

Aus der Universitätsklinik Tübingen
Klinik für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr.med.Dr.h.c. Gerhard Ziemer

Betreuerin: Dr. med. Dorothee H.L. Bail

vorgelegt über das
Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
Lehrstuhl für Physiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H.-J. Gabius)
Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr.Dr. R.G. Erben

**Einfluss von intravenös verabreichtem BNP auf die Hämody-
namik bei Operationen an Schweinen unter Einsatz
der Herz-Lungen-Maschine**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Sandra Isabella Schiller
aus
Ravensburg

München 2006

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

Dekan: Univ.- Prof. Dr. E.P. Märtlbauer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. R.G. Erben

Korreferent: Univ.- Prof. Dr. H. Ammer

Tag der Promotion: 28.Juli 2006

Meinen Eltern

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturen der natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP	15
Abbildung 2: Bestimmungszeitpunkte hämodynamischer und labordiagnostischer Parameter	42
Abbildung 3: mittleres Herzzeitvolumen [l/min]	45
Abbildung 4: mittlerer Cardiac Index [l/min/m ²]	45
Abbildung 5: mittlerer Noradrenalinbedarf [µg/kg/min]	47
Abbildung 6: mittlerer Adrenalinbedarf [µg/kg/min]	47
Abbildung 7: mittlerer Dopaminbedarf [µg/kg/min]	47
Abbildung 8: mittlerer system-vaskulärer Widerstand [dyn*sec*cm ⁻⁵]	48
Abbildung 9: mittlerer mittlerer arterieller Druck [mmHg]	49
Abbildung 10: mittlere Kreatinphosphokinaseaktivität [U/l]	52
Abbildung 11: mittlere Laktatkonzentration [mmol/l]	53

Im Anhang:

Abbildung 12: mittlere Kaliumkonzentration [mval/l]	77
Abbildung 13: mittlere Calciumkonzentration [mmol/l]	77
Abbildung 14: mittlere Natriumkonzentration [mmol/l]	78
Abbildung 15: mittlere Chloridkonzentration [mmol/l]	78
Abbildung 16: mittlerer zentraler Widerstand [mmHg]	79
Abbildung 17: mittlerer linksatrialer Druck [mmHg]	79
Abbildung 18: mittlere Herzfrequenz [b/min]	79

Tabellenverzeichnis

Im Anhang

Tabelle 1: Mittlerer arterieller Druck (MAP [mmHg])	81
Tabelle 2: Herzzeitvolumen (HZV [l/min])	82
Tabelle 3: Cardiac Index (CI [l/min/m ²])	83
Tabelle 4: Zentraler Venendruck (ZVD [mmHg])	84
Tabelle 5: Herzfrequenz (HF [b/min])	85
Tabelle 6: Linksatrialer Druck (LAP [mmHg])	86
Tabelle 7: System vaskulärer Widerstand (SVR [dyn*sec*cm ⁻⁵])	87
Tabelle 8: Kreatinphosphokinase (CK [mmol/l])	88
Tabelle 9: Noradrenalinbedarf (NA [μ/kg/min])	89
Tabelle 10: Dopaminbedarf (Dopa [μg/kg/min])	90
Tabelle 11: Adrenalinbedarf (Adren [μg/kg/min])	91
Tabelle 12: Laktatkonzentration (Lak [mmol/l])	92
Tabelle 13: Kaliumkonzentration (K ⁺ [mval/l])	93
Tabelle 14: Natriumkonzentration (Na ⁺ [mmol/l])	94
Tabelle 15: Chloridkonzentration (Cl ⁻ [mmol/l])	95
Tabelle 16: Calciumkonzentration (Ca ²⁺ [mmol/l])	96
Tabelle 17: Gesamt Volumen (insgesamt benötigtes Volumen[ml])	97
Tabelle 18: Katecholamine ja/nein (Aufzeichnung ob zum jeweiligen Zeitpunkt Katecholamine (Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin) verabreicht wurden)	98

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
ANP	Atrial Natriuretic Peptide / A-type Natriuretic Peptide
AS	Aminosäure
ATP	Adenosin Triphosphat
AXCL	aortic cross clamping = Aortenabklemmung
b	beats = Schläge
BNP	Brain Natriuretic Peptide / B-type Natriuretic Peptide
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosin Monophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex (Cardiac Index)
CK	Kreatinphosphokinase
CKMB	MB-Anteil der Kreatinphosphokinase aus der Herzmuskelzelle
Cl ⁻	Chlorid
CNP	C-type Natriuretic Peptide
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNP	D-type Natriuretic Peptide
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid = Äthylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et altera = und Mitarbeiter
g	Gramm
GCA	Guanylyl Cyclase Aktivität
GTP	Guanosin Triphosphat
h	hour = Stunde
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IE	internationale Einheiten
K ⁺	Kalium

Kg	Kilogramm
l	Liter
LAP	left atrial pressure= linksatrialer Druck
MAP	mean arterial pressure= mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	millimol
mRNA	messenger Ribonucleinsäure
mval	millival
MW	Mittelwert
Na ⁺	Natrium
NEP	Neutrale Endopeptidase
NP	Natriuretisches Peptid
NPR – A	A-Rezeptor der natriuretischen Peptide
NPR – B	B-Rezeptor der natriuretischen Peptide
NPR – C	neutrale Endopeptidase clearance Rezeptor
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure = pulmonalkapillärer Verschlussdruck
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	right atrial pressure = rechtsatrialer Druck = ZVD
Rep.	Reperfusion
RIA	Radioimmunoassay
SD	standard deviation = Standardabweichung
sec	Sekunde
SED	standard error deviation = Standardfehler
SVR	systemic vascular resistance = Systemischer Gefäßwiderstand
µg	Mikrogramm
U	Unit (Einheit)
ZVD	Zentraler Venendruck = RAP
ZVK	zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
2. Literaturübersicht	13
2.1 Die natriuretischen Peptide – Geschichte und chemische Struktur	13
2.2 Bildungsorte, Synthese und Freisetzung der natriuretischen Peptide	16
2.3 Abbau, Clearance und Halbwertszeit der natriuretischen Peptide	18
2.4 Allgemeine Wirkung der natriuretischen Peptide	18
2.5 Wirkung der natriuretischen Peptide am Herzen	21
2.6 Klinische Bedeutung der natriuretischen Peptide	23
2.7 Therapeutisches Potential von BNP	24
2.7.1 Die intravenöse Verabreichung von BNP	24
2.7.2 Die subcutane Anwendung von BNP	29
2.7.3 Hemmer der neutralen Endopeptidase	29
2.7.4 Vasopeptidase Inhibitoren	30
2.8 Die Bedeutung der natriuretischen Peptide bei kardiochirurgischen Eingriffen	30
2.8.1 BNP-Plasmakonzentrationen bei kardiochirurgischen Eingriffen	30
2.8.2 Die intravenöse Gabe von natriuretischen Peptiden während kardiochirurgischer Eingriffe	32
2.9 Perioperative Kreislaufsituation und BNP nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine	33
3. Fragestellung	35
4. Material und Methoden	36

4.1 Rahmenbedingungen	36
4.2 Versuchstiere	36
4.3 Herz-Lungen-Maschine (HLM)	36
4.4 Versuchsaufbau	37
4.5 BNP-Applikation	40
4.6 Bestimmung metabolischer und biochemischer Parameter	40
4.7 Bestimmung hämodynamischer Parameter	41
4.8 Messzeitpunkte	41
4.9 Katecholamine und Volumenersatz	43
4.10 Statistische Auswertung	43
5. Ergebnisse	44
5.1 Herzzeitvolumen (HZV) und Cardiac Index (CI)	44
5.2 Katecholamine	46
5.3 SVR (systemic vascular resistance= system vaskulärer Widerstand)	48
5.4 MAP (mittlerer atrialer Druck)	49
5.5 Weitere hämodynamische Parameter	50
5.5.1 Linksatrialer Druck (LAP)	50
5.5.2 Zentraler Venendruck (ZVD)	50
5.5.3 Herzfrequenz (HF)	50
5.6 Volumen	51
5.7 Labordiagnostische Parameter	51
5.7.1 Kreatinphosphokinase (CK)	51
5.7.2 Laktat	52
5.7.3 Kalium (K^+)	54
5.7.4 Natrium (Na^+) und Chlorid (Cl^-)	54
5.7.5 Calcium (Ca^{2+})	54
6. Diskussion	55
6.1 Diskussion der Ergebnisse	55

6.1.1 Hämodynamik	56
6.1.2 Labordiagnostik	59
6.2 Schlussfolgerung	61
7. Zusammenfassung	62
8. Summary	64
9. Literaturverzeichnis	66
10. Anhang	77
10.1 Abbildungen	77
10.2 Tabellen	80
11. Danksagung	99
12. Lebenslauf	101

1. Einleitung

Seit circa 50 Jahren ist bekannt, dass das Herz nicht nur eine mechanische, sondern auch eine endokrine Funktion hat. Es produziert und sezerniert die natriuretischen Peptide, die Teil des neurohormonalen Systems zur Aufrechterhaltung der kardiopulmonalen Homöostase sind (1). Die Familie der natriuretischen Peptide (NP) besteht aus 3 strukturell sehr ähnlichen Polypeptiden, dem ANP (atrial natriuretic peptide oder A- type natriuretic peptide), dem BNP (brain natriuretic peptide oder B- type natriuretic peptide) und dem CNP (C- type natriuretic peptide) (2).

Im Gift der grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) wurde noch ein weiteres Polypeptid entdeckt, das den drei anderen strukturell ähnlich ist (3). Es erhielt den Namen DNP (D- type natriuretic peptide) und ist auch im menschlichen Plasma nachweisbar.

Durch ihre diuretische, natriuretische und vasodilatative Wirkung und durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) spielen die natriuretischen Peptide eine wichtige Rolle in der kardiopulmonalen Homöostase des Körpers (2;4). Sie senken die Vor- und Nachlast des Herzens, verbessern die Myokarddurchblutung durch Vasodilatation der Koronargefäße und steigern die linksventrikuläre Pumpfunktion. Die biologischen Effekte der natriuretischen Peptide werden durch eine second messenger, dem zyklischen Guanosin Monophosphat (cGMP = cyclic guanosin monophosphate), vermittelt (2). Zu einer gesteigerten Synthese und Ausschüttung der natriuretischen Peptide kommt es in erster Linie durch eine erhöhte Wandspannung des Myokards, ausgelöst beispielsweise durch Hypertrophie oder Volumenbelastung (5). Untergang von Herzmuskelzellen und Ischämie im Myokard können ebenfalls zu einer gesteigerten Synthese führen. Der Hauptsyntheseort des BNP ist das Ventrikelmyokard, in erster Linie das Myokard des linken Ventrikels (6). Dadurch ist BNP, neben seiner gegenregulatorischen Funktion bei Herzinsuffizienz, auch ein hochsensibler, spezifischer Marker für linksventrikuläre Dysfunktionen. In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass BNP als hochpotenter Marker bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt besonders geeignet ist (2;7-12). Für die Prognose nach Myokardinfarkt ist die enge Korrelation zwi-

schen Mortalität und erhöhten BNP-Plasmakonzentrationen von Bedeutung (13-15).

Die positiven hämodynamischen Effekte des BNP werden derzeit in verschiedenen Formen therapeutisch genutzt; als synthetisches humanes BNP (Nesiritide = Natrecor®) zur intravenösen Verabreichung (2;8;16-18), als oral zu verabreichende Hemmer der neutralen Endopeptidase (NEP-Inhibitoren) (19), durch den Einsatz von Liganden an die Clearance-Rezeptoren und seit neuestem auch durch die subkutane Applikation von synthetischem BNP als hoffnungsvolle Option zur längerfristigen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (20).

Bisher gibt es noch keine Untersuchungen über den Einsatz von BNP während eines kardiochirurgischen Eingriffes an der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Die Hoffnung, all die bekannten positiven Wirkungen des BNP auf die kardiopulmonale und renale Homöostase in der kritischen Phase der Entwöhnung des Herzens von der Herz-Lungen-Maschine nutzen zu können, war für uns Antrieb, die Wirkung von intravenös verabreichtem BNP bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine in der vorliegenden Studie am Tiermodell zu untersuchen.

2. Literaturübersicht

2.1 Die natriuretischen Peptide – Geschichte und chemische Struktur

Bereits 1956 stießen zwei unabhängig voneinander arbeitende Forschungsgruppen auf Hinweise einer endokrinen Funktion des Herzens. Henry und Pearce beobachteten, dass eine balloninduzierte Dehnung des linken Vorhofs bei Hunden zu einer Erhöhung des Urinflusses führte (21). Zur gleichen Zeit entdeckten Kisch et al. in elektronenmikroskopischen Schnitten des Myokards des linken Vorhofs von Meerschweinchen ungewöhnliche granuläre Strukturen (22).

1981 injizierte Adolfo J. de Bold narkotisierten Ratten ein Gemisch aus Vorhof- und Ventrikelzellen von Ratten. Er beobachtete, dass dies zu einer gesteigerten Natriumausscheidung und zu einer Steigerung des Urinvolumens führte. Injizierte er nur ventrikuläre Myozyten ohne den Anteil an atrialen Myozyten konnten diese Effekte nicht ausgelöst werden (23). Seine Beobachtungen ließen ihn annehmen, dass in den injizierten Herzmuskelzellen eine Substanz enthalten sein musste, die an einem vom Herzen entfernten Organ, der Niere, die Steigerung von Natriumausscheidung und Urinvolumen verursachte.

Kisch et al. vermuteten, dass die von ihnen im Mikroskop gesehenen atrialen Granula eine Substanz enthalten könnten, die zu einer gesteigerten Diurese führten. Diese im Myokard des Vorhofs gebildete Substanz gelangt über das Blut an ein entferntes Erfolgsorgan, die Niere, und wäre so definitionsgemäß ein Hormon. Es gelang Adolfo J. de Bold dieses, aufgrund seines Vorkommens im Vorhof des Herzens später atrial natriuretic peptide (ANP) genannte Polypeptid zu isolieren (24).

1984 konnte die genaue Struktur von ANP identifiziert werden. Es handelt sich um ein Polypeptid aus insgesamt 28 Aminosäuren (AS), bestehend aus einem 17 AS zählenden Ring und 2 Peptidketten. Der Ring wird durch Disulfidbrücken zwischen 2 Cysteinresten geschlossen (25).

1988 isolierten Sudoh et al. Peptide aus Schweinehirn mit struktureller Ähnlichkeit zu ANP (26). Es setzt sich ebenfalls aus einem Peptidring mit 17 AS und 2 Peptidketten zusammen und besteht insgesamt aus 32 Aminosäuren (2). Auf-

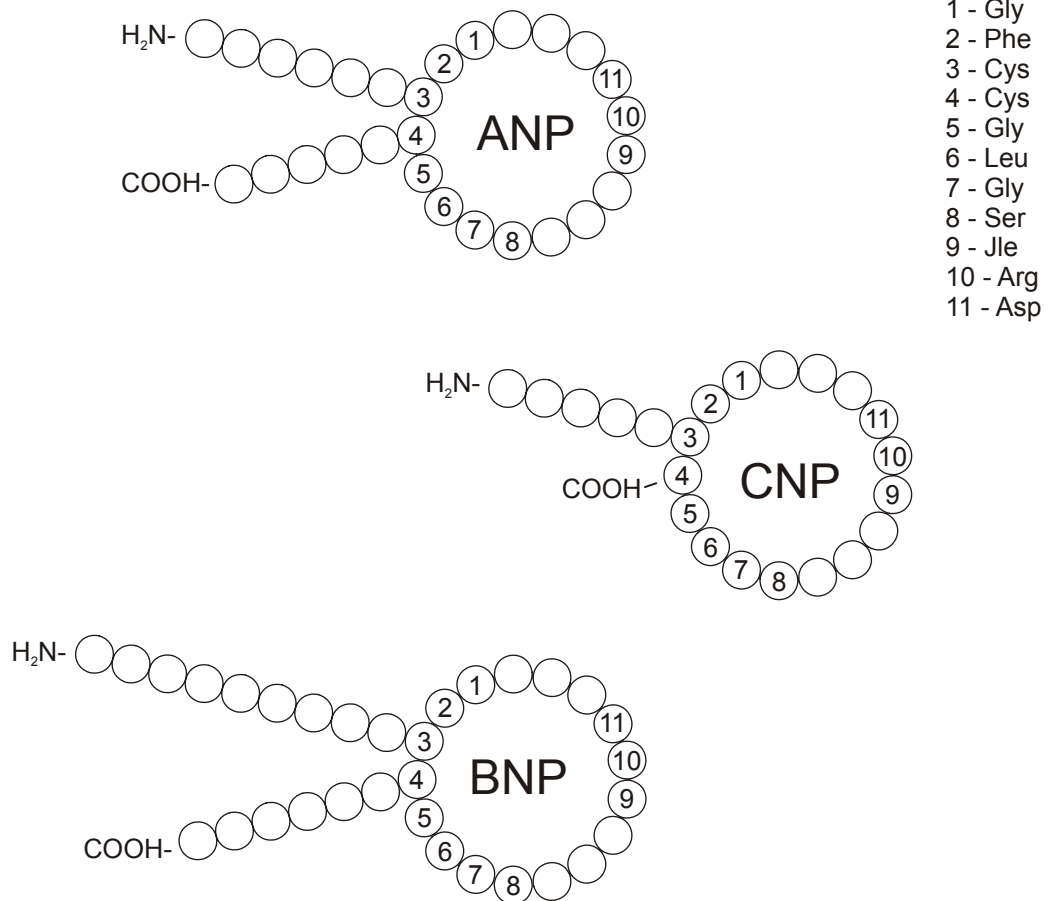
grund der Entdeckung im Hirn von Schweinen erhielt es zunächst den Namen brain natriuretic peptide (BNP). Mukoyama et al. konnten 1991 nachweisen, dass BNP im Ventrikel, vorwiegend im Myokard des linken Ventrikels des Herzens synthetisiert wird (27).

1990 wurde wiederum von der Forschungsgruppe um Sudoh ein ähnliches Polypeptid mit ähnlicher Wirkung aus Schweinehirn isoliert (27;28). Es erhielt, um die alphabetische Nomenklatur fortzusetzenden, den Namen C-type natriuretic peptide (CNP) und kommt in 2 unterschiedlichen Formen vor, als CNP 53, bestehend aus 53 AS, und CNP 22, bestehend aus 22 AS. CNP besitzt wiederum ein aus 17 AS bestehenden Polypeptidring, aber nur eine Polypeptidkette von unterschiedlicher Länge, je nach dem um welche der beiden Formen es sich handelt (2;12). Zuerst isoliert wurde CNP, wie BNP, aus dem Nervensystem. CNP wird aber vorwiegend von vaskulären Endothelzellen und im ZNS produziert. Der 17 AS zählende Polypeptidring weist bei allen 3 Peptiden mehrere übereinstimmende AS-Sequenzen auf (siehe Abbildung 1, S.15).

1992 wurde schließlich das bis heute letzte bekannte Mitglied der Familie der natriuretischen Peptide, DNP (dendroaspis natriuretic peptide oder D-type natriuretic peptide) aus dem Gift der grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) isoliert (29). D-type natriuretic peptide (DNP) ist ein Polypeptid aus 38 AS und hat einige den übrigen natriuretischen Peptiden identische Sequenzen (2). Es konnte mittlerweile auch in humanem Plasma nachgewiesen werden.

Abbildung 1: Strukturen der natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP.

Die nebenstehenden Aminosäuren sind allen drei Hormonen gemeinsam



2.2 Bildungsorte, Synthese und Freisetzung der Natriuretischen Peptide

Hauptsyntheseort des ANP ist beim gesunden Individuum der Vorhof des Herzens. Durch die Versuche von de Bold et al. drängte sich diese Vermutung auf, die dann durch die starke ANP-Genexpression in den Myozyten des Atriums bewiesen werden konnte (2). In geringen Mengen wird ANP auch in Gehirn, Hypophysenvorderlappen, Lunge und Niere produziert. Beim herzkranken Individuum übernehmen Vorhof und Ventrikel gemeinsam die ANP-Produktion.

BNP hingegen wird sowohl beim gesunden als auch beim kranken Lebewesen fast ausschließlich im Myokard des Ventrikels produziert (6). Der Grund, warum die Injektion von Ventrikelhomogenisat bei narkotisierten Ratten in de Bolds Versuch keinen Effekt zeigte, liegt im speziesspezifisch niedrigen BNP-Gehalt des Ventrikelmyokards bei Ratten (2;23). Zu einem kleinen Teil entsteht BNP auch in Gehirn, Niere und Lunge.

Die Genexpression von BNP in Myozyten, die einem spezifischen Reiz, z.B. durch Dehnung, ausgesetzt sind, erfolgt wesentlich schneller als die von ANP, was dem BNP auch die Bezeichnung des „emergency neurohormon“ eingebracht hat. Hama et al. zeigten, dass die Steigerung der BNP- Genexpression im Ventrikelmyokard nach akutem Myokardinfarkt bei Ratten viele Stunden vor der Steigerung der ANP- Genexpression beginnt (30). Der Unterschied in der Genexpression kann zum Teil auf Strukturunterschiede zurückzuführen sein. Die BNP-Genexpression erfolgt über den gleichen Mechanismus wie bei den Akutephase-Proteinen (Interleukin I, Tumornekrosefaktor, Interferone) und beruht auf der speziellen Struktur, dem sich wiederholenden AUUUA-Motiv am unkonjugierten Ende, der messenger RNA (mRNA) (2).

CNP entsteht zum größten Teil im vaskulären Endothel, nachgewiesen durch immunhistochemische Färbungen der glatten Muskelzellen der epikardialen Koronararterien und des Endothels der Koronararteriolen. Gehirn und Niere produzieren ebenfalls eine kleine Menge an CNP (2) .

BNP ist als einziges der 3 natriuretischen Peptide auf das Ventrikelmyokard spezialisiert (31).

Sowohl ANP als auch BNP entstehen als pro-ANP bzw. pro-BNP. Durch katalytische Wirkung einer Protease werden sie in die aktive Form und den biologisch inaktiven Rest gespalten.

Pro-ANP besteht aus 126 AS und entsteht durch die Abspaltung der hydrophoben Signalsequenz von Pre-pro-ANP beim Transport durch das endoplasmatische Retikulum. Pro-ANP wird in atrialen Granula gespeichert. Die Spaltung in aktives ANP (ANP 28) und den biologisch inaktiven Rest und die Freisetzung aus den Granula erfolgen bei Bedarf.

Pro-BNP setzt sich aus 108 AS zusammen. Der Ort an dem pro-BNP in die aktive Form BNP 32 und den biologisch inaktiven Rest (NT-pro-BNP) gespalten wird ist bisher unbekannt. Gespeichert wird BNP vor allem als aktives BNP 32 im Ventrikelmyokard, aus dem es bei Bedarf ausgeschüttet wird (33;57).

ANP zirkuliert nur in seiner reifen Form, wohingegen sowohl BNP 32 als auch pro-BNP und NT-pro-BNP, der biologisch inaktive Rest des BNP, im Blut zirkulieren.

Die Freisetzung von ANP und BNP erfolgt kontinuierlich. Eine vermehrte Freisetzung erfolgt entweder über eine gesteigerte Synthese der Hormone oder über eine forcierte Freisetzung aus dem Pool in den atrialen Granula (ANP) bzw. dem Ventrikelmyokard (BNP).

Eine gesteigerte Freisetzung der natriuretischen Peptide erfolgt in erster Linie nach einer vermehrten Dehnung oder einer erhöhten Wandspannung des Myokards. Edwards et al. konnten in ihrem Experiment an Hunden nachweisen, dass eine gesteigerte Dehnung des Myokards zu einer gesteigerten ANP-Ausschüttung führte (5). Die vermehrte Dehnung der Myozyten ist meist Folge einer Hypertrophie oder einer erhöhten Volumenbelastung des Herzens. Je nach dem welcher Teil des Herzens vermehrt gedehnt wird, wird entweder vermehrt ANP (Vorhofdehnung) oder BNP (Ventrikeldehnung) freigesetzt.

Ebenfalls zu einer gesteigerten Sekretion der NP führen eine erhöhte Natriumbelastung, Ischämie, Untergang von Herzmuskelzellen und verschiedene endokrine Faktoren. Eine Erhöhung der Endothelin-, Angiotensin II-, Phenylephrin-

konzentration und eine Stimulation des α 1-adrenergen Systems, stellen solche endokrinen Faktoren dar (32).

2.3 Abbau, Clearance und Halbwertszeit

Der Abbau der natriuretischen Peptide (NP) erfolgt vor allem in den Nieren, aber auch in Leber und Lunge. Zwei verschiedene Mechanismen sind für die Elimination der natriuretischen Peptide aus dem Kreislauf verantwortlich.

An einem Clearance-Rezeptor (natriuretic peptid clearance-receptor = NPC-R), bestehend aus einem kurzen transmembranen Protein, erfolgt der Abbau der NP lysosomal nach Endozytose (33).

Die neutrale Endopeptidase 24.11 spaltet den Polypeptidring enzymatisch und macht die NP so unwirksam (34;35).

Sowohl zum Clearance-Rezeptor als auch zur zinkenthaltenden neutralen Endopeptidase zeigt ANP eine deutlich höhere Affinität als BNP (10;36;37). Die Affinität von BNP zum Clearance-Rezeptor ist 14-fach geringer als die von ANP (27). Dies erklärt wahrscheinlich auch die kürzere Halbwertszeit von ANP. Die Halbwertszeit (HWZ) von ANP beträgt ca. 13 Minuten (36-38).

BNP hat eine HWZ von ca. 20 Minuten, das biologische inaktive NT-pro-BNP hingegen zirkuliert 60 bis 120 Minuten im Kreislauf bevor es eliminiert wird.

2.4 Allgemeine Wirkung der natriuretischen Peptide

Die biologischen Effekte der NP werden über einen Anstieg der second messenger cGMP an den natriuretic peptid receptors (NPR) vermittelt. Es existieren 3 Rezeptoren, NPR-A, NPR-B und NPR-C. Die Bezeichnung A, B und C sagt nichts über die Affinität zu ANP, BNP oder CNP aus. Der NPR-C ist der Clearance Rezeptor, die beiden anderen dienen der Vermittlung der biologischen Aktivitäten der natriuretischen Peptide. Die NPRs sind transmembrane Proteine, die im Gewebe der Erfolgsorgane, v.a. in der Niere, im Herzen, im Endothelium und in den Nebennieren aber auch im Nervensystem, weit verbreitet sind.

In physiologischen Konzentrationen spielen die natriuretischen Peptide eine komplexe Rolle in der Homöostase der Körperflüssigkeiten und der Gefäßwandspannung (1).

ANP und BNP wirken natriuretisch, diuretisch ohne gleichzeitigen Kaliumverlust (8;10;12;37;39;40), vasodilatatorisch (38) und hemmen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).

Ihre natriuretische und diuretische Wirkung entfalten die NP durch Hemmung des Natrium-Transportes in den Sammelrohren der Niere (41).

Zur Vasodilatation kommt es zum einen durch die Erhöhung der intrazellulären cGMP-Konzentration mit daraus resultierender Erschlaffung der glatten Muskelzellen (direkte Vasodilatation) und zum anderen durch die Hemmung des RAAS mit daraus folgender indirekter Vasodilatation.(8;12;39)

Mechanismen der Vasodilatation

- Direkte Vasodilatation:

Die vaskulären Muskelzellen enthalten einen GC-A Rezeptor. Seine intrazelluläre kinaseähnliche Struktur mit einer ATP-Bindungsstelle hemmt in ungebundenem Zustand, d.h. ohne Bindung von ANP oder BNP, die Guanylylcyclase, so dass kein cGMP gebildet wird. Bindet ein NP an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors, so kommt es zur Aktivierung der intrazellulären Guanylylcyclasedomäne. Dadurch wird die Guanylylcyclase aktiviert und katalysiert die Bildung von cGMP aus GTP (42). Die Steigerung der intrazellulären cGMP-Konzentration führt durch Verminderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Erschlaffung der vaskulären Muskelzellen und damit zur Vasodilatation.

- Indirekte Vasodilatation:

Durch Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Ein erniedrigter Blutdruck und vermindertes Plasmavolumen führen zur Freisetzung von Renin aus den Granulazellen im juxtaglomerulären Apparat. Eine erhöhte Reninkonzentration führt zur Bildung von Angiotensin I aus Angiotensinogen. Aus Angiotensin I entsteht durch das converting

enzyme das hochaktive Angiotensin II. Angiotensin II ist eine stark vaso-konstriktorisch wirksame Substanz mit direkter Wirkung an den Arterio-len. Es führt zur Steigerung des Blutdruckes, zur Steigerung des Durst-gefühls und des Salzappetits. Eine verminderte glomeruläre Filtrationsra-te in der Niere und ein verminderter renaler Blutfluss in der Nebennieren-rinde stimulieren die Aldosteronfreisetzung. Dies führt zu einer vermin- derten Wasser- und Salzausscheidung, zum Blutdruckanstieg und zur Steigerung des Blutvolumens. ANP und BNP hemmen sowohl die Re- ninfreisetzung aus der Macula densa als auch die Aldosteronsekretion aus der Zona glomerulosa. Sie schwächen darüber hinaus den stimulier- enden Effekt von Angiotensin II auf die Aldosteronfreisetzung (43). Die Folgen sind ein verringertes Blutvolumen und eine Senkung des Blut- drucks (39).

Sowohl ANP als auch BNP hemmen das sympathische Nervensystem und ha- ben stimulierenden Effekt auf den N.vagus (44). Brunner- La Rocca et al. konn- ten nachweisen, dass BNP den Sympathikus des Herzens bei niedrigerer Do- sierung und den der Niere bei höheren Dosierungen hemmt, und auch auf die- sem Weg die Stimulation des RAAS unterdrückt. Der inhibitorische Effekt auf den Sympathikus des Herzens verstärkt die Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes.

Außerdem vermindert BNP die Myokardfibrosierung und hemmt das Wachstum der vaskulären glatten Muskel- und Endothelzellen (33).

CNP zeigt geringe diuretische und natriuretische Wirkung. Die Vasodilatation ist weitgehend auf den venösen Bereich beschränkt. Das Renin-Angiotensin- Aldosteron-System wird von CNP ebenfalls gehemmt und das vaskuläre Zell- wachstum wird als Antwort auf Mitogene unterdrückt (2;6).

2.5 Wirkung der Natriuretischen Peptide am Herzen

Die natriuretischen Peptide reduzieren durch Natriurese, Diurese und Vasodilatation die Vor- und Nachlast des Herzens (45).

Im Herzen und vor allem in den Endothelzellen der KoronargefäÙe herrscht eine hohe Dichte an NP-Rezeptoren. Dies führt dazu, dass die natriuretischen Peptide eine direkte koronar vasodilatative Wirkung entfalten können. Die erhöhte Koronardurchblutung führt zu einer Verbesserung der Myokardischämie und hat damit antianginöse Wirkung (7;11;12;17). Kikuta et al. konnten in ihrer Studie an Patienten mit pectanginösen Schmerzen zeigen, dass die BNP-Plasmakonzentrationen in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zur Gruppe mit stabiler Angina pectoris und der asymptomatischen Kontrollgruppe stark erhöht waren. Sie interpretierten die gesteigerte BNP-Sekretion als eine Akutphase-Protein-Reaktion auf die myokardiale Schädigung, verursacht durch die instabile Angina pectoris (46).

Verabreicht man HS 142-1, einen NP-Antagonist, so steigt der koronare Ruhetonus. Dies zeigt, dass die natriuretischen Peptide nicht erst wenn eine Ischämie besteht regulierend eingreifen, sondern bereits bei basalem koronarem Blutfluß und Gefäßtonus ihre regulierende Wirkung entfalten (47).

Beim akuten Myokardinfarkt steigt die Plasmakonzentration von BNP schnell an (2;7;11). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt war BNP zu Beginn der Messungen in der Studie von Morita et al. hoch. Es kristallisierten sich 2 Gruppen heraus, eine monophasische Gruppe mit dem BNP-Peak ca. 16 Stunden nach dem Infarkt ereigniss, und eine biphasische Gruppe mit 2 Peaks (1. BNP-Peak ca. 16 Stunden nach Infarkt und ein zweiter Anstieg ca. 5 Tage nach dem Infarkt). Den Patienten aus der biphasischen Gruppe ging es wesentlich schlechter und ihre Prognose war deutlich ungünstiger (Hinweis auf Infarktgröße und Remodeling). In den ersten 2 Tagen nach dem Myokardinfarkt beobachteten Morita et al. keine Korrelation zwischen den BNP-Konzentrationen und hämodynamischen Parametern. Sie schlossen daraus, dass Sekretion und Synthese durch Myokardnekrose und lokale Dehnungsreize bereits angeregt wurde, noch bevor die hämodynamischen Parameter verändert waren und BNP damit eine

wichtige, früh einsetzende kompensatorische Rolle beim Myokardinfarkt spielt (7).

Ein akuter Myokardinfarkt führt zur Aktivierung des RAAS und des sympathischen Nervensystems. Dies führt zu einer gesteigerten Synthese und Ausschüttung von Katecholaminen und zur Salz und Wasserretention. Die natriuretischen Peptide wirken hier gegenregulatorisch (2).

Eine chronische Herzinsuffizienz führt ebenfalls zu einer Stimulation des RAAS. Zusätzlich wird noch die Bildung von Endothelin, Vasopressin und Aldosteron gefördert und die endotheliale Bildung von Noradrenalin vermindert, so dass es zur Tachykardie und einer starken Vasokonstriktion mit Salz- und Wasserretention kommt, was wiederum zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz führt. Die gesteigerte Sekretion von Endothelin-1 ist an der Erhöhung des Füllungsdrucks des Herzens, des pulmonalen Hochdrucks und der Entstehung der Kreislaufinsuffizienz mitbeteiligt (48).

In der Frühphase der Herzinsuffizienz können aktiviertes ANP und BNP durch Natriuresis und Diuresis die Effekte der vasokonstriktiven Substanzen gegenregulieren und ungünstige Effekte auf die linksventrikuläre Funktion verhindern. Unterstützend wirken hier Dopamin, Bradykinin und Prostaglandine (2;12). ANP und BNP haben bei chronischer Herzinsuffizienz kompensatorische Wirkung. Bei schwerer Herzinsuffizienz wirkt vor allem BNP kompensatorisch durch Hemmung des RAAS und des Sympathikus. Signifikante Änderungen in cGMP vermittelter Vasodilatation konnten nicht beobachtet werden (49). Möglicherweise ist diese Beobachtung auf die down-Regulation der NP-Rezeptoren bei schwerer Herzinsuffizienz zurückzuführen.

ANP und BNP haben einen günstigen Einfluss auf eine linksventrikuläre Hypertrophie und die myokardiale Fibrose (12). Durch die Hemmung der DNA-Synthese der Kardiofibroblasten spielen sie auch eine wichtige Rolle beim Remodeling des Herzens (37).

Zusammenfassend verbessern die natriuretischen Peptide die linksventrikuläre Funktion durch Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (7;11;17).

2.6 Klinische Bedeutung der natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide, insbesondere BNP, sind nichtinvasive, hochsensible Marker zur Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion (2;8-12).

Stark erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen sind ein sicherer Indikator für Herzerkrankungen (50). Die BNP-Plasmakonzentration gilt als Index für die Schwere der Herzinsuffizienz bzw. der linksventrikulären Dysfunktion, da BNP hauptsächlich im linken Ventrikel produziert wird und seine Konzentration im Plasma proportional zur Schwere der Funktionsstörung erhöht ist (51).

Bei Patienten ohne klinische Symptomatik, die jedoch erhöhte Plasmakonzentrationen von BNP hatten, konnten in weiterführenden Untersuchungen linksventrikuläre Dysfunktionen diagnostiziert werden (52). So können, mit Hilfe der Bestimmung von BNP als hochspezifischem Marker, bereits bei klinisch unauffälligen Patienten linksventrikuläre Dysfunktionen frühzeitig erkannt werden (12). Ebenso kann bei normaler BNP-Plasmakonzentration eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden (53).

Neben der Herzinsuffizienz und der linksventrikulären Dysfunktion führt auch eine myokardiale Ischämie bei koronarer Herzkrankheit zu einer Erhöhung der BNP-Plasmakonzentrationen. Eine instabile Angina pectoris geht mit signifikant erhöhten BNP-Konzentrationen im Vergleich zur stabilen Angina pectoris einher (46). Die BNP-Konzentrationen sind im Falle einer Ischämie meist bereits vor dem Infarkt erhöht, da BNP, im Gegensatz zu den sonst bestimmten biochemischen Parametern wie CK, CK-MB, Laktatdehydrogenase und Troponin I, von vitalen und nicht von nekrotischen Myozyten gebildet wird (2;54;55).

Durch die BNP-Bestimmung in der Frühphase eines akuten Myokardinfarktes lassen sich Aussagen über die linksventrikuläre Funktion und das Mortalitätsrisiko des Patienten machen. Es besteht eine negative Korrelation zwischen der BNP-Konzentration und der linksventrikulären Funktion, so dass linksventrikuläre Dysfunktionen anhand der BNP-Konzentration erkannt werden können (7). Studien haben gezeigt, dass bei Patienten, die nach einem akuten Myokardinfarkt verstarben, die BNP-Werte signifikant erhöht waren (13-15).

Erhöhte BNP-Werte weisen auch auf ein Remodeling des Herzens hin. Unter Remodeling versteht man die für Ventrikeldynamik und Herzfunktion ungünsti-

gen strukturellen Umbauprozesse des Ventrikels nach Myokardinfarkt. In der zentral vernarbten, nekrotischen Infarktzone kommt es zu Umbauprozessen (Remodeling), die eine Ventrikeldilatation und damit eine weitere Abnahme der Ventrikelfunktion zur Folge haben. Insbesondere durch große transmurale Infarkte kann es zu einer disproportionalen ventrikulären Vergrößerung mit Dilatation und zur Ausdünnung des Infarktareals kommen. Zusätzlich dilatiert und hypertrophiert das restliche Myokard. Diese Reize führen zu einer gesteigerten BNP-Freisetzung. Bei Patienten mit Remodeling wurden erhöhte BNP-Werte bis zu 90 Tagen nach dem Infarktgeschehen beobachtet. Bei Patienten ohne Remodeling sanken die BNP-Werte ab dem 2. Tag bis zum 90. Tag nach dem Infarkt kontinuierlich (56).

2.7 Therapeutisches Potential von BNP

Zwischenzeitlich wurden viele Studien veröffentlicht, die sich mit der Verabreichung von exogenem BNP beschäftigt haben. Sowohl anhand von Tiermodellen, als auch in klinischen Studien am Menschen, erwies sich BNP als hochpotentes Mittel in der Behandlung der Herzinsuffizienz (48;57-69).

2.7.1 Die intravenöse Verabreichung von synthetischem BNP (Nesiritide = Natrecor®; Scios; Sunnyvale, CA)

Die US Food and Drug Administration (FDA) erteilte Nesiritide (Natrecor®) 2001 die Zulassung zur Behandlung der akuten dekompensierten Herzinsuffizienz. Nesiritide ist humanes BNP, das unter Verwendung der rekombinanten DNA-Technik von *Escherichia coli* produziert wird. Es steht als Lyophilisat, das unmittelbar vor der intravenösen Anwendung aufgelöst werden muss, zur Verfügung. Die intravenöse Verabreichung von Nesiritide in geringer Dosierung führt bei gesunden Menschen zu Plasmakonzentrationen, wie sie bei einer milden Herzinsuffizienz zu messen sind. Der renale Blutfluss, die glomeruläre Filtrationsrate und die Natriumausscheidung steigen bei sinkendem Plasmavolumen. Das

RAAS wird durch eine verminderte Aldosteron- und Reninaktivität gehemmt und der Blutdruck sinkt nur wenig (70) .

Erst bei der Verabreichung von BNP in höherer Dosen werden hämodynamische Parameter beeinflusst. Neben der Natriuresis kommt es dann auch zur Diurese. Der Blutdruck sinkt aufgrund der gesteigerten Vasodilatation stärker, es kommt zu einer signifikanten Reduktion des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel und zum Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (17;71).

Die intravenöse Gabe von BNP bei herzinsuffizienten Patienten hat in erster Linie hämodynamische Effekte. Es kommt zur Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens durch einen dosisabhängigen Abfall des MAP, SVR, PCWP. Als Folge steigt das HZV und der CI ohne reflektorische Steigerung der Herzfrequenz (2;8;16-18;72).

Yoshimura et al. konnten als erste in einer klinischen Studie mit BNP (17) zeigen, dass durch die kurzzeitige Infusion von BNP (0,1 µg/kg/min) bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz der PCWP, der RAP und der SVR sanken und der Cardiac Index anstieg. Sie beobachteten auch Diurese, Natriuresis und eine Reduktion des Plasma-Aldosteron-Spiegels. So verbesserte die BNP-Infusion durch Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens die kardiale Funktion (2;17). In ihrer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit kontinuierlicher BNP-Infusion bestätigten Marcus et al. die positiven hämodynamischen und renalen Effekte bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (73).

Die Verabreichung unterschiedlich hoher Einzeldosen von Nesiritide bei Patienten mit milder bis schwerer Herzinsuffizienz und erniedrigter Ejektionsfraktion zeigten bei Hobbs et al. in den Dosierungen 10 und 15 µg/kg einen Abfall des rechtsatrialen Drucks um etwa 28 %, eine Reduzierung des pulmonalarteriellen Drucks und des SVR sowie eine 73% ige Reduktion des PCWP. Außerdem kam es zu einer deutlichen Erhöhung des Schlag- und Auswurfvolumens (58).

Abraham et al. untersuchten in ihrer Studie die hämodynamischen Effekte einer kontinuierlichen über 4 Stunden andauernden Nesiritide-Infusion (0,025 µg/kg/min und 0,05 µg/kg/min). Um zwischen diuretischem und vasodilatativem Effekt von Nesiritide zu unterscheiden wurde in dieser Studie das Volumen ersetzt, um die über den Urin ausgeschiedene Flüssigkeit auszugleichen. Es waren eine Reduktion des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes und eine

Steigerung des Cardiac Index um 28 % ohne Änderung der Herzfrequenz zu beobachten (70).

Mills et al. verabreichten über 24 Stunden Nesiritide in unterschiedlich hohen Dosierungen (0,015; 0,03; 0,06 oder 1,0 µg/kg/min) und verglichen diese mit Bolusgaben (0,50 oder 1,0 µg/kg KG) und Placebo-Gaben. Sie beobachteten eine dosisabhängige Reduktion des PCWP, MAP, pulmonalen Drucks und des SVR neben einer deutlichen Steigerung des Schlagvolumens und des CI ohne signifikanten Effekt auf die Herzfrequenz (60).

Vergleichbare hämodynamische Effekte erzielten Colucci et al. in ihrer Studie mit Bolusgabe und anschließender Infusion. Sie injizierten einmalig 0,3 oder 0,6 µg/kg KG intravenös gefolgt von 6 Stunden Infusion (0,015 oder 0,03 µg/kg/min) (61).

Allen Studien über die intravenöse Verabreichung von BNP bei herzinsuffizienten Patienten gemeinsam war eine signifikante Steigerung des Schlagvolumens und des CI mit geringfügig erniedrigtem mittleren arteriellen Druck (MAP) bei signifikanter dosisabhängiger Reduktion des PCWP und des SVR (17;59;61;70;74). BNP wirkt sowohl an Arterien als auch an Venen vasodilatatorisch, sichtbar daran, dass sowohl der PCWP als auch der periphere systemvaskuläre Widerstand nach BNP-Gabe sinken. Um eine signifikante Dilatation der Arterien zu erreichen, sind allerdings wesentlich höhere BNP-Konzentrationen als zur Dilatation der Venen notwendig. Die Dilatation ist dosisabhängig und funktioniert über die Aktivierung des cGMP gekoppelten NPR-A-Rezeptors auf den glatten Muskelzellen der Gefäße (18;58;60;61). Der systolische Blutdruck sinkt, während der diastolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck unverändert bleiben (36;40;75).

Da Nesiritide die Herzfrequenz nicht erhöht, keinen direkten positiv inotropen Effekt hat und vasodilatatorisch auf die epimyokardialen Gefäße wirken kann, steigert es den Sauerstoffbedarf des Myokards nicht (45). Durch Verringerung des koronaren Widerstandes wird die myokardiale Perfusion in den Ischämiegebieten verbessert. Pectanginöse Beschwerden bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung können so gemildert werden. Diese Effekte sind mit denen von Nitroglycerin vergleichbar. Im Gegensatz zu Nitroglycerinen entwickeln die Patienten auch bei längerandauernder Verabreichung keine Toleranzentwicklung gegenüber BNP. Anders als bei der Therapie mit Nitroglycerinen besteht beim

Einsatz von humanem rekombinantem BNP (Nesiritide) keine Gefahr der Toxizität. Nitroglycerine bergen, insbesondere bei Patienten mit renaler oder hepatischer Dysfunktion, die Gefahr der Bildung toxischer Thiocyanate oder Cyanide (2;38;49;57). Die 2002 von Young et al. veröffentlichte vergleichende Studie über den Einsatz von Nesiritide in Kombination mit der Standardtherapie der Herzinsuffizienz und Nitroglycerinen bzw. Placebo in Kombination mit der Standardtherapie zeigte deutlich, dass Nesiritide den Nitroglycerinen als Therapeutikum überlegen ist. Die Reduktion des PCWP war in der Nesiritide-Gruppe signifikant höher und setzte schneller ein als in den beiden anderen Gruppen. Die klinischen Symptome verbesserte Nesiritide ebenso wirkungsvoll wie Nitroglycerin ohne einen Gewöhnungseffekt zu verursachen. Bei den mit Nesiritide behandelten Patienten traten im Gegensatz zu den mit Nitroglycerin behandelten Patienten weniger Kopfschmerzen und keine abdominalen Schmerzen auf (76).

Die Verbesserung der Hämodynamik beruht bei der Nesiritidetherapie nicht auf einem Anstieg des intrazellulären cAMP und des Calciums wie bei den positiv inotropen Medikamenten (z.B. Dobutamin) und führt, da sie keinerlei Einfluss auf die Erregungsbildung am Herzen hat, auch nicht zur ventrikulären Tachykardie oder den gefürchteten ventrikulären Arrhythmien (48;64;77). Katecholamine haben eine Vielzahl von Nebenwirkungen, v.a. Rhythmusstörungen, eine verminderte Nierendurchblutung und die Entwicklung einer Tachyphylaxie, so dass immer höhere Dosierungen notwendig werden. Darüber hinaus besteht bei präoperativ eingeschränkter Ventrikelfunktion oft eine down-Regulation der β 1-Adrenorezeptoren und damit eine verminderte Katecholaminempfindlichkeit der Patienten.

Burger et al. verglichen in ihrer Studie die Arrhythmogenität von Dobutamin und Nesiritide bei 305 Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz. Sie beobachteten, dass schwere Rhythmusstörungen und die Häufigkeit eines Herzstillstandes bei den Patienten, die Dobutamin erhalten hatten signifikant häufiger waren, als bei den Patienten, die mit Nesiritide behandelt wurden (77). Verabreicht man humanes BNP intravenös so erhöht sich der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Dies führt zu einer erhöhten Natriumauscheidung bei steigendem Urinvolumen und abnehmendem Plasmavolumen, was wiederum zur Senkung der kardialen Füllungsdrucke führt. Effekte, die bei

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz stärker ausgeprägt sind als bei Gesunden (61). Wird BNP in höheren Dosen intravenös verabreicht, steigt neben der Natriuresis auch die Diuresis. Es kommt zur Flüssigkeitsverschiebung vom intravasalen in den extravasalen Raum durch eine gesteigerte Permeabilität der Gefäße (48;59). Die intravenöse Applikation von BNP senkt direkt die Aldosteronkonzentration im Plasma ohne Einfluss auf die Reninkonzentration auszuüben (57). Dies lässt einen direkt inhibitorischen Effekt auf die Nebenniere vermuten (17;61).

Im Gegensatz dazu führt die Verabreichung von Nitroglycerinen bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz zu einer Steigerung der Aldosteronkonzentration (78).

Darüber hinaus ist bei der Verabreichung von Nesiritide bereits 15 Minuten nach Beginn der Infusion, und damit wesentlich schneller als bei den Nitroglycerinen, eine Verbesserung der Symptome zu beobachten. Die Wirkung hält nach Beendigung der Infusion noch 2 bis 4 Stunden an. Aufgrund der Halbwertszeit von BNP (15–20 min) kann die Infusion beendet werden, ohne das Medikament langsam zu reduzieren (48;64). Dadurch, dass BNP durch Bindung an Rezeptoren an der Gefäßoberfläche inaktiviert oder durch die Endopeptidase neutralisiert wird, belastet der Abbau, im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten, weder Leber noch Niere (64).

Die Plasmakonzentration von Endothelin-1 nimmt unter intravenöser BNP-Applikation ab und die erhöhte BNP-Plasmakonzentration führt zu einer erhöhten ANP-Konzentration im Plasma (59)

Zusammenfassend führt die intravenöse Verabreichung von BNP zur Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens durch Senkung des MAP, SVR und PCWP und bewirkt so eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, die sich in einem Anstieg des Cardiac Index und des Herzzeitvolumens äußert (16). Die positiven klinischen und hämodynamischen Effekte von BNP und die Abwesenheit von Nebenwirkungen wie Toxizität, Arrhythmien oder Tachyphylaxie führen dazu, dass es im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten kaum limitierende Faktoren für den Einsatz von BNP gibt. Lediglich eine leichte, meist asymptomatisch verlaufende und durch Reduzierung der Dosis beherrschbare Hypotension, ist gelegentlich unter hochdosierter BNP-Gabe zu beobachten (60;61).

2.7.2 Die subcutane Anwendung von BNP

Chen et al. zeigte in seiner Studie an Hunden, dass die wiederholte subkutane Verabreichung von niedrig dosiertem BNP (5 µg/kg KG), bei experimentell erzeugter Herzinsuffizienz, über einen längeren Zeitraum zu einer deutlichen Verbesserung des HZV, zu einer Senkung des PCWP und des SVR ohne Aktivierung des RAAS führt (79). Diese momentan noch in der Erprobungsphase befindliche Applikationsart, stellt sich als hoffnungsvolle Option zur Therapie der chronische Herzinsuffizienz dar.

2.7.3 Hemmer der neutralen Endopeptidase

Neben der direkten Verabreichung von BNP besteht die Möglichkeit, die positiven Effekte von BNP durch Steigerung der biologischen Aktivität von endogenem BNP oder über die Hemmung des enzymatischen Abbauweges therapeutisch zu nutzen.

Wird die neutrale Endopeptidase gehemmt, so werden die körpereigenen NP langsamer abgebaut und ihre Wirkung verlängert und verstärkt sich (2;19). Hemmer der neutralen Endopeptidase (NEP-Hemmer, z.B. Candoxartril®) sind, im Gegensatz zu BNP selbst, das im Verdauungstrakt in biologisch unwirksame Fragmente gespalten wird, als orale Medikamente verfügbar und verbessern bei herzkranken Patienten, vor allem in Kombination mit ACE-Hemmern verabreicht, die körperliche Belastbarkeit (2;19). Sie senken bei Patienten mit systolischer linkventrikulären Dysfunktion den links- und rechtsatrialen Druck und führen zu einer gesteigerten Na^{2+} -Ausscheidung ohne das RAAS zu aktivieren (80). Die Inhibitoren der neutralen Endopeptidase haben allerdings vielerlei vasoaktive Substrate wie z.B. Angiotensin II, Endothelin, Bradykinin und sind daher nicht gezielt einsetzbar. Sie werden deshalb meist in Kombination mit ACE-Hemmern zur Vergrößerung des positiven Effektes der erhöhten Konzentration der NP angewendet.

2.7.4 Vasopeptidase Inhibitoren

Eine neue Klasse von Medikamenten, die sowohl die neutrale Endopeptidase als auch die ACE hemmen, sind die Vasopeptidase-Hemmer. Ersten Studien zufolge erwies sich Omapatrilat® als erstes oral verfügbares Medikament dieser Klasse als sicher, gut verträglich und wirksam, so dass ein Einsatz in der Therapie der Herzinsuffizienz nützlich erscheint (81;82).

2.8 Die Bedeutung der natriuretischen Peptide bei kardiochirurgischen Eingriffen

2.8.1 BNP-Plasmakonzentrationen bei kardiochirurgischen Eingriffen

Bisher gibt es nur wenige Studien, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen, über den Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die Plasma-Konzentration von BNP.

Atinou et al. beobachteten an 9 Kindern mit angeborenen Herzfehlern und stark erhöhten präoperativen BNP-Plasmakonzentrationen einen Abfall der Plasma BNP-Werte während der Operation an der Herz-Lungen-Maschine und einen kontinuierlichen Anstieg der Werte nach Wiedereröffnung der Aortenklammer. 12 Stunden postoperativ erreichten die BNP-Plasmakonzentrationen einen Maximalwert, der aber unter dem prä-operativ gemessenen Wert blieb. Sie interpretierten die postoperativ niedrigeren Werte als Zeichen der verbesserten kardialen Funktion nach Korrektur der angeborenen Herzfehler (8).

Morimoto et al. 1998 untersuchten 30 erwachsene Patienten während Bypass-Operationen unter Einsatz der HLM mit unterschiedlichen präoperativ diagnostizierten Herzerkrankungen (7 Aortenklappeninsuffizienz, 1 Aortenklappenstenose, 4 Mitralklappeninsuffizienz, 3 Mitralklappenstenose, 1 Trikuspidalklappeninsuffizienz, 7 ischämische Kardiopathie, 4 Vorhofseptumdefekt, 1 Ebstein-Anomalie, 2 Myxom im linken Vorhof). Sie beobachteten keine Veränderung der

BNP- Werte während der Operation bis 6 Stunden nach OP-Ende. Dann kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Plasma-BNP während des weiteren postoperativen Verlaufs mit einem Maximalwert 24 Stunden postoperativ. Bei einer erneuten Bestimmung 3 Wochen nach der Operation waren die Werte wieder auf die Höhe der präoperativ bereits gesteigerten Werte gesunken. Die vor der Operation bestimmten BNP-Konzentrationen waren signifikant negativ korreliert mit dem HZV. Der BNP-Peak 24 Stunden postoperativ war negativ korreliert mit dem Cardiac Index, dem Schlagvolumenindex, der Menge an verabreichtem Dopamin und der Aortenklemmzeit. Die Korrelation zwischen dem präoperativ gemessenen BNP-Wert und dem BNP-Peak 24 Stunden postoperativ war ebenfalls signifikant. Morimoto et al. schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Plasmakonzentration von BNP direkt nach Herzoperationen aufgrund einer postischämischen Herzinsuffizienz stark erhöht ist und eine Aussage über die Funktion des linken Ventrikels zulässt (83) .

Diese Beobachtungen stimmen größtenteils mit denen aus der eigenen Arbeitsgruppe (84) überein. Im Gegensatz zu Morimoto, der den 24 Stunden-Peak als Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz mit negativer Korrelation mit dem CI, dem Herzzeitvolumen und dem SVR wertete, fanden Bail et al. keinen Hinweis auf eine schwere postischämische Herzinsuffizienz. Sie erklärten den postoperativen BNP-Peak durch eine Störung der BNP-Clearance oder eine erniedrigte biologische Aktivität des BNP (84).

Mair et al. interpretierten die von ihnen beobachtete signifikant erhöhte BNP-Ausschüttung in der frühen Phase der Reperfusion, 5 Minuten nach Eröffnung der Aortenklemme, als Folge der globalen Ischämie des Herzens während des kardioplegischen Herzstillstandes (11). Mair et al. zeigten, dass Patienten, deren Myokard bereits vor der Operation kleine ischämische, infarzierte Bezirke hatte, im Vergleich zu Patienten ohne Myokardinfarkt in der Reperfusion deutlich höhere BNP-Werte hatten. Die myokardiale Ischämie und die Reperfusion sind ihrer Meinung nach der Stimulus für die gesteigerte BNP-Freisetzung. Zumindest teilweise ist diese erhöhte Freisetzung durch die Ischämie selbst verursacht. Noch ist allerdings der genaue Mechanismus, der zu einer gesteigerten BNP-Freisetzung nach Ischämie und Reperfusion führt, nicht vollständig geklärt. Mair et al. vermuten, dass es sich um einen aktiven Prozess lebender My-

ozyten handelt und nicht nur um ein passives Freiwerden nach Zerstörung der Myozyten (85).

2.8.2 Die intravenöse Gabe von natriuretischen Peptiden während kardio-chirurgischer Eingriffe

Hayashida et al. verabreichten im Jahr 2000 erstmals ANP intravenös während eines kardiochirurgischen Eingriffes unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Patienten mit einem Mitralvitium (n=9) erhielten perioperativ über 6 Stunden humanes ANP intravenös verabreicht. Dies führte zu einer Steigerung der Urin- und Natriumausscheidung und zum Anstieg des cGMP. Außerdem verminderte sich die Vor- und Nachlast des Herzens, der PCWP, SVR und RAP nahmen ab und der CI stieg signifikant an. Nebenwirkungen wie Hypotension, Arrhythmien oder allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet (86).

Über die therapeutische Wirkung von exogen verabreichtem BNP während kardiochirurgischer Eingriffe unter Einsatz der HLM liegen bisher keine Studien vor. Yasue et al. 1996 verabreichten in ihrer direkt vergleichenden Studie sowohl ANP als auch BNP in gleicher Dosierung (0,1 µg/kg/min) intravenös an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und an Gesunde der Kontrollgruppe. Sowohl ANP als auch BNP verbesserte, intravenös verabreicht, in der Gruppe der herzinsuffizienten Patienten die linksventrikuläre Funktion durch sinkenden PCWP, RAP und SVR bei Steigerung des Schlagvolumenindex. In der Gruppe der Gesunden führten die ANP/BNP-Infusionen zu einer Senkung des PCWP und SVR nicht aber zur Steigerung des Schlagvolumenindex. Zusammenfassend senkten beide natriuretischen Peptide bei herzinsuffizienten Patienten die Vor- und Nachlast des Herzens und steigerten das Schlagvolumen. Diese Studie zeigte, dass BNP aufgrund seines stärkeren natriuretischen Effektes und einer längeren Halbwertszeit dem ANP als Therapeutikum bei chronischer Herzinsuffizienz überlegen war (62). Da sich BNP dem ANP in der Behandlung der Herzinsuffizienz auch in anderen Studien überlegen gezeigt hat, interessiert jetzt ob sich diese positiven Erfahrungen aus der Therapie bei Herzinsuffizienz

auch perioperativ bei Operationen am Herzen unter Einsatz der HLM bestätigen (2;51;59;62). Nachdem bereits die intravenöse Verabreichung von ANP zu einer Verbesserung der Herzfunktion geführt hat, wäre zu erwarten, dass die intravenöse Verabreichung von BNP während kardiochirurgischer Eingriffe eine weitere Verbesserung bei ebenso geringen Nebenwirkungen bringt.

2.9 Perioperative Kreislaufsituation und BNP nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine

Die hämodynamisch instabilste Phase des kardiochirurgischen Eingriffes ist die Phase der Entwöhnung des Patienten von der HLM und die sich unmittelbar daran anschließende Zeit. Da das Herz in dieser Situation nach einer längeren Ischämiephase wieder die Perfusion des gesamten Organismus übernehmen muss, ist zu diesem Zeitpunkt häufig mit einer postischämischen Herzinsuffizienz zu rechnen. Das momentan etablierte Behandlungskonzept zur Stabilisierung dieser Phase und gegebenenfalls zur Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) stellt die Verabreichung von hämodynamisch wirksamen Medikamenten (Doputamin, Noradrenalin, Adrenalin, Phosphodiesterasehemmer, Nitrate) dar. Diese Substanzen haben allerdings Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, verminderte Nierendurchblutung und Tachyphylaxie. Ist die Ventrikelfunktion bereits präoperativ eingeschränkt, was bei den Patienten häufig der Fall ist, so besteht oft eine verminderte Katecholaminempfindlichkeit aufgrund einer down-Regulation der Betaadrenorezeptoren.

Phosphodiesterasehemmer haben eine Vielzahl von Nebenwirkungen. Sie wirken arrhythmogen, kumulieren bei Niereninsuffizienz und können zu Thrombopenien führen, außerdem bedürfen sie oft einer Gegenregulation durch α 1-Sympathomimetika (22;61;87).

Katecholamine wirken aufgrund ihrer Erhöhung des intrazellulären cAMP und dem Eingriff in die Ca^{2+} -Homöostase der Zellen ebenfalls häufig arrhythmogen (77).

Burger et al. verglichen in ihrer Studie die Häufigkeit des Auftretens von ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz nach Behandlung mit Dobutamin oder Nesiritide (88). In der mit Dobutamin behandelten Gruppe waren ventrikuläre Arrhythmien signifikant häufiger als in der Nesiritide-Gruppe. In der Dobutamin-Gruppe waren Myokardinfarkte häufiger und ischämische Kardiomyopathie wurde häufiger diagnostiziert. Bei Patienten, die mit Nesiritide behandelt wurden, schienen Bradykardie und eine symptomatische Hypotension häufiger vorzukommen, allerdings nicht in statistisch signifikanter Zahl.

In einer vergleichenden Studie zeigte sich, dass die hämodynamischen Effekte von BNP mit denen von Nitroglycerinen vergleichbar waren. Aber sowohl Reduktion des PCWP und SVR als auch Steigerung des Auswurfvolumen und des CI waren unter BNP-Infusion früher und deutlich höher zu beobachten als unter Nitroglycerintherapie (76).

3. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von intravenös verabreichtem BNP auf die Hämodynamik der frühpostoperativen Phase nach Anwendung der Herz-Lungen-Maschine. Über die therapeutische Wirkung von exogen zugeführtem BNP bei Operationen unter Einsatz der HLM liegen bisher keine Erkenntnisse vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, am Schwein (Deutsche Landrasse) zu klären, ob exogen zugeführtes BNP die kardiale Pumpfunktion in der kritischsten Phase der Herzoperation verbessern kann. Zum Vergleich wurden 2 Gruppen gebildet. Die Dosisgruppe erhielt bei der Entwöhnung von der HLM BNP intravenös verabreicht und die Kontrollgruppe erhielt kein BNP.

Von besonderem Interesse war, wie sich das Herzzeitvolumen (HZV) und der Cardiac Index (CI) verhalten und ob es zu einer messbaren Verbesserung dieser, für die kardiale Pumpfunktion aussagekräftigen, Parametern kommt.

Außerdem interessierte, ob zur Stabilisierung der kritischen Entwöhnungsphase von der Herz-Lungen-Maschine, weniger hämodynamisch wirksame Medikamente notwendig sind, und ob eventuell auf den Einsatz von Katecholaminen, dem bisher etablierten Behandlungskonzept, ganz verzichtet werden kann.

Um dies zu klären wurden über den ganzen Versuchszeitraum hämodynamische

(HZV, CI, SVR, MAP, LAP), klinische, laborchemische (CK, Laktat, Elektrolyte) und weitere Parameter (z.B. verabreichte Medikamente) bestimmt.

4. Material und Methoden

4.1 Rahmenbedingungen

Die Versuche wurden von der Tierschutzkommission der Universität Tübingen und dem Regierungspräsidium Tübingen genehmigt (C 10/02). In der Durchführung wurden die Bestimmungen des nationalen Institutes für Gesundheit „Guide for the care and use of laboratory animals“ (Nat. Institutes of Health Publication 85 to 23, revised 1985) eingehalten.

4.2 Versuchstiere

Für die vorliegende Studie wurden 20 junge Schweine (Deutsche Landrasse) ($27 \pm 0,86$ kg) beiderlei Geschlechts operiert. Schweine wurden als Versuchstiere gewählt, da ihr Herz dem des Menschen in Aufbau und Funktion sehr ähnlich ist. Eine Gruppe ($n = 10$; Dosisgruppe) erhielt bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine BNP intravenös verabreicht. Die andere Gruppe diente als Kontrollgruppe ($n = 10$; Kontrollgruppe) und erhielt kein BNP. Die Tiere wurden tierärztlich betreut und waren vor Versuchsbeginn nüchtern.

4.3 Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Für den Versuch wurde eine Herz-Lungen-Maschine der Firma Stöckert (München) und ein Membranoxygenator (D 905, Dideco, Mirandola, Modena, Italien) der Sorin Group verwendet. Zum Priming, d.h. der Befüllung, der HLM wurde Volumenersatz (Voluven® 6% HES 130/0,4, Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H) nach Bedarf und ca. 500 ml mit Citrat stabilisiertes Schweineblut verwendet. Zur Gewinnung der Blutkonserven für die Bestückung der HLM wurde ein größeres Schwein (durchschnittlich ca. 70 kg) nach intramuskulärer Prämedikation im Stall mit Ketamin 10-15 mg/kg (Ketavet®, Pharmacia, Piscataway,NJ), Diazepam 0,5 mg/kg (Diazepam-Lipuro® 5 mg/ml, B. Braun,Melsungen), Azaperon 4 mg/kg (Stresnil®, 40 mg/ml,Janssen-Cilag,Neuss) und Atropin 0,01mg/kg (Atropinsulfat®, B.Braun, Melsungen), in

den OP transportiert und dort nach Legen eines venösen Zuganges in eine Ohrvene unter Injektionsnarkose (Propofol initial 2 mg/kg, zur Erhaltung 0,104 mg/kg/min, Disoprivan® 1%, Astra Zeneca, GmbH, Wedel; Fentanyl initial 0,2 mg/kg, zur Erhaltung 0,0072 mg/kg/min, Fentanyl-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm; Flunitrazepam initial 0,8 mg/kg, zur Erhaltung 0,06 mg/kg/min Rohypnol®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen) entblutet. Zur Entblutung wurde das Tier thorakotomiert, das Herz freipräpariert und dann mittels großlumiger Kanüle das Blut direkt aus der Aorta ascendens entnommen. Zur Herstellung der Blutkonserven wurden Blutentnahme-Sets der Firma Maco Pharma (Frankreich) verwendet, die Citrat als Antikoagulans enthielten (Acid citric. Monohydrat 3,25g, Natriumcitras dihydrid. 2,63g, Mononatr. phosphas dihydrat 2,51g). Durchschnittlich wurden pro Schwein 5 bis 6 Blutkonserven von je 500 ml gewonnen, die dann bis zum Versuchstag kühl gelagert und nach Bedarf verbraucht wurden. Nach Beendigung der Blutentnahme wurden die Tiere nach Bolusgabe der Narkotika und durch intrakardiale Injektion von 60 mval Kaliumchlorid (KCl) euthanasiert.

Bei jedem Versuch wurde eine solche Blutkonserve zur Befüllung der HLM verwendet. Blutgruppeninkompatibilitäten sind bei Schweinen kaum zu erwarten.

4.4 Versuchsaufbau

Die Prämedikation mit Ketamin (10–15 mg/kg KG; Ketavet®, Pharmacia, Piscataway, NJ), Diazepam (0,5 mg/kg KG; Diazepam–Lipuro®, 5 mg/ml B. Braun, Melsungen), Azoperon (4 mg/kg KG; Stresnil® 40 mg/ml, Janssen-Cilag, Neuss) und Atropin (0,01 mg/kg KG; Atropinsulfat®, Braun, Melsungen) wurde den Tieren am Morgen des Versuchstages im Tierstall in die Nackenmuskulatur injiziert. Über zwei großlumige Verweilkanülen in Ohrvenen wurde die intravenöse Narkose mit Propofol (2 mg/kg KG, Disoprivan® 1 %, Astra Zeneca GmbH, Wedel), Fentanyl (0,2 mg/kg KG; Fentanyl-ratiopharm®; ratiopharm GmbH, 89079 Ulm) und Flunitrazepam (0,8 mg/kg KG; Rohypnol®, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach Whylen) eingeleitet. Diese Zugänge wurden während der Operation auch verwendet um den Tieren nach Bedarf Volumenersatz zu infundieren (Voluven® 6% HES 130/0,4, Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H.).

Vor der endotrachealen Intubation wurde zur Muskelrelaxation Pancuronium (0,3 mg/kg KG; Pancuronium Curamed®, CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) verabreicht. Die Beatmung der Schweine erfolgte druckkontrolliert mit einem Servo Ventilator 300 (Siemens).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Fentanyl (0,0072 mg/kg/min), Flunitrazepam (0,06 mg/kg/min), und Propofol (0,104 mg/kg/min) kontinuierlich intravenös über den zentralen Venenkatheter verabreicht.

Um Kreuzreaktionen mit dem fremden Schweineblut, das zum Priming der Herz-Lungen-Maschine verwendet wurde zu vermeiden, erhielten die Tiere 250 mg Methylprednisolon intravenös (Urbason soluble forte®, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main). Zusätzlich wurden die Tiere mit 2g Flucloxacillin (Staphylex® Infusion 2g, Smith Kline Beecham, München) antibiotisch abgedeckt. Zur Überwachung wurden an 3 Gliedmaßenenden Ableitungen für das 3-Pol-EKG angebracht.

Über die intranasal eingeführte Temperaturmesssonde erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Körpertemperatur. Die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte unblutig am Schwanz mittels Pulsoximeter der Firma Dräger.

Als erster vorbereitender Schritt wurden bei allen Schweinen die Arteria carotis zur Implantation eines Katheters zur arteriellen Blutentnahme während der Operation und die Vena jugularis externa zur Implantation eines zentralen Venenkatheters (venöses Katheter Set zur Katheterisierung nach der Seldinger Methode, pvb medizintechnik GmbH & co kg, Kirchseeon), um den zentralen Venendruckes (ZVD) zu messen, freipräpariert. Der zentrale Venenkatheter (ZVK) diente während der Operation auch der Verabreichung von Narkotika und Volumenersatz. Nach der medianen Sternotomie, Eröffnung des Perikards und Präparation der großen Gefäße, erfolgte zunächst die erste Messung des Herzzeitvolumen (HZV) mittels eines direkten Flussmesskopfes (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) über der Aorta ascendens.

Vor dem Anschluss an die HLM erhielten die Tiere 300 IE/kg KG Heparin (Liquemin® N 25000, Hoffmann -La Roche, Grenzach- Whylen) zur systemischen Antikoagulation.

Der Anschluss an die HLM erfolgte zunächst arteriell durch direkte Kanülierung der Aorta ascendens vor dem Abgang des Truncus brachiocephalicus (14 Fr. arterial perfusion cannula; Jostra, Hirrlingen) und dann venös über die Kanülierung des rechten Vorhofes mittels two-stage-Katheter (32-34 Fr.; Stöckert). Über das linke Herzohr wurde dann nach Anschluss an die HLM ein Katheter der Firma Maco Pharma (Frankreich) zur arteriellen Druckbestimmung (LAP = left atrial pressure) eingeführt.

Nach Abkühlung des Tieres auf 30°C Körpertemperatur, wurde die Aorta ascendens abgeklemmt und die eiskalte Kardioplegielösung I nach Buckberg (60 mval Kalium) über die Aortenwurzel 5 Minuten lang infundiert. Zusätzlich wurde lokal mit Eiswasser gekühlt. Nach Erreichen der isoelektrischen Nulllinie im EKG wurde das Herz für weitere 25 Minuten im kardioplegischen Herzstillstand belassen. Die gesamte Klemmdauer der Aorta ascendens bzw. die Ischämiedauer der Herzens betrug 30 Minuten. Einige Minuten vor Entfernung der Aortenklemme wurde langsam mit der Wiedererwärmung des Tieres auf die normale Körpertemperatur begonnen.

Die Reperfusionphase nach Wiedereröffnung der Aorta dauerte etwa 10 min (ca. 1/3 der Aortenklemmzeit).

Während der Reperfusion wurde durch elektrische Defibrillation der normale Herzrhythmus wieder hergestellt und dann langsam die Entwöhnung von der HLM vorbereitet. Nach dem Entwöhnen von der HLM wurde Heparin mit Protamin (Protamin@ICN 5000 IE/ml, ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt am Main) im Verhältnis 1:1 antagonisiert.

60 Minuten nach Entwöhnung von der HLM wurden die Schweine nach Bolusgabe der Narkotika (Fentanyl, Flunitrazepam, Propofol) und durch die zusätzliche intrakardiale Injektion von 60 mval Kaliumchlorid (KCl) euthanasiert.

4.5 BNP- Applikation

Bei der Dosierung und Dauer der intravenösen BNP-Applikation, orientierten wir uns an den Studien von Mills et al. 1999 und Colucci et al. 2000 (60;89) und entschieden uns für eine einmalige Bolusgabe als loading dose mit anschließender niedriger Dosierung als kontinuierlicher Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten nach Ende der HLM.

Porcines BNP-32 (BNP-32-trifluoroacetate salt; Bachem Distribution service GmbH, Weil am Rhein) wurde intravenös, zunächst als Bolus in der Dosierung 0,3 µg/kg KG unmittelbar nach Wiedereröffnung der Aorta und dann im weiteren Verlauf als kontinuierliche Infusion mit 0,015 µg/kg/min über 60 Minuten nach Entwöhnen von der HLM, über den liegenden zentralen Venenkatheter (ZVK) verabreicht.

4.6 Bestimmung metabolischer und biochemischer Parameter

In regelmäßigen Abständen (zeitgleich mit den Messzeitpunkten der hämodynamischen Parametern) wurden zur Überwachung arterielle Blutproben zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes (PO_2), des Kohlendioxidpartialdruckes (PCO_2), des pH-Wertes, des Laktatwertes und der Elektrolytkonzentrationen entnommen. Die Bestimmung dieser Parameter erfolgte sofort am Blutgasanalysegerät (ABL System 615 Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Die Ergebnisse wurden im Versuchsprotokoll zur späteren Auswertung dokumentiert. Als sensitive, spezifische Marker für eine myokardiale Schädigung sollten die Kreatinphosphokinase (CK) und die myokardspezifische Kreatinkinase (CK-MB) bestimmt werden. Die CK wurde durch das ADVIA chemistry systems der Firma Bayer (Bayer AG, Leverkusen) im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen zusammen mit humanen Serumproben analysiert. Es handelt sich hierbei um ein modifiziertes Verfahren nach Szasz, bei der die in vitro Aktivität von CK quantitativ erfasst wird. Die CK-MB sollte ebenfalls im Zentrallabor mit dem dort verfügbaren Test (Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen) bestimmt werden. Leider konnte der in diesem Test verwendete polyklonale Antikörper die katalytische Untereinheit der porcinen CK-M-Untereinheit nicht hemmen, so

dass eine Bestimmung der verbleibenden CK-B-Aktivität nicht möglich war, und der Test somit für porcines CK-MB unbrauchbar ist. Das war vor Versuchsbeginn nicht bekannt.

4.7 Bestimmung hämodynamischer Parameter

Das Herzzeitvolumen (HZV) als Maß für die geleistete Herzarbeit wurde direkt nach der Thorakotomie und dann bei jeder Blutentnahme mittels direktem Flussmesskopf (Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) an der Aorta ascendens gemessen.

Der zentrale Venendruck (ZVD), der arterielle Mitteldruck (MAP) und der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LAP, entspricht dem PCWP = pulmonary capillary wedge pressure) wurden kontinuierlich während des gesamten Versuchs über die oben beschriebenen Messkatheter gemessen und über den Überwachungsmonitor SC 8000 der Firma Siemens aufgezeichnet. Der Cardiac Index (CI) wurde aus dem HZV, bezogen auf die Körperoberfläche von Kindern, berechnet.

Der Systemische Widerstand (SVR) wurde aus dem MAP, ZVD und HZV nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SVR (dyn x sec x cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{MAP [mmHg]} - \text{ZVD [mmHg]}}{\text{HZV [l/min]}} \times 80$$

4.8 Messzeitpunkte

1. Messung: präoperativ nach Narkoseeinleitung
2. Messung: nach Thorakotomie vor Anschluss an die HLM
3. Messung: nach Wiedereröffnung der Aorta
4. Messung: nach 10 min Reperfusion
5. Messung: unmittelbar nach HLM -Ende
- 6.– 9. Messung: im Abstand von 15 min bis 60 min nach Entwöhnung von der HLM

4.9 Katecholamine und Volumenersatz

Benötigten die Tiere kreislaufwirksame Medikamente und/oder Volumenersatz, so wurden Zeitpunkt der Applikation und die Dosierungen im Versuchsprotokoll dokumentiert.

Generell wurde, um einen im Versuchsprotokoll geforderten mittleren arteriellen Druck von 60 mmHg und ein ausreichendes HZV aufrecht zu erhalten, Volumen verabreicht sobald der MAP unter 60 mmHg zu sinken begann. War es bei gleichzeitig hohen cardialen Füllungsdrücken (ZVD, LAP) und niedrigem HZV nicht möglich Volumen zu verabreichen, oder reichte Volumenersatz allein (bei niedrigem SVR) nicht aus, wurden positiv inotrop wirksame Katecholamine (Adrenalin) kombiniert mit vasokonstriktiv wirksamen Medikamenten (Noradrenalin) verabreicht.

4.10 Statistische Auswertung

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. K. Dietz) wurde vorab die notwendige Fallzahl der Tiere berechnet. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS 12.0 (LEADTOOLS®, LEAD technologies, The Apaches Software Foundation) eingesetzt. Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte (MW) \pm Standardfehler (SD) angegeben.

Bei den Gruppen wurden die Mittelwerte durch eine einfaktorielle Varianzanalyse miteinander verglichen. Hierbei kam zur Prüfung der Gleichheit der Mittelwerte zwischen den Gruppen der Welch-Anova-Test zum Einsatz. Die paarweisen Vergleiche zur Berechnung signifikanter Unterschiede wurden korrigiert nach Bonferroni. Beim Vergleich des Anfangs- und Endwertes (Test der gepaarten Stichproben) kam der T-Test für abhängige Stichproben (zweiseitige Testung) zum Einsatz.

Zum Vergleich der Häufigkeit der Katecholamingaben zwischen zwei Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Die statistische Auswertung wurde mit Unterstützung von Method Consult (Heidelberg, München, Freiburg) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Herzzeitvolumen (HZV) und Cardiac Index (CI)

Das Herzzeitvolumen (HZV) und der Cardiac Index (CI) waren vor Etablierung der HLM in den beiden Gruppen vergleichbar (HZV: Kontrollgruppe : $2,55 \pm 0,18$ vs. Dosisgruppe: $2,66 \pm 0,15$ l/min; CI: Kontrollgruppe: $2,75 \pm 0,16$ vs. Dosisgruppe: $3,21 \pm 0,18$ l/min/m²; p=NS). Unmittelbar nach Entwöhnung von der HLM konnten noch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich HZV und CI beobachtet werden.

Bereits 15 Minuten nach Ende der HLM, also 15 min nach BNP-Bolusgabe in der Dosisgruppe, war sowohl das HZV als auch der CI in der Dosisgruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe ($3,16 \pm 0,3$ vs. $2,36 \pm 0,3$ l/min; $2,53 \pm 0,25$ vs. $3,84 \pm 0,4$ l/min/m²). Nach 60 Minuten eigener Herzarbeit am Ende des Versuchs war das HZV der Tiere der Dosisgruppe signifikant höher ($p < 0,03$) als das der Tiere der Kontrollgruppe. Die Schweine der Dosisgruppe hatten im Durchschnitt 960 ml (ca. 41 %) mehr Herzzeitvolumen als die Kontrollschweine (Dosisgruppe: $3,28 \pm 0,49$ l / min, Kontrollgruppe: $2,32 \pm 1,2$ l / min). Die Daten sind in Tabelle 2 des Anhangs (S.82) einzeln dargestellt.

Die Differenz des HZV (Δ HZV) von Versuchsbeginn zu Versuchsende (Messpunkt 1- Messpunkt 9) war zwischen den beiden Gruppen ebenfalls signifikant verschieden ($p < 0,035$). Bei den Tieren der Dosisgruppe konnte nach 60 min eigener Herzarbeit im Mittel eine Steigerung des HZV um $0,62 \pm 0,20$ l/min (ca. 600 ml/min) gegenüber dem Versuchsbeginn beobachtet werden. Die Tiere der Kontrollgruppe hingegen zeigten am Versuchsende ein im Durchschnitt um ca. 9 % verringertes HZV ($- 0,224 \pm 0,30$ l / min weniger) gegenüber den zu Versuchsbeginn erhobenen Werten. Der CI war bei den Tieren der Dosisgruppe am Ende des Versuchs ca. 60 % höher als bei den Kontrolltieren ($p < 0,0027$). Innerhalb der Dosisgruppe war der CI im Vergleich Versuchsbeginn zu Versuchsende am Ende um circa 23 % verbessert (Δ CI $p < 0,019$). Alle Daten sind in Tabelle 3 (S. 83) des Anhangs aufgeführt.

Der CI der Tiere aus der Kontrollgruppe war am Ende des Versuchs im Mittel um ca. 10 % niedriger als vor Beginn des Versuches.

Abbildung 3: Mittleres Herzzeitvolumen [l/min]

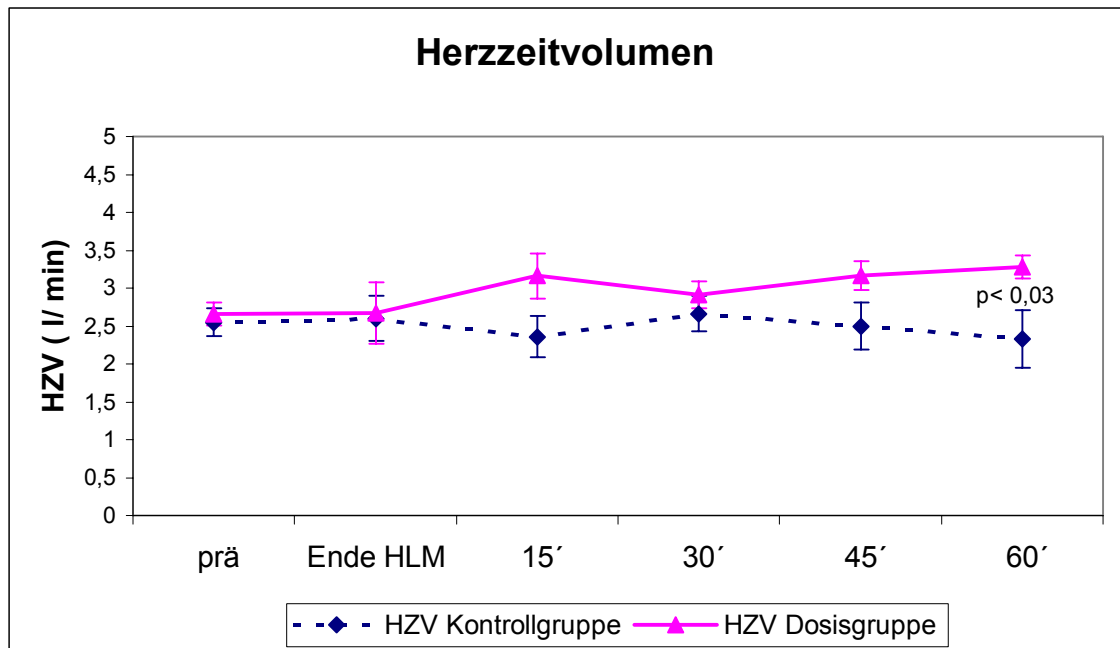
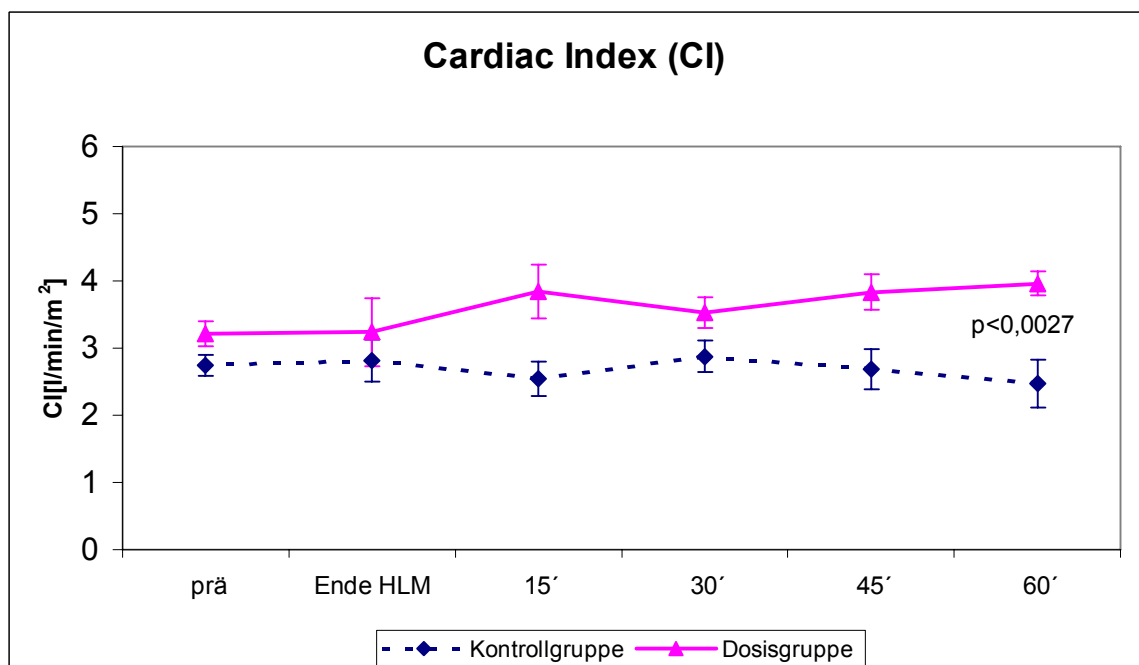


Abbildung 4: Mittlerer Cardiac Index [l/min/m²]



5.2 Katecholamine

Zu Beginn und während der HLM, bis zur Wiedereröffnung der Aortenklemme benötigten mehrere Schweine aus beiden Gruppen Katecholamine zur Aufrechterhaltung eines im Versuchsprotokoll geforderten arteriellen Mitteldruckes von mindestens 60 mmHg (Tabelle 1 und 18, S.81 und 98). Nach Wiedereröffnen der Aortenklemme benötigten 4 der Kontrolltiere Noradrenalin ($0,071 \pm 0,04$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Nach Ende der HLM erhielten 4 Tiere Noradrenalin ($0,91 \pm 0,05$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 1 Tier Adrenalin ($0,02$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Dopamin ($20,8$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und 1 weiteres Kontrolltier Dopamin ($7,14$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Von 15 Minuten nach Ende der HLM an bis zum Ende des Versuches mussten 4 der Kontrolltiere kontinuierlich mit Noradrenalin unterstützt werden, davon 1 Tier durchgehend zusätzlich mit Adrenalin, 1 Tier einmalig 30 Minuten nach Ende der HLM zusätzlich mit Adrenalin und 2 Tiere erhielten ab 30 Minuten nach HLM-Ende bis zum Schluss unterstützend Adrenalin. 2 weitere Tiere erhielten 15 Minuten nach Entwöhnung von der HLM Noradrenalin, eines davon zusätzlich Adrenalin von 30 Minuten nach Ende HLM bis zum Versuchsende. 2 Kontrolltiere benötigten durchgehend Unterstützung mit Dopamin.

Nach Ende der HLM benötigten 3 Tiere aus der Dosisgruppe Katecholamine in unterschiedlichen Dosierungen (Tabelle 18, S.98). Beim Messpunkt 6, 15 Minuten nach Ende der HLM, benötigte keines der Tiere der Dosisgruppe inotrope Unterstützung, nach 30 Minuten benötigten nur 2 Tiere Noradrenalin (im Mittel: $0,016 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und 45 min nach Ende der HLM bis zum Ende des Versuchs benötigte lediglich ein Tier Noradrenalin ($0,016$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Adrenalin ($0,02$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). (siehe Tabelle 9,10 und 18, S. 89,90 und 98)

Die Tiere der Dosisgruppe benötigten damit während der ganzen Zeit der eigenen Herzarbeit signifikant weniger Katecholamine als die Tiere der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Die Tiere der Dosisgruppe zeigten ein signifikant höheres HZV und einen signifikant höheren CI nahezu ohne kreislaufwirksame medikamentöse Unterstützung.

Die Tiere der Kontrollgruppe benötigten überwiegend inotrope Unterstützung und erreichten trotzdem keine Steigerung des HZV. Der Cardiac Index der Kon-

trollschweine war am Versuchsende etwas niedriger als bei Versuchsbeginn.
 (Δ HZV: $-0,22 \pm 0,96$ l/min, Δ CI: $-0,27 \pm 0,98$ l/min/m²)

Abbildung 5: mittlerer Noradrenalinbedarf [μ g/kg/min]

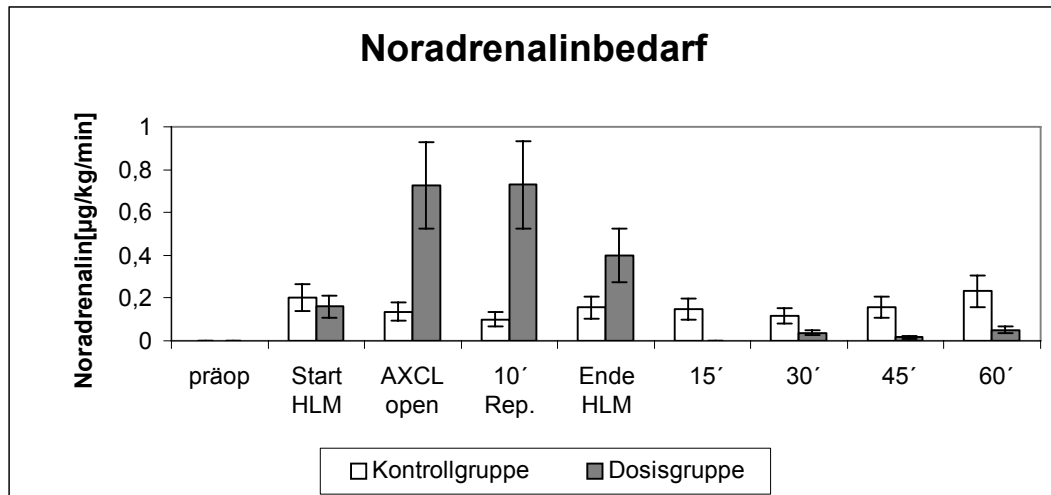


Abbildung 6: mittlerer Adrenalinbedarf [μ g/kg/min]

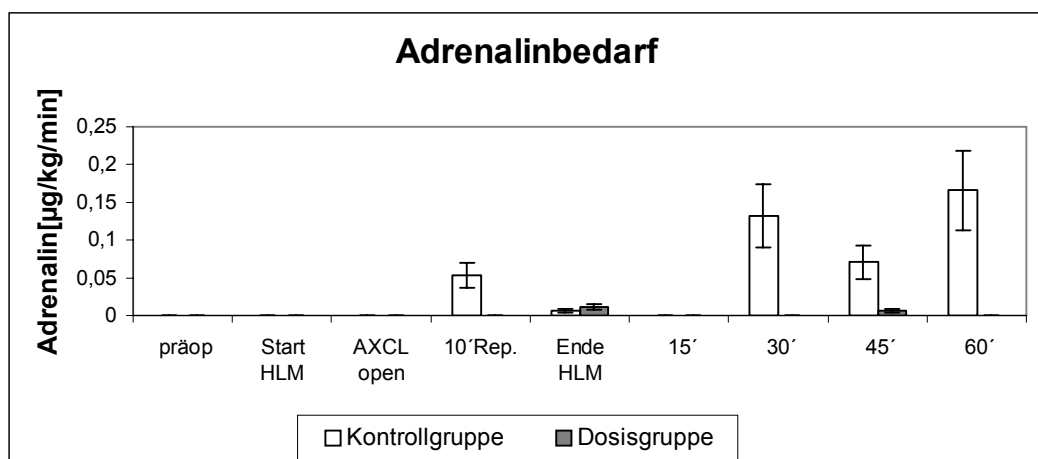
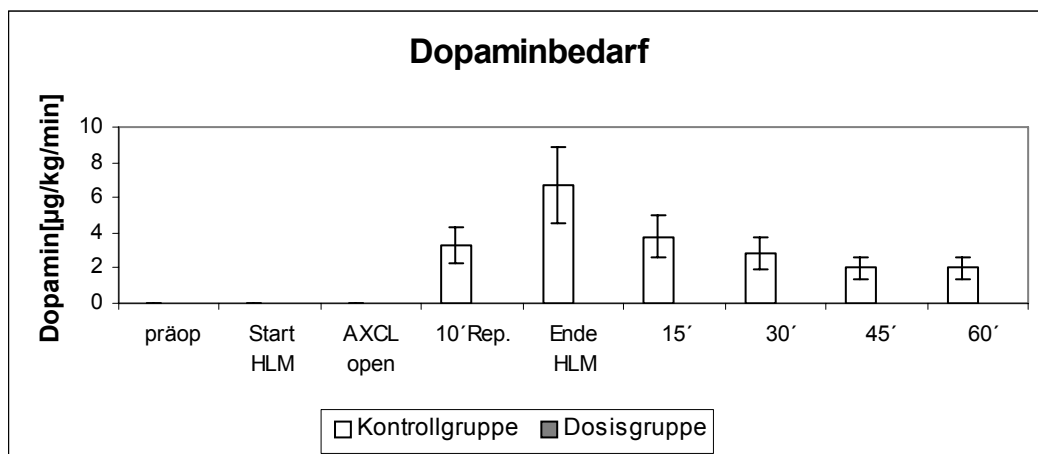


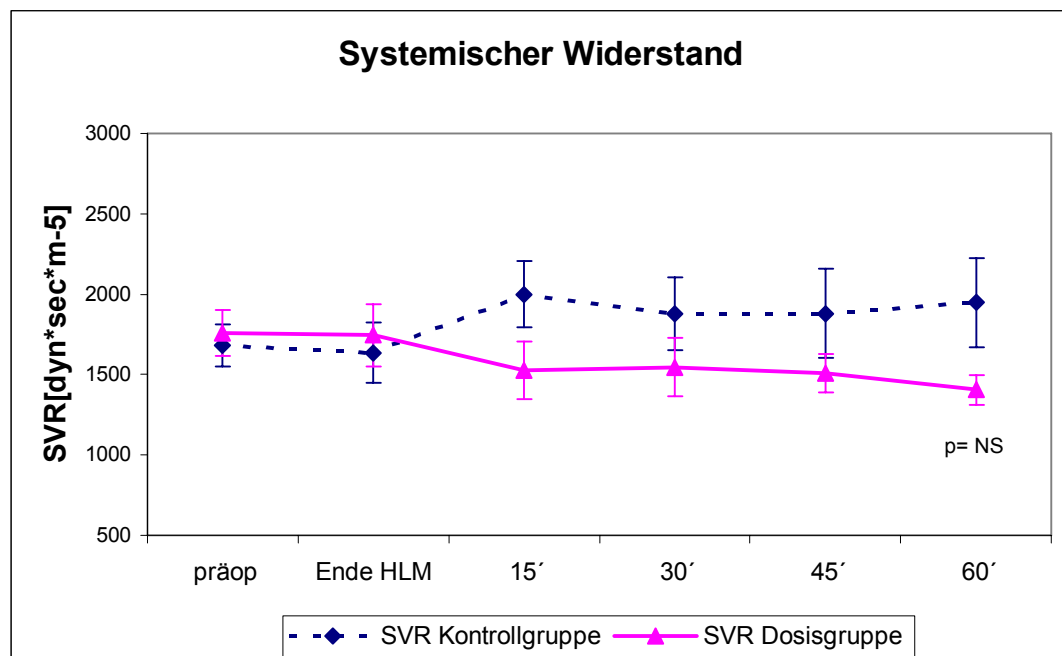
Abbildung 7: mittlerer Dopaminbedarf [μ g/kg/min]



5.3 SVR (systemic vascular resistance = Systemvaskulärer Widerstand)

Bei Versuchsbeginn bis zum Ende der HLM unterschied sich der Systemvaskuläre Widerstand (SVR) der beiden Gruppen nicht. Bereits 15 Minuten nach der Entwöhnung von der HLM, stiegen die Werte in der Kontrollgruppe auf den höchsten SVR während des Versuchs ($2000 \pm 206,3 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$), in der Dosisgruppe kam es zu einem Rückgang des SVR. 15 Minuten nach Entwöhnen von der HLM bis zum Ende des Versuchs zeigten die Kontrolltiere einen deutlich höheren SVR als die Tiere der Dosisgruppe. Bei Versuchsende war der SVR der Dosisgruppe deutlich, aber nicht statistisch signifikant niedriger als bei den Tieren der Kontrollgruppe (1405 ± 293 vs. $1950 \pm 876 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$) (siehe Tabelle 7, S.87)

Abbildung 8: mittlerer System-vaskulärer Widerstand [$\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$]

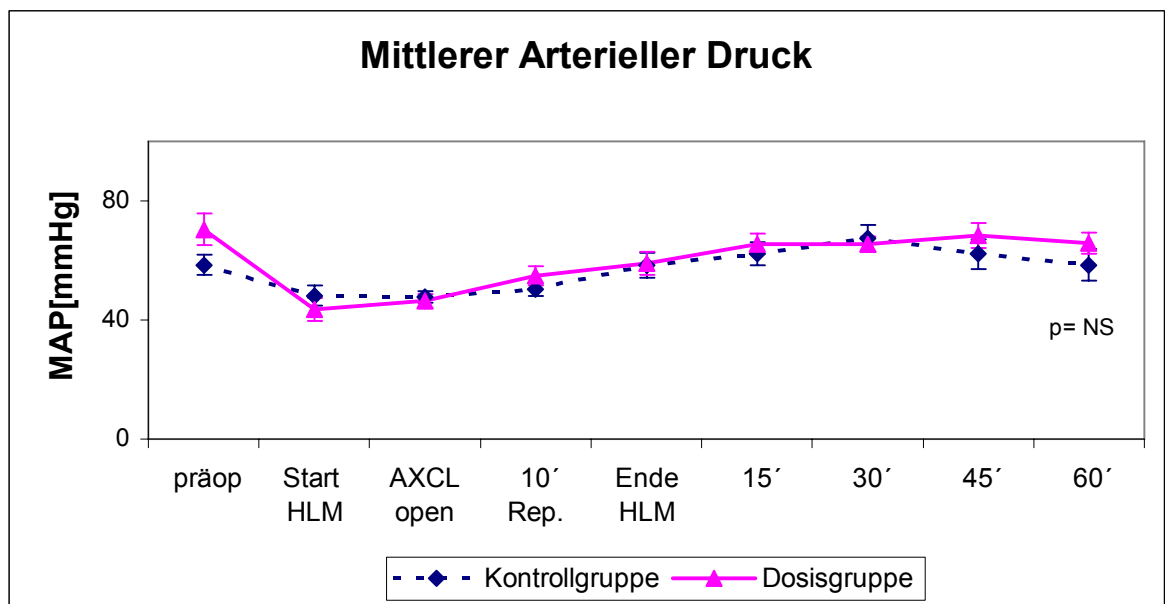


5.4 Mittlerer arterieller Druck (MAP)

Die beiden Gruppen zeigten während des gesamten Versuchs keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des mittleren arteriellen Druckes (MAP). Allerdings mussten bei 7 von 10 Schweinen der Kontrollgruppe nach der Entwöhnung von der HLM kreislaufwirksame Medikamente verabreicht werden, um einen, im Versuchsprotokoll geforderten, mittleren arteriellen Druck von ca. 60 mmHg aufrecht zu erhalten.

In der Dosisgruppe benötigten direkt bei Entwöhnung von der HLM 2 Schweine positiv inotrope Unterstützung (Adrenalin: 0,027 und 0,026 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), im weiteren Verlauf benötigte ein Tier durchgehend Adrenalin (0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und Noradrenalin (30': 0,11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 45': 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 60': 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und ein Tier einmalig Noradrenalin (30': 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zur Kreislaufunterstützung. Der MAP war in der Dosisgruppe am Ende des Versuchs gering höher als in der Kontrollgruppe (MAP: 65,90 \pm 11 vs 58,50 \pm 17 mmHg). Die Differenz war aber statistisch nicht signifikant. Die einzelnen Daten sind in Tabelle 1 des Anhangs (S.81) dargestellt.

Abbildung 9: Mittlerer Arterieller Druck [mmHg]



5.5 Weitere hämodynamische Parameter

5.5.1 Linksatraler Druck (LAP)

Der linksatriale Druck (LAP) war während des ganzen Versuchs in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Beide Gruppen zeigten zu Versuchsbeginn einen relativ niedrigen LAP, der bis zum Ende des Versuchs leicht anstieg, aber immer Normbereich war (Dosisgruppe: $9,9 \pm 2,1$ mmHg vs. Kontrollgruppe: $10,2 \pm 5,3$ mmHg). (Abbildung 17, Tabelle 6, S.79,86)

5.5.2 Zentraler Venendruck (ZVD)

Der zentrale Venendruck (entsprechend dem rechtsatrialen Druck = RAP) zeigte während des gesamten Versuchablaufes keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. (Abbildung 16, Tabelle 4, S. 79,84)

5.5.3 Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz war bei Versuchsbeginn in beiden Gruppen gleich (Kontrollgruppe: $88,5 \pm 3,1$; Dosisgruppe: $88,1 \pm 4,1$ b/min). Nach Wiederaufnahme der eigenen Herzarbeit, nach Entwöhnung von der HLM, fiel die Herzfrequenz in der Dosisgruppe und war bis zum Versuchsende konstant niedrig (60 min: $97,5 \pm 7,3$ b/min). Die Herzfrequenz der Kontrolltiere stieg 15 Minuten nach Ende der HLM an ($119,9 \pm 11,2$ b/min), sank dann nach 30 Minuten eigener Herzarbeit auf 98 ± 8 b/min, um dann bis zum Ende des Versuchs wieder kontinuierlich anzusteigen (60 Min.: $115,3 \pm 13,2$ b/min). Nach 60 Minuten eigener Herzarbeit zeigten die Tiere der Dosisgruppe eine gering niedrigere Herzfrequenz als die Tiere der Kontrollgruppe (Dosisgruppe: $97,5 \pm 23,2$; Kontrollgruppe: $115,3 \pm 41,7$ b/min) (Abbildung 18, Tabelle 5, S. 79,85). Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

5.6 Volumenbedarf

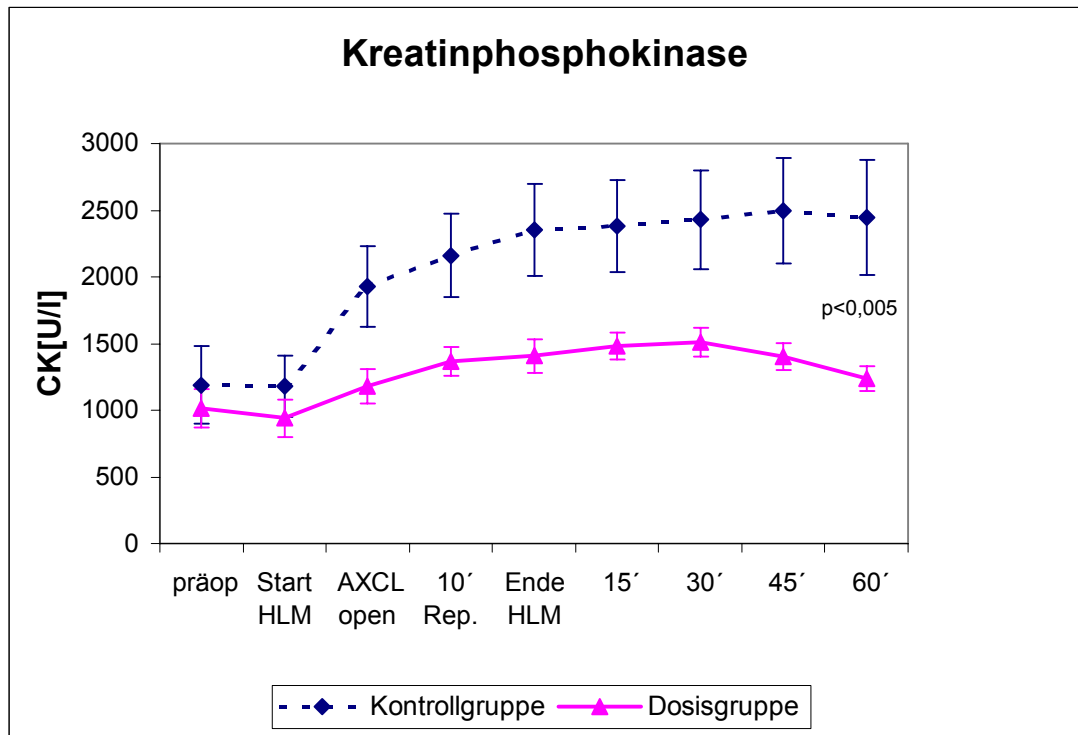
Insgesamt war der Volumenbedarf der Tiere der Dosisgruppe circa doppelt so hoch wie der der Kontrollschweine (Kontrollgruppe: $1130 \pm 190,8$ ml, Dosisgruppe: $2225 \pm 147,8$ ml). (siehe Tabelle 17, S. 97)

5.7 Labordiagnostische Parameter

5.7.1 Kreatinphosphokinase (CK)

Bis zum Anschluss an die HLM unterschieden sich die Serumkonzentrationen der Kreatinphosphokinase in den beiden Versuchsgruppen nicht wesentlich (Kontrollgruppe: $1190,6 \pm 229,7$; Dosisgruppe: $1014,8 \pm 143,7$ U/l). In der Dosisgruppe waren die CK Werte am Ende der Phase an der Herz-Lungen-Maschine bis 30 Minuten nach Ende der HLM relativ konstant und fielen dann kontinuierlich. In der Kontrollgruppe war die Phase zwischen Entwöhnung von der HLM bis 30 Minuten danach ebenfalls relativ konstant. Im Anschluss daran stiegen die Werte wieder leicht an. Von Wiedereröffnung der Aortenklammer bis zum Versuchsende zeigten die Tiere der Dosisgruppe insgesamt signifikant niedrigere CK-Werte als die Kontrollschweine (60': $p < 0,02$).

Alle Daten sind im Anhang (S.88) in der Tabelle 8 einzeln aufgeführt.

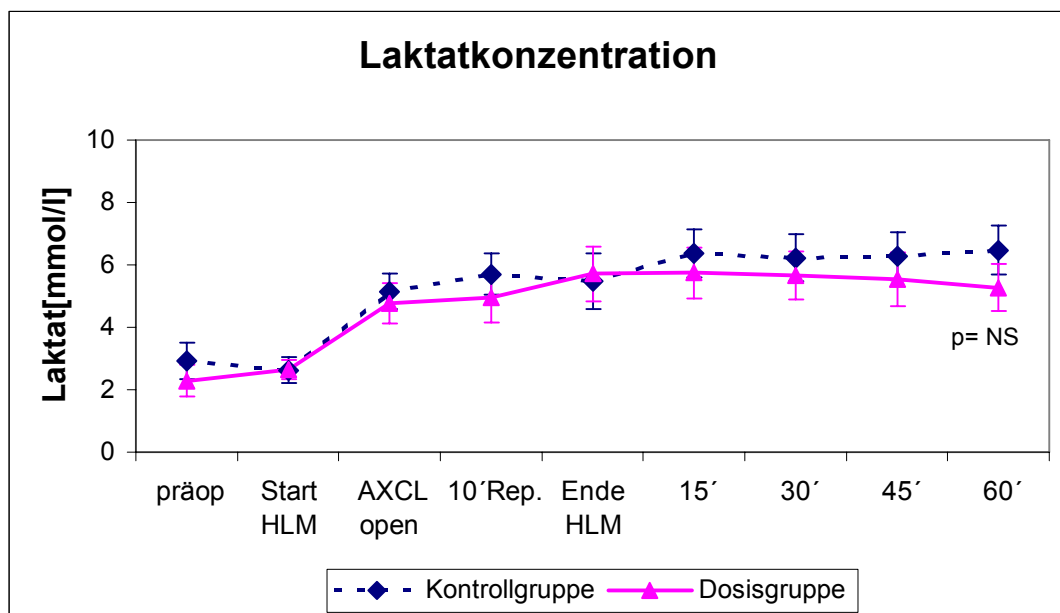
Abbildung 10: mittlere Kreatinphosphokinaseaktivität [U/l]

5.7.2 Laktat

Die Serumlaktatwerte der beiden Gruppen waren zu Versuchsbeginn vergleichbar (Kontrolle: $2,63 \pm 0,59$; Dosis: $2,66 \pm 0,51$ mmol/l). In beiden Gruppen kam es nach Eröffnung der Aortenklemme zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Laktat. Die Laktatkonzentrationen in der Dosisgruppe stiegen vom Moment der Eröffnung der Aortenklemme bis 15 Minuten nach dem Entwöhnen von der HLM kontinuierlich an (Dosisgruppe 15': $5,75 \pm 0,81$ mmol/l), um dann bis zum Ende des Versuchs kontinuierlich wieder leicht abzufallen (Dosisgruppe Versuchsende: $5,27 \pm 0,75$ mmol/l). Die Laktatkonzentrationen in der Kontrollgruppe erreichten ihren ersten Höhepunkt nach 10 Minuten Reperfusion (Kontrolle 10' Reperfusion: $5,7 \pm 0,7$ mmol/l). Nach einem leichten Abfall kam es 15 Minuten nach Ende der HLM zum zweiten Anstieg der Laktatkonzentrationen (Kontrolle 15': $6,37 \pm 0,8$ mmol/l). Bis zum Versuchsende blieben die Werte kon-

stant mit leicht steigender Tendenz (Kontrolle 60': $6,47 \pm 0,8$ mmol/l). Insgesamt zeigten die Kontrolltiere an der HLM etwas höhere Werte als die Dosischweine, nach Ende der HLM zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Tiere der Dosisgruppe zeigten 60 Minuten nach Entwöhnen von der HLM etwas niedrigere Serumwerte als die Tiere der Kontrollgruppe (Kontrollgruppe: $6,47 \pm 2,5$; Dosisgruppe: $5,27 \pm 2,4$ mmol/l). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Alle Daten sind im Anhang in der Tabelle 12 (S.92) aufgelistet.

Abbildung 11: mittlere Laktatkonzentration [mmol/l]



5.7.3. Kalium (K^+)

Die Kaliumkonzentration im Serum der beiden Gruppen war sowohl bei Versuchsbeginn als auch am Ende des Versuchs identisch. In beiden Gruppen kam es zu einem leichten Anstieg der Kaliumkonzentration bis zur Eröffnung der Aortenklemme (Kontrollgruppe: $4,71 \pm 0,15$, Dosisgruppe: $4,68 \pm 0,35$ mval/l) gefolgt von einem leichten Abfall bis zum Versuchsende (Versuchsbeginn; Kontrollgruppe: $3,44 \pm 0,16$, Dosisgruppe: $3,48 \pm 0,12$ mval/l; Versuchsende; Kontrollgruppe: $4,04 \pm 0,15$, Dosisgruppe: $4,12 \pm 0,21$ mval/l). (siehe Abbildung 12, Tabelle 13, S. 77,93)

5.7.4 Natrium(Na^+) und Chlorid(Cl^-)

Die Serumkonzentrationen von Natrium und Chlorid waren in beiden Gruppen gleich. Die Natriumkonzentration fiel nach Etablierung der HLM leicht (10 Minuten Reperfusion: Kontrollgruppe: $137,8 \pm 2,30$; Dosisgruppe: $134,1 \pm 3,61$ mmol/l) ab und stieg dann nach Entwöhnen von der HLM kontinuierlich wieder (Versuchsende; Kontrollgruppe: $142,2 \pm 0,90$; Dosisgruppe: $143,5 \pm 2,45$ mmol/l). Im Verlauf der Chloridkonzentrationen konnten keine nennenswerten Veränderungen registriert werden (Etablierung HLM; Kontrollgruppe: $96 \pm 1,01$, Dosisgruppe: $102,8 \pm 1,59$; Versuchsende; Kontrollgruppe: $101,5 \pm 1,48$, Dosisgruppe: $102 \pm 1,48$ mmol/l). (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15, Tabelle 14 und 15, S. 78,94,95)

5.7.5 Calcium (Ca^{2+})

Die Konzentrationen von Calcium waren während des gesamten Versuchsverlaufs in beiden Gruppen vergleichbar. Zu Versuchsbeginn waren die Konzentrationen relativ hoch (Kontrollgruppe: $1,19 \pm 0,11$; Dosisgruppe: $1,21 \pm 0,06$ mmol/l), fielen beim Anschluss an die HLM (Kontrollgruppe: $0,73 \pm 0,05$; Dosisgruppe: $0,72 \pm 0,06$ mmol/l), um dann kontinuierlich bis zum Schluss wieder anzusteigen (Kontrollgruppe: $1,27 \pm 0,03$; Dosisgruppe: $1,30 \pm 0,04$ mmol/l). (Siehe Abbildung 13, Tabelle 16, S.77,96)

6. Diskussion

6.1 Diskussion der Ergebnisse

In vielen Studien wurden die renalen und hämodynamischen Effekte von intravenös verabreichtem BNP (Nesiritide) bei herzinsuffizienten Patienten, nach Bolusgabe, nach kontinuierlicher Gabe und nach Bolusgabe mit anschließender kontinuierlichen Infusion) untersucht (44;58-61;70;72;77).

In all diesen Studien führte die Verabreichung von BNP zu einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter. Dosisabhängig sanken PCWP, MAP und SVR. Das Herzzeitvolumen, der Cardiac Index und die Urinausscheidung stiegen gleichzeitig signifikant an. Es konnte in diesen Untersuchungen immer eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und damit eine verbesserte linksventrikuläre Funktion beobachtet werden. In vergleichenden Studien mit bisher etablierten Behandlungsmethoden erwies sich die intravenöse Therapie mit BNP als schneller, effektiver und mit weniger Nebenwirkungen behaftet als die Therapie mit anderen Vasodilatoren wie z.B. Nitroglycerin (76). Im Vergleich zu Dobutamin verursachte Nesiritide keine Tachykardie und deutlich weniger ventrikuläre Arrhythmien (90).

Obwohl BNP viele positiven Eigenschaften gängiger Therapeutika in sich vereinigt, gibt es bisher noch keine Untersuchungen über den therapeutischen Einsatz von BNP während des kardiochirurgischen Eingriffes unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Ziel dieser Studie war es zu klären, wie sich intravenös verabreichtes BNP bei Schweinen unter Einsatz der HLM auf die Hämodynamik auswirkt. Von besonderem Interesse für uns war die Phase der Entwöhnung des Herzens von der HLM, da das Herz in dieser Phase besonders belastet ist und fast immer medikamentöse inotrope Unterstützung braucht.

Die Situation, in der sich das Herz während und nach Entwöhnen von der HLM befindet ist nur schwer mit den herkömmlichen Stadien der Herzinsuffizienz zu vergleichen. Nach einem induzierten ischämischen Herzstillstand,

dem Operationstrauma, einer Störung des Säure-Basenhaushaltes und des Elektrolythaushaltes und einer mehr oder weniger ausgeprägten Hämodilution, muss es wieder die Perfusion des Organismus übernehmen. Es befindet sich daher meist in einer besonderen Form einer akuten Herzinsuffizienz bei gleichzeitig verbesserter Myokarddurchblutung.

Hayashida et al. berichteten in ihrer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie zum ersten Mal über eine perioperative Applikation von ANP unter Einsatz der HLM (86). Sie verabreichten nach Anschluss an die HLM über 6 Stunden kontinuierlich ANP intravenös (0,05 µg/kg/min) bei 9 Patienten mit Mitralklappenvitium. Die Kontrollgruppe (n=9) erhielt kein ANP. Sie beobachteten eine signifikante Steigerung des cGMP, der Urin- und Natriumausscheidung, eine Verminderung der Vor- und Nachlast des Herzens, einen Abfall des PCWP, des RAP und des SVR. Der CI war signifikant höher, ohne dass Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen, Hypotension oder anaphylaktische Reaktionen auf das exogene ANP beobachtet werden konnten. Da bereits ANP einen positiven Effekt zeigte und BNP dem ANP nach den Erfahrungen von Brunner-La Rocca et al. als Therapeutikum bei akuter Herzinsuffizienz überlegen ist (91), erschien es uns sinnvoll, die Wirkung von intravenös verabreichtem BNP bei der Entwöhnung von der HLM, näher zu untersuchen.

6.1.1 Hämodynamik

Die vorliegende Studie zeigt erstmals die beeindruckende Veränderung der Hämodynamik nach intravenöser BNP-Applikation bei Operationen unter Einsatz der HLM. Die in unserer Studie beobachteten Verbesserungen der Hämodynamik sind identisch mit Studien über die Verabreichung von BNP bei herzinsuffizienten Patienten (48;58;60;61;70). Zu Beginn des Versuchs unterschieden sich Dosis- und Kontrollgruppe unserer Studie hinsichtlich der Hämodynamik nicht. Bereits 15 Minuten nach Entwöhnen von der HLM, und damit 15 Minuten nach BNP-Bolusgabe, zeigten die Tiere der Dosisgruppe ein signifikant höheres HZV als die Kontrolltiere. Bei Versuchende war das

HZV der Tiere der Dosisgruppe signifikant verbessert, sie hatten im Mittel ein 960 ml/min höheres HZV als zu Beginn des Versuchs. Nach den Beobachtungen von Hobbs et al. setzte die Wirkung von exogenem BNP nach ca. 15 Minuten ein. Auch in unserer Studie verbesserten sich die hämodynamischen Parameter ca. 15 Minuten nach Entwöhnung von der HLM, also 15 Minuten nach Bolus-Gabe von BNP. In der Untersuchung von Hobbs et al. hielt die Wirkung von BNP 2–4 Stunden an (58). Unser Versuch endete nach 60 Minuten, die Schweine erhielten während dieser Zeit BNP als kontinuierliche Infusion.

Der Cardiac Index als Maß für die Herzarbeit bezogen auf die Körperoberfläche war am Ende des Versuchs bei den Tieren der Dosisgruppe, ebenso wie das Herzzeitvolumen, gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe signifikant verbessert ($p < 0,003$). Der Cardiac Index in der Dosisgruppe war am Ende des Versuchs signifikant höher als zu Beginn (ΔCI : $p < 0,005$). Hobbs et al. fanden in ihrer 1996 veröffentlichten Studie (58) nach einer einmaligen intravenösen Applikation von BNP in unterschiedlichen Dosierungen ebenfalls eine Steigerung des HZV und des CI.

In der vorliegenden Studie benötigten 8 von 10 Tiere der Kontrollgruppe Katecholamine, teilweise auch mehrere Medikamente kombiniert, um nach Entwöhnung von der HLM den im Versuchsprotokoll geforderten arteriellen Mitteldruck von 60 mmHg aufrecht erhalten zu können. Nach Ende der HLM musste in der Dosisgruppe am Versuchende lediglich noch bei einem der 10 Tiere Noradrenalin, in einer 7-fach geringeren Dosierung als bei den Kontrolltieren, unterstützend verabreicht werden. Die mit BNP behandelten Tiere benötigten signifikant weniger Katecholamine und hatten eine deutlich verbesserte Hämodynamik.

Bisher ist der Einsatz von Katecholaminen zur Unterstützung der Herzfunktion bei der Entwöhnung von der HLM ein etabliertes Behandlungskonzept. In einer der Studien von Burger et al., die einen direkten Vergleich zwischen der Therapie mit Nesiritide oder Dobutamin beschreibt, wurde deutlich, dass Nesiritide wesentlich weniger ventrikuläre Arrhythmien und signifikant weniger Tachykardien verursachte als Dobutamin (88). Katecholamine haben eine Vielzahl von Nebenwirkungen, v.a. Rhythmusstörungen, eine verminderte Nierendurchblutung und den Gewöhnungseffekt an die Medikamente, der

eine Dosisanpassung erfordert. Darüber hinaus besteht bei präoperativ eingeschränkter Ventrikelfunktion oft eine Down-Regulation der β 1-Adrenorezeptoren und damit eine verminderte Katecholaminempfindlichkeit der Patienten. Hinweise auf einen Gewöhnungseffekt an das intravenös verabreichte BNP wurde in den bisher veröffentlichten Studien nicht beschrieben (88). In unserer Studie erreichten die Tiere der Dosisgruppe eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik nahezu ohne positiv inotrope Unterstützung und ohne Anzeichen der oben beschriebenen Nebenwirkungen. Zu Beginn des Versuchs war der SVR in beiden Gruppen gleich, bereits 15 Minuten nach Entwöhnen von der HLM bis zum Ende des Versuches war der SVR in der Dosisgruppe signifikant niedriger. Es kam unter der intravenösen Verabreichung von BNP in unserer Studie zu einer deutlichen Reduktion der Nachlast des Herzens. Die Steigerung des HZV durch Reduktion der Nachlast und Vorlast des Herzens wurde in allen bisher durchgeführten klinischen Studien nach Gabe von BNP an herzinsuffizienten Patienten beobachtet (48;58;60;61;70). Auch Hayashida et al. berichteten nach ANP-Infusion bei kardiochirurgischen Eingriffen von einer signifikanten Reduktion des SVR (86). Ursache für die Reduktion des SVR ist die vasodilatative Wirkung von BNP.

Der MAP war zu Beginn in den beiden Gruppen vergleichbar und am Ende im Durchschnitt in der Dosisgruppe sogar gering höher als in der Kontrollgruppe. Eine therapiebedürftige Hypotension durch Vasodilatation blieb in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Maisel AS und Brunner La Rocca et al. aus, bzw. konnte durch ausreichende Volumensubstitution kompensiert werden (44;48). In früheren Studien mit höheren BNP-Dosierungen kam es häufiger zu einer behandlungsbedürftigen Hypotension, die aber meist durch Reduktion der BNP-Dosis beherrschbar war (48;58;60;61). In der Kontrollgruppe benötigten 70 % der Schweine kreislaufwirksame Medikamente zur Aufrechterhaltung eines MAP von ca. 60 mmHg, in der Dosisgruppe lediglich 10 % (n = 1).

Der LAP (entspricht dem PCWP) war in unserem Versuch in beiden Gruppen konstant und zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In allen Studien über Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz wird nach Verabrei-

chung von Nesiritide von einer Reduktion des PCWP berichtet (44;58-61;70;72;77). Hayashida et al. beobachteten nach intravenöser ANP Applikation auch eine signifikante Reduktion des PCWP in der Gruppe, die ANP erhalten hatten (86). Hier ist allerdings zu bedenken, dass es sich in unserer Studie um primär herzgesunde Tiere handelte, die auch vor Operationsbeginn keinen erhöhten LAP (PCWP) zeigten.

In fast allen Studien wird über einen Abfall des RAP (=ZVD) nach Verabreichung von exogenem BNP berichtet (61;70). In unserer Studie war der ZVD (RAP) während des ganzen Versuchs zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Hayashida et al. fanden in ihrer Studie über die perioperative intravenöse Verabreichung von ANP ebenfalls einen signifikanten Anstieg des CI und eine Reduktion des SVR, ohne Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Hypotension oder Unverträglichkeitsreaktionen (86).

Den Tieren, die BNP erhalten hatten, konnte fast doppelt so viel Infusionsvolumen (Voluven® 6% HES 130/0,4, Fresenius Kabi, Bad Homburg v.d.H.) verabreicht werden, wie den Tieren der Kontrollgruppe. Dies ist wohl in erster Linie auf den vasodilatativen, aber auch auf den diuretischen Effekt von BNP zurückzuführen. Da wir keine vergleichende Bestimmung der Urinvolumina durchgeführt haben, können wir keine Aussage über das Ausmaß der Diurese machen.

Die Aufrechterhaltung des MAP von 60 mmHg war bei allen Tieren der Dosisgruppe über die Verabreichung von intravenösem Volumenersatz möglich. Die in vielen Studien als Nebenwirkung intravenöser Verabreichung von BNP beschriebene Hypotension (61;76) konnten wir in geringem Ausmaß indirekt auch beobachten, sie war aber immer durch eine Steigerung der Infusion des Volumenersatzes zu beherrschen. Neuere Studien zeigten eine Dosisreduktion von Diuretika nach BNP-Gabe (68).

6.1.2 Labordiagnostik

In der Studie von Arakawa et al. zeigten die Patienten 21 Stunden nach akutem Myokardinfarkt deutlich erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen, die mit

erhöhter CK-Aktivität einhergingen. Beide Parameter waren vom Ausmaß des Infarktes abhängig (92). Waku et al. konnten in ihrer Studie eine signifikante Korrelation zwischen der BNP Konzentration, dem systolischen Blutdruck und der CK-Aktivität beobachten (93). Eine Schädigung des Myokards zeigt sich also sowohl in einer erhöhten BNP Konzentration des Blutes als auch in einer erhöhten Aktivität der Kreatinphosphokinase.

Die Aktivität der Kreatinphosphokinase (CK), messbar im Serum, als Ausdruck der ischämischen, myokardialen Schädigung war bei den Schweinen der Dosisgruppe in unserer Studie nach 60 Minuten eigener Herzarbeit signifikant niedriger als bei den Kontrollschweinen. Wir interpretieren diesen Unterschied in der CK- Aktivität dahingehend, dass die Applikation von BNP im Anschluss an die Ischämie während der HLM zu einer deutlichen Reduktion der myokardialen Schäden in der Reperfusion führt. Die Verbesserung der kardialen Funktion durch eine Reduktion der myokardialen Ischämie und damit der myokardialen Schädigung nach intravenöser BNP-Applikation konnten wir anhand der Bestimmung der CK nachweisen.

Die Verbesserung der myokardialen Funktion ist in erster Linie durch die direkt vasorelaxierende Wirkung des BNP an den Koronararterien in der postischämischen Phase verursacht, die eine gesteigerte Koronardurchblutung ermöglicht (7;11;12;17;49). Die Vasodilatation der Koronararterien erleichtert so die Reperfusion und schützt das Myokard vor den durch die Ischämie verursachten Zellschäden.

In der vorliegenden Studie stiegen die Laktatkonzentrationen, auch ein Indikator der durch die Ischämie verursachten myokardialen Schädigung, in beiden Gruppen während der Aortenklammzeit bis zur Wiedereröffnung der Aorta an. Nach BNP-Applikation in der Dosisgruppe fiel die Laktatkonzentration in dieser Gruppe leicht, in der Kontrollgruppe stiegen die Laktatkonzentrationen nach Entwöhnen von der HLM bis zum Ende des Versuchs etwas an. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, zeigt aber, dass das Ausmaß der durch Ischämie verursachten myokardialen Schädigung nach BNP-Applikation geringer ist. Mair et al. berichteten von einer deutlich gesteigerten Laktatproduktion während der Reperfusionsphase und einer signifikanten Korrelation zwischen Plasma-BNP-Werten und dem Lakta-

tanstieg unmittelbar nach Wiedereröffnung der Aortenklemme (11). Sie werteten den Anstieg der Laktatkonzentration als Indikator für die myokardiale Ischämie während der Aortenklemmzeit.

Die Kaliumkonzentration war in beiden Gruppen anfangs gleich, und ist während des Versuchs leicht angestiegen. Auch bei den Dosisgruppen, die mehr Volumen benötigten und eine gesteigerte Diurese zeigten, kam es nicht zum Kaliumverlust. Das bestätigt Beobachtungen aus früheren Untersuchungen, in denen Diurese ohne Kaliumverlust als Eigenschaft des BNP beschrieben wurde (48).

Natrium- und Chloridkonzentrationen veränderten sich im Laufe des Versuchs nicht. Das bestätigt die Beobachtung von Jensen et al., dass die Osmolarität des Plasmas durch BNP-Gabe unverändert bleibt (94).

6.2 Schlussfolgerung

Die intravenöse Verabreichung von BNP bei Schweinen während der Entwöhnung von der HLM verbessert das Herzzeitvolumen und den Cardiac Index signifikant. Die Tiere der Dosisgruppe benötigen, im Gegensatz zu den Tieren der Kontrollgruppe, signifikant weniger Unterstützung durch Katecholamine, um einen konstanten MAP zu halten. Nebenwirkungen wie ventrikuläre Arrhythmien, Hypotension, Tachykardie oder anaphylaktische Reaktionen auf das exogene BNP konnten nicht beobachtet werden.

Bestätigen sich unsere Ergebnisse in weiterführenden klinischen Studien auch an herzkranken Patienten, so könnte der intravenöse Einsatz von BNP bei der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine die bisher etablierte Methode der positiv inotropen Unterstützung durch Katecholamine ersetzen oder zumindest ergänzen. Als Vorteil gegenüber der bisher etablierten Methode betrachten wir insbesondere, dass der Einsatz von BNP in unserem Versuch keinerlei Nebenwirkungen, wie sie die Katecholamine oder die Phosphodiesterasehemmer haben, zeigte.

7. Zusammenfassung

Die Merkmale einer idealen positiv inotropen Substanz für Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Myokarddurchblutung und Myokardleistung, sind, nach der Beschreibung von Munday et al. 1998 (94), eine erhöhte Kontraktilität ohne Arrhythmie, Tachykardie, Hypertonie und erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Der kardiochirurgische Eingriff unter Einsatz der HLM und insbesondere die Phase der Entwöhnung von der HLM stellt eine hämodynamisch sehr instabile Phase dar, weil das Herz sich für einen längeren Zeitraum in einer Ischämie befand und jetzt wieder die Perfusion des Gesamtorganismus übernehmen muss. In dieser Phase ist oft mit einer Herzinsuffizienz zu rechnen, die einer Behandlung mit positiv inotropen Medikamenten bedarf.

BNP hat durch seine natriuretische, diuretische und vasodilatative Wirkung großen Einfluss auf die kardiopulmonale Homöostase.

In der von uns durchgeführten Studie wurde an Schweinen der Einfluss von intravenös verabreichtem BNP auf die hämodynamischen Parameter beim Abgang von der Herz-Lungen-Maschine untersucht.

Methode

Es wurden 2 Gruppen mit je 10 deutschen Landschweinen gebildet. Die Schweine wurden in Vollnarkose sternotomiert und mittels Kanülierung des Herzens an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Nach 30 Minuten im kardioplegischem Herzstillstand wurde die Aorta wiedereröffnet und nach entsprechender Reperfusionzeit die Entwöhnung von der HLM eingeleitet. Die Tiere der Dosisgruppe (n=10) erhielten bei Wiedereröffnung der Aortenklemme einen BNP-Bolus von 0,3 µg/kg KG intravenös und anschließend eine kontinuierliche BNP-Infusion (0,015 µg/kg/min) bis zum Ende des Versuchs, 60 Minuten nach Entwöhnen von der HLM.

Die Tiere der Kontrollgruppe (n=10) erhielten kein BNP. In regelmäßigen Abständen wurden hämodynamische Parameter bestimmt und Blutproben entnommen, um biochemische Parameter zu überprüfen.

Ergebnisse

Die Schweine der Dosisgruppe zeigten am Versuchsende ein signifikant höheres HZV als die der Kontrollgruppe ($p < 0,03$). Der CI der BNP-Schweine war hochsignifikant höher als der der Kontrollschweine ($p < 0,0027$). Das HZV der Tiere innerhalb der Dosisgruppe war zu Beginn des Versuchs signifikant niedriger als ihr Herz-Zeit-Volumen am Versuchsende (Δ HZV Dosisgruppe: $p < 0,035$). Ebenfalls hochsignifikant verschieden war der CI am Anfang und am Ende des Versuchs (Δ CI $p < 0,019$).

Zu Beginn der Studie bis zur Wiedereröffnung der Aorta benötigten mehrere Tiere aus beiden Gruppen kreislaufwirksame Unterstützung zur Aufrechterhaltung des MAP von 60 mmHg bzw. zur Gewährleistung eines adäquaten Perfusionsdruckes an der HLM. Bei der Entwöhnung von der HLM benötigten 60 % der Kontrollschweine Katecholamine, aber nur 30 % der Dosisgruppe. Nach 60 Minuten eigener Herzarbeit mussten 70 % der Tiere aus der Kontrollgruppe mit kreislaufwirksamen Medikamenten unterstützt werden. Aus der Gruppe, die BNP erhalten hatte, benötigte nur 1 Tier (10%) Noradrenalin ($0,016 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Die Dosisgruppe benötigten während der gesamten Versuchsdauer weniger Katecholamine.

Schlussfolgerung

Wird den Tieren beim Entwöhnen von der HLM exogenes BNP intravenös verabreicht, so führt dies zu einer signifikanten Erhöhung des HZV, des CI und zu einem deutlich geringeren Bedarf an anderen kreislaufwirksamen Medikamenten.

Bei den Tieren, die BNP erhielten, konnten weder Arrhythmien, Tachykardien noch eine Hypotonie beobachtet werden. Mit BNP steht also eine ideale Substanz zur Unterstützung der Herzfunktion nach einer Phase der Ischämie zur Verfügung. Wie intravenös verabreichtes BNP im Einsatz bei kardiochirurgischen Eingriffen an herzkranken Patienten wirkt, muss in weiterführenden Studien geklärt werden.

8. Summary

Influence of exogenous BNP on cardiac function following operations using the extracorporeal circulation: animal model

Weaning the patient from ECC and the period immediately thereafter is usually the most instable phase during cardiac surgery. The heart is in a particularly vulnerable situation, since it must resume perfusion of the entire organism following a period of ischemia. The administration of intravenous pharmacological support with various combinations of inotropes, vasoconstrictors and vasodilators (dopamine, dobutamine, norepinephrine, epinephrine, phosphodiesterase inhibitors, nitrates) are part of a well-established treatment concept for stabilizing and, when necessary, increasing cardiac output.

Plasma BNP is regarded as a non-invasive, highly sensitive and highly specific marker for left ventricular dysfunction (LVD) and is proportionally increased to the severity of the functional impairment

To date there is no information concerning the therapeutic effect of BNP during cardiosurgical procedures.

The goal of this study was to clarify whether the exogenous administration of BNP leads to improvement in hemodynamics during and after cardio surgical procedures using ECC.

Methods

20 swine were operated on using the extracorporeal circulation. They were divided into 2 groups: one group received BNP and the other a placebo. After aortic cross clamping and blood cardioplegic arrest a 30-minute ischemic episode was simulated. Following declamping porcine BNP was administered to the BNP group by an IV bolus at 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW followed by an infusion at a rate of 0.015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 60 minutes after extracorporeal circulation. The animals in the control group did not receive BNP. Hemodynamic and clinical chemistry parameters were documented, as well as the amount of intravenous catechola-

mines needed preoperatively and in intervals of 15 minutes, until 60 minutes after ending extracorporeal circulation.

Results

All of the animals in the BNP group had a significantly better cardiac output (3.3 ± 0.5 vs. 2.3 ± 1.2 l/min; $p < 0.03$) and a higher cardiac index (4.0 ± 0.5 vs. 2.5 ± 1.1 l/min/m²; $p < 0.0027$) 60 minutes after ending extracorporeal circulation than did the animals in the control group. The cardiac index was 60% higher in the BNP group than in the control group. Seven out of 10 animals from the control group needed catecholamines 60 minutes after ending extracorporeal circulation, whereas only one animal from the BNP group did ($p < 0.001$). Creatine phosphokinase was significantly lower in the BNP group ($p < 0.02$). The animals in the BNP group had a slightly higher mean arterial pressure without catecholamines (66 ± 11 vs. 59 ± 17 mmHg).

Conclusion

BNP is highly effective in treating post-ischemic heart failure following extracorporeal circulation. Hemodynamics are greatly improved without the need for pharmacological support. The administration of BNP could possibly lead to a reduction in the standard drugs given during surgery with extracorporeal circulation, or even replace them altogether.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998 July; 339(5):321-8.
- (2) Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998 May; 135(5 Pt 1):914-23.
- (3) Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004 Feb.; 350(7):655-63.
- (4) Saito N, Nakao K, Itoh H et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158(2):360-8.
- (5) Edwards, B. S., Zimmermann, R. S., Schwab, T. R., Heublein, D. M., and Burnett-JC, Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ.Res.* 62[2], 191-195. 1988.
Ref Type: Journal (Full)
- (6) Suga S, Nakao K, Hosoda K et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and c-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130(1):229-39.
- (7) Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82-91.
- (8) Ationu A, Singer DR, Smith A et al. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc Res* 1993 Aug.; 27(8):1538-41.
- (9) Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and

specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998 Mar.; 21(3):170-9.

- (10) Haug C, Metzle A, Kochs M et al. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993 July; 16(7):553-7.
- (11) Mair P, Mair J, Bleier J et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997 May; 261(1):57-68.
- (12) Riegger GA, Muders F, Luchner A. Neurohumoral regulation in heart failure. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 6:205-10.
- (13) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999 Feb.; 81(2):114-20.
- (14) Darbar D, Davidson NC, Gillespie N et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Aug.; 78(3):284-7.
- (15) Motwani J., McAlpine, H., Kennedy, N. S., and Struthers, A. D. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341, 1109-1113. 1-5-1993.
Ref Type: Journal (Full)
- (16) Yoshibayashi M, Saito S, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;(135):265-8.
- (17) Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991 Oct.; 84(4):1581-8.

- (18) Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG et al. The effects of pathophysiological increments in brain natriuretic peptide in left ventricular systolic dysfunction. *Hypertension* 1997 Sept.; 30(3 Pt 1):398-404.
- (19) Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG et al. Brain natriuretic peptide and neutral endopeptidase inhibition in left ventricular impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Feb.; 84(2):723-9.
- (20) Chen HH, Redfield MM, Nordstrom LJ et al. Subcutaneous administration of the cardiac hormone BNP in symptomatic human heart failure. *J Card Fail* 2004 Apr.; 10(2):115-9.
- (21) Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;(131):572-85.
- (22) Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM, Doyle JT. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990 Aug.; 66(4):431-4.
- (23) de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981 Jan.; 28(1):89-94.
- (24) McFarlane SI, Winer N, Sowers JR. Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection. *Arch Intern Med* 2003 Dec.; 163(22):2696-704.
- (25) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332(3):78-81.
- (26) Mukoyama, M., Nakao, K., Hosoda, K., Shin-ichi, S., Saito, N., Ogawa, Y., Shirakami, G., Jougasaki, M., Obata, K., Yasue, H., Kambayashi, Y., Inouye, K., and Imura, H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 87, 1402-1412. 1991.
- Ref Type: Journal (Full)

- (27) Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. N-terminally extended form of C-type natriuretic peptide (CNP-53) identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 July; 170(2):973-9.
- (28) Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Apr.; 168(2):863-70.
- (29) Schweitz H, Vigne P, Moinier D et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992 July; 267(20):13928-32.
- (30) Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995 Sept.; 92(6):1558-64.
- (31) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993 Feb.; 87(2):464-9.
- (32) Ogawa T, Vatta M, Bruneau BG, de BA. Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999 June; 45(6):H1977-H1986.
- (33) Cowie M.R., Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44(4):293-321.
- (34) Geny B, Hardy H, Lonsdorfer J et al. Enhanced natriuretic response to neutral endopeptidase inhibition in heart-transplant recipients. *Hypertension* 1999 Apr.; 33(4):969-74.
- (35) Lazzeri C, Franchi F, Porciani C et al. Systemic hemodynamics and renal function during brain natriuretic peptide infusion in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995 Aug.; 8(8):799-807.

- (36) Hunt PJ, Espiner EA, Richards AM et al. Interactions of atrial and brain natriuretic peptides at pathophysiological levels in normal men. *Am J Physiol* 1995 Dec.; 269(6 Pt 2):R1397-R1403.
- (37) Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M et al. Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998 Feb.; 31(2):399-403.
- (38) Zellner C, Protter AA, Ko E et al. Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999 Mar.; 45(3):H1049-H1057.
- (39) Ationu A, Burch M, Elliott M, Carter N. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis--studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Auton Res* 1993 Aug.; 3(4):275-80.
- (40) Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jan.; 76(1):91-6.
- (41) Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993 Aug.; 265(2 Pt 2):F159-F173.
- (42) Chinkers M, Garbers DL, Chang MS et al. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989 Mar.; 338(6210):78-83.
- (43) Burnett J-CJ, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984 Nov.; 247(5 Pt 2):F863-F866.
- (44) Brunner-La-Rocca HP, Kaye DM, Woods RL et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001 Apr.; 37(5):1221-7.

- (45) Gordon C, Rempher KJ. Brain (B-type) natriuretic peptide: implications for heart failure management. *AACN Clin Issues* 2003 Nov.; 14(4):532-42.
- (46) Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996 July; 132(1 Pt 1):101-7.
- (47) Yamamoto K, Burnett-JC J, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997 Nov.; 273(5 Pt 2):H2406-H2414.
- (48) Maisel AS. Nesiritide: a new therapy for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Toxicol* 2003; 3(1):37-42.
- (49) Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T et al. Vasorelaxing effects of atrial and brain natriuretic peptides on coronary circulation in heart failure. *Am J Physiol* 1999 June; 276(6 Pt 2):H1935-H1942.
- (50) de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003 July; 362(9380):316-22.
- (51) Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2001 Aug.; 79(8):730-5.
- (52) McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction [see comments]. *Lancet* 1997 Jan.; 351(9095):9-13.
- (53) Maisel A, Krishnaswamy P, Richard MN et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3):161-7.
- (54) Choi EY, Kwon HM, Yoon YW et al. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome us-

- ing serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J* 2004 Apr.; 45(2):255-62.
- (55) de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002 Dec.; 106(23):2868-70.
- (56) Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998 Jan.; 135(1):21-8.
- (57) de Denus S, Pharand Ch, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *The versatile Neurohormone. Chest* 2004; 125(2):652-68.
- (58) Hobbs RE, Miller LW, Bott SC et al. Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996 Oct.; 78(8):896-901.
- (59) Cho Y, Somer BG, Amatya A. Natriuretic peptides and their therapeutic potential. *Heart Dis* 1999; 1(5):305-28.
- (60) Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999 July; 34(1):155-62.
- (61) Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al. Intravenous Nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000 July; 343(4):246-53.
- (62) Yasue H, Yoshimura M. Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. *J Card Fail* 1996 Dec.; 2(4 Suppl):S277-S285.

- (63) Colbert K, Greene MH. Nesiritide (Natreacor): a new treatment for acutely decompensated congestive heart failure. *Crit Care Nurs Q* 2003 Jan.; 26(1):40-4.
- (64) Hobbs RE. Using BNP to diagnose, manage, and treat heart failure. *Cleve Clin J Med* 2003 Apr.; 70(4):333-6.
- (65) Schreiner GF, Protter AA. B-type natriuretic peptide for the treatment of congestive heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 2002 Apr.; 2(2):142-7.
- (66) Strain WD. The use of recombinant human B-type natriuretic peptide (nesiritide) in the management of acute decompensated heart failure. *Int J Clin Pract* 2004 Nov.; 58(11):1081-7.
- (67) Elkayam U, Akhter MW, Tummala P et al. Nesiritide: a new drug for the treatment of decompensated heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002 July; 7(3):181-94.
- (68) Mills RM, Hobbs RE. How to use nesiritide in treating decompensated heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002 Mar.; 69(3):252-6.
- (69) Iyengar S, Feldman DS, Trupp R, Abraham WT. Nesiritide for the treatment of congestive heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Apr.; 5(4):901-7.
- (70) Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Cardiac Failure* 1998; 4(1):37-44.
- (71) Lazzeri C, La Villa G, Bisi G et al. Cardiovascular function during brain natriuretic peptide infusion in man. *Cardiology* 1995; 86(5):396-401.
- (72) Grantham JA, Borgeson DD, Burnett-JC J. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997 Apr.; 272(4 Pt 2):R1077-R1083.

- (73) Marcus LS, Hart D, Packer M et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94(12):3184-9.
- (74) LeJemtel TH, Bourge RC, Johnson AD et al. Recombinant human B-type natriuretic peptide improves symptoms and hemodynamics in patients with acutely decompensated CHF. *J Am Coll Cardiol* 1998 Feb..
- (75) Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Nov.; 81(11):3871-6.
- (76) Young JB. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Mar.; 287(12):1531-40.
- (77) Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001 July; 88(1):35-9.
- (78) Johnson W, Omland T, Hall C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(10):1623-9.
- (79) Chen HH, Grantham JA, Schirger JA et al. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 Nov.; 36(5):1706-12.
- (80) Munzel T, Kurz S, Holtz J et al. Neurohormonal inhibition and hemodynamic unloading during prolonged inhibition of ANF degradation in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1992 Oct.; 86(4):1089-98.
- (81) Burnett JC. Vasopeptidase inhibition. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 Sept.; 9(5):465-8.

- (82) McClean DR, Ikram H, Garlick AH et al. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 Aug.; 36(2):479-86.
- (83) Morimoto K, Mori T, Ishiguro S et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998; 28(1):23-9.
- (84) Bail DH, Kofler M, Ziemer G. Brain natriuretic peptide (BNP) in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004 June; 52(3):135-40.
- (85) Marumoto K, Hamada M, Aburaya M, Hiwada K. Augmented secretion of atrial and brain natriuretic peptides during dynamic exercise in patients with old myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1995 Nov.; 59(11):715-24.
- (86) Hayashida N, Chihara S., Kashikie H et al. Effects of intraoperative administration of atrial natriuretic peptide. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(4):1319-26.
- (87) Smull DL, Jorde UP. Concomitant use of nesiritide and milrinone in decompensated congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Feb.; 62(3):291-5.
- (88) Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002 Dec.; 144(6):1102-8.
- (89) Fleischer D, Espiner EA, Yandle TG et al. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *N Z Med J* 1997 Mar.; 110(1039):71-4.
- (90) Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with

acutely decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2002 Mar.; 39(5):798-803.

- (91) Brunner-La RH, Woods RL, Kaye DM et al. Divergent effects of ANP and BNP in acute heart failure: evidence for a putative BNP selective receptor? J Hypertens 2002; 20(6):1195-201.
- (92) Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. Cardiology 1994; 85(5):334-40.
- (93) Waku S, Iida N, Ishihara T. Significance of brain natriuretic peptide measurement as a diagnostic indicator of cardiac function. Methods of Information in Medicine 2000 Aug.; 39(3):249-53.
- (94) Löllgen H, Just H, Meinertz T. Katecholamine in der Notfall- und Intensivmedizin: 10 Jahre differenzierte Katecholamintherapie. Erlangen: perimed-Fachbuch-Verl.Ges., 1989.

10. Anhang

10.1 Abbildungen

Alle Abbildungen wurden aus den Mittelwerten (MW) \pm Standardfehler (SED) erstellt. Bei allen im Anhang aufgeführten Abbildungen ist $p = \text{NS}$. Die einzelnen Daten sind im Kapitel 10.2 Tabellen (ab S.80) aufgeführt.

Abbildung 12: Mittlere Kaliumkonzentration [mval/l]

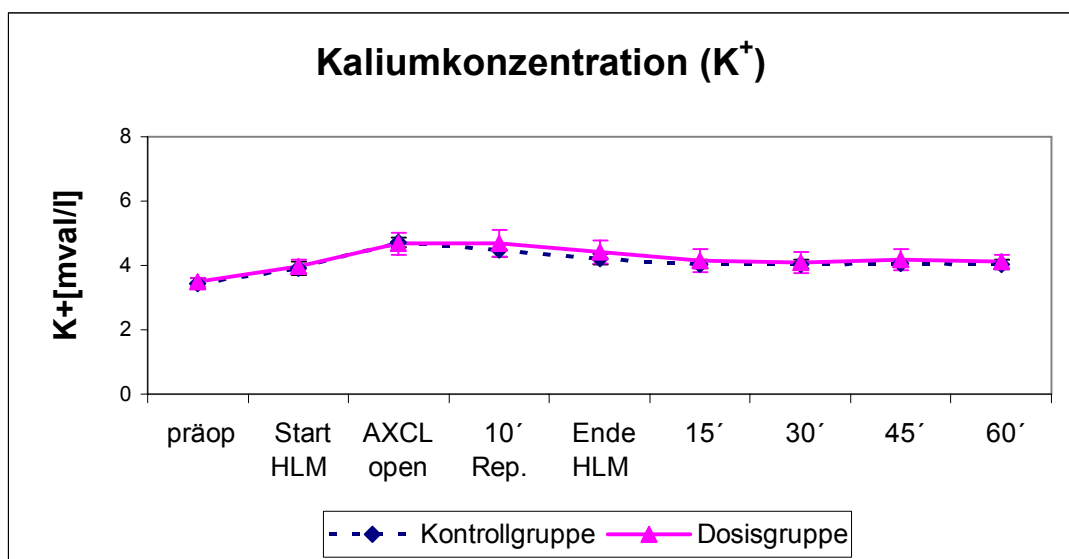


Abbildung 13: Mittlere Calciumkonzentration [mmol/l]

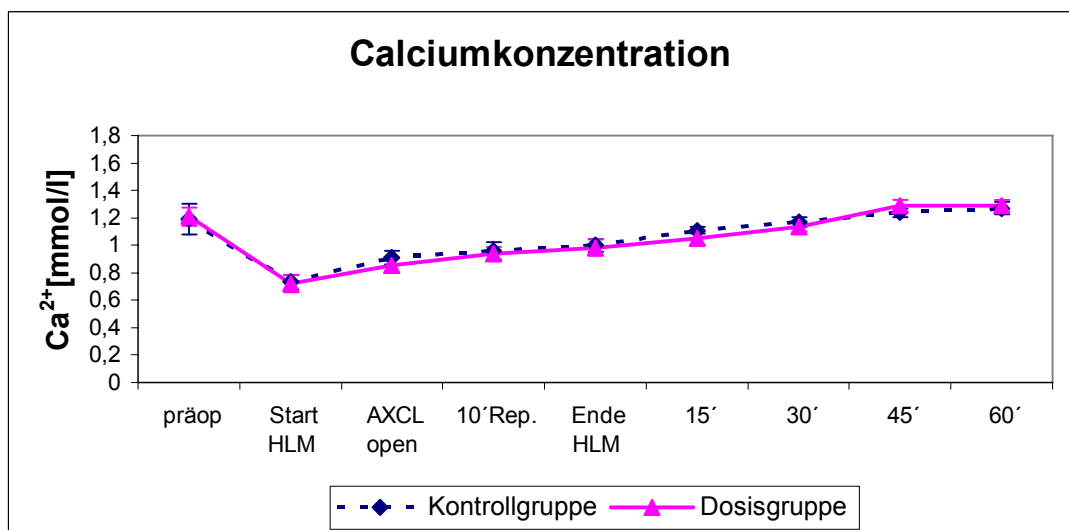


Abbildung 14: Mittlere Natriumkonzentration [mmol/l]

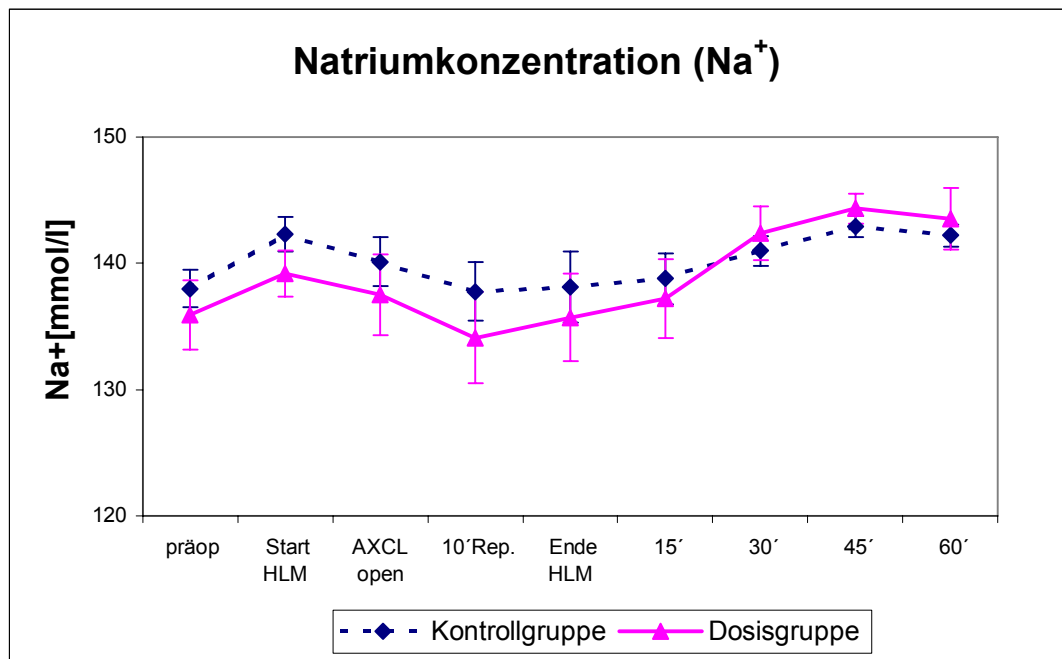


Abbildung 15: Mittlere Chloridkonzentration [mmol/l]

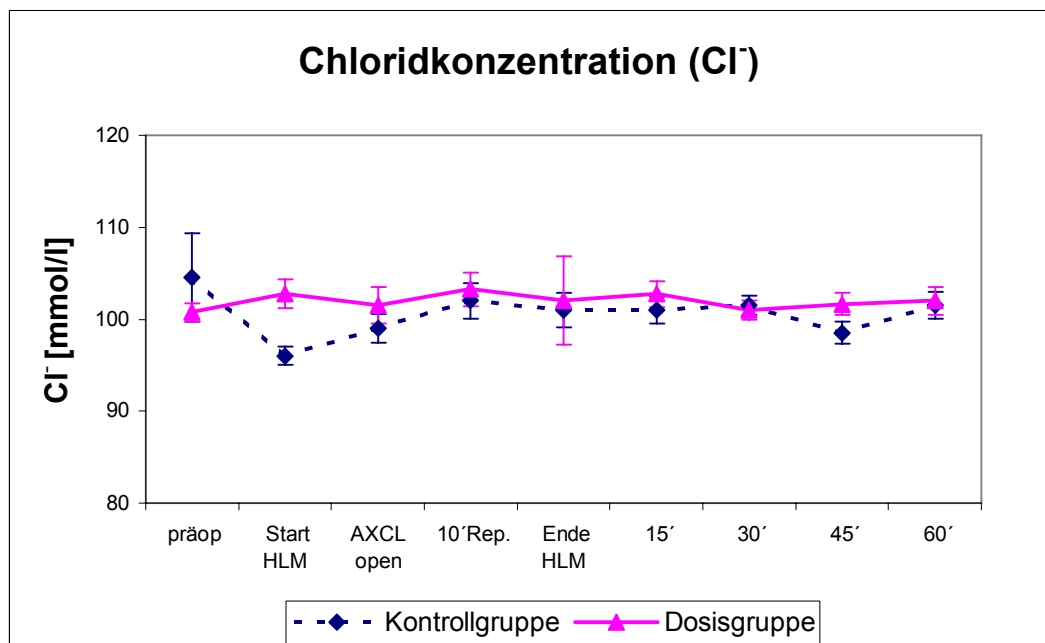
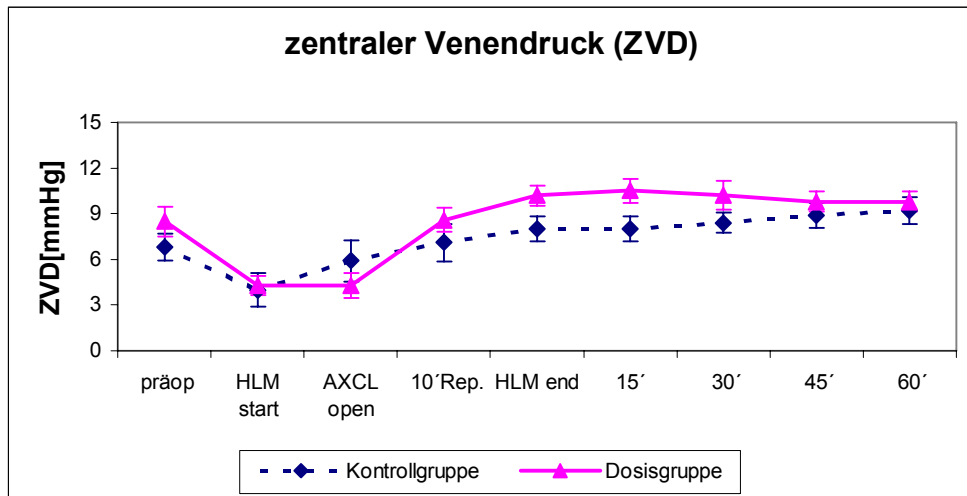
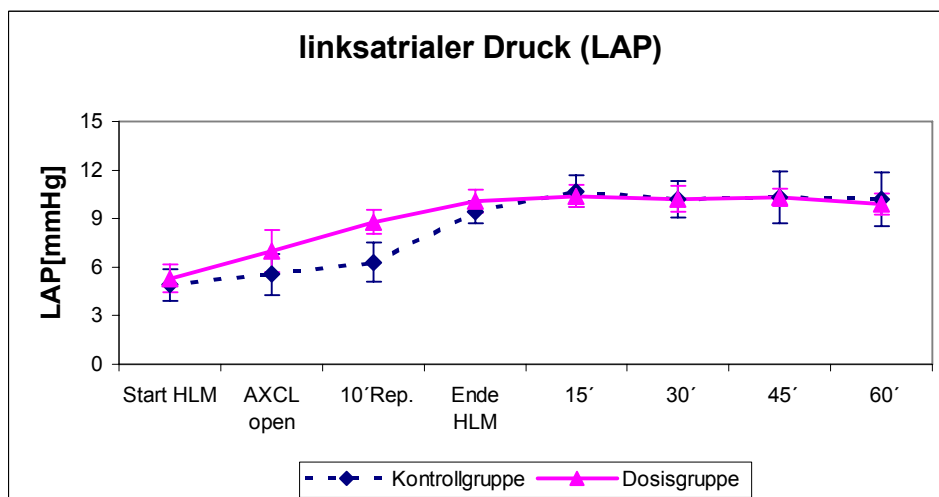
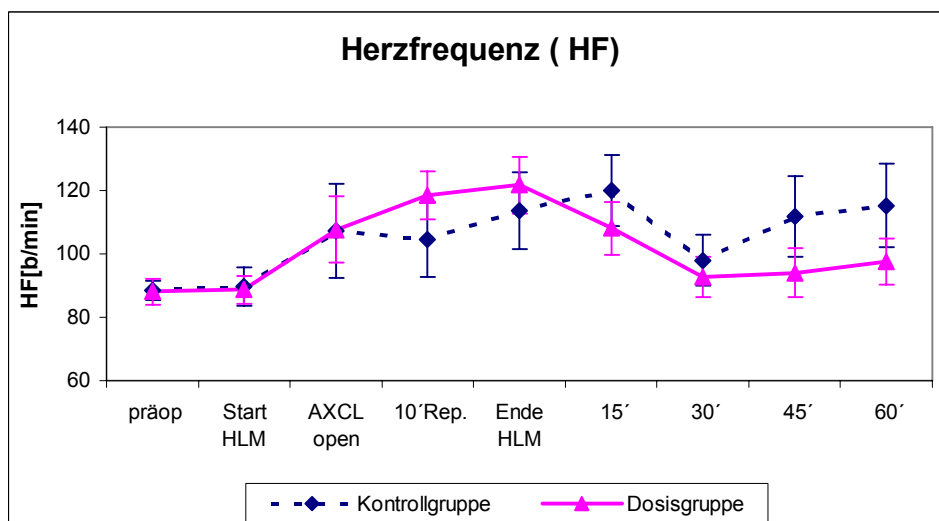


Abbildung 16: Mittlerer Zentraler Venendruck [mmHg]**Abbildung 17:** Mittlerer linksatrialer Druck [mmHg]**Abbildung 18:** Mittlere Herzfrequenz [b/min]

10.2 Tabellen

Alle Tabellen zeigen einzelne Daten der Tiere der Kontrollgruppe (Tier Kontrolle 1–10) und der Tiere der Dosisgruppe (Tier Dosis I/1–I/10), den Mittelwert der erhobenen Daten zum jeweiligen Bestimmungszeitpunkt (MW) mit Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SED).

In der Kopfzeile sind jeweils die Bestimmungszeitpunkte angegeben (präop = vor Operationsbeginn nach Thorakotomie, Start HLM = Anschluss an die HLM, AXCL offen = aortic cross clamping = Eröffnung der Aortenklemme, 10' = 10 min Reperfusion, Ende HLM = Entwöhnen von der HLM, 15' = 15 Minuten nach Ende der HLM, 30' = 30 min nach Ende der HLM, 45' = 45 min nach Abgang von der HLM, 60' = 60 min nach Ende der HLM = Versuchsende)

Tabelle 1: mittlerer arterieller Druck (MAP [mmHg])

MAP [mmHg]	MAP präop	MAP Start HLM	MAP AXCL offen	MAP 10´	MAP Ende HLM	MAP 15´	MAP 30´	MAP 45´	MAP 60´
Tier									
Kontrollgruppe									
1	55	40	41	43	48	51	52	60	65
2	55	47	45	44	40	43	48	50	50
3	64	51	61	55	45	50	50	38	30
4	41	46	50	61	60	55	70	41	38
5	66	71	45	54	54	68	69	61	58
6	52	44	48	59	78	65	71	69	47
7	49	40	52	47	73	79	79	80	79
8	55	36	44	47	73	60	62	63	66
9	78	62	50	50	49	79	83	79	72
10	70	45	42	43	63	72	89	80	80
MW	58,50	48,20	47,80	50,30	58,30	62,20	67,30	62,10	58,50
SD	10,93	10,73	5,88	6,62	13,20	12,48	14,19	15,47	17,00
SED	3,46	3,39	1,86	2,09	4,17	3,95	4,49	4,89	5,38
Dosisgruppe									
I/1	62	42	53	61	48	63	64	63	54
I/2	92	55	46	76	60	82	74	88	76
I/3	91	61	53	44	82	69	67	70	60
I/4	62	34	47	52	44	44	50	46	50
I/5	98	56	52	59	57	75	65	67	63
I/6	50	27	38	51	72	67	69	71	75
I/7	62	39	45	46	59	68	74	86	87
I/8	66	51	39	63	69	68	71	69	60
I/9	64	26	34	45	46	66	52	53	62
I/10	57	45	56	52	53	54	68	71	72
MW	70,40	43,60	46,30	54,90	59,0	65,60	65,40	68,40	65,90
SD	16,73	12,22	7,39	9,96	12,27	10,49	8,30	12,83	11,33
SED	5,29	3,86	2,34	3,15	3,88	3,32	2,63	4,06	3,58

Tabelle 2: Herzzeitvolumen (HZV [l/min])

Tier	Präop	HZV Ende HLM	HZV 15´	HZV 30´	HZV 45´	HZV 60´	Δ HZV
Kontroll- gruppe							
1	2	2,1	2,1	2	2	1,7	-0,3
2	2,5	2	1,8	2,1	2,3	2,5	0
3	2,5	1,7	2	2	1,4	1	-1,5
4	1,5	4	1,8	3,2	1,6	0,9	-0,6
5	2,7	3,1	2,3	3,5	3,4	4,16	1,46
6	2,7	2,5	2,2	2,7	3,1	2,1	-0,6
7	2,9	3,3	3,4	3,2	3	3	0,1
8	3,2	4	4,3	3,9	4,5	4,4	1,2
9	3,4	1,9	2,3	2,2	2,3	2	-1,4
10	2,1	1,4	1,4	1,8	1,4	1,5	-0,6
MW	2,55	2,60	2,36	2,66	2,50	2,33	-0,22
SD	0,57	0,94	0,86	0,74	1,00	1,21	0,97
SED	0,18	0,30	0,27	0,23	0,32	0,38	0,31
	Präop	HZV Ende HLM	HZV 15´	HZV 30´	HZV 45´	HZV 60´	Δ HZV
Dosis- gruppe							
I/1	2,3	4,3	4,8	3,2	4,2	2,8	0,5
I/2	2,1	2,7	3	1,9	3,3	3,2	1,1
I/3	2,7	4,6	2,6	2,7	2,8	3	0,3
I/4	3,3	0,9	3,6	3,2	2,8	2,9	-0,4
I/5	3	1,6	2,1	2,5	2,3	2,6	-0,4
I/6	2,9	3,7	3,5	3,1	3,2	3,6	0,7
I/7	3,3	3	4,5	4	4	4,3	1
I/8	2,7	2,6	3	2,9	3,4	3,5	0,8
I/9	2	1	2,4	2,6	2,5	3,5	1,5
I/10	2,3	2,3	2,1	3	3,1	3,4	1,1
MW	2,66	2,67	3,16	2,91	3,16	3,28	0,62
SD	0,47	1,28	0,94	0,55	0,61	0,49	0,63
SED	0,15	0,40	0,30	0,17	0,19	0,16	0,20

Tabelle 3: Cardiac Index (CI [l/min/m²])

Tier	CI präop	CI Ende HLM	CI 15´	CI 30´	CI 45´	CI 60´	Δ CI
Kontroll- gruppe							
1	2,30	2,41	2,41	2,30	2,30	1,95	-0,34
2	2,52	2,01	1,81	2,11	2,32	2,52	0
3	2,70	1,83	2,15	2,15	1,51	1,08	-1,62
4	1,72	4,59	2,07	3,67	1,84	1,03	-0,69
5	2,72	3,12	2,32	3,52	3,42	4,19	1,47
6	3,24	3,00	2,64	3,24	3,72	2,52	-0,72
7	3,36	3,83	3,94	3,71	3,48	3,48	0,12
8	3,03	3,78	4,07	3,69	4,25	4,16	1,13
9	3,22	1,80	2,18	2,08	2,18	1,89	-1,32
10	2,69	1,80	1,79	2,30	1,79	1,92	-0,77
MW	2,75	2,82	2,54	2,88	2,68	2,47	-0,27
SD	0,50	1,01	0,81	0,74	0,95	1,14	0,99
SED	0,16	0,32	0,26	0,23	0,30	0,36	0,31
	CI präop	CI Ende HLM	CI 15´	CI 30´	CI 45´	CI 60´	Δ CI
Dosis- gruppe							
I/1	3,04	5,69	6,35	4,23	5,55	3,70	0,66
I/2	2,41	3,10	3,45	2,18	3,79	3,67	1,26
I/3	3,22	5,49	3,10	3,22	3,34	3,58	0,36
I/4	4,06	1,11	4,43	3,94	3,45	3,57	-0,50
I/5	3,60	1,92	2,52	3,00	2,76	3,12	-0,48
I/6	3,41	4,35	4,12	3,65	3,77	4,24	0,82
I/7	4	3,64	5,45	4,85	4,85	5,21	1,21
I/8	3,24	3,12	3,60	3,48	4,08	4,20	0,96
I/9	2,46	1,23	2,95	3,20	3,08	4,31	1,85
I/10	2,72	2,72	2,48	3,55	3,67	4,02	1,30
MW	3,22	3,24	3,85	3,53	3,83	3,96	0,75
SD	0,58	1,60	1,27	0,72	0,83	0,57	0,76
SED	0,18	0,51	0,40	0,23	0,26	0,18	0,24

Tabelle 4: zentraler Venendruck(ZVD [mmHg])

Tier	ZVD präop	ZVD Start HLM	ZVD AXCL offen	ZVD 10´	ZVD Ende HLM	ZVD 15´	ZVD 30´	ZVD 45´	ZVD 60´	ΔZVD
Kontroll- gruppe										
1	6	6	6	5	5	4	11	12	12	6
2	7	7	6	8	8	8	8	6	6	-1
3	6	1	0	10	10	10	8	10	10	4
4	13	.	16	12	4	5	8	11	11	-2
5	7	10	8	12	12	12	12	12	11	4
6	5	4	2	8	9	9	8	10	13	8
7	8	5	8	1	7	7	5	4	4	-4
8	3	1	5	1	6	6	6	7	7	4
9	4	1	4	7	8	8	8	8	9	5
10	9	1	4	7	11	11	10	9	9	0
MW	6,80	4,00	5,90	7,10	8,00	8,00	8,40	8,90	9,20	2,40
SD	2,82	3,28	4,33	3,90	2,58	2,58	2,12	2,64	2,82	3,89
SED	0,89	1,09	1,37	1,23	0,82	0,82	0,67	0,84	0,89	1,23
	ZVD präop	ZVD Start HLM	ZVD AXCL offen	ZVD 10´	ZVD Ende HLM	ZVD 15´	ZVD 30´	ZVD 45´	ZVD 60´	ΔZVD
Dosis- gruppe										
I/1	11	6	5	5	12	13	13	12	10	-1
I/2	10	4	4	9	9	10	7	8	8	-2
I/3	8	3	4	10	7	7	7	7	7	-1
I/4	11	8	8	13	14	13	14	14	13	2
I/5	5	2	1	7	8	7	6	8	7	2
I/6	2	4	2	9	9	9	10	8	9	7
I/7	7	3	4	7	10	11	11	10	11	4
I/8	10	6	1	8	10	9	9	10	10	0
I/9	12	2	8	12	12	13	14	11	12	0
I/10	9	5	6	6	11	13	11	10	11	2
MW	8,50	4,30	4,30	8,60	10,20	10,50	10,20	9,80	9,80	1,30
SD	3,10	1,95	2,54	2,55	2,10	2,46	2,94	2,15	2,04	2,71
SED	0,98	0,62	0,80	0,81	0,66	0,78	0,93	0,68	0,65	0,86

Tabelle 5: Herzfrequenz (HF [b/min])

Tier	HF präop	HF Start HLM	HF AXCL offen	HF 10´	HF Ende HLM	HF 15´	HF 30´	HF 45´	HF 60´
Kontroll- gruppe									
1	73	73	100	95	97	101	88	93	92
2	101	93	120	71	90	180	99	104	93
3	94	112	118	138	150	142	162	220	210
4	95	98	68	68	180	100	110	107	143
5	83	121	200	157	157	167	110	122	120
6	102	63	47	107	110	92	78	114	152
7	90	99	129	85	102	89	80	102	87
8	82	88	149	122	105	105	90	98	85
9	78	62	50	50	49	79	83	79	82
10	87	88	93	153	95	144	80	80	89
MW	88,50	89,70	107,40	104,60	113,50	119,90	98,00	111,90	115,30
SD	9,65	19,46	46,90	37,18	38,28	35,40	25,43	40,31	41,72
SED	3,05	6,15	14,83	11,76	12,11	11,20	8,043	12,75	13,19
	HF präop	HF Start HLM	HF AXCL offen	HF 10´	HF Ende HLM	HF 15´	HF 30´	HF 45´	HF 60´
Dosis- gruppe									
I/1	94	105	96	132	149	158	128	124	103
I/2	76	99	101	111	106	98	78	75	77
I/3	83	84	78	89	89	67	58	52	55
I/4	100	110	104	105	105	103	84	86	91
I/5	110	82	.	78	96	81	71	71	94
I/6	103	92	51	121	165	106	102	89	82
I/7	88	95	128	131	139	101	95	117	118
I/8	77	80	133	139	115	110	107	114	133
I/9	75	75	157	157	156	117	100	121	122
I/10	75	65	121	122	97	140	104	91	100
MW	88,10	88,70	107,67	118,50	121,70	108,10	92,70	94,00	97,50
SD	12,98	14,02	31,53	23,59	27,90	26,24	20,25	24,29	23,19
SED	4,11	4,43	10,51	7,46	8,82	8,30	6,40	7,68	7,33

Tabelle 6: linksatrialer Druck (LAP [mmHg])

Tier	LAP Start HLM	LAP AXCL offen	LAP 10´	LAP Ende HLM	LAP 15´	LAP 30´	LAP 45´	LAP 60´
Kontroll- gruppe								
1	8	8	9	9	8	8	7	7
2	5	10	12	13	14	14	13	13
3	5	5	4	11	12	14	10	9
4	5	.	5	8	16	16	23	24
5	9	4	11	11	12	11	12	11
6	1	11	9	9	9	9	8	9
7	6	7	2	8	8	6	5	5
8	1	1	2	5	6	5	7	7
9	1	0	2	9	10	9	9	8
10	8	4	7	11	12	10	9	9
MW	4,90	5,56	6,30	9,40	10,70	10,20	10,30	10,20
SD	3,03	3,78	3,83	2,22	3,06	3,58	5,06	5,33
SED	0,96	1,26	1,21	0,70	0,97	1,13	1,60	1,69
	LAP Start HLM	LAP AXCL offen	LAP 10´	LAP Ende HLM	LAP 15´	LAP 30´	LAP 45´	LAP 60´
Dosis- gruppe								
I/1	6	5	4	12	13	13	13	11
I/2	5	5	9	9	9	7	8	9
I/3	4	3	7	6	8	8	9	5
I/4	8	10	11	11	11	11	11	11
I/5	2	3	7	9	9	9	9	9
I/6	2	1	10	9	9	9	9	10
I/7	4	12	10	10	10	10	10	11
I/8	10	13	10	9	8	8	10	9
I/9	8	8	12	12	13	15	13	13
I/10	4	10	8	14	14	12	11	11
MW	5,30	7,00	8,80	10,10	10,40	10,20	10,30	9,90
SD	2,67	4,16	2,35	2,23	2,22	2,53	1,70	2,13
SED	0,84	1,32	0,74	0,71	0,70	0,8	0,54	0,67

Tabelle 7: System vaskulärer Widerstand (SVR [dyn*sec*cm⁻⁵])

Tier	SVR präop	SVR Ende HLM	SVR 15´	SVR 30´	SVR 45´	SVR 60´
Kontroll- gruppe						
1	1960	1638	1790	1640	1920	2494
2	1536	1776	1753	1523	1516	1385
3	2320	1647	1600	1680	1600	1600
4	1386	1020	2222	1550	1550	2400
5	1748	1083	1947	1302	1152	917
6	1392	2208	2036	1866	1522	1295
7	1131	1600	1694	1850	2026	2000
8	1300	1340	1004	1148	995	1072
9	1741	1078	2469	2727	2469	2520
10	2323	2971	3485	3511	4057	3786
MW	1683,70	1636,10	2000,00	1879,70	1880,70	1946,90
SD	414,40	597,65	652,29	713,56	873,71	875,93
SED	131,05	188,99	206,27	225,65	276,29	276,99
	SVR präop	SVR Ende HLM	SVR 15´	SVR 30´	SVR 45´	SVR 60´
Dosis- gruppe						
I/1	1774	1028	911	833	971	1257
I/2	1561	1511	1920	2821	1939	1700
I/3	2459	1304	1907	1777	1800	1413
I/4	1236	2666	688	900	914	1048
I/5	2480	2400	2590	1888	2052	2030
I/6	1324	1362	1325	1572	1575	1466
I/7	1333	1306	1013	1260	1520	1413
I/8	1659	1692	1573	1710	1388	1142
I/9	2080	2720	1766	1169	1344	1142
I/10	1669	1460	1561	1520	1574	1435
MW	1757,50	1744,90	1525,40	1545,00	1507,70	1404,60
SD	449,03	615,96	565,45	574,82	373,94	292,52
SED	141,99	194,78	178,81	181,78	118,25	92,50

Tabelle 8: Kreatinkinase (CK [mmol/l])

Tier	CK präop	CK Start HLM	CK AXCL offen	CK 10'	CK Ende HLM	CK 15'	CK 30'	CK 45'	CK 60'
Kontrollgruppe									
1	3725	2899	3709	3824	4178	4606	4917	5299	5551
2	840	1161	2095	2014	2043	2048	2003	2251	2034
3	793	1087	2471	3319	2890	3052	2806	2833	2894
4	1253	2002	3115	3254	3650	3624	3760	3698	3641
5	584	781	1068	1175	.	1294	1212	1101	1063
6	929	779	1146	1440	1414	1577	1818	1999	1822
7	540	618	917	1064	1244	1340	1372	1237	1164
8	1181	899	1135	1438	1519	1654	1604	1741	1550
9	1224	1004	2172	2389	2463	2685	2772	2781	2842
10	837	576	1421	1683	1780	1930	2031	2053	1885
MW	1190,60	1180,60	1924,90	2160,00	2353,44	2381,00	2429,50	2499,30	2444,60
SD	924,60	726,50	955,82	990,03	1033,49	1095,08	1164,93	1251,70	1360,53
SED	292,38	229,74	302,26	313,07	344,50	346,29	368,38	395,82	430,24
	CK präop	CK Start HLM	CK AXCL offen	CK 10'	CK Ende HLM	CK 15'	CK 30'	CK 45'	CK 60'
Dosisgruppe									
I/1	1953	2018	1883	1968	1888	2035	2243	1945	1875
I/2	624	616	891	897	1025	1088	1166	945	865
I/3	1256	1001	1177	1424	1471	1632	1720	1466	1168
I/4	1217	979	1157	1290	1420	1490	1354	1387	1227
I/5	1449	923	1260	1496	1741	1867	1835	1712	1439
I/6	697	734	781	873	1035	1066	1236	1215	1103
I/7	842	813	1199	1491	1331	1319	1344	1353	1203
I/8	959	855	984	.	1172	1395	1455	1103	911
I/9	672	841	1401	1566	1387
I/10	479	610	1286	1500	1580	1427	1383	1333	1202
MW	1014,80	939,00	1179,78	1367,38	1407,00	1479,89	1513,70	1402,50	1238,00
SD	454,50	402,36	315,02	355,57	300,50	324,43	327,15	291,08	286,78
SED	143,72	143,72	127,24	105,01	125,71	100,17	108,14	103,45	92,05

Tabelle 9: Noradrenalinbedarf (NA [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$])

Tier	NA präop	NA Start HLM	NA AXCL offen	NA 10'	NA Ende HLM	NA 15'	NA 30'	NA 45'	NA 60'
Kontroll- gruppe									
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0,06	0,06	0,45	0,45	0,36	0,41	0,68
4	0	0	0	0,04	0,23	0,19	0,14	0,35	0,35
5	0	0,62	0,41	0,31	0	0,1	0	0	0
6	0	0,11	0,21	0,11	0	0	0,01	0,01	0,26
7	0	0,25	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0,03	0,09	0,11	0,01	0,03	0,05	0,02
9	0	0	0	0	0,03	0,09	0	0	0
10	0	0	0	.	.	.	0	0	0
MW	0	0,10	0,07	0,07	0,09	0,09	0,05	0,08	0,13
SD	0	0,20	0,14	0,10	0,16	0,15	0,12	0,16	0,23
SED	0	0,06	0,04	0,03	0,05	0,05	0,04	0,05	0,07
	NA präop	NA Start HLM	NA AXCL offen	NA 10'	NA Ende HLM	NA 15'	NA 30'	NA 45'	NA 60'
Dosis- gruppe									
I/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/4	0	0,11	0	0,06	0,06	0	0	0	0
I/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/6	0	0,51	0,25	0	0	0	0	0	0
I/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/9	0	0,11	2,03	2,03	1,27	0	0,11	0,05	0,16
I/10	0	0	0	0	0	0	0,05	0	0
MW	0	0,07	0,23	0,21	0,13	0	0,02	0,01	0,02
SD	0	0,16	0,64	0,64	0,40	0	0,04	0,02	0,05
SED	0	0,05	0,20	0,20	0,13	0	0,01	0,01	0,02

Tabelle 11: Adrenalinbedarf (Adren [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$])

Tier	Adren präop	Adren Start HLM	Adren AXCL offen	Adren 10´	Adren Ende HLM	Adren 15´	Adren 30´	Adren 45´	Adren 60´
Kontroll- gruppe									
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0,01	0,02	0	0	0	0
3	0	0	0	0,03	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0,17	0	0	0	0,11	0,11
5	0	0	0	0	0	0	0,1	0,05	0,05
6	0	0	0	0	0	0	0,42	0,21	0,53
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0,03	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MW	0	0	0	0,02	0,00	0	0,05	0,04	0,07
SD	0	0	0	0,05	0,01	0	0,13	0,07	0,17
SED	0	0	0	0,02	0,00	0	0,04	0,02	0,05
	Adren präop	Adren Start HLM	Adren AXCL offen	Adren 10´	Adren Ende HLM	Adren 15´	Adren 30´	Adren 45´	Adren 60´
Dosis- gruppe									
I/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/4	0	0	0	0	0,03	0	0	0	0
I/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/7	0	0	0	0	0,03	0	0	0	0
I/8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I/9	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0
I/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MW	0	0	0	0	0,01	0	0	0,00	0
SD	0	0	0	0	0,01	0	0	0,01	0
SED	0	0	0	0	0,00	0	0	0,00	0

Tabelle 12: Laktat (Lak [mmol/l])

Tier	Lak präop	Lak Start HLM	Lak AXCL of-fen	Lak 10'	Lak Ende HLM	Lak 15'	Lak 30'	Lak 45'	Lak 60'
Kontrollgruppe									
1	5,6	4,5	7	7,5	0,7	10	10	9,9	9,8
2	6,6	5,1	7,6	8,8	8,2	8,1	8,2	8,5	9,1
3	1,9	1,9	6,6	6,9	9,3	8,9	8,6	8,7	9
4	3	2,5	5	5,2	5,7	5,9	5,9	5,8	5,9
5	0,8	1,1	3,4	3,9	3,9	3,9	3,9	3,4	3,8
6	2,1	2,3	4,2	4,3	4,4	4,7	5,1	6,7	7,6
7	3,5	3,4	7	8,1	9	8,7	7,9	7,4	6,7
8	1,7	2,1	3,8	4,8	5,5	5,7	5,3	5,3	6
9	2,5	2	4,7	5,3	5,7	5,5	5,1	4,9	4,8
10	1,5	1,4	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,2	2
MW	2,92	2,63	5,15	5,70	5,47	6,37	6,23	6,28	6,47
SD	1,85	1,31	1,82	2,07	2,81	2,47	2,38	2,43	2,50
SED	0,59	0,41	0,57	0,66	0,89	0,78	0,75	0,77	0,79
	Lak präop	Lak Start HLM	Lak AXCL of-fen	Lak 10'	Lak Ende HLM	Lak 15'	Lak 30'	Lak 45'	Lak 60'
Dosisgruppe									
I/1	6,1	3,7	8,2	8,6	10,4	10,1	9	8,4	7,3
I/2	0,6	1	1,8	1,5	2,3	2,6	2,7	2,5	2,4
I/3	0,9	1,3	2	2,2	2,1	2	1,9	2,1	2,1
I/4	2,1	2,8	5,1	2,8	6,3	6,9	8,1	8,5	9,1
I/5	2,1	2,3	3,4	3,6	3,9	4,1	3,9	3,9	4,4
I/6	3,5	4	6,5	7,2	6,9	7,1	6,7	6,2	5,7
I/7	2,2	2,4	4,7	5,1	5,4	5,8	6	6,2	5,6
I/8	2,7	3,2	4,7	6	5,5	5,5	5,2	.	4,3
I/9	0,9	2,5	6,9	8,2	9,8	8,8	8,5	8,3	8,2
I/10	1,8	3,4	4,3	4,3	4,5	4,6	4,6	3,7	3,6
MW	2,29	2,66	4,76	4,95	5,71	5,75	5,66	5,53	5,27
SD	1,61	0,98	2,05	2,50	2,79	2,57	2,44	2,56	2,37
SED	0,51	0,31	0,65	0,79	0,88	0,81	0,77	0,85	0,75

Tabelle 13: Kalium Serumkonzentration (K^+ [mmol/l])

Tier	K^+ präop	K^+ Start HLM	K^+ AXCL offen	K^+ 10'	K^+ Ende HLM	K^+ 15'	K^+ 30'	K^+ 45'	K^+ 60'
Kontroll- gruppe									
1	3,2	3,4	5,1	4,7	4,4	4,3	4,1	4	4,1
2	3	3,1	4,5	5,7	4,4	3,7	3,5	3,6	3,6
3	2,8	4,9	4,6	4	3,6	3,6	3,4	3,6	3,8
4	4,4	4,2	4,1	3,8	4,6	4,1	3,9	4,3	4,5
5	3,3	4,8	4,7	4,8	.	4,5	4,5	4,3	4
6	3,3	3,4	4	3,5	3,4	3,5	4,1	4,3	4,1
7	3,4	4,5	5	4,7	4,5	3,9	3,9	4,4	4,4
8	3,5	4	4,4	4	3,8	3,8	3,8	3,9	3,6
9	3,3	3,4	5,5	4,8	4,7	4,3	4,3	4,5	4,9
10	4,2	3,3	5,2	4,8	4,4	4,7	4,9	3,8	3,4
MW	3,44	3,9	4,71	4,48	4,20	4,04	4,04	4,07	4,04
SD	0,50	0,67	0,49	0,65	0,47	0,40	0,45	0,33	0,46
SED	0,16	0,21	0,15	0,20	0,16	0,13	0,14	0,11	0,15
	K^+ präop	K^+ Start HLM	K^+ AXCL offen	K^+ 10'	K^+ Ende HLM	K^+ 15'	K^+ 30'	K^+ 45'	K^+ 60'
Dosis- gruppe									
I/1	3,3	3,1	4,7	5	5,2	4,7	5,2	5,1	4,9
I/2	3,7	4	4	4,6	3,7	3,6	3,3	3,3	3,7
I/3	3,9	4,1	4	3,9	3,9	3,6	3,6	3,6	3,7
I/4	3,6	3,7	4,6	4,6	4,9	4,3	4,1	4,3	4,2
I/5	3,1	4	4,2	3,8	3,9	3,7	3,6	3,6	3,8
I/6	2,8	3,9	4,1	3,9	3,7	3,5	4	4,3	4,2
I/7	3,5	3,3	3,8	3,5	3,3	3,1	2,9	3,2	3,1
I/8	3,2	3,6	4	3,6	3,5	3,5	3,8	.	3,9
I/9	4,1	4,9	6,9	7,3	5,3	4,3	4	3,9	4,3
I/10	3,6	5,1	6,5	6,6	6,8	7,1	6,5	6,3	5,4
MW	3,48	3,97	4,68	4,68	4,42	4,14	4,10	4,18	4,12
SD	0,39	0,63	1,10	1,30	1,10	1,15	1,04	0,99	0,65
SED	0,12	0,20	0,35	0,41	0,35	0,36	0,33	0,33	0,21

Tabelle 14: Natrium Serumkonzentration (Na⁺ [mmol/l])

Tier	Na ⁺ präop	Na ⁺ Start HLM	Na ⁺ AXCL offen	Na ⁺ 10´	Na ⁺ Ende HLM	Na ⁺ 15´	Na ⁺ 30´	Na ⁺ 45´	Na ⁺ 60´
Kontroll- gruppe									
1	142	142	144	145	145	146	146	144	144
2	141	143	140	139	141	141	143	141	143
3	142	138	147	143	144	143	144	143	143
4	137	139	137	138	140	140	142	141	141
5	139	136	139	139	.	139	139	138	137
6	131	139	128	121	120	125	140	144	146
7	140	143	145	140	139	137	137	141	145
8	128	150	137	135	135	135	135	144	142
9	140	146	144	140	141	143	143	147	143
10	140	147	146	138
MW	138,00	142,30	140,11	137,78	138,13	138,78	141,00	142,90	142,20
SD	4,76	4,42	5,81	6,91	7,94	6,14	3,54	2,69	2,86
SED	1,51	1,40	1,93	2,30	2,81	2,05	1,18	0,85	0,90
	Na ⁺ präop	Na ⁺ Start HLM	Na ⁺ AXCL offen	Na ⁺ 10´	Na ⁺ Ende HLM	Na ⁺ 15´	Na ⁺ 30´	Na ⁺ 45´	Na ⁺ 60´
Dosis- gruppe									
I/1	135	132	123	125	127	131	143	147	153
I/2	128	140	142	140	141	142	143	143	138
I/3	135	139	139	135	140	141	141	141	140
I/4	137	145	144	141	142	143	147	150	142
I/5	137	136	142	139	139	139	140	142	140
I/6	129	143	122	115	115	119	139	149	151
I/7	138	131	126	124	126	127	127	141	133
I/8	122	134	143	127	133	134	147	.	157
I/9	152	147	152	155	155	155	153	141	144
I/10	146	145	142	140	139	141	144	145	137
MW	135,90	139,20	137,50	134,10	135,70	137,20	142,40	144,33	143,50
SD	8,65	5,77	10,16	11,45	10,99	9,94	6,79	3,57	7,74
SED	2,73	1,82	3,21	3,62	3,47	3,14	2,15	1,19	2,45

Tabelle 15: Chlorid Serumkonzentration (Cl⁻ [mmol/l])

Tier	Cl ⁻ präop	Cl ⁻ Start HLM	Cl ⁻ AXCL offen	Cl ⁻ 10´	Cl ⁻ Ende HLM	Cl ⁻ 15´	Cl ⁻ 30´	Cl ⁻ 45´	Cl ⁻ 60´
Kontroll- gruppe									
1	104	108	108	111	109	109	109	110	109
2	100	108	102	104	106	104	105	105	105
3	100	99	101	99	101	101	102	101	102
4	98	100	101	100	99	99	98	99	99
5	100	100	99	98	.	97	98	102	106
6	109	104	113	123	121	114	99	95	93
7	100	99	93	97	99	100	102	97	95
8	108	92	100	103	102	102	103	98	102
9	101	100	98	101	100	100	100	99	101
10	110	106	116
MW	103,00	101,11	101,67	104,00	104,63	102,89	101,78	101,20	102,80
SD	4,42	4,99	5,79	8,26	7,50	5,40	3,60	4,61	6,70
SED	1,40	1,66	1,93	2,75	2,65	1,80	1,20	1,46	2,12
	Cl ⁻ präop	Cl ⁻ Start HLM	Cl ⁻ AXCL offen	Cl ⁻ 10´	Cl ⁻ Ende HLM	Cl ⁻ 15´	Cl ⁻ 30´	Cl ⁻ 45´	Cl ⁻ 60´
Dosis- gruppe									
I/1	106	110	114	111	109	107	97	94	93
I/2	10	103	101	100	100	99	101	103	105
I/3	103	105	105	108	103	103	105	106	108
I/4	104	97	98	97	98	97	95	93	99
I/5	102	104	98	99	100	99	100	101	102
I/6	111	98	117	123	123	119	97	90	90
I/7	100	106	110	112	111	110	112	100	108
I/8	114	104	107	110	106	106	95	.	92
I/9	91	101	93	94	95	98	99	107	103
I/10	98	100	96	97	96	97	98	98	105
MW	93,90	102,80	103,90	105,10	104,10	103,50	99,90	99,11	100,50
SD	30,18	3,91	8,03	9,15	8,52	7,12	5,20	5,88	6,69
SED	9,54	1,24	2,54	2,89	2,69	2,25	1,64	1,96	2,11

Tabelle 16: Calcium Serumkonzentration (Ca^{2+} [mmol/l])

Tier	Ca^{2+} präop	Ca^{2+} Start HLM	Ca^{2+} AXCL offen	Ca^{2+} 10´	Ca^{2+} Ende HLM	Ca^{2+} 15´	Ca^{2+} 30´	Ca^{2+} 45´	Ca^{2+} 60´
Kontroll- gruppe									
1	1,16	0,67	0,88	1,22	1,13	1,18	1,2	1,28	1,36
2	1,14	0,53	0,62	0,76	0,95	1,09	1,01	1,21	1,13
3	1,01	0,75	0,89	0,92	0,9	1,03	1,05	1,17	1,17
4	0,56	0,73	0,86	0,9	1,07	1,18	1,22	1,27	1,25
5	1,81	0,6	0,91	1,08	.	1,17	1,21	1,14	1,27
6	1,08	0,75	0,82	0,62	0,77	0,95	1,15	1,2	1,25
7	1,22	0,66	1,05	1	0,98	1,2	1,2	1,34	1,43
8	0,98	0,94	1,04	1,08	1,02	1,07	1,14	1,14	1,18
9	1,27	1,11	1,11	1,05	1,18	1,12	1,37	1,19	1,55
10	1,68	0,58	1,44	1,12
MW	1,19	0,73	0,91	0,96	1,00	1,11	1,17	1,24	1,27
SD	0,35	0,18	0,15	0,18	0,13	0,08	0,10	0,10	0,14
SED	0,11	0,06	0,05	0,06	0,05	0,03	0,03	0,03	0,04
	Ca^{2+} präop	Ca^{2+} Start HLM	Ca^{2+} AXCL offen	Ca^{2+} 10´	Ca^{2+} Ende HLM	Ca^{2+} 15´	Ca^{2+} 30´	Ca^{2+} 45´	Ca^{2+} 60´
Dosis- gruppe									
I/1	1,11	0,27	0,77	0,81	0,85	0,98	1,11	1,35	1,39
I/2	1,24	0,81	1,01	1,18	1,26	1,33	1,29	1,34	1,51
I/3	1,17	0,72	0,84	0,97	1,05	1,03	1,15	1,37	1,22
I/4	1,27	0,9	0,65	0,99	0,88	1	1,1	1,17	1,15
I/5	1,06	0,58	0,84	0,98	0,93	1,1	1,14	1,18	1,21
I/6	1,09	0,97	0,67	0,68	0,74	0,84	1,13	1,45	1,43
I/7	1,13	0,67	0,8	0,8	0,81	0,95	0,92	1,19	1,11
I/8	0,96	0,63	.	0,81	.	0,9	1,03	.	1,31
I/9	1,68	0,85	1,1	1,11	1,18	1,18	1,25	1,1	1,29
I/10	1,38	0,79	1,03	1,07	1,14	1,19	1,2	1,43	1,27
MW	1,21	0,72	0,86	0,94	0,98	1,05	1,132	1,29	1,29
SD	0,20	0,20	0,16	0,16	0,18	0,15	0,11	0,13	0,13
SED	0,064	0,06	0,05	0,05	0,06	0,05	0,03	0,04	0,04

Tabelle 17: Gesamt Volumen (insgesamt benötigtes Volumen [ml])

Tier	Gesamt Volumen [ml]
Kontrollgruppe	
1	700
2	700
3	1200
4	600
5	2300
6	600
7	650
8	1850
9	1100
10	1600
MW	1130,00
SD	603,32
SED	190,79
Dosisgruppe	
I/1	2300
I/2	2450
I/3	2500
I/4	1900
I/5	1550
I/6	2600
I/7	1900
I/8	3150
I/9	1850
I/10	2050
MW	2225,00
SD	467,41
SED	147,81

Tabelle 18: Katecholamine ja/ nein (Aufzeichnung ob zum jeweiligen Zeitpunkt Katecholamine (Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin) verabreicht wurden)

Tier	präop	Start HLM	AXCL offen	Ende HLM	15´	30´	45´	60´
Kontroll- gruppe								
1	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
2	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
3	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
4	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
5	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
6	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
7	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
8	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
9	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
10	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dosis- gruppe								
I/1	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
I/2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
I/3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
I/4	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
I/5	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
I/6	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
I/7	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
I/8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
I/9	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja
I/10	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

11. Danksagung

Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.c. G. Ziemer danke ich für die Überlassung des Themas. Bei meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Dorothee H. L. Bail, möchte ich mich herzlich für die hervorragende Planung der Studie und die umfassende Betreuung während der Arbeit bedanken. Ohne ihren fachkundigen Rat, ihre Engsgeduld, ihre motivierenden Worte, kurz ihre Hilfe und Unterstützung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit wäre es für mich nicht möglich gewesen diese Promotion so fertig zu stellen.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Dr. Reinhold Erben für die Bereitschaft, diese Arbeit zu übernehmen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen, die an der gelungenen Durchführung der Versuche beteiligt waren, vor allem bei Frau Anita Geim, ohne deren sachkundige Durchführung der Narkose der Versuch sicherlich nicht so reibungslos verlaufen wäre, bei Herrn Jürgen Kozok für die perfekte Bedienung der Herz-Lungen-Maschine, die wesentlicher Bestandteil des Gelingens des Versuchs war und bei Frau Angelika Grässle für Vor- und Nachbereitungen im Tier-OP.

Beim Laborpersonal der Universitätsklinik Tübingen möchte ich mich für die Auswertung der Proben bedanken. Besonderer Dank geht an Herrn Bernd Neumann für die Hilfe bei der Aufbereitung der BNP-Proben.

Für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse möchte ich Herrn Dr. Vontheim vom Institut für Biometrie der Universität Tübingen danken.

Großer Dank geht des weiteren an meine Vorgesetzten Herrn Dr. med. vet. Bernd Biesinger, Herrn Dr. med. vet. Jan Clausen, Herrn Dr. med. vet. Karl Grieshaber und an alle Kollegen vom Ammerhof, die mir eine Durchführung dieser Promotion ermöglicht haben.

Fürs Korrekturlesen möchte ich mich bei meiner Mutter, bei Herrn Dieter Greissinger und Herrn Michael Greissinger bedanken.

Herzlichen Dank ebenfalls meinem Bruder für die Beratung und Hilfe in allen Computerfragen.

All meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während dieser arbeitsreichen Zeit, vor allem Herrn Ralf Graf für seine Geduld und Frau Janine Ackermann dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für meine Sorgen hatte und es immer verstand mich wieder zu motivieren.

Zuletzt vielen, vielen Dank meinen Eltern. Eure Unterstützung hat mir das Studium ermöglicht und eure Motivation hat im wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

12. Lebenslauf

- Name:** Sandra Isabella Schiller
- Geburtsdatum:** 6. September 1975 in Ravensburg
- Eltern:** Siegfried Georg Schiller, Dipl. Betriebswirt
Sieglinde Erika Schiller, geb. Klein, Lehrerin
- Geschwister:** Ingo Dominikus Schiller
Isolde Sabrina Schiller
- Ausbildung:** 1982-1986 Grundschule in Bad Wurzach
1986- 1995 Gymnasium Salvatorkolleg Bad Wurzach mit
Abschluss des Abiturs
1995- 1996 Jahrespraktikum in der Schwarzwald-Tierklinik
in Neubulach
1996- 2002 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München
- 3. Staatsexamen:** 16. August 2002
- Approbation:** 13. September 2002
- Beruf:** seit 01. Oktober 2002 Assistentin in der Pferdeklini-
k Domäne Ammerhof in Tübingen (Weiterbildung zur Fachtierärztin
für Pferde)
- Promotion:** Mai 2004 – März 2006
Anfertigung vorliegender Doktorarbeit an der Universitäts-
klinik Tübingen, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirur-
gie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Ziemer