

Aus der Klinik für Herzchirurgie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Sievers

Wirkung der Transmyokardialen Laserrevaskularisation
auf den intramyokardialen Sauerstoffpartialdruck nach
akuter Ischämie im porcinen Tiermodell

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Miriam B. Pilgrim

aus Dinslaken

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.H. Sievers

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. T. Kurz

Tag der mündlichen Prüfung: 12.08.2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.08.2004

gez. Prof. Dr. med. P. Dominiak

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhalt

INHALT	3
ABBILDUNGEN	5
ABKÜRZUNGEN	6
1. EINLEITUNG	8
1.1 DAS KRANKHEITSBILD DER KORONAREN HERZKRANKHEIT	8
1.2 BISHERIGE THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN	8
1.2.1 <i>Medikamentöse Therapie</i>	8
1.2.2 <i>Minimal invasive Therapie</i>	8
1.2.3 <i>Chirurgische Therapie</i>	9
1.3 DIE TMLR ALS NEUE THERAPEUTISCHE OPTION	9
1.3.1 <i>Historischer Überblick</i>	9
1.3.2 <i>Wirkmechanismus</i>	10
1.4 FRAGESTELLUNG	11
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 BEWILLIGUNG	13
2.2 BETEILIGTE KLINIKEN UND INSTITUTE DER UNIVERSITÄT LÜBECK	13
2.3 VERSUCHSTIERE	13
2.4 MEDIKAMENTE	14
2.5 GERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN	14
2.6 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	14
2.6.1 <i>Vorbereitung und Anästhesie</i>	14
2.6.2 <i>Thorakotomie und Sondenplatzierung</i>	15
2.6.3 <i>Transmyokardiale Laserung</i>	16
2.6.4 <i>Begleitende Versuche</i>	16
2.6.5 <i>Labor</i>	17
2.6.6 <i>Terminierung</i>	17
2.7 PRINZIP DER PO ₂ -MESSUNG	17
2.8 SONOGRAPHIE	18
2.9 HISTOLOGIE	18
2.10 WACHSTUMSFAKTOREN	19
2.11 STATISTISCHE AUSWERTUNG	19
3. ERGEBNISSE	20
3.1 SAUERSTOFFPARTIALDRUCK	20
3.2 VITALWERTE	22
3.3 SONOGRAPHIE	31
3.4 HISTOLOGIE	31
3.5 WACHSTUMSFAKTOREN	32
4. DISKUSSION	33
4.1 METHODISCHE ASPEKTE	33
4.1.1 <i>Versuchsansatz</i>	33
4.1.2 <i>Laser</i>	34
4.1.3 <i>Evaluationsmöglichkeiten</i>	35
4.2 ERGEBNISSE UND MÖGLICHE WIRKMECHANISMEN	38
4.2.1 <i>Klinische Ergebnisse</i>	38
4.2.2 <i>Perfusion</i>	39
4.2.3 <i>Sonographie</i>	42
4.2.4 <i>Histologie</i>	43

4.2.5 <i>Angiogenese</i>	44
4.2.6 <i>Denervation</i>	45
4.2.7 <i>unspezifische Reaktion</i>	45
4.3 SCHLUSSFOLGERUNG	45
5. ZUSAMMENFASSUNG	47
6. LITERATUR.....	49
7 ANHANG.....	58
7.1 MEDIKAMENTE	58
7.2 GERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN.....	58
7.3 SAUERSTOFFPARTIALDRUCKWERTE DER EINZELNEN VERSUCHSTIERE.....	59
7.2 ADDIERTE SAUERSTOFFPARTIALDRUCKWERTE ALLER VERSUCHSTIERE.....	76
7.3 VITALWERTE.....	78
7.4 FOTODOKUMENTATION OPERATIONSSITUS	90
7.6 SONOGRAPHIEDOKUMENTATION	92
8. DANKSAGUNG.....	93
9. LEBENS LAUF	94

Abbildungen

Abbildung 1: Messprinzip der polarographischen „clark type“ Sonde	18
Abbildung 2: Summenkurve Mittelwerte aus den addierten Werten aller Versuchstiere in den vier untersuchten Gebieten	21
Abbildung 3: arterieller Blutdruck, Mittelwerte aller Versuchstiere	23
Abbildung 4: Herzfrequenz, Mittelwerte aller Versuchstiere	23
Abbildung 5: Herzzeitvolumen, Mittelwerte aller Versuchstiere	24
Abbildung 6: zentralvenöser Druck, Mittelwerte aller Versuchstiere	25
Abbildung 7: arterieller pO ₂ , Mittelwerte aller Versuchstiere	26
Abbildung 8: arterieller Hb, Mittelwerte aller Versuchstiere	26
Abbildung 9: arterieller pH, Mittelwerte aller Versuchstiere	27
Abbildung 10: arterieller Base excess (BE), Mittelwerte aller Versuchstiere	28
Abbildung 11: gemischt-venöser pO ₂ , Mittelwerte aller Versuchstiere	28
Abbildung 12: gemischt-venöser Hb, Mittelwerte aller Versuchstiere	29
Abbildung 13: gemischt-venöser pH, Mittelwerte aller Versuchstiere	30
Abbildung 14: gemischt-venöser Base excess (BE), Mittelwerte aller Versuchstiere	30
Abbildung 16: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 04 (MW)	60
Abbildung 16: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 04 (MW)	61
Abbildung 17: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 05 (MW)	62
Abbildung 18: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 06 (MW)	63
Abbildung 19: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 09 (MW)	64
Abbildung 20: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 11 (MW)	65
Abbildung 21: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 12 (MW)	66
Abbildung 22: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 13 (MW)	67
Abbildung 23: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 14 (MW)	68
Abbildung 24: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 15 (MW)	69
Abbildung 25: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 16 (MW)	70
Abbildung 26: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 17 (MW)	71
Abbildung 27: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 18 (MW)	72
Abbildung 28: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 19 (MW)	73
Abbildung 29: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 20 (MW)	74
Abbildung 30: O ₂ -Partialdruckwerte von Versuchstier 21 (MW)	75
Abbildung 31: addierte O ₂ -Partialdruckwerte aller Versuchstiere (MW)	77
Abbildung 32: Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck aller Versuchstiere (MW)	78
Abbildung 33: Verlauf der Herzfrequenz aller Versuchstiere (MW)	79
Abbildung 34: Verlauf des Herzzeitvolumens aller Versuchstiere (MW)	80
Abbildung 35: Verlauf des zentralvenösen Druckes aller Versuchstiere (MW)	81
Abbildung 36: Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks aller Versuchstiere (MW)	82
Abbildung 37: Verlauf des arteriellen Hämoglobins aller Versuchstiere (MW)	83
Abbildung 38: Verlauf des arteriellen pH aller Versuchstiere (MW)	84
Abbildung 39: Verlauf des arteriellen base excess aller Versuchstiere (MW)	85
Abbildung 40: Verlauf des gemischt-venösen Sauerstoffpartialdrucks aller Versuchstiere (MW)	86
Abbildung 41: Verlauf des gemischt-venösen Hämoglobins aller Versuchstiere (MW)	87
Abbildung 42: Verlauf des gemischt-venösen pH aller Versuchstiere (MW)	88
Abbildung 43: Verlauf des gemischt-venösen base excess aller Versuchstiere (MW)	89
Abbildung 44: Operationssitus nach Sondenimplantation und Vorlegen der Ligaturen	90
Abbildung 45: sonographische Kontrolle der Sondentiefe im Myokard	90
Abbildung 46: Operationssitus mit erfolgter Ligatur	91
Abbildung 47: Meßgerät der Firma GMS	91
Abbildung 48: echokardiographische Darstellung der Myokardpenetration	92

Abkürzungen

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACVB	aortokoronarer Venenbypass
BE	base excess
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CO ₂	Kohlendioxid
D1 bis D4	Diagonaläste 1 bis 4
F-18 FDG	Fluor ¹⁸ Fluordesoxyglucose
FDA	Food and Drug Administration
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Ho:YAG	Holmium-YAG
HZV	Herzzeitvolumen
IMA	Arteria mammaria interna
KCl	Kaliumchlorid
KHK	koronare Herzkrankheit
Mg	Magnesium
MIDCAB	minimal invasive direct coronary artery bypass
min	Minute
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRPI	magnetic resonance perfusion imaging
MRT	Magnetresonanztomographie

MW	Mittelwert
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
PCI	perkutane koronare Intervention
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronenemissionstomographie
pH	Maß für Wasserstoffionenkonzentration
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
p _{ti} O ₂	Gewebesauerstoffpartialdruck
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RR	Blutdruck
SPECT	single photon emission computed tomography
TEE	transösophageale Echokardiographie
TMLR	transmyokardiale Laserrevaskularisation
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der koronaren Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrieländern (Lopez und Murray, 1998). Kennzeichen der koronaren Herzkrankheit ist die Koronarinsuffizienz, die sich durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf definiert.

Ein wichtiger pathogenetischer Faktor für das Entstehen einer Koronarinsuffizienz ist die Makroangiopathie, bei der es aufgrund einer Arteriosklerose zu einer Stenosierung der großen Herzkranzgefäße kommt. Als Risikofaktoren für die Ausbildung einer Arteriosklerose sind besonders Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und familiäre Disposition zu nennen. Ein weiterer vasaler Faktor bei der Entstehung einer Koronarinsuffizienz ist die Mikroangiopathie (small vessel disease).

Leitsymptom für eine Koronarinsuffizienz ist die Angina pectoris. Sie äußert sich in vorwiegend retrosternal lokalisierten, kurzdauernden und durch Belastung auslösbaren Schmerzen. Weitere Manifestationsformen der Myokardischämie sind der Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder der plötzliche Herztod (Riede et al., 1995 a und b).

1.2 Bisherige therapeutische Möglichkeiten

Zur Prävention und in frühen Stadien der koronaren Herzkrankheit bieten sich kausale Ansätze wie optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, eines Hypertonus oder einer Hyperlipoproteinämie sowie Gewichtsnormalisierung und Nikotinverbot an.

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Die Basistherapie besteht aus Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers zur Prophylaxe einer Koronarthrombose. Die weitere antianginöse Therapie richtet sich darauf aus, die Sauerstoffzufuhr zu verbessern und den Sauerstoffbedarf zu vermindern. Hierzu stehen verschiedene Präparate aus den Gruppen der ACE-Hemmer, Nitrate, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten zur Verfügung (Seipel und Jehle, 1992).

1.2.2 Minimal invasive Therapie

Abhängig von der Gefäßmorphologie und der Behandlungsstrategie bietet sich z.B. bei kurzstreckigen Stenosen die perkutane koronare Intervention (PCI) an. Hier ergeben sich Therapiemöglichkeiten wie die Ballonkatheterdilatation mit und ohne Stenteinlage sowie

verschiedene Spezialverfahren (Rotationsangioplastie, Laserangioplastie, direkte koronare Atherektomie, Ultraschallangioplastie, intrakoronare Aspirationsthrombektomie). Die Restenosierungsrate nach PTCA mit Stenteinlage liegt bei ca. 21% nach zwei Jahren (Stables, 2002), als Nachbehandlung werden Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt.

1.2.3 Chirurgische Therapie

Die Indikation zur operativen Koronarrevaskularisation ist gegeben bei signifikanter Hauptstammstenose der linken Koronararterie, symptomatischer 3-Gefäßerkrankung und symptomatischer 2-Gefäßerkrankung mit Hauptstammäquivalent (stammnahe Stenosen von RIVA und RCX). Seit 1969 werden aortokoronare Bypass-Operationen durchgeführt, in klassischer Weise über einen medianen Sternotomiezugang unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine als aortokoronarer Venenbypass (ACVB) oder unter Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA). Auch hier werden als Nachbehandlung Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt. Die Restenosierungsrate liegt bei Verwendung von arteriellen Bypässen bei 6% nach zwei Jahren (Stables, 2002).

Bypass-Operationen sind inzwischen mit sehr guten Ergebnissen auch ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (off-pump coronary artery bypass, OPCAB), minimal invasiv über einen thorakoskopischen Zugang (port-access coronary artery bypass) oder über ein Brustkorbfenster (minimal invasive direct coronary artery bypass, MIDCAB) möglich (Drenth et al., 2002).

1.3 Die TMLR als neue therapeutische Option

Es gibt jedoch eine zunehmende Anzahl Patienten, die medikamentös austherapiert sind und für eine Intervention nicht in Frage kommen, zum Beispiel aufgrund nicht dilatierbarer oder bypassfähiger Stenosen, einer diffusen „small vessel disease“ oder mehrfacher Voroperationen. Diese „Endstadienpatienten“ leiden unter therapierefraktären Angina- pectoris-Beschwerden. Als neue, weitere Therapiemöglichkeit bietet sich hier die transmyokardiale Laserrevaskularisation an.

1.3.1 Historischer Überblick

Das Wissen um die Blutversorgung über transmyokardiale Kanäle bei manchen Amphibien hat schon vor ungefähr 70 Jahren zu Bestrebungen geführt, über künstlich angelegte Kanäle die Blutversorgung auch beim menschlichen Herz sicherzustellen. Omentopexie und Myopexie wie sie bereits 1935 durch Beck (Beck, 1935) vorgestellt wurden, sollten eine

Neokapillarisation und eine Kollateralkreislaufentwicklung bewirken. Vineberg ging 1954 vor, indem er die Arteria mammaria interna in den linken Ventrikel implantierte (Vineberg, 1954), ebenfalls mit dem Ziel, eine Kollateralisation zu erzeugen. Über von Massimo und Boffi (Massimo und Boffi, 1957) entwickelte T-Tuben sollte eine Blutversorgung des Myokards direkt über den linken Ventrikel entstehen. Variationen dieser Methode beinhalteten Polyethylen-Tuben, endokardiale Inzisionen und freie arterielle Implantate (Goldmann et al., 1956). Sen und Mitarbeiter (Sen et al., 1965) untersuchten die Möglichkeit einer myokardialen Revaskularisation durch transventrikuläre Akupunktur. In Weiterführung dieser Untersuchungen bohrten Walter und Mitarbeiter transventrikuläre Kanäle verschiedener Durchmesser (Walter et al., 1971). Seit Mitte der sechziger Jahre wurden Laser in der Chirurgie eingesetzt. 1970 arbeitete Goldman in der Tumorchirurgie erstmals mit einem CO₂-Laser (Goldman et al., 1970). Den Effekt der Thermoablation durch einen CO₂-Laser beschrieb Hall 1971 (Hall et al., 1971). In den siebziger Jahren benutzte erstmals Mirhoseini einen Laser, um transventrikuläre Kanäle anzulegen (Mirhoseini et al., 1981). Seine Arbeitsgruppe verfügt inzwischen über nahezu vier Jahrzehnte Erfahrung mit der transmyokardialen Laserrevaskularisation (Mirhoseini und Cayton, 1997). Das Interesse an Versuchen in dieser Richtung ließ mit der Verbreitung der aortokoronaren Bypass-Chirurgie zunächst nach. In den letzten Jahren nahm die Anzahl der therapierefraktären Patienten deutlich zu und die Methode fand Eingang in den klinischen Gebrauch.

1.3.2 Wirkmechanismus

Für die transmyokardiale Laserrevaskularisation stehen verschiedene Laser zur Verfügung, hierbei ist die Gewebereaktion abhängig von der Wellenlänge des emittierten Lichtes. Die von Infrarotlasern (CO₂- und Holmium-Laser, 10,6 bzw. 2,1 µm Wellenlänge) emittierte Strahlung wird besonders gut von Wasser absorbiert. Im Myokard (70-80% Wassergehalt) kommt es durch die Absorption der Strahlungsenergie zu Erhitzung und Vaporisation des Wassers, die hierbei frei werdende kinetische Energie führt zur Zerstörung der kovalenten Molekülbindungen innerhalb des Gewebes und somit zur Thermoablation.

Ultraviolette Strahlung (Excimer-Laser, 0,308 µm Wellenlänge) wird direkt von den Kohlenstoffbindungen des Gewebes absorbiert und führt durch Aufbrechen dieser Bindungen zur Photoablation.

Abhängig von Pulslänge, -energie und -frequenz kommt es bei allen Lasern zu über den eigentlichen Kanal hinausreichenden Gewebeschäden. Durch Ausbreitung des Wasserdampfes

bei der Thermoablation oder durch indirekte Erhitzung bei der Photoablation können thermische Schäden entstehen. Bei beiden Mechanismen kann es zur Entstehung von Gasblasen kommen, die zu mechanischem Zerreißen des Gewebes führen können (Hartmann und Whittaker, 1997).

Inwieweit die Anlage von transventrikulären Laserkanälen zu der nachgewiesenen Beschwerdeminderung bei den Patienten führt (Horvath et al., 1996, Agarwal et al., 1999), ist nach wie vor unklar. Ursprünglich bestand die Annahme, dass das ischämische Myokard direkt durch die Laserkanäle vom Ventrikel aus mit oxygeniertem Blut versorgt werde (Mirhoseini et al., 1988). Die Persistenz der entstandenen Kanäle ist allerdings umstritten. Einige Studien weisen noch nach Wochen eine Funktionalität nach (Cooley et al., 1994, Berwing et al., 1996), viele beschreiben hingegen einen kurz nach Laserung auftretenden Verschluss der Kanäle durch Fibrin und Granulationsgewebe (Kohmoto et al., 1996, Burkhoff et al., 1996, Chu et al., 1999 a, Malekan et al., 1998). Es werden jedoch häufig Anzeichen für eine Angiogenese im Bereich der verschlossenen Kanäle gefunden (Malekan et al., 1998, Chu et al., 1999 a). Ein weiterer zur Diskussion stehender Faktor ist die mögliche Beschwerdeminderung durch Denervation des Myokards (Kwong et al., 1997, Hirsch et al., 1999). Letztendlich kann die Beschwerdeminderung aber auch eine unspezifische Reaktion sein (Chu et al., 1999 b).

1.4 Fragestellung

Zur Beurteilung der Wirkmechanismen beschäftigen wir uns in der vorliegenden Arbeit mit folgenden Fragestellungen:

- Beeinflusst die TMLR den Sauerstoffpartialdruck in gesundem beziehungsweise ischämischen Gewebe?
- Lassen sich echokardiografisch offene Kanäle nachweisen?
- Lassen sich histologisch Zellstrukturveränderungen nachweisen?
- Ist die TMLR eine Behandlungsoption bei akutem Myokardinfarkt?

Im Großtiermodell wurde ein experimentelles Protokoll aufgestellt, in dem an Hausschweinen durch Ligatur der zuführenden Koronarien eine akute Ischämie erzeugt wurde. Sowohl in ischämischen Gebieten als auch in Referenzarealen wurde die transmyokardiale Laserrevaskularisation durchgeführt. Durch spezielle Sonden erfolgte eine kontinuierliche

Dokumentation des intramyokardialen Sauerstoffpartialdruckes ($p_{ti}O_2$) über die gesamte Versuchsdauer von durchschnittlich 8 Stunden.

Die Vitalparameter unterlagen einer engmaschigen Kontrolle. Neben der Temperatur handelt es sich bei Blutdruck, Herzfrequenz, Herzzeitvolumen und zentralvenösem Druck sowie arteriellen und gemischt-venösen Werten von pO_2 , Hämoglobin, pH und Base Excess um die wichtigsten Einflussfaktoren auf den Sauerstoffpartialdruck. Durch ihre statistische Auswertung konnte sichergestellt werden, dass die von den Sonden erfassten Schwankungen des $p_{ti}O_2$ durch Ligatur und TMLR hervorgerufen wurden.

Der Einfluss einer Sondenplatzierung in unterschiedlicher Myokardtiefe auf den $p_{ti}O_2$ und die exakte Lage der Sonden im Versuchsareal wurde durch direkte epikardiale Echokardiographie kontrolliert. Ebenfalls echokardiographisch wurden die durch den Laser verursachten Perforationen dargestellt, um eine transmurale Laserung zu verifizieren.

Zu definierten Zeitpunkten wurden Stanzproben zur Untersuchung auf Wachstumsfaktoren (VEGF, vascular endothelial growth factor) gewonnen. Bei Versuchsende wurden Gewebeblöcke entnommen, die histologisch aufgearbeitet und hinsichtlich der Zellstrukturen und der Laserkanäle untersucht wurden. Zum Abschluss der Versuchsdurchführung erfolgte die Präparation des Herzens und die Injektion von Tusche in die Koronarien zur Darstellung der Infarktareale.

2. Material und Methoden

Wir führten Versuche an insgesamt 21 Hausschweinen im Tier-Operationssaal des Transitoriums der Medizinischen Universität zu Lübeck durch.

2.1 Bewilligung

Bewilligt wurde die Versuchsreihe nach einer Tierversuchsanzeige beim Ministerium für Umwelt, Natur und Forsten des Landes Schleswig-Holstein (Aktenzeichen : x 330a-7224/.12-6 vom 27.11.1996).

Sie stand unter der Aufsicht des Tierschutzbeauftragten der Medizinischen Universität zu Lübeck, Herrn Dr. vet. R. Noel.

2.2 Beteiligte Kliniken und Institute der Universität Lübeck

- I. Klinik für Herzchirurgie: Direktor: Prof. Dr. med. H.H. Sievers

 Versuchsleitung : Dr. med. E.-G. Kraatz

 Dr. med. M. Misfeld

 Fr. Dr. med. C. Schmidtke
- II. Klinik für Anästhesiologie: Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

 Dr. med. M. Großherr
- III. Institut für Physiologie: Direktor: Prof. Dr. W. Jelkmann

 Dr. med. E. Metzen
- IV. Institut für Anatomie: Direktor: Prof. Dr. W. Kühnel

 PD Dr. K. Szabó

2.3 Versuchstiere

Für die Versuche wurden weibliche Tiere der Rasse Deutsches veredeltes Landschwein verwendet, die ca. ein Jahr alt waren und ein mittleres Gewicht von 44,8 +/- 6,6 kg hatten. Die Haltung erfolgte in Gruppen von 3-4 Tieren im Laufstall. Als Futter diente die Standardfuttermischung der Firma Altromin (Fa. Altromin GmbH, Lage).

2.4 Medikamente

Die Narkose erfolgte mit den Medikamenten Atropin 1mg i.m., Isofluran 0,8%, Ketamin 100mg/h i.v., Midazolam 15mg i.m., Pancuronium 8mg/h i.v., Propofol 50mg i.v. als Bolus, anschließend als Dauerinfusion 500mg/h, Rompun und Xylazin.

Weiterhin kamen Antiarrhythmika (Amiodaron 300mg i.v. und Mg⁺⁺ 1g), Katecholamine (Epinephrinhydrochlorid) und Volumensubstitution (Ringer Lösung, Berlin Chemie AG, Berlin; Infusionsgeschwindigkeit 250ml/h) zum Einsatz.

2.5 Geräte und Verbrauchsmaterialien

siehe Anhang

2.6 Versuchsdurchführung

2.6.1 Vorbereitung und Anästhesie

Die nüchternen Versuchstiere bekamen nach Prämedikation mit 250 mg Ketamin i.m. Rompun 2%, Midazolam 15 mg i.m., Atropin 1 mg i.m., Propofol 50 mg i.v. als Bolus, anschließend weiter als Dauerinfusion 500 mg/h und Ketamin 50 mg i.v. verabreicht. Nach ausreichender Sedierung wurde ein intravenöser Zugang am Ohr gelegt und die Tiere in einer Lagerungsschale in Rückenlage platziert. Nach sterilem Abdecken erfolgte die Tracheotomie durch einen circa zehn Zentimeter langen Schnitt und die Darstellung der Trachea in teils stumpfer, teils scharfer Präparationstechnik. Der Einschnitt in die Trachea erfolgte kurz unterhalb des Schildknorpels, daraufhin Einführung und Sicherung eines Endotrachealtubus (Firma Mallinckrodt, Athlone, Irland; Größe: 7,5 mm). Ein Arteria femoralis-Katheter (Firma Arrow International Inc., Reading, USA; 20 G), ein Pulmonalarterienkatheter über die Vena jugularis interna (7 FR, Firma Baxter Healthcare Corp., Deerfield, USA) und ein zentraler Venenkatheter (Firma Braun, Melsungen) dienten dem weiteren hämodynamischem Monitoring. Ein arterieller Zugang wurde mittels Arteria sectio am inneren Oberschenkel geschaffen, da eine Punktion sich aufgrund von Gefäßspasmen meist als schwierig erwies.

Die Narkose wurde mit Isofluran 0,8%, Ketamin 100mg/h i.v. und Pancuronium 8 mg/h i.v. fortgeführt (FiO₂ = 1,0 , pCO₂ = 38-42 mmHg, Beatmungsgerät Sulla (Fa. Dräger, Lübeck) Fluss: 6 l/min, halbgeschlossenes Kreissystem) und bis zur Terminierung mit Kaliumchlorid als bilanzierte Narkose aufrechterhalten. Volumentherapie erfolgte mit kristalloiden Ersatzmitteln (Ringer Lactat, Fa. Fresenius, Infusionsgeschwindigkeit: abhängig von der Kreislauffunktion, durchschnittlich 250 ml/h), eine antiarrhythmische Prophylaxe für die

Manipulationen am Herzen wurde mit 300 mg Amiodaron i.v. und 1g Mg²⁺, jeweils als Kurzinfusion, durchgeführt.

Der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der zentralvenöse Druck sowie die arteriellen und gemischt-venösen Werte für den pO₂, Hb, pH und BE unterlagen einer regelmäßigen Kontrolle. Sie wurden im Rahmen der bilanzierten Narkose so stabil wie möglich gehalten, um sicherzustellen, dass die von den Sauerstoffpartialdrucksonden gemessenen Werte hauptsächlich durch die Ligatur eines Koronargefäßes und die TMLR beeinflusst werden.

2.6.2 Thorakotomie und Sondenplatzierung

Der Thorax wurde mittels medianer Sternotomie eröffnet, es folgte die Perikardiotomie. In den Sinus coronarius wurde zur Bestimmung der koronarvenösen O₂-Sättigung ein 20 G-Katheter (Firma Arrow International Inc., Reading, USA) eingelegt. Mit Hilfe einer Gewebeimplantationsnadel (Licox, REF VK2, 6,8 cm Durchmesser, Bow length 70 mm, Firma GMS, Kiel) wurden vier Sonden (Licox, C1.2, 1,5 FR, Firma GMS, Kiel) zur Messung des intramyokardialen Sauerstoffpartialdruckes und zwei Sonden zur Temperaturmessung platziert, nachdem sie mittels mitgelieferter Daten kalibriert worden waren. Die Messung wurde dargestellt auf zwei Licox pO₂-Monitoren (Firma GMS, Kiel) und über das Licox Programm Version 1996 2.6 verarbeitet.

Die Sonden verblieben zunächst mindestens 10 Minuten im Gewebe bis zum Erreichen stabiler Messwerte. Die Untersuchungsareale wurden folgendermaßen aufgeteilt:

Sonde 1 (S1) proximal zwischen Ramus intermedius und Ramus circumflexus

Sonde 2 (S2) am distalen Ramus circumflexus bzw. an RCX-Ästen

Sonde 3 (S3) zwischen den Diagonalästen D1 und D2

Sonde 4 (S4) zwischen den Diagonalästen D3 und D4

Die Implantation aller vier Sonden in ungefähr gleicher Myokardtiefe wurde sonographisch verifiziert.

Im Gebiet der Sonden 1 und 2 blieb die Perfusion unbeeinflusst, bei den Sonden 3 und 4 wurde durch Ligatur der zuführenden Diagonaläste eine Ischämie erzeugt. Die Lasergebiete befanden sich um Sonde 2 und 4.

Hiermit ergibt sich folgende Anordnung:

Sonde 1 (S1) keine Ischämie, keine Laserung

Sonde 2 (S2) keine Ischämie, Laserung

Sonde 3 (S3) Ischämie, keine Laserung

Sonde 4 (S4) Ischämie, Laserung

Von den beiden Temperatursonden wurde eine im normal perfundierten und eine im ischämischen Areal platziert, jeweils im Bereich der Sonden 1 und 3.

Fotos des Operationssitus siehe Kapitel 7.

2.6.3 Transmyokardiale Laserung

Nach Ligatur der zuführenden Äste der Sonden 3 und 4 wurde das Ischämieareal fotografisch dokumentiert. Nachdem die pO₂-Werte der Sonden 3 und 4 unter 2 mmHg gesunken waren, jedoch spätestens acht Minuten nach Ligatur, wurde die transmyokardiale Laserung durchgeführt. Verwendung fand ein 800 Watt CO₂-Hochleistungslaser der Firma PLC Medical Systems, Hamburg. Die Laserung der Sonden in den Gebieten 2 und 4 erfolgte bei 9 Versuchstieren mit 4 Kanälen pro Sondenareal, bei 8 Versuchstieren mit 10 Kanälen pro Sondenareal mit einem Abstand von etwa 1 cm². Die Laserenergie betrug jeweils 40 Joule. Durch direkte Sonographie (Sonoset 2500, Schallkopf 5 mHz, Firma Hewlett-Packard, Palo Alto, USA) konnte die transmyokardiale Penetration nachgewiesen werden.

Sonographiebilder siehe Kapitel 7.

2.6.4 Begleitende Versuche

Bei fünf Versuchstieren wurden die Sonden unter sonographischer Kontrolle zunächst in zwei verschiedenen Myokardtiefen platziert, um die Ausgangswerte zu vergleichen. Weiterhin gelang es bei drei Versuchen, unter Echo-Kontrolle die Offenheit der Kanäle direkt nach der Laserung darzustellen.

Die Wanddicke des Myokard wurde systolisch und diastolisch jeweils vor und nach Laserung sonographisch bestimmt. Es wurden Stanzproben entnommen, eine Ausgangsprobe vor Intervention und jeweils weitere nach einer und sechs Stunden nach Laserung, bei denen eine Untersuchung auf Wachstumsfaktoren erfolgte. Weiterhin erfolgte eine elektronenmikroskopische Auswertung (s. 2.9).

2.6.5 Labor

Vor der transmyokardialen Laserung wurde eine Blutgasanalyse angefertigt. Bestimmt wurden die arteriellen und gemischtvenösen Werte des pO_2 , Hämoglobin, pH und Base excess. Alle diese Werte wurden erneut zum Zeitpunkt der Laserung erhoben, anschließend erfolgten stündliche Kontrollen.

2.6.6 Terminierung

Drei Versuchstiere verstarben vorzeitig, eines aufgrund einer malignen Hyperthermie, zwei an Herzrhythmusstörungen. Die weiteren Tiere wurden sechs Stunden nach Laserung unter fortlaufender Narkose mit einer hochdosierten Kaliuminjektion (50 ml Kaliumchlorid) getötet. In das herauspräparierte Herz wurde mittels einer Perfusorspritze Tusche injiziert, um das Infarktgebiet darzustellen. Auch dies wurde fotografisch dokumentiert.

2.7 Prinzip der pO_2 -Messung

Die Gewebeoxygenierung, gemessen als Gewebesauerstoffpartialdruck $p_{ti}O_2$, entspricht der Verfügbarkeit von Sauerstoff auf zellulärer Ebene. Die von uns angewandte Meßmethode für den $p_{ti}O_2$ ist die Sauerstoffpolarographie. Hierbei wird Sauerstoff an einer Kathode über H_2O_2 zu Hydroxylionen reduziert. Diese Reduktion wird durch einen elektrischen Strom von 400-850 mV, der Polarisationsspannung, zwischen (pO_2 -indifferenter) Anode und Kathode in Gang gehalten. Als Messgerät wurden „clark type“- Sonden der Firma Licox verwendet. Diese Sonden bestehen aus einer polarografischen Kathode aus einem Edelmetall (z.B. Gold), einer polarografischen Anode, zum Beispiel aus Silber, aus einer Isolationsschicht für die Kathode, aus einer Kammer mit Pufferlösung und einer semipermeablen Diffusionsmembran aus Polyethylen. Sowohl die Kathode als auch die Anode befinden sich in der gleichen Kammer mit Elektrolytlösung, die wiederum durch die O_2 -Diffusionsmembran vom Gewebe getrennt ist und somit keinen direkten Kontakt zum Gewebe hat. Diese Membran aus Polyethylen (80 μm Dicke) schützt den polarografischen Prozess an beiden Elektroden gegen chemische und elektrische Störungen und ist nur für Sauerstoff permeabel.

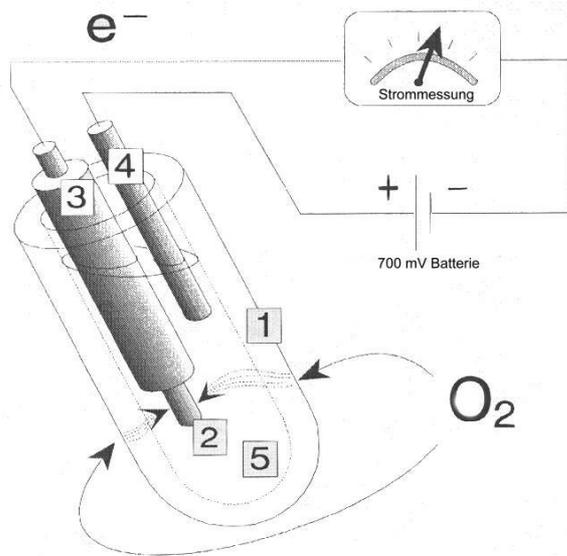


Abbildung 1: Messprinzip der polarographischen „clark type“ Sonde (aus: Lycox Overview, GMS Mielkendorf)

- 1: Diffusionsmembran, transparenter Polyethylen Schlauch mit geschlossener Spitze
- 2: polarographische Kathode, Edelmetall, z.B. Gold
- 3: Isolationsschicht der Kathode
- 4: polarographische Anode, Metall, z.B. Silber
- 5: Kammer mit Elektrolytlösung

2.8 Sonographie

Mittels direkter epikardialer Sonographie erfolgte die Kontrolle der Sondentiefe innerhalb des Myokards. Die Penetration des Myokards durch den Laserschuss und die Offenheit der Kanäle konnte nachgewiesen werden.

Sonographiebild siehe Kapitel 7

2.9 Histologie

Bei allen Versuchstieren wurde vor der Ligatur und 30 Minuten sowie 3 und 6 Stunden nach der Ligatur Biopsien entnommen (Automatic Cutting Needle, Firma Medical Device Technologies Inc., Gainesville, USA; 1,7 mm Durchmesser). Die Aufbereitung und Untersuchung der Proben erfolgte unter Leitung von PD Dr. K. Szabo im Institut für Anatomie. Besonderes Interesse im Rahmen eines veränderten Sauerstoffpartialdruckes galt Mitochondrien, Zellkernen, T-Tubuli und Myofibrillen.

2.10 Wachstumsfaktoren

Proben zur Untersuchung auf VEGF-Proteine und auf VEGF-mRNA wurden vor Ligatur, 1 Stunde und 6 Stunden nach TMLR gewonnen. Die Auswertung mittels PCR und Westernblot-Test erfolgt im Rahmen einer zweiten Dissertation durch Frau Catherine Helm.

2.11 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erfassten Sauerstoffpartialdruckwerte erfolgte unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS Version 6.0 der Firma SPSS GmbH, München. Um die hohe Anzahl der gemessenen pO_2 -Werte (1 Wert pro Minute über circa 8 Stunden für jeweils 4 Sonden) auswerten zu können, wurden für den Versuchsverlauf wichtige Zeitpunkte definiert. Zu jedem dieser Zeitpunkte ergab sich aus Werten von fünf aufeinanderfolgenden Minuten ein Mittelwert. Wenn einer dieser fünf Werte sehr stark ab und fand sich in der Versuchsdokumentation ein Hinweis auf eine gleichzeitige Manipulation, so wurde stattdessen der darauffolgende Wert zur Auswertung herangezogen. Für den Versuchsverlauf wichtig waren Messwerte direkt vor Anlegen der Ligatur als stabiler Ausgangswert und Messwerte direkt vor Durchführung der TMLR zur Dokumentation der effektiven Ligatur. Die weiteren exemplarischen Messwerte wurden 15 und 30 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Stunden nach Ligatur statistisch ausgewertet.

Zur Beurteilung der Ligatur wurde für jedes einzelne Sondenareal der 1h- gegen den 3h- Wert mittels Friedmann- Test untersucht.

Zur Auswertung der Sauerstoffpartialdruckwerte in den verschiedenen Sondengebieten über den Zeitverlauf wurde der Mann-Whitney- Test verwendet. Dieser bezieht sich auf die gesamte Anzahl der gewonnenen Werte. Um sicherzugehen, dass die Ergebnisse nicht durch zufällige Streuung entstanden sind, sondern dem zeitlichen Verlauf entsprechen, fand zusätzlich eine Auswertung mittels Kruskal-Wallis- Test statt. Hiermit wurde das Verhalten der vier Sonden im Vergleich zueinander (1:3, 1:4, 2:3, 2:4) zu den definierten Zeitpunkten untersucht.

Auch die erfassten Vitalwerte wurden mit SPSS Version 6.0 statistisch ausgewertet. Verwendet wurde der Greenhouse-Geisser-Test zur Bewertung des zeitlichen Verlaufes. Gewertet wurden alle Zeitpunkte, bei denen die Anzahl der auswertbaren Versuchstiere $N \geq 8$ war.

3. Ergebnisse

Von insgesamt 21 Versuchstieren wurden an den ersten beiden nur Vorversuche durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Tiefe der Sondenplatzierung im Myokard keinen Einfluss auf die Messung des Sauerstoffpartialdruckes hatte, dass dieser durch Ligatur zuverlässig und ausreichend absank und dass zusätzliche Manipulationen durch Probenentnahmen nur im Rahmen eines kurzzeitigen mechanischen Reizes Einfluss auf die Messungen hatten. Die Anzahl der Laserkanäle pro Areal (4 bzw. 10) hatte keinen Einfluss auf die Messwerte.

Des Weiteren verstarben drei Versuchstiere vorzeitig, zwei an Herzrhythmusstörungen und eines an einer malignen Hyperthermie, so dass insgesamt 16 Versuchstiere statistisch ausgewertet wurden.

3.1 Sauerstoffpartialdruck

Die Auswahl der statistisch ausgewerteten Messzeitpunkte wurde bereits in Kapitel 2 (2.11) beschrieben.

Die Zeitpunkte definierten sich wie folgt:

1. direkt vor Anlegen der Ligaturen als stabiler Ausgangswert vor Manipulationen
2. direkt vor TMLR zur Dokumentation der ausreichenden Ligatur
3. 15 Minuten nach Ligatur
4. 30 Minuten nach Ligatur
5. 1 Stunde nach Ligatur
6. 2 Stunden nach Ligatur
7. 3 Stunden nach Ligatur
8. 4 Stunden nach Ligatur
9. 5 Stunden nach Ligatur
10. 6 Stunden nach Ligatur

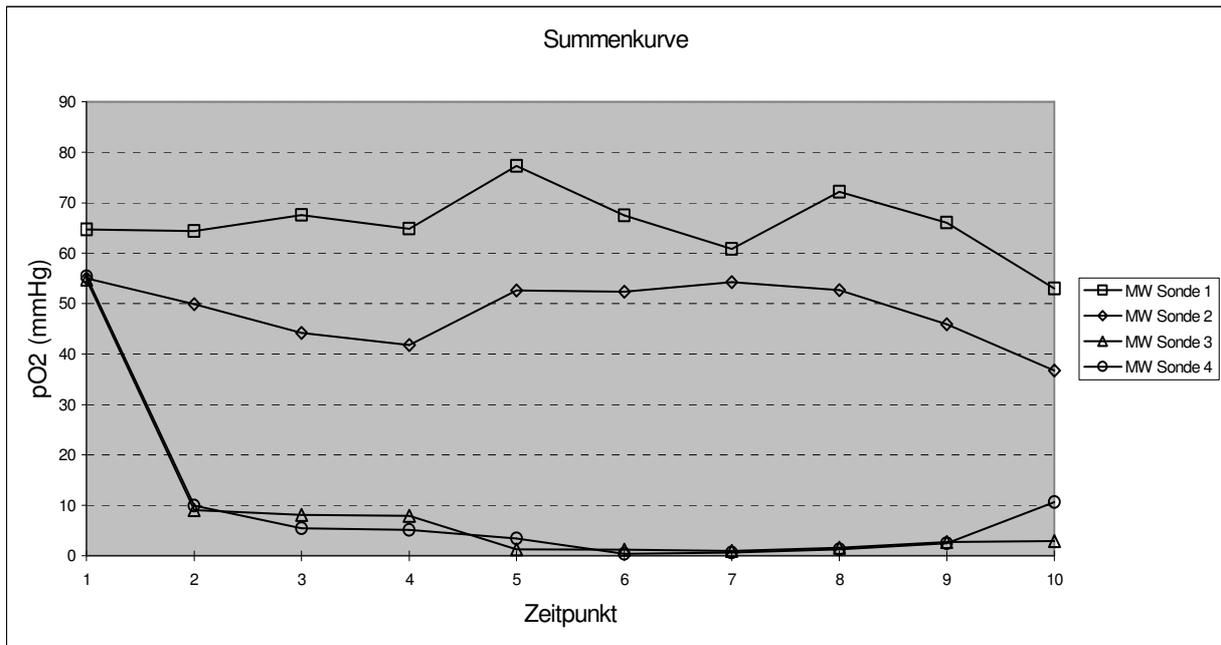


Abbildung 2: Summenkurve Mittelwerte aus den addierten Werten aller Versuchstiere in den vier untersuchten Gebieten

Sonde 1: Areal ohne Ischämie, ohne TMLR

Sonde 2: Areal ohne Ischämie, mit TMLR

Sonde 3: Areal mit Ischämie, ohne TMLR

Sonde 4: Areal mit Ischämie, mit TMLR

In den nachfolgenden Diagrammen sind diese Zeitpunkte aus technischen Gründen jeweils mit 1 bis 10 gekennzeichnet. Die Zahlenwerte und Diagramme der einzelnen Versuchstiere finden sich in Kapitel 7.

Ein statistisch signifikanter Abfall des Sauerstoffpartialdruckes nach Ligatur in den Messbereichen der Sonden 3 und 4 konnte nachgewiesen werden. Es ergaben sich für Sonde 3 und 4 signifikante Änderungen im Sauerstoffpartialdruck (beide Sonden asymptotische Signifikanz $p < 0,000$), für Sonde 1 und 2 nicht (Sonde 1 asymptotische Signifikanz $p = 0,422$, Sonde 2 $p = 0,132$).

Die Sonden 1 und 2 im normal perfundierten Myokard zeigen im Vergleich zu den Sonden 3 und 4 in den ligierten Arealen einen signifikant höheren Sauerstoffpartialdruck (Sonde 1

gegen 3 asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$; Sonde 1 gegen 4 asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$; Sonde 2 gegen 3 asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$; Sonde 2 gegen 4 asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$).

Bei Auswertung der Sonden 1 (keine Ischämie, keine TMLR) gegen 2 (keine Ischämie, TMLR) ergeben sich im Bereich der Sonde 1 signifikant höhere Sauerstoffpartialdruckwerte als bei Sonde 2 (asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$).

Im Vergleich zwischen Sonde 3 (Ischämie, keine TMLR) und 4 (Ischämie, TMLR) zeigen sich im Gebiet der Sonde 3 signifikant höhere Sauerstoffpartialdruckwerte als bei Sonde 4 (asymptotische Signifikanz, 2-seitig, $p < 0,000$).

Die Sauerstoffpartialdruckwerte sind also sowohl im normal perfundierten als auch im ischämischen Myokard über den Zeitverlauf des Versuches in den gelaserten Arealen schlechter als in den nicht gelaserten.

Um sicherzugehen, dass die Ergebnisse nicht durch zufällige Streuung entstanden sind sondern dem zeitlichen Versuchsablauf entsprechen, wurde das Verhalten der vier Sonden im Vergleich zueinander zu den definierten Zeitpunkten untersucht (1:3, 1:4, 2:3, 2:4). Zu den ersten beiden Zeitpunkten (Anfang und Ligatur) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Messwerten (asymptotische Signifikanz $p = 0,217$ bzw. $p = 0,937$). An allen weiteren Zeitpunkten waren die Unterschiede signifikant (asymptotische Signifikanz $p < 0,000$ bzw. $p < 0,001$).

Weiterhin wurden die Messwerte aller Sonden im gesamten Zeitverlauf beurteilt, da Einflussfaktoren wie z.B. der arterielle Blutdruck oder der Hb sich auf alle Areale gleich auswirken. Im Zeitverlauf sank der mittlere Rang als Zeichen für die Verschlechterung der Sauerstoffversorgung signifikant ab ($p < 0,001$). Dies korreliert gut mit dem Absinken des arteriellen Blutdruckes (s. 3.2).

3.2 Vitalwerte

Bei den Vitalparametern erfolgte die statistische Auswertung eines Ausgangswertes sowie von Zeitpunkten nach Ischämie und TMLR analog zu den Sauerstoffpartialdruckwerten, so dass sich in diesen Diagrammen 9 Zeitpunkte ergeben.

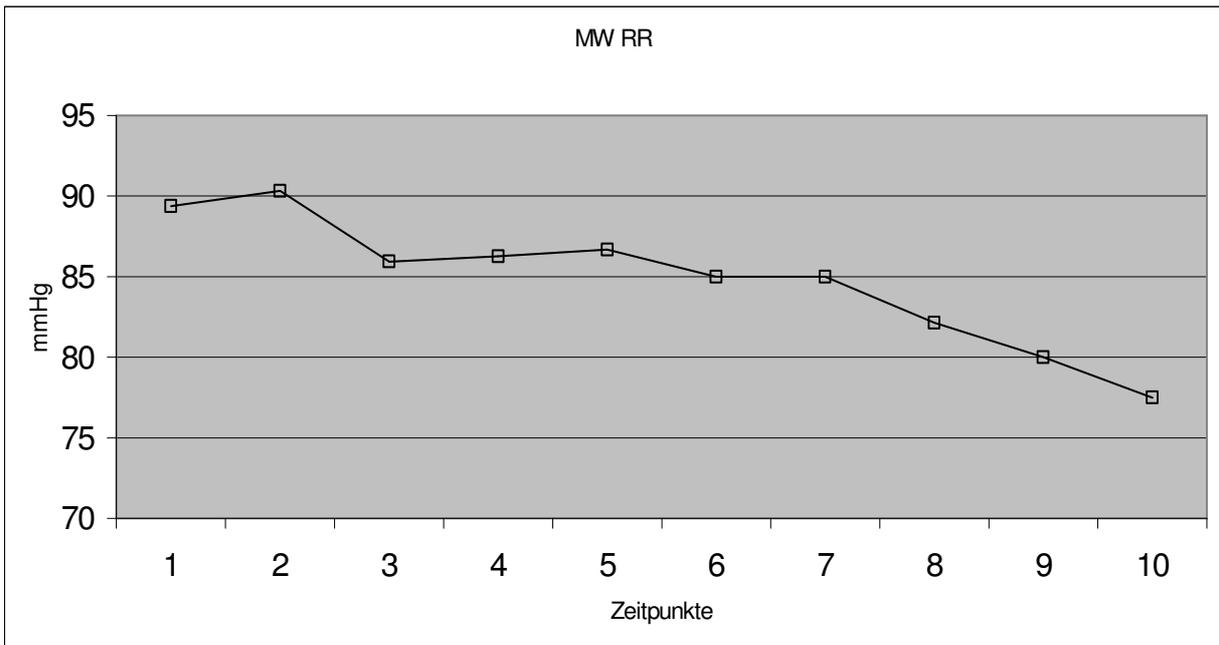


Abbildung 3: arterieller Blutdruck, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 32)

Der arterielle Blutdruck wurde intraoperativ regelmäßig gemessen und medikamentös und mittels Volumenersatz möglichst stabil gehalten. Dennoch kam es im Versuchsverlauf zu einem Absinken des mittleren arteriellen Blutdruckes mit einer statistischen Signifikanz von $p = 0,024$.

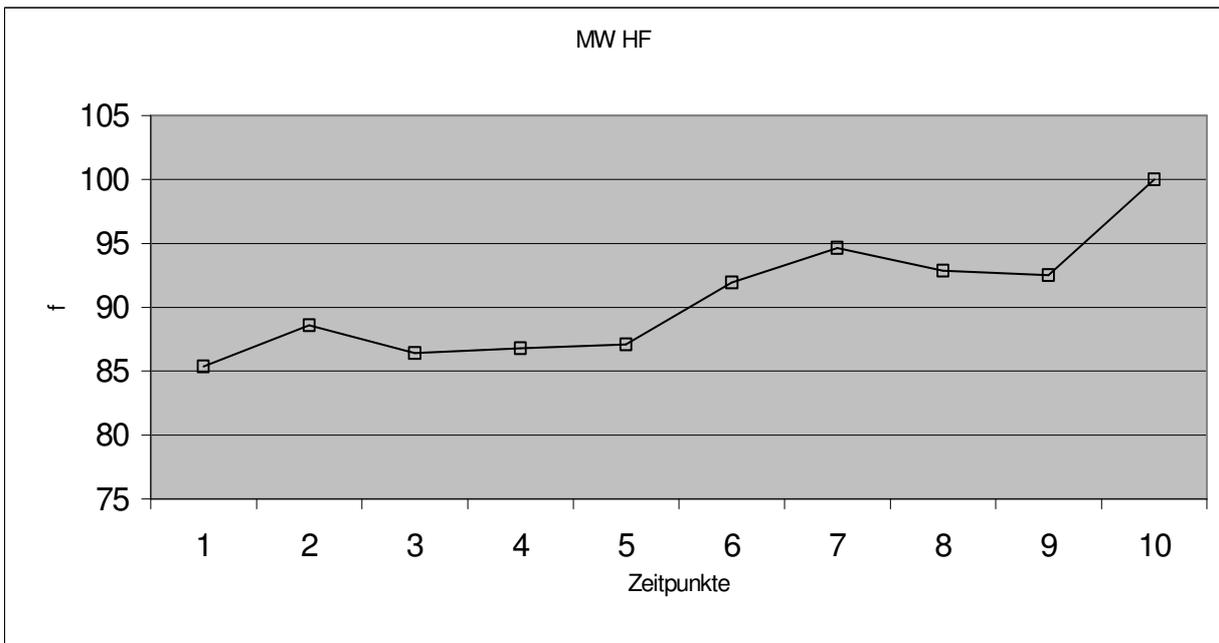


Abbildung 4: Herzfrequenz, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 33)

Die Messung der Herzfrequenz erfolgte ebenfalls regelmäßig im Rahmen der Narkose, sie hat sich über den Versuchsverlauf statistisch nicht signifikant geändert ($p = 0,497$).

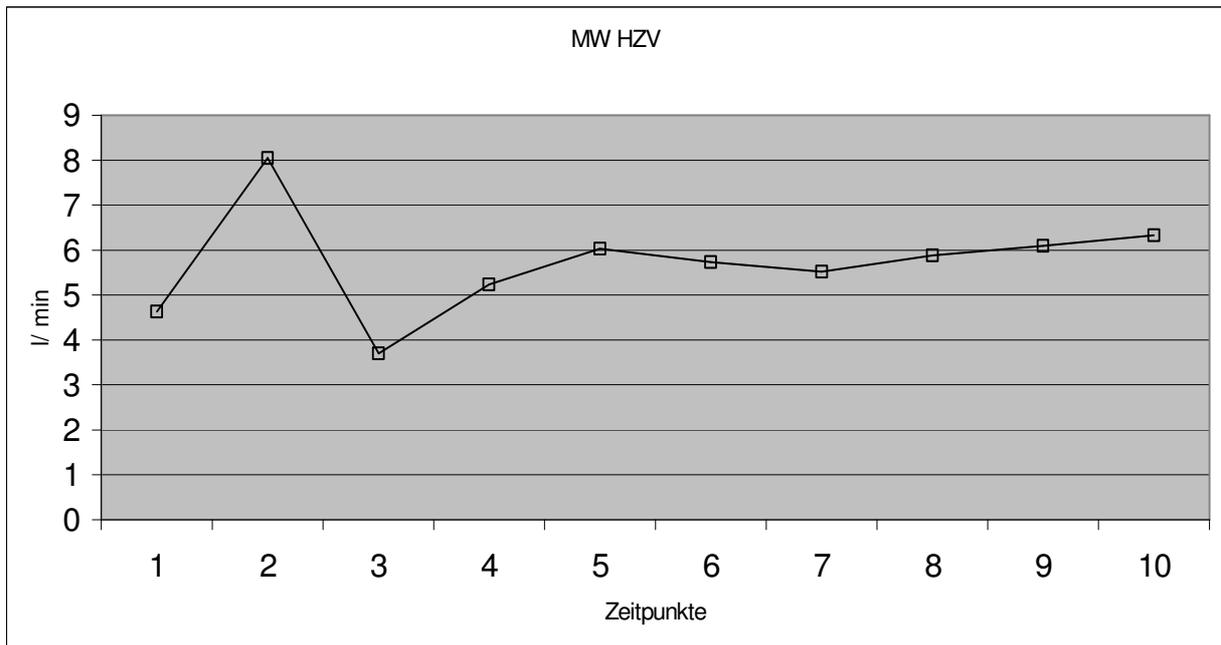


Abbildung 5: Herzzeitvolumen, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 34)

Das Herzzeitvolumen wurde mittels eines Pulmonalkatheter durch die Thermodilutionsmethode bestimmt und blieb über den Versuchsverlauf stabil (keine statistische Signifikanz bei $p = 0,079$).

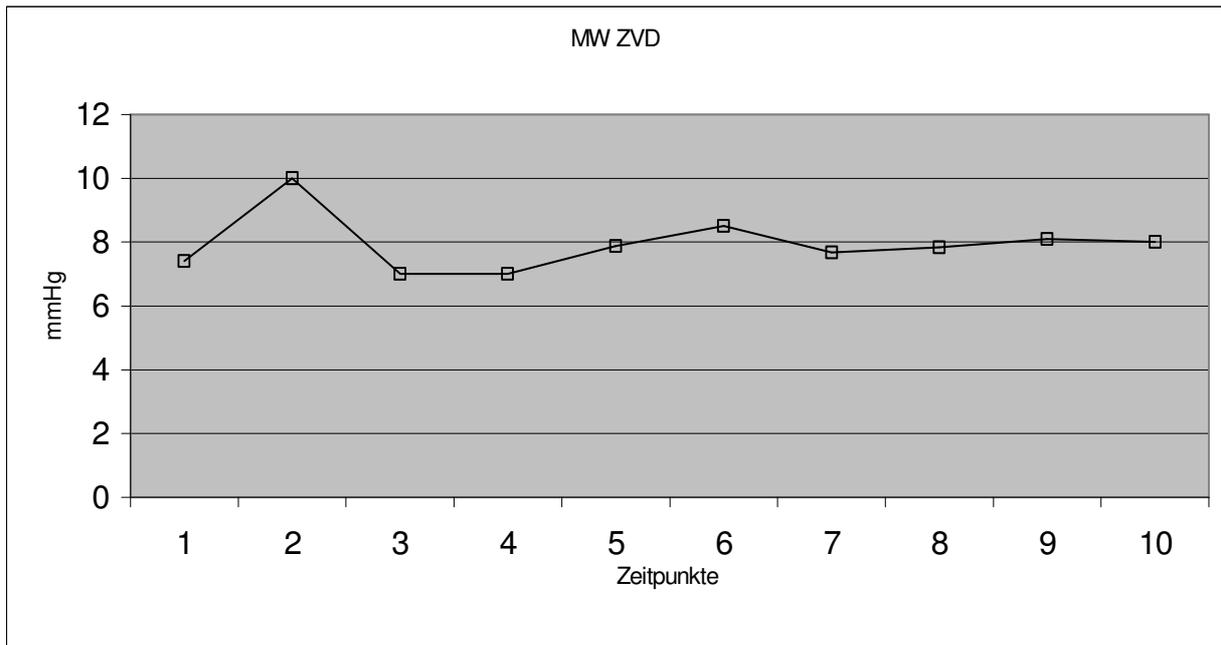


Abbildung 6: zentralvenöser Druck, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 35)

Der zentralvenöse Druck, gemessen durch den zentralen Venenkatheter, zeigt bei $p = 0,691$ ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen über den Versuchsverlauf.

Halbstündlich erfolgten arterielle und gemischt-venöse Blutentnahmen, die Proben wurden mittels eines Blutgasanalysegerätes auf Sauerstoffpartialdruck, Hämoglobingehalt, pH und Base excess untersucht.

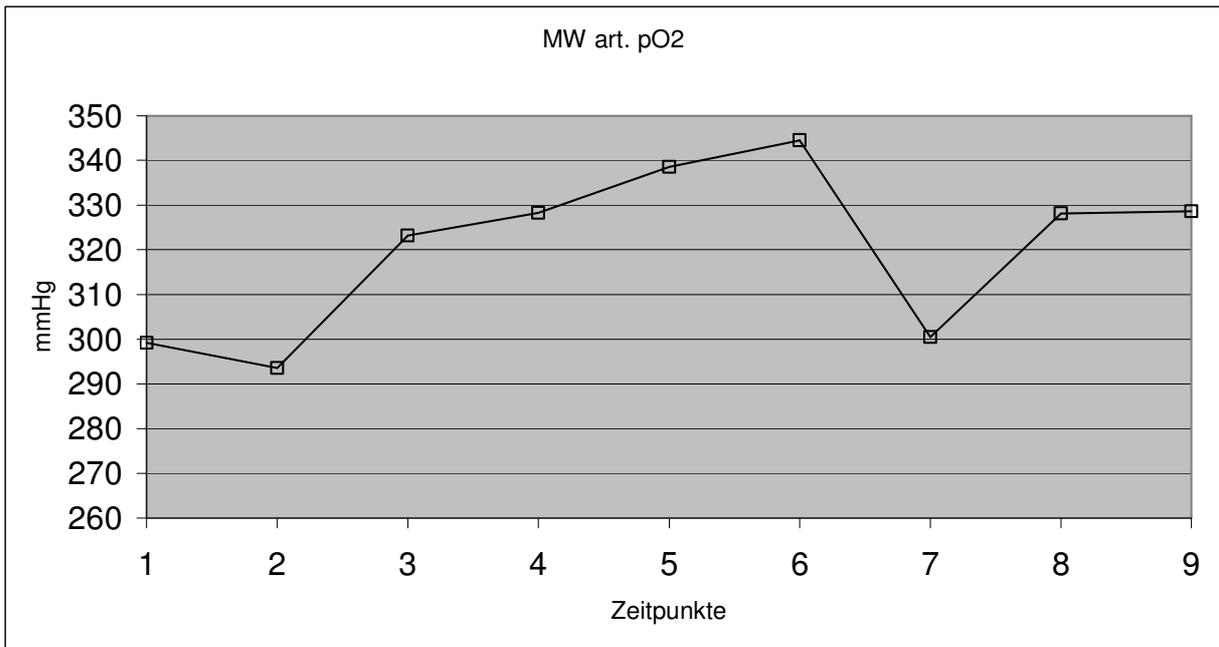


Abbildung 7: arterieller pO_2 , Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 36)

Unter der bilanzierten Narkose (s. Kapitel 2) blieb der arterielle Sauerstoffpartialdruck ohne statistisch signifikante Abweichungen stabil ($p = 0,975$).

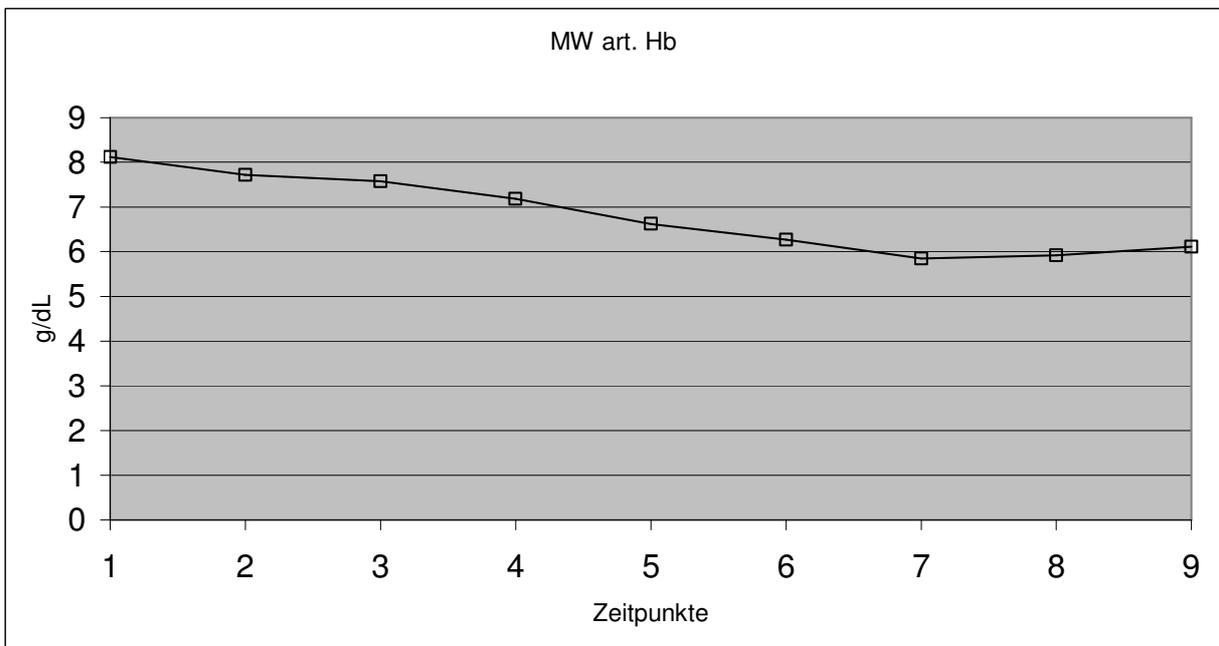


Abbildung 8: arterieller Hb, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 37)

Trotz des intraoperativen Blutverlustes ergaben sich keine statistisch signifikanten Änderungen im Hämoglobingehalt des arteriellen Blutes über den Versuchsverlauf ($p = 0,160$).

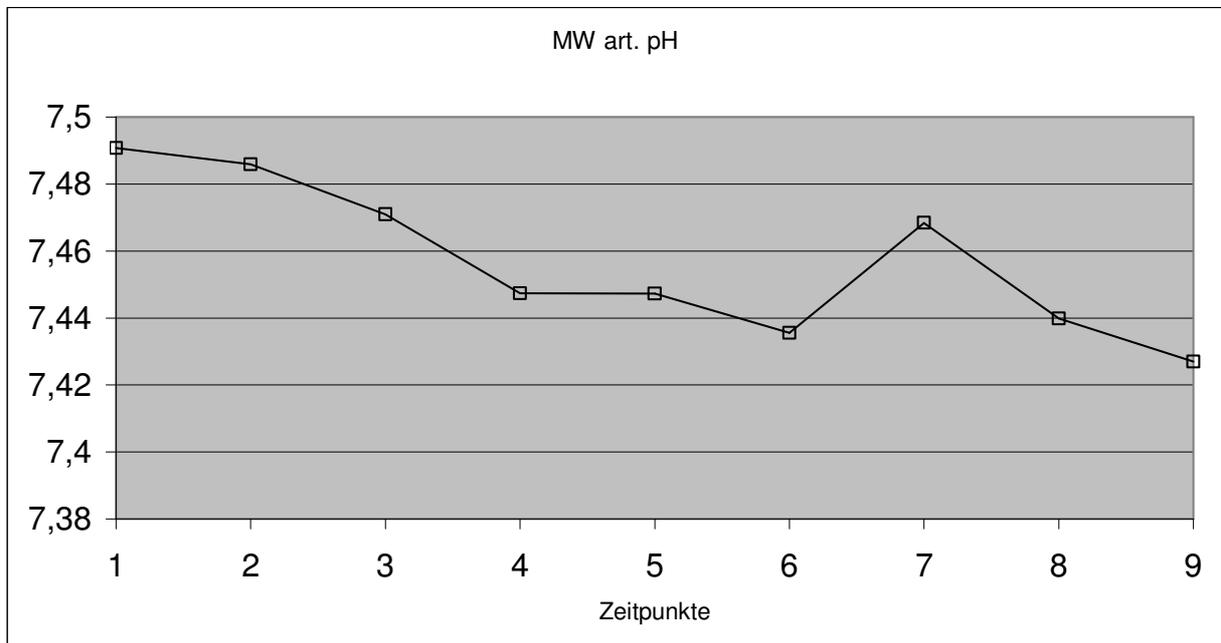


Abbildung 9: arterieller pH, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 38)

Der arterielle pH-Wert zeigt ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen ($p = 0,374$).

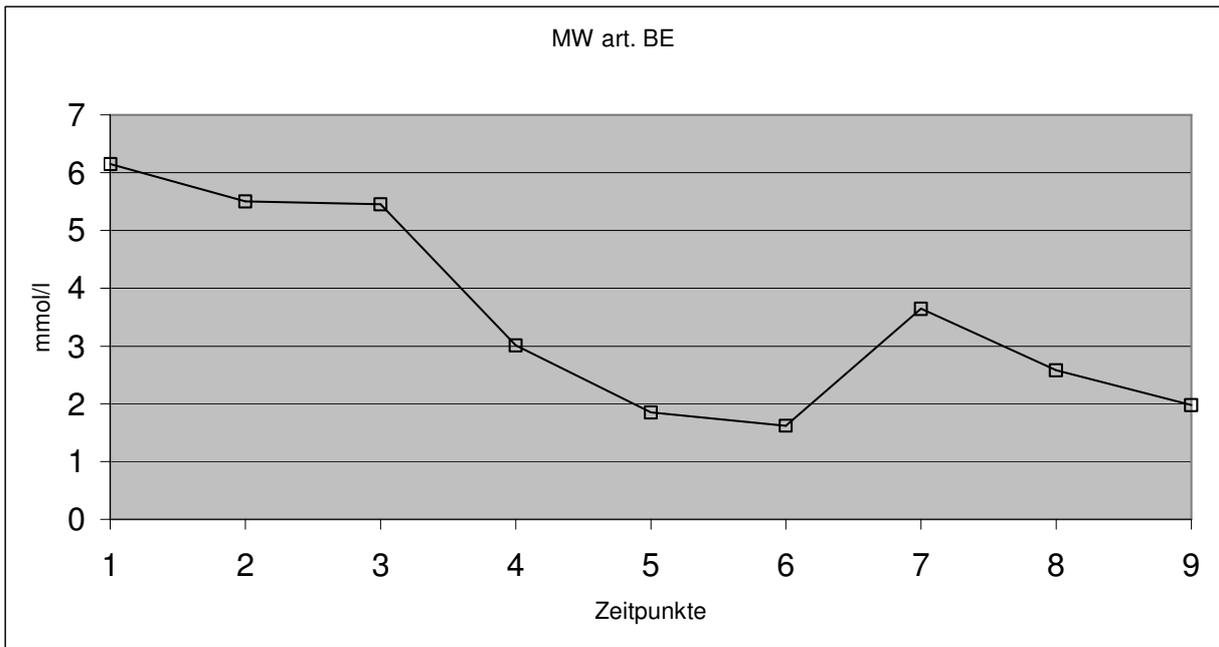


Abbildung 10: arterieller Base excess (BE), Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 39)

Die Änderungen des arteriellen Base excess blieben auch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,084$).

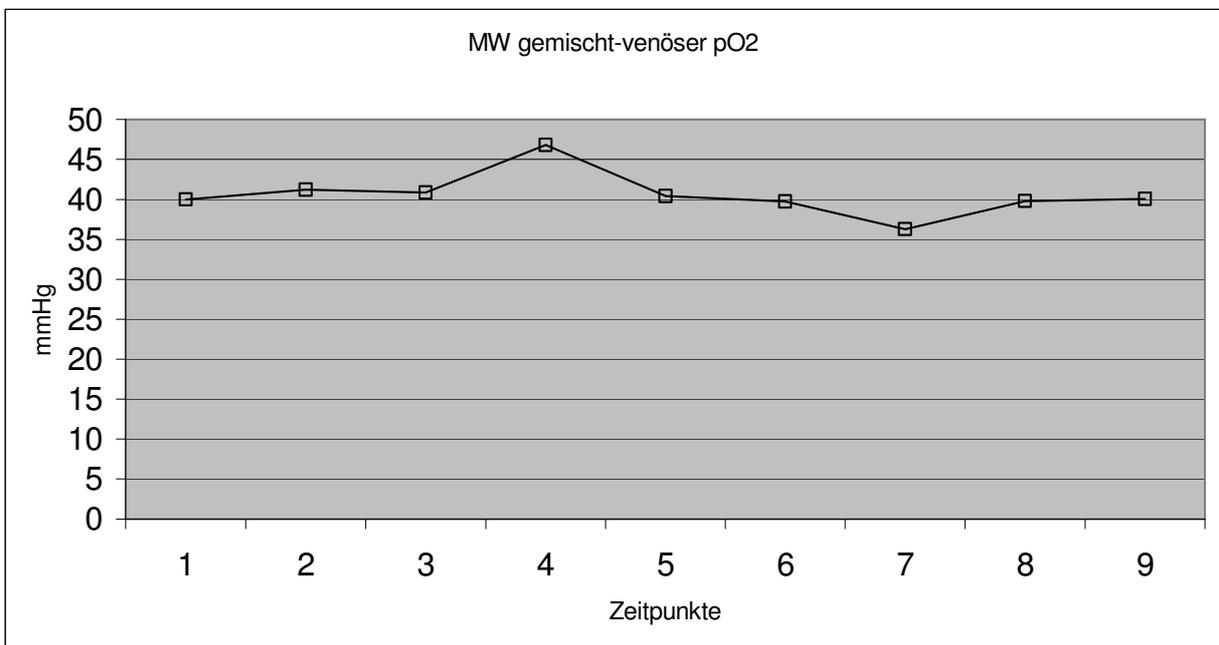


Abbildung 11: gemischt-venöser pO₂, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 40)

Auch der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck blieb über den Versuchsverlauf konstant ($p = 0,227$).

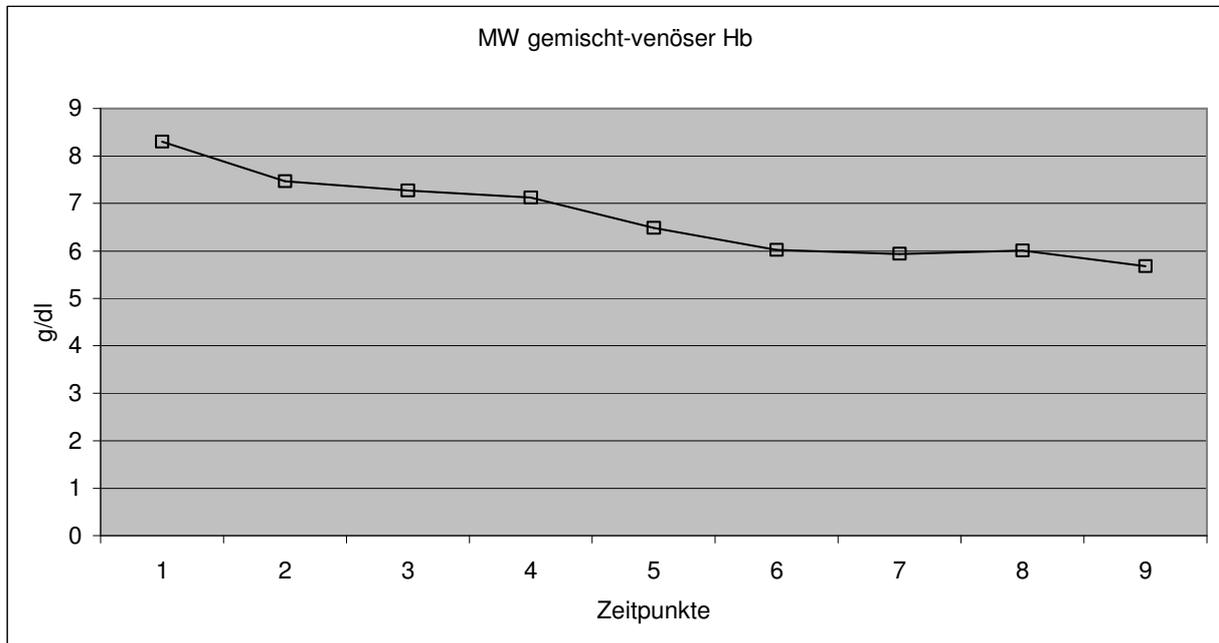


Abbildung 12: gemischt-venöser Hb, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 41)

Beim gemischt-venösen Hb ergaben sich keine statistisch signifikanten Abweichungen bei $p = 0,179$.

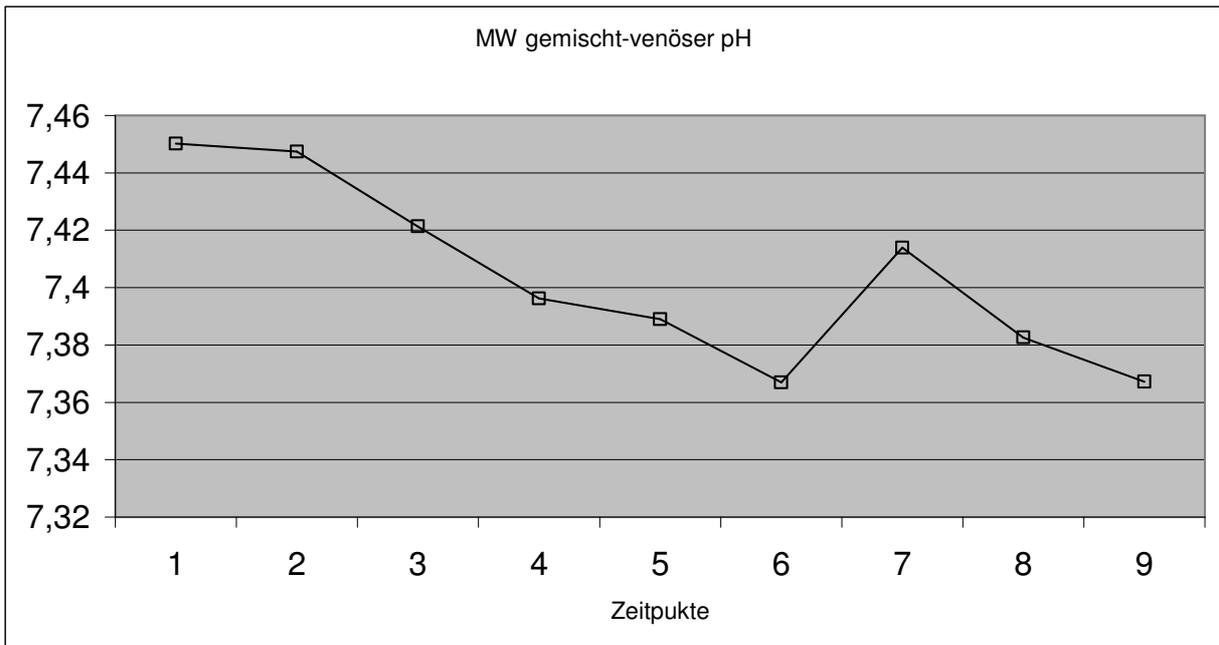


Abbildung 13: gemischt-venöser pH, Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 42)

Der gemischt-venöse pH blieb mit $p = 0,435$ ohne statistisch signifikante Abweichungen.

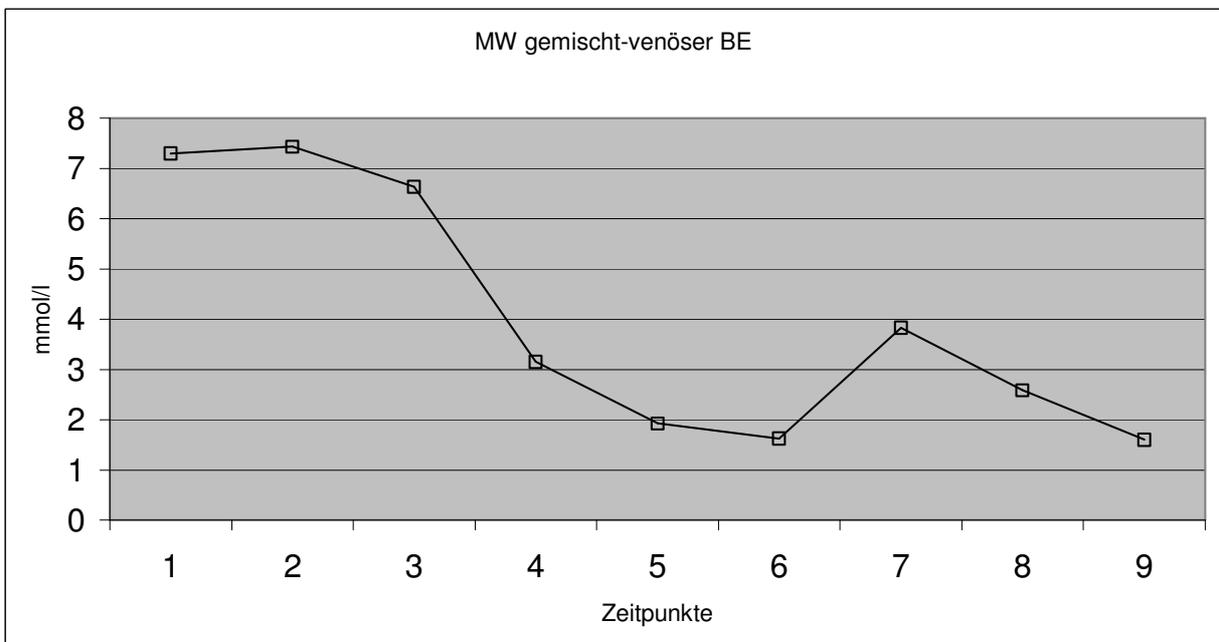


Abbildung 14: gemischt-venöser Base excess (BE), Mittelwerte aller Versuchstiere (Messwerte s. Kap. 7, Abb. 43)

Auch der gemischt-venöse Base excess blieb ohne statistisch signifikante Abweichungen ($p = 0,132$).

Mit den aufgeführten Vitalwerten wurden neben der Temperatur die wichtigsten Einflussgrößen auf den Sauerstoffpartialdruck im Myokard untersucht. Abgesehen vom arteriellen Blutdruck zeigte keiner der Parameter statistisch signifikante Schwankungen über den Versuchsverlauf.

Die myokardiale Temperatur wurde kontinuierlich durch eine Sonde gemessen. Der Einfluss von Temperaturschwankungen wurde sofort am Computer, der die myokardialen Sauerstoffpartialdruckwerte erfasste, ausgeglichen.

Somit kann der Abfall des arteriellen Blutdruckes Einfluss auf das leichte Absinken des myokardialen Sauerstoffpartialdruckes am Ende des Versuchsverlaufes haben. Eine signifikante Einflussnahme der untersuchten Parameter auf die Messung und den Verlauf der Sauerstoffpartialdruckkurven ist jedoch weitestgehend ausgeschlossen.

3.3 Sonographie

Die Ergebnisse der sonografischen Untersuchungen sind deskriptiv und nicht statistisch ausgewertet worden.

Im Rahmen der Vorversuche führten wir unter sonografischer Kontrolle Sonden zur Sauerstoffpartialdruckmessung in unterschiedliche Tiefen des Myokardes ein. Hierbei ergaben sich in verschiedenen Tiefen nur die üblichen Messschwankungen von wenigen mmHg. Dennoch wurde bei jedem Versuch durch sonografische Kontrolle sichergestellt, dass die vier verschiedenen Sonden in möglichst der gleichen Myokardtiefe lagen. Desweiteren wurde durch sonografische Kontrolle die genaue Zuordnung zu einem Messbereich (Ligatur versus Nicht-Ligatur) sichergestellt.

Mittels der Farbdopplerechokardiographie gelang außerdem der Nachweis, dass die Laserimpulse das gesamte Myokard penetrierten.

3.4 Histologie

Proben zur histologischen Aufarbeitung wurden vor Ligatur (Referenz), 30 min, 3 Stunden und 6 Stunden nach TMLR entnommen. Auf mögliche Auswirkungen eines veränderten Sauerstoffpartialdruckes wurden besonders Mitochondrien, Zellkerne und Myofibrillen

untersucht. Es zeigten sich bei allen Versuchstieren ähnliche Veränderungen. In den Mitochondrien kam es nach 6 Stunden zur Zerstörung sowohl der internen als auch der externen Membran und der Cristae. Die Zellkerne zeigten eine Margination des Chromatins, in den Myofibrillen kam es zu Rupturen in den Z-Streifen und weiterhin konnten Lipidtropfen als Ischämieindikator nachgewiesen werden.

3.5 Wachstumsfaktoren

Eine zweite Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit der Expression von Wachstumsfaktoren in den Versuchsarealen. Es wurde untersucht, ob es nach TMLR zu einer Konzentrationsänderung des VEGF-Proteins oder der VEGF-mRNA kommt, und ob sich normal perfundiertes und ischämisches Myokard in ihrer Reaktion unterscheiden.

Aufgearbeitet wurde eine Ausgangsprobe, weiterhin Proben aus allen vier Versuchsarealen jeweils eine und sechs Stunden nach TMLR. Untersucht wurden diese Proben mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf VEGF-mRNA und mittels Westernblot-Test auf das Protein VEGF selbst.

Bei der mRNA zeigte sich nach TMLR im Verlauf der 6 Stunden ein Konzentrationsanstieg im Bereich der Sonden 3 und 4 (Ischämiegebiet), nicht jedoch im Bereich der Sonden 1 und 2.

Die Konzentration des VEGF stieg vom Ausgangs- bis zum 1 h-Wert in alle Sondenbereichen deutlich an. Im Gebiet der Sonde 1 setzte sich dieser Anstieg fort, in den anderen Arealen jedoch kam es zwischen der 1. und 6. Stunde nach TMLR wieder zu einem Abfall der Konzentration.

Aufgrund technischer Schwierigkeiten wurde nur eine kleine Anzahl Proben aufgearbeitet und eine statistisch signifikante Auswertung ist nicht möglich.

4. Diskussion

4.1 Methodische Aspekte

4.1.1 Versuchsansatz

Vor Beginn unserer Versuche fand die transmyokardiale Laserrevaskularisation Eingang in die Klinik. Bis heute wurden in der Herzchirurgie in Lübeck circa 120 Patienten mit der Methode behandelt. Ein Teil dieser Patienten wurde ebenfalls unter Verwendung der Sonden zur Messung des Gewebesauerstoffpartialdruckes im Rahmen einer weiteren Arbeit untersucht (Misfeld et al., 2003).

Das von uns verwendete Tierversuchsmodell bot jedoch andere Voraussetzungen und Möglichkeiten zur Untersuchung der Wirkungsweise der TMLR. Bei unseren Versuchstieren war das Myokard nicht vorgeschädigt und es konnte eine akute umschriebene Ischämie erzeugt werden. Somit war eine gleichzeitige Beurteilung des TMLR-Effektes in gesundem Referenzgewebe sowie in sicher akut ischämischen Arealen möglich. Die Vorgehensweisen waren weitestgehend standardisiert und invasive Untersuchungen wie die Entnahme von Stanzproben und die histologische Aufarbeitung möglich.

Bereits 1964 beschrieben Bertho und Gagnon die Ähnlichkeit der myokardialen und septalen Gefäßversorgung bei Menschen- und Schweineherzen (Bertho und Gagnon, 1964). Die myokardiale Gefäßversorgung und die Entstehung von Infarktarealen nach Ligatur bei verschiedenen Spezies wurde 1987 von einer Arbeitsgruppe um Maxwell untersucht (Maxwell et al., 1987). Hier zeigte sich, dass Schweineherzen über praktisch keine Kollateralkreisläufe verfügen und somit nach Ligatur einer Koronararterie ein scharf demarkiertes Infarktareal entsteht. Dieser Versorgungstyp ist dem eines gesunden Menschen sehr ähnlich. Eine zunehmende Kollateralversorgung kann beim Menschen im Rahmen einer Arteriosklerose entstehen, wenn eine hochgradige Stenose einer Koronararterie durch Kollateralbildung kompensiert wird. Dann ist der myokardiale Versorgungstyp dem des Hundes mit seiner ausgedehnten Kollateralisierung ähnlicher. Je nach Versuchsansatz werden zur Erforschung der transmyokardialen Laserrevaskularisation im Tierversuch sowohl Schweine (Horvath et al., 1999; Lutter et al., 1999 b; Martin et al., 2000) als auch Hunde (Hardy et al., 1990; Whittaker et al., 1993; Hirsch et al., 1999) eingesetzt. Da die Grundlagen unseres Versuchsaufbaus die Induktion eines scharf demarkierten Infarktareaales und die Vergleichbarkeit mit normal perfundierten Bezirken vorsahen, kam nur das porcine

Tierversuchsmodell in Frage. Wir entschieden uns für das „deutsche veredelte Landschwein“ aufgrund seiner hohen Gewichtsklasse und seiner lokalen Verfügbarkeit.

Die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Herzstruktur und der Reaktion auf den Reiz der TMLR in vorgeschädigten menschlichen Herzen und initial gesunden Versuchstierherzen beschreibt Whittaker (1999). Strukturelle Unterschiede zeigen sich in der epikardialen Fettschicht, die beim Menschen häufig ausgeprägter ist. Besonders im Rahmen einer ischämischen Erkrankung weisen menschliche Herzen außerdem einen höheren Kollagengehalt auf. Diese Unterschiede können im Rahmen der TMLR zu einer schlechteren Penetration des menschlichen Myokardes durch den Laserimpuls führen, durch die Variation der Energie der Laserimpulse kann man aber diese Unterschiede zwischen Patienten und Versuchstieren kompensieren. Die Reaktion des Myokardes auf den Reiz der Ablation im Rahmen der TMLR und die Gerinnungsreaktionen in den Kanälen sind bei Menschen und Versuchstieren jedoch nahezu identisch (Whittaker, 1999).

Der Beobachtungszeitraum nach Durchführung der TMLR war mit sechs Stunden ausreichend lang, um die Auswirkungen der Manipulationen abklingen zu lassen und um zu beurteilen, ob die durch die TMLR entstandenen Kanäle den Sauerstoffpartialdruck im ischämischen Gewebe beeinflussen. Sechs Stunden waren auch ein ausreichend langer Zeitraum, um in der histologischen Aufarbeitung Zellreaktionen auf den Reiz der TMLR nachzuweisen (Misfeld et al., 1998). Eine Langzeitbeobachtung der Tiere war nicht vorgesehen, da das Hauptinteresse unserer Studie der akut verbesserten Gewebedurchblutung galt, die ursprünglich als Wirkmechanismus der TMLR angesehen wurde (Bridges, 2000).

4.1.2 Laser

In den 60iger Jahren wurde die Grundidee der transmyokardialen Kanäle und der möglicherweise damit verbundenen Blutversorgung mittels mechanischer Punktion des Myokardes entwickelt (Sen et al., 1965). In den 80iger Jahren standen erstmals leistungsstarke Laser zur Verfügung, die unter der Vorstellung einer besseren Offenheitsrate der Kanäle eingesetzt wurden (Mirhoseini et al., 1983). In den 90iger Jahren wurden die Laser immer leistungsfähiger, bis zu dem von uns verwendeten 800-Watt-CO₂-Laser. Das Schweinemyokard von einem CO₂-Laser mit einem Impuls effizient abladiert und vollständig penetriert wird, bewies Jansen 1997 (Jansen et al., 1997). Kadipasaoglu untersuchte 1999 verschiedene zur TMLR verwendete Laser hinsichtlich der benötigten Leistung für die Penetration von Schweinemyokard sowie hinsichtlich ihrer arrhythmogenen Potenz.

Weiterhin wurden die erzeugten Kanäle histologisch auf ihre Form und die umgebenden Zellschäden untersucht. Unter Verwendung eines CO₂-Lasers waren signifikant weniger Impulse zur Penetration notwendig, er war deutlich weniger arrhythmogen und die Kanäle waren besser demarkiert mit geringeren umgebenden Zellschäden als unter Verwendung eines Ho:YAG- oder eines Excimer-Laser (Kadipasaoglu, 1999). Hughes konnte weiterhin zeigen, dass es nach TMLR mit einem CO₂-Laser nicht zu einer wesentlichen Änderung des myokardialen Blutflusses und somit der systolischen Funktion kam. Nach TMLR mit einem Holmium:YAG-Laser zeigte sich jedoch eine signifikante Minderung des myokardialen Blutflusses. Eine signifikante Zunahme des myokardialen Wassergehaltes und somit eine Behinderung der diastolischen Entspannung zeigte sich bei Verwendung beider Laserarten (Hughes et al., 2000 a). In einer weiteren Versuchsreihe verglich er zusätzlich zum CO₂- und Ho:YAG- noch den Excimer- Laser (Hughes et al., 2000 b). Hier zeigte sich sechs Monate nach TMLR im PET eine verbesserte Perfusion nach CO₂- und Ho:YAG- Behandlung, nach Excimer- Laserung oder alleiniger Thorakotomie jedoch nicht. Martin zeigte in einer Versuchsanordnung mit radioaktiv markierten Mikrosphären jedoch sowohl nach CO₂- als auch nach Excimer- Laserung eine Verbesserung der regionalen myokardialen Perfusion (Martin et al., 2000). In den vorliegenden Studien wird sowohl an Patienten als auch an Versuchstieren der CO₂- Laser am häufigsten verwendet, der Ho: YAG- Laser wird oft in Tierversuchen eingesetzt und der Excimer- Laser wird selten benutzt. Seit kurzem finden in der TMLR auch Nanosekundenlaser Anwendung (Ogura et al., 2002). Wir entschieden uns für den am meisten verwendeten 800- Watt- CO₂- Laser, unser Modell von PLC Medical Systems, Hamburg besitzt für Europa die CE- Zulassung und in den USA die Zulassung der FDA (Food and Drug Administration).

4.1.3 Evaluationsmöglichkeiten

Zur Evaluation der Wirkung der TMLR stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. In unserer Versuchsreihe wollten wir nachweisen, ob die TMLR einen Einfluss auf die Sauerstoffversorgung des Myokardes hat und eine akute myokardiale Ischämie verhindern kann. Die Gewebeoxygenierung, also das Resultat aus lokaler O₂- Zufuhr und -Verbrauch, kann nur direkt im Gewebe zuverlässig bestimmt werden. Arterielle Messungen (wie Blutgase, pulsoxymetrische HbO₂-Sättigung, Durchblutung) betreffen nur die O₂-Zufuhr, es ergibt sich keine Aussage über die Blutverteilung und die O₂-Ausschöpfung im Gewebe. Venöse Messungen (wie venöse oder kapillarvenöse HbO₂-Sättigung, O₂-Extraktion, AVDO₂, Laktat) beschreiben das Ergebnis der Mischung von Bluteilmengen aus unterschiedlich gut

versorgten Gewebegebieten innerhalb des vorgeschalteten Organes. Das Geschehen in ischämischem oder grenzwertig durchblutetem Gewebe kann nicht korrekt erfasst werden.

Mit dem $p_{ti}O_2$ –Wert kann das Verhältnis von O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf des oxydativen Energiestoffwechsels direkt am Zielpunkt des komplexen Sauerstofftransportes überwacht werden (Boeckstegers et al., 1988; Boeckstegers et al., 1992). Der absolute Gewebesauerstoffdruck kann zuverlässig quantitativ gemessen werden und die Meßmethode ist auch in ischämischem oder reperfundiertem Gewebe aussagekräftig. In unserer Versuchsreihe beeinflusste das Trauma der Sondenimplantation den gemessenen $p_{ti}O_2$ -Wert für circa 10 Minuten und direkte Manipulationen am Myokard wie die TMLR oder die Entnahme von Stanzproben beeinflussten den Messwert für circa zwei Minuten. Ansonsten war über den gesamten Versuchsverlauf eine kontinuierliche Messung des myokardialen Sauerstoffpartialdruckes möglich. Aus diesen Gründen entschieden wir uns für die Verwendung der Sauerstoffpartialdrucksonden als Hauptmethode zur Evaluation der Perfusion nach TMLR.

Da die Sonden zur Messung des $p_{ti}O_2$ bisher bei der TMLR in ähnlichen Tierversuchsanordnungen noch keine Verwendung fanden, erfassten wir gleichzeitig als Vitalparameter den arteriellen Blutdruck, die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, den zentralvenösen Druck sowie die arteriellen und venösen Werte für pO_2 , Hb, pH und BE. Diese Parameter wurden zumindest teilweise und perioperativ in vielen Versuchsaufbauten gemessen (Horvath et al., 1995; Lutter et al., 1999 a). Mit diesen Werten wurden die wichtigsten Einflussfaktoren neben Ligatur und TMLR auf den myokardialen Sauerstoffpartialdruck dokumentiert.

In den an Patienten durchgeführten Studien wird zur Evaluation der Wirksamkeit der TMLR immer die Klinik der Patienten in Form der Angina- Klasse sowie die Morbidität und die Mortalität erfasst (Allen et al., 1999; Burns et al., 1999; Frazier et al., 1999; Schofield, 1999; De Carlo et al., 2000). Die CCS- Klassifikation der Angina (Canadian Cardiovascular Society) ist jedoch auch immer durch das subjektive Befinden des Patienten bedingt und erklärt nicht den Wirkmechanismus der TMLR. Um quantitativ objektive Daten zu gewinnen wird bei Patienten standardmäßig präoperativ und als Verlaufskontrolle eine Ergometrie durchgeführt (Agarwal et al., 1999; Burns et al., 1999). Ebenfalls präoperativ wird sonographisch die linksventrikuläre Funktion überprüft (Horvath et al., 1997; Hattler et al., 1999). In vielen Studien gilt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 30 % als

Ausschlusskriterium für eine TMLR (Jones et al., 1999; Aaberge et al., 2000; De Carlo et al., 2000). Die myokardiale Perfusion wird nuklearmedizinisch im Rahmen einer Szintigraphie bestimmt. Seit circa zehn Jahren kommt hier hauptsächlich die SPECT (Single photon emission computed tomography) zur dreidimensionalen Darstellung zum Einsatz. Die in den vorliegenden Studien am häufigsten verwendeten Substanzen sind das ²⁰¹-Thallium (Frazier et al., 1999; Landolfo et al., 1999; De Carlo et al., 2000) und das ^{99m}-Technetium (Horvath et al., 1996; Horvath et al., 1997; Aaberge et al., 2000). Objektive Daten bezüglich der myokardialen Stoffwechselverhältnisse und somit der Vitalität sowie der Perfusion lassen sich insbesondere durch die Positronenemissionstomographie (PET) gewinnen, hier finden radioaktiv markierte Zucker (F18FDG) und ¹³N- Ammonium (Frazier et al., 1995; Cooley et al., 1996; Nägele et al., 1998) oder radioaktiv markierter Sauerstoff Verwendung (Rimoldi et al., 1999). Die Arbeitsgruppe von Bortone (Bortone et al., 2000) untersuchte zusätzlich sowohl die Blutproben der Patienten als auch das Herz selber mittels ^{99m}Tc- Leukoscan-SPECT auf Entzündungsreize. In einer kleinen Studie an 15 Patienten verglich Laham die MRT mit der SPECT (Laham et al., 2002).

Weitere Erkenntnisse über die Morphologie der Laserkanäle ergaben sich aus Autopsien verstorbener Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Durchführung einer TMLR (Cooley et al., 1994; Burkhoff et al., 1996; Gassler et al., 1997; Sigel et al., 1998; Agarwal et al., 1999).

Eine systematische histologische Aufarbeitung der behandelten Herzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der TMLR erfolgte regelmäßig in den auf Tierversuchen basierenden Studien (Misfeld et al., 1998; Chu et al., 1999 a; Eckstein et al., 1999; Lutter et al., 2000; Müller et al., 1999). Die am Patienten verwendeten Evaluationsmöglichkeiten zur Beurteilung der Wirksamkeit der TMLR sind bei Versuchstieren jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Eine Stressergometrie ist nur medikamentös (z.B. mit Dobutamin) durchführbar und auch die quantitative und qualitative Messung der Myokardperfusion und des vitalen Gewebes mittels SPECT und PET ist technisch schwierig und wurde nur vereinzelt verwendet (Hughes et al., 1999, Verwendung von F18FDG und ¹³N- Ammonium). Zur Messung der myokardialen Perfusion intraoperativ benutzte Eckstein eine Infrarotkamera, zusätzlich erfolgte postoperativ eine MRT- Untersuchung (Magnetresonanztomographie) (Eckstein et al., 1999). Auch Muhling setzte die MRT in einer Spezialform zur Perfusionsdarstellung ein (magnetic resonance perfusion imaging, MRPI) und verglich die Ergebnisse mit dem mittels Mikrosphären gemessenen Blutfluss (Muhling et al., 2003). Horvath erfasste 1995 die

Kontraktilität der Myokardfasern mit Hilfe von Ultraschallkristallen, die subendokardial plaziert wurden (Horvath et al., 1995). Diese Untersuchungsmethoden fanden nur vereinzelt Anwendung. Wesentlich häufiger werden zur Darstellung der Perfusion gefärbte oder radioaktiv markierte Mikrosphären (Hardy et al., 1990; Whittaker et al., 1993; Kohmoto et al., 1997; Lutter et al., 2000; Martin et al., 2000) gebraucht. Insbesondere in den letzten Jahren richtete sich das Augenmerk zusätzlich auf die Angiogenese und es erfolgte die immunhistochemische Bestimmung von Wachstumsfaktoren (VEGF, vascular endothelial growth factor) (Fleischer et al., 1996; Chu et al., 1999 a; Horvath et al., 1999).

In einer noch nicht veröffentlichten Folgearbeit der physiologischen Arbeitsgruppe wurden auch im Rahmen unserer Versuchsreihe Wachstumsfaktoren bestimmt. Unser Hauptinteresse galt jedoch der Frage, ob im Rahmen der TMLR eine Veränderung der Sauerstoffversorgung des Myokardes auftritt. Die Verwendung von markierten Mikrosphären kann nur einen Blutfluss (z.B. in den Laserkanälen, Kohmoto et al., 1996) messen. Die Untersuchung der Blut- oder Sauerstoffversorgung mittels SPECT oder PET liefert nur Momentaufnahmen. Wir entschieden uns deshalb für die Verwendung der intramyokardialen Sauerstoffpartialdrucksonden, da diese eine Beurteilung der Sauerstoffversorgung auf zellulärer Ebene in verschiedene Versuchsarealen an einem Herzen im zeitlichen Verlauf ermöglichen.

4.2 Ergebnisse und mögliche Wirkmechanismen

4.2.1 Klinische Ergebnisse

Die Morbidität und Mortalität lag bisher in nahezu allen klinischen Studien in den mit TMLR behandelten Gruppen gleichauf mit der Kontrollgruppen (Frazier et al., 1999; Aaberge et al., 2000) oder sogar signifikant darunter (Allen et al., 1999). Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris war die perioperative Mortalität nach TMLR höher als bei Patienten mit chronischer Angina pectoris, die Langzeitüberlebensraten und Verbesserung der Symptomatik waren nach drei Monaten jedoch genau so gut (Hattler et al., 1999). Ebenfalls konnte in nahezu allen klinischen Studien ein deutlicher Beschwerderückgang der Patienten mit entsprechender Verbesserung der Anginaklasse festgestellt werden (Horvath et al., 1997; Allen et al., 1999; Aaberge et al., 2000). Manche Autoren beschrieben zusätzlich eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in der Ergometrie (Agarwal et al., 1999; Allen et al., 1999; Burns et al., 1999; Jones et al., 1999). Andere fanden hier keine wesentlichen Unterschiede zu den präoperativen Werten (Schofield et al., 1999; Aaberge et al., 2000). Die linksventrikuläre

Ejektionsfraktion zeigte postoperativ in keiner der uns vorliegenden Studien eine wesentliche Besserung (Cooley et al., 1996; Schofield et al., 1999). Bei Langzeitbeobachtungen hielt der positive Effekt der TMLR auf die Anginaklasse nach einem Jahr zumeist noch an (Allen et al., 1999; Burns et al., 1999; Aaberge et al., 2000). DeCarlo wies bei seinen Patienten nach zwei bis drei Jahren eine erneute Verschlechterung der Angina-Symptomatik nach, insgesamt war die Anginaklasse aber auch dann noch deutlich besser als präoperativ (DeCarlo et al., 2000). In der Studie von Nägele (Nägele et al., 1998) kam es nach einer initialen ausgeprägten Verbesserung der Anginaklasse bereits sechs Monate nach TMLR wieder zu einer Verschlechterung, aber auch drei Jahre nach TMLR war die Anginaklasse noch signifikant besser als präoperativ. Auch in der Studie von Aaberge bestand noch circa 43 Monate nach TMLR eine signifikante Verbesserung der Anginaklasse (Aaberge et al., 2002).

4.2.2 Perfusion

In unseren Versuchen konnten wir zeigen, dass nach der Ligatur die Sauerstoffpartialdruckwerte adäquat und statistisch signifikant abfielen. Nach Durchführung der TMLR war der Sauerstoffpartialdruck sowohl in den gesunden als auch in den ischämischen Myokardarealen signifikant niedriger war als in den nicht gelaserten Referenzarealen. Die schlechtere Sauerstoffversorgung der gelaserten Bereiche blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von sechs Stunden konstant und statistisch signifikant. Die wichtigsten Einflussgrößen auf den Sauerstoffpartialdruck sind die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen, der zentralvenösen Druck und die arteriellen und gemischt-venösen Werte von pO_2 , Hb, pH und BE. Durch die regelmäßigen Erfassung dieser Vitalwerte konnten wir nachweisen, dass sie in der bilanzierten Narkose keine statistisch signifikanten Abweichungen aufwiesen. Einzig der arterielle Blutdruck sank gegen Ende des Beobachtungszeitraumes langsam aber statistisch signifikant ab. Dies spiegelte sich gut im ebenfalls langsamen und statistisch signifikanten Absinken der Sauerstoffpartialdruckwerte im Versuchsverlauf in allen untersuchten Arealen wieder. Die mittels der Sauerstoffpartialdrucksonden gemessenen Werte sind somit sicher auf die Manipulation durch Ligatur und TMLR zu beziehen.

In unserem akuten porcinen Tierversuchsmodell zeigt sich also nach TMLR eine signifikante Verschlechterung der Sauerstoffversorgung sowohl in gesundem als auch in ischämischem Gewebe. Eine akute Ischämie wurde nicht verhindert oder abgeschwächt.

Die Behandlung eines akuten Myokardinfarktes mittels TMLR wäre mittels Kathetertechnik technisch problemlos möglich. Anhand der von uns gewonnenen Daten ist jedoch davon auszugehen, dass die TMLR zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes nicht geeignet ist.

Bereits 1965 zeigte Sen (Sen et al., 1965), dass nach transmyokardialer Akupunktur Hunde gegen die Ausbreitung von Infarktarealen nach Ligatur besser geschützt sind. 1969 hielt Piffaré die Möglichkeit der myokardialen Perfusion über transmyokardiale Akupunkturkanäle jedoch für unwahrscheinlich, da die Perfusion normalerweise während der Diastole erfolgt (Piffaré et al., 1969) und er zeigte, dass ein mittels Akupunkturnadel angelegter Kanal sich nach kurzer Zeit wieder verschließt. Mit dem Aufkommen der Lasertechnik ging Mirhoseini zunächst davon aus, dass gelaserte transmyokardiale Kanäle stabiler seien als punktierte (Mirhoseini et al., 1981) und die Diskussion um die Offenheitsraten der Kanäle und die darüber mögliche Perfusion hielt lange an. In den letzten Jahren gelang es zumeist nicht, eine Perfusion über die gelaserten Kanäle oder im Bereich der Laserung darzustellen. 1990 konnte Hardy (Hardy et al., 1990) mit radioaktiv markierten Mikrosphären nach Ligatur einer Koronararterie einen signifikanten Abfall der endokardialen Perfusion nachweisen, ein erneuter Anstieg nach TMLR zeigte sich nicht. In den Versuchen von Whittaker (Whittaker et al., 1993) konnte ebenfalls unter Verwendung radioaktiv markierter Mikrosphären auch keine Zunahme des Blutflusses im ischämischen Gewebe nachgewiesen werden. Auch mit den gefärbten Mikrosphären in den Untersuchungen von Kohmoto ließ sich kein Blutfluss in den transmyokardialen Kanälen erkennen (Kohmoto et al., 1997). Eckstein konnte mit Hilfe einer Infrarotkamera nach Ligatur einen signifikanten Abfall der Perfusion und nach Reperfusion einen deutlichen Anstieg darstellen, nach TMLR zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung (Eckstein et al., 1999). Unter Verwendung der Perfusions- MRT (MRPI) wies Muhling jedoch eine signifikant verbesserte Perfusion nach TMLR nach und die Daten der MRPI sowie der Mikrosphären korrelierten (Muhling et al., 2003).

Bei Verwendung der PET mit ^{13}N - Ammonium beschreibt Hughes bei Minischweinen sechs Monate nach TMLR sowohl für den CO_2 - wie auch für den Ho:YAG- Laser eine signifikante Zunahme des myokardialen Blutflusses (Hughes et al., 2000 a). Bei Patienten verwendete unter anderen Cooley die PET zur Messung der myokardialen Perfusion (Cooley et al., 1996). Er beurteilte die Spezifität und Sensibilität der konventionellen transmuralen PET und der Sonderform der subregionalen PET im Vergleich zur Klinik der untersuchten Patienten. Hierbei zeigte sich bei der transmuralen PET eine schlechte Korrelation zwischen den erhobenen Werten und den klinischen Ergebnissen. Dies beruht auf der Anfertigung eines

Summationsbildes der gesamten Myokarddicke in der konventionellen PET, wodurch die subepikardiale Perfusion die subendokardiale überlagert. Nach TMLR bleibt die subepikardiale Perfusion unverändert, in diesem Bereich finden sich nach Laserung Blutkoagel. Relevant für eine Änderung der Perfusion nach TMLR ist besonders die subendokardiale Perfusion, diese kann bei Anfertigung einer subregionalen PET erfasst werden. Hier zeigte sich auch ein Jahr nach TMLR bei 11 untersuchten Patienten eine gute Korrelation zur Klinik und eine Verbesserung der Perfusion, die statistische Signifikanz wurde in dem vorliegenden Artikel nicht angegeben. Auch Frazier (Frazier et al., 1995) verwendete die subregionale PET unter der Vorstellung, dass TMLR- Kanäle an der epikardialen Oberfläche koagulieren, aber subendokardial offen bleiben und eventuell Sinusoide bilden. Drei Monate nach TMLR zeigte sich hier bei 14 Patienten eine signifikante Zunahme der subendokardialen Perfusion in den gelaserten Arealen bei einer Abnahme in den nicht gelaserten Wandregionen. Im Gegensatz hierzu kam in der konventionelle transmuralen PET in den gelaserten Wandbereichen eine schlechtere Perfusion zur Darstellung. Dies hatte sich sechs Monate nach TMLR nicht wesentlich geändert.

Der Gebrauch von radioaktiv markiertem Zucker in Form von F- 18 FDG (Nägele et al., 1998) stellt die myokardialen Stoffwechselverhältnisse und somit die Vitalität dar und es ist nur ein indirekter Rückschluss auf die Perfusion möglich. In einer Untersuchung von sieben Patienten von Rimoldi wurde eine PET mit radioaktiv markiertem Sauerstoff zur Beurteilung der Perfusion durchgeführt. Hier zeigte sich bei der ersten Verlaufskontrolle nach circa sieben Wochen in den gelaserten Myokardarealen im Vergleich zu den präoperativen Messungen ein signifikant geringerer Blutfluss, in den nicht gelaserten Arealen hatte der Blutfluss jedoch signifikant zugenommen. Der signifikant schlechtere Blutfluss in den gelaserten Regionen bestand auch bei der zweiten Verlaufskontrolle nach circa sieben Monaten noch (Rimoldi et al., 1999). Insgesamt liefert die PET bei hoher Sensitivität immer nur Momentaufnahmen und mögliche Partialvolumeneffekte müssen berücksichtigt werden. Dass eine Untersuchung der Perfusion mit den von uns im Tierversuch verwendeten Sonden auch an Patienten möglich ist, zeigte eine weitere Arbeitsgruppe (Misfeld et al., 2003).

Bei der Beurteilung der Perfusion mittels SPECT ist bei Verwendung von Zwei- oder Drei-Kopf- Kameras eine relativ gute örtliche Zuordnung möglich und die Methode ist weit verbreitet und bei Patienten inzwischen Standard. In Tierversuchen wurde sie nach unserer Kenntnis bisher nicht eingesetzt. In einer Untersuchung von 7 Patienten wies Kavanagh (Kavanagh et al., 2001) in der SPECT an 5 Patienten eine Zunahme der Perfusion nach TMLR

nach, diese funktionelle Besserung korrelierte aber nicht mit einer Besserung der Angina-Klasse. Der Patient mit der am deutlichsten verbesserten Perfusion war nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr in der CCS-Klasse II, die Patienten mit einer leichten Verschlechterung der Perfusion nach TMLR konnten hingegen in die CCS-Klasse I eingestuft werden. Auch Cooley wies nach TMLR in den gelaserten Myokardarealen in der SPECT eine Verbesserung der Durchblutung nach, diese war jedoch statistisch nicht signifikant (Cooley et al., 1996). Frazier konnte in der SPECT im Vergleich zwischen gelaserten Patienten und einer medikamentös therapierten Kontrollgruppe in der TMLR-Gruppe nach zwölf Monaten eine signifikante Abnahme der Zonen reversibler Ischämie darstellen, die Zonen mit Narbengewebe blieben unverändert (Frazier et al., 1999). Auch Horvath konnte ein Jahr nach TMLR eine signifikante Abnahme der Segmente mit reversibler Ischämie und eine unveränderte Darstellung von Narbengewebe zeigen (Horvath et al., 1997). Holmstrom zeigte mittels SPECT, dass die TMLR die Umwandlung von Zonen reversibler Ischämie in Narbengewebe verhindert (Holmstrom et al., 2003). Landolfo, Lee und Schofield konnten jedoch alle keine signifikante Änderung der Zonen reversibler Ischämie zu unterschiedliche Zeitpunkten nach TMLR erkennen und auch hier blieben die Zonen mit Narbengewebe unverändert (Landolfo et al., 1999; Schofield et al., 1999 Lee et al., 2000). Auch bei der SPECT handelt es sich um Momentaufnahmen, sie ist inzwischen aber ein gut etablierter Untersuchungsstandard mit geringer Divergenz der verwendeten Isotope (Bridges, 2000) und macht insbesondere die Studien an Patienten besser vergleichbar. Die Sensitivität und Spezifität der PET sind jedoch deutlich höher (Gould, 1991).

Die Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien konnte nach TMLR keine signifikante Zunahme der Perfusion nachweisen. Auch in unserer Versuchsanordnung zeigte sich nach TMLR keine Zunahme des myokardialen Sauerstoffpartialdruck. Die direkte myokardiale Perfusion über die Laserkanäle wird deshalb inzwischen als unwahrscheinlich angesehen (Bridges, 2000), endgültig widerlegt ist diese Theorie insbesondere bei der chronischen Ischämie aber noch nicht (Mirhoseini und Cayton, 1997; Reuthebuch et al., 2002). Die sensibelsten Untersuchungsmethoden diesbezüglich scheinen die subregionale PET, die MRT und die von uns verwendeten Sauerstoffpartialdrucksonden zu sein.

4.2.3 Sonographie

In unseren Tierversuchen kontrollierten wir die Laserung sonographisch und bei Penetration des Myokardes ließ sich im linken Ventrikel die Bildung von Vaporisationsblasen darstellen. Auch bei Patienten wird die transmurale Penetration regelmäßig sonographisch kontrolliert,

meist im Rahmen einer transösophagealen Echokardiographie (Cooley et al., 1996; Agarwal et al., 1999).

Inzwischen ist mit neuen Kontrastmitteln für die Sonographie auch die Darstellung einer Perfusion möglich. 2002 konnte die Arbeitsgruppe von Reuthebuch unter Applikation von Kontrastmittel echokardiographisch circa 71 Tage nach TMLR bei 10 von 15 Patienten offene Kanäle sowie eine darüber erfolgende Perfusion während der Systole nachweisen (Reuthebuch et al., 2002).

4.2.4 Histologie

Die Frage nach einer möglichen Perfusion über die Laserkanäle hängt eng zusammen mit den histologisch zu beurteilenden Offenheitsraten der Kanäle. Zusätzlich spielen aber nicht nur die eventuell offenen Laserkanäle eine wichtige Rolle sondern auch die ultrastrukturellen Veränderungen innerhalb der Zellen in direkter Angrenzung an die Kanäle. In unserer Arbeitsgruppe erfolgte deshalb die histologische Aufarbeitung von intraoperativ gewonnenen Stanzbiopsien und deren elektronenmikroskopische Untersuchung. Stanzbiopsien wurden sowohl von Versuchstieren, die nur einer Ligatur und der dadurch entstehenden Ischämie unterzogen wurden als auch von Tieren nach TMLR gewonnen. Im Vergleich zu normalen Myokardproben zeigten sich in den Stanzproben sowohl mit als auch ohne TMLR die gleichen ultrastrukturellen Veränderungen im Rahmen einer ischämischen Schädigung (Jennings und Ganote, 1974) zu allen Probenzeitpunkten (30 Minuten sowie 3 und 6 Stunden nach TMLR). In einem Modell akuter Ischämie hat die TMLR also keinen therapeutischen Effekt auf ultrastrukturelle Zellveränderungen (Misfeld et al., 1998). Ähnliche Untersuchungen wurden nach unserer Kenntnis bisher von keiner anderen Arbeitsgruppe durchgeführt.

Bezüglich des histologischen Nachweis offener oder verschlossener Kanäle gibt es widersprüchliche Daten. Bei Patienten wies Gassler in Autopsien drei beziehungsweise 16 Tage nach TMLR mit Fibrin, Zellen und Detritus verschlossene Kanäle nach, nach 150 Tagen nach TMLR fand er Narbengewebe mit einer polymorphen Masse und einem kapillären Netzwerk (Gassler et al., 1997). Circa 30 Tage nach TMLR konnte Burkhoff ebenfalls Narbengewebe mit Kapillaren nachweisen, diese zeigten jedoch keine Durchgängigkeit (Burkhoff et al., 1996). Auch Sigel konnte in drei Autopsien zwar die Laserkanäle gut nachweisen, es bestand aber keine Offenheit (Sigel et al., 1998). Agarwal beschrieb in drei Autopsiefällen einen auffälligen spiraligen Verlauf der Laserkanäle, der diese schwer

präparierbar machte. Epikardial bestanden dichte Fibrinklumpen, endokardial ließen sich jedoch nur dünne Fibringerinnsel zeigen, die auch post mortem entstanden sein könnte, so dass eine Offenheit der Kanäle zu Lebzeiten bestanden haben könnte. Zusätzlich ließen sich Verbindungen zu Sinusoiden nachweisen (Agarwal et al., 1999). Cooley gelang die Darstellung von offenen und endothelialisierten Kanälen bei einem Patienten drei Monate nach TMLR (Cooley et al., 1994). In Tierversuchen konnten einige Autoren histologisch offene Kanäle nachweisen (z.B. Horvath et al., 1995; Lutter et al., 1999a), andere fanden jedoch nur verschlossene Kanäle (z.B. Fleischer et al., 1996; Chu et al., 1999 a; Eckstein et al., 1999). Auch Whittaker beschrieb in seinem Review die unterschiedlichen Befunde und führte sie teilweise auf Divergenzen der jeweiligen Herzgewebe zurück (Whittaker, 1999).

4.2.5 Angiogenese

Da eine sichere Perfusion über die Laserkanäle noch nicht nachgewiesen werden konnte, sich histologisch in verschlossene Kanälen aber häufig kapilläres Material findet, besteht ein weiterer möglicher Wirkmechanismus der TMLR in der Induktion einer Neoangiogenese.

Die Erforschung der Angiogenese als möglicher Wirkmechanismus der TMLR findet bisher hauptsächlich im Tierexperiment statt. Bereits 1998 wies Malekan an Schafen innerhalb histologisch verschlossener Kanäle neue Blutgefäße nach (Malekan et al., 1998). Diese fanden sich jedoch sowohl in gelaserten als auch gebohrten Kanälen. Auch Müller zeigte an Schweinen nach TMLR histologisch eine deutlich erhöhte Gefäßdichte im Bereich der verschlossenen Kanäle (Müller et al., 1999). Chu stellte in einem chronischen Ischämiemodell an Schweinen eine deutliche Zunahme der Expression von VEGF als Ausdruck der Angiogenese sowohl nach TMLR als auch nach Nadelpunktion fest (Chu et al., 1999 a und b). Auch Fuchs zeigte eine deutliche regionale Zunahme von VEGF nach TMLR in einem chronischen Ischämiemodell an Schweinen (Fuchs et al., 2002). Unser Hauptinteresse galt der Perfusion, aber eine weitere Arbeitsgruppe in der Physiologie untersuchte die von uns entnommenen Proben mittels PCR auf mRNA und mittels Western Blot- Test auf VEGF (vascular endothelial growth factors). Aufgrund technischer Schwierigkeiten wurde aber nur eine kleine Anzahl Proben aufgearbeitet und eine statistisch signifikante Aussage ist nicht möglich.

4.2.6 Denervation

Ein weiterer möglicher Wirkmechanismus, der zu der symptomatischen Besserung von Patienten führen kann ist die myokardiale Denervation infolge der Laserung. Kwong beschrieb eine Denervation von Hundemyokard sowohl nach Laserung als auch nach chemischer Behandlung mit Phenol (Kwong et al., 1997). Hirsch fand hingegen keinen Effekt der TMLR auf efferente oder afferente Funktionen des behandelten Ventrikels (Hirsch et al., 1999).

4.2.7 unspezifische Reaktion

Die bereits diskutierten Wirkmechanismen sind bisher weder widerlegt noch bewiesen. Chu untersuchte in Versuchsreihen an Schweinen das Verhalten von mittels Laser oder Nadeln angelegten Kanälen und fand in einem chronischen Ischämiemodell bezüglich der Expression von VEGF und der histologischen Befunde keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Chu et al., 1999 a und b). Ähnliche Ergebnisse beschrieb Malekan (Malekan et al., 1998). Demzufolge muss für die deutliche klinische Besserung der Patienten auch eine unspezifische Reaktion auf den myokardialen Reiz in Erwägung gezogen werden. Die durch die Laserung induzierte Narbenbildung und dementsprechende Reduktion des Ventrikelvolumens könnte ebenfalls eine Rolle spielen. Auch ein reiner Placeboeffekt kann nicht ausgeschlossen werden (Saririan und Eisenberg, 2003).

4.3 Schlussfolgerung

In unserem akuten porcinen Tierversuchsmodell konnten wir keine Verbesserung der Perfusion nach TMLR feststellen. Es kam sowohl im ischämischen Myokard als auch im gesunden Referenzareal zu einer signifikanten Verschlechterung des Sauerstoffpartialdruckes. Nach unserer Ansicht ist die TMLR daher keine Option zur Behandlung eines akuten Myokardinfarktes. Es besteht jedoch auch bei akuten Myokardinfarkten oft bereits eine ischämische Vorschädigung und die bisher behandelten Patienten litten fast alle an einer chronischen Ischämie. Deshalb ist unser Versuchsmodell der akuten Ischämie nur eingeschränkt auf die Situation am Patienten übertragbar.

Ein wichtiger Ansatzpunkt weiterer Forschung sollte daher das Modell der chronischen Ischämie sein. Die von uns verwendeten Sauerstoffpartialdrucksonden haben sich in unserer Versuchsreihe bewährt, ihre Messwerte lassen sich unter Berücksichtigung der bekannten Einflussgrößen auf den Sauerstoffpartialdruck gut chirurgischen Manipulationen oder vorbestehenden Schädigungen zuordnen. Sie sind auch in Modellen chronischer Ischämie

verwendbar. Besonders interessant ist die kontinuierliche Datenerfassung. Auch im Rahmen einer Neoangiogenese könnten so signifikante Veränderungen der myokardialen Sauerstoffversorgung nachgewiesen werden.

Die bisherige klinische Anwendung der TMLR bei Patienten zeigte so deutliche symptomatische Erfolge, dass eine weitere Erforschung der Methode erfolgen sollte. Insbesondere mit den neueren und schonenderen perkutanen Zugangswegen ist auch eine weitere Behandlung von Patienten gerechtfertigt.

.

5. Zusammenfassung

Patienten mit diffuser chronischer Myokardschämie, die für eine konventionelle Behandlung nicht in Frage kamen, wurden bereits in mehreren Studien mittels transmyokardialer Laserrevaskularisation behandelt. Es zeigte sich auch in Langzeitbeobachtungen eine gute symptomatische Besserung der Angina pectoris, der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist jedoch noch immer nicht bekannt. Das Ziel unserer Versuchsreihe war die Untersuchung des Einflusses der TMLR auf den myokardialen Gewebesauerstoffpartialdruck in gesundem beziehungsweise ischämischem Gewebe und die Einordnung der TMLR als Behandlungsoption bei akutem Myokardinfarkt. Desweiteren erfolgte die echokardiographische Darstellung der Laserkanäle sowie die elektronenmikroskopische Aufarbeitung von Stanzproben.

Wir untersuchten insgesamt 21 Hausschweine in einem Modell akuter Ischämie von denen 16 statistisch ausgewertet wurden. Die akute Ischämie wurde durch Ligatur von Ästen des Ramus interventrikularis anterior induziert. Myokardiale Sonden erfassten kontinuierlich den Gewebesauerstoffpartialdruck. Die Messungen fanden in vier verschiedenen Arealen statt: 1. ohne Ischämie, ohne TMLR; 2. ohne Ischämie, mit TMLR; 3. mit Ischämie, ohne TMLR; 4. mit Ischämie, mit TMLR.

Sowohl in den ischämischen Gewebearealen als auch in den gesunden Referenzgebieten verschlechterte sich der Gewebesauerstoffpartialdruck nach TMLR im Vergleich zu den nicht behandelten Kontrollarealen signifikant. Trotz echokardiographisch nachweisbarer vollständiger Penetration des Myokardes durch die Laserkanäle ergab sich somit kein Hinweis auf eine verbesserte Perfusion im Rahmen der Behandlung.

Dies korrelierte gut mit den Befunden der ultrastrukturellen Zellveränderungen, die eine deutliche irreversible ischämische Zellschädigung nach Ligatur sowohl ohne als auch mit TMLR zeigten. Somit ist aus unserer Sicht die TMLR keine Behandlungsoption bei akutem Myokardinfarkt.

Auf die Bedingungen der chronischen Ischämie, die sich bei den meisten Patienten finden, sind unserer Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt übertragbar. Die bisher durchgeführten Tierversuche mit einem Modell chronischer Ischämie sowie die Studien an behandelten Patienten konnten aber nach wie vor den exakten Wirkmechanismus der TMLR nicht aufklären. Die Theorie der Perfusion über die Laserkanäle wird zwar inzwischen als

unwahrscheinlich angesehen, ist aber noch nicht endgültig widerlegt. Auch die Neoangiogenese, die myokardiale Denervation oder eine unspezifische Reaktion sind weiterhin mögliche Erklärungen für die konstant nachweisbare symptomatische Besserung der Patienten.

6. Literatur

- Agarwal R, Ajit M, Kurian VM, Rajan S, Arumugam SB, Cherian KM: Transmyocardial Laser Revascularization: Early Results and 1-Year Follow-Up. *Ann Thorac Surg* 67:432-6 (1999)
- Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M, Saatvedt K, Endresen K, Golf S, Geiran O, Abdelnoor M, Forfang K: Transmyocardial revascularization with CO₂- Laser in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 35: 1170-7 (2000)
- Aaberge L, Rootwelt K, Blomhoff S, Saatvedt K, Abdelnoor M, Forfang K: Continued symptomatic improvement three to five years after transmyocardial revascularization with CO₂- laser: a late clinical follow-up of the Norwegian Randomized Trial with transmyocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 39: 1588- 93 (2002)
- Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, Schoettle GP, Selinger SL, Gangahar DM, Angell WW, Petracek MR, Shaar CJ, O'Neill WW: Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 341: 1029-36 (1999)
- Beck CS: The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg* 102: 801-13 (1935)
- Bertho E, Gagnon G: A comparative study in three dimension of the blood supply of the normal interventricular septum in human, canine, bovine, porcine, ovine and equine heart. *Dis Chest* 46: 251-62 (1964)
- Berwing K, Bauer EP, Strasser R, Klövekorn W-P, Bertschmann W: Transmural laserrevascularization : First proof of perfusion through open laser channels. Abstract 62. Annual meeting of the German Society of Cardiologists (1996)
- Boeckstegers P, Fleckenstein W, Rosport A, Ruschewsky W, Braun U: Überwachung der Sauerstoffversorgung des Skelettmuskels und der Gesamtsauerstoffaufnahme bei koronarchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 37:287-296 (1988)
- Boeckstegers P, Trupkovic T, Krieger M, Weiss C: Intramyocardial oxygen partial pressure by means of pO₂-catheters: Studies in acute myocardial ischemia, reperfusion and during selective ECG-synchronized suction and retroinfusion of coronary veins (SSR). *A. M.*

- Ehrly, W. Fleckstein, H. Landgraf: Clinical oxygen pressure measurement III, Blackwell Ueberreuter Wissenschaft Berlin (1992)
- Bortone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P, Sardaro V, D'Addabbo A, Schinosa LdLT: Inflammatory response and Angiogenesis after percutaneous transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 70: 1134-8 (2000)
- Bridges C R: Myocardial laser revascularization: the controversy and the data. *Ann Thorac Surg* 69: 655-62 (2000)
- Burkhoff D, Fisher PE, Apfelbaum M, Kohmoto T, DeRosa CM, Smith CR: Histologic appearance of transmyocardial laser channels after 41/2 weeks. *Ann Thorac Surg* 61: 1532-4 (1996)
- Burns SM, Sharples LD, Tait S, Caine N, Wallwork J, Schofield PM: The transmyocardial laser revascularization international registry report. *Eur Heart J* 20: 31-7 (1999)
- Chu VF, Giaid A, Kuang J-q, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, Chiu RC-J: Angiogenesis in transmyocardial revascularization: comparison of laser versus mechanical punctures. *Ann Thorac Surg* 68: 301-8 (1999 a)
- Chu VF, Kuang J, McGinn A, Giaid A, Korkola S, Chiu RC-J: Angiogenic response induced by mechanical transmyocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118: 849-56 (1999 b)
- Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Shannon RL, Angelini P: Transmyocardial laser revascularization. Anatomic evidence of long-term channel patency. *Tex Heart Inst J* 21: 220-4 (1994)
- Cooley DA, Frazier OH, Kadipasaoglu KA, Lindenmeir MH, Pehlivanoglu S, Kolff JW, Wilansky S, Moore WH: Transmyocardial laser revascularization: Clinical experience with twelve-month follow-up. *J Cardiovasc Surg* 111: 791-9 (1996)
- DeCarlo M, Milano AD, Pratali S, Levantino M, Mariotti R, Bortolotti U: Symptomatic improvement after transmyocardial laser revascularization: How long does it last? *Ann Thorac Surg* 70: 1130-33 (2000)
- Drenth DJ, Winter JB, Veeger NJ, Monnick SH, von Boven AJ, Grandjean JG, Mariani MA, Boonstra PW: Minimally invasive coronary artery bypass grafting versus

- percutaneous transluminal coronary angioplastie with stenting. *J Thorac Cardiovasc Surg* Jul; 124(1): 130-5 (2002)
- Eckstein FS, Scheule AM, Vogel U, Schmid ST, Miller S, Jurmann MJ, Ziemer G: Transmyocardial laser revascularization in the acute ischaemic heart: no improvement of acute myocardial perfusion or prevention of myocardial infarction. *Euro J Cardiothorac Surg* 15 702-708 (1999)
- Fleischer KJ, Goldschmidt- Clermont PJ, Fonger JD, Hutchins GM, Hruban RH, Baumgartner WA: One- month histologic response of transmyocardial laser channels with molecular intervention. *Ann Thorc Surg* 62: 1051-8 (1996)
- Frazier OH, Cooley DA, Kadipasaoglu KA, Pehlivanoglu S, Lindenmeir M, Barasch E, Conger JL, Wilansky S, Moore W.H.: Myocardial Revascularization with laser. Preliminary findings. *Circulation* 92 [suppl II] : II-58-II-65 (1995)
- Frazier OH, March RJ, Horvath KA, for the transmyocardial carbon dioxide laser revascularization study group: Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 341: 1021-8 (1999)
- Fuchs S, Baffour R, Vodovotz Y, Shou M, Stabile E, Tio FO, Leon MB, Kornowski R: Laser myocardial revascularization modulates expression of angiogenic, neuronal and inflammatory cytokines in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J Card Surg* 17: 413- 24 (2002)
- Gassler N, Wintzer H-O, Stubbe H-M, Wullbrand A, Helmchen U: Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium. *Circulation* 95: 371-75 (1997)
- Goldmann A, Greenstone SM, Preuss FS, Strauss SH, Chang E-S: Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart directly from the left ventricle. *J Thorac Surg* 31: 364-374 (1956)
- Goldmann L, Rockwell RJ jun, Naprstek Z, Silver VE, Hofer R, Hobeika C, Hishimoto K, Polanyi T, Bredmeier HC: Some parameters of high output CO₂ laser experimental surgery. *Nature* Dec 26; 228 (278): 1344-5 (1970)

- Gould KL: Clinical cardiac positron emission tomography: state of the art. *Circulation* 84 (Suppl I): I- 22- I- 36 (1991)
- Hall RR, Beach AD, Baker E, Morison PCA: Incision of tissue by carbon dioxide laser. *Nature* Jul 9; 232 (5306): 131-2 (1971)
- Hardy RI, James FW, Millard RW, Kaplan S: Regional myocardial blood flow and cardiac mechanics in dog hearts with CO₂ laser-induced intramyocardial revascularization. *Basic Res Cardiol* 85: 179-97 (1990)
- Hartmann RA, Whittaker P: The physics of transmymocardial laser revascularization. *J Clin Laser Med Surg* 15 (6): 255-9 (1997)
- Hattler BG, Griffith BP, Zenati MA, Crew JR, Mirhoseini M, Cohn LH, Aranki SF, Frazier OH, Cooley DA, Lansing AM, Horvath KA, Fontana GP, Landolfo KP, Lowe JE, Boyce SW: Transmymocardial laser revascularization in the patient with unmanageable unstable angina. *Ann Thorac Surg* 68: 1203-9 (1999)
- Hirsch GM, Thompson GW, Rakesh CA, Hirsch KJ, Sullivan JA, Armour JA: Transmymocardial laser revascularization does not denervate the canine heart. *Ann Thorac Surg* 68: 460-9 (1999)
- Holmstrom M, Hanninen H, Simpanen J, Virtanen KS, Werkkala K, Aronen HJ, Lauerma K: Wall motion and perfusion analysis of transmymocardial laser revascularization. *Scand Cardiovasc J* 37: 91-7 (2003)
- Horvath KA, Chiu E, Maun DC, Lomasney JW, Greene R, Pearce WH, Fullerton DA: Up-regulation of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis after transmymocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 68: 825-9 (1999)
- Horvath KA, Cohn LH, Cooley DA, Crew JR, Frazier OH, Griffith BP, Kadipasaoglu K, Lansing A, Mannting F, March R, Mirhoseini MR, Smith C: Transmymocardial laser revascularization: results of a multicenter trial with transmymocardial laser revascularization used as sole therapy for end-stage coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 645-54 (1997)
- Horvath KA, Mannting F, Cummings N, Sherman SK, Cohn LH: Transmymocardial laser revascularization: operative techniques and clinical results at two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1047-53 (1996)

- Horvath KA, Smith WJ, Laurence RG, Schoen FJ, Appleyard RF, Cohn LH: Recovery and viability of an acute myocardial infarct after transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 25: 258- 63 (1995)
- Hughes GC, Kypson AP, Annex BH, Yin B, St.Louis JD, Biswas SS, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Landolfo KP, Lowe JE: Induction of Angiogenesis after TMR: A comparison of Holmium:YAG, CO₂ and Excimer lasers. *Ann Thorac Surg* 70: 504-9 (2000 b)
- Hughes GC, Kypson AP, St.Louis JD, Annex BH, Coleman RE, DeGrado TR, Donovan CL, Lowe JE, Landolfo KP: Improved perfusion and contractile reserve after transmyocardial laser revascularization in a model of hibernating myocardium. *Ann Thorac Surg* 67: 1714-20 (1999)
- Hughes GC, Shah AS, Yin B, Shu M, Donovan CL, Glower DD, Lowe JE, Landolfo KP: Early postoperative changes in regional systolic and diastolic left ventricular function after transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol* 35: 1022-30 (2000 a)
- Jansen ED, Frenz M, Kadipasaoglu KA, Pfefer TJ, Altermatt HJ, Motamedi M, Welch AJ: Laser-tissue interaction during transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 63:640-7 (1997)
- Jennings RB, Ganote CE: Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 35 (Suppl III):111-56 (1974)
- Jones JW, Schmidt SE, Richman BW, Miller CC III, Sapire KJ, Burkhoff D, Baldwin JC: Holmium: YAG Laser transmyocardial revascularization relieves angina and improves functional status. *Ann Thorac Surg* 67: 1596-602 (1999)
- Kadipasaoglu KA, Sartori M, Masai T, Cihan HB, Clubb FJ, Conger JL, Frazier OH: Intraoperative arrhythmias and tissue damage during transmyocardial laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 67: 423-31 (1999)
- Kavanagh GJ, Whittaker P, Prejean CA Jr, Firth BR, Kloner RA, Kay GL: Dissociation between improvement in angina pectoris and myocardial perfusion after transmyocardial revascularization with an excimer laser. *Am J Cardiol* 87 (2): 229-31 (2001)

- Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu S-M, DeRosa CM, Smith CR, Burkhoff D: Physiology, histology and 2-week morphology of acute transmymocardial channels made with a CO₂- Laser. *Ann Thorac Surg* 63: 1275-83 (1997)
- Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu S-M, Yano OJ, Spotnitz HM, Smith CR, Burkhoff D: Does blood flow through holmium:YAG transmymocardial laser channels? *Ann Thorac Surg* 61: 861-8 (1996)
- Kwong KF, Kanellopoulos GK, Nickols JC, Pogwizd SM, Saffitz JE, Schuessler RB, Sundt III TM: Transmymocardial laser treatment denervates canine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 883-90 (1997)
- Laham RJ, Simons M, Pearlman JD, Ho KKL, Baim DS: Magnetic resonance imaging demonstrates improved regional systolic wall motion and thickening and myocardial perfusion of myocardial territories treated by laser myocardial revascularization. *J Am Coll Cardiol* 39: 1-8 (2002)
- Landolfo CK, Landolfo KP, Hughes GC, Coleman ER, Coleman RB, Lowe JE: Intermediate-term clinical outcome following transmymocardial laser revascularization in patients with refractory angina pectoris. *Circulation* 100[suppl II]: II-128-II-133 (1999)
- Lee LY, O'Hara MF, Finnin EB, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Isom OW, Rosengart TK: Transmymocardial laser revascularization with excimer laser: Clinical results at 1 year. *Ann Thorac Surg* 70: 498- 503 (2000)
- Lopez AD, Murray CCJL: The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med* 4: 1241-3 (1998)
- Lutter G, Martin J, Köster W, Busse Grawitz A, Esenwein P, Geiger A, Specht B von, Beyersdorf F: Analysis of the new indirect revascularization method by determining objective parameters of clinical chemistry, histo-chemistry and histology. *Eur J Cardio-thorac Surg* 15: 709-16 (1999 a)
- Lutter G, Martin J, Takahashi N, Yoshitake M, Schwarzkopf J, Nitzsche E, Beyersdorf F: Transmymocardial laser revascularization: Experimental studies in healthy porcine myocardium. *Ann Thorac Surg* 67: 1708-13 (1999 b)

- Lutter G, Martin J, Dern P, Sarai K, Olschewsky M, Samson P von, Bürkle M, Beyersdorf F: Evaluation of the indirect revascularization method after 3 months chronic myocardial ischemia. *Eur J Cardio-thorac Surg* 18 38-45 (2000)
- Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR: Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 98[Suppl II]: II-62-II-66 (1998)
- Martin JS, Sayeed-Shah U, Byrne JG, Danton MHD, Flores KQ, Laurence RG, Cohn LH: Excimer versus carbon dioxide transmyocardial laser revascularization: Effects on regional left ventricular function and perfusion. *Ann Thorac Surg* 69: 1811-6 (2000)
- Massimo C, Boffi L: Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J Thorac Surg* 34: 257-64 (1957)
- Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM: Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 21: 737-46 (1987)
- Mirhoseini M, Cayton MM: Transmyocardial laser revascularization: Historical background and future directions. *J Clin Laser Med Surg* 15: 245-53 (1997)
- Mirhoseini M, Fisher JC, Cayton MM: Myocardial Revascularization by Laser: A clinical Report. *Lasers Surg Med* 3: 241-245 (1983)
- Mirhoseini M, Muckerheide M, Cayton MM: Revascularization of the heart by Laser. *J Microsc Surg* 2: 253-260 (1981)
- Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM: New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann Thorac Surg* 45: 415-20 (1988)
- Misfeld M, Szabo K, Kraatz E-G, Großherr M, Schmidtke C, Pilgrim M, Kühnel W, Sievers HH: Electron-microscopic findings after transmyocardial laser revascularization in an acute ischemic pig model. *Eur J Cardio-thorac Surg* 13 398-403 (1998)
- Misfeld M, Rhau JU, Sievers H-H, Kraatz E-G: Intramyocardial partial oxygen pressure in patients undergoing transmyocardial laser revascularization and bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 37: 1-6 (2003)

- Mueller XM, Tevacaarai HT, Genton C-Y, Chaubert P, Segesser LK von: Are there vascular density gradients along myocardial laser channels? *Ann Thorac Surg* 68: 125-30 (1999)
- Muhling OM, Wang Y, Panse P, Jerosch- Herold M, Cayton MM, Wann LS, Mirhoseini MM, Wilke NM: Transmyocardial laser revascularisation preserves regional myocardial perfusion: an MRI first pass perfusion study. *Cardiovasc Res* 57: 63-70 (2003)
- Nägele H, Stubbe HM, Nienaber C, Rödiger W: Results of transmyocardial laser revascularization in non-revascularizable coronary artery disease after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 19: 1525-1530 (1998)
- Ogura M, Sato S, Ishihara M, Kawauchi S, Arai T, Matsui T, Kurita A, Kikuchi M, Ashida H, Obara M: Myocardium tissue ablation with high- peak- power nanosecond 1,064- and 532- nm pulsed lasers: influence of laser- induced plasma. *Lasers Surg Med* 31: 136-41 (2002)
- Pifarré R, Jasuja ML, Lynch RD, Neville WE: Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture: a physiologic impossibility. *J Thorac Surg* 58: 424-31 (1969)
- Reuthebuch O, Berwing K, Roth M, Klovekorn WP, Bauer EP: Contrast- echocardiography: confirmation of patency of laser channels after transmyocardial laser revascularization. *Eur J Echocardiogr* 3: 24- 31 (2002)
- Riede U-N, Drexler H: Herzleistungsstörungen. In: Riede U-N, Schaefer H-E: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1995 a)
- Riede U-N, Ihling C, Schaefer H-E: Arterien. In: Riede U-N, Schaefer H-E: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 4. Aufl., 436-461, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1995 b)
- Rimoldi O, Burns SM, Rosen SD, Wistow TE, Schofield PM, Taylor G, Camici PG: Measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography before and after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 100[suppl II]: II-134-II-138 (1999)
- Saririan M, Eisenberg MJ: Myocardial laser revascularization for the treatment of endstage coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 41: 2298 (2003)

- Schofield PM; Sharples LD, Caine N, Burns S, Tait S, Wistow T, Buxton M, Wallwork J: Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 519-24 (1999)
- Seipel L, Jehle J: Die koronare Herzkrankheit. In: Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller HD: *Lehrbuch der Inneren Medizin*. 3. Aufl., 13-25, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1992)
- Sen PK, Udawadia TE, Kinare SG, Parulkar GB: Transmyocardial acupuncture: a new approach to myocardial revascularization. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 50:181-9 (1965)
- Sigel JE, Abramovich CM, Lytle BW, Ratliff NB: Transmyocardial laser revascularization: Three sequential autopsy cases. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 115: 1381-84 (1998)
- Stables R: Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 965-70 (2002)
- Vineberg A: Clinical and experimental studies in the treatment of coronary artery insufficiency by internal mammary artery implant. *J Int Coll Surg* 22: 503-18 (1954)
- Walter P, Hundeshagen H, Borst HG: Treatment of acute myocardial infarction by transmural blood supply from the ventricular cavity. *Eur Surg Res* 3 : 130-38 (1971)
- Whittaker P, Kloner RA, Przyklenk K: Laser-mediated transmural myocardial channels do not salvage acutely ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 22: 302-9 (1993)
- Whittaker P: Transmyocardial Revascularization: The fate of myocardial channels. *Ann Thorac Surg* 68: 2376-82 (1999)

7 Anhang

7.1 Medikamente

Narkose	Isofluran 0,8% Ketamin 100mg/h i.v. Pancuronium 8 mg/h i.v. Rompun Midazolam (Dormicum®) 15 mg i.m. Atropin 1 mg i.m. Propofol 50 mg i.v. als Bolus, anschließend als Dauerinfusion 500 mg/h Xylazin 100mg i.m. Disoprivan
Antiarrhythmika	Amiodaron (Cordarex®) 300 mg i.v. Mg ++ 1g
Volumen	Ringer Lactat, Fa Fresenius, Infusionsgeschwindigkeit : 250 ml/h

7.2 Geräte und Verbrauchsmaterialien

Arteria femoralis-Katheder (20 G, Firma Arrow Int. Inc., Reading, USA)
Beatmungsgerät Sulla (Firma Dräger, Lübeck)
BGA-Gerät : 288 Blood-Gas-System der Firma Ciba-Corning, Medfield, USA
Computer: Licox® pO₂ Messgerät mit online Dokumentation Version 1996 2.6 der Firma
GMS, 24247 Kiel-Mielkendorf
Endotrachealtubus (Größe: 7,5 mm) Firma Mallinckrodt, Athlone, Irland
Herzchirurgisches Grundsieb
Herzmonitor Sirecrust 730 der Firma Siemens AG, München
Katheter (20 G, Firma Arrow Int. Inc., Reading, USA) für den Sinus coronarius
Lagerungsschale
Laser: 800 Watt Hochenergie CO₂-Laser der Firma PLC Medical Systems, Hamburg
Pulmonalarterienkatheter (7 FR, Firma Baxter Healthcare Corp., Deerfield, USA), via
Einführungsschleuse (8,5 FR, Firma Abott Laboratories, Abott Park, USA)
Sauerstoffmeßgerät Anremone (Firma Dräger, Lübeck)
Sonden : Licox Oxygen-Catheter-Microprobes und Temperatursonden der Gesellschaft für
medizinische Sondentechnik (GMS), Kiel

Sonographiegerät: Sono-Set 2500, Schallkopf 500 mHz, Firma Hewlett-Packard, Palo Alto, USA

Stanzen: Automatic cutting needle 1,7mm der Fa. Medical Device Technoogies, Inc., Gainesville, USA

Zentraler Venenkatheder (Firma Braun, Melsungen)

7.3 Sauerstoffpartialdruckwerte der einzelnen Versuchstiere

Nachfolgend sind die Messwerte der einzelnen Versuchtiere, die in die statistische Auswertung aufgenommen wurden, aufgeführt. Die Sondenmesswerte entsprechen folgenden Arealen:

Sonde 1:	Areal ohne Ischämie, ohne TMLR
Sonde 2:	Areal ohne Ischämie, mit TMLR
Sonde 3:	Areal mit Ischämie, ohne TMLR
Sonde 4:	Areal mit Ischämie, mit TMLR

Als Messzeitpunkte wurden definiert:

1. direkt vor Anlegen der Ligaturen als stabiler Ausgangswert vor Manipulationen
2. direkt vor TMLR zur Dokumentation der ausreichenden Ligatur
3. 15 Minuten nach Ligatur
4. 30 Minuten nach Ligatur
5. 1 Stunde nach Ligatur
6. 2 Stunden nach Ligatur
7. 3 Stunden nach Ligatur
8. 4 Stunden nach Ligatur
9. 5 Stunden nach Ligatur
10. 6 Stunden nach Ligatur

SCHWEIN03

	vor Ligatur	vorTMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	30,3	24,3	31,6	54,1	60,6	65,1	80,2	62,9	63,8	55,8
	30	25,6	34,7	52,3	74,6	66,9	80,4	62	63,7	60,1
	28,8	23,9	37,1	50	59,3	66	82,2	70	62,9	52,4
	24,7	23	36,9	50,2	56,3	67,8	84,8	74,2	61,4	52,4
	24,9	17	39,2	48,5	52,6	65,2	83,7	78,3	61,9	51,4
MW 1										
STABW1	27,74	22,76	35,9	51,02	60,68	66,2	82,26	69,48	62,74	54,42
	2,45324275	2,99906652	2,57914715	1,95897933	7,48529225	1,029556301	1,8017769	6,31803767	0,95624265	3,20774064
Sonde 2										
	25,7	19,9	35,5	63,2	134,3	148,1	119	127,7	97,7	101,1
	25	20,1	34,4	60,4	120,8	143,3	115,1	118	97,6	100,6
	23,4	19,6	33,9	58,9	140,5	144,3	120,8	130,5	97,7	82,4
	24,6	22,3	34,5	58,7	130,6	141,4	125,6	129,6	99,1	83,4
	20,7	58,8	39,4	62,9	129,4	136	119,7	129,2	98,8	81,7
MW 2										
STABW2	23,88	28,14	35,54	60,82	131,12	142,62	120,04	127	98,18	89,84
	1,7565876	15,3597656	1,99859951	1,91562	6,4471389	3,96555166	3,37911231	4,58998911	0,63686733	9,00724153
Sonde 3										
	12,7	2,3	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	8,6	17,9	9,3
	13,5	0,8	0,6	0,6	0,8	0,7	0,7	8,4	17,8	11,8
	12,8	0,7	0,6	0,5	0,9	0,8	0,7	5,9	17,7	7,6
	12,7	0,6	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	4,8	17,7	6,6
	12,9	2,4	0,6	0,6	0,6	0,9	0,9	7,4	17,6	8,3
MW 3										
STABW3	12,92	1,36	0,58	0,58	0,74	0,76	0,78	7,02	17,74	8,72
	0,29933259	0,81141851	0,04	0,04	0,10198039	0,08	0,07483315	1,46478667	0,10198039	1,77471124
Sonde 4										
	21,9	16,4	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
	21,6	16,9	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
	21,5	10,9	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
	22,5	5,3	0,3	0,1	0,8	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
	26,5	2,3	0,4	0,2	0,7	0,3	0,2	0,3	0,2	2,2
MW 4										
STABW4	22,8	10,36	0,28	0,2	0,48	0,28	0,2	0,22	0,2	0,6
	1,88255146	5,83287236	0,07483315	0,06324555	0,24819347	0,04	2,9802E-09	0,07483315	2,9802E-09	0,8

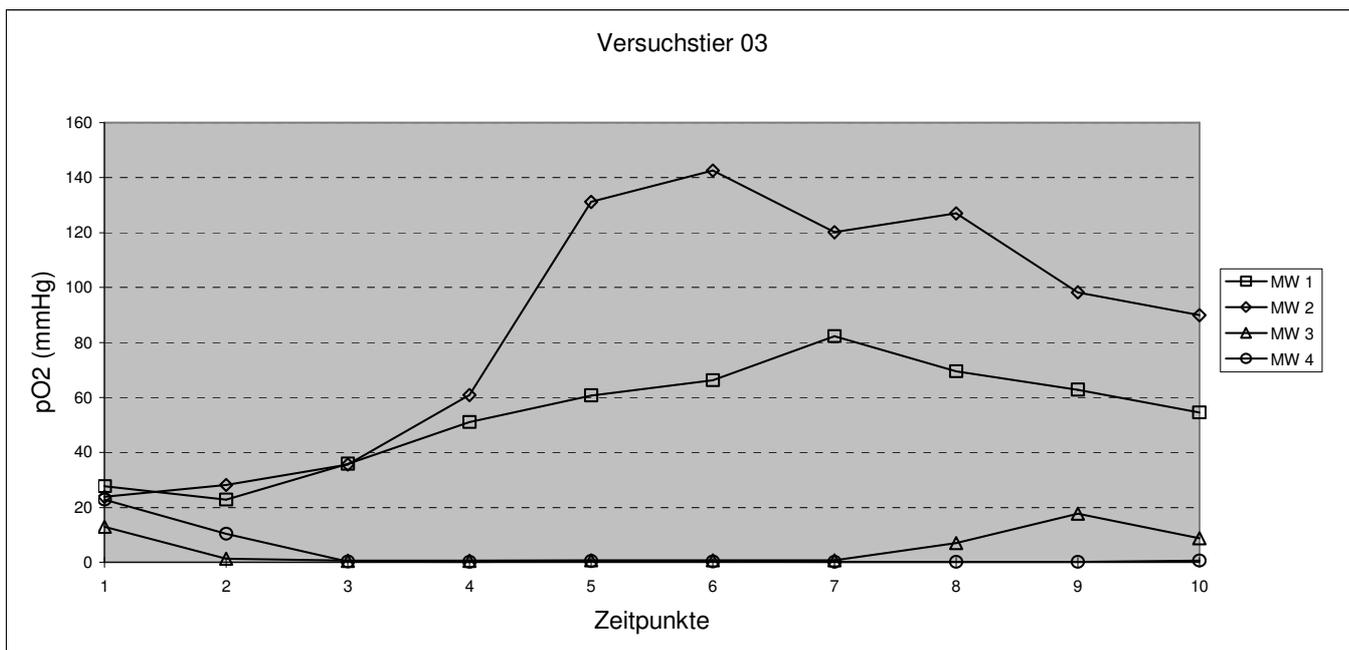


Abbildung 15: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 03 (MW)

SCHWEIN04

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1	127,2	92,6	138,9	72,3	85,5	36,2	31,4	32,3	31,3	30,8
	127,1	95,2	128,5	72,9	88,4	36	28,8	30,7	31,9	33,1
	130,4	105,9	124,5	73,7	91,1	37,5	30,6	35,1	31,7	33,6
	127,7	107	119,7	74,6	85,1	36	31	39,7	31,6	31,1
	122,8	104,5	110	93,8	89,9	35,1	31	41,4	31,5	22,5
MW 1	127,04	101,04	124,32	77,46	88	36,16	30,56	35,84	31,6	30,22
STABW1	2,43852414	5,94057236	9,55497776	8,20648524	2,36812162	0,77097341	0,91564185	4,13066581	0,2	4,01068573
Sonde 2	47,5	29,8	42	22,7	24,9	26,8	35,8	32,1	33,7	40,5
	51	31,1	38,4	23,4	26,7	25,7	30,4	31,8	33,9	45,6
	50,4	36,8	38	23,5	27,4	25,3	34,4	39,5	34,5	41,8
	46,6	33,7	35,2	23,4	25,8	26,1	36,2	43,4	35,7	46,9
	45,3	32,6	30,6	26,1	28,2	25,5	34,9	40,6	36	40,6
MW 2	48,16	32,8	36,84	23,82	26,6	25,88	34,34	37,48	34,76	43,08
STABW2	2,19690692	2,3974987	3,79557637	1,17541482	1,16103402	0,53065997	2,07036229	4,6918653	0,9329523	2,66037591
Sonde 3	108,6	37,1	30	15,9	3,1	0,9	0,9	0,9	0,9	1,1
	117	20,2	27,9	13,3	3	0,9	0,9	0,9	1	0,9
	106,3	10,3	29,9	12,4	3,1	0,9	0,9	0,9	0,9	1
	116,7	4,3	27	14,9	3,5	0,9	0,9	0,9	0,9	1
	106,6	3,4	20,8	15,7	2,7	0,8	1	1	1	0,9
MW 3	111,04	15,06	27,12	14,44	3,08	0,88	0,92	0,92	0,94	0,98
STABW3	4,81023908	12,5425037	3,36416409	1,37054734	0,25612497	0,04	0,04	0,04	0,04898979	0,07483315
Sonde 4	98,6	32,3	6,4	8,3	0,8	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1
	90,8	12,2	3,3	3,1	0,3	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
	77,7	5,4	1,1	0,8	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3
	76,2	1,6	0,8	0,4	0,2	0,2	0,1	0,3	0,1	0,2
	78,9	0,8	0,6	3	1,4	0,1	1,2	0,3	0,2	0,7
MW 4	84,44	10,46	2,44	3,12	0,6	0,16	0,34	0,24	0,16	0,3
STABW4	8,77464529	11,6398625	2,20417785	2,81524422	0,45166359	0,04898979	0,43174066	0,04898979	0,04898979	0,20976177

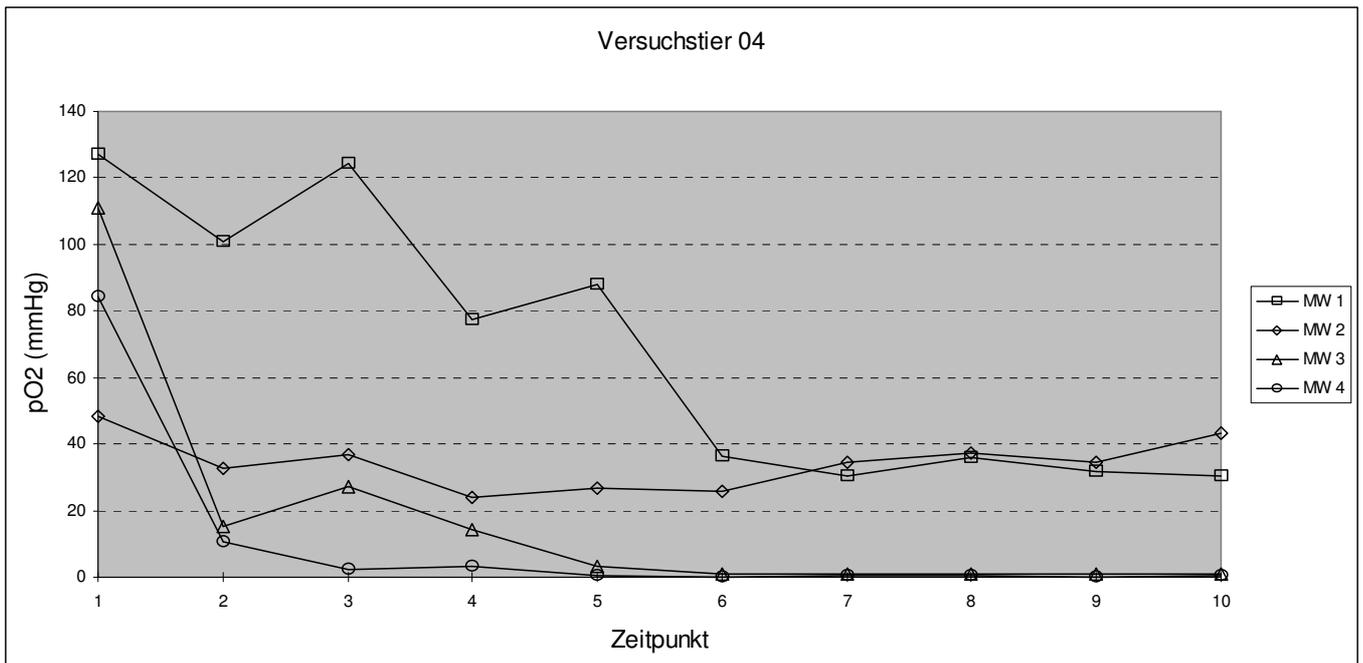


Abbildung 16: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 04 (MW)

SCHWEIN05

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	140,9	88,2	77,7	122,4	102,3	64,8	64	108,5	96,3	91,6
	117,7	73,8	101,2	106,5	94,7	61,5	62	108,2	94,6	91
	90,9	102,1	111	93,2	98,2	62,2	59,5	109	93,7	90,5
	103,8	113,4	116,8	83,7	98,5	60,9	60,6	110,5	94,9	91,2
	101,2	101,6	107,6	84,3	94,8	61,1	61,2	110,8	95,2	90,9
MW 1										
	110,9	95,82	102,86	98,02	97,7	62,1	61,46	109,4	94,94	91,04
STABW1	17,2669627	13,6003529	13,5560466	14,716168	2,80927037	1,42126704	1,50943698	1,05640901	0,84522186	0,3611094
Sonde 2										
	103	90,5	83,1	46,7	40,2	22,3	23,8	34,5	34,2	31,1
	121,1	26,9	100,1	40,3	46,5	22,6	22,2	35,4	34,4	31
	69,3	49,2	55,7	34	30,8	22,2	21,5	34,7	33,2	30,9
	72,2	87,1	44,3	32,9	40,2	22,8	22,4	35,2	34,8	30,4
	52,9	66	44	31,3	36,9	22,6	23,4	34,6	35,2	30,6
MW 2										
	83,7	63,94	65,44	37,04	38,92	22,5	22,66	34,88	34,36	30,8
STABW2	24,7366125	23,8129881	22,4260206	5,71440286	5,11366796	0,21908902	0,83330667	0,3544009	0,67409198	0,2607681
Sonde 3										
	76	2,2	4	2,4	0,9	1,1	0,8	0,9	1,2	3,5
	76,1	1,3	2,1	1,6	0,9	0,9	0,9	0,9	1,2	3,5
	70,2	0,8	1,3	1,1	0,9	0,9	0,9	0,9	1,3	3,6
	67,9	0,8	1,1	1,1	0,8	1	0,9	0,9	1,5	3,7
	24,7	1,4	1,1	1,1	0,8	1	0,9	0,9	1,6	3,8
MW 3										
	62,98	1,3	1,92	1,46	0,86	0,98	0,88	0,9	1,36	3,62
STABW3	19,4079777	0,5138093	1,10344914	0,5083306	0,04898979	0,07483315	0,04	1,1921E-08	0,16248077	0,11661904
Sonde 4										
	1,3	5	4,6	0,2	0,1	0,4	0,4	0,2	0,7	0,5
	4	0,8	2,8	0,2	3,8	0,4	0,4	0,2	0,6	0,5
	3	0,5	1,5	0,2	0,4	0,3	0,3	0,2	0,6	0,5
	1,5	0,5	0,8	0,1	0,3	0,3	0,4	0,3	0,5	0,5
	0,8	2,2	0,6	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,6	0,5
MW 4										
	2,12	1,8	2,06	0,18	0,96	0,34	0,36	0,22	0,6	0,5
STABW4	1,19230868	1,71930218	1,48539557	0,04	1,42351677	0,04898979	0,04898979	0,04	0,06324555	0

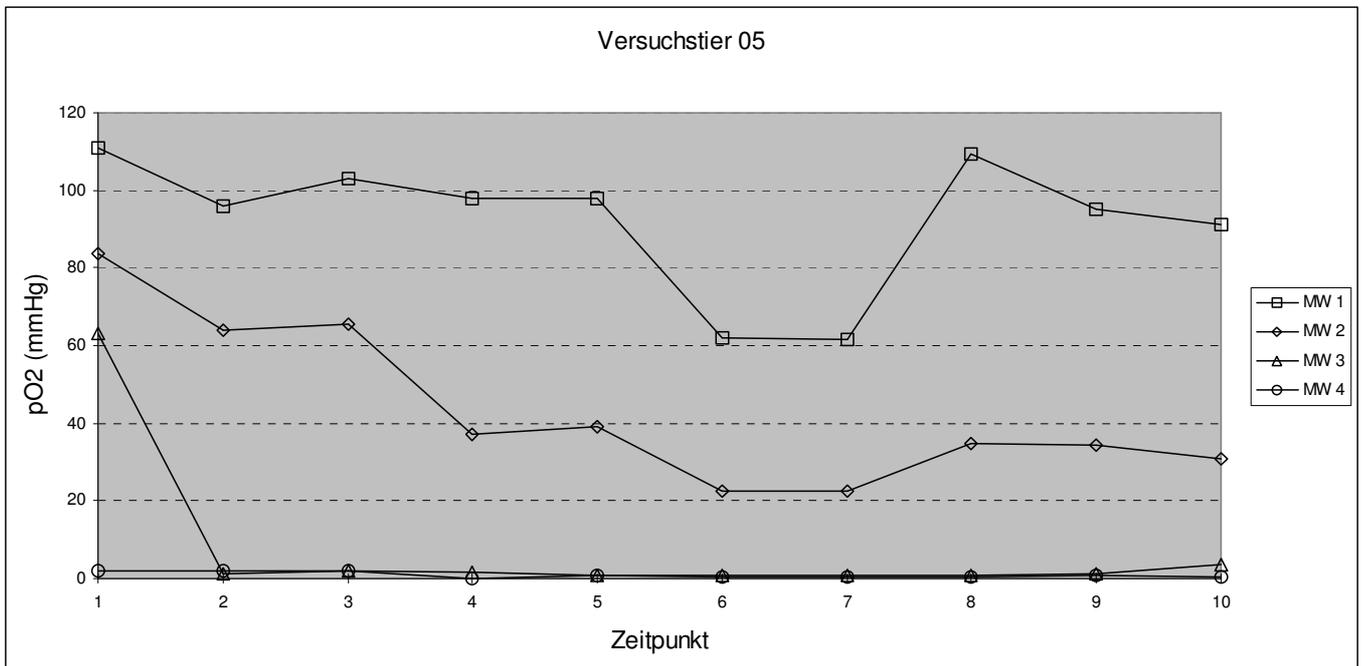


Abbildung 17: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 05 (MW)

SCHWEIN 06

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	Ende
Sonde 1	44,7	67,4	66,2	41,6	62,3	41,2	55,3	54,8	42,5	60,4
	54,8	93,6	59	45,6	63,9	51,5	55	53,2	42,5	59,5
	61,3	82	42,4	65,7	66,1	48,7	52,5	54,4	34,9	60,7
	67,5	71,4	35,2	77,3	60,5	38,2	52	54,5	28	59
	59,4	60,3	45,5	80,2	56,7	45,4	53,5	56,1	28,9	42,3
MW 1	57,54	74,94	49,66	62,08	61,9	45	53,66	54,6	35,36	56,38
STABW1	7,60489316	11,6769174	11,3129307	15,9003648	3,18747549	4,83280457	1,31240238	0,92736185	6,29399714	7,06637106
Sonde 2	52,5	50,4	26,7	26,4	32,9	28,6	57,1	54,4	35,4	52,8
	52,6	67,9	31,9	29	32,1	29,1	48,4	51,3	38,9	51,9
	57,8	58,9	12,5	26,8	35,3	23,9	52,1	53,3	34	53,4
	54,6	48,1	10,8	32	48,4	24,2	49	54,4	30,2	60,4
	53,6	69,2	15,1	37,7	50,2	38,6	52,8	57,2	41,3	83,5
MW 2	54,22	58,9	19,4	30,38	39,78	28,88	51,88	54,12	35,96	60,4
STABW2	1,94566184	8,67156272	8,36181798	4,16576524	7,86470597	5,31616403	3,11602311	1,91143925	3,85984456	11,9383416
Sonde 3	44,9	26,7	2,1	7,8	1,5	5,6	1,6	5	6,7	1,1
	39,2	9,1	0,7	2,2	1,5	11,5	1,6	3,5	5,4	1,1
	38,6	2,7	0,9	1	1,4	4,6	1,4	3,6	0,9	1,2
	33,1	1,2	1	1	1,4	6	1,1	3,5	1,2	1,5
	32,6	7,7	0,9	1,1	1,5	6,4	1,2	1,5	4,5	1,5
MW 3	37,68	9,48	1,12	2,62	1,46	6,82	1,38	3,42	3,74	1,28
STABW3	4,51814121	9,10349383	0,49959984	2,62937255	0,04898979	2,41528466	0,20396078	1,11606451	2,30703273	0,18330303
Sonde 4	106,6	46,2	26	39,6	25,1	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2
	106,2	9,8	5,7	27,9	24,7	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2
	130,2	26,6	2,3	28,7	26,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2
	110,2	6,5	1,3	27,7	28,9	0,4	0,3	0,1	0,3	3,1
	107,2	7	1,5	26	27	5,3	0,2	0,2	0,2	0,5
MW 4	112,08	19,22	7,36	29,98	26,38	1,32	0,22	0,16	0,26	0,84
STABW4	9,16829319	15,3769178	9,45380347	4,88974437	1,49853262	1,99037685	0,04	0,04898979	0,04898979	1,13595775

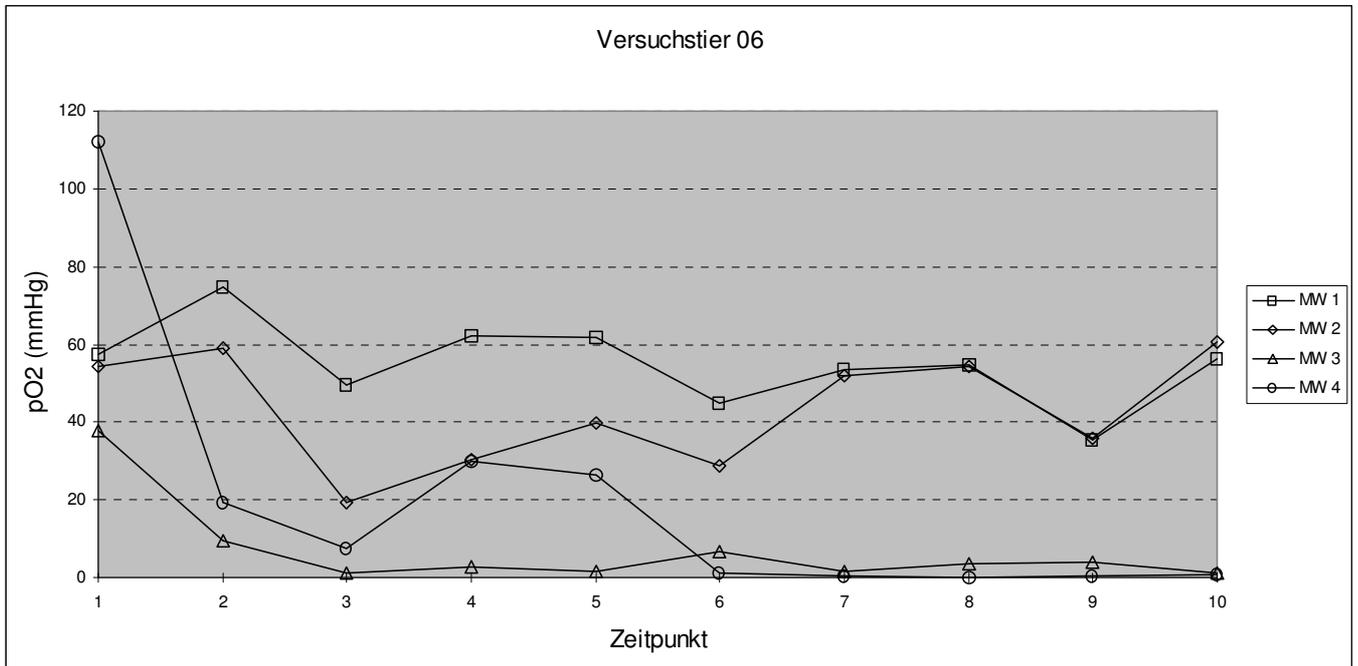


Abbildung 18: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 06 (MW)

SCHWEIN09

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1	20,3	23,8	28,7	29,4	36,1	56,1	45,3	23,7	24	15,4
	21,2	24,9	37,3	32,7	41	55,2	45,6	20,9	21,9	17
	22	25,5	36,2	33	43,1	56	45	19,6	25,8	35,8
	22,7	26,9	33,1	30,1	39	56,2	45,1	20,3	23,7	22,5
	23,2	28,3	32	28,6	46,3	54,7	44,4	19,5	25,2	20,6
MW 1	21,88	25,88	33,46	30,76	41,1	55,64	45,08	20,8	24,12	22,26
STABW1	1,03807514	1,57022291	3,07154684	1,77380946	3,47735532	0,58855756	0,39698866	1,53622915	1,34966663	7,22318489
Sonde 2	30,5	30,4	30,6	34,6	60	87,1	109,4	62,4	41,9	13,2
	29,9	29,6	31,4	44,4	60,3	86,7	112,8	58,2	40,9	14,5
	30	30,8	62,3	43,2	66,8	87,7	113	53,2	45,6	14,6
	29,3	32,2	47,9	39,6	70,7	88,9	113,7	49,9	42,8	11
	29,2	32,8	50,2	37	73,4	85,2	115,8	47,1	45,7	11,9
MW 2	29,78	31,16	44,48	39,76	66,24	87,12	112,94	54,16	43,38	13,04
STABW2	0,47916594	1,17575508	12,0474728	3,67782544	5,39799963	1,21391927	2,06455806	5,53411239	1,94874318	1,41788575
Sonde 3	47,6	43,2	9,6	5,6	0,8	0,7	0,7	0,7	0,6	7,7
	47,6	16,5	6,3	2,9	0,9	0,7	0,7	0,6	0,7	19,5
	44,9	15	18,1	2	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	16,7
	44,6	23,1	27,8	1,3	0,7	0,7	0,6	0,7	0,8	8,6
	44,5	15,7	26,8	1,1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	4,1
MW 3	45,84	22,7	17,72	2,58	0,76	0,7	0,68	0,68	0,72	11,32
STABW3	1,44305232	10,6502582	8,72408161	1,63633737	0,08	0	0,04	0,04	0,07483315	5,80496339
Sonde 4	27,4	20,7	14,8	0	0	0,4	0	0	0	0
	28,3	12,7	4,2	0	0	0,8	0	0	0	0
	28,1	9,2	6	0	0	0,7	0	0	0	0
	28,3	6,8	20,7	0	0	0,6	0	0	0	0,1
	28,4	3,7	0,8	0	0	0,3	0	0	0	1,3
MW 4	28,1	10,62	9,3	0	0	0,56	0	0	0	0,28
STABW4	0,36331804	5,83828742	7,33975476	0	0	0,18547237	0	0	0	0,51146847

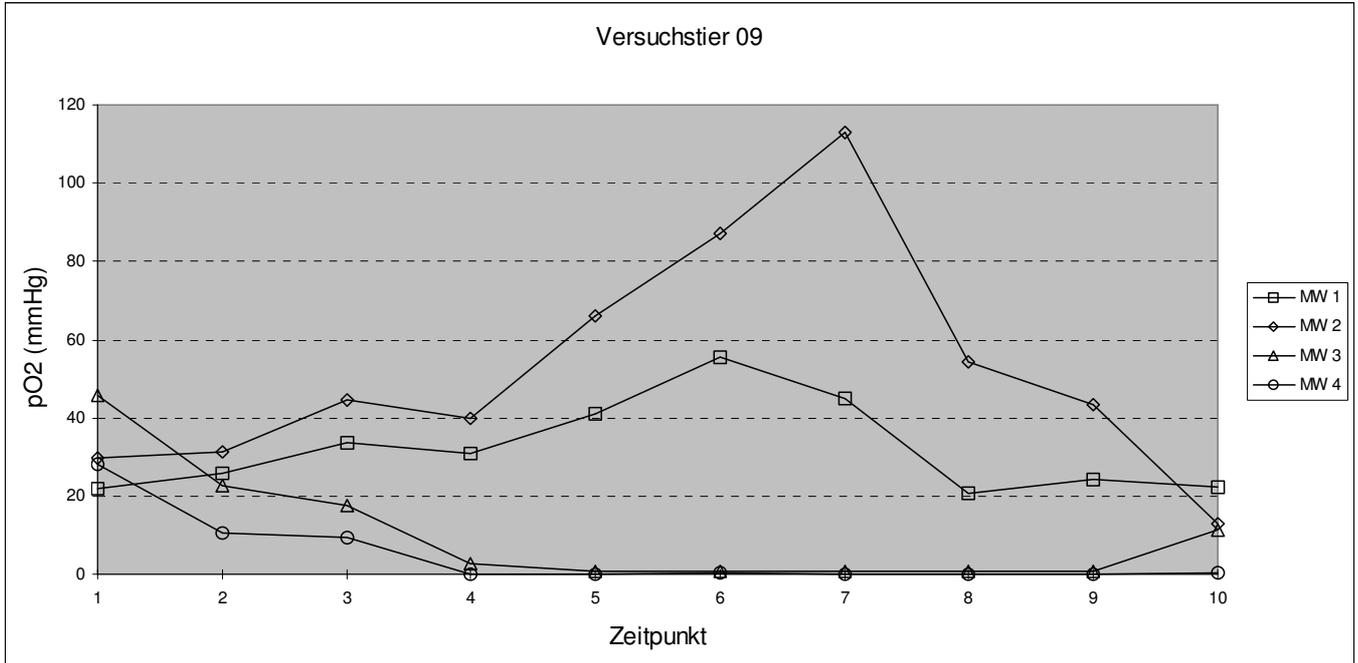


Abbildung 19: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 09 (MW)

SCHWEIN11

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	107,1	93,9	129,4	57	111,6	115,7	104,9	81,7	97,3	81,1
	109,6	91,3	157,1	72,3	108,5	108,4	103	81,3	97,9	79,3
	86,9	109,4	140,6	114,1	105,9	112,5	101,7	83,4	97,6	86,7
	97,2	105	124,2	103,6	113,7	105,5	101	82,4	97,2	87,9
	69,8	99	115,9	88,3	130	112,9	100,3	83,5	97,9	61,1
MW 1										
STABW1	14,5683767	6,73599287	14,2857411	20,628776	8,4580376	3,6044417	1,62653005	0,8822698	0,29257478	9,62463506
Sonde 2										
	73,3	73,1	62,2	42,7	54,8	59,8	51,7	48,3	51,5	35,4
	71,8	65,9	63,4	47,6	53,7	57,7	51,1	48,3	51,1	31,3
	68,9	74,5	61,1	51,9	52,8	60,6	50,6	48,4	50,2	34,7
	78,4	72,1	57,5	49,4	54	57,5	50,8	48,6	49,8	35,3
	73,2	70,1	58,1	49,2	59,9	60,4	51	48,5	49,8	22,6
MW 2										
STABW2	3,08116861	2,98636903	2,29834723	3,05718825	2,51284699	1,33416641	0,3720215	0,11661904	0,69685006	4,86810025
Sonde 3										
	98,6	51,8	1,6	1,4	1,2	1	0,9	0,8	0,8	0,8
	63	27,1	1,4	1,2	1,2	1,2	0,9	0,9	0,7	0,7
	82,4	14	1,3	1,2	1,3	1,1	0,9	0,9	0,8	0,6
	81,9	5,3	1,4	1,2	1,1	1,1	0,9	0,8	0,6	0,7
	81,8	2,4	2,5	1,3	1,2	1,1	0,9	0,9	0,7	0,6
MW 3										
STABW3	11,2757439	18,0190344	0,44090815	0,08	0,06324555	0,06324555	1,1921E-08	0,04898979	0,07483315	0,07483315
Sonde 4										
	78	27,1	0	0	0	0	0	0	0	0
	84,2	4,7	0	1,1	0	0	0	0	0	0
	107,7	2	0	4,1	0	0	0	0	0	0
	100,7	0,1	1,3	3,8	0	0	0	0	0	0
	81,1	0,7	0,9	0,8	0	0	0	0	0	3
MW 4										
STABW4	11,6965978	10,213403	0,5535341	1,66685332	0	0	0	0	0	1,2

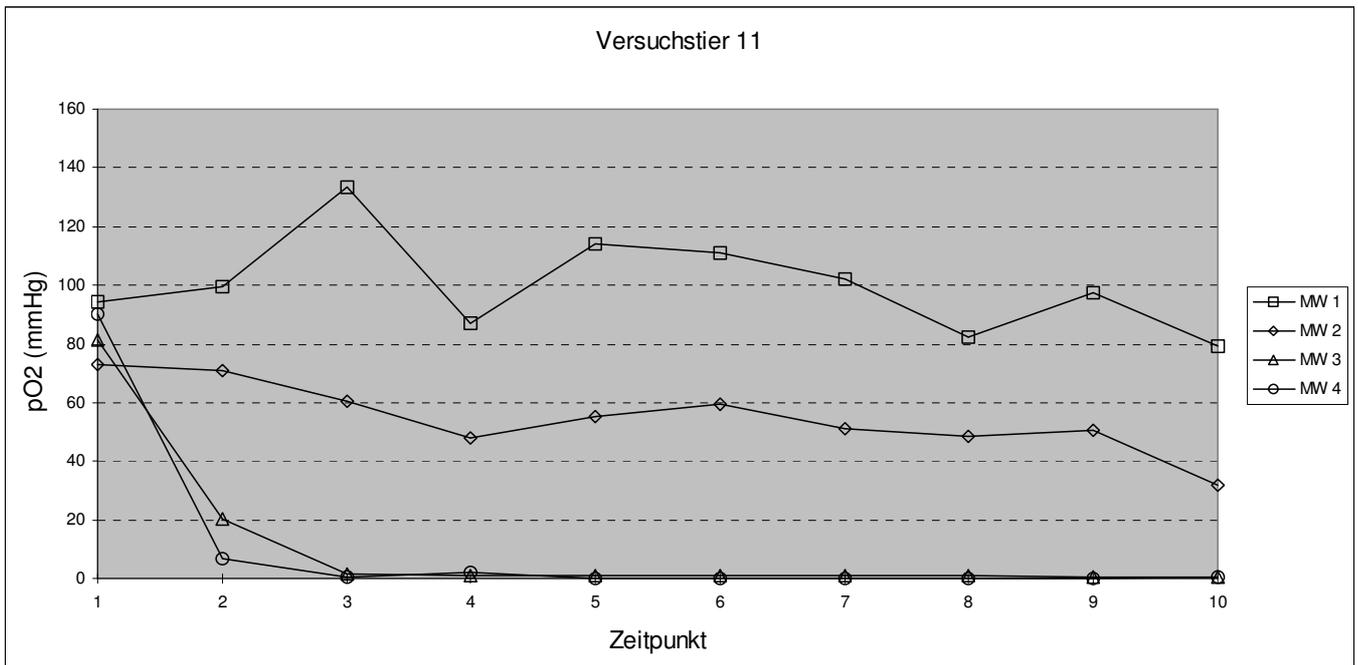


Abbildung 20: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 11 (MW)

SCHWEIN12

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	55,2	55,5	68,6	53	133,4	99,7	49,9	50,2	53,7	
	56	53,7	74	40,2	126,2	101,7	50,7	50,3	53,5	
	57	75,2	80,1	37,6	120,6	99,7	50,9	48,9	53,8	
	59,1	110,1	78,1	36,8	114,8	95,7	41,2	48,5	54	
	60,4	103,9	64,2	37	115,5	97,3	47,9	51,6	53,6	
MW 1										
STABW1	1,93659495	23,6291684	5,90288065	6,16129856	6,97997135	2,09227149	3,61906065	1,1045361	0,17204651	#DIV/0!
Sonde 2										
	40	55,6	58,9	29,8	59,9	47,1	39,3	71,2	75,9	
	40	50,8	58,5	30,8	59,2	47,4	39,9	72,8	75,8	
	40,2	52,6	53,6	33,5	58	47,3	39,7	74,2	76	
	40,4	54,9	45,3	35,6	57,3	47,2	35,4	73,9	75,3	
	41	51,5	46,1	36,6	59	47,3	37	76,1	76,3	
MW 2										
STABW2	0,37094474	1,87552659	5,84752939	2,63484345	0,91956511	0,10198039	1,76703141	1,61814709	0,32619013	#DIV/0!
Sonde 3										
	68,2	4,1	12,6	91,9	1,9	1,3	1,8	3,3	1,6	
	68,6	5,3	5,5	84,7	1,8	1,2	2,4	3,8	1,7	
	71,2	1,9	31,6	84,8	3,4	1,2	4,2	2,5	1,7	
	74,9	2,2	30,3	85,9	1,7	1,2	4,7	2,6	1,7	
	82,7	6,3	29,3	85,6	2	1,2	3,1	2,4	1,7	
MW 3										
STABW3	5,35290575	1,71067238	10,7224251	2,69918506	0,62801274	0,04	1,08185027	0,54184869	0,04	#DIV/0!
Sonde 4										
	55,1	32,1	1,1	56,7	23,6	0,2	7,9	14,9	0,5	
	55,5	35,3	0,8	42,7	24,8	0,2	7,8	13,2	0,4	
	61,6	24	0,9	41,8	19,3	0,2	6,3	13,4	0,5	
	62,7	4,2	0,7	42,2	12,3	0,2	6,6	15	0,3	
	78,5	2,6	6	39,9	6,8	0,1	8,1	20,3	0,4	
MW 4										
STABW4	8,49055946	13,7713616	2,05426386	6,09412832	6,85816302	0,04	0,73918874	2,57883695	0,07483315	#DIV/0!

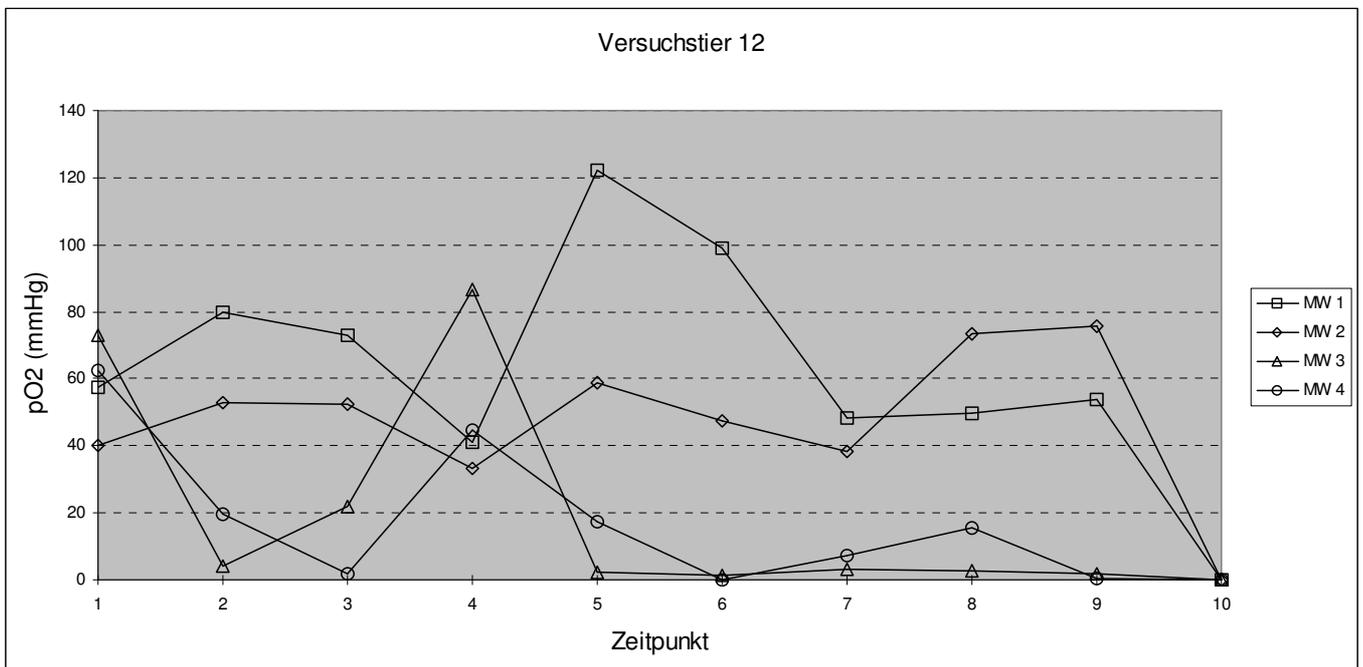


Abbildung 21: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 12 (MW)

SCHWEIN13

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	32,7	32,5	43,5	43	40,1	42,9	42,3	40,6	44,5	38,8
	32,2	33,4	40,2	43,6	39,7	42,5	42,6	40,5	47	41,6
	32,6	33,6	37,5	43,9	39,1	42,3	42,8	40,8	47,4	41,4
	33,4	34	36,8	45	39	42,7	42,7	42,4	47,8	40,2
	33,8	34,1	36,6	45,8	41,3	42,5	43,7	42,4	47,1	40,2
MW 1										
	32,94	33,52	38,92	44,26	39,84	42,58	42,82	41,34	46,76	40,44
STABW1	0,57827329	0,5706137	2,62708964	1,00717426	0,83330667	0,20396078	0,47074409	0,87086164	1,16378692	1,00717426
Sonde 2										
	71,3	69,4	54,5	40,7	36,8	33,2	30,9	27,8	26,3	18,1
	71,2	68,2	47,7	40,3	36,3	32,7	30,9	27,4	27,9	20,6
	71,2	66	41,2	40,4	35,8	32,7	30,9	27,7	27,2	20,9
	71	63,6	40	39,5	35,6	33,3	30,7	27,9	26,5	20,1
	71,3	64,1	39,8	40,1	38	33	30,3	27,7	27,2	25
MW 2										
	71,2	66,26	44,64	40,2	36,5	32,98	30,74	27,7	27,02	20,94
STABW2	0,10954451	2,25530486	5,71615255	0,4	0,85790442	0,24819347	0,23323808	0,16733201	0,5706137	2,25264289
Sonde 3										
	38,7	16	3,4	0,7	2,1	1,2	1,4	1,2	1,1	1,4
	38,9	7,5	3,3	0,6	1,9	1,4	1,2	1,2	1	1,2
	38,6	4	1,6	0,7	1,6	1,4	1,3	1,2	1,1	1,2
	38,3	2	0,9	0,6	1,6	1,4	1,3	1,1	1,1	1,6
	38,2	3,5	0,8	0,7	1,5	1,4	1,2	1,2	1,1	1,3
MW 3										
	38,54	6,6	2	0,66	1,74	1,36	1,28	1,18	1,08	1,34
STABW3	0,25768197	5,03388518	1,13666178	0,04898979	0,22449944	0,08	0,07483315	0,04	0,04	0,1496663
Sonde 4										
	56,1	17,3	3,6	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	57,3	10,3	2,5	0,3	0,2	0,1	0,2	0	0,2	0,1
	57,5	6,1	2,5	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
	57,3	3,2	2	0,1	0,1	0,2	0,2	0	0,1	0,2
	56,8	1,5	1	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
MW 4										
	57	7,68	2,32	0,22	0,18	0,12	0,18	0,06	0,14	0,14
STABW4	0,50596443	5,65982332	0,84237759	0,07483315	0,04	0,04	0,04	0,04898979	0,04898979	0,04898979

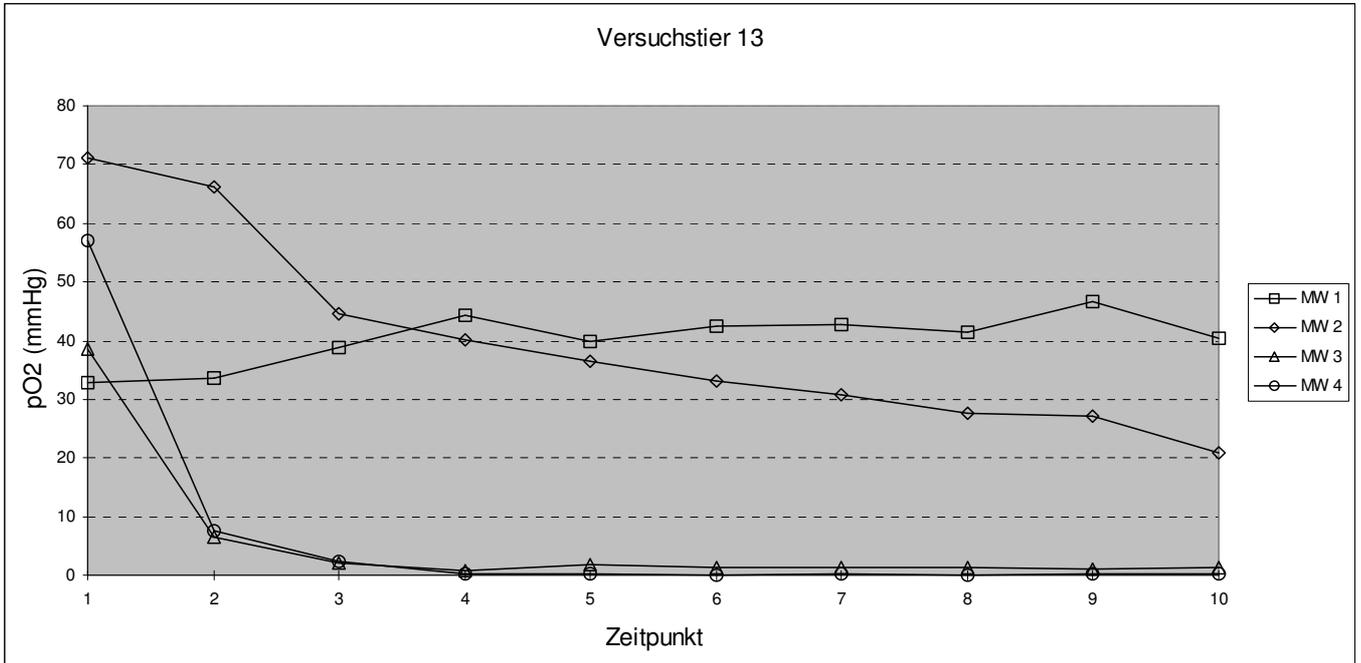


Abbildung 22: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 13 (MW)

SCHWEIN14

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	41,8	39,8	65,3	60,5	122,3	70,4	45,9	111,7	107,1	122,1
	43	39,4	65,1	96	123,2	70,4	46,6	111,4	107,3	116,1
	43,3	41,1	54,4	81,1	123,4	70,5	47,3	111,2	107,6	115
	42,1	37	60,1	72,8	123,8	70,4	47	111,7	107	113,1
	41,1	37,3	65,1	71,5	123,8	69,5	46	109,8	106,2	119,1
MW 1										
STABW1	0,8014986	1,55357652	4,27738238	11,7985423	0,55136195	0,3720215	0,54626001	0,7059745	0,46733286	3,17515354
Sonde 2										
	63,4	54,9	84,3	31,9	83,1	80,2	121,9	89,5	90,6	64,1
	64	47,6	89,9	36,2	80,7	79,6	126,8	89,9	91,6	60,1
	69,5	44,3	72,5	44,6	76,4	79,5	129,8	90,2	93,4	56,6
	69,3	41,3	74,9	55,5	75	80,5	132	90,5	92,7	56,4
	67,3	48,3	85	66,4	74,2	81,1	122,4	88,8	89,3	54,5
MW 2										
STABW2	2,57449024	4,55736766	6,55817048	12,6411075	3,44174374	0,59126982	3,97914564	0,59126982	1,46342065	3,40035292
Sonde 3										
	35,2	1,3	12,2	24,8	0,7	1,1	1	0,8	0,8	0,9
	38	1	10,8	16,4	0,7	1,1	0,9	0,8	0,9	0,9
	38,8	1	30	4,6	0,7	1,1	0,9	0,9	0,9	1,3
	37,8	1	30,5	1,7	0,7	1,1	1	0,8	0,8	0,9
	36,3	3,7	13,7	1,1	0,7	1,2	1	0,8	0,7	1,2
MW 3										
STABW3	1,29367693	1,05640901	8,87526901	9,34738466	0	0,04	0,04898979	0,04	0,07483315	0,17435596
Sonde 4										
	36,8	2,5	14,8	1,9	0,2	0,2	0,4	1,1	0,2	7,9
	39,7	0,6	20,2	0,6	0,1	0,2	0,4	1	0,2	8,8
	38	0,6	19,8	0,4	0,1	0,1	0,3	0,9	0,1	9,6
	36,6	0,5	34,6	0,3	0,3	0,2	0,4	0,8	0,2	6,6
	36,2	0,2	96,4	0,3	0,1	0,2	0,4	0,8	0,1	9,8
MW 4										
STABW4	1,27059041	0,82316463	30,3476918	0,60991803	0,08	0,04	0,04	0,11661904	0,04898979	1,17915224

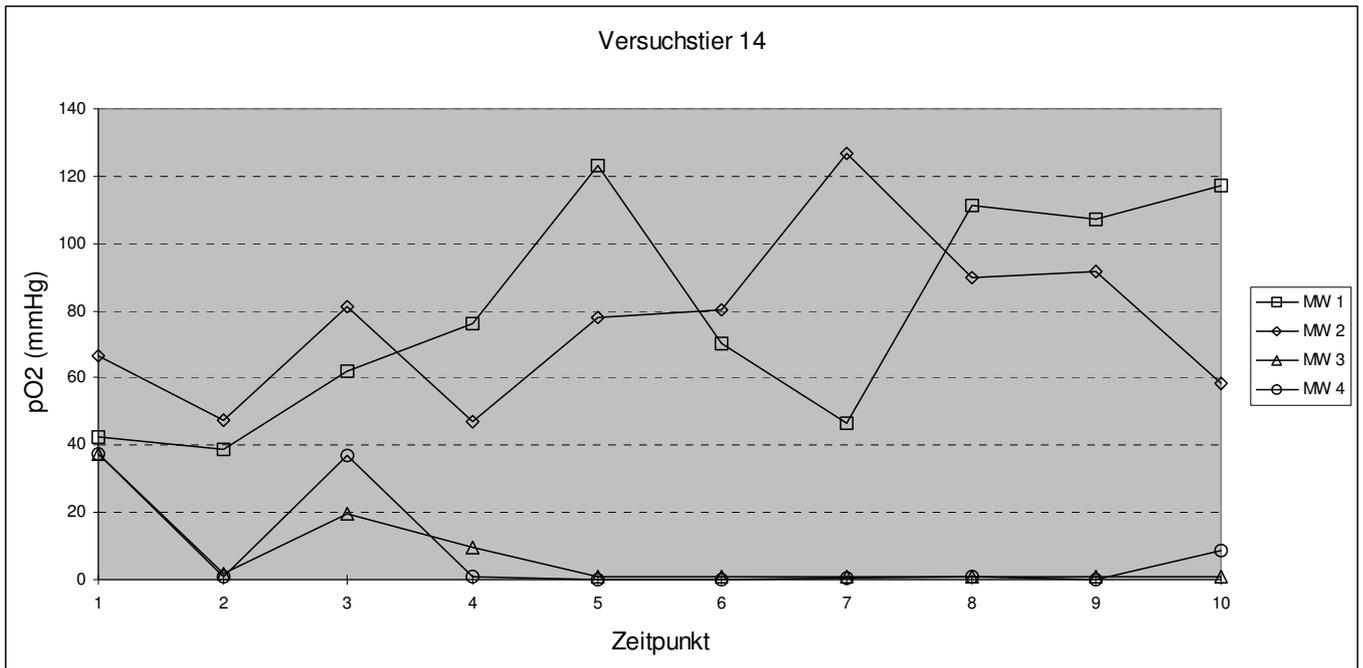


Abbildung 23: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 14 (MW)

SCHWEIN15

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	54,5	49,2	49,8	81,2	64,6	62,2	66,8	61,8	26,7	38,1
	55,7	49,5	48	76	63,3	64,6	68,1	61,5	26,8	37,9
	55,5	49,6	36,6	68,1	62	66,8	67,1	60,9	27	39,1
	58,8	49	36,6	57,1	60,6	67,1	66,9	61	27	36,5
	56,1	51,4	42,2	54,4	59,4	67,7	67	60,3	26,5	37
MW 1	56,12	49,74	42,64	67,36	61,98	65,68	67,18	61,1	26,8	37,72
STABW1	1,44	0,85697141	5,53447378	10,3920354	1,85299757	2,03115731	0,47074409	0,51768716	0,18973666	0,90421236
Sonde 2										
	42,4	42,6	1,5	18,7	13,3	24,5	33	22,8	16,8	24,8
	41,2	41,9	1,1	5,1	13,3	26,4	34,5	22,1	16,7	2,9
	41,4	42	4	4,7	13,1	27,1	33	21,8	16,7	21,8
	43,2	41,5	4,9	6,4	13,1	26,4	31,9	21,8	16,7	20,9
	41,3	39,3	5,5	4,1	12,9	27,2	31,6	21,7	16,1	20,7
MW 2	41,9	41,46	3,4	7,8	13,14	26,32	32,8	22,04	16,6	18,22
STABW2	0,77974355	1,13595775	1,78437664	5,50199964	0,1496663	0,97036076	1,02176318	0,40298883	0,25298221	7,7993333
Sonde 3										
	33,6	3,2	0	2,2	1,1	0,5	0,4	0,2	0,2	0,3
	32,1	1,8	0	2	1	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3
	32,9	1,4	0	1,8	0,9	0,5	0,4	0,2	0,3	0,3
	34,1	1,2	0	1,6	0,9	0,5	0,2	0,1	0,3	0,2
	32,8	6,7	0	1,5	0,9	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3
MW 3	33,1	2,86	0	1,82	0,96	0,48	0,32	0,18	0,26	0,28
STABW3	0,68992753	2,04313485	0	0,25612497	0,08	0,04	0,07483315	0,04	0,04898979	0,04
Sonde 4										
	26,2	5,8	0,3	0,1	0	0	0,1	0	0	0
	25,9	4,7	0,1	0	0	0	0,1	0	0	0
	25,7	4,1	0	0	0	0	0	0	0	0
	26,5	2,6	0	0	0	0	0	0	0,1	0,1
	27,8	1	0	0	0	0	0,1	0	0	0,1
MW 4	26,42	3,64	0,08	0,02	0	0	0,06	0	0,02	0,04
STABW4	0,74135012	1,67642477	0,11661904	0,04	0	0	0,04898979	0	0,04	0,04898979

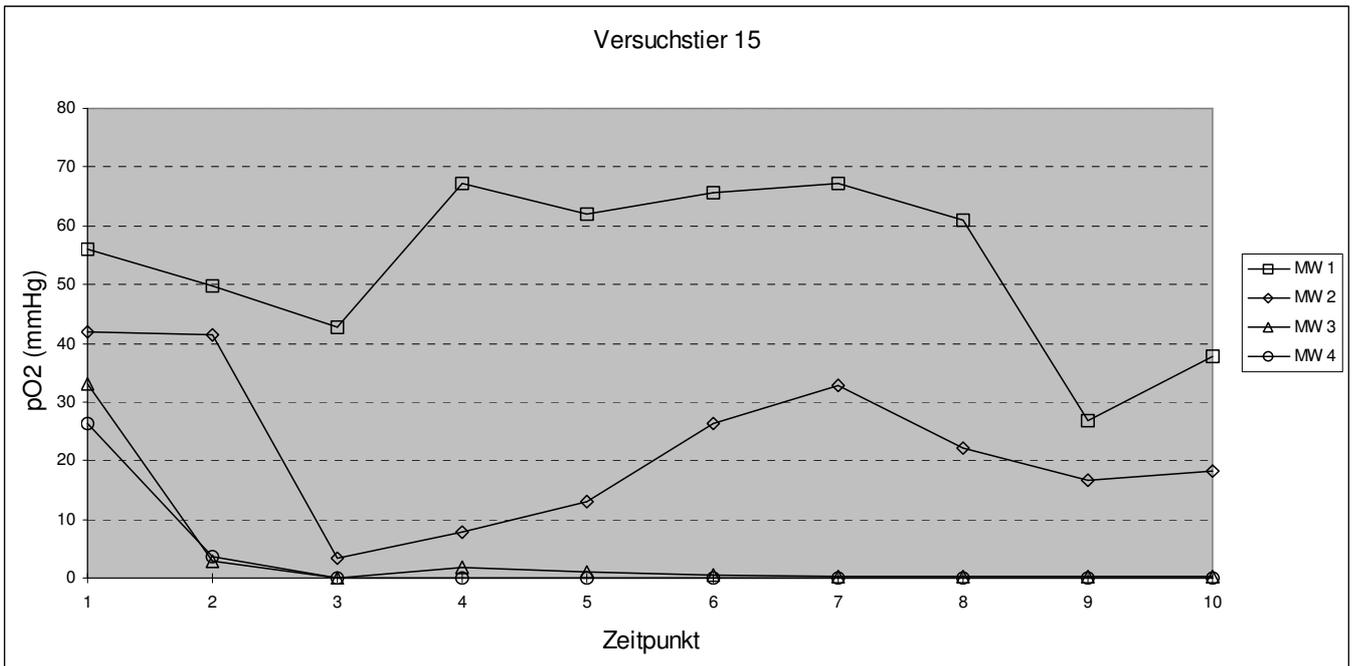


Abbildung 24: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 15 (MW)

SCHWEIN16

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	75,2	63,9	79,5	60,8	51,5	60,5	69,7	74,4	56,7	0,6
	72,4	70,3	72,2	62,9	51,3	60,4	42	64,9	55,3	0,6
	74,4	71,8	76,5	68,5	52,2	59	23,7	56,6	53,7	0,6
	72,1	68,6	93,3	67,6	48,5	55,8	27,7	52,9	52,9	0,6
	69,2	65,8	93,9	72,4	50,1	52,5	31,2	56,4	52,7	0,5
MW 1	72,66	68,08	83,08	66,44	50,72	57,64	38,86	61,04	54,26	0,58
STABW1	2,08959326	2,88818282	8,89952808	4,1340537	1,29984614	3,08064928	16,577165	7,75747382	1,52525408	0,04
Sonde 2										
	36,3	33,3	15,1	13,7	24,7	73,4	29,5	27,1	22,2	0,3
	36,1	32,6	17,4	16,4	24,4	78,6	21	23,3	21,5	0,2
	37,8	31,8	15,9	20,1	23,9	56,9	15,4	20,2	20,8	0,2
	36,3	29,5	19,4	21,3	23,7	48,4	13,5	19,1	20,7	0,2
	37,7	30,4	19,8	25,6	24,8	44,1	12,9	19,8	20,7	0,1
MW 2	36,84	31,52	17,52	19,42	24,3	60,28	18,46	21,9	21,18	0,2
STABW2	0,74726167	1,39628077	1,85623274	4,09946338	0,43358967	13,5801915	6,21630115	2,97119505	0,59126982	0,06324555
Sonde 3										
	63	35,4	1,7	1	1,8	0,9	0,7	1,7	3,3	0,7
	62	9,2	4,7	1,2	2	0,8	1,1	2,5	3,2	0,8
	68,8	2,7	1,2	1,1	2	0,9	0,7	2,3	3,6	0,8
	69,3	1,6	1,2	1	1,4	0,9	0,6	2,4	3,1	0,8
	57	1,5	1,1	1,1	1,6	0,8	0,9	1,6	3,4	0,8
MW 3	64,02	10,08	1,98	1,08	1,76	0,86	0,8	2,1	3,32	0,78
STABW3	4,58536803	12,9758853	1,37608139	0,07483315	0,23323808	0,04898979	0,17888544	0,37416574	0,17204651	0,04
Sonde 4										
	69	18,4	0,5	0,4	0,7	0,2	0,3	0,1	0,3	95,1
	71,3	5,5	0,6	0,5	0,9	0,1	0,1	0,1	0,3	94,3
	69,3	1,9	0,5	0,8	0,9	0,3	0,2	0,2	0,3	94,3
	68,5	1,3	0,5	0,9	0,8	0,3	0,2	0,2	0,1	94,1
	65	1,1	0,7	1	0,7	0,3	0,2	0,1	0,1	94
MW 4	68,62	5,64	0,56	0,72	0,8	0,24	0,2	0,14	0,22	94,36
STABW4	2,04489609	6,57680774	0,08	0,23151674	0,08944272	0,08	0,06324555	0,04898979	0,09797959	0,38781439

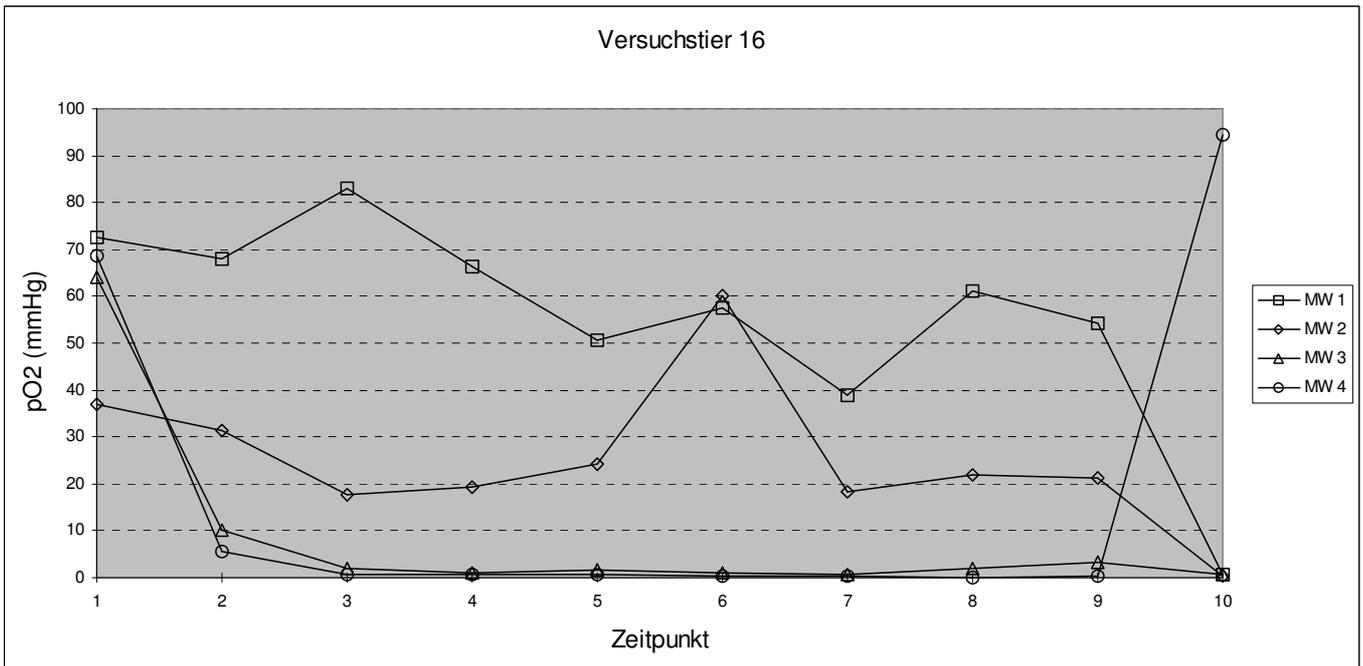


Abbildung 25: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 16 (MW)

SCHWEIN17

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	142,2	121,9	154,7	132,4	97,6	113,6	117,3	126,2	117,7	
	145,7	163,7	168,7	137,1	104,3	112,7	117,2	129,8	111,8	
	142,4	170,6	157,8	119,2	108,9	110,6	116,9	131,6	109,8	
	142	193,6	125,6	97,6	108	127,7	115,1	132,5	103,8	
	132,3	184	90,5	58,8	107,8	116,5	113	132,3	96,9	
MW 1	140,92	166,76	139,46	109,02	105,32	116,22	115,9	130,48	108	#DIV/0!
STABW1	4,5199115	24,7149024	28,3293911	28,6049227	4,16624531	6,04496485	1,65529454	2,34213578	7,10802364	#DIV/0!
Sonde 2										
	116,4	89,5	89,1	102,2	38,6	64,7	104,8	92,7	46,8	
	119,9	114,8	104	101,8	36,2	65,7	108	94,3	44	
	121,2	100,5	103,5	91,6	37,9	67,9	108	98,8	38,6	
	117,9	110,8	73,4	75,1	338	69,7	106,7	99,3	32,8	
	103,3	110,2	55,5	47,4	39,2	71,2	105,7	94,9	25,4	
MW 2	115,74	105,16	85,1	83,62	97,98	67,84	106,64	96	37,52	#DIV/0!
STABW2	6,43384799	9,1333674	18,5732065	20,6101334	120,014206	2,41627813	1,26269553	2,59692125	7,72590448	#DIV/0!
Sonde 3										
	79,3	4,5	21,1	0,8	1,6	0,8	0,8	0,8	0,9	
	78,4	2,8	16,4	0,9	1,3	0,8	0,9	0,9	0,9	
	79,5	1,8	24	0,9	1,1	0,8	0,8	0,9	1	
	79,8	5,9	34	1	1	0,8	0,9	0,9	0,9	
	56,3	9,7	35,8	1	1	0,9	0,8	0,9	0,9	
MW 3	74,66	4,94	26,26	0,92	1,2	0,82	0,84	0,88	0,92	#DIV/0!
STABW3	9,19186597	2,7644891	7,48160411	0,07483315	0,22803509	0,04	0,04898979	0,04	0,04	#DIV/0!
Sonde 4										
	56,9	10,9	2,6	0,4	7,2	1,6	0,3	0,2	0,2	
	57,8	4,4	1,9	0,3	6,1	1,7	0,3	0,2	0,2	
	56,1	2,1	8,3	0,4	6,3	1,5	0,3	0,3	0,2	
	59,9	10,7	31,6	0,4	8,3	1,4	0,3	0,2	0,2	
	37,7	3,1	26,4	1,1	13,2	1,2	0,3	0,2	0,3	
MW 4	53,68	6,24	14,16	0,52	8,22	1,48	0,3	0,22	0,22	#DIV/0!
STABW4	8,09009271	3,79452237	12,4278075	0,29257478	2,60875449	0,17204651	0	0,04	0,04	#DIV/0!

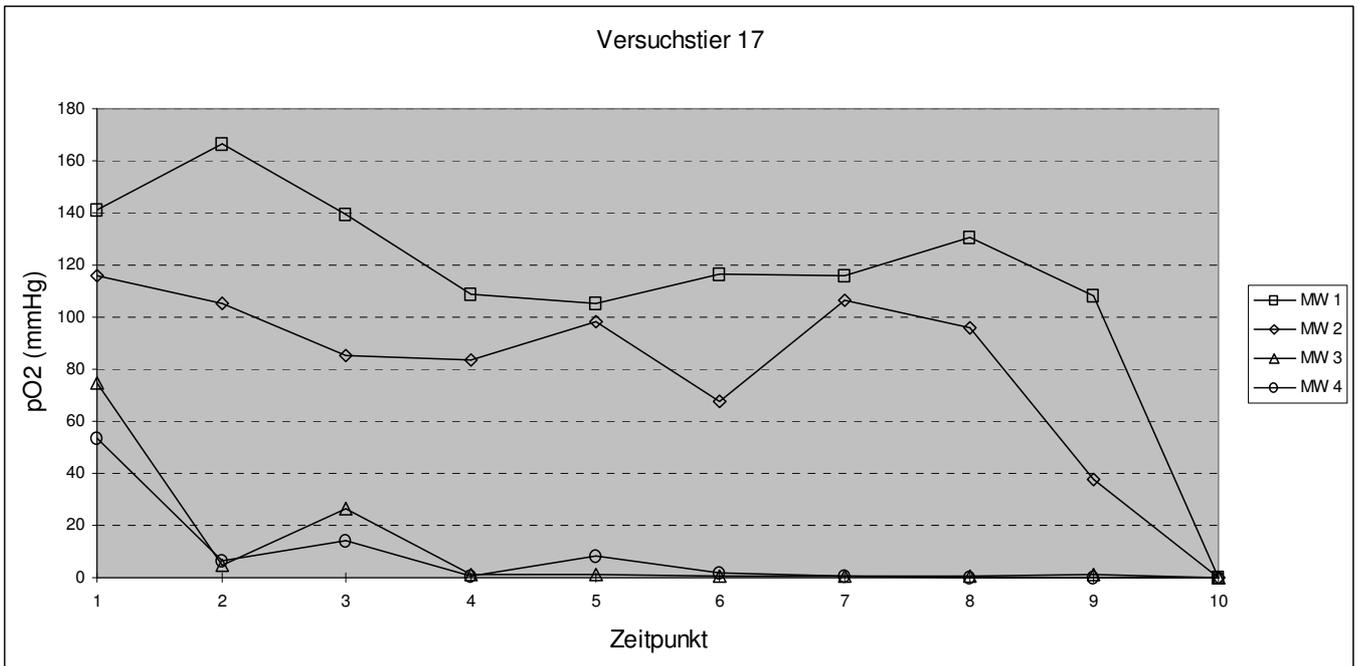


Abbildung 26: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 17 (MW)

SCHWEIN18

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	57,9	64,7	63,1	84,6	93,8	60,3	60,2	81,4	51,4	
	59,9	60,3	69	86	90,9	58,4	58,4	83,1	53,6	
	61,9	47,7	73	85,3	90,4	59,3	58,3	79,9	55,1	
	63,5	42,9	68,8	87,6	90,1	59,6	57,3	84,3	56,2	
	64,2	48,1	68,2	86,9	91,4	59,9	56,6	78	53,9	
MW 1	61,48	52,74	68,42	86,08	91,32	59,5	58,16	81,34	54,04	#DIV/0!
STABW1	2,32241254	8,29399783	3,15620025	1,07591821	1,31666245	0,64187226	1,2175385	2,24017856	1,61071413	#DIV/0!
Sonde 2										
	57,8	47,5	85	32	35,7	23,3	21,9	20,9	21,2	
	60,1	46,9	77	32,1	35,9	23,8	21,3	20,9	20,6	
	60,4	43	72,7	31,9	36,2	23,2	21,4	21,2	20,6	
	60	35,6	65,3	34,3	36,5	23,3	21,6	21	20,6	
	61,7	34,5	61,8	36,5	36,7	23,4	21,9	21,1	20,1	
MW 2	60	41,5	72,36	33,36	36,2	23,4	21,62	21,02	20,62	#DIV/0!
STABW2	1,25698051	5,49945452	8,27975845	1,8062115	0,36878178	0,20976177	0,24819347	0,11661904	0,34871192	#DIV/0!
Sonde 3										
	22,5	0,4	0,7	0,3	2,7	0,4	0,8	1,6	2,9	
	22,6	0,3	0,4	0,4	2,3	0,3	0,8	1,6	2,9	
	22,9	0,3	0,3	0	1,8	0,3	0,8	1,6	2,9	
	22,9	3,6	0,3	0,4	1,4	0,2	0,8	1,7	3,3	
	20,7	27,6	0,4	0,2	1,2	0,2	0,9	1,6	2	
MW 3	22,32	6,44	0,42	0,26	1,88	0,28	0,82	1,62	2,8	#DIV/0!
STABW3	0,8255907	10,6554399	0,14696938	0,1496663	0,55641711	0,07483315	0,04	0,04	0,42895221	#DIV/0!
Sonde 4										
	43,1	6,9	0,5	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	
	42,3	5,3	0,4	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	
	41,7	4,6	0,3	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	
	41,1	3,5	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
	33,9	2,6	0,2	0,1	0,1	0	0	0,1	0	
MW 4	40,42	4,58	0,32	0,1	0,1	0,02	0,08	0,1	0,08	#DIV/0!
STABW4	3,32649966	1,48243044	0,11661904	1,4901E-09	1,4901E-09	0,04	0,04	1,4901E-09	0,04	#DIV/0!

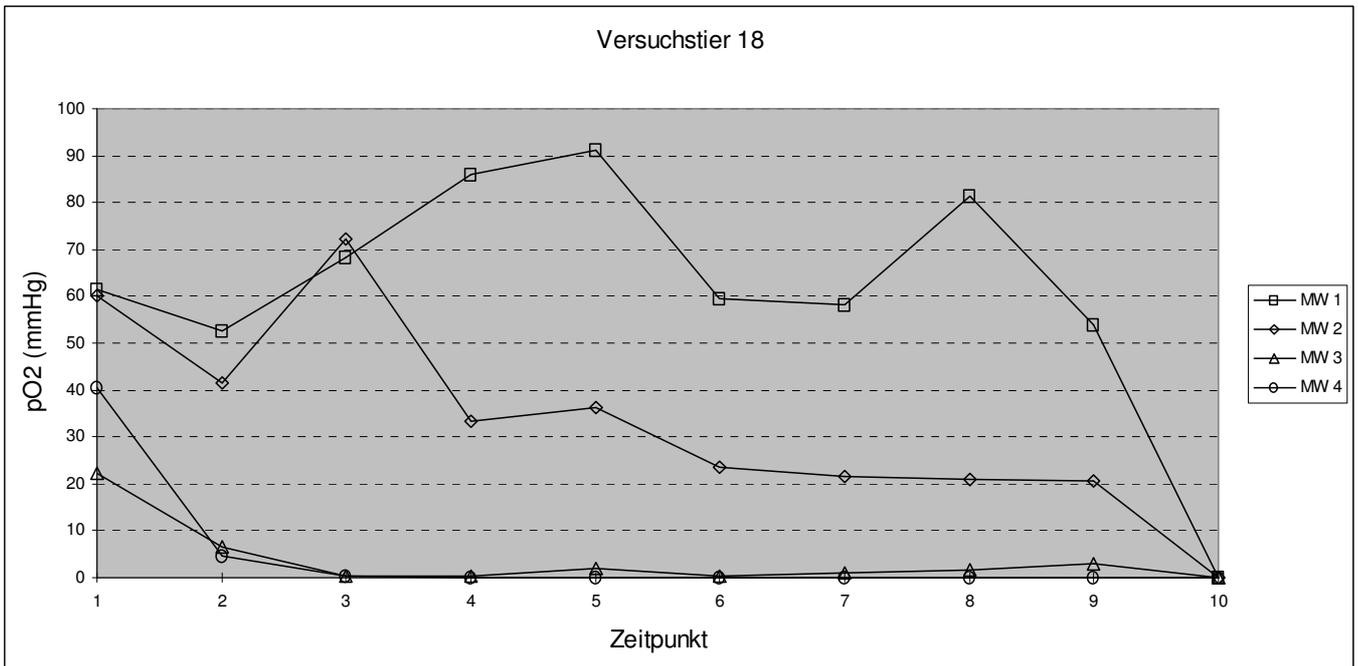


Abbildung 27: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 18 (MW)

SCHWEIN19

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	34,3	30,9	26,8	32,1	38,2	53,9	56,7	57,3	69	
	32,9	27,2	30,2	31,8	38	54,2	56,9	60,5	66,3	
	31,8	24,6	30,6	32,3	37,6	54,2	55,4	63,6	64,4	
	31,4	24,9	31,1	32,4	42,7	54	54,9	59,7	64,4	
	31,3	26,2	30,6	32,7	42	53,1	57,1	57	64,9	
MW 1	32,34	26,76	29,86	32,26	39,7	53,88	56,2	59,62	65,8	#DIV/0!
STABW1	1,13243101	2,27033037	1,55640612	0,30066593	2,18357505	0,4069398	0,88090862	2,40283166	1,74470628	#DIV/0!
Sonde 2										
	78,5	60,9	41,3	59,3	23,8	13,8	19	20	22,5	
	70,2	54,7	35	58,1	23,1	13,8	18,9	20,1	22,3	
	6	50,3	26,2	56,3	17,9	13,7	19,2	20	22,1	
	65,6	53,5	25,2	55,3	17,5	13,6	19,1	20	21,7	
	66,8	56,1	18,7	53,4	17,9	13,8	18,9	20	21,7	
MW 2	57,42	55,1	29,28	56,48	20,04	13,74	19,02	20,02	22,06	#DIV/0!
STABW2	26,1021378	3,47562944	7,9406297	2,07306536	2,79685538	0,08	0,11661904	0,04	0,32	#DIV/0!
Sonde 3										
	112,3	98,5	15,5	0,6	0,1	0	0	0	0	
	109,5	42,6	5,5	0,4	0,1	0	0	0	0	
	106	16,5	3,5	0,3	0,1	0	0	0	0	
	104,6	6,2	2,1	0,4	0,1	0	0	0	0	
	104,7	3,1	1,5	0,3	0,1	0	0	0	0	
MW 3	107,42	33,38	5,62	0,4	0,1	0	0	0	0	#DIV/0!
STABW3	3,01688581	35,401096	5,12811856	0,10954451	1,4901E-09	0	0	0	0	#DIV/0!
Sonde 4										
	68,3	23	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
	65,2	10,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	
	64,8	5,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	
	63	1,7	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	0,2	
	63,1	0,9	1,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1	
MW 4	64,88	8,22	0,46	0,26	0,2	0,2	0,22	0,28	0,18	#DIV/0!
STABW4	1,92395426	8,09923453	0,32	0,04898979	0,06324555	2,9802E-09	0,04	0,07483315	0,04	#DIV/0!

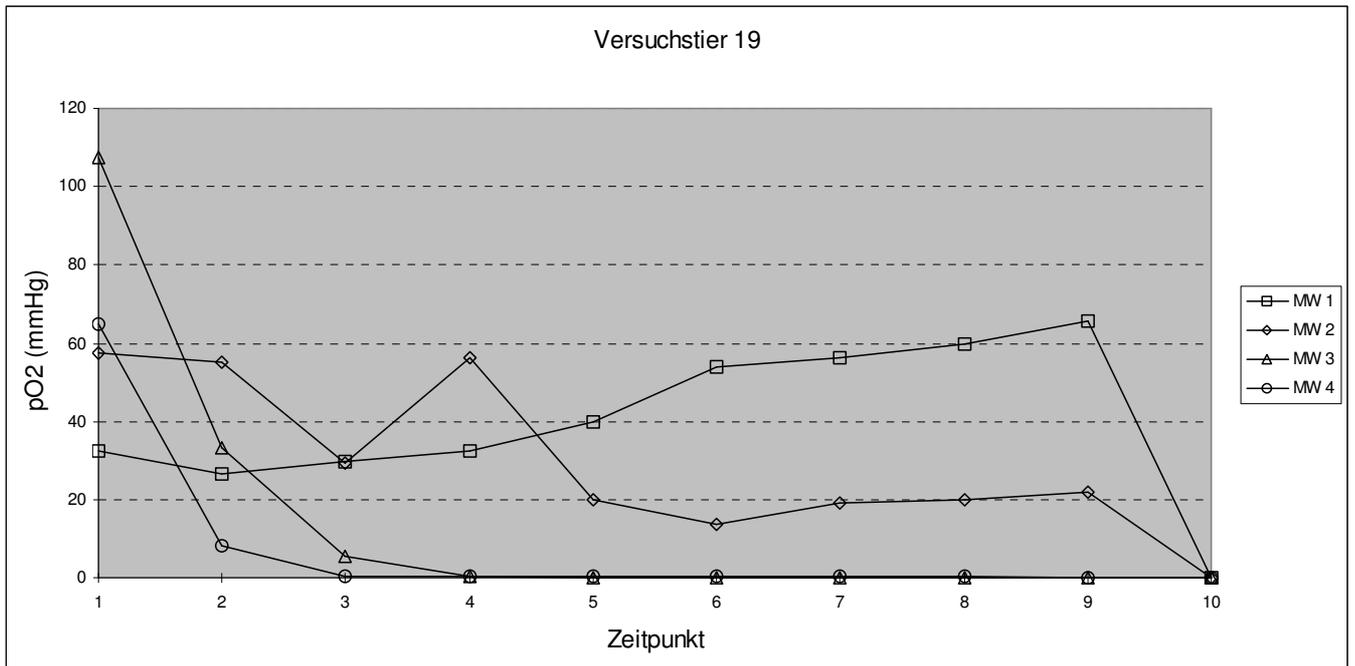


Abbildung 28: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 19 (MW)

SCHWEIN20

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	43,7	44,6	29,1	38,8	47	53,9	7,3			
	44,7	42,3	32,8	36,1	45,1	51,9	6,7			
	44,1	40,7	21,9	43,6	43,8	51,1	6,8			
	45	41,2	21,4	63,2	43,6	47,4	7,9			
	45,1	35,1	40,4	57,7	40,6	45,4	5,2			
MW 1	44,52	40,78	29,12	47,88	44,02	49,94	6,78	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
STABW1	0,53814496	3,14159195	7,10644778	10,6833328	2,0960916	3,09619121	0,89755223	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Sonde 2										
	18,6	19,1	38,8	57,5	52,4	66,7	8,3			
	20,5	15,8	26,1	45,7	50,2	64,2	7,4			
	20,8	15,3	20,3	68,9	48,9	60,6	7,1			
	20,1	15,5	29,6	63,8	48,4	57,2	7,5			
	20	22,5	40,9	53,1	46,7	56,1	5,6			
MW 2	20	17,64	31,14	57,8	49,32	60,96	7,18	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
STABW2	0,75630682	2,79971427	7,73578697	8,09691299	1,90515091	4,03316253	0,88408144	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Sonde 3										
	28,2	8,7	0,6	0,5	0,4	0,4	0,4			
	28,5	1,8	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4			
	28,6	0,9	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4			
	30,4	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,9			
	30,9	1,9	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5			
MW 3	29,32	2,8	0,52	0,52	0,44	0,44	0,52	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
STABW3	1,10526015	2,9879759	0,04	0,04	0,04898979	0,04898979	0,19390719	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Sonde 4										
	51,3	28,3	0	0,3	0	0	0			
	51,3	9,6	0	0	0	0	0			
	51	3,5	0	0	0	0	0			
	51	1,5	0	0	0	0	0			
	49,3	0,3	0	0	0	0	0			
MW 4	50,78	8,64	0	0,06	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
STABW4	0,75206383	10,338201	0	0,12	0	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

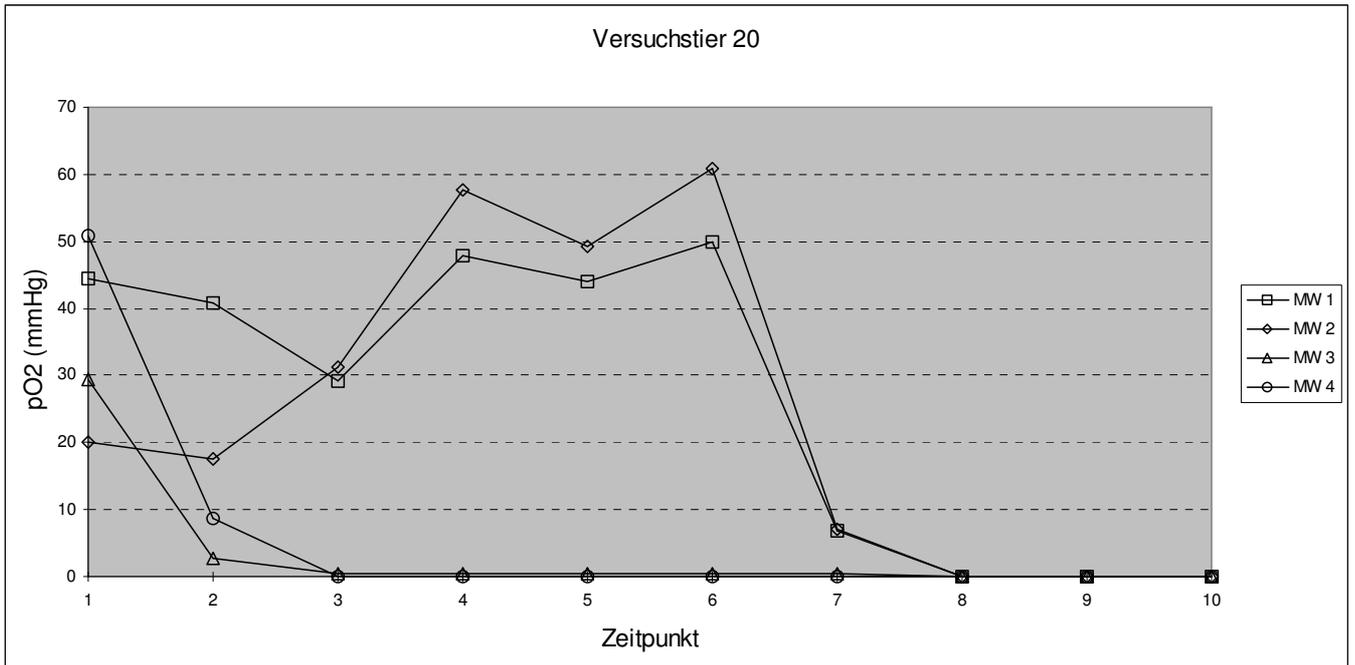


Abbildung 29: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 20 (MW)

SCHWEIN21

	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
Sonde 1										
	47,5	57,8	42,8	54,9	88,6	87,1	117,2	118,7	91,4	
	59,3	54,7	33,2	59,1	91,9	88,4	118	121,5	165,9	
	57,9	51,4	30,1	59,1	90,8	88,6	118,3	113,9	139,6	
	55,5	48,3	31,8	62,7	88,9	90,9	118,1	105,9	123,2	
	58,1	48,3	35,2	65	111,5	91,8	118,8	109,3	119,4	
MW 1	55,66	52,1	34,62	60,16	94,34	89,36	118,08	113,86	127,9	#DIV/0!
STABW1	4,262206	3,70459175	4,4192307	3,45809196	8,6659333	1,72812037	0,5192302	5,761111	24,5254154	#DIV/0!
Sonde 2										
	45,3	60,2	39,8	46,2	70,6	58	72,6	63,7	36,5	
	56,7	54,1	27,9	48	70,3	58	73	66,8	78,4	
	59,6	51,6	23,4	49,1	67	59,1	74	63,2	98,6	
	59,8	49,1	21,4	49,8	70,1	59	73,7	55,5	93,3	
	63	47	24,1	53,5	66,1	57,9	73,9	56,8	90,6	
MW 2	56,88	52,4	27,32	49,32	68,82	58,4	73,44	61,2	79,48	#DIV/0!
STABW2	6,123855	4,56990153	6,58586365	2,41776757	1,88191392	0,5329165	0,54626001	4,32342457	22,4885215	#DIV/0!
Sonde 3										
	41	4,5	0	1,8	1,2	1,1	0,8	0,9	2,1	
	42,2	2,4	0	2	1,1	1,1	0,8	0,9	4,4	
	44	1,3	2,8	2,4	1,8	1	0,7	0,8	8,4	
	48,1	0,9	2,2	2,5	1,4	1	0,8	0,8	3,9	
	48	2,1	1,9	3,6	1,5	0,9	0,8	0,8	2,1	
MW 3	44,66	2,24	1,38	2,46	1,4	1,02	0,78	0,84	4,18	#DIV/0!
STABW3	2,92820764	1,25155903	1,16344317	0,62481997	0,24494897	0,07483315	0,04	0,04898979	2,30599219	#DIV/0!
Sonde 4										
	78,9	77,2	7,4	0	0	2,3	0	0	41,8	
	81,7	64,3	19,6	0	0	1,3	0	0	35,8	
	82,5	20,8	12,7	0	0	0,7	0	0	31,5	
	87,5	5,2	3	0	0	0,3	0	0	33,1	
	89,9	2,9	0,5	0	0	0,3	0	3,6	30,4	
MW 4	84,1	34,08	8,64	0	0	0,98	0	0,72	34,52	#DIV/0!
STABW4	4,01397559	30,8388975	6,8733107	0	0	0,75471849	0	1,44	4,06811996	#DIV/0!

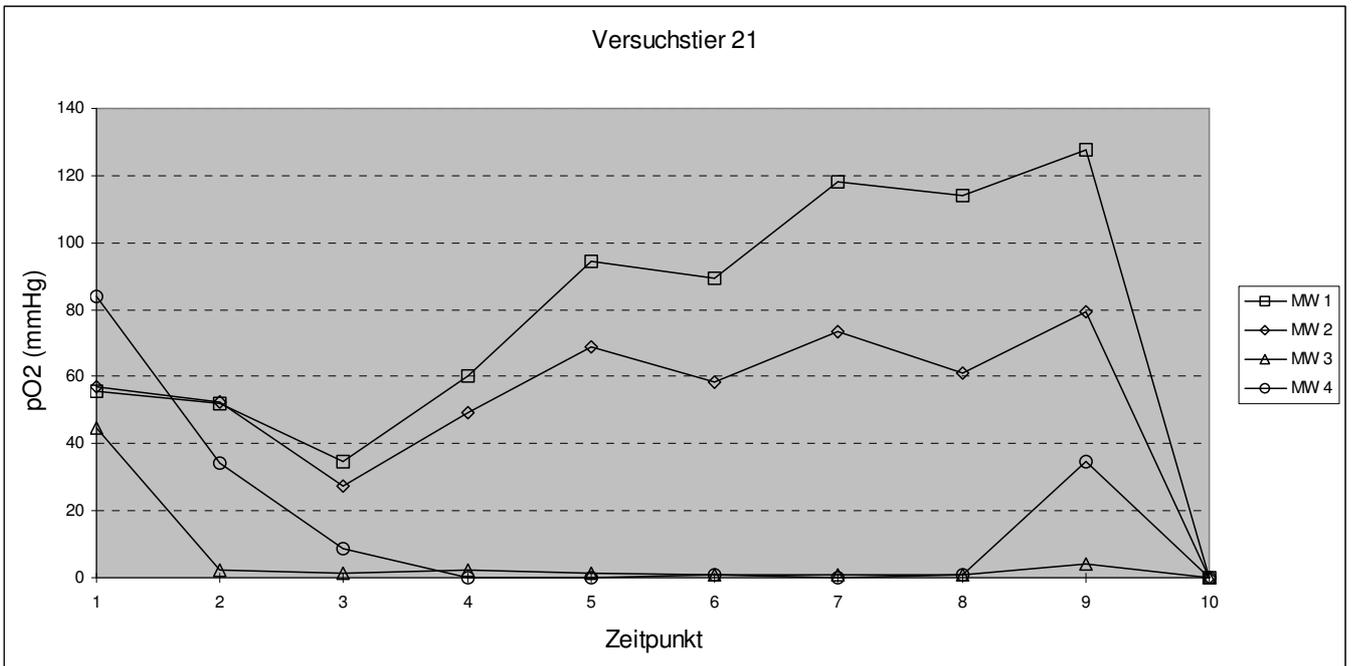


Abbildung 30: O₂-Partialdruckwerte von Versuchstier 21 (MW)

7.2 addierte Sauerstoffpartialdruckwerte aller Versuchstiere

Sonde 1

Schwein	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	27,47	22,76	35,9	51,02	60,68	66,2	82,26	69,48	62,74	54,42
4	127,04	101,04	124,32	77,46	88	36,16	30,56	35,84	31,6	30,22
5	110,9	95,82	102,86	98,02	97,7	62,1	61,46	109,4	94,94	91,04
6	57,54	74,94	49,66	62,08	61,9	45	53,66	54,6	35,36	56,38
9	21,88	25,88	33,46	30,76	41,1	55,64	45,08	20,8	24,12	22,26
11	94,12	99,72	133,44	87,06	113,94	111	102,18	82,46	97,58	79,22
12	57,54	79,68	73	40,92	122,1	98,82	48,12	49,9	53,72	
13	32,94	33,52	38,92	44,26	39,84	42,58	42,82	41,34	46,76	40,44
14	42,26	38,92	62	76,38	123,3	70,24	46,56	111,16	107,04	117,08
15	56,12	49,74	42,64	67,36	61,98	65,68	67,18	61,1	26,8	37,72
16	72,66	68,08	83,08	66,44	50,72	57,64	38,86	61,04	54,26	0,58
17	140,92	166,76	139,46	109,02	105,32	116,22	115,9	130,48	108	
18	61,48	52,74	68,42	86,08	91,32	59,5	58,16	81,34	54,04	
19	32,34	26,76	29,86	32,26	39,7	53,88	56,2	59,62	65,8	
20	44,52	40,78	29,12	47,88	44,02	49,94	6,78			
21	55,66	52,1	34,62	60,16	94,34	89,36	118,08	113,86	127,9	
MW Sonde 1	64,711875	64,3275	67,5475	64,8225	77,2475	67,4975	60,86625	72,1613333	66,044	52,936
STABW S1	34,653297	36,8358914	37,2411781	22,3966402	29,5357528	23,2802887	29,4299632	30,9401896	31,9790967	32,9501755

Sonde 2

Schwein	Ligatur	TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	23,88	28,14	35,54	60,82	131,12	142,62	120,04	127	98,18	89,84
4	48,16	32,8	36,84	23,82	26,6	25,88	34,34	37,48	34,76	43,08
5	83,7	63,94	65,44	37,04	38,92	22,5	22,66	34,88	34,36	30,8
6	54,22	58,9	19,4	30,38	39,78	28,88	51,88	54,12	35,96	60,4
9	29,78	31,16	44,48	39,76	66,24	87,12	112,94	54,16	43,38	13,04
11	73,12	71,14	60,46	48,16	55,04	59,2	51,04	48,42	50,48	31,86
12	40,32	53,08	52,48	33,26	58,68	47,26	38,26	73,64	75,86	
13	71,2	66,26	44,64	40,2	36,5	32,98	30,74	27,7	27,02	20,94
14	66,7	47,28	81,32	46,92	77,88	80,18	126,58	89,78	91,52	58,34
15	41,9	41,46	3,4	7,8	13,14	26,32	32,8	22,04	16,6	18,22
16	36,84	31,52	17,52	19,42	24,3	60,28	18,46	21,9	21,18	0,2
17	115,74	105,16	85,1	83,62	97,98	67,84	106,64	96	37,52	
18	60	41,5	72,36	33,36	36,2	23,4	21,62	21,02	20,62	
19	57,42	55,1	29,28	56,48	20,04	13,74	19,02	20,02	22,06	
20	20	17,64	31,14	57,8	49,32	60,96	7,18			
21	56,88	52,4	27,32	49,32	68,82	58,4	73,44	61,2	79,48	
MW Sonde 2	54,99125	49,8425	44,17	41,76	52,535	52,3475	54,2275	52,624	45,932	36,672
STABW S2	23,5436913	20,5216518	22,9494052	17,6590444	29,9378126	31,7634238	39,2098265	31,0246149	26,2382142	25,3667202

Sonde 3

Schwein	Ligatur	TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	12,92	1,36	0,58	0,58	0,74	0,76	0,78	7,02	17,74	8,72
4	111,04	15,06	27,12	14,44	3,08	0,88	0,92	0,92	0,94	0,98
5	62,98	1,3	1,92	1,46	0,86	0,98	0,88	0,9	1,36	3,62
6	37,68	9,48	1,12	2,62	1,46	6,82	1,38	3,42	3,74	1,28
9	45,84	22,7	17,72	2,58	0,76	0,7	0,68	0,68	0,72	11,32
11	81,54	20,12	1,64	1,26	1,2	1,1	0,9	0,86	0,72	0,68
12	73,12	3,96	21,86	86,58	2,16	1,22	3,24	2,92	1,68	
13	38,54	6,6	2	0,66	1,74	1,36	1,28	1,18	1,08	1,34
14	37,22	1,6	19,44	9,72	0,7	1,12	0,96	0,82	0,82	1,04
15	33,1	2,86	0	1,82	0,96	0,48	0,32	0,18	0,26	0,28
16	64,02	10,08	1,98	1,08	1,76	0,86	0,8	2,1	3,32	0,78
17	74,66	4,94	26,26	0,92	1,2	0,82	0,84	0,88	0,92	
18	22,32	6,44	0,42	0,26	1,88	0,28	0,82	1,62	2,8	
19	107,42	33,38	5,62	0,4	0,1	0	0	0	0	
20	29,32	2,8	0,52	0,52	0,44	0,44	0,52			
21	44,66	2,24	1,38	2,46	1,4	1,02	0,78	0,84	4,18	
MW Sonde 3	54,77375	9,0575	8,09875	7,96	1,2775	1,1775	0,94375	1,62266667	2,68533333	3,004
STABW S3	27,9591512	8,98697634	9,98511509	20,6385404	0,71375328	1,49766276	0,67138732	1,70249803	4,21275819	3,65609409

Sonde 4

Schwein	Ligatur	TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	22,8	10,36	0,28	0,2	0,48	0,28	0,2	0,22	0,2	0,6
4	84,44	10,46	2,44	3,12	0,6	0,16	0,34	0,24	0,16	0,3
5	2,12	1,8	2,06	0,18	0,96	0,34	0,36	0,22	0,6	0,5
6	112,08	19,22	7,36	29,98	26,38	1,32	0,22	0,16	0,26	0,84
9	28,1	10,62	9,3	0	0	0,56	0	0	0	0,28
11	90,34	6,92	0,44	1,96	0	0	0	0	0	0,6
12	62,68	19,64	1,9	44,66	17,36	0,18	7,34	15,36	0,42	
13	57	7,68	2,32	0,22	0,18	0,12	0,18	0,06	0,14	0,14
14	37,46	0,88	37,16	0,7	0,16	0,18	0,38	0,92	0,16	8,54
15	26,42	3,64	0,08	0,02	0	0	0,06	0	0,02	0,04
16	68,62	5,64	0,56	0,72	0,8	0,24	0,2	0,14	0,22	94,36
17	53,68	6,24	14,16	0,52	8,22	1,48	0,3	0,22	0,22	
18	40,42	4,58	0,32	0,1	0,1	0,02	0,08	0,1	0,08	
19	64,88	8,22	0,46	0,26	0,2	0,2	0,22	0,28	0,18	
20	50,78	8,64	0	0,06	0	0	0			
21	84,1	34,08	8,64	0	0	0,98	0	0,72	34,52	
MW Sonde 4	55,37	9,91375	5,4675	5,16875	3,465	0,37875	0,6175	1,24266667	2,47866667	10,62
STABW S4	27,9260362	8,02988704	9,14630766	12,4522026	7,39511156	0,45472347	1,74057282	3,78127927	8,56475091	28,019212

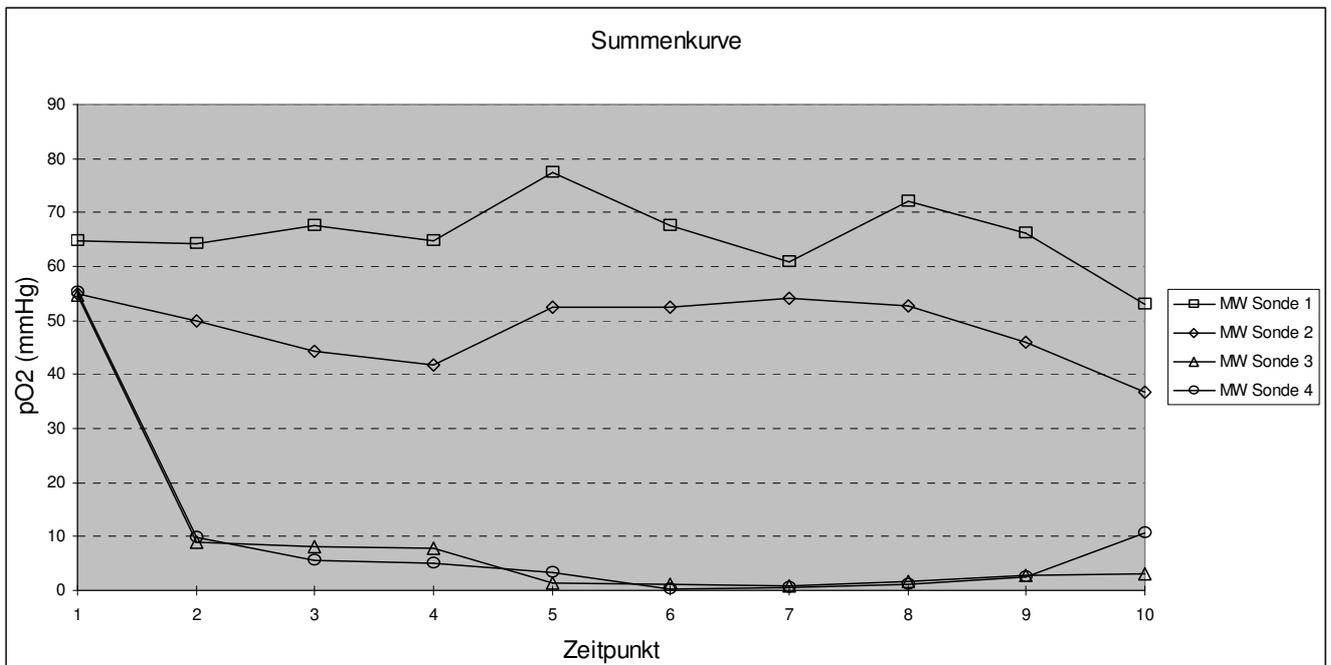


Abbildung 31: addierte O₂-Partialdruckwerte aller Versuchstiere (MW)

7.3 Vitalwerte

arterieller Blutdruck

Schwein	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	95	105	95	100	100	95	105	100	95	
4	85	90	90	80	80	85	95	95	90	
5	95	90	95	95	90	90	95	90	90	85
6	90	100	80	80	80	85	85	80	80	
9	90	95	95	100	90	85	90	80	80	70
11	85	90	85	90	90	80	65	60	60	
12	80	80	80	75	90	90	85	85	90	85
13	90	85	95	95	95	90	90	80	80	70
14	85	80	85	85	90	95	85	90	80	
15	90	85	75	80	85	80	80	80	80	
16	90	90	85	80	75	80	90	75	70	
17	95	95	70	70	70	65	65	60	65	
18	90	90	85	85	85	85	80	80	80	
19	90	90	90	95	90	75	80	95	80	
20	90	90	90	90	90	95				
21	90	90	80	80						
MW RR	89,375	90,3125	85,9375	86,25	86,6666667	85	85	82,1428571	80	77,5
STABW RR	3,90312375	6,24218261	7,33543412	8,75	7,45355992	7,95822426	10,5220856	11,4508711	9,44911183	7,5

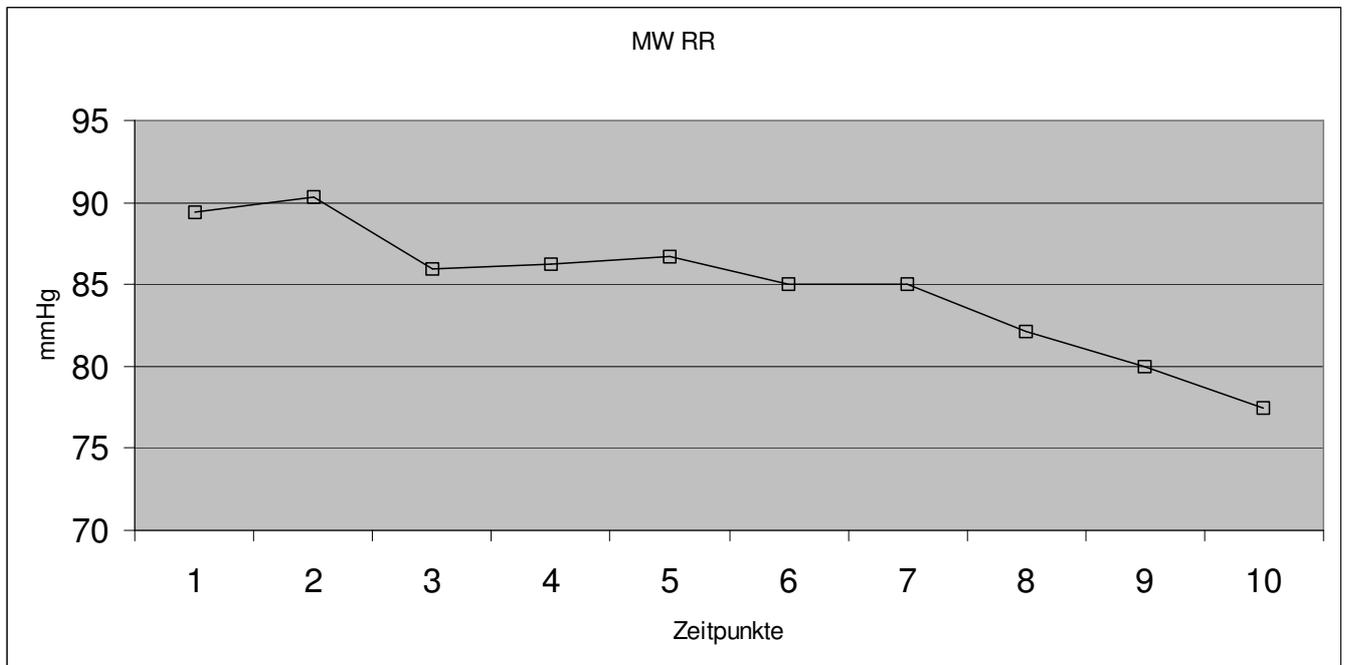


Abbildung 32: Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck aller Versuchstiere (MW)

Herzfrequenz

Schwein	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	110	120	100	100	110	110	100	100	100	110
4	85	85	90	80	85	85	90	90	80	90
5	80	80	80	90	85	100	100	105	100	100
6	90	100	100	100	100	95	90	100		
9	80	90	90	90	70	70	80	80	100	
11	60	60	65	60	55	55	60	55	55	
12	90	90	90	90	95	110	110	105	100	
13	90	90	90	90	85	80	80	80	80	100
14	95	110	110	110	115	110	100	105	105	
15	105	100	85	80	80	105	130	110	125	
16						110	110	90	85	
17							110	110	120	
18	60	60	60	60	65	65	60	60	60	
19	65	70	70	80	100	100	105	110		
20	110	110	110	115						
21	75	75	70	70						
MW HF	85,3571429	88,5714286	86,4285714	86,7857143	87,0833333	91,9230769	94,6428571	92,8571429	92,5	100
STABW HF	16,0872938	17,7712219	15,2863818	15,9918666	17,2552327	18,3490161	18,9420437	17,4963553	20,4633819	7,07106781

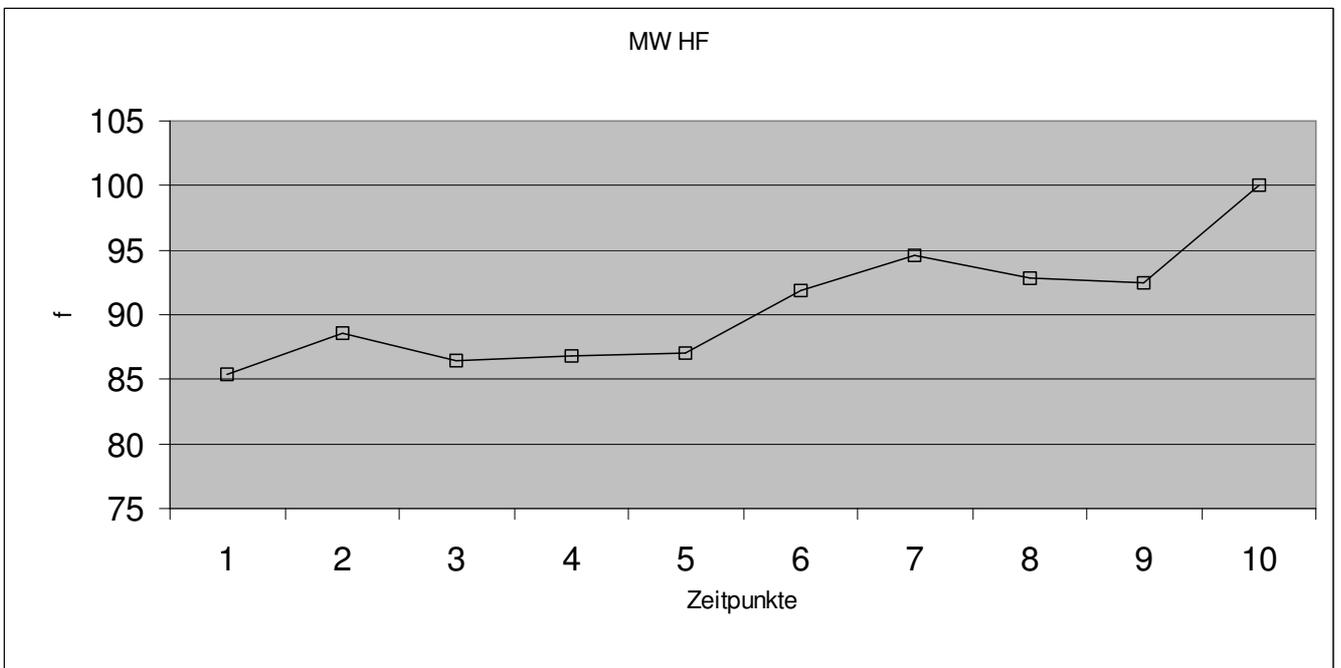


Abbildung 33: Verlauf der Herzfrequenz aller Versuchstiere (MW)

Herzzeitvolumen

Schwein	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	5,8	7,2			7,4	7	6,4	5,5	6,6	5,1
4										
5	4,5				4,6	4,5	4,3	4,4	4,7	
6					6,5	6	6,5			
9					5,6	5,7	4,7	3,5	6,6	
11	3,8				5,3	3,8	4,5	3,8	4,7	
12	4,2				5,2	5,5	3,8	7	6,2	6,2
13	4,6		3,7		4,2	5,4	4,9	6,2	5,9	
14	5,3			7,2	7,2	6,7	6,3	6,9	9	
15	4,2				9,6	5,9	6,4	5,6	6,5	7,7
16		8,9			8,2	8	5	8,7	8	
17					9,6		9,1	7,2	4	
18					3,8	4,8	3,6	3,7	4,6	
19				4,3		5,5	6,2	8	6,4	
20				4,2	3,1					
21					4,2					
MW HZV	4,62857143	8,05	3,7	5,23333333	6,03571429	5,73333333	5,51538462	5,875	6,1	6,33333333
STABW HZV	0,64301585	0,85	0	1,39124245	2,02435427	1,08499872	1,43839983	1,67686463	1,396424	1,06562449

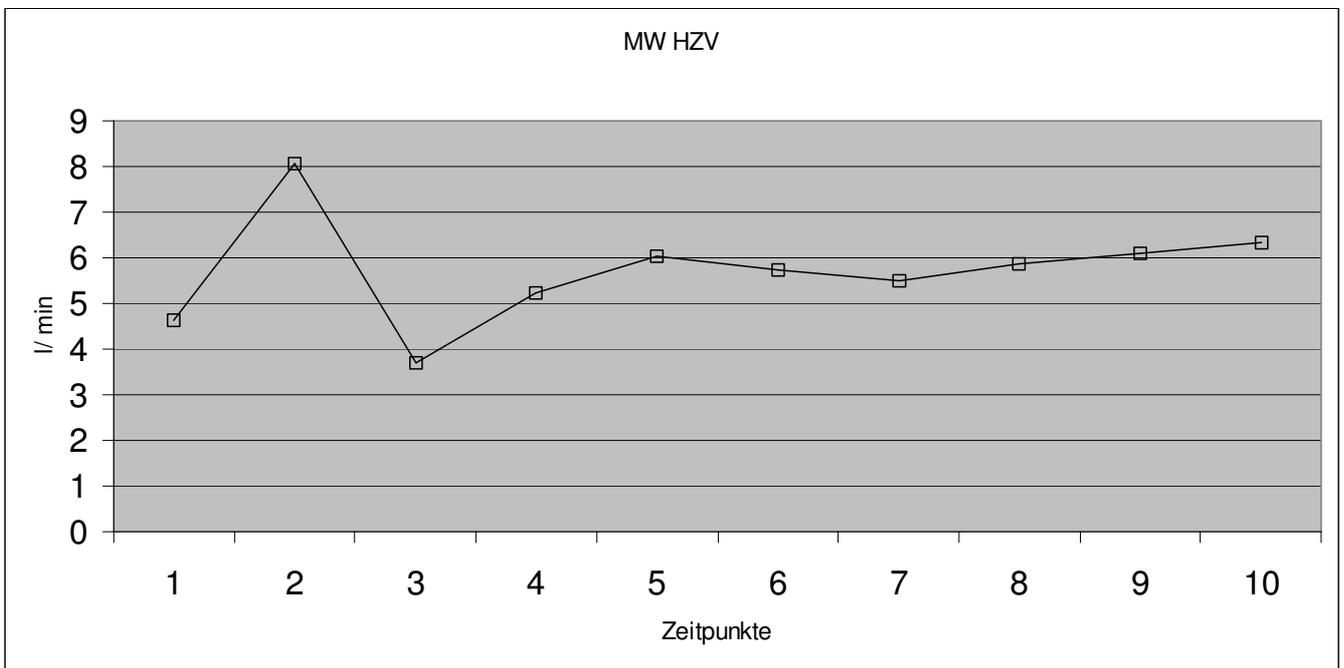


Abbildung 34: Verlauf des Herzzeitvolumens aller Versuchstiere (MW)

zentralvenöser Druck

Schwein	vor Ligatur	vor TMLR	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3										
4										
5						6	6	6	7	8
6						8,5		8	6	5
9						11	12	8	10	
11	7					5	8	7	8	11
12	7					6	4	7	7	5
13	7			7		6	7	8	6	6
14	7				10	12	12	12	11	9
15	9					13	11	11	9	11
16		10				10	11	8	11	11
17								6	7	11
18						4	8	5	8	8
19					3		6	6	4	4
20					8	4				
21						9				
MW ZVD	7,4	10	7	7	7,875	8,5	7,66666667	7,83333333	8,09090909	8
STABW ZVD	0,8	0	0	2,94392029	3,00086793	2,6925824	1,97202659	2,03442594	2,60958184	0,81649658

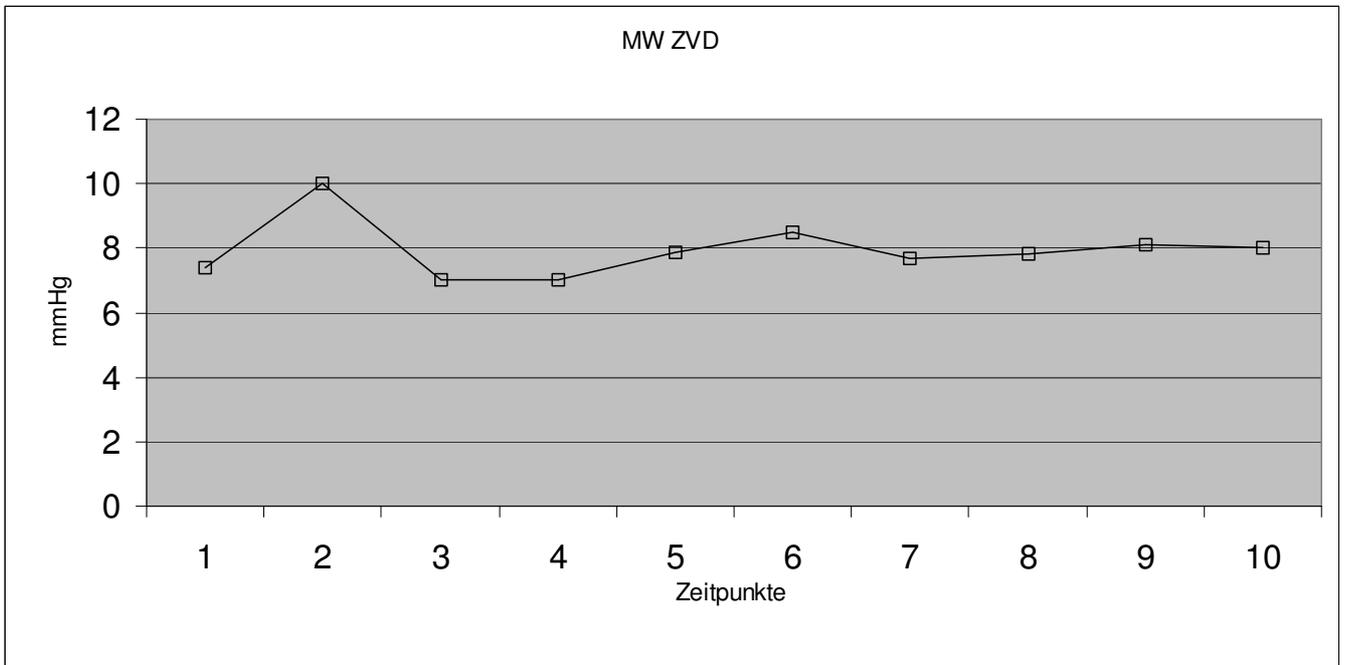


Abbildung 35: Verlauf des zentralvenösen Druckes aller Versuchstiere (MW)

art. pO2

Schwein	vor Lig.	15 min post L	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	100,5	233,9		353,6	341,2	210,5	401,9		490,9
4	440,9			349,6		187,6	323,2	282,5	
5			400,4	363	291	326,7		445,9	389,8
6	346,1			400,7	283,5	310,8	323,9	266,2	249,8
9	220,5			273,4	310,3	359,2	191	179,3	124,7
11				406,6	355,5	358,4	268,9	347,7	301,1
12				347,4	329,4		188,8	208,7	376,9
13					382,9	357,7	296,2	385,8	327
14				194,7	339,2		246,5	342,2	383,2
15					221,9		194,7	196,9	
16	289,1	253,9	246,4	303,1	499,3	500,7	526,9	435	
17					457,9	508,7	268,8	479,5	
18					373,7	324	374,9	368,1	
19	284,1	350,1	351,1	316,5					
20	331,6	326,2		364,9	283,9	314,7			
21	380,9	303,7	295	265,6	270,7	374,9			313,8
MW art. pO2	299,2125	293,56	323,225	328,258333	338,6	344,491667	300,475	328,15	328,577778
STABW art. p	97,4734251	43,582547	57,947665	58,411906	71,1903384	90,4627958	95,1909671	97,1514496	96,7030251

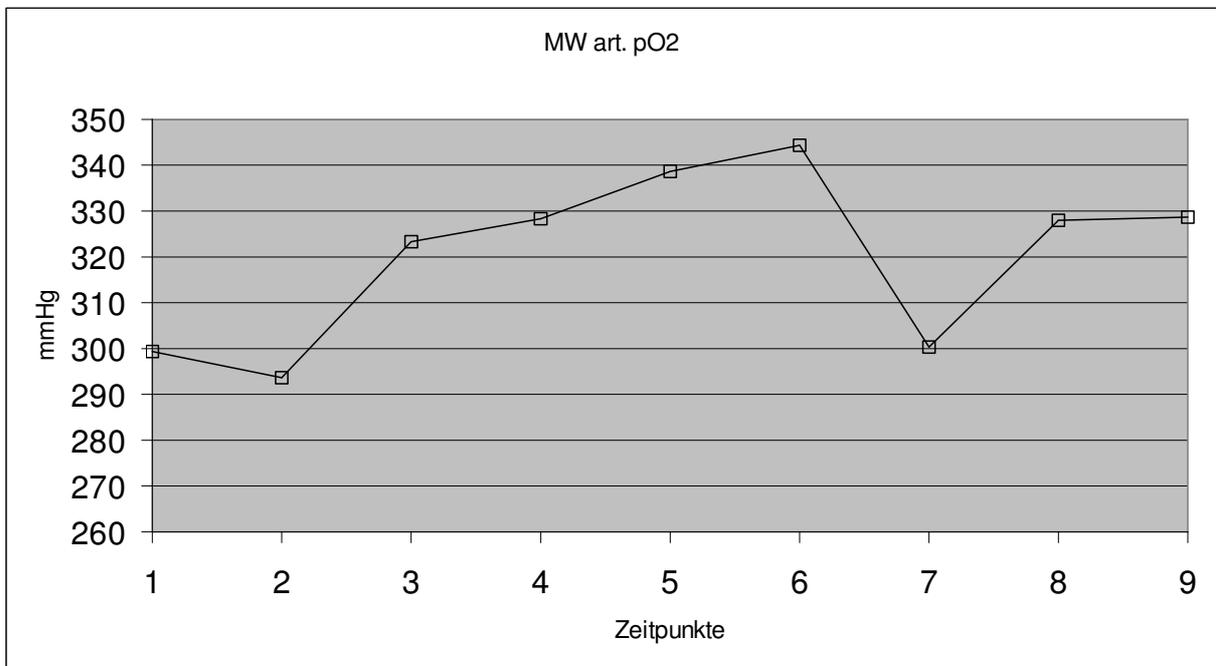


Abbildung 36: Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks aller Versuchstiere (MW)

art. Hb

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post Lig.	2 h post Lig.	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	7,5	8,3		7	7,2	6,7	4,8		5,4
4	6,7			7,6		7	7,1	7,1	
5			7	6,3	6,5	5,6		6	6
6	7,5			6,7	5,7	6,2	4,9	5,8	6,2
9	10,9			7,6	5,3	5,3	6,2	6,7	5,5
11				9	7,1	8,5	8	7,4	6,4
12				9,5	7,9		6,5	6,6	6,6
13					7,6	7,5	7,7	7,1	7,3
14				8,7	6,9		5,9	6,1	5,5
15					5		5,3	6	
16	8,7	8,5	8,6	4,6	5,5	6,3	4	4,1	
17					5,6	4,6	3,7	2,8	
18					8,6	5,7	6,1	5,3	
19	8	8,3	6,9	7,1					
20	7	5,7		6,1	6,8	5,9			
21	8,7	7,8	7,8	6	7	5,9			6,1
MW Hb	8,125	7,72	7,575	7,18333333	6,62142857	6,26666667	5,85	5,91666667	6,11111111
STABW Hb	1,24774797	1,03614671	0,68693158	1,3421583	1,03038035	0,99944429	1,30926188	1,2759528	0,57820497

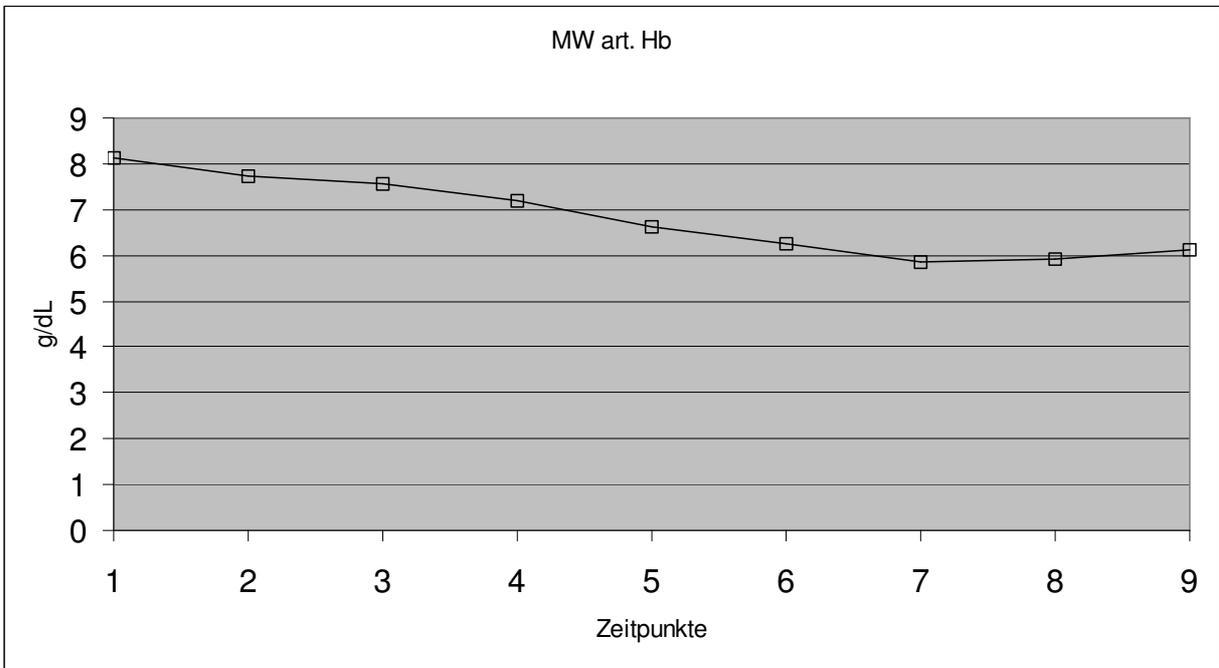


Abbildung 37: Verlauf des arteriellen Hämoglobins aller Versuchstiere (MW)

art. pH

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	7,578	7,596		7,557	7,524	7,535	7,567		7,525
4	7,535			7,547		7,43	7,464	7,443	
5			7,512	7,476	7,509	7,462		7,43	7,407
6	7,446			7,441	7,384	7,377	7,351	7,284	7,18
9	7,552			7,508	7,457	7,509	7,51	7,482	7,454
11				7,464	7,364	7,424	7,479	7,481	7,457
12				7,45	7,597		7,478	7,494	7,516
13					7,453	7,48	7,482	7,465	7,468
14				7,374	7,491		7,501	7,464	7,451
15					7,467		7,474	7,437	
16	7,487	7,479	7,489	7,401	7,483	7,497	7,526	7,509	
17					7,407	7,422	7,432	7,452	
18					7,426	7,385	7,356	7,337	
19	7,451	7,448	7,445	7,43					
20	7,442	7,459		7,344	7,284	7,271			
21	7,435	7,447	7,438	7,376	7,415	7,435			7,385
MW art pH	7,49075	7,4858	7,471	7,44733333	7,44721429	7,43558333	7,46833333	7,43983333	7,427
STABW art pH	0,05291916	0,05628996	0,03070016	0,06479369	0,07393644	0,06778945	0,0605631	0,06293493	0,09694443

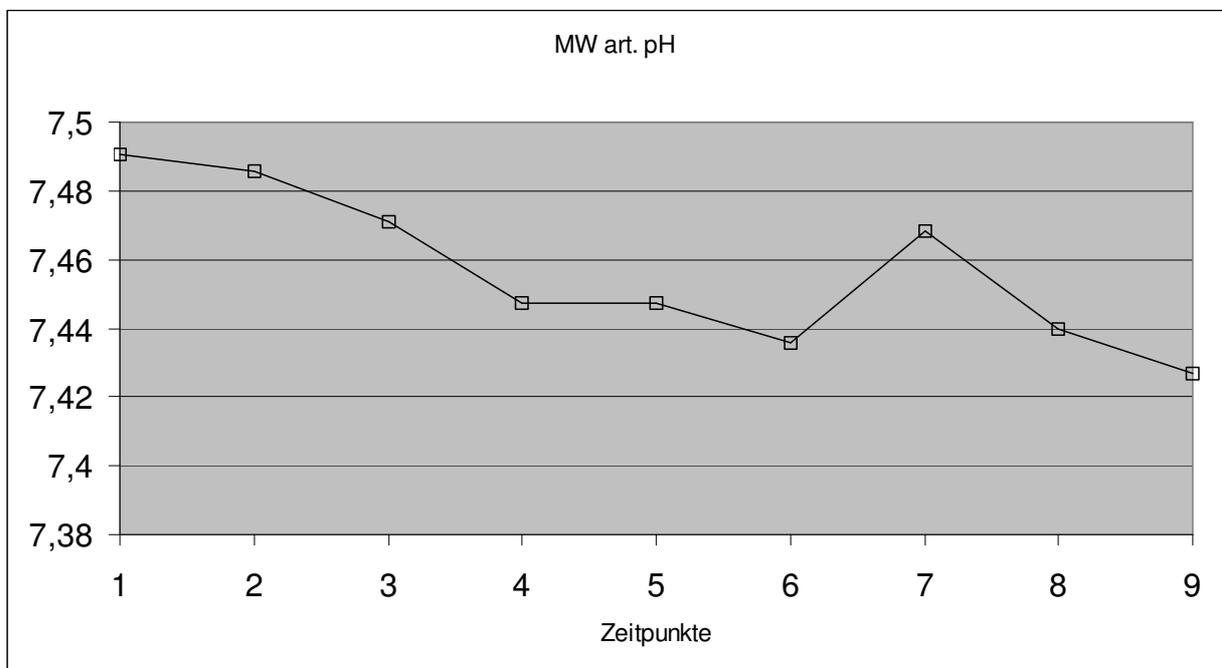


Abbildung 38: Verlauf des arteriellen pH aller Versuchstiere (MW)

art. Base excess

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	10,3	9,6		8,7	6,2	4,5	5,1		2,5
4	7,7			5,5		1,7	3,2	3,9	
5			6	4,1	3,4	1,2		0,8	-1,1
6	5,1			4,9	1,1	2,9	2,4	-0,6	-5,1
9	8,1			4,1	3,6	3,4	3	0,1	0
11				3,1	-2,1	1	3,7	3,4	3
12				1,1	6,5		4,5	6,6	6,7
13					4,6	6,7	6,3	4,1	5
14				-3,3	4		3,7	2,9	5,1
15					1,9		7,9	4,3	
16	7,1	6,8	6,5	5	3,5	2,6	2,9	2,6	
17					-3,8	0,7	1,8	3,3	
18					3,7	0,5	-0,8	-0,4	
19	4,5	4,2	4,1	3,8					
20	0,7	1,4		-2,8	-8,8	-8,8			
21	5,7	5,5	5,2	1,9	2,1	3			1,7
MW art BE	6,15	5,5	5,45	3,00833333	1,85	1,61666667	3,64166667	2,58333333	1,97777778
STABW art B	2,69397476	2,7202941	0,90691786	3,26048522	4,01706183	3,57090869	2,11914225	2,09715416	3,43277593

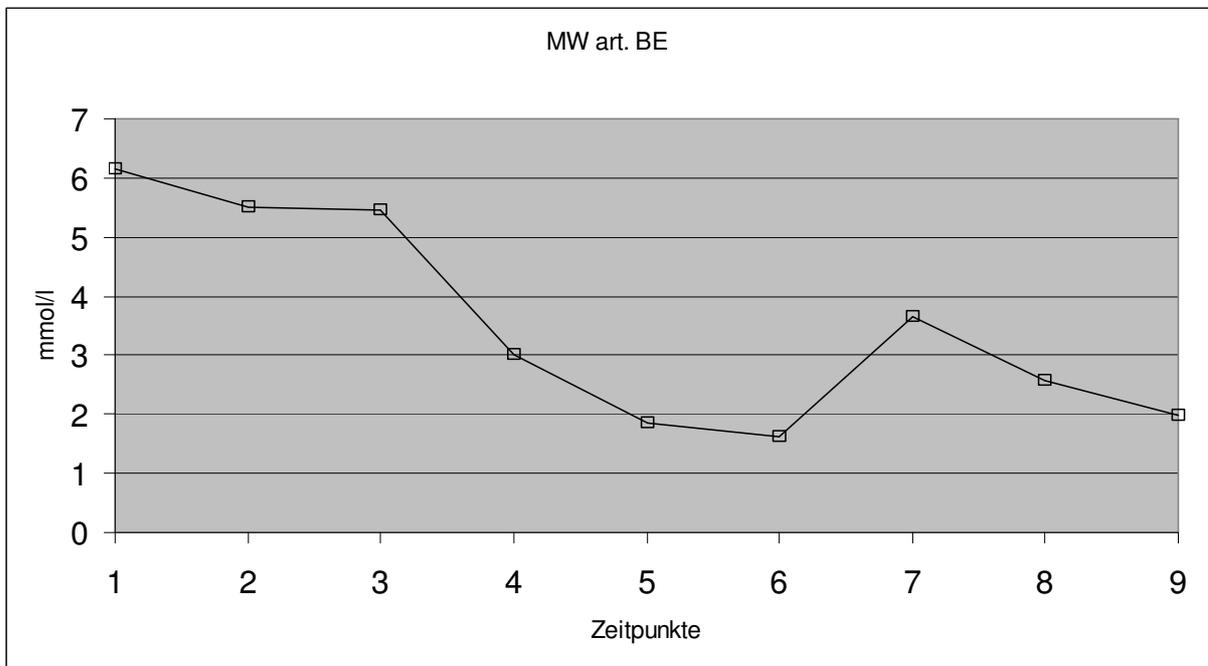


Abbildung 39: Verlauf des arteriellen base excess aller Versuchstiere (MW)

gemischt-venös pO2

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	28,7	40,3		48,2	50,5	52,3	41		31,7
4	36,1			43,6		41,2	40,3	43,6	
5			38,2	36,2	33,5	34,4		34,3	36,7
6	48,6			38,1	38,8	42,6	44,6	63	50,2
9	41,2			36,9	42,8	32,8	29,9	35,5	33,7
11				51,8	40,2	33,6	30,1	36,3	33,5
12				42,3	37,1		35,3	34,4	36,1
13					37,1	37,5	42,3	39,1	38
14				52,8	38,6		31,8	39,5	46,6
15					35,3		27	25,8	
16	37,1	36,3	34,9	48,2	34,5	28,9	35,5	35,7	
17					57,1	37,8	41		
18					34,8	41,7		50,7	
19									
20				71,2	42,4	48,5			
21	48,3	47,1	49,4	45,6	43,6	45,8			53,9

MW ven O2	40	41,2333333	40,8333333	46,8090909	40,45	39,7583333	36,2545455	39,8090909	40,0444444
STABW ven O2	7,01902177	4,45820093	6,20555307	9,43045883	6,37111226	6,62085824	5,66349774	9,41482917	7,6137465

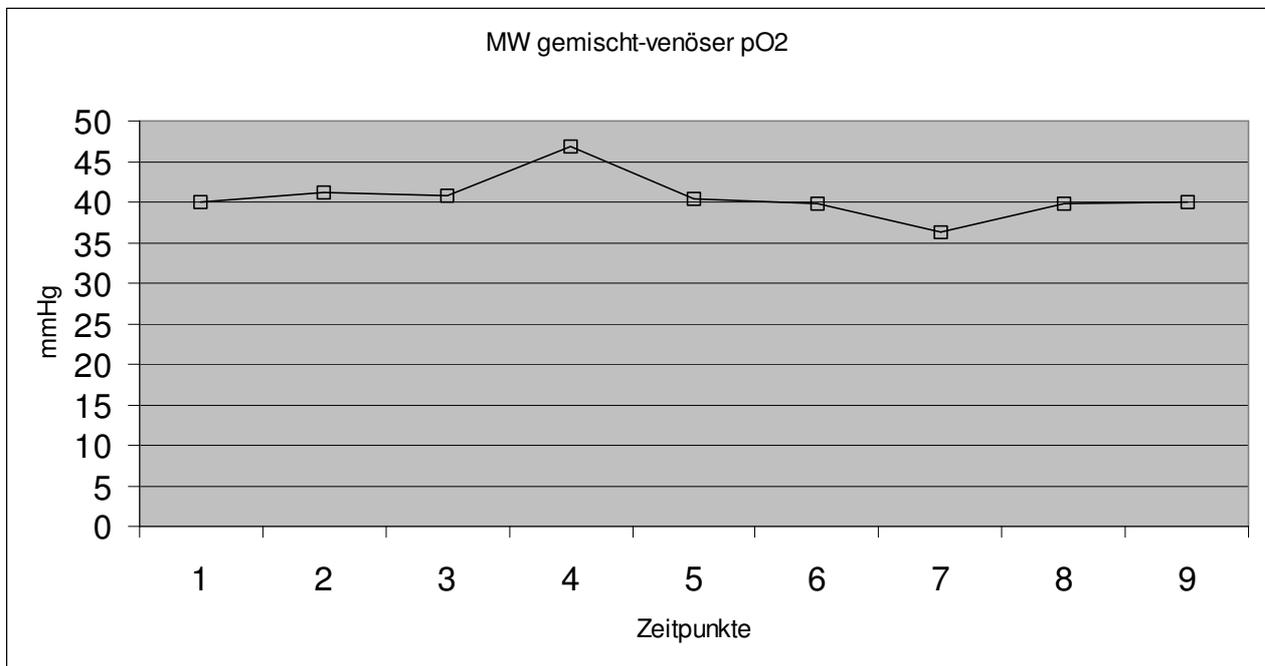


Abbildung 40: Verlauf des gemischt-venösen Sauerstoffpartialdrucks aller Versuchstiere (MW)

gemischt.ven. Hb

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	7,8	8,5		7,1	7	6,5	4,9		5,4
4	6,7			7,6		6,5	7,2	7,1	
5			6,7	6,1	6,4	5,7		5,7	3,5
6	7,8			6,6	5,8	6,3	4,8	5	5,9
9	11,2			7,6	5,9	5,3	6,5	6,9	5,4
11				7,7	8,5	8,5	8,1	7,2	6,4
12				9,3	7,8		7,5	6	6
13					7,6	7,3	7,8	6,9	7,3
14				8,6	6,8		6,1	6,1	5,7
15					4,8		5,2	5,9	
16	6,8	6	6,7	4,8	5,5	5,8	3,8	4,1	
17					5	4,5	3,4		
18					6,4	5,5		5,2	
19									
20				6,1	6,6	6,1			
21	9,5	7,9	8,4	6,9	6,7	4,3			5,5

MW ven Hb	8,3	7,46666667	7,26666667	7,12727273	6,48571429	6,025	5,93636364	6,00909091	5,67777778
STABW ven Hb	1,5895492	1,06562449	0,80138769	1,18788652	1,01055652	1,10085194	1,55052644	0,93561311	0,95658859

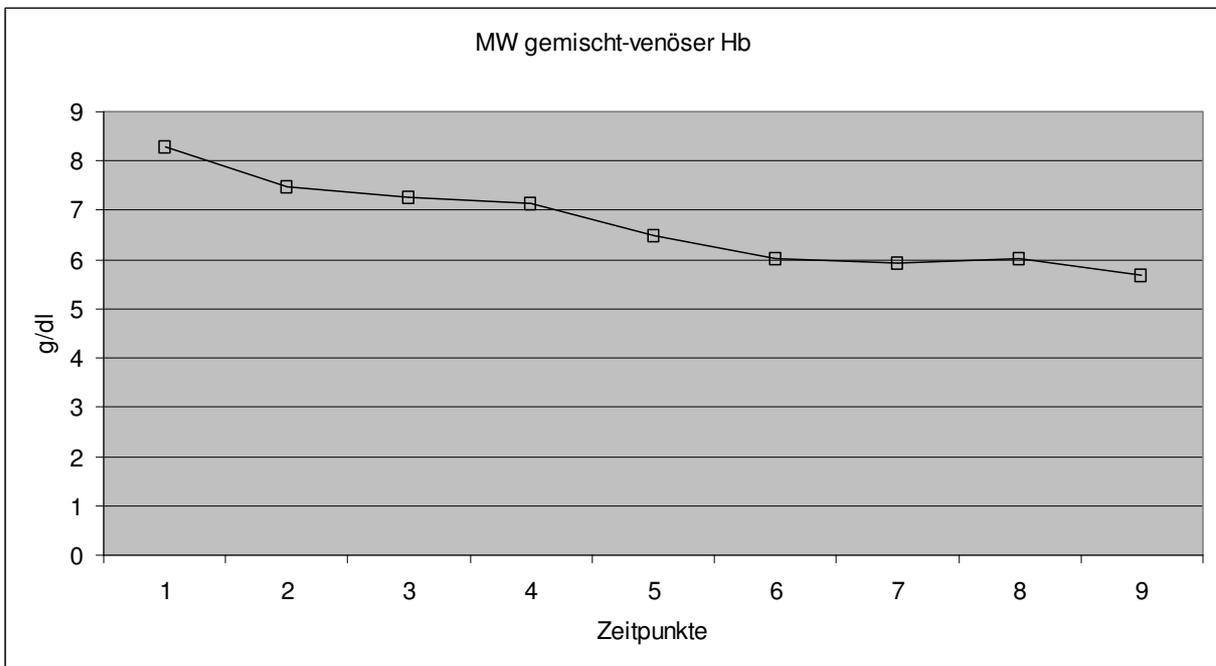


Abbildung 41: Verlauf des gemischt-venösen Hämoglobins aller Versuchstiere (MW)

gemischt-ven. pH

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	7,541	7,527		7,509	7,485	7,471	7,483		7,45
4	7,455			7,507		7,405	7,409	7,403	
5			7,458	7,411	7,421	7,387		7,364	7,341
6	7,407			7,388	7,321	7,325	7,298	7,243	7,127
9	7,488			7,454	7,427	7,453	7,437	7,437	7,408
11				7,441	7,353	7,317	7,428	7,415	7,399
12				7,363	7,532		7,436	7,442	7,449
13					7,398	7,415	7,41	7,416	7,417
14				7,339	7,438		7,444	7,397	7,389
15					7,421		7,403	7,371	
16	7,43	7,427	7,427	7,358	7,414	7,414	7,448	7,441	
17					7,348	7,364	7,357		
18					7,366	7,332		7,28	
19									
20				7,276	7,172	7,199			
21	7,38	7,388	7,379	7,313	7,351	7,322			7,325

MW ven pH	7,45016667	7,44733333	7,42133333	7,39627273	7,38907143	7,367	7,41390909	7,38263636	7,36722222
STABW ven p	0,05307045	0,05853964	0,03249957	0,07251218	0,0814717	0,07089664	0,04757091	0,06265529	0,09389211

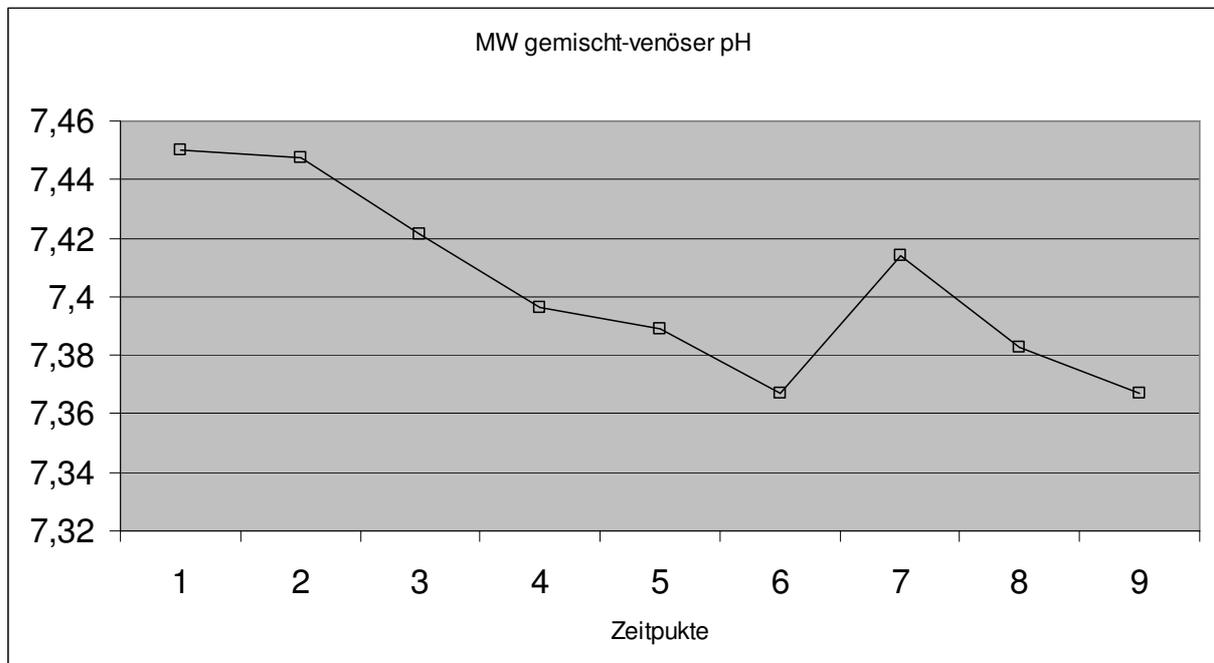


Abbildung 42: Verlauf des gemischt-venösen pH aller Versuchstiere (MW)

gemischt-venöser base excess

Schwein	vor Ligatur	15 min post	30 min post	1 h post	2 h post	3 h post	4 h post	5 h post	6 h post
3	10,2	9		8,9	7,5	4,8	4,2		2,3
4	6,9			5,8		2,7	2,8	4	
5			6,5	5,1	3,1	1,1		1	-0,7
6	6,4			5,1	1,8	3,8	2,2	-0,5	-5,2
9	7,4			4,1	4,1	3,1	3,2	1,3	-0,1
11				4,7	0,1	1,8	5,3	3,8	3,3
12				1,1	5,9		4,7	6,9	6,7
13					4,9	6,1	6,1	4,2	5,1
14				-3,7	2,8		3,4	2,5	3,1
15					2,9		6,7	4,3	
16	7,9	7,9	8	5,1	3,7	2,1	2,6	2,7	
17					-4,8	0,3	0,9		
18					2,9	0,8		-1,7	
19									
20				-3,5	-9,7	-8,7			
21	5	5,4	5,4	2	1,8	1,6			-0,1
MW ven BE	7,3	7,43333333	6,63333333	3,15454545	1,92857143	1,625	3,82727273	2,59090909	1,6
STABW ven B	1,58324561	1,50628314	1,06562449	3,71076166	4,23749059	3,50882815	1,67445563	2,32982814	3,35327369

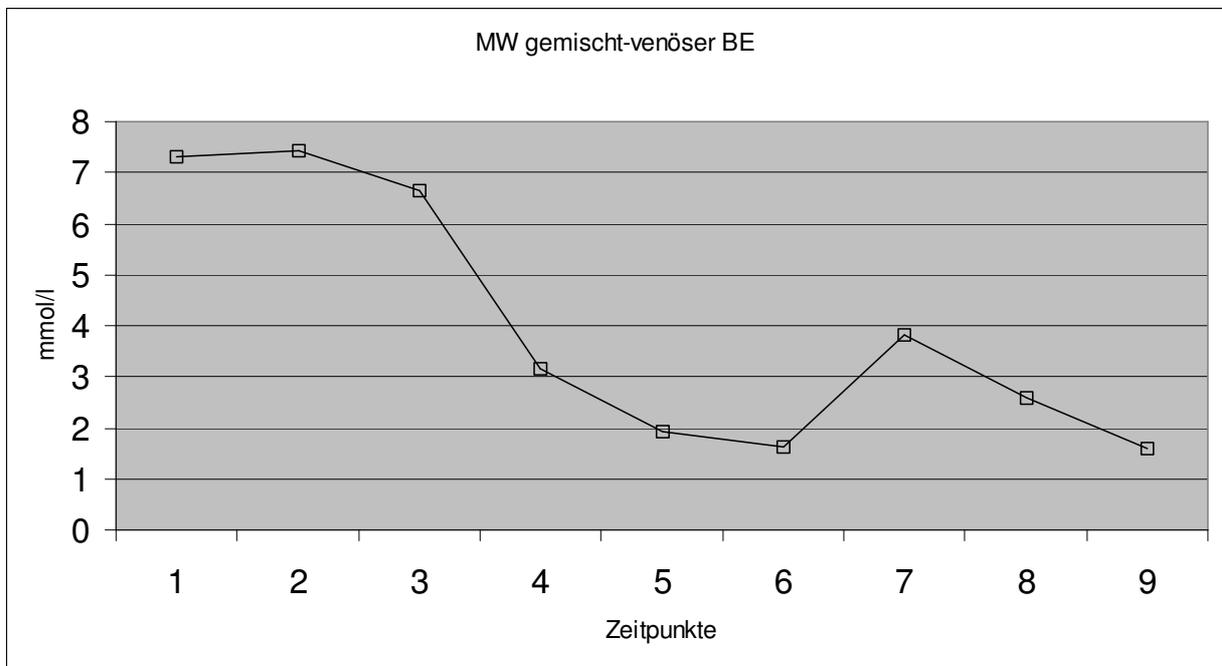


Abbildung 43: Verlauf des gemischt-venösen base excess aller Versuchstiere (MW)

7.4 Fotodokumentation Operationssitus

Bei allen Versuchstieren erfolgte eine Fotodokumentation, beispielhaft ist hier ein typischer Operationssitus dargestellt.

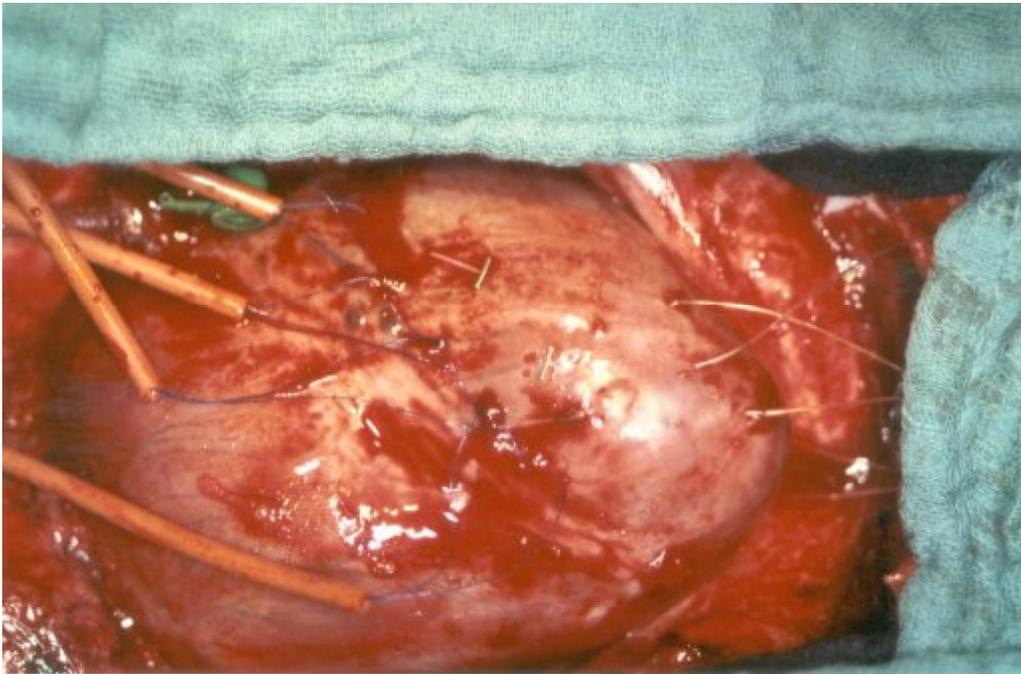


Abbildung 44: Operationssitus nach Sondenimplantation und Vorlegen der Ligaturen

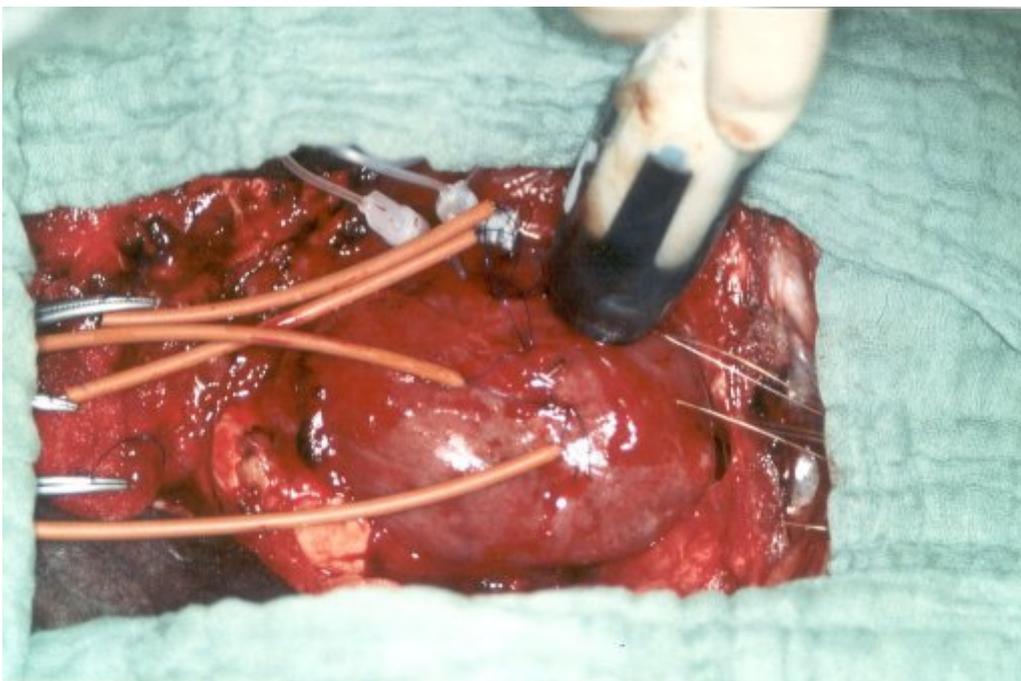


Abbildung 45: sonographische Kontrolle der Sondentiefe im Myokard

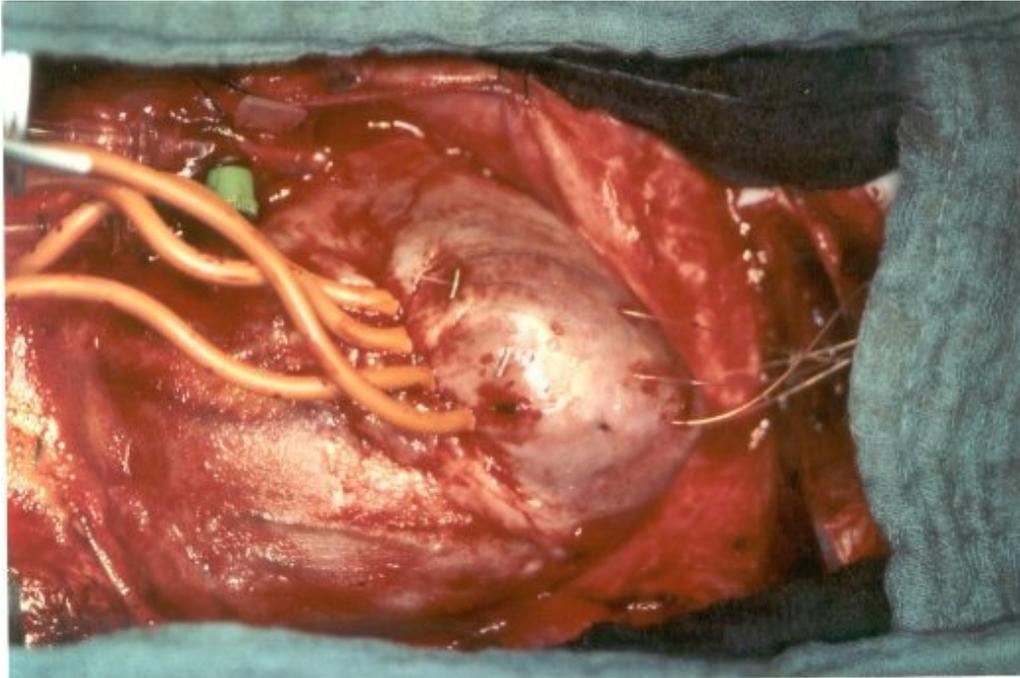


Abbildung 46: Operationssitus mit erfolgter Ligatur



Abbildung 47: Meßgerät der Firma GMS

7.6 Sonographiedokumentation

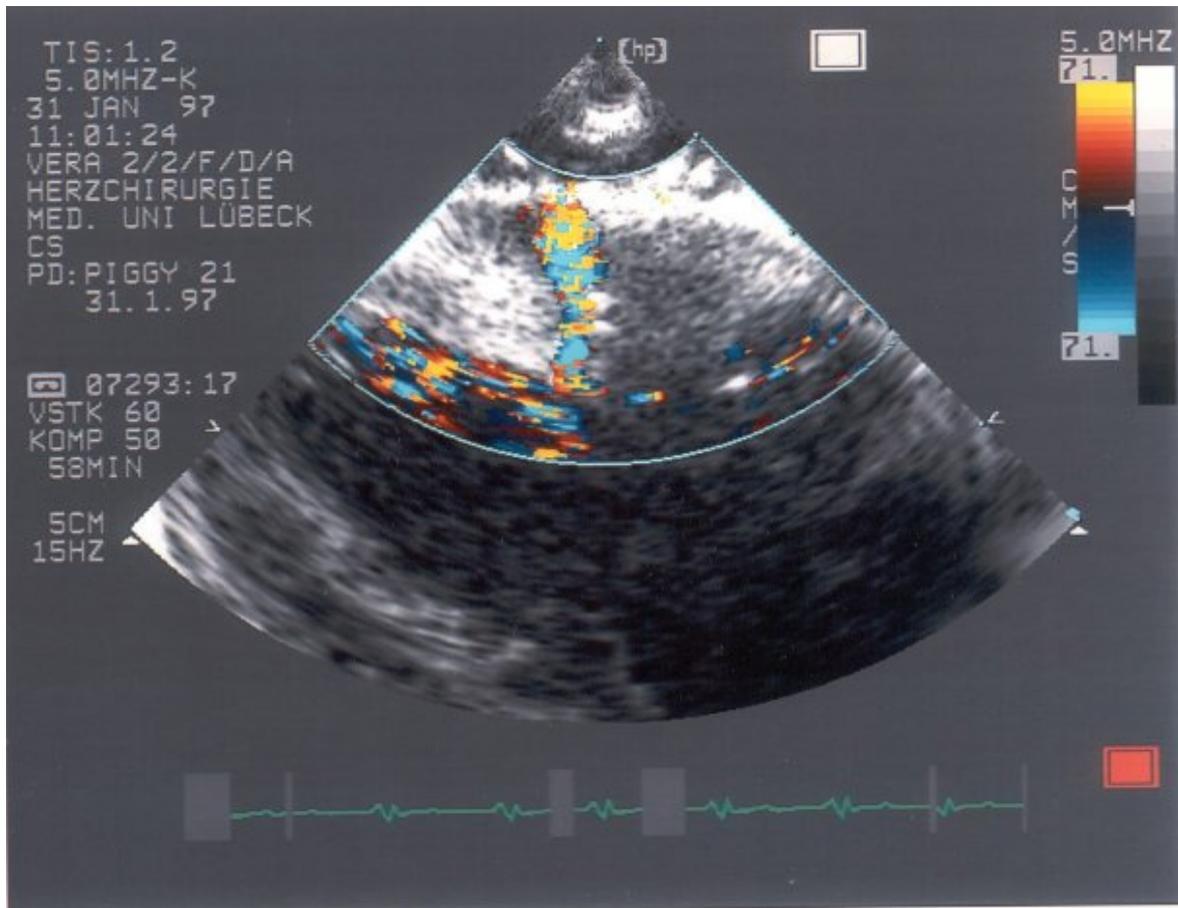


Abbildung 48: echokardiographische Darstellung der Myokardpenetration

8. Danksagung

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Ermöglichung der Versuche möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H.-H. Sievers bedanken. Ganz besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. E.-G. Kraatz, der mich sowohl in der Versuchsphase als auch während der Auswertung und Formulierung der Ergebnisse in hervorragender Weise unterstützt und angeleitet hat. Herzlichen Dank auch an Dr. med. M. Misfeld und Frau Dr. med. C. Schmidtke für die Durchsicht des Manuskriptes. Bei ihnen und dem Team aus Herzchirurgie, Anästhesie, Anatomie und Physiologie habe ich während der Arbeit sehr viel gelernt.

Im Einzelnen danke ich Dr. Kraatz und Dr. Misfeld für die Durchführung der herzchirurgischen Operationen, Frau Dr. Schmidtke für die Durchführung der sonographischen Untersuchungen, Herrn Dr. med. M. Großherr für die mitunter diffizile Anästhesie, Herrn Dr. vet. R. Noel für die veterinärmedizinische Betreuung sowie dem gesamten Team der Tierversuchsanlage für die Bereitstellung und kompetente Betreuung der Versuchstiere.

Die Aufbereitung der histologischen Schnitte und ihre Beurteilung wäre ohne die Hilfe von Herrn PD Dr. med. K. Szabó nicht möglich gewesen. Dank gebührt auch Herrn Dr. med. E. Metzen für die Bestimmung und Interpretation der vaskulären Wachstumsfaktoren.

Um die Vielzahl der gewonnenen Daten auf ein verlässliches statistisches Fundament zu stellen waren Herr Prof. Dr. med. Friedrich und Herr Berkentien aus dem Institut für Biometrie und Statistik für mich jederzeit erreichbare kompetente Ansprechpartner.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Miriam Beate Pilgrim
Anschrift: Riensberger Str. 43
28213 Bremen
Telefon: 0421 / 2 467 764
Geburtstag: 23. März 1973
Geburtsort: Dinslaken
Familienstand: ledig, keine Kinder
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1979-1983 Gemeinschafts-Grundschule in Schermbeck
1983-1989 St. Ursula-Gymnasium in Dorsten
1989-1992 Andreas-Vesalius-Gymnasium in Wesel
1992 Abitur

Studium

Okt. 1992 - Aug. 1996 Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Aug. 1996 – Nov. 2000 Humanmedizin an der Med. Universität zu Lübeck

Sept. 1995 Physikum
Dez. 1996- Feb. 1997 Versuchsreihe im Rahmen der Dissertation
März 1997 I. Staatsexamen
März 1999 II. Staatsexamen

April 1999-Juli 2000 Praktisches Jahr

November 2000 III. Staatsexamen

Famulaturen

Sept. 1996 Augenklinik Medizinische Universität zu Lübeck
Sept. 1997 Phoniatrie und Pädaudiologie Medizinische Universität zu Lübeck
März 1998 Radiologie Medizinische Universität zu Lübeck
Aug. 1998 Dept. of ENT, Royal Sussex County Hospital, Brighton, GB

Anstellungen

Feb. 2001 - Jan. 2002 Ärztin im Praktikum, Klinik für Strahlentherapie des
Universitätsklinikum Kiel
Apr. – Jan. 2003 ÄiP und Assistenzärztin, Klinik und Praxis für Strahlentherapie
am Zentralkrankenhaus St-Jürgen-Str, Bremen
Feb. 2003 – Jan. 2004 Assistenzärztin, Abteilung für diagnostische und interventionelle
Radiologie, Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme)
seit Feb. 2004 Assistenzärztin, Zentrum für Radiologie, Klinikum Bremen
Mitte