendet (30 kg durchschnittliches KGW). Nach einer intramuskulären Sedation mit Azaperon, Ketaminhydrochlorid und Atropinsulfat erfolgte zur Einleitung der Narkose eine intravenöse Bolusapplikation von Propofol und Fentanyl über einen Venenverweilkatheter. Die Narkose wurde mit Propofol über einen Perfusor aufrechterhalten. Bei Bedarf erfolgte im Operationsverlauf eine Fentanylapplikation. Nach einer Heparin- und Nitroglycerinapplikation, einer koronaren Gefäßpräparation und der lokalen Medikamentenapplikation (Photofrin) mit einem porösen Ballon, wurde zur Anregung von Photofrin durch Laserlicht ein Lichtleiter in das Gefäß eingeführt. Anschließend erfolgte die Implantation eines Palmaz-Schatz-Stents in das zuvor behandelte Gefäßareal.

Die folgenden Parameter wurden während des Versuchs erfasst: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, diastolischer Blutdruck, arterieller Mitteldruck, Blutgase, Körperinnentemperatur und kontinuierliche EKG-Aufzeichnungen.

Die Auswertung der EKG-Aufzeichnungen ergaben keinen Anhalt auf Herzrhythmusstörungen und auch auf keine myokardialen Ischämieepisodes. In der vorliegenden Untersuchung nahmen die Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck geringgradig ab. Die Werte für die Herzfrequenz und für die Körperinnentemperatur blieben weitgehend konstant bis geringgradig abfallend. Die respiratorischen Nebenwirkungen waren nur geringgradig ausgeprägt.

6 Summary

Cardiologic examinations within the scope of the interventional coronary angioplasty supported by photodynamic therapy in injectible anaesthesia with azaperone/ketamine/propofol/fentanyl in pig

For a long time it was believed that only the “healthy” patient was eligible for an anesthesia with a calculable risk. In several studies, the meaning of the anesthetic procedures concerning the perioperative cardiac risk has been examined. However, the results do not provide any definite solutions. This study evaluates the usage of azaperone/ketamine/propofol/fentanyl as a combination anesthetic in regard of an interventional angioplasty in a porcine model. The nine pigs which were used in this study had an average weight of 30 kg. After the intramuscular sedation with azaperone, ketamine and atropinesulfat, an intravenous bolus application of propofol and fentanyl over an IV was performed to induce the anesthesia, followed by a continuous application of propofol to maintain the anesthesia. Throughout the surgery fentanyl was applied if necessary. After a heparin and nitroglycerin application, a coronary vessel preparation, and the local application of a photosynthesizer (photofrin) with a macroporous balloon, a monochromatic light was introduced into the vessel to promote the photofrin. Afterwards, a Palmaz-Schatz-Stent was implantated with a pressure of 16 atü.

Following parameters have been evaluated:

Heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, blood gas, body temperature and continuous ECG recordings.

In the present study the ECG-recordings did not prove any heart arrhythmias and myocardial ischemic features. It showed a small decrease of the blood pressure. The heartfrequency and inner body temperature remained constant or lightly decreased. The respiratory side effects were of no significance.

7 Literaturverzeichnis

Astner S: Vergleich intramuskulär verabreichter Kombinationsanästhesien beim Kaninchen – Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/Midazolam.
Vet Med Diss, München, 1998

Bauters C, Meurice T, Hamon M, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME: Mechanisms and preventing of restenosis: from experimental models to clinical practice.
Cardiovasc Res, 1996; 31: 835-846

Bayes-Genis A, Camrud AR, Jorgenson M, Donovan J, Shogren KL, Holmes DR, Schwartz RS: Pressure rinsing of coronary stents immediately before implantation reduces inflammation and neointimal hyperplasia.
J Am Coll Cardiol, 2001; 38: 562-568

Baykal D, Schmedtje JF, Jr. Runge MS: Role of the thrombin receptor in restenosis and atherosclerosis.
Am J Cardiol, 1995; 75: 82-87

Becker M, Beglinger R: Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktion nach Neuroleptika- und Narkosemittelapplikation beim Schwein.
Berl Münch Tierärztl Wschr, 1974; 87: 165-170

Benoni G, Cuzzolin L, Gilli E: Pharmacokinetics of propofol, influence of fentanyl administration.
Eur J Pharmacol, 1990; 183: 1457-1458

Böttiger BW, Fleischer F: Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit.
Anaesthesist, 1994; 43: 699-717

Booke M, Armstrong C, Hinder F, Conroy B, Traber LD, Traber DL: The effects of propofol on hemodynamics and renal blood flow in healthy and in septic sheep, and combined with fentanyl in septic sheep.

Anesth Analg, 1996; 82: 738-743

Boschert K, Flecknell PA, Fosse RT, Framstad T, Ganter M, Sjostrand U, Stevens J, Thurmon J: Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the consensus meeting on the ketamine anaesthesia in pigs.

Lab Anim, 1996; 30: 209-219

Braun W: Anesthetics and surgical techniques useful in the potbellied pig.

Vet Med, 1993; 88: 441-447

Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged post ischemic ventricular dysfunction.

Circulation, 1982; 66: 1146-1149

Brenig B, Brem G: Molecular cloning and analysis of the porcine "halothane" gene.

Arch Tierz, 1992; 35: 129-135

Buja LM, Willerson JT: The role of coronary artery lesions in ischemic heart disease: insights from recent clinicpathologic coronary angiographic and experimental studies. In: Virmani R, Aktinson RB, Fenoglio JJ (Hrsg): Cardiovascular Pathology

Saunders Company, Philadelphia, 1991; 23: 42-60

Buntenkötter S: Elektrokardiographische Befunde bei Jungschweinen während der Narkoseprämedikation mit Atropin/Azaperon in alternierender Applikationsfolge.

Dtsch Tierärztl Wschr, 1976; 83: 207-211

Caplan RA, Posner KL, Ward RJ, Cheney FW: Adverse respiratory events in anesthesia: a closed claims analysis.

Anesthesiology, 1990; 72: 828-833

Caspi J, Klausner JM, Safadi T, Amar R, Rozin R, Merin G: Delayed respiratory depression following fentanyl anaesthesia for cardiac surgery.
Crit Care Med, 1988; 16: 239-240

Casterella PJ, Teirstein PS: Prevention of coronary restenosis.
Cardiol Rev, 1999; 7: 19-31

Claeys MA, Gepts E, Gamu F: Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol.
Br J Anaesth, 1988; 60: 3-9

Clarke KW: Effect of azaperone on the blood pressure and pulmonary ventilation in pigs.
Vet Rec, 1969; 85: 649-651

Clements FM, De Bruijn NP: Electrocardiography: monitoring for ischemia. In: Lake CL (ed): Clinical monitoring.
Saunders, Philadelphia, London Toronto, 1990

Coetzee A, Fourie P, Coetzee J, Badenhorst E, Rebel A, Bolliger C, Uebel R, Wium C, Lombard C: Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload.
Anesth Analg, 1989; 69: 473-483

Cohn PF: Total ischemic burden: definition, mechanisms, and therapeutic implications.
Am J Med, 1986; 81: 2-6

Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF: Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans.
Circulation, 1997; 96: 727-732

Copp MV, Feneck RO: Kardiovaskulärer Status und Sicherheit der Anästhesie.

In: Copp MV, Feneck RO, Taylor TH und Major E (Hrsg): Risiken und Komplikationen in der Anästhesie.

Gustav Fischer Verlag, Lübeck, 1997; 29-56

Cullen LK, Reynoldson JA: Xylazine or medetomidine premedication before propofol anesthesia.

Vet Rec, 1993; 132: 378-383

Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE, Carrozza JP, Garber GR, Cohen DJ: Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis.

Am J Cardiol, 1998; 82: 277-284

De-Mulder PA, Van-Kerckhoven RJ, Adriaensen HF, Gillebert TC, De-Hert SG: Continuous total intravenous anesthesia, using propofol and fentanyl in an open thorax rabbit model: Evaluation of cardiac contractile function and biochemical assessment.

Lab Anim Sci, 1997; 47: 367-375

Duvaldestin P: Respiratory effect of propofol.

Ann Fr Anesth Reanim, 1987; 6: 226-227

England GCW, Clarke KW: The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs.

Acta Vet Scand, 1989; 85: 179-186

Erhardt W, Wriedt-Lübbe I, Schmeller ML, Neumann G, Pfeiffer C, Pfeiffer U, Tölle W, Blümel G: Anästhesiologische Erfahrungen in der Experimentellen Chirurgie.

Anaesthesist, 1979; 28: 359-367

Erhardt W, Schatzmann U, Westermayr R, Stephan M, Muriser N, Rehm WF, Blümel G: Immediate and complete termination of neuroleptanalgesia by simultaneously used antagonists for benzodiazepines and morphines in dogs.

J Vet Anaesth Assoc, 1987; 14: 90-99

Erhardt W: Das Prinzip der "Balanced Anaesthesia" bei risikobelasteten Hundepatienten.

Tierärztl Praxis, 1988; 16: 179-185

Erhardt W: Anästhesie beim Tier.

In: Kronberger L (Hrsg): Experimentelle Chirurgie.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1992; 52-76

Erhardt W, Henke J: Anästhesie beim Versuchstier.

In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J (Hrsg): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier.

Schattauer Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2003 (im Druck)

Fabbri LP, Tozzi F, Batacchi S, Bucciardini L, Fontanari P, Linden M, Lorenzi P, Marsili M, Manetta G, Venneri F: Haemodynamic and haemoximetric aspects of experimental orthotopic liver transplantation: comparison between two different doses of propofol.

Minerva Anesthesiol, 1995; 61: 441-450

Feneck RO: Anti arrhythmics.

Curr Opin Anaesthesiol, 1990; 3: 110-116

Ferres CJ, Carson IW, Lyons SM, Orr IA, Patterson CC, Clarke RS: Hemodynamic effects of vecuronium, pancuronium and atracurium in patients with coronary artery disease.

Br J Anaesth, 1987; 59: 305-311

Finck AD, Ngai SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia.

Anesthesiology, 1982; 56: 291-297

Fisch C: Electrocardiography and echocardiography. In: Braunwald E (ed): Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.
Saunders, Philadelphia London Toronto, 1984; 195-252

Fish RE: Pharmacology of injectable anesthetics.
In: Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ (Hrsg):
Anesthesia and analgesia in laboratory animals.
Academic Press Inc, New York, 1997, 1-28

Fischmann DL, Leon MN, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ficci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalnovitch A, Hirshfeld J, Baily S, Rake R, Goldberg R and remaining investigators of the stent restenosis study: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease.
N Engl J Med, 1994; 496-501

Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J: A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies.
J Am Coll Cardiol, 1991; 17: 758-769

Foster PS, Hopkinson KC, Denborough MA: Propofol anaesthesia in malignant hyperpyrexia susceptible swine.
Clin Exp Pharmacol. Physiol, 1992; 19: 183-186

Frey HH, Schulz R, Werner E: Pharmakologie des Zentralen Nervensystems (ZNS).
In: Frey HH, Löscher W (Hrsg): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1996; S 154-158, 162-163, 170, 184-194, 201-202, 323

Freye E: Opioides in der Medizin.
Springer Verlag, Berlin, 1990; 3-36

Freye E, Latasch L, Schmidhammer H, Portughese P: Interaktion von S-(+)-Ketamin mit Opiatrezeptoren.

Anaesthesist, 1994; 43: 52-58

Fruen BR, Mickelson JR, Roghair TJ, Litterer LA, Louis CF: Effects of propofol on Ca^{2+} -regulation by hyperthermia-susceptible muscle membranes.

Anesthesiology, 1995; 82: 1274-1282

Fulton BR, Sorkin EM: Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation.

Drugs, 1995

Fuster V, Falk E, Fallon JT, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ: The three processes leading to post PTCA restenosis: dependence on the lesion substrate.

Thromb Haemost, 1995; 74: 552-559

Gattiker R, Dimai W, Berlin J, Hossli G: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxon nach hochdosierter Fentanyl-Anästhesie in der Gefäßchirurgie.

Anaesthesist, 1978; 27: 267-271

Geel JK: The effect of premedication on the induction dose of propofol in dogs and cats.

J S Afr Vet Assoc, 1991; 62: 118-123

Gilissen MJ, van de Merbel-de Wit AE, Star WM, Koster JF, Sluiter W: Effect of photodynamic therapy on the endothelium-dependent relaxation of isolated rat aortas.

Cancer Res, 1993; 53: 2548-2552

Gill SS, Wright EM, Reilly CS: Pharmacokinetic interaction of propofol and fentanyl single bolus injection study.

Br J Anaesth, 1990; 65: 760-765

Glowaski MM, Wetmore LA: Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia.

Clin Tech Small Anim Pract, 1999; 14: 1-9

Gomer CJ, Rucker N, Ferrario A, Wong S: Properties and application of photodynamic therapy.

Radiat Res, 1989; 120: 1-18

Gomer CJ: Preclinical examination of first and second generation photosensitizers used in photodynamic therapy.

Photochem Photobiol, 1991, 54: 1093-1107

Gonschior P, Wilensky R, Huehns TY, Goetz AE, Abels C, Larisch K, Lehr A, Höfling B: Healing pattern after arterial stenting.

Prog Appl Microcirc, 1996a; 22: 139-147

Gonschior P, Gerheuser F, Fleuchaus M, Huehns T, Goetz AE, Welsch U, Sroka R, Dellian M, Lehr HA, Höfling B: Local photodynamic therapy reduces tissue hyperplasia in an experimental restenosis model.

Photochem Photobiol, 1996b; 64: 758-763

Gonschior P, Vogel-Wiens D, Goetz A, Huens T, Breger F, Gerheuser F, Fleuchhaus M, Welsch U, Sroka R, Dellian M, Lehr H, Höfling B: Endovascular catheter-delivered photodynamic therapy in an experimental response to injury model.

Basic Res Cardiol, 1997; 92: 310-319

Goodchild CS: Cardiovascular effects of propofol and relevance to use in patients with compromised cardiovascular function.

Sem Anesth, 1992; 11: 37-38

Gravenstein JS: Monitoring im anästhesiologischen Alltag.

Anaesthesist, 1998; 5: 368-372

Green CJ: Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthetic management of small laboratory animals.

Lab Anim, 1975; 9: 161-178

Grüntzig AR, Myler RK, Hanna ESM, Turina MI: Coronary transluminal angioplasty.

Circulation, 1977; 84: 55-56

Grüntzig AR: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis.

The Lancet, 1978; 263

Hall LW, Chambers JP: A clinical trial of propofol infusion anesthesia in dogs.

J Small Anim Pract, 1987; 28: 623-638

Hall RI: Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in cardiac surgery patients.

Sem Anesth, 1992; 11: 39-40

Hall RI, Murphy JT, Landymore R: Myocardial metabolic and hemodynamic changes during propofol anesthesia for cardiac surgery in patients with reduced ventricular function.

Anesth Analg, 1993; 77: 680-689

Hall EJ: DNA strand breaks and chromosomal aberrations. In: Hall EJ (ed): Radiobiology for the Radiologist, Philadelphia, Lippincott, 1994: 15-78

Hamm CW, Muenzel T, Haude M, Mueller R, Bonzel T, Haase J, Probst P, vom Dahl J, Mudra H, Neumann FJ, Brockhoff C, Arnold R, Rau M, Zeiher A: The STING study - final results.

Circulation, 2001; 104: 703

Hapke HJ, Prigge E: Herz- und Kreislaufwirkungen von Azaperon (Stresnil®)

Dtsch Tierärztl Wschr, 1972; 79: 500-504

Hapke HJ: Anästhesie.

In: Hapke HJ (Hrsg): Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen Klinik und Praxis, 3. Aufl, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1991; 88-90, 105-106, 108, 156

Harrison JM, Girling KJ, Mahajan RP: Effects of target-controlled infusion of propofol on the transient hyperaemic response and carbon dioxide reactivity in the middle cerebral artery.

Br J Anaesth, 1999; 83: 839-844

Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG: Sequence of mechanical electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty.

J Am Coll Cardiol, 1985; 5: 193-197

Hausmann OW: Das Elektrokardiogramm des Hausschweines.

Vet med Diss, Hannover, 1934

Heinecker R, Gonscha BD: EKG in Praxis und Klinik.

Thieme, Stuttgart New York, 1992; 303-378

Henderson A: Coronary heart disease: overview.

Lancet, 1996; 348: 1-4

Henke J, Köhle M, Matiasek K, Beckurts TE, Sarmiento AM, Blümel G, Erhardt W: Die fulminante maligne Hyperthermie beim Schwein – Ein alternatives Therapiekonzept.

Dtsch Tierärztl Wschr, 1995; 102: 57-59

Henke J, Roberts U, Otto K, Lendl C, Matis U, Brill T, Erhardt W: Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen.

Tierärztl Prax, 1996; 24: 85-87

Herrman JPR, Hermans WRM, Voss J, Serruys PW: Pharmacological approaches to the prevention of restenosis following angioplasty. The search for the Holy Grail (Part I).

Drugs, 1993; 18: 52

Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC, Brimiouille S, Deryck Y, Naeije R: Effects of isoflurane and propofol on arterial mechanical properties (multiple letters).

Anesth Analg, 1997; 84: 940-941

Höfling B, Gonschior P: Neue Methoden der interventionellen Revaskularisierung bei koronarer Herzkrankheit.

Klinik der Gegenwart IX, 1995; 10: 1-23

Höfling B, Gonschior P, Esin S, Nikol S: Das Problem der Restenose nach Angioplastie.

Internist, 1997; 38: 31-43

Hörnchen U, Tauberger G: Untersuchungen zu Mechanismus der Wirkungen von Ketamin (Ketanest[®]) auf den Kreislauf und die Atmung.

Anaesthesist, 1980; 29: 547-551

Hoffmann R, Mintz GS: Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention.

Eur Heart J, 2000; 21: 1739-1749

Hoffmann R, Jansen C, König A, Haager PK, Kerckhoff G, vom Dahl J, Klauss V, Hanrath P, Mudra H: Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries.

Eur Heart J, 2001; 22: 2007-2014

Ikeno S, Akazawa S, Shimizu R, Nakaigawa Y, Ishii R, Inoue S, Satoh M: Propofol does not affect the canine cardiac conduction system under autonomic blockade.

Can J Anaesth, 1999; 46: 148-153

Ishiwata S, Verheye S, Robinson KA, Salame MY, Leon HDE, King III SB, Chronos NAF: Inhibition of neointima formation by tranilast in pig coronary arteries after balloon angioplasty and stent implantation.

J Am Coll Cardiol, 2000; 35: 1331-1333

Jaffe HJ, Martin WR: Opioid analgesics and antagonists.

In: Goodman Gilman A, Goodman LS (Hrsg): The pharmacological basis of therapeutics 7th edition

MacMillan Publishing Company, New York, Toronto, London, 1985; S 491-527

Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Mansfield R, Bishop CCR, Bown SG, McEwan JR: Reduction in the response to coronary and iliac artery injury with photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid.

Cardiovasc Res, 2000; 45: 478-485

Jinde T, Tanaka K, Komaki K, Koie M, Kimura Y: A case of hypertension and ST-Segment elevation during general anesthesia in a patient treated with psychotropic drugs.

J JPN Dent Soc Anesthesiol, 2002; 30: 320-325

Juckenhofel S, Feisel C, Schmitt HJ, Biedler A: TIVA mit Propofol/Remifentanil oder balancierte mit Sevofluran/Fentanyl bei laparoskopischen Operation. Hämodynamik, Aufwachverhalten und Nebenwirkungen.

Anaesthesist, 1999; 48: 807-812

Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SBD: Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis.

J Am Coll Cardiol, 1992; 20: 467-474

Karges HE, Funk KA, Ronneberger H: Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals.

Arzheim.-Forsch / Drug Res, 1994; 44: 793-797

Kastrati A, Schöming A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement.

J Am Coll Cardiol, 1997; 30: 1428-1436

Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welser N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FD: Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents. Results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease.

Circulation, 2000; 101: 2478-2483

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A: Intracoronary stenting and angiographic results. Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial.

Circulation, 2001; 103: 2816-2821

Kawakubo A, Fujigaki T, Uresino H, Zang S, Sumikawa K: Comparative effects of etomidate, ketamine, propofol, and fentanyl on myocardial contractility in dogs. J Anesth, 1999; 13: 77-82

Keegan RD, Greene SA: Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia.

Veterinary Surgery, 1993; 22: 537-543

Kenny GNC: Total intravenous anesthesia: Questions and answers.

Sem Anesth, 1992; 11: 18-19

Kersjes CM: Untersuchungen zur Entwicklung praxisrelevanter Anästhesiemethoden beim Schwein.

Vet Med Diss, München, 1999

Kettler D: Patienten mit besonderen Risiken: koronare Herzkrankheit. In: Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J (Hrsg): Anästhesiologie.

Springer Verlag, 7. Auflage, 1997; 366-376

Khan SA, Dougherty, Mang TS: An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer.

Eur J Cancer, 1993; 29: 1686-1690

Klockgether-Radke A, Kersten J, Schröder T, Stafforst D, Kettler D, Heillige G: Anästhesie mit Propanidid in liposomaler Zubereitung.

Anaesthesist, 1995; 44: 573-580

Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Kwak YG, Chae SW, Song HS: Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart.

Anesth Analg, 1997; 85: 719-724

Kobbe U: Der Einfluss einer körperlichen Belastung (20-Minuten-Lauf) beim Schwein auf die Zeitwerte im Elektrokardiogramm, die Herzfrequenz sowie auf die Atemfrequenz und die Körpertemperatur.

Vet Med Diss, Hannover, 1971

Köster R, Kahler J, Terres W, Reimers J, Baldus S, Hartig D, Berger J, Meinertz T, Hamm CW: Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis.

J Am Coll Cardiol, 2000; 36: 69-74

Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Yung-Sheng H, Ono S, Tanaka S, Doi T, Myou-U W, Motohara S, Uehata H: Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy.

Am Heart J, 1997; 134: 712-718

Krzywanek FW, Ruud G: Die Veränderungen des Elektrokardiogramms beim sogenannten Herztod der Schweine.

Tierärztl Zschr, 1944, 23-25

Kugler J, Grote B, Laub M, Doenicke A, Dick E: Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil.

Anaesthesist, 1977; 26: 343-348

Kuipers JA, Boer F, Olieman W, Burm AGL, Bovill JG: First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: Assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model.

Anesthesiology, 1999; 6: 1780-1787

Lagerkranser M, Stange K, Sollevi A: Effects of propofol on cerebral blood flow, metabolism, and cerebral autoregulation in the anesthetized pig.

J Neurosurg Anesthesiol, 1997; 9: 188-193

Lang E: Über die Anwendung von Azaperon beim Schwein.

Berl Münch Tierärztl Wschr, 1970; 8: 141-143

Lengerken von G, Maak S, Wicke M: Möglichkeiten zur Erkennung von Stressempfindlichkeit und Fleischbeschaffenheitsmängeln am lebenden Schwein.

Mh Vet Med, 1992; 47: 479-486

Levy JG, Obochi M: New applications in photodynamic therapy: Introduction.

Photochem. Photobiol, 1996; 64: 737-739

Lischke W, Probst S, Behne M, Kessler P: ST-Streckenveränderungen im EKG

Anaesthesist, 1993; 42: 435-440

Luo Y, Russel GB, Griffith JW, Lang CM: Comparison of anesthesia induced by ketamine-fentanyl combination and maintained by propofol or etomidate in New Zealand White rabbits.

Lab Anim Sci, 1995; 45: 269-275

Manara AR, Monk CR, Bolsin SN, Prys-Roberts C: Total i.v. anaesthesia with propofol and alfentanil for coronary artery bypass grafting.

Br J Anaesth, 1991; 66: 716-718

Mangano DT: Anaesthetics, coronary artery disease, and outcome: unresolved controversies (ed).

Anesthesiology, 1989; 70: 175-178

Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer ML, London JM, Tubau JF: Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: Incidence and severity during the 4 day perioperative period.

JACC, 1991; 4: 843-850

Mangano DT: Perioperative cardiac morbidity: concepts and controversies.

ASA Refresh Course Lect, 1993; 131: 1-5

Marsboom R, Symoens J: Erwaringen met Azaperone (R1929) als sedativum bij het varken.

Tijdschr Diergeneesk, 1968; 93: 3-15

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE: The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog.

J Pharmacol Exp Ther, 1976; 197: 517-532

Mascóas A, Pera AM, Santos M, Ameneiros F, Tendillo FJ, San F: Total intravenous anaesthesia with propofol in pigs.

J Vet Anaesth, 1993; 20: 53-54

Mathur S, Farhangkhoo P, Karmazyn M: Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts.

Anesthesiology, 1999; 91: 1349-1360

Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Pompa JJ, Leon MB: Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty.

Circulation, 1997; 96: 2183-2189

Meier B: Primäre Ballondilatation bei jeder koronaren Stenose?

Z Kardiol, 1996; 85: 9-15

Metzler H: Der Koronarpatient. In: List WF, Metzler H, Pasch T (Hrsg) : Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin.

Springer Verlag, 2. Auflage, 1998; 601-629

Mickwitz G v: Herz- und Kreislaufuntersuchungen beim Schwein mit Berücksichtigung des Elektrokardiogramms und des Phonokardiogramms.

Vet Med Habil –Schr, Hannover, 1967

Miyasaka M, Domino EF: Neuronal mechanisms of ketamine-induced anesthesia.

Int J Neuropharmacol, 1968; 7: 557-573

Morgan DWT, Legge K: Clinical evaluation of propofol as an intravenous anesthetic agent in cats and dogs.

Vet Rec, 1989; 124: 31-33

Muir WW: Zur Premedikation verwendete Pharmaka. Spezielle Injektionsanästhetika. In: Muir, WW, Hubbel JAE, Skarda RT (Hrsg): Veterinäranaesthesie.

Schattauer Verlagsgesellschaft Stuttgart, New York, 1993; 10-18, 60-65, 69-70

Murphy JG: A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis? Commentary on the TRAPIST study.

Eur Heart J, 2001; 22: 1847-1849

Naber CK, Kaiser CA, Sauerwein W, Meusers P, Eggebrecht H, Haude M, Erbel R, Baumgart D: Brachytherapie nach koronarer Interventionen: aktueller Stand und Zukunftsperspektiven.

Z Kardiol, 2003; 92: 1-15

Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R: Effects of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs.

Br J Anaesth, 1995; 75: 616-621

Neubrand J: Todesursachen in Deutschland.

Prakt Tierarzt, 1995; 76: 390

Nienaber J: Zur Anwendung von Azaperon in der tierärztlichen Schweinepraxis.

Vet Med Diss, Hannover, 1972

Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Hayashi K, Tamura H, Sasaki N, Takeuchi A: Comparison of sedative and analgesic/anesthetic effects induced by medetomidine, acepromazine, azaperone, droperidol and midazolam in laboratory pigs.

J Vet Med Sci, 1993; 55: 687-690

Nyamekeye I, Anglin S, McEwan J, MacRobert A, Bown S, Bishop C: PDT of normal and balloon injured rat carotid arteries using 5-ALA.

Circulation, 1995; 91: 417-425

Ochsner M: Photodynamic Therapy: The clinical Perspective.

Drug Res, 1997; 47: 1185-1194

Ohnishi M, Hazama A, Kita T, Mammoto T, Akamatsu T, Kambara N, Sakai T, Kishi Y: Anesthesia for minimally invasive direct coronary bypass in a patient with Tangier disease - a case report.

Masui, 2000; 49: 407-409

Oleinick NL, Evans HH: The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms.

Rad Res, 1998; 150: 146-156

Paddleford RR, Erhardt W: Anticholinergika und Anästhetika zur Prämedikation von Allgemeinanästhesien. In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer, Stuttgart, 1992a; 19-33

Paddleford RR, Erhardt W: Allgemeinanästhesie. In: Paddleford RR, Erhardt W (Hrsg): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer, Stuttgart, 1992b; 37-87

Paddleford RR: Intraoperative Narkoseüberwachung: Parameterauswahl und deren Aussagekraft.

Kleint Med, 2002; 1: 5-9

Pagel PS, Schmelting WT, Kampine JP, Warltier DC: Alteration of canine left ventricular diastolic function by intravenous anesthetics in vivo: Ketamine and propofol.

Anesthesiology, 1992; 76: 419-425

Pandey RK, Majchrzycki DF, Smith KM, Dougherty TJ: Chemistry of Photofrin II and some new photosensitizers.

Soci Photo-Optical Instr Engineers (SPIE), 1989; 1065: 164-174

Parisi AF, Folland ED, Hartigan P: A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel artery disease.

N Engl J Med, 1992; 326: 10-16

Pass HI: Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use.

J Natl Cancer Inst, 1993; 85: 443-456

Piriou V, Chiari P, Lehot JJ, Foext P, Arvieux CC: Effects of propofol on haemodynamics and on regional blood flow in dogs submitted or not to a volaemic expansion.

Eur J Anaesth, 1999; 16: 615-621

Porter DB, Slusser CA: Azaperone: a review of a new neuroleptic agent for swine.

Vet Med, 1985; 80: 88-92

Quandt JE, Robinson EP, Rivers WJ, Raffe MR: Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs.

Am J Vet Res, 1998; 59: 1137-1143

Raab O: Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien.

Z Biol, 1900; 39: 524-526

Raff M, Harrison GG: The screening of propofol in MHS swine.

Anesth Analg, 1989; 68: 750-751

Ragaller M, Albrecht DM: Anästhesie in der Gefäßchirurgie.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2000; 35: 443-459

Ramirez A, Martinez M, Jimenez J, Garrote D, Cabrera MA, Villar J, Ferron JA: Total intravenous anesthesia with propofol in orthotopic liver transplantation in swine.

Rev Esp Anestesiología Reanim, 1997; 44: 98-102

Riessen R, Oberhoff M, Karsch KR: Konzepte zur lokalen Therapie der Restenose.

Z Kardiologie, 1996; 85: 455-467

Rockson SG, Lorenz DP, Cheong Wai-Fung, Woodburn KW: Photoangioplasty: An emerging clinical cardiovascular role for photodynamic therapy.

Circulation, 2000; 102: 591-596

Russel GN, Wright EL, Fox MA, Douglas EJ, Cockshott ID: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass.

Anaesthesia, 1989; 44: 205-208

Ruud G: Das Elektrokardiogramm des Schweines und die Veränderung desselben beim sogenannten Herztod der Schweine.

Vet Med Diss, Berlin, 1945; zit. bei Kronberger (1965)

Savege TM, Blogg CE, Foley EI, Ross L, Lang M, Simpson BR: The cardiorespiratory effects of althesin and ketamine.

Anaesthesia, 1973; 28: 391-399

Schaer H, Baasch K, Reist F: Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxon.

Anaesthesist, 1978; 27: 259-266

Schmid A: Wirkungsmechanismus, pharmakologische Wirkungen und Nebenwirkungen von Ketamin-Hydrochlorid.

Tierärztl Prax, 1980; 8: 5-12

Schmidt-Oechtering GU, Alef M: Injektionsanästhesie für längere Eingriffe. In: Schmidt-Oechtering GU, Alef M (Hrsg): Neue Aspekte der Veterinärnästhesie und Intensivtherapie.

Paul Parey, Berlin, 1993; 46-56

Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM: Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocystein levels.

N Engl J Med, 2001; 345: 1593-600

Schoepfel SJ, Wilkinson C, Waters J, Meyers SN: Factors predisposing to intraoperative myocardial infarction during coronary artery bypass surgery.

Mount Sinai J Med, 1983; 52: 123

Schröder R, Schüren KP: Praktische EKG-Auswertung, 6. Auflage

Schattauer Verlag, Stuttgart – New York, 1976

Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR: Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model.

J Am Coll Cardiol, 1992; 19: 267-274

Schwartz RS: Pathophysiology of restenosis. Interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling.

Am J Cardiol, 1998; 81: 14-17

Sebel PS, Lowdon MD: Propofol: A new intravenous anesthetic.

Anesthesiology, 1989; 71: 260-277

Seewald MJ, Eichinger HM, Lehmann-Horn F, Iazzo PA: Characterization of swine susceptible to malignant hyperthermia by in vivo, in vitro and post-mortem techniques.

Acta Anaesthesiol Scand, 1991; 35: 345-349

Seitz W, Lübke N, Schaps D, Haverich A, Kirchner E: Propofol zur Einleitung und Aufrechthaltung der Hypnose bei koronarchirurgischen Eingriffen.

Anaesthesist, 1991; 40: 145-152

Sellgren J, Biber B, Henriksson BA: The effects of propofol, methohexitone and isoflurane on the baroreceptor reflex in the cat.

Acta Anaesthesiol Scand, 1992; 36: 784-790

Serruys PW, De Jaeger P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsh W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Van Den Heuvel P, Delcan J, Morel MA: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease (BENESTENT).

N Engl J Med, 1994; 331: 489-495

Serruys PW, Kutryk MJB, Bruining N, Sabate M, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, Eijgelshoven MH, de Feyter PJ: Antisense oligonucleotide against c-myc administered with restenosis.

Results of the randomized ITALICS trial.

Circulation, 1998; 98: 1-363

Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ: The TRAPIST Study. A multicentre randomised placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound.
Eur Heart J, 2001; 22: 1938-1947

Shafer SL: Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics.
J Clin Anesth, 1993; 5: 14-21

Short SE, Bufalari A: Propofol anesthesia.
Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1999; 29: 747-778

Silber S, Seidel N, Mühlhing H, Krischke J, Gessler B: Rotablation is not the cure for diffuse in-stent restenosis.
Circulation, 1998; 98: 1-511

Silber S, Krischke I, Schön N, Turlakidou S, Seidel N: Prevention of nickel release does not prevent in-stent restenosis.
Eur Heart J, 2001; 22: 281

Siler JN, Fisher SM, Boon P: A comparative study of propofol using the total intravenous anesthesia technique versus a standard anesthetic technique for outpatient surgical procedures.
Sem Anesth, 1992; 11: 14-15

Slogoff S, Keats AS: Does perioperative myocardial ischaemia lead to post operative myocardial infarction?
Anesthesiology, 1985; 62: 107-114

Smith JA, Gaynor JA, Bednarski RM: Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dog.
JAVMA, 1993; 202: 1111-1115

Stephan H, Sonntag H, Schenk HD: Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease.

Br J Anaesth, 1986; 58: 969-975

Tappeiner von H, Jesionek A: Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen.

Muench Med Wschr, 1903; 50: 72-76

Thurmon JC, Nelson DR, Christie GJ: Ketamine anesthesia in swine.

J Am Vet Med Ass, 1972; 160: 1325-1330

Topol EJ, Califf RM, Lincoff JE, Cabot CF, Weismann HF and investigators for the EPILOG Study: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators.

New Engl J Med, 1997; 336: 1689-1696

Tsuda H, Tabata H, Watanabe S, Inoue S, Hara H: QRS complex changes in the V₅ ECG lead during cardiac surgery.

J Cardiothorac Vasc Anesth, 1992; 6: 658-662

Valassis G, Pragst I, Adolfs C, Paclik D, Wiens F, Vogel-Wiens C, Milz S, Gonschior P: Local photodynamic therapy reduces tissue hyperplasia after stenting in an experimental restenosis model.

Basic-Res Cardiol, 2002; 97: 132-136

Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, Beeckman CP, Hanegreefs GH: Propofol-fentanyl anesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular funktion.

Br J Anaesth, 1987; 59: 1115-1120

Vermeyen KM, De Hert SG, Erpels FA, Adriansen HF: Myocardial metabolism during anaesthesia with Propofol – low dose fentanyl for coronary artery bypass surgery.

Br J Anaesth, 1991; 66: 504-508

Vollmar B, Bay W, Özbeck C, Heib KD, Menger MD: Experimental intracoronary stenting: comprehensive experience in a porcine model.

Lab Anim, 1997; 32: 191-199

Watanabe S, Buffington C: Speed and sensitivity of mechanical versus electrographic indicators to mild or moderate myocardial ischemia in the pig.

Anesthesiology, 1994; 80: 582-594

Waters DD, Da Luz P, Wyatt HL: Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded inductions in regional coronary perfusion.

Am J Cardiol, 1977; 39: 537-543

Webb RK, Walt JH van der, Runciman WB, Williamson JA, Cocking H, Russell WJ, Helps S: Which monitor? An analysis of 2000 incident reports.

Anaesth Intensive Care, 1993; 21: 529-542

Wilensky RL, March KL, Gardus-Pizlo I, Schauwecker D, Michaels MB, Robinson J, Carlson K, Hathaway DR: Regional and arterial localization of radioactive microparticles after local drug delivery by unsupported or supported porous balloon catheters.

Am Heart J, 1995; 129: 852-859

Wolinsky H, Thung SN: Use of a perforated balloon catheter to deliver concentrated heparin into the wall of the normal canine artery.

J Am Coll Cardiol, 1990; 15: 475-484

Wright M: Pharmacological effects of ketamine and its use in veterinary medicine.

J Am Vet Med Ass, 1982; 180: 1462-1470

Yamamoto K, Tsubokawa T, Yagi T, Ishizuka S, Ohmura S, Kobayashi T: The influence of hypoxia and hyperoxia on the kinetics of propofol emulsion.

Can J Anesth, 1999; 1150-1155

Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG: Vasodilatation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery.

Anesthesiology, 1994; 81: 443-451

Yoo KY, Yang SY, Lee J, Im WM, Jeong CY, Chung SS, Kwak SH: Intracoronary propofol attenuates myocardial but not coronary endothelial dysfunction after brief ischaemia and reperfusion in dogs.

British J Anaesth, 1999; 82: 90-96

Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH: Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness.

Anesth Analg, 1999; 98: 604-608

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ischämiekaskade	11
Abb. 2: Überblick über den Versuchsplan	30
Abb. 3: Herzfrequenz [/min]	43
Abb. 4: Pasyst [mmHg]	45
Abb. 5: Padiast [mmHg]	46
Abb. 6: MAP [mmHg]	48
Abb. 7: P-Amplitude	52
Abb. 8: Q-Amplitude	52
Abb. 9: P-Dauer	53
Abb.10: Q-Dauer	53
Abb.11: PQ-Dauer	54
Abb.12: QRS-Dauer	54
Abb.13: QRS-Amplitude	55
Abb.14: R-Amplitude	55
Abb.15: ST-Dauer	56
Abb.16: ST-Amplitude	56
Abb.17: T-Dauer	57
Abb.18: QT-Dauer	57
Abb.19: EKG-Ausschnitt vor Katheter-Einführung	58
Abb.20: EKG-Ausschnitt während Katheter-Einführung	58
Abb.21: EKG-Ausschnitt während Photofrin-Applikation	58
Abb.22: EKG-Ausschnitt während Licht-Applikation	59
Abb.23: EKG-Ausschnitt während Stent-Implantation	59
Abb.24: EKG-Ausschnitt vom OP-Ende	59
Abb.25: SaO ₂ [%]	62
Abb.26: PaO ₂ [mmHg]	62

8 Abkürzungsverzeichnis

A:	Arteria
Af:	Atemfrequenz
BA:	balanced anesthesia
CK:	Kreatininclearance
CO ₂ :	Kohlendioxid
DL:	Deutsche Landrasse
EtCO ₂ :	Expiratorischer Kohlendioxidgehalt
Hb:	Gesamthämoglobin
Hf:	Herzfrequenz
HZV:	Herzzeitvolumen
KGW:	Körpergewicht
LAD:	left anterior descending (coronary artery)
LCX:	left circumflex artery
LVDP:	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAK:	maximale Arbeitsplatzkonzentration
MRL:	Rückstandshöchstwert
m:	Musculus
MAP:	Mittlerer aortaler Druck
mg:	Miligramm
ml:	Mililiter
mm:	Milimeter
nm:	Nannometer
O ₂ :	Sauerstoff
¹ O ₂ :	Singulett-Sauerstoff
PaCO ₂ :	Kohlendioxid-Partialdruck
Padiast:	diastolischer Blutdruck
Pasyst:	systolischer Blutdruck
PCTA:	Perkutane Transluminale Angioplastie
PDT:	Photodynamische Therapie
PS:	Photosensibilisatoren

PTA:	Perkutane Angioplastie
SD:	Standardabweichung
SaO ₂ :	arterielle Sauerstoffsättigung
sin.:	sinistra
SR:	sarkoplasmatisches Retikulum
u.U.:	unter Umständen
V:	Vena
x:	arithmetischer Mittelwert
z.B.:	zum Beispiel

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Normalwerte der EKG-Zeitwerte verschiedener Autoren	31
Tab. 2: Physiologische Werte der zu untersuchenden klinischen und hämatologischen Parameter bei Schweinen	34
Tab. 3: Überblick über schwerwiegende Komplikationen	42
Tab. 4: Herzfrequenz [/min]	43
Tab. 5: Pasyst [mmHg]	44
Tab. 6: Padiast [mmHg]	46
Tab. 7: MAP [mmHg]	47
Tab. 8: EKG-Amplituden	50
Tab. 9: EKG-Dauer	51
Tab.10: Blutgaswerte und Körperinnentemperatur	61
Tab.11: Einschlaf- und Aufwachwerte	64

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. K. Heinritzi danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Dr. med. P. Gonschior sei für die Überlassung des Themas und seine fachliche Unterstützung bei der Arbeit gedankt.

Ebenso danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Institutes für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die stets gewährte freundliche Beratung und Unterstützung sowie für die mehrmalige Durchsicht des Manuskripts.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. med. vet. I. Pragst für die Unterstützung bei den Operationen der Versuchstiere bedanken.

Ein Dankeschön gilt auch Frau Dr. med. vet. J. Henke für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Conny, Nicola, Petra, Sabine und Rudolf für ihre moralische und tätliche Hilfe bei der Arbeit bedanken.

Allen Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Onkologie und Therapieforschung, die mir hilfsbereit entgegengekommen sind, möchte ich ebenfalls herzlich danken.

Lebenslauf

Name: Aydinlandi

Vorname: Özay

Geburtsdatum: 07. Mai 1965

Geburtsort: Adana

Eltern: Aydinlandi, Sevki
Aydinlandi, Sabiha, geb. Yesil

Staatsangehörigkeit: deutsche

Schulbildung:

1971 – 1973	Grundschule, Adana
1973 – 1975	Grundschule, Köln
1975 □ 1977	Hauptschule, Köln
1977 □ 1981	Realschule, Köln
1981 – 1984	Berufsausbildung zur Zahnarzhelferin in den Universitätskliniken zu Köln
1988 – 1991	Abendgymnasium, Köln
1991	Abitur
1992 □ 1999	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
1999	Staatsexamen
1999	Approbation