

**Validierung der Kontrastmittelechokardiographie bei der Messung der Verbesserung
der myokardialen Mikrozirkulation nach transmyokardialer Laserrevaskularisation am
Großtiermodell des Schweines**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
im Fachbereich Medizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Erik Lorenz Franzen
aus Freiburg im Breisgau

Gießen 2005

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Leiter: Professor Dr. med. Paul Robert Vogt

Gutachter : Prof. Dr. Dr. Schranz

Gutachter: Frau PD Dr. G. Euler

Tag der Disputation: 12.02.2007

INHALTSVERZEICHNIS:

I. EINLEITUNG	7
1. Patho-anatomische Aspekte der chronischen Myokardischämie.....	9
1.1 Kompensationsmechanismen der Kranzarterien bei koronarer Herzerkrankung	9
1.2 Angioneogenese bei koronarer Herzerkrankung.....	9
1.3 <i>Hibernating myocardium</i>	10
2. Transmyokardiale Laserrevaskularisation	12
3. Grundlagen zur Fragestellung bezüglich der kontrastmittelgestützten Echokardiographie im Großtiermodell.....	12
II. METHODIK	14
1. Kontrastmitteluntersuchungen in der Echokardiographie	14
1.1 Grenzen der herkömmlichen Kontrastechokardiographie.....	14
1.2 <i>Harmonic imaging</i>	14
1.3 <i>Intermittent scanning</i>	15
1.4 Akustische Densitometrie	16
2. Messung der Mikrozirkulation mit dem Laserdoppler	17
3. Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe anhand der Clark-Sonde	19
4. Methodik der transmyokardialen Laserrevaskularisation	20
4.1 Laser-induzierte Stoßwellen.....	20
4.2 Laser-induzierter Thermoschaden.....	21
5. Das Großtiermodell am Beispiel des Hausschweins	21
5.1 Auswahl der Versuchstiere.....	21
5.2 Vorbereitung der Tiere	22
5.3 Narkoseeinleitung und Narkosedurchführung	22
5.4 Präparation des Situs	23

5.5	Transmyokardiale Laserrevaskularisierung	23
5.6	Kontrastechokardiographie	24
5.7	Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe.....	25
5.8	Messung der lokalen Mikrozirkulation mit dem Laserdoppler.....	25
5.9	Beendigung des Versuches.....	26
III.	STATISTIK.....	26
1.	Echokardiographie	26
2.	Laser-Doppler	26
3.	Sauerstoffpartialdruckmessung.....	26
IV.	ERGEBNISSE.....	27
1.	Kontrastechokardiographie vor und nach Okklusion sowie nach Lasertherapie.....	27
1.1	Einleitung	27
1.2	Statistische Methoden	27
1.3	Einfluss der Lasertherapie auf das Infarktgebiet.....	29
1.4	Einfluss der Untersuchungsareale nach Okklusion.....	33
1.5	Einfluss der Untersuchungsareale vor Okklusion	37
1.6	Einfluss der Untersuchungsareale nach Lasertherapie.....	41
1.7	Einfluss der Lasertherapie auf das Inferiorgebiet	45
1.8	Einfluss der Lasertherapie im Lateralgebiet.....	49
2.	Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen	53
2.1	Einleitung	53
2.2	Statistische Methoden	53
2.3	Einfluss der Lasertherapie im Infarktgebiet: Lasergruppe 1	55
2.3.1.	Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.	55

2.3.2.	Prozentuale Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.	55
2.3.3	Zeitlicher Verlauf der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet (Gruppe 1)	57
2.3.4.	Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion (Gruppe 1).....	57
2.4.	Einfluss der Lasertherapie im Infarktgebiet: Lasergruppe 2.....	58
2.4.1.	Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.	58
2.4.2	Prozentuale Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.....	58
2.4.3.	Zeitlicher Verlauf der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet.....	60
2.4.4.	Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion (Gruppe 2).....	60
2.5.	Mikrozirkulation im gesunden Gewebe: Lasergruppe 1	61
2.5.1.	Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.	61
2.5.2.	Prozentuale Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.....	61
2.6.	Mikrozirkulation im gesunden Gewebe: Lasergruppe 2.....	62
2.6.1.	Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.	62
2.6.2.	Prozentuale Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.	62
3.	Auswertung der Sauerstoffpartialdruckmessungen	63
3.1.	Einleitung	63
3.2.	Statistische Methoden	63
3.3.	Deskriptive Darstellung des Datenbestandes	64
3.4.	Ergebnisse der Interventionsgruppe	64
3.4.1	Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion.....	64
3.4.2.	Aufzeichnungen nach Verschluss der Koronararterie.....	66
3.4.3.	Aufzeichnungen nach transmyokardialer Laserrevaskularisation.....	68

3.5.	Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	70
3.5.1.	Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion.....	70
3.5.3.	Aufzeichnungen nach Gefäßokklusion.....	73
3.6.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Sauerstoff-Partialdruck-Messung.....	75
3.6.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Interventionsgruppe in einem Diagramm	75
3.6.2.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	77
3.6.3.	Schlussbemerkung zu den Ergebnissen der Sauerstoffpartialdruckmessung.....	78
V.	DISKUSSION.....	79
1.	Diskussion zur Methode der TMLR	79
2.	Diskussion zum Modell der akuten Myokardischämie.....	79
3.	Diskussion zum Versuchsaufbau	79
4.	Diskussion zur Methodik und den Ergebnissen der Kontrastmittelechokardiographie.....	80
5.	Diskussion zur Methode der Laser-Doppler-Messung	81
6.	Diskussion zur Methode der Messung des Sauerstoffpartialdruckes anhand der Clark-Sonde	82
7.	Diskussion der Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen	84
9.	Klinischer Ausblick vor dem Hintergrund der Gesamtergebnisse	85
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	90
VIII.	LEBENS LAUF.....	95
IX.	DANKSAGUNG	97
X.	ABSTRACT	98

I. EINLEITUNG

Der koronaren Herzerkrankung muss auch in diesem Jahrtausend eine verstärkte Bedeutung beigemessen werden. Morbidität, Verbreitung und medizinsoziologische sowie gesundheitspolitische Aspekte sind dabei zu beachten. So weist der Bruckenberg-Bericht für das Jahr 1998 74003 Bypass-Operationen sowie 146 662 Ballon-Angioplastien auf. Nach dem Bericht des *European Heart Institute of the European Academy of Sciences and Arts* beträgt zurzeit die Zunahme an herzchirurgischen Revaskularisierungen im Jahr 6,8 %, die Zunahme an interventionellen Eingriffen sogar 14,1 %. Wobei deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen west- und osteuropäischen Ländern bezüglich dieser Zahlen zu vermerken sind (44).

Die Weiterentwicklung der Therapien und Behandlungsstrategien bei der koronaren Herzerkrankung haben zu einer verlängerten Lebenserwartung der Betroffenen geführt. Die Gründe für diese Entwicklung sind einerseits verbesserte medikamentöse Behandlungsschemata, andererseits die optimierten Techniken der interventionellen und auch der chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten. Die Kriterien bezüglich des Alters und des Zustandes eines Patienten wurden in den letzten Jahren ständig erweitert. So gehören zum Beispiel Reeingriffe bei Progression der Grunderkrankung in der modernen Kardiochirurgie zum normalen Programm.

Wichtig ist aber auch, dass unter den oben genannten Umständen immer mehr Patienten ein fortgeschrittenes Stadium der koronaren Herzerkrankung erreichen. Die Anzahl derer, die sich mit schwersten Gefäßveränderungen auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung zur medizinischen Behandlung vorstellen, wächst, ohne dass die interventionellen oder kardiochirurgischen Therapien diesen Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität bieten könnten. Oftmals gelingt es nicht einmal, diesen Patienten trotz einer maximalen medikamentösen, antiischämischen Therapie eine Linderung ihrer Beschwerden zu ermöglichen.

Diese Patienten gelangen in ein Endstadium der koronaren Herzerkrankung, in welchem die medikamentösen Strategien ausgereizt sind. Vordergründig bieten diese Patienten das klinische Bild einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, nicht selten in Kombination mit malignen ventrikulären und supraventrikulären Herzrhythmusstörungen. Führend aber bleibt die Angina pectoris der Patienten, die bei geringsten Belastungen, oder sogar in Ruhe auftritt und somit

zu einer hochgradig eingeschränkten Lebensqualität führt. Als Grundvoraussetzung dieser Definition müssen die Möglichkeiten der direkten Revaskularisierungstherapie bei diesen Patienten koronarangiographisch ausgeschlossen worden sein.

Eine weitere große Gruppe bilden die Patienten mit Verschluss verschiedener Bypassgefäße nach vorangegangenen Operationen. Interessant ist, dass bei diesen Patienten häufig trotz der Schwere der Herzinsuffizienz und des reduzierten klinischen Zustandes eine vergleichsweise noch geringe Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion vorliegt, so dass nur ein geringer Anteil dieser Patienten als potentieller Herztransplantatempfänger in Frage kommt (27). Aufgrund dieser Erkenntnisse steht die Entwicklung alternativer Therapieansätze für diese hochgradig physisch und psychisch eingeschränkte Patientengruppe im Raum. Ein Ansatz sind die verbesserten kardiochirurgischen Therapien. Aufgrund der Erfolge der interventionell-kardiologischen Therapien waren diese in den letzten Jahren zunächst in den Hintergrund getreten (37).

Hier findet sich der Ansatz für die vorliegende Untersuchung zur transmyokardialen Laserrevaskularisation (TMLR) am Großtiermodell als alternative Behandlungsstrategie. Diesen Versuch nahmen wir zum Anlass, die kontrastmittelgestützte Echokardiographie zur Beurteilung der myokardialen Sauerstoffversorgung und Wandbeweglichkeit, im Vergleich zu wissenschaftlich akzeptierten Meßmethoden im Großtiermodell zu untersuchen.

1. Patho-anatomische Aspekte der chronischen Myokardischämie

1.1 Kompensationsmechanismen der Kranzarterien bei koronarer Herzerkrankung

Eine schwere koronare Herzerkrankung führt zu einer chronischen Ischämie des Herzmuskels. Das Koronarsystem verfügt jedoch über unterschiedliche Ansätze, kritische Unterversorgungen und die daraus folgende Verminderung des Herzminutenvolumens zu kompensieren.

Atherosklerotische Veränderungen werden erst ab einer Verengung von etwa 40 % zirkulatorisch relevant. Bis zu diesem Punkt, ab hier kommt es zu einer Limitierung durch die *Elastica interna*, ist die Kranzarterie in der Lage, ihren Durchmesser so konstant zu halten, dass es nicht zu einer Minderdurchblutung und infolge dessen zu einer Einschränkung der Wandbeweglichkeit des Herzmuskels in den nachgeschalteten Arealen kommt. Auffällig ist auch, dass das Maß der Einengung einer Kranzarterie nicht mit den histologischen Veränderungen im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes korreliert. Oft lässt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Ausprägung einer Koronarstenose und dem Grad einer Hypokinesie im nachgeschalteten Myokardareal konstatieren. Offensichtlich können hier Kollateralen über längere Zeit für eine ausreichende Perfusion sorgen.

1.2 Angiogeneese bei koronarer Herzerkrankung

Die Angiogeneese bei koronarer Herzerkrankung ist Ziel unterschiedlicher wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. Nachweislich spielt sie eine Rolle bei der Ausbildung von Kollateralen in Verbindung mit einer myokardialen Sauerstoffunterversorgung. Hinzu kommen aber auch molekulare Mechanismen. Die Angiogeneese beruht auf einem Zusammenspiel von Endothelzellen und Oberflächenproteinen der Extrazellulärmatrix. Hierbei sind in erster Linie die auf der Zelloberfläche liegenden Integrine zu erwähnen. Die Bindung der Endothelzellen an die extrazelluläre Matrix ist entscheidend für die Ausbildung neuer Sprossungen und für die Zellmigration. Mit der Identifikation einer, von basic fibroblast growth factor (bFGF) oder durch Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α), induzierten Angiogeneese konnte einer von zwei Oberflächen-asoziierten Induktionswegen erkannt werden (12; 49). Diese ist abhängig von Integrin $\alpha v\beta 3$, von Proteinkinase C jedoch unabhängig. Weiterhin wurde ein *vascular endothelial growth factor*, der von Integrin $\alpha v\beta 5$ potenziert wird und von Proteinkinase C abhängig ist, als Aktivator der Angiogeneese identifiziert.

Die Regulation der Angiogeneese unterliegt hauptsächlich parakrinen Faktoren. Abgesondert von Endothelzellen, Fibroblasten, Makrophagen und Mastzellen werden diese in der extrazellulären Matrix gespeichert. Die wichtigsten direkten Stimulatoren sind die schon erwähnten VEGF und bFGF, wobei bFGF wiederum über eine Stimulation von VEGF wirkt. Ebenso potente Faktoren der Induktion einer Aktivität von VEGF sind Hypoxie und Ischämie. Hierdurch wird die zentrale Rolle deutlich, die VEGF in der Induktion einer Angiogeneese spielt (7).

Bedeutend scheint die Rolle einer Entzündungsreaktion nach Herzinfarkt, aber auch nach transmyokardialer Laserrevaskularisierung im Zusammenspiel mit VEGF zu sein. Die durch VEGF unterstützte, erhöhte Gefäßpermeabilität im Zuge einer Entzündungsreaktion führt zu einem Austritt von Entzündungszellen in den Nekrosebereich und unterstützt die Freisetzung einer Vielzahl von angiogenen Zytokinen. Zusätzlich wirkt VEGF chemotaktisch auf Entzündungszellen und ermöglicht zirkulierenden Makrophagen den Austritt in die ischämischen Areale.

ICAM-1 und VCAM-1, aber auch E-Selektin als Adhäsionsmoleküle für Endothelzellen ermöglichen Leukozyten das Einströmen in das entzündete Gewebe. Durch die bereits vor Ort befindlichen Makrophagen werden Zytokine freigesetzt, die wiederum die ankommenden Monozyten aktivieren (10). Aktivierte Makrophagen setzen dann angiogene Faktoren, wie β FGF, VEGF, PDGF, $nTGF\alpha$, $TGF\beta$ und $TNF\alpha$, frei (17; 23; 26; 29; 35). Diese Grundlagen erklären, warum es nach einer transmyokardialen Laserrevaskularisierung zu einer Gefäßneubildung und somit zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation kommt.

1.3 *Hibernating myocardium*

Hibernating myocardium meint im übertragenen Sinne ein sich im „Winterschlaf“ befindliches Myokard. Minderperfusion führt am Herzmuskel zu unterschiedlichen Reaktionen. Diese reichen von einer gering ausgeprägten Hypokinesie bis zum vollständigen Zelluntergang. Normalerweise benötigt der Herzmuskel einen Großteil der zugeführten Energie zur Aufrechterhaltung seiner Kontraktionsfunktion. Nur ein kleiner Teil wird für den Erhalt zellulärer Strukturen zur Verfügung gestellt.

Im Verlauf einer andauernden Minderdurchblutung kann das Myokard mit einer Funktionseinschränkung von der Hypokinesie bis zur absoluten Akinesie reagieren. Es fällt in eine Art Winterschlaf, um auf diesem niedrigen Aktivitätsniveau die verbliebene Restenergie dem Erhalt zellulärer Strukturen zur Verfügung zu stellen. Erst wenn der Blutfluss auch dafür nicht mehr ausreicht, kommt es letztlich zu einem Abbau von Zellorganellen bis zum Verlust der Zellintegrität. Klinische Untersuchungen haben ergeben, dass Myokardzellen relativ lange in der Lage sind, diesen kritischen Zustand zu überstehen und die Organellen wieder aufzubauen, wenn ausreichende Perfusion besteht.

Das *hibernating myocardium* ist ebenso von Hypokinesie gekennzeichnet wie das avitale Gewebe. Um nun den Zustand des *hibernating myocardium* zu diagnostizieren, bedarf es erstens eines Nachweises der Abhängigkeit der Wandbewegungsstörung von der regionalen Minderperfusion. Zweitens muss der Unterschied zwischen der noch bestehenden Perfusion und dem regionalen Stoffwechsel nachgewiesen werden. Hierzu können unterschiedliche Methoden der Nuklearkardiologie und der Echokardiographie eingesetzt werden.

Zum Nachweis des Zusammenhangs zwischen Perfusion und Kontraktilität stehen folgende Methoden zur Verfügung:

1. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
2. Die 201-Tl-Szintigraphie mit Redistribution oder Reinjektion
3. Die 99-Tc-Szintigraphie mit Redistribution.

Zum Nachweis der Diskrepanz zwischen Perfusion und Reststoffwechsel eignet sich die Positronen-Emissions-Tomographie (18-FDG, 13-N, 15-O) (1; 38) am besten. Zum Nachweis der Inotropiereserve im Falle einer Verschlechterung der Energiereserve dient die medikamentös mit Dobutamin oder Arbutamin durchgeführte Stress-Echokardiographie (3).

Mit Hilfe dieser Verfahren ist es möglich, vor allem bei unklaren Verhältnissen der Perfusion die Indikation zu Revaskularisierungsmaßnahmen exakt festzulegen.

2. Transmyokardiale Laserrevaskularisation

In Fortführung des Behandlungsansatzes der indirekten Revaskularisierungen versucht man, über die transmyokardiale Laserrevaskularisierung eine Anlage von Perfusionskanälen, ähnlich denen eines Reptilienherzens (Reptiliarisierung) herbeizuführen. Diese sollen zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führen, aber auch zu einer Induktion der Angiogeneese. Verschiedene klinische Untersuchungen zeigen eindrucksvolle klinische Ergebnisse und objektive antiischämische Effekte.

3. Grundlagen zur Fragestellung bezüglich der kontrastmittelgestützten Echokardiographie im Großtiermodell

Um den Wirkmechanismus und den Wirkungsgrad einer Behandlung durch eine TMLR zu untersuchen, erscheint das Tiermodell als besonders geeignet. Es kann nicht nur die Behandlung als solche untersucht werden, sondern auch die Behandlung mit einer TMLR im Vergleich zu dem bei Tieren natürlich vorkommenden kanalikulären System (Modell der Reptiliarisierung, {48}).

Ungeklärt ist der Perfusionsmodus, denn der Druck im Myokard ist während des gesamten Herzzyklus höher als der im Ventrikel. Dies haben simultan vorgenommene intrakavitäre und intramyokardiale Messungen gezeigt. Allerdings beziehen sich diese Messungen auf eine in sich geschlossene Struktur. Andererseits gilt es zu bedenken, dass selbst kleine Defekte einen Blutaustritt zulassen. Inwieweit auch bei einem oberflächlichen Verschluss eines solchen Kanals durch Anschluss an intramyokardiale Kanäle ein ausreichender Abfluss gewährleistet werden kann, bedarf weiterer Untersuchungen. Kontrastechokardiographische Untersuchungen konnten in Einzelfällen eine für diese künstlichen Kanäle spezifische systolische Füllung mit einem anschließenden diastolischen Abstrom nachweisen. Somit ist es notwendig, in den durchzuführenden Experimenten nicht nur den Kurzzeiteffekt dieser Methode zu untermauern, sondern auch durch Langzeitbeobachtungen der Behandlung die Auswirkungen auf das Myokard zu untersuchen.

Ziel unserer Arbeit war es über die unmittelbaren Effekte der TMLR auf das Myokard eine Methode zu testen und zu vergleichen. Diese soll in der Lage sein, die erwarteten positiven Ergebnisse zu objektivieren. Grundlage dieser Untersuchungen ist aus schon vorher beschriebenem Grund ein Großtiermodell, das einen möglichst unmittelbaren Transfer auf den menschlichen Organismus zulässt.

Unter diesen Voraussetzungen ergeben sich drei Untersuchungsansätze:

1. Auswirkung der TMLR auf das ischämische Myokard,
2. Einsatz von voneinander unabhängigen Untersuchungsmethoden zum Nachweis der Effekte und
3. Objektivierung der Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden im direkten Vergleich

Im klinischen Alltag ist die Echokardiographie als sehr zuverlässige und besonders in Notfallsituationen schnell einsetzbare Methode etabliert. Allerdings liefert sie vom Untersucher abhängige Ergebnisse. Somit ergibt sich die Frage, ob diese Methode nicht so umgestaltet werden kann, dass sie dafür geeignet wird, akute oder chronische Veränderungen in der myokardialen Mikrozirkulation im Großtiermodell messbar und objektiv zu machen.

Die konventionelle zweidimensionale Echokardiographie taugt hierfür nicht. Dank der Entwicklung lungengängiger Kontrastmittel und der Einführung des *harmonic imaging* zur akustischen Densitometrie liegen die technischen Voraussetzungen für solche Versuche jedoch bereits vor. Lambertz beschäftigte sich beispielsweise mit der Messung der regionalen Makrozirkulation per kontrastmittelgestützter Echokardiographie (25).

Es lag für uns nahe, die Änderungen der regionalen Myokardperfusion im Gesunden, im Infarktgewebe und nach TMLR mittels kontrastmittelgestützter Echokardiographie zu messen und mit anderen Methoden in Einklang zu bringen und sie an diesen zu überprüfen.

II. METHODIK

1. Kontrastmitteluntersuchungen in der Echokardiographie

1.1 Grenzen der herkömmlichen Kontrastechokardiographie

Ultraschallkontrastmittel wurden bislang selten eingesetzt. Dies lag zum einen daran, dass erst seit April 1996 ein lungengängiges Kontrastmittel (Levovist® der Firma Schering) zugelassen ist, und zum anderen daran, dass ein klinisch verwendbarer Effekt für Levovist bislang nur für die Doppler-Echokardiographie nachgewiesen wurde. Im Vergleich zur Doppler-Echokardiographie ist die Sensitivität der zweidimensionalen Echokardiographie für Kontrastmittel deutlich geringer. Daher konnten bei intravenöser Applikation von Levovist® mit der zweidimensionalen Echokardiographie bisher keine ausreichend verwertbaren Ergebnisse von Kontrasteffekten im linken Ventrikel und Myokard erreicht werden. Dieses Problem betrifft auch neuere Ultraschall-Kontrastmittel, die sich derzeit noch im Stadium der klinischen Forschung befinden (11).

Alle bisher zugelassenen Ultraschall-Kontrastmittel entfalten ihren Effekt durch Mikrogasbläschen, die im Vergleich zu Blut einen deutlich höheren Rückstreuungseffekt für Ultraschallwellen besitzen. Der Kontrasteffekt hängt von der Konzentration der Mikrogasbläschen ab, die nach intravenöser Applikation den linken Ventrikel, bzw. das Myokard erreichen. Während der Lungenpassage kommt es aber durch Verdünnung und Auflösung zu einer deutlichen Abnahme der Kontrastmittelkonzentration, so dass die Anstiege der Signalintensität besonders in den intramyokardialen Gefäßen so gering sind, dass sie von den vergleichsweise starken Echos des umgebenden Gewebes kaum abgrenzbar sind (40).

1.2 *Harmonic imaging*

Da die Konzentration an Mikrogasbläschen nicht weiter gesteigert werden kann, wurde versucht, durch Modifikation der Untersuchungsmethode der Ultraschallgeräte die rückgestreuten Signale der Mikrogasbläschen zu verstärken und die Signalintensität des umliegenden Gewebes abzuschwächen. Durch *harmonic imaging* ist dies gelungen. Eine in diesem Zusammenhang wichtige Entwicklung gelang der Firma Hewlett-Packard mit der akustischen Densitometrie. Hierbei können Kontrasteffekte erstmals quantifiziert werden (8).

Harmonic imaging nutzt die Tatsache, dass Ultraschall-Kontrastmittel nicht nur mit der vom Schallkopf ausgesandten Frequenz zurückstreuen, sondern auch zusätzlich höhere Frequenzen zurücksenden. Diese als „harmonisch“ bezeichneten Frequenzen, entstehen durch Resonanz der Mikrogasbläschen im Schallfeld und treten besonders dann auf, wenn die Frequenz des Transducers nahe an der Resonanzfrequenz der Mikrogasbläschen liegt. Für Levovist® liegt die Resonanzfrequenz im Bereich der üblichen Transducerfrequenzen. Daher wurden schon im Rahmen der konventionellen Ultraschalldiagnostik harmonische Frequenzen erzeugt, die jedoch mit den bisher zu Verfügung stehenden Geräten nicht genutzt werden konnten.

Die Registrierung der durch die Resonanz erzeugten zusätzlichen Frequenzen erfordert eine Änderung der Schallkopf- und Gerätetechnologie. Dabei bleibt die Energie und Frequenz des vom Schallkopf abgegebenen Ultraschalls im gleichen Bereich wie bei den bislang üblichen Ultraschallgeräten. Dagegen wird beim Empfang des rückgestreuten Ultraschalles nur derjenige Frequenzbereich weiterverarbeitet, der vom Ultraschallkontrastmittel stammt. Bei der Anschallung mit 1,8 Mhz und einem Empfangsfenster von 3,6 Mhz werden somit Kontrastechos verstärkt und alle anderen störenden Echos unterdrückt, da Gewebe und Blut keine harmonischen Frequenzen zurücksenden.

1.3 *Intermittent scanning*

Die Mikrogasbläschen der Ultraschall-Kontrastmittel sind nicht sehr stabil und vor allem druckanfällig. Bei der echokardiographischen Untersuchung wird allein durch den Schalldruck ein beträchtlicher Teil der Mikrogasbläschen aufgelöst. Dadurch kann bei der üblichen kontinuierlichen Beschallung mit 25 Bildern pro Sekunde nur ein Teil der applizierten Mikrogasbläschen für einen linksventrikulären und myokardialen Kontrasteffekt genutzt werden. Eine Lösung des Problems besteht in der intermittierenden Beschallung. Hierbei streicht der Schallstrahl nur einmal über den zu untersuchenden Sektor. Zwischen den kurzen Perioden, die zur Bilderzeugung benötigt werden, wird die Abgabe der Ultraschallenergie am Schallkopf unterbrochen. Dadurch kann aus der Lungenstrombahn frisches Kontrastmittel in das linksventrikuläre Cavum und das Myokard nachfließen, so dass im Verlauf der nächsten Beschallung wieder höhere Konzentrationen an Mikrogasbläschen im Blut vorhanden sind und dadurch auch ein im Vergleich zur kontinuierlichen Beschallung intensiverer Kontrasteffekt erreicht wird. In der Praxis wird EKG-getriggert jeweils zur Erzeugung eines zweidimensio-

nalen Bildes der Transducer kurz angeschaltet und danach wieder abgeschaltet, bis die entsprechende Phase im nächsten Herzzyklus wiederkehrt.

Üblicherweise wird der Triggerpunkt auf die Endsystole gesetzt, da das kleinere linksventrikuläre Volumen zu einer geringeren Schallabschwächung führt - trotz der Tatsache, dass der Blutfluss im Myokard in der Diastole am größten ist. Die Signalintensität aus dem Myokard wird mehr durch das intramyokardiale Blutvolumen als durch den Blutfluss bestimmt, so dass der Zeitpunkt des maximalen Blutflusses nicht abgewartet werden muss. Bei normalen Herz-Zeit-Volumina dauert es mehrere Herzzyklen, bis die aufgelösten Mikrogasbläschen im linken Herzen ersetzt sind. Daher ist es nicht sinnvoll, während jedem Herzzyklus ein Bild zu erzeugen. Es genügt, jeden dritten bis fünften Herzschlag zu verwenden. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass die Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels über einen deutlich längeren Zeitraum beobachtet werden kann.

1.4 Akustische Densitometrie

Ultraschall-Kontrastmittel können in zweierlei Hinsicht eingesetzt werden: Zum einen kann nach intravenöser Kontrastmittelapplikation qualitativ und quantitativ festgestellt werden, ob sich der Kontrasteffekt in einzelnen Bereichen unterschiedlich stark zeigt. Zum anderen können anhand der Kinetik der Signalintensität auch Rückschlüsse auf die Ein- und Auswaschkinetik des Kontrastmittels gezogen werden.

Um die Kontrasteffekte im linksventrikulären Cavum oder Myokard zu quantifizieren, muss die Signalintensität im Gewebe oder im Blut gemessen werden. Dies erfolgte bislang mit Hilfe der Video-Densitometrie. Das Videosignal aber ist ein Produkt einer Reihe von Verarbeitungsschritten, bei denen das beim Empfang der Ultraschallwellen erzeugte Radiofrequenz-Signal so umgeformt wird, dass es auf einem Videomonitor präsentiert werden kann. Für die konventionelle Echokardiographie ist eine lineare Umwandlung des Rohsignals in das Videosignal nicht erforderlich. Für das Imaging ist sogar eine gezielte Verzerrung durch Kompression von Signalen vorteilhaft und wird auch mittels Filter- und Kompressionsalgorithmen durchgeführt. Die Bestimmung der Intensität von Videosignalen liefert demnach nur Anhaltspunkte über die Änderungen der Echogenität nach Kontrastmittelapplikation. Eine genaue Analyse von Ein- und Auswaschkurven nach Kontrastmittelgabe kann somit nur mit unverzerrten Signalen erfolgen. Diese so genannten Signale des *integrated backscatter* (20) erlau-

ben eine Erstellung von objektiv auswertbaren Ein- und Auswaschkurven des Echokontrastmittels. Die dabei entstehenden zweidimensionalen Bilder anatomischer Strukturen des Herzens sind dabei von untergeordneter Güte. Deshalb wurde immer wieder die Forderung an die Geräteentwickler herangetragen, dem Anwender die unverzerrten Radiofrequenz-Daten verfügbar zu machen. Nun misst erstmals die von der Firma Hewlett-Packard entwickelte akustische Densitometrie die Intensitäten basierend auf der Amplitude des Radiofrequenz-Signales oder des *integrated backscatter*. Da die akustische Densitometrie nur auf die unverarbeiteten Rohsignale zurückgreift, haben die Geräteeinstellungen wie Kompression keinen Einfluss auf die Messungen.

Auch die Auswertung der Rohdaten erfolgt immer mit demselben Algorithmus. Damit ist erstmals sicher gestellt, dass die gewonnenen Daten der Ein- und Auswaschkurven objektiv reproduzierbar sind.

Unmittelbar nach der Injektion des Kontrastmittels wurde mit der Aufnahme der Bilder begonnen. Der linke Ventrikel wurde in der kurzen Achse in seiner gesamten Zirkumferenz dargestellt und wurde über 180 Herzzyklen hinweg EKG-gesteuert bei jedem dritten QRS-Komplex aufgenommen, und das gewonnene Bild digital gespeichert.

2. Messung der Mikrozirkulation mit dem Laserdoppler

Vor über zwanzig Jahren wurden die Grundlagen der Messung des Blutflusses im Gewebe auf der Basis des Dopplereffektes bei dem an Erythrozyten gestreuten Laserlicht erarbeitet. Seither hat sich am Messprinzip und an der Datenauswertung wenig verändert. Die fortschreitende Erforschung der optischen Eigenschaften unterschiedlicher Gewebetypen in Abhängigkeit von der Wellenlänge des eingestrahnten Lichtes erlaubt eine weitere Optimierung dieser Methode. So ist inzwischen die Auswahl der Laserwellenlänge zu Erzielung einer maximalen Eindringtiefe ins Gewebe möglich. Zudem lassen sich die Abstände der einzelnen Detektoren zur lichtemittierenden Laserdiode so genau berechnen, dass eine optimale Tiefeninformation aus dem Gewebe erzielt wird.

Das Kernstück des von uns verwendeten Opto Flow® Laserdopplergerätes ist aus vier vollständig unabhängigen Kanälen aufgebaut. Jeder Kanal besitzt seine eigene Verstärkerstufe, eine Analog-Digitalwandlerstufe sowie seinen eigenen Digital-Analogumsetzer. Die Wandler-

rate beträgt 50 kHz bei 16 bit Datenbreite und einer Echtzeit von 512/1024 Punkten bei der Fast-Fourier-Transformation. Die dabei aufgenommene und abzuspeichernde Datenmenge liegt bei etwa 110 MB pro Sekunde Messzeit. Das Gewebe wird mit Laserlicht aus einer Laserdiode beleuchtet, die bei 820 Nanometer Wellenlänge emittiert und eine Nennlaserleistung von 30 mW besitzt. Diese Laserdiode mit einer besonders langen Kohärenzlänge wurde ausgesucht, um Laser-Dopplermessungen auch in vergleichsweise großen Tiefen noch realisieren zu können. Je nach Konfiguration der Sonde können Eindringtiefen bis 12 mm erreicht werden.

Die LEA Medizintechnik GmbH (Gießen/Pirna) entwickelte für experimentelle Anwendungen eine neue tiefenselektive Flachsonde. Diese Flachsonde besteht aus einer Illuminationsfaser, über die infrarotes Laserlicht in das zu untersuchende Gewebe eingekoppelt wird. Im Abstandsrastraster von jeweils einem Millimeter befinden sich die Endungen von vier Detektionsfasern, welche das aus dem Gewebe zur Oberfläche gestreute Licht wieder auffangen. Sowohl die das Laserlicht aussendende Diode als auch die vier Empfangsdioden sind in einer Glasfaserbox montiert und befinden sich damit so nahe wie möglich an der Messstelle. Über die räumliche Nähe und die Tatsache, dass Lichtwellen durch Glasfasern geleitet werden, besteht ein optimales Signal-zu-Rausch-Verhältnis und Artefakte können nahezu ausgeschlossen werden.

Die extrem flache Bauweise der Sonde war möglich, weil es gelang, den Lichtstrahl über einen Umlenkspiegel in das zu untersuchende Gewebe einzukoppeln. Über vier Befestigungslöcher am Rand lässt sich die Sonde durch Nähte am Myokard fixieren.

Die empfangenen Lichtsignale werden in der Glasfaserbox so verarbeitet, dass sie störungsfrei zum Hauptgerät weitergeleitet werden können. Dort werden die Dopplerfrequenzen durch heterodyne Lichtschwebungstechnik vom Trägersignal extrahiert. Dabei werden alle Lichtsignale unterdrückt, die aus dem Gewebe zurückgestreut werden, so dass sie nicht mit einem bewegten Teilchen interagieren können. Mit dieser Technik gelingt es, ausschließlich Bewegungssignale zu detektieren.

Nach einer Fast-Fourier-Transformation stehen die Daten für die *blood-flow-analysis* zur Verfügung. Für die Auswertung der Laser-Doppler-Daten in der Darstellung *blood-flow-analysis* müssen die Spektren zuvor in kEPS (*kilo Emphasis of Power Spectra*) umgerechnet werden.

Das Berechnungsverfahren ermittelt dabei den Schwerpunkt des Spektrums und gibt die Frequenz an, auf deren Koordinate sich der Schwerpunkt befindet.

Die Meßmethode des Laserdopplers erlaubt es, direkt von der Oberfläche aus den Blutfluss in verschiedenen Tiefen von Gewebsabschnitten zu messen und diesen Fluss im Zeitverlauf zu registrieren. Dabei werden keine Werte in SI-Einheiten generiert, denn die Einheit kEPS erlaubt keine absoluten quantitativen Aussagen, sondern ermöglicht nur einen semiquantitativen Vergleich von verschiedenen Perfusionszuständen im selben Gewebsabschnitt.

3. Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe anhand der Clark-Sonde

Für die Beurteilung von Mikrozirkulation bzw. verbesserter Mikrozirkulation in einem Gewebe stellt die Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes ein wesentliches Kriterium dar. Die Messungen mittels der Clark-Sonde sind in der Physiologie etabliert. Das Grundprinzip ist die elektrochemische Reduktion von Sauerstoffmolekülen an der Oberfläche einer Platinelektrode. Der durch die Elektrode fließende Strom ist proportional zur Zahl der pro Zeiteinheit reduzierten Sauerstoffmoleküle.

Die in unserem Versuch verwendete Elektrode war eine Mehrdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers, modifiziert nach Clark (9; 14; 15; 28). Bei diesem Gerät werden die von den Einzelelektroden abgeleiteten Signale jeweils einem Analog-Digital-Wandler mit getrennter Polarisationsstromquelle zugeführt und mittels Computer weiterverarbeitet. Der Auswertungsalgorithmus erlaubt einerseits eine kontinuierliche Messung des Zeitverlaufes der Sauerstoffpartialdrucke und andererseits die Erstellung von Verteilungshistogrammen der verschiedenen Gruppen von Partialdrucken.

Ausführliche Untersuchungen zur Validierung dieser Methode konnten zeigen, dass ein sehr enger Zusammenhang zwischen den Druckwerten an der Gewebeoberfläche und denen in tiefer liegenden Schichten besteht (42). Somit ist mit den durch diese Methode gewonnenen Werten eine Aussage über die Mikrozirkulation möglich und valide.

Die Messungen des Sauerstoffpartialdruckes während unseres Versuches werden am besten vor der Okklusion des Koronargefäßes, nach der Okklusion und schließlich nach TMLR-Behandlung durchgeführt. Die anschließende Speicherung der Daten erfolgt, wenn ein Fließ-

gleichgewicht in der Messkurve erreicht und eine Aussage über den Gewebssauerstoffpartialdruck möglich ist.

4. Methodik der transmyokardialen Laserrevaskularisation

Der Laser ist die einzige Methode, für die bei der transmyokardialen Revaskularisation ein mittel- bis langfristiger Effekt nachgewiesen werden konnte. Dies ist umso beachtenswerter, als weltweit vier unterschiedliche Systeme im Einsatz sind. Zum einen sind dies hochenergetisch gepulste CO₂-Laser, die einen beweglichen Gelenkarm mit Spiegel benötigen und deshalb nur für die Anwendung am offenen Herzen geeignet sind. Zum anderen kommen Xenon-Chlorid-Excimer-Laser, Holmium-YAG-, bzw. Neodym-YAG-Laser zum Einsatz, deren Lichtenergie mittels Glasfasern zum Einsatzort geleitet wird. Alle diese Lasertypen sind gepulst. Sie unterscheiden sich hinsichtlich der Pulslänge, Pulsfrequenz sowie des Energiegehaltes des Einzelpulses. Man unterscheidet hierbei Infrarot- von Ultraviolet-Lasern. Zu den Geräten mit Strahlen im ultravioletten Bereich gehören z.B. der am häufigsten benutzte CO₂-Laser oder der Holmium-Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser (Ho-YAG-Laser) (18). Im Gegensatz zu einer mechanischen Punktion mit Nadeln oder Trokaren (13) führt der Laserstrahl beim Bohren eines Kanals im Myokard zu weiteren Effekten. Einerseits sendet er definierte Druckwellen aus, die zu mechanischen Alterationen führen. Andererseits haben die Druckwellen einen von der Art der Laserquelle unabhängigen Thermoefekt zur Folge. Deshalb benutzten wir in unserem Versuch ein Excimer-Lasersystem mit niedriger Energiezufuhr pro Einzelpuls, um die durch die Behandlung hervorgerufene thermische Schädigung gegenüber einem Laser vom Infrarottyp zu verringern (24; 47).

4.1 Laser-induzierte Stoßwellen

Die Druckamplitude eines Laserstoßes kann verschiedene Wirkungen haben. Dabei ist unklar, ob alle Teilwirkungen zusammen oder jede für sich die beschriebenen Wirkungen verursacht. Die Stoßwellen brechen die Wand des Schusskanals auf, öffnen damit sinusoidale Verbindungen oder Kapillaren und sorgen so für eine Perfusion des Kanal-Lumens. Zusätzlich erzeugen die Stoßwellen einen vorübergehenden Vasospasmus, der sich nach einer gewissen Zeit löst und damit zu einer reaktiven Hyperämie führt.

4.2 Laser-induzierter Thermoschaden

Der Laserstrahl sorgt für eine lokale, hitzebedingte Nekrose in der Wand des Schusskanals. Das Ausmaß der Nekrose hängt von der Eindringtiefe, der Pulslänge und der Pulsfrequenz der Laserbehandlung ab. Diese thermisch bedingte Nekrose ist letztlich eine flächige Brandnarbe. Es ist bekannt, dass durch die damit verbundene lokale Gewebshypoxie die Neoangiogenese stimuliert wird. Sehr wahrscheinlich tragen beide Wirkmechanismen, nämlich das Schockwellen-induzierte Barotrauma und der lokal auf den Rand des Schusskanals begrenzte Thermoschaden, zu den bislang nachgewiesenen positiven Effekten der transmyokardialen Laserrevaskularisierung bei.

5. Das Großtiermodell am Beispiel des Hausschweins

5.1 Auswahl der Versuchstiere

Bezüglich der Anatomie und der Pathophysiologie stellt das Hausschwein ein ideales Modell dar. Aufgrund der entwicklungsgeschichtlichen Ähnlichkeit zwischen Mensch und Schwein lassen sich Studienergebnisse aus Untersuchungen am Schwein auf den Menschen übertragen. Grundlage für unsere Untersuchungen war ein genehmigungspflichtiger Tierversuchsantrag, dem nach eingehender Prüfung durch eine Expertenkommission des Regierungspräsidiums in Gießen stattgegeben wurde.

Entsprechend dem Tierversuchsantrag verwendeten wir ausschließlich Tiere der Rasse „deutsches Landschwein“. Diese Tiere bezogen wir vom universitätseigenen Versuchstiergut „oberer Hardthof“. Sie zeichnen sich vor allem durch ihre Robustheit und Nervenstärke aus, so dass wir während des Transportes und im Verlauf der Operationsvorbereitung sowie der Narkoseeinleitung keinerlei Ausfälle zu beklagen hatten. Bei den Versuchstieren handelte es sich um kastrierte Eber. Diese wogen zwischen 20 und 30 kg. Vor der Übernahme für den Transport kontrollierten wir die Tiere auf Verletzungen oder Infektionszeichen. Der Transport der Tiere erfolgte in einem beidseitig zu öffnenden Rollcontainer mit einem LKW mit Hebebühne. Keines der Tiere benötigte für den Transport ein Sedativum.

5.2 Vorbereitung der Tiere

Zunächst wurde das ausgewählte Tier von den anderen Tieren getrennt und in ein abgesonder-tes Areal im Tierstall getrieben. Nach entsprechender äußerer Inspektion wurde es zum Ver-such freigegeben. Zur Vorbereitung wurden 4mg/kg Körpergewicht Azaperon (Stresnil® der Firma Janssen) und 5mg Midazolam (Dormicum® der Firma Roche) in eine 10 ml Spritze aufgezogen (46). Die Spritze wurde über einen kurzen Infusionsschlauch mit einer 1,2 mm dicken Injektionskanüle verbunden. Diese Kanüle wurde im 45° Winkel in die Nackenmuskulatur des Schweines eingestochen. Dank des Infusionsschlauches konnten die Fluchtbewe-gungen des Versuchstieres ausgeglichen werden, so dass eine zügige i.m.-Injektion der Sub-stanzen möglich war. Danach wurde das Tier für etwa eine Viertelstunde allein gelassen, bis es schlief. Anschließend wurde es rasiert, mit Seife gründlich abgewaschen und ausgiebig mit körperwarmem Wasser abgespült. Nach sorgfältigem Abtrocknen und Einpacken in ein gro-ßes Badetuch wurde das Versuchstier in schlafendem Zustand in den Op gebracht.

5.3 Narkoseeinleitung und Narkosedurchführung

Im Tier-Op erfolgte noch im Transportwagen die Anlage eines peripher-venösen Zugangs an den lateralen Venen beider Ohren. An beide Zugänge wurde eine Infusion mit 0,9 % NaCl-Lösung angeschlossen. Die Tiere wurden in Rückenlage auf den Op-Tisch gelegt und fixiert. Zusätzlich erhielten alle Tiere während der Phase der Spontanatmung Sauerstoff über eine Rüsselsonde. Das EKG wurde beidseitig so am Thorax angeklebt, dass eine Ableitung eines monophasischen QRS-Komplexes möglich wurde. Der Sensor der Pulsoximetrie wurde an der Rüsselplatte fixiert.

Nach der Vorbereitung wurde intravenös ein Bolus von 0,2 mg Fentanyl® (Firma Janssen) appliziert. Nach ca. 10 Sekunden Wartezeit wurde ein 5 cm langer medianer Hautschnitt im mittleren Halsdrittel durchgeführt. Nach anschließender stumpfer Präparation konnte weitere 15 Sekunden später die Trachea dargestellt werden, so dass eine Stichinzision zwischen zwei Knorpelspannen unter Sicht möglich war. Durch diese Inzision wurde ein Beatmungstubus der Größe 8,0 eingeführt und geblockt. Nach Auskultation und Bestätigung der seitenglei-chen Belüftung beider Lungen wurde das Versuchstier an den Respirator (Engstöm 300®) angeschlossen. Die volumenkontrollierte Beatmung erfolgte mit 40% O₂ und 15% N₂O. Das

Atemminutenvolumen lag bei 5 Litern bei einem Atemzugvolumen von 500 ml. Der positive endexpiratorische Druck wurde mit 5 mmHg festgelegt, und der inspiratorische Spitzendruck auf 20 mmHg limitiert. Anschließend erfolgte zur Analgosedierung die kontinuierliche Applikation von 10 mg/kg KG/h Ketanest (Ketanest®, Firma Parke-Davis) und 0,2 mg/kg KG/h Midazolam (Dormicum®, Firma Roche) über Perfusoren. Im Anschluss daran wurde die Arteria femoralis präpariert und eine 1,4 mm dicke Teflonverweilkanüle zur arteriellen Blutdruckmessung platziert. Außerdem wurden viertelstündlich arterielle Blutproben entnommen, und Bestimmungen der Elektrolyte sowie Blutgasanalysen durchgeführt. Um die Bilanzierung zu vervollständigen, wurde unter Ultraschallkontrolle ein suprapubischer Blasenkatheter angelegt. Erst nachdem alle Messparameter im Zielbereich lagen, wurden die Tiere zur Operation freigegeben.

5.4 Präparation des Situs

Nach medianem Hautschnitt vom Jugulum bis zum Xiphoid wurde das Sternum in seiner gesamten Länge freipräpariert. Danach erfolgte die Mobilisation des distalen Drittels des Xiphoids, welches anschließend quer abgesetzt wurde, so dass das Sternum von der Dorsal-seite her stumpf freipräpariert werden konnte. Damit war es möglich, das Sternum mit Hilfe einer Geflügelschere in der Mittellinie längs scharf zu teilen. Die Schnittländer wurden mit Knochenwachs verschlossen. Nach Einsetzen des Thoraxsperrers konnte das Perikard dargestellt und längs gespalten werden. Nach der Anlage von Hochnähten war das Herz somit für alle Interventionen und Messungen frei zugänglich.

Zur Vorbereitung der Koronarligatur wurde der erste Diagonalast aufgesucht und angeschlungen. Zudem wurden sowohl an der septumnahen Vorderwand, als auch im zu erwartenden supraapikalen Infarktareal epikardiale Elektroden zu Bestimmung der Gewebsimpedanz angebracht.

5.5 Transmyokardiale Laserrevaskularisierung

Nach der Ligatur des ersten Diagonalastes demarkierte sich das Infarktareal. 30 Minuten nach der Gefäßokklusion wurde mit dem Einbringen der Laserkanäle begonnen. Bei jedem Versuchstier, das nicht der Kontrollgruppe angehörte, wurden insgesamt 20 Laserkanäle angebracht. Diese wurden so angelegt, dass einerseits ein regelmäßiger Abstand zwischen jedem

einzelnen Kanal bestand, und andererseits das gesamte Infarktareal und ein etwa 5 mm breiter Randsaum, der makroskopisch im Gesunden lag, homogen mit Laserkanälen versorgt werden konnte. Mittels gleichzeitig echokardiographisch dargestellter Querschnitte durch den linken Ventrikel konnte die jeweils erfolgreiche Penetration der Ventrikelwand anhand der sich bei der Penetration im linksventrikulären Cavum bildenden echodichten Bläschen dokumentiert werden (45).

5.6 Kontrastechokardiographie

Alle echokardiographischen Untersuchungen führten wir mit einem Hewlett-Packard Sonos 5500 Ultraschall-System durch. Als Schallkopf verwendeten wir einen Hewlett-Packard S 4, der mit einer Grundfrequenz von 2 Mhz arbeitet und damit für die Methode des *harmonic imaging* geeignet ist. Für die Aufnahmen ist eine separate EKG-Triggerung notwendig, weshalb wir auf der linken Thoraxseite der Versuchstiere eine separate Dreipunktableitung anbrachten. Dabei wurde darauf geachtet, monophasische QRS-Komplexe mit großer Amplitude zu erhalten, um auch unter schwersten Bedingungen eine optimale Triggerung zu gewährleisten. Die Aufnahmen wurden durch jeden dritten QRS-Komplex getriggert, um bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 90 Schlägen pro Minute und einer Aufnahmekapazität von insgesamt 62 Herzzyklen eine optimale Einwaschkurve des Echokontrastmittels zu garantieren.

Für jeden Aufnahmezeitpunkt lösten wir 2 Gramm Levovist® mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke auf. Hierdurch wurde eine Konzentration von 300mg/ml erreicht. Die Lösung wurde nach den Herstellervorgaben kräftig geschüttelt. Dann schloss sich eine 120 Sekunden lange Wartezeit an, bis das Kontrastmittel applizierbar war. Die Applikation erfolgte über einen separat in die Vena jugularis gelegten zentralvenösen Zugang, um Verzögerungen durch reduzierten Fluss im peripheren venösen System zu vermeiden. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug 1,5 – 2 ml /sec. Die echokardiographische Aufzeichnung wurde zeitgleich mit dem Beginn der Kontrastmittelinjektion gestartet. Als Zeitpunkte für die Erstellung der linksventrikulären Kontrastmittel-Einwaschkurven wurden 10 Minuten vor Koronarligatur, 25 Minuten nach Okklusion und bei der Interventionsgruppe 15 Minuten nach Beendigung der transmyokardialen Laserrevaskularisation gewählt.

5.7 Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe

Die Messung des Sauerstoffpartialdruckes im oberflächlichen Myokard erfolgte mit einer nach Clark modifizierten mehrpoligen Elektrode (14;15;28). Dabei wurde die Elektrode zentral im zu erwartenden Infarktareal platziert; diese Lokalisation wurde während des gesamten Versuchsablaufes beibehalten.

Die erste Messung wurde zur Bestimmung des Ausgangswertes vor der Intervention durchgeführt. Die zweite Messung wurde unmittelbar vor der Okklusion des ersten Diagonalastes des Ramus descendens anterior begonnen, um den zeitlichen Längsschnitt des Rückganges des lokalen Sauerstoffpartialdruckes im Infarktareal bis zum steady state vollständig zu erfassen. Die Clark-Elektrode wurde dann unmittelbar nach Beendigung der transmyokardialen Laserrevaskularisation an identischer Stelle aufgesetzt. Somit war auch hier gewährleistet, dass der gesamte Zeitverlauf der Verbesserung des lokalen Sauerstoffpartialdruckes bis zum Erreichen eines stabilen Niveaus erfasst wurde.

5.8 Messung der lokalen Mikrozirkulation mit dem Laserdoppler

Unmittelbar nach der chirurgischen Darstellung des Herzens wurden zwei Laserflachsonden mit zwei Einzelknopfnähten auf dem Myokard fixiert. Die eine Sonde wurde zentral im zu erwartenden Infarktareal angenäht, die zweite weit davon entfernt an der Lateralwand des linken Ventrikels platziert. Die zuführenden Kabel wurden spannungsfrei in cranialer Richtung geführt, so dass sie die echokardiographischen Einstellungen und die Messung des Sauerstoffpartialdrucks nicht beeinflussten. Für beide Sonden wurden die Signale der jeweils vier verfügbaren Kanäle parallel aufgezeichnet. Die erste Messphase stellte einen Ausgangsbefund dar. Die zweite Messphase begann zwei Minuten vor der Okklusion des zweiten Diagonalastes des Ramus descendens anterior und endete erst, wenn ein steady-state erreicht wurde. Die dritte Phase begann zwei Minuten vor Beginn der transmyokardialen Laserrevaskularisation und wurde ebenso erst dann beendet, wenn sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hatte. Zudem erfolgte eine Stunde nach der Intervention eine Kontrollmessung über insgesamt fünf Minuten.

5.9 Beendigung des Versuches

Zwölf Stunden nach der Okklusion des ersten Diagonalastes wurde die Infusionsgeschwindigkeit des Ketanest/Dormicum-Perfusors zur Vertiefung der Narkose verdoppelt. Zudem wurden 0,2 mg Fentanyl als Bolus gegeben, um eine absolute Schmerzfreiheit zu garantieren und alle kognitiven Fähigkeiten des Tieres auszuschalten. Dann erfolgte die intravenöse Bolusgabe einer konzentrierten Fluorescein-Natrium-Lösung. Sobald sich die Haut des Versuchstieres gelb anfärbte, wurde der Respirator ausgeschaltet. Das noch schlagende Herz wurde an den großen Gefäßen abgetrennt und in kalte Kochsalzlösung gegeben.

III. STATISTIK

1. Echokardiographie

Die Bildschleifen der Einwaschkurven des Echokontrastmittels wurden zunächst während der Versuche auf einer magnetooptischen Disk abgespeichert. Dadurch war eine Auswertung der Daten zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Bei der Auswertung generierte das Echokardiographiegerät Hardcopies mit Zahlenkolonnen, deren Werte die Einwaschkurven des Echokontrastmittels repräsentieren. Diese Kolonnen wurden, nachdem alle Kurven erstellt waren, per Hand in eine Excelmaske eingegeben.

2. Laser-Doppler

Das Laser-Doppler-Gerät der Firma LEA legt pro Kanal alle 30 Millisekunden einen Messwert an. Somit fallen innerhalb kurzer Aufnahmezeiten große Mengen von Originaldaten an. Es ist deshalb erforderlich, eine Datenkompression zur weiteren Verarbeitung durchzuführen. Anschließend können diese Daten in eine Exceltabelle übertragen werden.

3. Sauerstoffpartialdruckmessung

Die über die Clark-Elektrode gewonnenen Daten wurden zunächst einem PC zugeführt und mit dessen Software Histogramme der einzelnen Partialdruckbereiche erstellt. Zudem wurden die Rohdaten der Einzelmessungen an jedem Ableitpunkt der Clark-Elektrode abgespeichert. Auch bei dieser Messmethode wurden sämtliche Parameter in eine weiter zu verarbeitende Excel-Datei transferiert.

Die Excel-Dateien aus den drei geschilderten Messverfahren wurden auf CD-ROM's transferiert und zur statistischen Auswertung an das Statistikbüro Reitze und Mogk in Gießen übergeben.

IV. ERGEBNISSE

1. Kontrastechokardiographie vor und nach Okklusion sowie nach Lasertherapie

1.1 Einleitung

In der vorliegenden Studie wurden bei 34 Schweinen unter Zuhilfenahme der Kontrastmittel-Echokardiographie Untersuchungen zur myokardialen Wandbeweglichkeit vor und nach Okklusion eines Diagonalastes sowie nach anschließender TMLR-Behandlung durchgeführt. Die Messungen wurden im Infarktgebiet, inferior und lateral erhoben. An jedem Schwein wurden die Messungen somit zu drei verschiedenen Zeitpunkten (vor Okklusion, nach Okklusion, nach Laserbehandlung) in drei verschiedenen Gebieten (Infarktareal, inferior und lateral) im zeitlichen Verlauf festgehalten.

1.2 Statistische Methoden

Sämtliche Messdaten der Kontrastechokardiographie der betreffenden Areale sind in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung tabellarisch in deskriptiver Form dargestellt. Um die Einflüsse der Lasertherapie und deren Bedeutung für die verschiedenen Gebiete im zeitlichen Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen zu untersuchen, wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt. Im vorliegenden Studiendesign liegen ausschließlich „*Within-Subject*-Faktoren“ vor.

Zur Analyse solcher Messwiederholungs-Designs kann sowohl ein univarianter als auch ein multivarianter Ansatz verwendet werden [1]. Aufgrund der im Vergleich zu der Anzahl der Mess-Wiederholungsstufen kleinen Stichprobe basieren die Ergebnisse auf dem univarianten Ansatz [2]. Im Hinblick auf die oben genannten Bemerkungen wurden die Voraussetzungen des univarianten Verfahrens überprüft. War die Voraussetzung der Spherizität für die Anwendung des univarianten Ansatzes nicht gewährleistet, wurde alternativ eine Modifikation ver-

wendet, die auf der Multiplikation der Zähler- und Nennerfreiheitsgrade mit Korrekturfaktoren (Epsilon) basiert. In diesem Fall wurde die Grenhouse-Geisser-Korrektur verwendet.

- [1] Kirk, RE 1982. Experimental design. 2nd ed. Monterrey, CA.: Brooks/Cole
- [2] Maxwell, S., Delaney, H. 1990. Designing experiments and analyzing data, Belmont, CA.: Wadsworth; 438 – 449

1.3 Einfluss der Lasertherapie auf das Infarktgebiet

Table 1: Mittelwerte und Standardabweichung der Kontrastechokardiographie im Infarktgebiet.

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
1	18,1 ± 12,4	16,2 ± 15,0	19,1 ± 13,9
2	18,4 ± 13,8	15,7 ± 13,6	19,5 ± 13,9
3	18,2 ± 12,6	16,0 ± 15,5	20,1 ± 17,3
4	20,1 ± 15,7	17,5 ± 15,8	19,8 ± 13,1
5	19,5 ± 14,6	18,5 ± 17,6	20,6 ± 17,3
6	22,5 ± 20,3	20,9 ± 21,7	20,4 ± 17,0
7	28,2 ± 24,3	21,7 ± 23,2	21,9 ± 17,2
8	29,7 ± 23,4	22,9 ± 25,7	27,9 ± 26,7
9	35,1 ± 30,3	25,2 ± 29,1	30,6 ± 29,0
10	33,8 ± 29,0	25,2 ± 28,4	31,7 ± 33,4
11	33,3 ± 26,9	31,1 ± 38,9	31,7 ± 30,4
12	35,3 ± 28,2	27,2 ± 29,2	31,1 ± 31,0
13	34,7 ± 27,1	29,4 ± 31,6	32,1 ± 32,4
14	37,3 ± 29,4	26,7 ± 27,7	29,3 ± 26,4
15	38,2 ± 29,5	28,9 ± 30,9	32,0 ± 31,6
16	37,4 ± 27,4	26,4 ± 26,6	28,8 ± 24,1
17	37,9 ± 27,4	26,5 ± 26,1	31,0 ± 29,9
18	38,9 ± 30,6	25,6 ± 26,8	28,3 ± 24,7
19	40,2 ± 30,3	25,4 ± 24,0	30,5 ± 27,7
20	34,8 ± 27,3	25,8 ± 26,6	28,1 ± 23,7
21	40,0 ± 31,7	24,9 ± 23,9	30,2 ± 26,6
22	36,6 ± 27,9	25,3 ± 24,6	28,5 ± 22,8
23	37,3 ± 29,4	24,0 ± 22,3	28,2 ± 22,1
24	34,9 ± 26,3	23,9 ± 23,6	28,3 ± 20,6
25	38,4 ± 30,5	23,1 ± 21,4	27,6 ± 20,3
26	35,3 ± 26,3	23,8 ± 23,6	27,3 ± 21,1
27	38,4 ± 29,8	24,3 ± 24,8	27,4 ± 20,4
28	36,0 ± 27,8	23,2 ± 22,5	27,3 ± 22,0
29	35,9 ± 26,2	25,2 ± 25,5	27,6 ± 20,9
30	38,2 ± 29,4	21,6 ± 18,6	25,9 ± 18,5
31	34,4 ± 25,9	23,4 ± 24,5	26,9 ± 21,2
32	36,7 ± 27,2	22,2 ± 20,3	26,3 ± 20,3
33	34,0 ± 24,8	24,1 ± 25,8	27,7 ± 22,6
34	36,1 ± 27,4	22,5 ± 21,4	26,9 ± 21,1
35	34,9 ± 25,6	22,3 ± 21,1	28,3 ± 25,0
36	32,4 ± 22,2	23,4 ± 24,4	26,1 ± 20,5
37	38,2 ± 27,8	21,8 ± 20,1	27,6 ± 22,1
38	31,7 ± 21,7	24,3 ± 24,8	27,7 ± 23,8
39	35,3 ± 23,7	20,7 ± 19,0	27,7 ± 22,7
40	32,7 ± 22,8	22,6 ± 21,1	27,1 ± 21,9
41	35,7 ± 26,0	21,4 ± 20,7	27,9 ± 23,7
42	34,8 ± 24,8	23,1 ± 23,0	27,7 ± 22,3
43	34,7 ± 24,5	20,9 ± 19,5	28,8 ± 25,7
44	36,6 ± 29,4	22,2 ± 21,6	28,1 ± 22,8
45	33,6 ± 22,9	21,6 ± 21,4	29,1 ± 25,6
46	34,4 ± 23,5	21,1 ± 21,6	27,5 ± 21,8
47	32,8 ± 21,1	21,5 ± 21,5	27,8 ± 22,6
48	32,9 ± 23,8	22,1 ± 22,2	27,7 ± 24,5
49	34,7 ± 23,5	20,8 ± 20,8	27,5 ± 22,2

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
50	33,5 ± 24,9	21,1 ± 21,6	26,6 ± 23,0
51	37,2 ± 26,6	21,6 ± 20,8	26,7 ± 21,7
52	32,7 ± 23,6	20,9 ± 21,2	28,1 ± 23,8
53	35,0 ± 25,6	20,9 ± 20,0	27,0 ± 21,9
54	33,4 ± 23,6	20,8 ± 19,8	27,1 ± 22,2
55	33,0 ± 23,2	20,2 ± 19,8	27,8 ± 23,1
56	34,8 ± 25,2	20,3 ± 20,1	27,8 ± 23,8
57	33,5 ± 24,4	21,0 ± 19,8	27,1 ± 22,7
58	35,4 ± 25,4	20,3 ± 21,0	27,9 ± 24,2
59	33,9 ± 24,3	20,3 ± 19,2	27,5 ± 24,1
60	33,7 ± 25,3	21,3 ± 21,8	28,6 ± 25,2

Folgende Hypothesen zum Einfluss der Lasertherapie im Infarktgebiet wurden untersucht und anhand des Designs der Varianzanalyse für Messwiederholungen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die Zeitpunkte/Ereignisse vor- und nach Okklusion, sowie nach Lasertherapie im Infarktgebiet gleich (Ereignis- oder Okklusions-Lasereffekt).

⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf konstant (Verlaufseffekt).

⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie vor- und nach Okklusion sowie nach Lasertherapie bestehen keine Wechselwirkungen.

⇒ **wird bestätigt**

Abbildung 1: Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Zeitpunkte vor Okklusion, nach Okklusion, sowie nach Lasertherapie

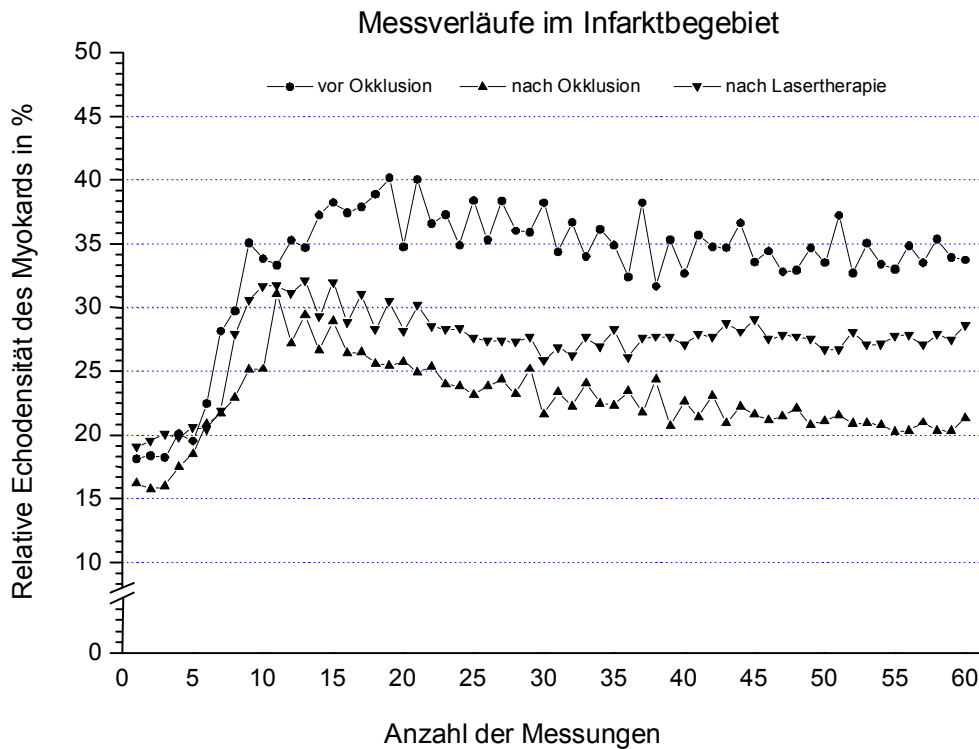


Abbildung 1 zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt nach Zeitpunkten/Ereignissen (vor Okklusion, nach Okklusion, nach Lasertherapie). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Es fällt auf, dass das mittlere Niveau der Messwerte für den Zeitraum vor Okklusion stets höher liegt als nach Okklusion. Es fällt aber ebenfalls auf, dass sich das Niveau nach Lasertherapie über das nach Okklusion erhöht, ab der sechsten Messung jedoch stets unter dem vor Okklusion bleibt. Diese Beobachtung wird durch das Verwerfen der Hypothese 1 signifikant bestätigt ($p < 0,05$). Das wiederum bedeutet, dass es einen signifikanten Ereigniseffekt gibt (Okklusions-Lasereffekt).

Abbildung 1 zeigt weiterhin, dass für jeden der drei Zeitpunkte/Ereignisse der Verlauf der mittleren Messwerte nicht konstant verläuft. Zu Beginn der Messreihe lässt sich stets ein steiler Anstieg verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypo-

these 2, die ihrerseits besagt, dass die Messungen der Kontrastechokardiographie im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird ebenfalls signifikant verworfen ($p < 0,05$).

Des Weiteren fällt auf, dass die Beziehung zwischen den Messwerten und den 60 Messpunkten zu den drei Zeitpunkten/Ereignissen auffallend ähnlich ist. Dies drückt sich dadurch aus, dass die Kurven annähernd parallel zueinander verlaufen. Diese Beobachtung wird wiederum von Hypothese 3 bestätigt, da der Test auf Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie und den drei Zeitpunkten/Ereignissen nicht zu einer Verwerfung der Hypothese führt ($p = 0,169$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der unterschiedliche Verlauf der Messwerte nicht konstant, sondern parallel auf unterschiedlichem Niveau in Abhängigkeit des Zeitpunktes/Ereignisses verläuft.

1.4 Einfluss der Untersuchungsareale nach Okklusion

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der Kontrastechokardiographie vor Okklusion.

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
1	18,1 ± 12,4	23,7 ± 17,8	25,8 ± 21,4
2	18,4 ± 13,8	20,2 ± 13,4	24,0 ± 19,9
3	18,2 ± 12,6	28,3 ± 39,8	26,3 ± 23,5
4	20,1 ± 15,7	23,2 ± 17,1	27,8 ± 24,0
5	19,5 ± 14,6	24,7 ± 17,7	26,7 ± 26,7
6	22,5 ± 20,3	26,0 ± 17,7	27,0 ± 23,4
7	28,2 ± 24,3	31,9 ± 25,2	34,1 ± 30,3
8	29,7 ± 23,4	35,8 ± 25,2	39,6 ± 41,2
9	35,1 ± 30,3	39,2 ± 28,2	41,2 ± 36,8
10	33,8 ± 29,0	41,5 ± 34,5	46,8 ± 45,9
11	33,3 ± 26,9	43,6 ± 36,3	42,9 ± 37,1
12	35,3 ± 28,2	43,3 ± 28,9	42,7 ± 37,8
13	34,7 ± 27,1	43,8 ± 31,9	44,5 ± 38,5
14	37,3 ± 29,4	47,3 ± 32,6	44,9 ± 37,5
15	38,2 ± 29,5	45,0 ± 29,7	47,0 ± 36,6
16	37,4 ± 27,4	42,2 ± 29,3	44,4 ± 37,8
17	37,9 ± 27,4	43,6 ± 29,9	47,6 ± 40,1
18	38,9 ± 30,6	40,8 ± 26,6	44,1 ± 35,5
19	40,2 ± 30,3	40,2 ± 24,9	43,3 ± 34,6
20	34,8 ± 27,3	42,0 ± 32,4	43,9 ± 34,6
21	40,0 ± 31,7	41,8 ± 26,2	43,2 ± 36,4
22	36,6 ± 27,9	42,3 ± 31,2	42,8 ± 34,0
23	37,3 ± 29,4	43,0 ± 29,1	42,9 ± 35,5
24	34,9 ± 26,3	39,8 ± 30,5	43,7 ± 36,2
25	38,4 ± 30,5	38,3 ± 24,8	40,7 ± 33,3
26	35,3 ± 26,3	40,7 ± 25,9	43,3 ± 33,0
27	38,4 ± 29,8	35,9 ± 24,7	39,2 ± 30,0
28	36,0 ± 27,8	37,5 ± 25,3	44,3 ± 35,6
29	35,9 ± 26,2	39,9 ± 26,6	42,0 ± 31,7
30	38,2 ± 29,4	39,4 ± 26,6	42,9 ± 35,9
31	34,4 ± 25,9	34,7 ± 24,7	42,3 ± 34,8
32	36,7 ± 27,2	39,6 ± 25,7	43,0 ± 30,7
33	34,0 ± 24,8	38,6 ± 24,4	41,9 ± 34,5
34	36,1 ± 27,4	37,7 ± 26,4	42,0 ± 30,6
35	34,9 ± 25,6	36,6 ± 24,1	42,8 ± 33,2
36	32,4 ± 22,2	39,3 ± 25,0	39,6 ± 27,8
37	38,2 ± 27,8	36,3 ± 23,2	42,1 ± 33,4
38	31,7 ± 21,7	38,6 ± 27,2	41,3 ± 31,8
39	35,3 ± 23,7	38,6 ± 23,4	42,8 ± 32,3
40	32,7 ± 22,8	38,2 ± 27,0	39,1 ± 30,9
41	35,7 ± 26,0	37,0 ± 23,7	40,0 ± 30,6
42	34,8 ± 24,8	39,2 ± 29,0	40,6 ± 31,3
43	34,7 ± 24,5	35,5 ± 19,9	38,1 ± 26,8
44	36,6 ± 29,4	39,3 ± 25,3	40,2 ± 32,0
45	33,6 ± 22,9	37,2 ± 23,9	38,7 ± 28,8
46	34,4 ± 23,5	39,1 ± 25,8	40,8 ± 31,4
47	32,8 ± 21,1	37,2 ± 22,2	41,0 ± 32,3
48	32,9 ± 23,8	38,7 ± 23,8	39,9 ± 29,9
49	34,7 ± 23,5	36,5 ± 23,6	40,4 ± 33,5
50	33,5 ± 24,9	38,9 ± 24,7	39,8 ± 27,9
51	37,2 ± 26,6	38,5 ± 22,7	40,9 ± 32,1

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
52	32,7 ± 23,6	37,0 ± 22,3	38,7 ± 27,1
53	35,0 ± 25,6	33,8 ± 21,9	38,7 ± 29,6
54	33,4 ± 23,6	38,7 ± 24,2	40,3 ± 30,7
55	33,0 ± 23,2	34,8 ± 21,6	38,6 ± 28,8
56	34,8 ± 25,2	35,8 ± 23,9	41,4 ± 34,6
57	33,5 ± 24,4	34,1 ± 19,8	36,8 ± 28,0
58	35,4 ± 25,4	38,0 ± 24,6	40,3 ± 33,1
59	33,9 ± 24,3	33,1 ± 21,3	36,3 ± 26,4
60	33,7 ± 25,3	35,2 ± 24,5	40,4 ± 30,3

Im Folgenden wurde der Einfluss des untersuchten Gebietes auf die von uns durchgeführten Messungen genauer analysiert. Das Design der Varianzanalyse für Messwiederholungen berücksichtigt hierfür zwei „*Within-Subject*-Faktoren“. Zum einen wurde das Gebiet als solches, also das Infarktgebiet, inferior und lateral und zum anderen wurden die 60 Messungen im zeitlichen Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt untersucht.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die untersuchten Gebiete gleich (Gebietseffekt).

⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf konstant (Verlaufseffekt).

⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie im Infarktgebiet, Inferior und Lateral bestehen keine Wechselwirkungen

⇒ **wird nicht verworfen**

Abbildung 2 : Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Gebiete nach Okklusion

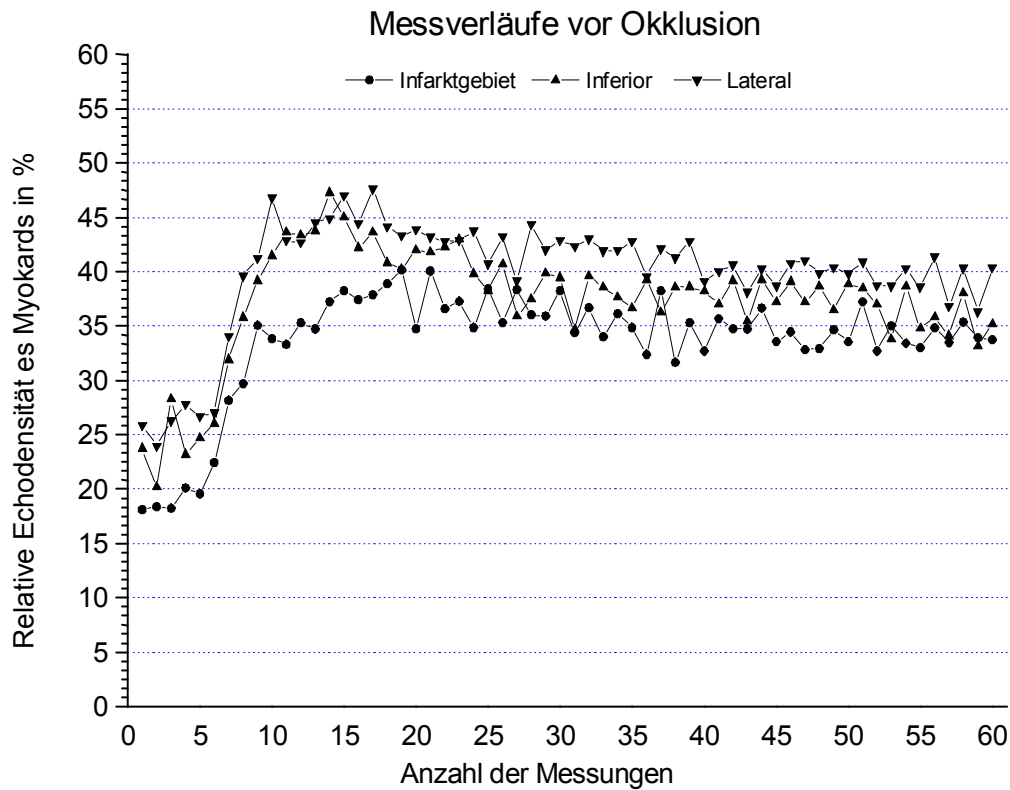


Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt nach den untersuchten Arealen (Infarktgebiet, inferior, lateral). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Es fällt auf, dass das mittlere Niveau der Messwerte lateral stets höher ist als im Infarktgebiet. Die Messwerte im Inferiorgebiet liegen ebenfalls deutlich über denen des Infarktareals, bleiben ihrerseits aber auf einem niedrigeren Niveau als lateral. Dies wird durch das Verwerfen von Hypothese 1 signifikant bestätigt ($p < 0,05$), das heißt, es gibt einen signifikanten Gebietseffekt.

Abbildung 2 zeigt weiterhin, dass für jedes der drei Gebiete der Verlauf der Messwerte nicht konstant ist. Zu Beginn der Messreihe ist stets ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypothese 2, die besagt, dass die Messungen der Kontrastechokardiographie im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird ebenfalls signifikant verworfen ($p < 0,05$). Des Weiteren fällt auf, dass die Beziehung zwischen den Mess-

werten zu den 60 Messzeitpunkten und den Messwerten zu den drei Gebieten ähnlich ist. Dies drückt sich in den annähernd parallel verlaufenden Kurven deutlich aus. Diese Beobachtung wird von Hypothese 3 bestätigt, da der Test auf Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen und den drei Gebieten nicht zu einer Verwerfung der Hypothese 3 führt ($p = 0,132$).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der zeitliche Verlauf der Messwerte nach Okklusion nicht konstant, sondern in Abhängigkeit vom untersuchten Gebiet parallel auf unterschiedlichem Niveau verläuft.

1.5 Einfluss der Untersuchungsareale vor Okklusion

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Kontrastechokardiographie vor Okklusion.

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
1	18,1 ± 12,4	23,7 ± 17,8	25,8 ± 21,4
2	18,4 ± 13,8	20,2 ± 13,4	24,0 ± 19,9
3	18,2 ± 12,6	28,3 ± 39,8	26,3 ± 23,5
4	20,1 ± 15,7	23,2 ± 17,1	27,8 ± 24,0
5	19,5 ± 14,6	24,7 ± 17,7	26,7 ± 26,7
6	22,5 ± 20,3	26,0 ± 17,7	27,0 ± 23,4
7	28,2 ± 24,3	31,9 ± 25,2	34,1 ± 30,3
8	29,7 ± 23,4	35,8 ± 25,2	39,6 ± 41,2
9	35,1 ± 30,3	39,2 ± 28,2	41,2 ± 36,8
10	33,8 ± 29,0	41,5 ± 34,5	46,8 ± 45,9
11	33,3 ± 26,9	43,6 ± 36,3	42,9 ± 37,1
12	35,3 ± 28,2	43,3 ± 28,9	42,7 ± 37,8
13	34,7 ± 27,1	43,8 ± 31,9	44,5 ± 38,5
14	37,3 ± 29,4	47,3 ± 32,6	44,9 ± 37,5
15	38,2 ± 29,5	45,0 ± 29,7	47,0 ± 36,6
16	37,4 ± 27,4	42,2 ± 29,3	44,4 ± 37,8
17	37,9 ± 27,4	43,6 ± 29,9	47,6 ± 40,1
18	38,9 ± 30,6	40,8 ± 26,6	44,1 ± 35,5
19	40,2 ± 30,3	40,2 ± 24,9	43,3 ± 34,6
20	34,8 ± 27,3	42,0 ± 32,4	43,9 ± 34,6
21	40,0 ± 31,7	41,8 ± 26,2	43,2 ± 36,4
22	36,6 ± 27,9	42,3 ± 31,2	42,8 ± 34,0
23	37,3 ± 29,4	43,0 ± 29,1	42,9 ± 35,5
24	34,9 ± 26,3	39,8 ± 30,5	43,7 ± 36,2
25	38,4 ± 30,5	38,3 ± 24,8	40,7 ± 33,3
26	35,3 ± 26,3	40,7 ± 25,9	43,3 ± 33,0
27	38,4 ± 29,8	35,9 ± 24,7	39,2 ± 30,0
28	36,0 ± 27,8	37,5 ± 25,3	44,3 ± 35,6
29	35,9 ± 26,2	39,9 ± 26,6	42,0 ± 31,7
30	38,2 ± 29,4	39,4 ± 26,6	42,9 ± 35,9
31	34,4 ± 25,9	34,7 ± 24,7	42,3 ± 34,8
32	36,7 ± 27,2	39,6 ± 25,7	43,0 ± 30,7
33	34,0 ± 24,8	38,6 ± 24,4	41,9 ± 34,5
34	36,1 ± 27,4	37,7 ± 26,4	42,0 ± 30,6
35	34,9 ± 25,6	36,6 ± 24,1	42,8 ± 33,2
36	32,4 ± 22,2	39,3 ± 25,0	39,6 ± 27,8
37	38,2 ± 27,8	36,3 ± 23,2	42,1 ± 33,4
38	31,7 ± 21,7	38,6 ± 27,2	41,3 ± 31,8
39	35,3 ± 23,7	38,6 ± 23,4	42,8 ± 32,3
40	32,7 ± 22,8	38,2 ± 27,0	39,1 ± 30,9
41	35,7 ± 26,0	37,0 ± 23,7	40,0 ± 30,6
42	34,8 ± 24,8	39,2 ± 29,0	40,6 ± 31,3
43	34,7 ± 24,5	35,5 ± 19,9	38,1 ± 26,8
44	36,6 ± 29,4	39,3 ± 25,3	40,2 ± 32,0
45	33,6 ± 22,9	37,2 ± 23,9	38,7 ± 28,8
46	34,4 ± 23,5	39,1 ± 25,8	40,8 ± 31,4
47	32,8 ± 21,1	37,2 ± 22,2	41,0 ± 32,3
48	32,9 ± 23,8	38,7 ± 23,8	39,9 ± 29,9
49	34,7 ± 23,5	36,5 ± 23,6	40,4 ± 33,5
50	33,5 ± 24,9	38,9 ± 24,7	39,8 ± 27,9
51	37,2 ± 26,6	38,5 ± 22,7	40,9 ± 32,1

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
52	32,7 ± 23,6	37,0 ± 22,3	38,7 ± 27,1
53	35,0 ± 25,6	33,8 ± 21,9	38,7 ± 29,6
54	33,4 ± 23,6	38,7 ± 24,2	40,3 ± 30,7
55	33,0 ± 23,2	34,8 ± 21,6	38,6 ± 28,8
56	34,8 ± 25,2	35,8 ± 23,9	41,4 ± 34,6
57	33,5 ± 24,4	34,1 ± 19,8	36,8 ± 28,0
58	35,4 ± 25,4	38,0 ± 24,6	40,3 ± 33,1
59	33,9 ± 24,3	33,1 ± 21,3	36,3 ± 26,4
60	33,7 ± 25,3	35,2 ± 24,5	40,4 ± 30,3

Im Folgenden wurde der Einfluss des Gebietes vor Okklusion untersucht. Das Design der Varianzanalyse für Messwiederholungen berücksichtigt hierfür zwei „*Within-Subject*-Faktoren“. Zum einen wurde das untersuchte Gebiet, also Infarktareal, inferior und lateral berücksichtigt und zum anderen die 60 Messungen im zeitlichen Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

Dabei wurden folgende Hypothesen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die untersuchten Gebiete gleich (Gebietseffekt).

⇒ **wird nicht verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf konstant (Verlaufseffekt).

⇒ wird verworfen

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie im Infarktgebiet, inferior und lateral bestehen keine Wechselwirkungen.

⇒ **wird nicht verworfen**

Abbildung 3 : Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Gebiete vor Okklusion

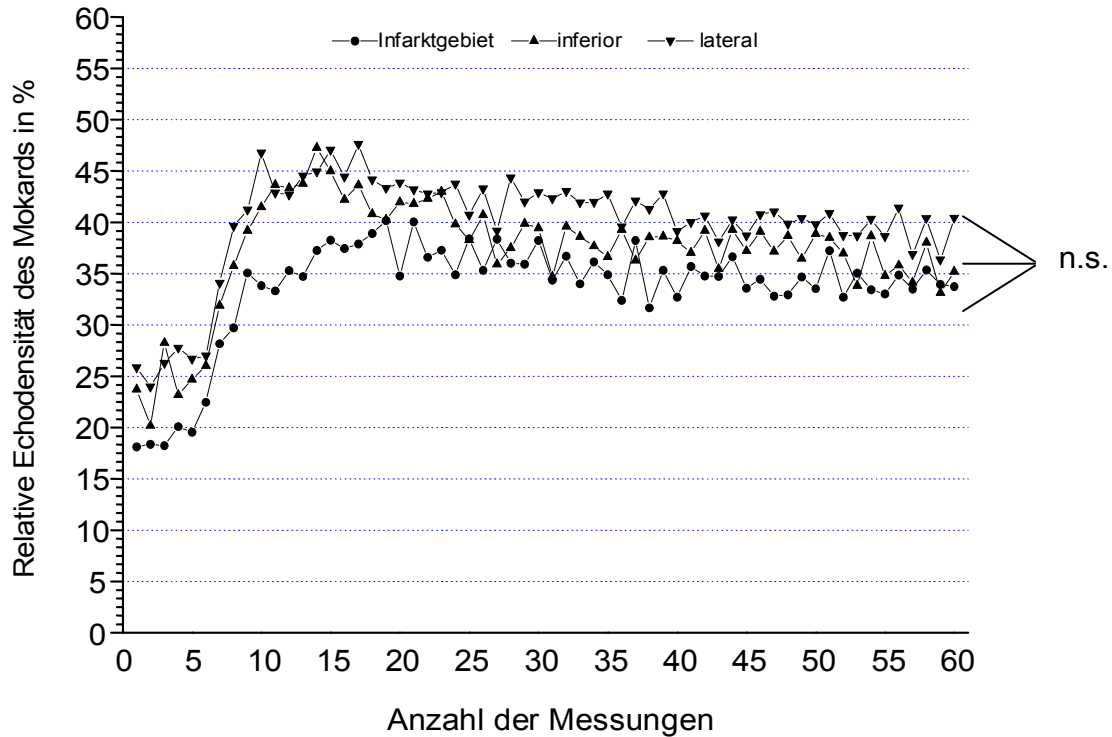


Abbildung 3 zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt nach den untersuchten Gebieten (Infarktareal, inferior und lateral). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in *Tabelle 4* aufgeführt. Das Niveau der Messungen unterscheidet sich in Bezug auf die drei untersuchten Gebiete nur noch gering. Hypothese 1, die überprüft, ob im zeitlichen Durchschnitt Unterschiede zwischen den Gebieten vorliegen, wird aufgrund des Signifikanzniveaus von $p = 0,164$ nicht verworfen. Das heißt: Es gibt keinen signifikanten Gebiets-effekt.

Abbildung 3 zeigt des Weiteren, dass für jedes der drei Messgebiete der Verlauf der Messwerte nicht konstant ist. Zu Beginn der Messreihe ist stets ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypothese 2, die besagt, dass die Messungen der Kontrastechokardiographie im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird signifikant verworfen ($p < 0,01$).

Weiter fällt auf, dass die Beziehung zwischen den Messwerten zu den 60 Messzeitpunkten und zu den drei Gebieten auffallend ähnlich ist. Dies drückt sich dadurch aus, dass die Kur-

ven annähernd parallel verlaufen. Diese Beobachtung wird wiederum von Hypothese 3 bestätigt, da der Test auf Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie und den drei Gebieten nicht zu einer Verwerfung der Hypothese führt ($p = 0,360$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass der zeitliche Verlauf der Messwerte vor Okklusion nicht konstant und zwischen den Gebieten nicht unterschiedlich verläuft.

1.6 Einfluss der Untersuchungsareale nach Lasertherapie

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrastechokardiographie nach Lasertherapie

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
1	19,1 ± 13,9	21,9 ± 14,0	21,6 ± 14,7
2	19,5 ± 13,9	22,4 ± 17,6	22,2 ± 20,1
3	20,1 ± 17,3	22,6 ± 15,3	22,0 ± 17,5
4	19,8 ± 13,1	22,0 ± 16,6	20,3 ± 13,1
5	20,6 ± 17,3	23,0 ± 15,2	20,3 ± 13,6
6	20,4 ± 17,0	24,1 ± 18,1	25,4 ± 19,2
7	21,9 ± 17,2	26,3 ± 19,3	33,3 ± 24,4
8	27,9 ± 26,7	29,4 ± 22,5	32,4 ± 20,1
9	30,6 ± 29,0	34,5 ± 25,5	43,7 ± 32,0
10	31,7 ± 33,4	33,5 ± 26,1	47,6 ± 33,8
11	31,7 ± 30,4	39,3 ± 30,6	44,5 ± 33,6
12	31,1 ± 31,0	36,2 ± 25,5	49,8 ± 42,3
13	32,1 ± 32,4	37,2 ± 26,6	50,1 ± 37,3
14	29,3 ± 26,4	34,6 ± 25,6	49,9 ± 40,4
15	32,0 ± 31,6	36,4 ± 26,1	47,4 ± 38,9
16	28,8 ± 24,1	36 ± 25,4	45,5 ± 34,2
17	31,0 ± 29,9	36,1 ± 24,1	46,2 ± 33,7
18	28,3 ± 24,7	35,2 ± 25,6	43,8 ± 34,1
19	30,5 ± 27,7	34,4 ± 25,3	46,4 ± 35,0
20	28,1 ± 23,7	36,6 ± 26,5	47,2 ± 35,8
21	30,2 ± 26,6	36,1 ± 21,3	46,9 ± 38,8
22	28,5 ± 22,8	33,7 ± 24,7	43,0 ± 31,5
23	28,2 ± 22,1	32,5 ± 21,5	44,5 ± 34,3
24	28,3 ± 20,6	34,0 ± 23,1	39,1 ± 24,5
25	27,6 ± 20,3	33,8 ± 22,4	42,5 ± 30,7
26	27,3 ± 21,1	32,1 ± 21,0	40,6 ± 28,6
27	27,4 ± 20,4	34,8 ± 24,6	43,6 ± 29,1
28	27,3 ± 22,0	33,2 ± 21,2	40,6 ± 30,9
29	27,6 ± 20,9	32,6 ± 24,2	40,7 ± 28,9
30	25,9 ± 18,5	30,2 ± 19,4	42,3 ± 32,6
31	26,9 ± 21,2	33,9 ± 23,6	40,7 ± 27,6
32	26,3 ± 20,3	31,6 ± 20,6	40,9 ± 32,1
33	27,7 ± 22,6	32,2 ± 22,0	40,9 ± 27,6
34	26,9 ± 21,1	33,0 ± 19,8	39,0 ± 28,7
35	28,3 ± 25,0	31,9 ± 21,1	40,9 ± 31,7
36	26,1 ± 20,5	30,9 ± 21,6	37,7 ± 27,2
37	27,6 ± 22,1	30,5 ± 21,2	44,8 ± 35,9
38	27,7 ± 23,8	31,9 ± 21,9	36,3 ± 25,3
39	27,7 ± 22,7	30,1 ± 20,7	42,4 ± 34,0
40	27,1 ± 21,9	31,4 ± 22,5	41,0 ± 30,5
41	27,9 ± 23,7	33,4 ± 22,3	43,4 ± 37,4
42	27,7 ± 22,3	32,3 ± 23,2	41,0 ± 32,2
43	28,8 ± 25,7	30,7 ± 23,9	41,7 ± 30,3
44	28,1 ± 22,8	31,3 ± 22,9	43,3 ± 36,9
45	29,1 ± 25,6	33,2 ± 23,4	40,9 ± 30,2
46	27,5 ± 21,8	31,2 ± 19,8	40,0 ± 30,1
47	27,8 ± 22,6	30,7 ± 21,3	41,8 ± 30,6
48	27,7 ± 24,5	32,8 ± 21,6	41,7 ± 36,1
49	27,5 ± 22,2	32,3 ± 21,6	42,5 ± 29,2

Messzeitpunkt	Infarktgebiet	Inferior	Lateral
50	26,6 ± 23,0	30,2 ± 19,3	42,7 ± 34,8
51	26,7 ± 21,7	30,7 ± 19,3	41,4 ± 33,2
52	28,1 ± 23,8	32,9 ± 23,2	41,2 ± 33,3
53	27,0 ± 21,9	30,7 ± 19,1	42,9 ± 34,0
54	27,1 ± 22,2	29,7 ± 19,2	40,0 ± 29,1
55	27,8 ± 23,1	28,7 ± 18,4	44,0 ± 36,9
56	27,8 ± 23,8	30,2 ± 20,4	39,6 ± 32,2
57	27,1 ± 22,7	29,4 ± 18,6	41,3 ± 32,6
58	27,9 ± 24,2	28,3 ± 19,7	40,4 ± 33,8
59	27,5 ± 24,1	30,7 ± 20,0	42,0 ± 37,6
60	28,6 ± 25,2	27,6 ± 18,0	43,4 ± 38,9

Im Folgenden wurde der Einfluss des Gebietes nach Lasertherapie untersucht. Das Design der Varianzanalyse für Messwiederholungen berücksichtigt hierfür zwei „*Within-Subject-Faktoren*“. Zum einen wurde das Gebiet, also Infarktgebiet, inferior und lateral berücksichtigt, zum anderen die 60 Messungen im zeitlichen Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die Gebiete gleich (Gebietseffekt).

⇒ **wird nicht verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf konstant (Verlaufseffekt).

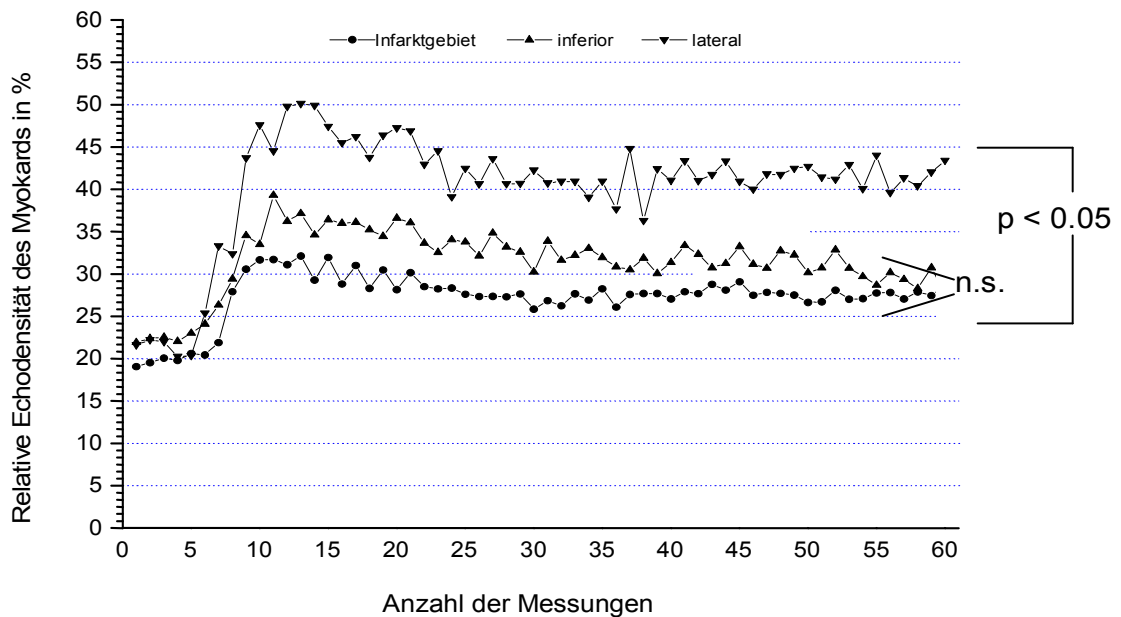
⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie im Infarktgebiet, Inferior und Lateral bestehen keine Wechselwirkungen.

⇒ **wird nicht verworfen**

Abbildung 4: Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Gebiete nach Lasertherapie



Die *Abbildung 4* zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt nach den untersuchten Arealen (Infarktgebiet, Inferior, Lateral). Mittelwerte und Standardabweichungen sind in *Tabelle 5* aufgeführt.

Auffällig ist, dass das mittlere Niveau der Messwerte lateral stets höher ist als im Infarktgebiet. Die Werte im Inferiorgebiet bewegen sich weniger deutlich über denen des Infarktgebietes, bleiben aber stets auf einem niedrigeren Level als lateral.

Dennoch liefert die Hypothese 1, wenn auch nur knapp, keinen signifikanten Unterschied im zeitlichen Durchschnitt ($p = 0,069$). Das heißt: Zwischen den Gebieten gibt es keinen signifikanten Gebietseffekt im zeitlichen Durchschnitt. Hierfür liefert das höhere Niveau der Messungen im Infarktgebiet (vor Okklusion zwischen 20 und 25, nach Lasertherapie zwischen 25 und 30) eine Begründung.

Abbildung 4 zeigt weiterhin, dass für alle drei Messgebiete der Verlauf der Werte nicht konstant ist. Zu Beginn der Messreihe ist stets ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypothese 2, die besagt, dass die Messungen der Kontrastechokardiographie im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird signifikant ver-

worfen ($p < 0,01$). Weiterhin fällt auf, dass die Beziehung zwischen den Messwerten und den 60 Messzeitpunkten zu den drei untersuchten Gebieten ähnlich ist. Da der Test auf Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie und den drei untersuchten Gebieten mit einem $p = 0,184$, wenn auch nur knapp, nicht verworfen werden kann, wird diese Beobachtung wiederum von Hypothese 3 bestätigt.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass der zeitliche Verlauf der Messwerte nach Lasertherapie nicht konstant ist. Hypothese 1 wurde mit $p = 0,065$ nur knapp nicht verworfen, so dass - gerade im Hinblick auf das mittlere Niveau im lateralen Untersuchungsgebiet - eine Schlussfolgerung, die besagt, dass das mittlere Niveau der Messungen in allen drei Untersuchungsarealen gleich sei, nicht gezogen werden kann.

1.7 Einfluss der Lasertherapie auf das Inferiorgebiet

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrastechokardiographie im Inferiorgebiet

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
1	23,7 ± 17,8	20,1 ± 12,8	21,9 ± 14,0
2	20,2 ± 13,4	22,9 ± 16,6	22,4 ± 17,6
3	28,3 ± 39,8	21,2 ± 12,2	22,6 ± 15,3
4	23,2 ± 17,1	22,2 ± 13,5	22,0 ± 16,6
5	24,7 ± 17,7	23,5 ± 17,4	23,0 ± 15,2
6	26,0 ± 17,7	27,0 ± 22,9	24,1 ± 18,1
7	31,9 ± 25,2	29,1 ± 24,2	26,3 ± 19,3
8	35,8 ± 25,2	33,8 ± 29,5	29,4 ± 22,5
9	39,2 ± 28,2	33,5 ± 28,3	34,5 ± 25,5
10	41,5 ± 34,5	36,9 ± 31,8	33,5 ± 26,1
11	43,6 ± 36,3	36,2 ± 30,6	39,3 ± 30,6
12	43,3 ± 28,9	37,8 ± 31,9	36,2 ± 25,5
13	43,8 ± 31,9	39,2 ± 32,7	37,2 ± 26,6
14	47,3 ± 32,6	39,4 ± 31,2	34,6 ± 25,6
15	45,0 ± 29,7	39,3 ± 31,5	36,4 ± 26,1
16	42,2 ± 29,3	38,1 ± 28,2	36,0 ± 25,4
17	43,6 ± 29,9	38,5 ± 29,2	36,1 ± 24,1
18	40,8 ± 26,6	38,0 ± 30,1	35,2 ± 25,6
19	40,2 ± 24,9	38,5 ± 31,2	34,4 ± 25,3
20	42,0 ± 32,4	38,2 ± 32,0	36,6 ± 26,5
21	41,8 ± 26,2	39,0 ± 31,9	36,1 ± 21,3
22	42,3 ± 31,2	38,5 ± 31,4	33,7 ± 24,7
23	43,0 ± 29,1	38,3 ± 32,4	32,5 ± 21,5
24	39,8 ± 30,5	37,2 ± 30,0	34,0 ± 23,1
25	38,3 ± 24,8	36,1 ± 31,0	33,8 ± 22,4
26	40,7 ± 25,9	36,3 ± 29,0	32,1 ± 21,0
27	35,9 ± 24,7	35,0 ± 28,4	34,8 ± 24,6
28	37,5 ± 25,3	37,3 ± 29,6	33,2 ± 21,2
29	39,9 ± 26,6	34,4 ± 27,9	32,6 ± 24,2
30	39,4 ± 26,6	36,3 ± 28,9	30,2 ± 19,4
31	34,7 ± 24,7	33,8 ± 28,2	33,9 ± 23,6
32	39,6 ± 25,7	37,3 ± 29,3	31,6 ± 20,6
33	38,6 ± 24,4	34,9 ± 28,1	32,2 ± 22,0
34	37,7 ± 26,4	37,0 ± 30,5	33,0 ± 19,8
35	36,6 ± 24,1	35,2 ± 27,3	31,9 ± 21,1
36	39,3 ± 25,0	35,6 ± 29,0	30,9 ± 21,6
37	36,3 ± 23,2	35,4 ± 26,2	30,5 ± 21,2
38	38,6 ± 27,2	34,9 ± 27,8	31,9 ± 21,9
39	38,6 ± 23,4	34,6 ± 25,6	30,1 ± 20,7
40	38,2 ± 27,0	35,9 ± 29,6	31,4 ± 22,5
41	37,0 ± 23,7	34,1 ± 27,0	33,4 ± 22,3
42	39,2 ± 29,0	35,6 ± 28,8	32,3 ± 23,2
43	35,5 ± 19,9	34,2 ± 27,0	30,7 ± 23,9
44	39,3 ± 25,3	35,3 ± 27,0	31,3 ± 22,9
45	37,2 ± 23,9	34,5 ± 26,8	33,2 ± 23,4
46	39,1 ± 25,8	35,9 ± 26,5	31,2 ± 19,8
47	37,2 ± 22,2	35,5 ± 26,1	30,7 ± 21,3
48	38,7 ± 23,8	35,4 ± 26,7	32,8 ± 21,6
49	36,5 ± 23,6	34,5 ± 28,0	32,3 ± 21,6
50	38,9 ± 24,7	36,3 ± 26,9	30,2 ± 19,3
51	38,5 ± 22,7	34,1 ± 26,5	30,7 ± 19,3

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
52	37,0 ± 22,3	34,4 ± 25,2	32,9 ± 23,2
53	33,8 ± 21,9	34,9 ± 26,6	30,7 ± 19,1
54	38,7 ± 24,2	33,6 ± 24,3	29,7 ± 19,2
55	34,8 ± 21,6	33,1 ± 24,4	28,7 ± 18,4
56	35,8 ± 23,9	33,1 ± 24,7	30,2 ± 20,4
57	34,1 ± 19,8	33,7 ± 26,6	29,4 ± 18,6
58	38 ± 24,6	33,4 ± 24,4	28,3 ± 19,7
59	33,1 ± 21,3	33,6 ± 23,7	30,7 ± 20,0
60	35,2 ± 24,5	32,9 ± 24,1	27,6 ± 18,0

Nachfolgend wurde der Einfluss der Lasertherapie im Inferiorgebiet untersucht. Das Design der Varianzanalyse für Messwiederholungen hält in diesem Zusammenhang zwei „*Within-Subject*-Faktoren“ vor. Zum einen wurde der Zeitpunkt der Messungen, also vor- und nach Okklusion, sowie nach Lasertherapie berücksichtigt, zum anderen die 60 Messungen im zeitlichen Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die Zeitpunkte/Ereignisse vor Okklusion, nach Okklusion und nach Lasertherapie im Inferiorgebiet gleich (Ereignis-, oder Okklusions-Laser-Effekt).

⇒ **wird nicht verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf gleich (Verlaufseffekt).

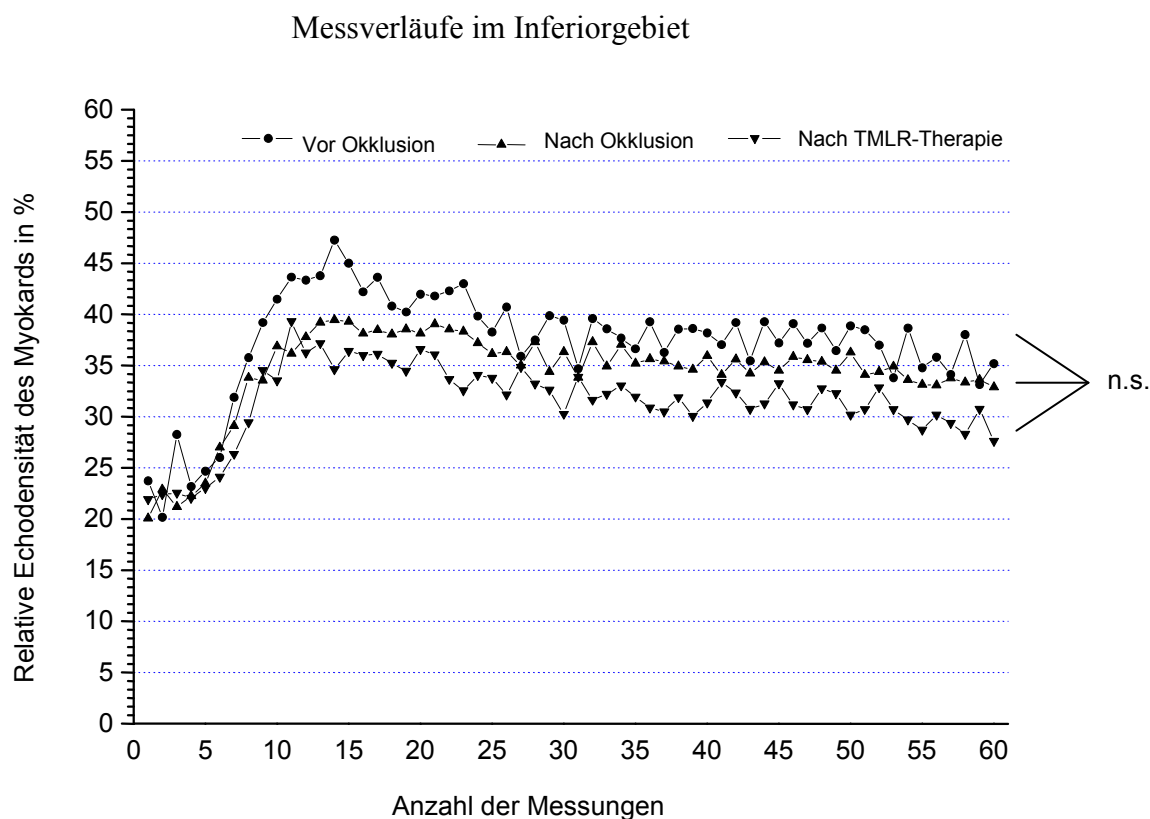
⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen vor Okklusion, nach Okklusion und nach Lasertherapie bestehen keine Wechselwirkungen.

⇒ **wird nicht verworfen**

Abbildung 5: Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Zeitpunkte vor Okklusion, nach Okklusion sowie nach Lasertherapie im Inferiorgebiet



Die *Abbildung 5* zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt von Zeitpunkt/Ereignissen (vor Okklusion, nach Okklusion und nach Lasertherapie). Die dazu gehörenden Mittelwerte und Standardabweichungen sind in *Tabelle 6* aufgeführt.

Es fällt auf, dass sich das mittlere Niveau der Messwerte für die drei Ereignisse nur unwesentlich verändert. Diese Beobachtung wird dadurch gestützt, dass sich kein Widerspruch zu Hypothese 1 ergibt ($p = 0,848$). Das bedeutet, dass es keinen signifikanten Ereigniseffekt gibt.

Abbildung 5 zeigt weiterhin, dass für jeden der drei Zeitpunkte/Ereignisse der Verlauf der mittleren Messwerte nicht konstant ist. Zu Beginn der Messreihe ist stets ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypothese 2, die besagt, dass die Messungen im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird ebenfalls signifikant verworfen ($p < 0,05$). Des Weiteren ist auffällig, dass die Beziehung der Messwerte zu den 60 Messzeitpunkten und zu den drei Zeitpunkten/Ereignissen ähnlich ist, was man anhand der annähernd parallel verlaufenden Kurven erkennen kann. Diese Beobachtung wird

von Hypothese 3 bestätigt, da der Test auf Wechselwirkungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie und den drei Zeitpunkten/Ereignissen nicht zu einer Verwerfung der Hypothese führt ($p = 0,388$).

Abschließend kann man zusammenfassen:

Der zeitliche Verlauf der Messwerte ist nicht konstant und die Lasertherapie hat im Vergleich zu vor der Okklusion und nach der Okklusion keinen Einfluss auf das Inferiorgebiet.

1.8 Einfluss der Lasertherapie im Lateralgebiet

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kontrastechokardiographie im Lateralgebiet

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
1	25,8 ± 21,4	20,7 ± 14,6	21,6 ± 14,7
2	24 ± 19,9	21,2 ± 16,0	22,2 ± 20,1
3	26,3 ± 23,5	20,5 ± 13,7	22,0 ± 17,5
4	27,8 ± 24,0	21,8 ± 13,9	20,3 ± 13,1
5	26,7 ± 26,7	21,9 ± 16,1	20,3 ± 13,6
6	27,0 ± 23,4	31,7 ± 27,7	25,4 ± 19,2
7	34,1 ± 30,3	32,2 ± 24,8	33,3 ± 24,4
8	39,6 ± 41,2	39,2 ± 34,0	32,4 ± 20,1
9	41,2 ± 36,8	41,3 ± 34,4	43,7 ± 32,0
10	46,8 ± 45,9	45,4 ± 43,0	47,6 ± 33,8
11	42,9 ± 37,1	42,6 ± 34,3	44,5 ± 33,6
12	42,7 ± 37,8	47,7 ± 40,4	49,8 ± 42,3
13	44,5 ± 38,5	48,3 ± 38,1	50,1 ± 37,3
14	44,9 ± 37,5	51,3 ± 41,2	49,9 ± 40,4
15	47 ± 36,6	50,8 ± 38,1	47,4 ± 38,9
16	44,4 ± 37,8	48,0 ± 36,9	45,5 ± 34,2
17	47,6 ± 40,1	47,4 ± 34,4	46,2 ± 33,7
18	44,1 ± 35,5	47,7 ± 35,6	43,8 ± 34,1
19	43,3 ± 34,6	47,8 ± 34,3	46,4 ± 35,0
20	43,9 ± 34,6	44,5 ± 30,8	47,2 ± 35,8
21	43,2 ± 36,4	47,9 ± 36,1	46,9 ± 38,8
22	42,8 ± 34,0	43,8 ± 29,9	43,0 ± 31,5
23	42,9 ± 35,5	49,6 ± 36,1	44,5 ± 34,3
24	43,7 ± 36,2	41,1 ± 26,4	39,1 ± 24,5
25	40,7 ± 33,3	45,9 ± 31,1	42,5 ± 30,7
26	43,3 ± 33,0	42,5 ± 29,4	40,6 ± 28,6
27	39,2 ± 30,0	47,2 ± 33,4	43,6 ± 29,1
28	44,3 ± 35,6	43,6 ± 30,5	40,6 ± 30,9
29	42,0 ± 31,7	45,4 ± 32,6	40,7 ± 28,9
30	42,9 ± 35,9	42,9 ± 31,8	42,3 ± 32,6
31	42,3 ± 34,8	45,1 ± 32,3	40,7 ± 27,6
32	43,0 ± 30,7	45,1 ± 31,5	40,9 ± 32,1
33	41,9 ± 34,5	43,5 ± 31,0	40,9 ± 27,6
34	42,0 ± 30,6	42,9 ± 30,6	39,0 ± 28,7
35	42,8 ± 33,2	43,2 ± 29,8	40,9 ± 31,7
36	39,6 ± 27,8	43,1 ± 31,2	37,7 ± 27,2
37	42,1 ± 33,4	43,8 ± 33,8	44,8 ± 35,9
38	41,3 ± 31,8	42,3 ± 30,6	36,3 ± 25,3
39	42,8 ± 32,3	42,7 ± 31,4	42,4 ± 34,0
40	39,1 ± 30,9	44,2 ± 32,7	41,0 ± 30,5
41	40,0 ± 30,6	43,0 ± 34,7	43,4 ± 37,4
42	40,6 ± 31,3	39,2 ± 29,3	41,0 ± 32,2
43	38,1 ± 26,8	42,5 ± 32,9	41,7 ± 30,3
44	40,2 ± 32,0	43,4 ± 35,8	43,3 ± 36,9
45	38,7 ± 28,8	41,8 ± 31,4	40,9 ± 30,2
46	40,8 ± 31,4	42,5 ± 32,8	40,0 ± 30,1
47	41,0 ± 32,3	40,6 ± 32,3	41,8 ± 30,6
48	39,9 ± 29,9	43,2 ± 39,3	41,7 ± 36,1
49	40,4 ± 33,5	39,3 ± 30,8	42,5 ± 29,2
50	39,8 ± 27,9	41,8 ± 34,3	42,7 ± 34,8
51	40,9 ± 32,1	38,2 ± 32,2	41,4 ± 33,2

Messzeitpunkt	Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach Lasertherapie
52	38,7 ± 27,1	44,6 ± 36,3	41,2 ± 33,3
53	38,7 ± 29,6	40,0 ± 32,9	42,9 ± 34,0
54	40,3 ± 30,7	40,8 ± 32,5	40,0 ± 29,1
55	38,6 ± 28,8	41,3 ± 37,1	44,0 ± 36,9
56	41,4 ± 34,6	41,3 ± 32,6	39,6 ± 32,2
57	36,8 ± 28,0	41,2 ± 34,0	41,3 ± 32,6
58	40,3 ± 33,1	40,6 ± 33,7	40,4 ± 33,8
59	36,3 ± 26,4	42,9 ± 38,8	42,0 ± 37,6
60	40,4 ± 30,3	42,8 ± 36,5	43,4 ± 38,9

Abschließend wurde der Einfluss der Lasertherapie auf das Lateralgebiet untersucht. Das Design der Varianzanalyse für Messwiederholungen hält hierfür zwei „*Within-Subject-Faktoren*“ vor. Zum einen wurde der Zeitpunkt der Messungen, also vor und nach Okklusion und nach Lasertherapie berücksichtigt, zum anderen die 60 Messungen im zeitlichen Verlauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

Im Einzelnen wurden folgende Hypothesen überprüft:

- **Hypothese 1 :**

Das mittlere Niveau der Messungen der Kontrastechokardiographie ist für die Zeitpunkte/Ereignisse vor Okklusion, nach Okklusion und nach Lasertherapie gleich (Ereignis-, oder Okklusions-Laser-Effekt).

⇒ **wird nicht verworfen**

- **Hypothese 2 :**

Die Messungen der Kontrastechokardiographie sind im zeitlichen Verlauf konstant (Verlaufseffekt).

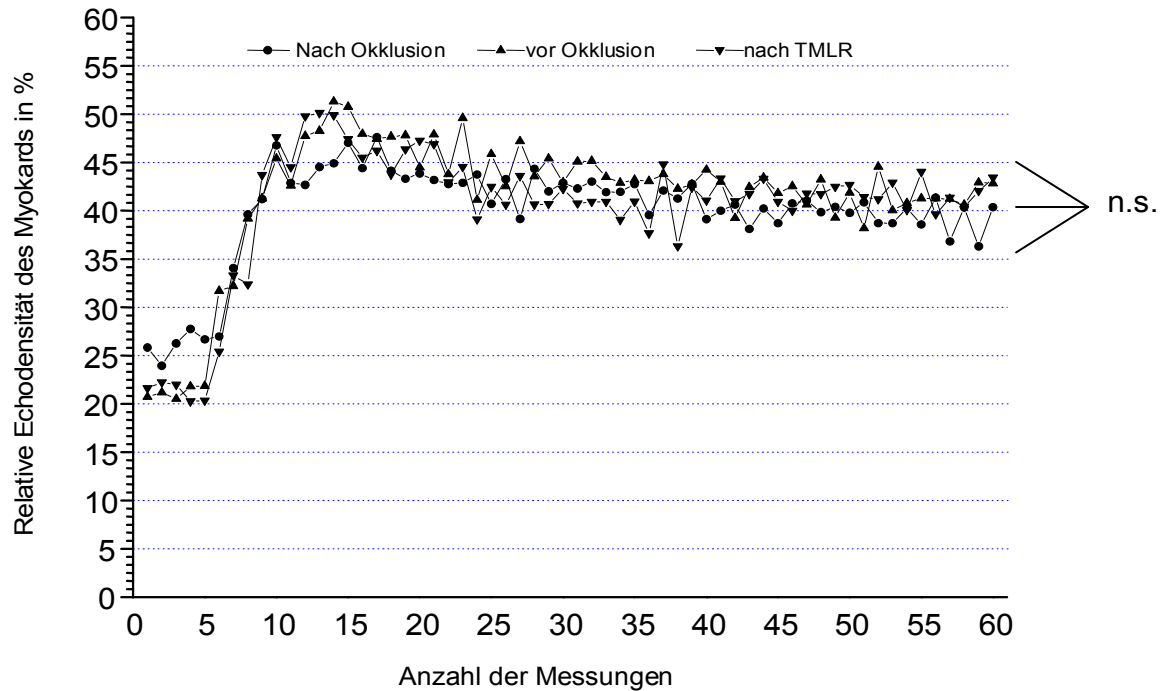
⇒ **wird verworfen**

- **Hypothese 3 :**

Zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen vor und nach Okklusion und nach Lasertherapie bestehen keine Wechselwirkungen.

⇒ **wird nicht verworfen**

Abbildung 6: Verlauf der Kontrastechokardiographiemessungen für die Zeitpunkte vor und nach Okklusion und nach Lasertherapie im Lateralgebiet



Die *Abbildung 6* zeigt die Mittelwerte der Kontrastechokardiographiemessungen getrennt von Zeitpunkt/Ereignissen (vor und nach Okklusion und nach Lasertherapie). Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in *Tabelle 7* aufgeführt.

Hier fällt auf, dass sich das mittlere Niveau der Messwerte für die drei Ereignisse nicht verändert. Diese Beobachtung wird dadurch gestützt, dass sich kein Widerspruch zu Hypothese 1 ergibt ($p = 0,179$). Das wiederum heißt, dass es keinen signifikanten Ereigniseffekt gibt.

Die *Abbildung 6* zeigt weiterhin, dass für jeden der drei Zeitpunkte/Ereignisse der Verlauf der mittleren Messwerte nicht konstant ist. Zu Beginn einer Messreihe ist stets ein steiler Anstieg zu verzeichnen, der sich auf hohem Niveau einpendelt. Die damit verbundene Hypothese 2, die besagt, dass die Kontrastechokardiographiemessungen im zeitlichen Verlauf konstant sind, wird signifikant verworfen ($p < 0,01$). Weiterhin fällt auf, dass die Beziehung der Messwerte zu den 60 Messzeitpunkten und zu den drei Zeitpunkten/Ereignissen auffallend ähnlich ist, was auch durch die annähernd parallel verlaufenden Kurven ausgedrückt wird. Diese Beobachtung wird wiederum von Hypothese 3 bestätigt, da der Test auf Wechselwir-

kungen zwischen dem zeitlichen Verlauf der Messungen der Kontrastechokardiographie und den drei Zeitpunkten/Ereignissen nicht zu einer Verwerfung der Hypothese führt ($p = 0,359$).

Abschließend ist zusammenzufassen :

Der zeitliche Verlauf der Messwerte ist nicht konstant. Außerdem lässt sich feststellen, dass die Lasertherapie weder vor - noch nach der Okklusion einen Einfluss im Lateralgebiet hat.

2. Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen

2.1 Einleitung

In der vorliegenden Studie wurden bei 34 Schweinen Untersuchungen zur Myokardperfusion vor und nach Okklusion des Ramus diagonalis sowie nach anschließender transmyokardialer Laserbehandlung (TMLR) durchgeführt. Die Messungen anhand des Laserdopplers wurden im Infarktgebiet und im gesunden Gewebe durchgeführt. Das heißt, an jedem Schwein wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten/Ereignissen (vor und nach Okklusion, nach TMLR) in zwei unterschiedlichen Gebieten (Infarktgebiet, gesundes Gewebe) jeweils eine Laserdopplermessung durchgeführt.

2.2 Statistische Methoden

In einem ersten Schritt wurden die Daten mit Hilfe der explorativen Datenanalyse untersucht. Im Rahmen der explorativen Datenanalyse wurde ein Datencleaning, das insbesondere Ausreißer in Messreihen untersucht, durchgeführt. Das Kollektiv von 34 Schweinen wurde daraufhin in drei Gruppen klassifiziert:

- a) Die erste Gruppe beinhaltet die Schweine, die bei der Baseline einen Wert < 3000 aufweisen. Die Gruppe dieser Schweine liefert auch für die folgenden Messungen keine sinnvollen Ergebnisse, so dass von Fehlern bei der experimentellen Durchführung ausgegangen werden kann. Diese Messreihen werden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Anzahl der ausgeschlossenen Tiere beträgt $n = 9$, davon sind $n = 8$ Schweine, die gelasert wurden. Damit reduzieren sich die Stichprobenumfänge bei den gelaserten Schweinen auf $n = 14$, bei der Kontrollgruppe auf $n = 11$.

Die verbleibenden 14 Schweine mit Lasertherapie, gliedern sich weiter in zwei Untergruppen:

- b) Tiere, bei denen nach Lasertherapie ein Anstieg der Mikrozirkulation beobachtet wurde ($n = 5$), im Folgenden „Lasergruppe 1“ genannt.

- c) Tiere, bei denen nach Lasertherapie die Mikrozirkulation weiter fällt ($n = 9$), im Folgenden als „Lasergruppe 2“ bezeichnet.

Sämtliche Messdaten des Laserdopplers sind in Abhängigkeit vom Zeitpunkt und vom Gebiet der Messung tabellarisch in deskriptiver Form dargestellt. Als Lagemaße werden dabei der Mittelwert und der Median angegeben. Der Median bezeichnet den Wert des Datensatzes, unter dem 50% aller Fälle liegen (50% Quartil). Als Maße für die Streuung sind die Standardabweichung sowie das 25%- und 75% Quartil angegeben. Die Definition dieser Quartile ist analog der des Medians.

Da die Voraussetzungen der Normalverteilung nicht erfüllt waren, wurden stets nichtparametrische Testverfahren angewandt. Der Anpassungstest auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test mit Lilliefors-Korrektur durchgeführt.

Für den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den jeweiligen Lasergruppen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwandt.

Um zu prüfen, ob sich im zeitlichen Verlauf Veränderungen innerhalb einer Untersuchungsgruppe ergeben, wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei einem Wert von $p < 0,05$. Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS Version 10.

Literatur

L. Sachs (1997): Angewandte Statistik, Springer-Verlag.

2.3 Einfluss der Lasertherapie im Infarktgebiet: Lasergruppe 1

2.3.1. Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 1			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	4678,3 ± 1452,6	4967,4 [3404 ; 6046]	11	4393,3 ± 1378,8	3881,9 [3188 ; 5855]	5	p=0,827
40 Minuten nach Okklusion	3376,4 ± 779,0*	3253,9 [2742 ; 3687]*	11	3149,0 ± 1471,3*	2857,9 [1761 ; 4683]*	5	p=0,661
1 Stunde nach Laser	3208,5 ± 733,1	3152,7 [2623 ; 3891]	11	3205,7 ± 1301,7	2797,8 [2141 ; 4475]	5	p=0,995
> 1 Stunde nach Laser	3299,8 ± 927,9	3166,5 [2729 ; 3899]	10	3720,2 ± 1812,3	2707,6 [2341 ; 5605]	5	p=0,953

2.3.2. Prozentuale Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 1			P
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	100%	100%	11	100%	100%	5	
40 Minuten nach Okklusion	75,6% ± 15,2%*	77% [60% ; 89%]*	11	70,4% ± 20,0%*	76% [50% ; 88%]*	5	p=0,661
1 Stunde nach Laser	71,3% ± 13,8%	70% [60% ; 87%]	11	73,2% ± 20,2%	83% [53% ; 89%]	5	p=0,827
> 1 Stunde nach Laser	75,4% ± 19,9%	76,5% [62% ; 92%]	10	82,4% ± 20,7%	79% [68% ; 99%]	5	p=0,371

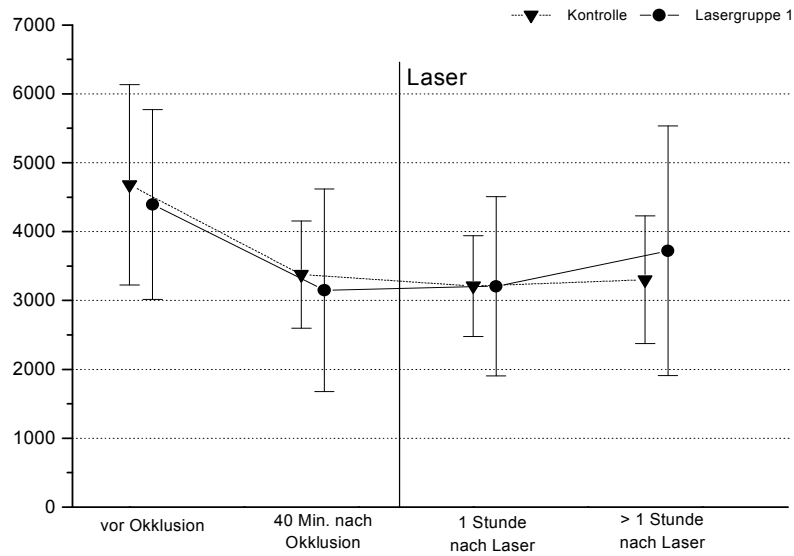
Hinweis: Das „p“ bezeichnet das Signifikanzniveau des Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zwischen den Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt. Ein „*“ bezeichnet einen signifikanten Unterschied innerhalb einer Gruppe zum vorhergehenden Zeitpunkt der Messung.

Bemerkung: Obwohl ein tendenzieller Unterschied nach Laserung für beide Gruppen deskriptiv zu beobachten ist, ergeben sich mit dem Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unter-

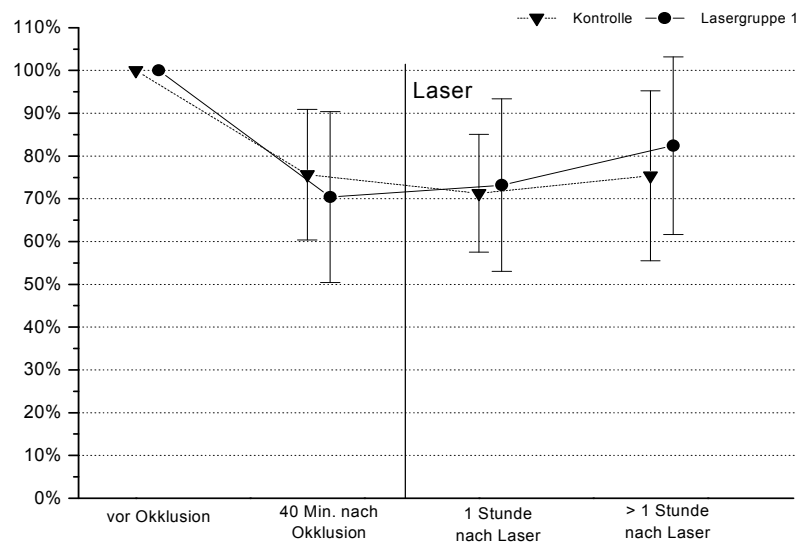
schiede zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Eine Begründung ist der mit $n = 5$ geringe Stichprobenumfang bei den gelaserten Schweinen in der Lasergruppe 1.

Innerhalb der Gruppen ergeben sich nach Durchführung des Wilcoxon-Tests lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten vor und nach Okklusion.

2.3.3 Zeitlicher Verlauf der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet (Gruppe 1)



2.3.4 Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion (Gruppe 1)



2.4. Einfluss der Lasertherapie im Infarktgebiet: Lasergruppe 2

2.4.1. Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 2			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	4678,3 ± 1452,6	4967,4 [3404 ; 6046]	11	4850,4 ± 1158	5031,4 [4115 ; 5572]	9	p=0,999
40 Minuten nach Okklusion	3376,4 ± 779,0*	3253,9 [2742 ; 3687]*	11	3983,2 ± 989,1*	4242,6 [3059 ; 4790]*	9	p=0,175
1 Stunde nach Laser	3208,5 ± 733,1	3152,7 [2623 ; 3891]	11	3222,4 ± 1100,4*	3150,1 [2159 ; 4246]*	8	p=0,904
> 1 Stunde nach Laser	3299,8 ± 927,9	3166,5 [2729 ; 3899]	10	2552,4 ± 1018,8	2166,1 [1662 ; 3636]	5	p=0,165

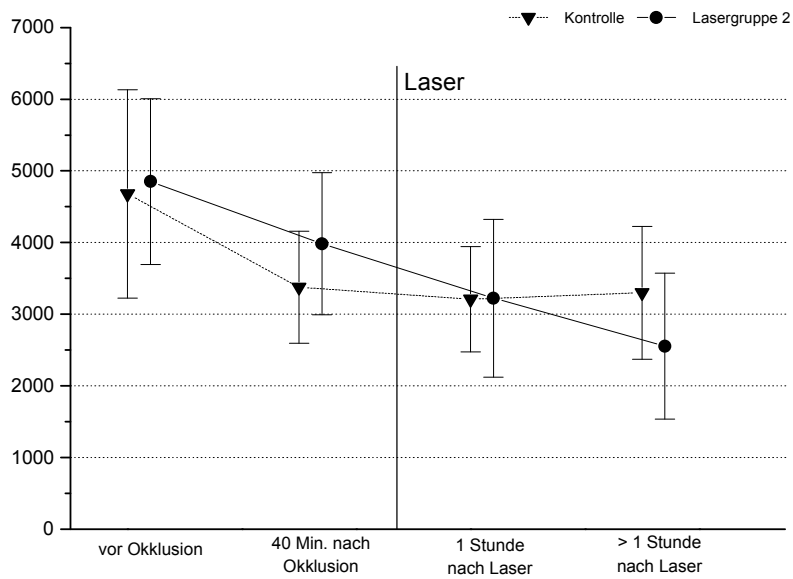
2.4.2. Prozentuale Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 2			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	100%	100%	11	100%	100%	9	
40 Minuten nach Okklusion	75,6% ± 15,2%*	77,0% [60% ; 89%]*	11	82,8% ± 10,1%*	84% [77% ; 90%]*	9	p=0,456
1 Stunde nach Laser	71,3% ± 13,8%	70,0% [60% ; 87%]	11	67,5% ± 15,8%*	68% [52% ; 83%]*	8	p=0,600
> 1 Stunde nach Laser	75,4% ± 19,9%	76,5% [62% ; 92%]	10	56,0% ± 10,7%	53% [47% ; 67%]	5	p=0,075

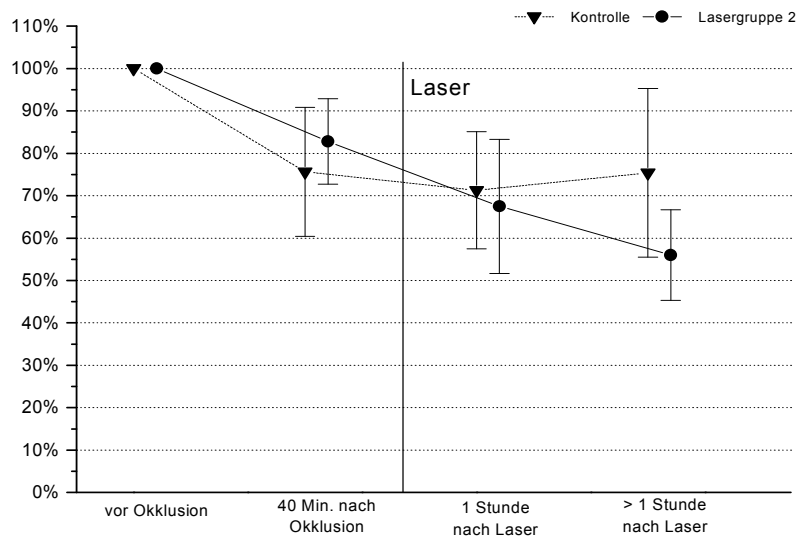
Bemerkung: Wieder ist deskriptiv ein tendenzieller Unterschied nach Laserung für beide Gruppen zu beobachten. Für die Lasergruppe 2 ist jedoch ein weiterer Abwärtstrend nach Laserung hinsichtlich der Mikrozirkulation zu beobachten. Dennoch ergeben sich mit dem Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Messzeitpunkten der Kontrollgruppe. Eine Begründung ist der mit $n = 5$ geringe Stichprobenumfang bei den gelaserten Schweinen in der Lasergruppe 2 zu den Messzeitpunkten mehr als eine Stunde nach Laserung. Das Signifikanzniveau zu diesem Zeitpunkt liegt mit $p = 0,075$ auch nur knapp an der Grenze zur Signifikanz.

Innerhalb der Kontrollgruppe ergeben sich nach Durchführung des Wilcoxon-Tests lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Zeitpunkten vor- und nach Okklusion (siehe „*“). In der Lasergruppe 2 ergibt sich zusätzlich ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten 40 Minuten nach Okklusion und einer Stunde nach Laserung.

2.4.3. Zeitlicher Verlauf der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet (Gruppe 2)



2.4.4. Zeitlicher Verlauf der prozentualen Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion (Gruppe 2)



2.5. Mikrozirkulation im gesunden Gewebe: Lasergruppe 1

2.5.1. Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 1			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	4282,1 ± 1281,1	4352,5 [3406 ; 4953]	9	4046,9 ± 1060,5	3920,6 [3103 ; 5117]	4	p=0,999
40 Minuten nach Okklusion	4091,6 ± 1021	4513 [2968 ; 4621]	11	4000,1 ± 1230,9	4503,9 [2597 ; 4899]	3	p=0,885
1 Stunde nach Laser	4793,7 ± 851,3	4639,2 [4167 ; 5257]	6	3961,1 ± 1135,1	3852,7 [2965 ; 5066]	4	p=0,171
> 1 Stunde nach Laser	3799,8 ± 802	3864,3 [3399 ; 4422]	9	3998,3 ± 644,8	4288,9 [3381 ; 4470]	5	p=0,699

2.5.2. Prozentuale Veränderungsrate der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 1 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 1			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	100%	100%	9	100%	100%	4	
40 Minuten nach Okklusion	97,9% ± 12,0%	100% [93% ; 107%]	9	97,5% ± 16,3%	97,5% [86% ; 109%]	2	p=0,909
1 Stunde nach Laser	97,4% ± 20,9%	92% [81% ; 117%]	5	94,3% ± 24,4%	89% [73% ; 121%]	3	p=0,786
> 1 Stunde nach Laser	97,5% ± 38,3%	84,5% [76% ; 109%]	8	99,0% ± 20,3%	91,5% [85% ; 121%]	4	p=0,461

Bemerkung: Im gesunden Gewebe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch innerhalb der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Messungen.

Aufgrund der gleichförmigen Ergebnisse wird auf eine grafische Darstellung verzichtet.

2.6. Mikrozirkulation im gesunden Gewebe: Lasergruppe 2

2.6.1. Deskriptive Darstellung der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 2			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	4282,1 ± 1281,1	4352,5 [3406 ; 4953]	9	3700,3 ± 1168,9	3609,6 [2627 ; 4881]	9	p=0,436
40 Minuten nach Okklusion	4091,6 ± 1021	4513 [2968 ; 4621]	11	4032,8 ± 1312,6	4316,2 [2727 ; 5220]	8	p=0,840
1 Stunde nach Laser	4793,7 ± 851,3	4639,2 [4167 ; 5257]	6	3903,5 ± 1526,2	3891 [2397 ; 5453]	8	p=0,491
> 1 Stunde nach Laser	3799,8 ± 802	3864,3 [3399 ; 4422]	9	3114,2 ± 1177,2	3604,9 [1872 ; 4111]	5	p=0,298

2.6.2. Prozentuale Veränderungsrate gegenüber dem Ausgangswert vor Okklusion der Laserdoppler-Messdaten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf. Es wird nach Kontrollgruppe und Lasergruppe 2 unterschieden.

Ischämiegebiet							
	Kontrollgruppe			Lasergruppe 2			p
	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	MW ± SD	Median [Quartilbereich]	N	
Vor Okklusion	100%	100%	9	100%	100%	9	
40 Minuten nach Okklusion	97,9% ± 12,0%	100% [93% ; 107%]	9	106,3% ± 17,8%	107% [97% ; 114%]	8	p=0,200
1 Stunde nach Laser	97,4% ± 20,9%	92% [81% ; 117%]	5	104,4% ± 17,6%	109,5% [96% ; 118%]	8	p=0,435
> 1 Stunde nach Laser	97,5% ± 38,3%	84,5% [76% ; 109%]	8	90,2% ± 20,1%	85% [75% ; 108%]	5	p=0,943

Bemerkung: Im gesunden Gewebe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch innerhalb der Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Messungen.

3. Auswertung der Sauerstoffpartialdruckmessungen

3.1. Einleitung

In der vorliegenden Studie wurden bei 34 Schweinen Untersuchungen zur Sauerstoffpartialdruckmessung vor und nach Okklusion, sowie für 22 Schweine nach anschließender Laserbehandlung (TMLR) durchgeführt. Die Messungen der Impedanz erfolgten im Infarktgebiet sowie im gesunden Gewebe. Für die Angaben zur Impedanzmessung wurde für die Beobachtungszeiträume vor und nach Okklusion und nach TMLR jeweils der Median der zu diesen Zeitpunkten vorliegenden Daten verwendet.

3.2. Statistische Methoden

Sämtliche Messdaten der Sauerstoffpartialdruck- und Impedanzmessung sind in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Messung tabellarisch in deskriptiver Form für das jeweilige Gewebe dargestellt. Um die beiden Gruppen (TMLR / Kontrolle) und Gewebearten (Infarktgebiet / gesundes Gewebe) hinsichtlich ihres Verlaufs zu analysieren, wurde eine Varianzanalyse für Messwiederholungen (vgl. [1], p 438ff) durchgeführt. Der t-Test für verbundene Stichproben (vgl. [2], p 407ff) überprüft die Hypothese gleicher Mittelwerte für Vergleiche zwischen den Ereignissen vor bzw. nach Okklusion und nach TMLR. Aufgrund der paarweisen Vergleiche wurde zur Einhaltung eines multiplen Signifikanzniveaus eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt (vgl. [2], p 597ff).

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei $p = 0,05$.

Literatur:

[1] Stevens, J. 1992. Applied multivariate statistics for the social science, Lawrence Erlbaum, New Jersey

[2] Sachs, L. 1992: Angewandte Statistik, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

3.3. Deskriptive Darstellung des Datenbestandes

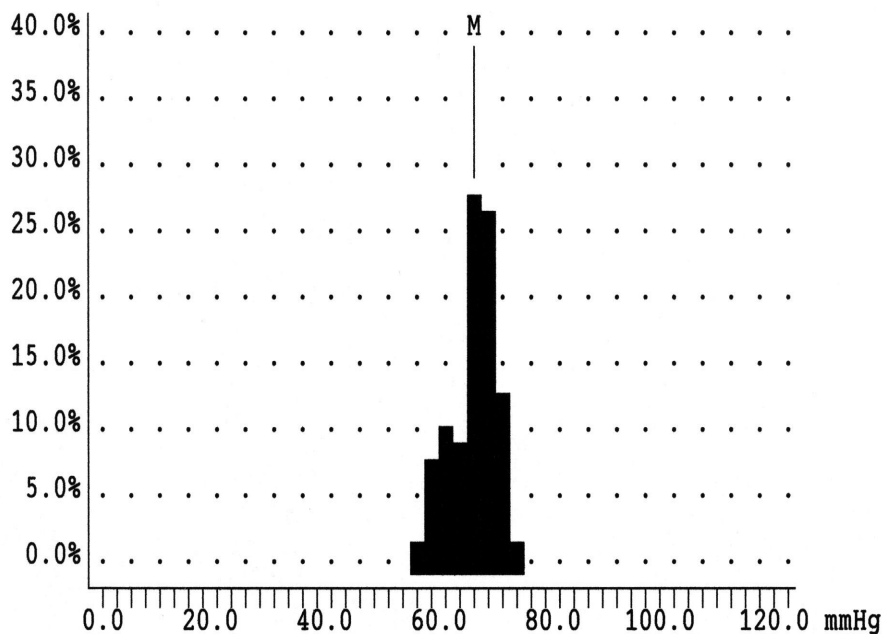
Mittelwerte und Standardabweichung der Sauerstoffpartialdruck- und Impedanzmessungen:

		Vor Okklusion	Nach Okklusion	Nach TMLR
Sauerstoffpartialdruckmessung	Gruppe TMLR (N=22)	54,2 ± 15,7	2,8 ± 1,4	27,3 ± 8,5
[mmHg]	Kontrolle (N=13)	58,5 ± 15,7	4,0 ± 3,3	-

3.4. Ergebnisse der Interventionsgruppe

3.4.1 Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion

Beispiel eines Histogramms bei normalen Sauerstoffpartialdruckwerten vor Verschluss des Koronargefäßes:



Mittelwert der gemessenen Werte = 63,7

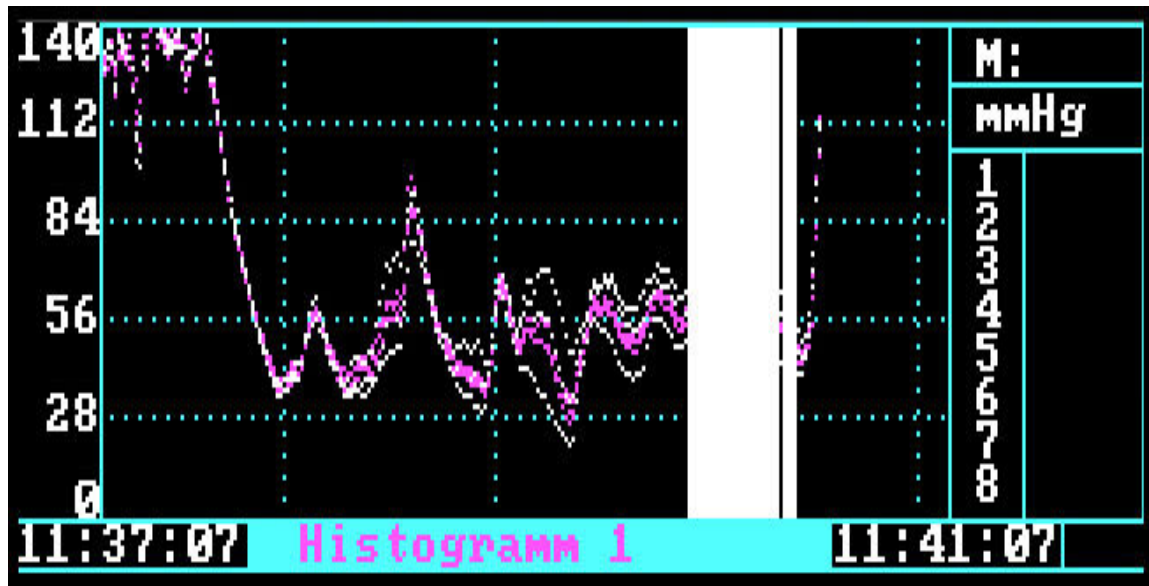
Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	52,5 – 54,9	55,0 – 57,4	57,5 – 59,9	60,0 – 62,4
----------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Anzahl der Werte	2	10	14	11
------------------	---	----	----	----

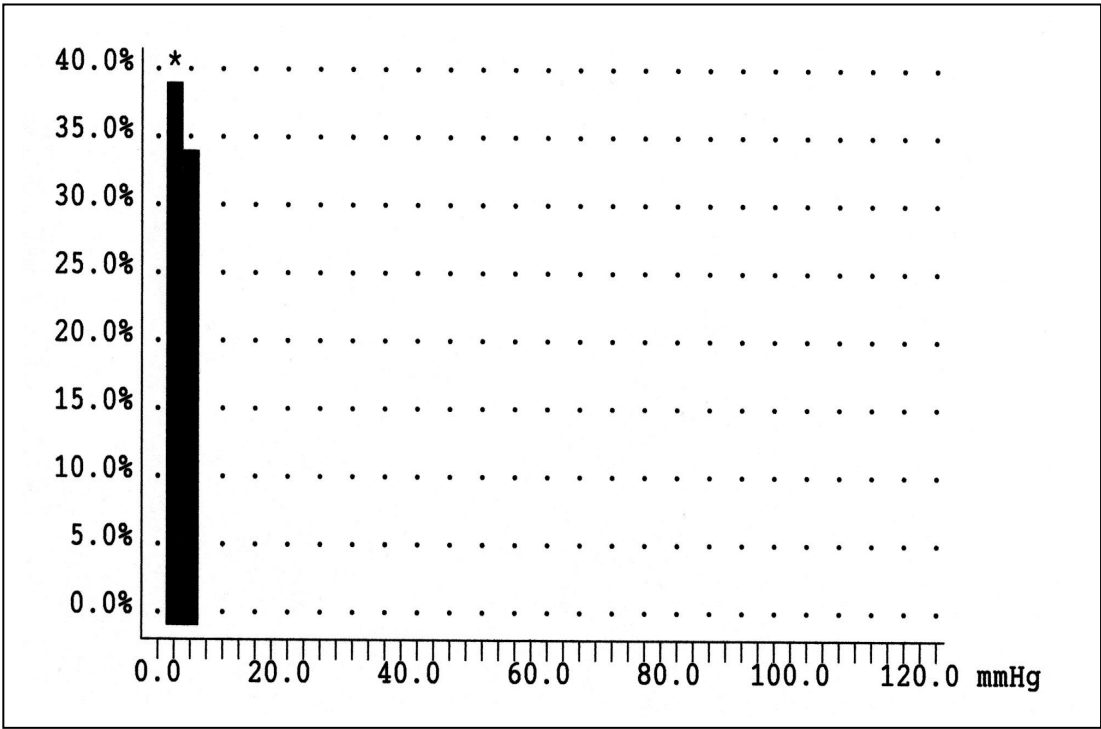
62,5 – 64,9	65,0 – 67,4	67,5 – 69,9	70,0 – 72,4
35	34	17	2

Beispiel einer Kurvenaufzeichnung bei normalen Sauerstoffpartialdruckwerten vor Verschluss des Koronargefäßes:



3.4.2. Aufzeichnungen nach Verschluss der Koronararterie

Beispiel eines Histogramms bei abfallenden pO₂-Werten, nach Okklusion des Herzkranzgefäßes:

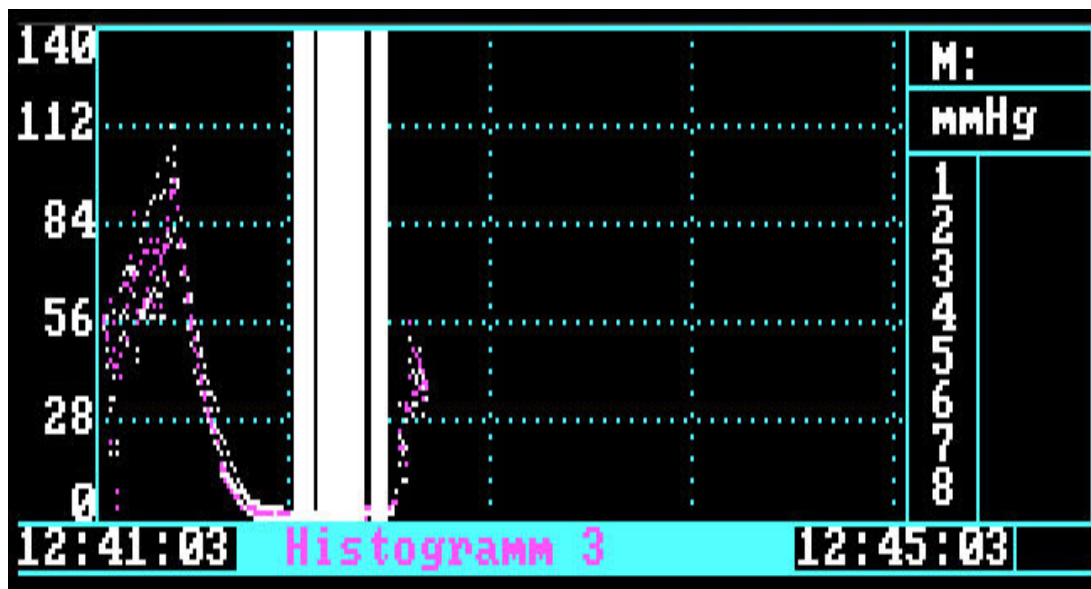


Mittelwert der gemessenen Werte = 2,1

Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

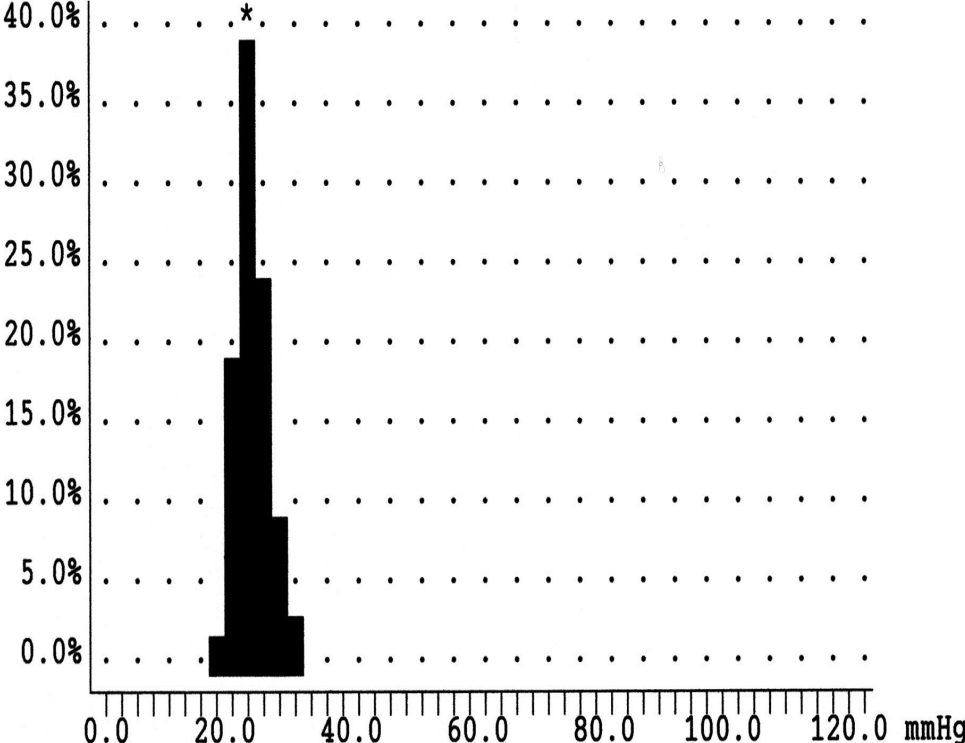
Klasse in mmHg	0,0 – 2,4	2,5 – 4,9
Anzahl der Werte	79	41

Beispiel einer Sauerstoffpartialdruckkurve nach Gefäßokklusion, die pO₂-Werte gehen gegen Null:



3.4.3. Aufzeichnungen nach transmyokardialer Laserrevaskularisation

Beispiel eines Histogramms nach TMLR, mit wieder ansteigenden pO₂-Werten:



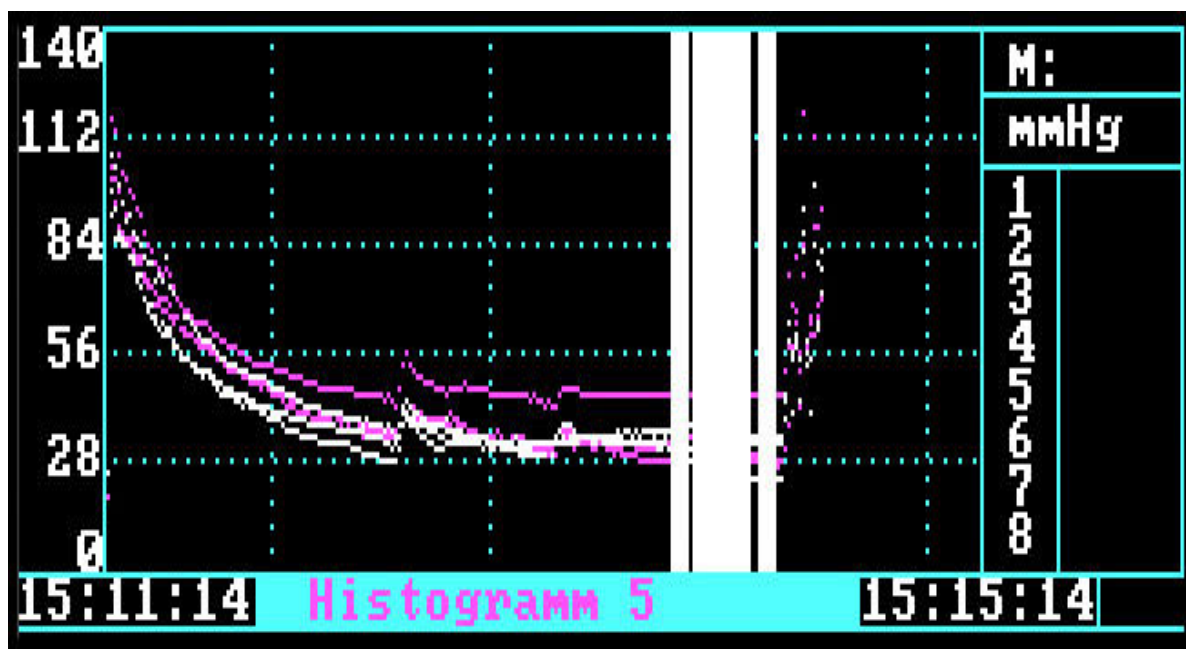
Mittelwert der gemessenen Werte = 22,0

Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	15,0 – 17,4	17,5 – 19,9	20,0 – 22,4	22,5 – 24,9
Anzahl der Werte	2	23	47	28

25,0 – 27,4	27,5 – 29,9
11	4

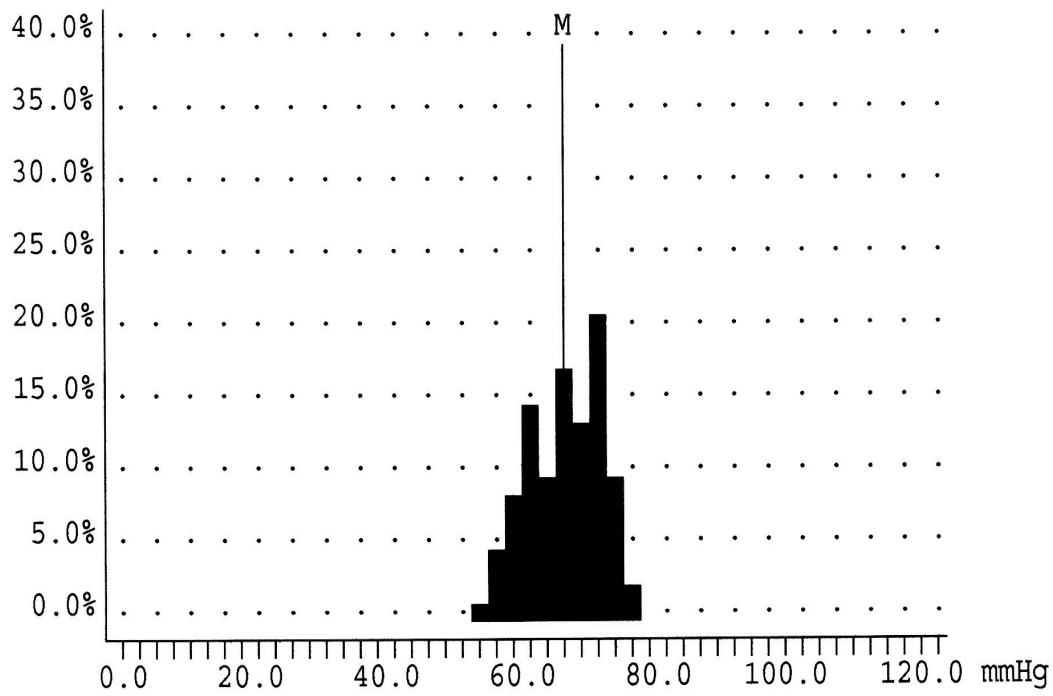
Beispiel einer Kurvenaufzeichnung mit ansteigenden Sauerstoffpartial-druckwerten nach Laserung des Myokards:



3.5. Ergebnisse der Kontrollgruppe

3.5.1. Aufzeichnungen vor Gefäßokklusion

Beispiel eines normalen Sauerstoffpartialdrucks vor Arterienverschluss anhand eines Histogrammes:



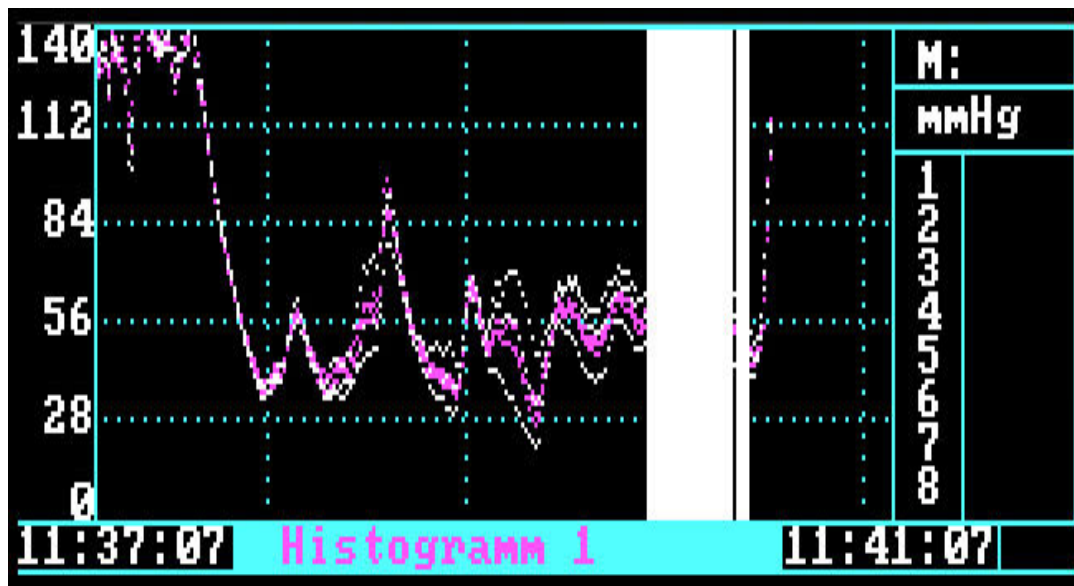
Mittelwert der gemessenen Werte = 63,8

Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

Klasse in mmHg	52,5 – 54,9	55,0 – 57,4	57,5 – 59,9	60,0 – 62,4
Anzahl der Werte	6	8	15	10

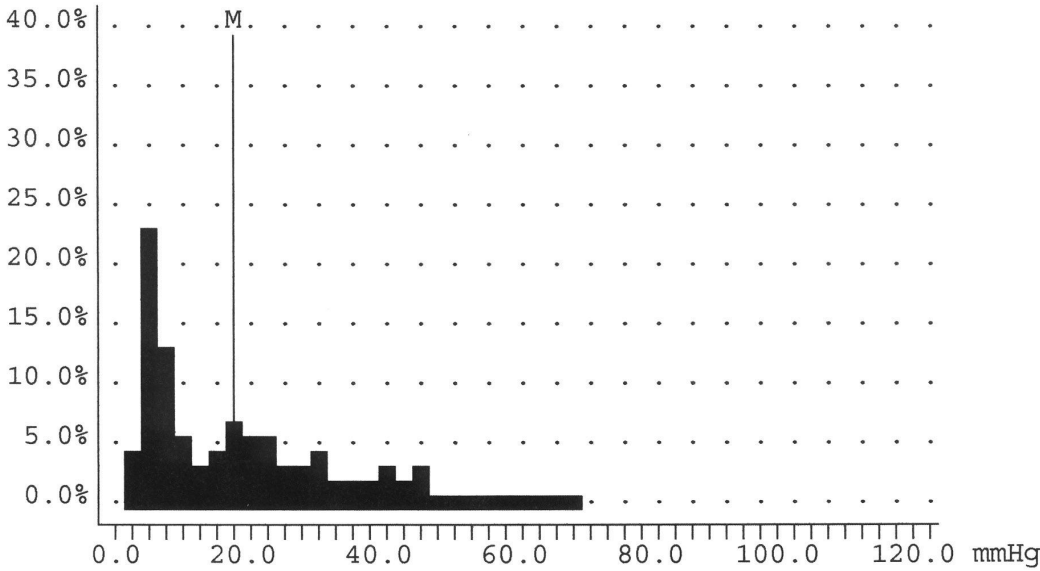
62,5 – 64,9	65,0 – 67,4	67,5 – 69,9	70,0 – 72,4
18	14	21	11

Beispiel des normalen pO_2 -Wertes vor Okklusion des Gefäßes anhand einer Kurvendarstellung:



3.5.2. Aufzeichnungen während Gefäßokklusion (gehen nicht in die statistische Auswertung ein)

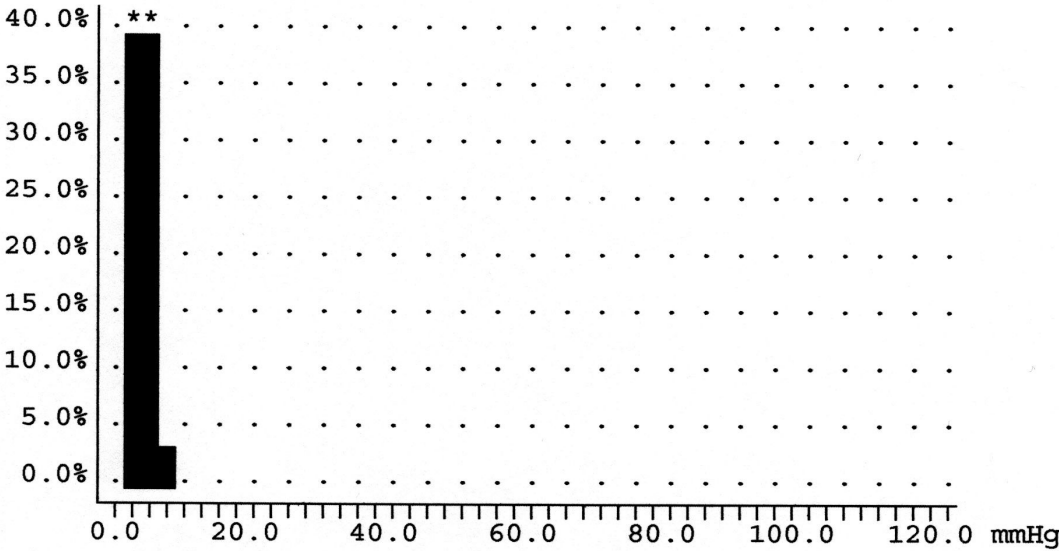
Beispiel eines während der Okklusion aufgezeichneten Histogramms:



Mittelwert der gemessenen Werte = 16,7

3.5.3. Aufzeichnungen nach Gefäßokklusion

Beispiel eines Histogramms mit gegen Null gehendem pO₂ nach Gefäßverschluss:



Mittelwert der gemessenen Werte = 2,6

Darstellung der exakten Werte in den einzelnen Klassen:

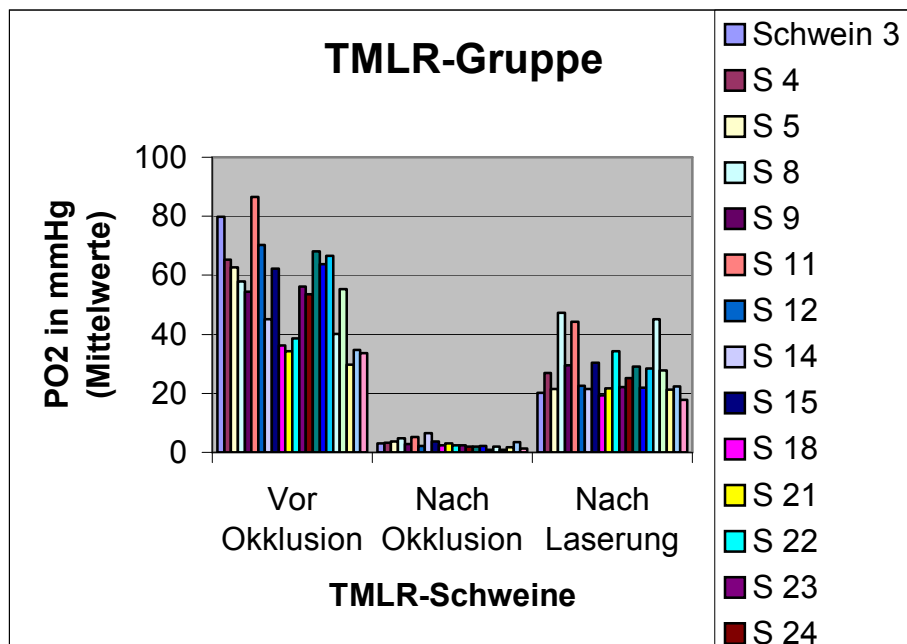
Klasse in mmHg	0,0 – 2,4	2,5 – 4,9	5,0 – 7,4
Anzahl der Werte	49	43	3

Beispiel eines Kurvenverlaufs mit sinkendem pO₂ nach Gefäßverschluss:



3.6. Zusammenfassung der Ergebnisse der Sauerstoff-Partialdruck-Messung

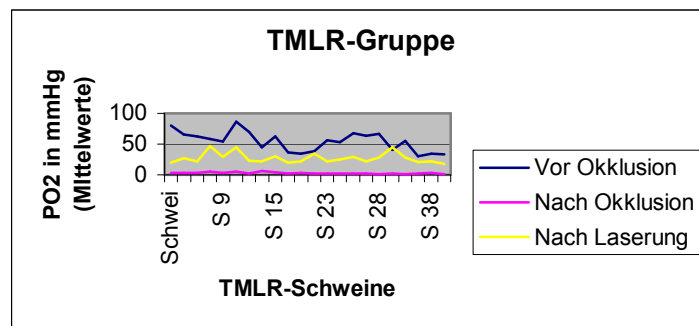
3.6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse der Interventionsgruppe in einem Diagramm (Hierzu wurden die Mittelwerte aus den einzelnen Messungen vor, nach Okklusion der Arterie und nach TMLR verwendet)



Mittelwerte der pO₂-Messungen vor, nach Gefäßverschluss und nach TMLR bei der Interventionsgruppe

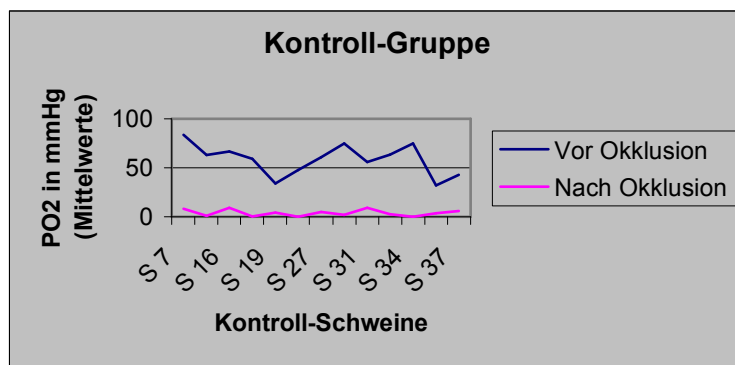
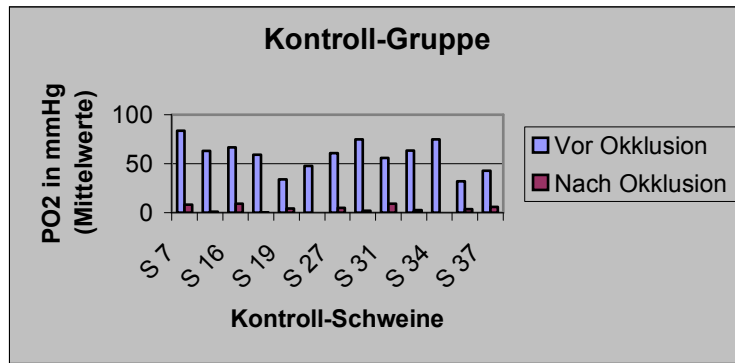
TMLR-Gruppe	Schwein 3	S 4	S 5	S 8	S 9	S 11	S 12	S 14	S 15	S 18	S 21
Vor Okklusion	79,9	65,4	62,6	58	54,5	86,6	70,2	45,1	62,2	36,3	34,3
Nach Okklusion	3,1	3,2	3,6	4,8	2,9	5,3	2,1	6,6	3,7	2,4	3
Nach Laserung	20,1	26,8	21,4	47,2	29,6	44,3	22,6	21,4	30,3	19,3	21,7

S 22	S 23	S 24	S 25	S 26	S 28	S 30	S 32	S 35	S 38	S 39
38,7	56,2	53,6	68,1	63,7	66,7	40,2	55,3	29,7	34,7	33,6
2,3	2,4	1,9	2	2,1	0,9	2	0,9	1,7	3,5	1,2
34,2	22,1	25,1	29,1	22	28,4	45,2	27,8	21,2	22,3	17,7



3.6.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Kontrollgruppe

(Entstehung des Diagramms mit Hilfe der Mittelwerte aus den Messungen vor und nach Gefäßverschluss)



Mittelwerte der pO₂-Messungen vor und nach Gefäßokklusion bei der Kontrollgruppe

Kontroll-Gruppe	S 7	S 13	S 16	S 17	S 19	S 20	S 27	S 29	S 31	S 33	S 34	S 36	S 37
Vor Okklusion	83,9	63,2	66,8	59,4	34	47,6	60,6	75	56,2	63,8	75	32,3	42,8
Nach Okklusion	8	1,3	9,1	0,4	4,1	0,1	5	2,3	9,2	2,6	0,1	3,9	5,9

3.6.3. Schlussbemerkung zu den Ergebnissen der Sauerstoffpartialdruckmessung

Für die Sauerstoffpartialdruckmessungen ergeben sich bezogen auf die jeweiligen Messungen vor und nach Okklusion keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe TMLR und der Kontrolle. Eine Varianzanalyse für Messwiederholungen ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für den Verlauf der zwei Gruppen für den Beobachtungszeitraum vor und nach Okklusion ($p = 0,575$), d.h. die Verläufe der Gruppen können für dieses Zeitfenster als parallel angesehen werden. Im zeitlichen Durchschnitt ergeben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,336$), woraus folgt, dass sich die beiden Gruppen in diesem Zeitraum gleichen.

Paarweise Vergleiche

Zwischen den jeweiligen Zeitpunkten ergab der t-Test für verbundene Stichproben stets hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,01$ nach Bonferronie). Dies gilt sowohl für die TMLR-Gruppe als auch für die Kontrolle (hier nur für die Zeitpunkte vor und nach Okklusion).

V. DISKUSSION

1. Diskussion zur Methode der TMLR

Die Vinebergoperation als Vorläufer der heutigen aortokoronaren Bypasschirurgie in Kombination mit dem Gedanken der Reptiliarisierung (dem Einbringen von Nadelstichen in das Myokard) zur Verbesserung der Mikrozirkulation (13) dienen als Basis für die transmyokardiale Laserrevaskularisierung (TMLR). Zur Behandlung einer akuten Ischämie ist diese Methode nicht geeignet. Sie dient vielmehr dem Gedanken der Palliation und der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die durch die Verbesserung der medizinischen, interventionellen aber auch chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten eine endgradige KHK erleben.

Die Betrachtung der transmyokardialen Laserrevaskularisation im akuten Modell soll versuchen, Wirkmechanismen der Methode der TMLR aufzuklären. Keinesfalls ist die Methode dafür geeignet, die Akutbehandlung in der täglichen klinischen Praxis zu untersuchen.

2. Diskussion zum Modell der akuten Myokardischämie

Wir wählten für unsere Versuche das Modell der akuten Myokardischämie, weil es gute Möglichkeiten bietet, die genauen Wirkmechanismen der transmyokardialen Laserrevaskularisierung möglichst unbeeinflusst zu untersuchen (16; 34; 50). Das Versuchsmodell der chronischen Ischämie käme zwar der klinischen Situation näher, ist aber in diesem Fall weniger geeignet, da es ausreichend Zeit für biochemische, physiologische und anatomische Anpassungsvorgänge bietet, die den Untersuchungsansatz verfälschen könnten. Das Großtiermodell am Hausschwein bietet sich aufgrund seiner Anatomie sowie ähnlicher Druckverhältnisse wie bei einem menschlichen Herz an. Des Weiteren spielt eine Kollateralenbildung (wie etwa bei einem Hund oder einem Kaninchen) bei einem Schweineherzen nur eine kleine Rolle (32).

3. Diskussion zum Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau wurde so gewählt, dass möglichst wenige Interaktionen mit der Pathophysiologie des Schweineherzens auftreten konnten. Die Vorbereitung der Versuchstiere verlief standardisiert und schonend. Die Prämedikation bzw. die Narkoseeinleitung wurde so gewählt, dass eine myokardiale Schädigung durch Stress ausgeschlossen werden konnte. Aufgrund eines lückenlosen Monitorings sowie der Vorgehensweise an sich konnte schon in der Einleitungsphase garantiert werden, dass es nicht bereits vor Versuchsbeginn zu einer myo-

kardialen Ischämie kam. Die Mikrozirkulation wurde weder durch Katecholamine noch durch Muskelrelaxantien beeinflusst, da aufgrund der schonenden Narkoseführung beide Substanzgruppen zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung erforderlich waren. Die Narkoseführung mit Lachgas und Opiaten (46) ist bei solch differenzierten Fragestellungen als effektiv und neutral anerkannt. Eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch die Narkoseführung war damit ausgeschlossen.

4. Diskussion zur Methodik und den Ergebnissen der Kontrastmittelechokardiographie

Die kontrastmittelgestützte Echokardiographie ist in der Lage, die myokardiale Perfusion untersucherunabhängig zu beurteilen. Es kommt im Verlauf der Untersuchung zu einer Anreicherung von lungengängigem Kontrastmittel entsprechend der regionalen Perfusion. Nach der Einwaschphase und dem folgenden *steady-state* kommt es zu einer Auswaschphase des Kontrastmittels aus dem Untersuchungsgebiet.

Die Kontrastmittelkonzentration als mögliche Fehlerquelle betrug in unserem Versuch immer 300 mg/ml und wurde grundsätzlich über einen zentralvenösen Zugang verabreicht (19; 41). Direkt im Anschluss an die Applikation wurde mit der Aufnahme der Bilder begonnen. Diese wurden digital gespeichert. Somit ist eine verlustfreie Rekonstruktion bzw. Bearbeitung zu einem späteren Zeitpunkt möglich. Die Verwendung des *integrated backscatter* (20) als Grundlage lässt die rekonstruierten Schnitte im nach hinein von Geräteeinstellungen völlig unbeeinflusst.

Anhand der abgespeicherten Bildschleifen lassen sich selektiv Myokardareale eingrenzen, über die dann die Einwaschkurven des Kontrastmittels abgeleitet werden. Die Erstellung der Einwaschkurven geschieht geräteintern nach einem definierten Algorithmus und ist vom Bediener nicht beeinflussbar. Das Gerät erstellt danach eine Einwaschkurve des Echokontrastmittels, die jedoch nicht auf den Rohdaten, sondern auf gleitenden Mittelwerten basiert. Für die statistischen Auswertungen wurden jedoch die Rohdaten von den Hardcopies per Hand übertragen und hieraus separate Einwaschkurven berechnet.

Zur Beurteilung der Veränderungen nach einer TMLR wurden bislang entweder eine Myokardperfusionsszintigraphie (4; 6; 36) oder eine Positronen-Emissionsszintigraphie (2; 39) verwendet. Die erste Methode ist zeitlich sehr aufwändig, erfordert eine Erhöhung des myo-

kardialen Sauerstoffverbrauchs durch Belastung und ist nur geeignet, um einen Langzeiteffekt zu untersuchen. Die zweite Methode ist zwar belastungsunabhängig, untersucht aber mehr den regionalen Myokardstoffwechsel und weniger die Perfusion.

Bislang konnte keine Untersuchung des Langzeiteffektes einer TMLR mittels einer Myokardperfusionsszintigraphie eine Verbesserung der regionalen Perfusion nachweisen. Dies führte zu der Vermutung, dass die Abnahme der pectanginösen Beschwerden der Patienten nach TMLR in Zusammenhang mit einer Denervation im gelaserten Areal stünden (5; 43). Der Nachweis einer verbesserten Mikrozirkulation gelang mit diesem Verfahren nicht. Aus diesem Grund wählten wir in unserem Versuch am Großtiermodell die kontrastmittelgestützte Echokardiographie. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich zeitnah gewonnene Kurven der Einwaschkinetik des applizierten Kontrastmittels gewinnen, die in direktem Zusammenhang mit der aktuellen regionalen Mikrozirkulation und Perfusion stehen (21; 22).

Erst durch die Entwicklung des *harmonic imaging* (6; 19; 41) konnte die Methode der kontrastmittelgestützten Echokardiographie verwirklicht werden. Die quantitative Messung der regionalen Myokardperfusion bzw. der Koronarreserve mittels kontinuierlicher Infusion von lungengängigem Kontrastmittel und dessen Aufzeichnung mit der Echokardiographie konnte in einer Studie dargestellt werden (25). Die Methode, die sich in unserem Versuch im Vergleich mit bewährten Untersuchungsmethoden als valide dargestellt hat, lässt sich sowohl im Großtiermodell als auch am Patienten problemlos und ohne großen Aufwand anwenden.

5. Diskussion zur Methode der Laser-Doppler-Messung

Um Artefakte durch die Elektrodenposition zu vermeiden, wurden zwei technisch identische Oberflächen Elektroden auf das Myokard aufgenäht. Eine Elektrode wurde direkt über dem Infarktareal platziert, die zweite über einem neutralen Gebiet. Es wurde bei der Annäherung darauf geachtet, dass die Elektroden ohne Druck platziert wurden, so dass eine unmittelbare Schädigung der Mikrozirkulation in dem zu untersuchenden Areal ausgeschlossen werden konnte. Da bekannt war, dass die Sensoren sehr sensibel auf optische Einstrahlungen reagieren, wurden alle Neonleuchten oder Leuchten mit Vorschaltgeräten im Tier-Op abgeschaltet, um extern verursachte Artefakte zu vermeiden.

Die Laser-Doppler-Messung erfasst verschiedene Tiefen der regionalen myokardialen Mikro-zirkulation. Die aufgenommenen Daten werden in einer artifiziellen Einheit angegeben. Diese Einheit der *kilounits per second* ist jedoch keine absolute Einheit wie z.B. ml/sec. Vielmehr stellt sie die Menge der im Messareal angeloteten Erythrozyten dar. Das erklärt auch die Problematik, dass es bei dieser Meßmethode keinen biologischen Nullpunkt geben kann. Für die Beurteilung der Daten bedeutet dies, dass diese Methode relative Veränderungen der Mikro-zirkulation besonders gut erfassen kann. Diese Eigenschaft war beim Versuchsansatz wichtig. Die Methode des Laserdopplers ist in ihrer Aussagekraft und Zuverlässigkeit bereits umfangreich geprüft worden. Es liegen vor allem aus experimentellen Untersuchungen an Gehirnen und auch an Herzen genügend Daten vor, die die Validität dieser Methode belegen.

6. Diskussion zur Methode der Messung des Sauerstoffpartialdruckes anhand der Clark-Sonde

Die Methode der Messung des Sauerstoffpartialdruckes mittels der Mehrfachdraht-Oberflächen-Elektrode nach Kessler und Lübbers vom Clark-Typ (15) ist eine seit Jahrzehnten in der physiologischen Forschung etablierte Methode. Sie stellt den Indikator für die aktuellen Mikro-zirkulationsverhältnisse dar. Die Methode ist durch viele physiologische Untersuchungen in ihrer Exaktheit und Reproduzierbarkeit zweifelsfrei bestätigt worden.

Viele Messungen des Sauerstoffpartialdrucks wurden früher mit sog. Nadelelektroden durchgeführt. Diese wurden in das zu messende Gewebe eingestochen. Die Nachteile liegen auf der Hand: Solche Untersuchungen sind immer invasiv. Durch Kompression des Gewebes wird der Gewebs-O₂-Austausch gestört. Weiterhin kommt es zur Ödementwicklung und bei Herzuntersuchungen zu intramyokardialen Hämorrhagien (24). Entlang des Nadelschafts der Elektrode entstehen demnach Gewebsveränderungen, die zu Störungen der lokalen Mikro-zirkulation führen können.

Demgegenüber bietet die Mehrdraht-Dortmunder-Oberflächenelektrode (MDO) nach Kessler und Lübbers viele Vorteile. Sie gestattet eine atraumatische Versuchsdurchführung, bei welcher der Sauerstoffpartialdruck an der Oberfläche von Geweben des darunter liegenden Gewebes bestimmt wird. Das zylinderförmige Messfeld unter jeder Einzelelektrode hat eine Eindringtiefe von 5 - 7 Millimetern. Dadurch ist gewährleistet, dass alle Wandschichten des linksventrikulären Myokards erfasst werden. Das tiefer liegende Blut im linksventrikulären

Cavum hingegen liegt weit genug außerhalb der Messtiefe. Messungen können unter verschiedenen experimentellen Bedingungen erfolgen, ohne dass man den Messplatz wechseln muss (24). Die Elektrode kann in nahezu allen Gewebstypen eingesetzt werden (Kessler, Harrison, Höper, 1986). Sie ist völlig unabhängig von der Zusammensetzung der zu messenden Flüssigkeit, sie könnte den pO_2 sogar in Öl, Säure oder Gas messen. Durch ihre Flexibilität erlaubt die MDO pO_2 -Bestimmungen auch auf sich bewegenden Organen, wie z.B. dem Herzen, durchzuführen (Kessler, Harrison, Höper, 1986).

Wenn die Elektrode mit einer übergestülpten Teflonmembran mit 12,5 μm Dicke auf das Medium aufgesetzt ist, beträgt die Antwortzeit, die von der Dicke der Membran abhängt, nur ca. 5 Sekunden. Man kann also innerhalb kürzester Zeit mit einer einfachen Messmethode wertvolle Aussagen über die Mikrozirkulation gewinnen.

Einen weiteren Vorteil bietet das geringe Eigengewicht der Elektrode. Mit ihren 1,3 g übt sie einen Druck von 0,5 kN pro m^2 auf das Gewebe aus. Damit besteht keine Einflussnahme auf die Mikrozirkulation, denn der intrakapilläre Druck liegt mit 1,3 - 2,0 kPa (10 - 15 mmHg) über dem von der Elektrode ausgeübten. Eine druckbedingte Ischämie durch Kompression der lokalen Kapillaren wird demnach ausgeschlossen.

Die Messelektrode besteht aus sieben zirkulär in Quarzglas eingeschmolzenen Platinelektroden. Jede dieser Einzelelektroden liefert ein Signal an die Auswerteeinheit. Dort werden die Signale gemittelt und danach weiterverarbeitet. Durch die ringförmige Anordnung der insgesamt sieben Elektroden im Glaskopf ist gewährleistet, dass ein zufällig unter der Glaselektrode liegender Laserkanal das Messergebnis nicht beeinflussen kann, da aufgrund der Abstände nur maximal eine Elektrode einen Wert direkt über einem Kanal ableiten kann. Aufgrund der dadurch entstehenden Streuung, die deutlich höher ist, als die systembedingte, wird ein solcher Wert sofort erkannt und aus der Auswertung herausgenommen.

Auch gegenüber klinisch schon etablierten Verfahren weist die pO_2 -Messmethode Vorteile auf. Sie besitzt eine hohe Sensitivität, milde ischämische Zustände zu erfassen. Bei höheren Graden der Hypoperfusion dominiert dagegen die Ultraschalltechnik. Von besonderem Vorteil ist die Sauerstoffpartialdruckmessung bei schwierig erfassbaren myokardialen Funktionseinschränkungen, wie sie aus ischämischen Zuständen resultieren.

7. Diskussion der Ergebnisse der Laser-Doppler-Messungen

Eine Laser-Doppler-Untersuchung zeichnet die Summe aller bewegten und angeloteten Erythrozyten in einem Untersuchungsareal auf. Die erfassten Daten werden in einer artefiziellen Einheit angegeben. Diese Einheit (kilounits/sec.) ist keine SI-Einheit. Sie stellt vielmehr die Summe der sich im Untersuchungsareal bewegenden und angeloteten Erythrozyten dar. Dies erklärt auch, warum es bei dieser Meßmethode keinen biologischen Nullpunkt geben kann. Im Gegensatz zur Kontrastmittelechokardiographie ist es mit der Laser-Doppler-Messung möglich, die regionale Mikrozirkulation über einen längeren Zeitraum kontinuierlich zu überwachen. Stellen die echokardiographisch erhobenen Daten eine Momentaufnahme dar, so zeichnet die Laser-Doppler-Methode auch zeitliche Verläufe der myokardialen Mikrozirkulation auf.

Unsere Daten legen dar, dass es nach der Okklusion eines Koronargefäßes zunächst zu einem signifikanten Abfall der myokardialen Perfusion in den abhängigen Arealen kommt. Danach stellt sich ein neuer *steady state* ein, der, wie oben beschrieben, nicht vollständig am Nullpunkt liegen kann. Mit dem Einbringen der transmyokardialen Kanäle wurde in dem Moment begonnen, in dem sich der neue *steady state* schon lange eingestellt hatte. Die Beobachtungen der Zeitverläufe bei den Kontrolltieren ohne TMLR bestätigen, dass der *steady state* sich danach über viele Stunden nicht ändert.

Nach der Laserung ist ein signifikanter Anstieg der regionalen Mikrozirkulation im gelaserten Areal zu beobachten. Danach stellt sich ein neuer *steady state* ein, dessen Niveau jedoch signifikant höher liegt, als nach der Okklusion des Gefäßes. Gleichzeitig ist dieses Niveau aber auch signifikant verschieden vom Ausgangsniveau bei Versuchsbeginn.

Die Methode der Laserdopplermessung belegt, dass es durch die TMLR bereits im akuten Stadium der Ischämie zu einem signifikanten Anstieg der myokardialen Perfusion im betroffenen und behandelten Areal kommt. Dieses erhöhte Niveau ist zudem nicht nur für kurze Zeit, sondern im gesamten restlichen Verlauf des Versuches nachzuweisen.

8. Diskussion der Methodik der statistischen Auswertungen

Der unseren echokardiographischen Untersuchungen zugrunde gelegte Auswertalgorithmus ist in einem Computerprogramm implementiert, das von außen nicht beeinflussbar ist. Die Datenausgabe erfolgt über den Bildschirm und als *hardcopy*. Die Daten müssten zur statistischen Weiterverarbeitung von Hand übertragen werden. Die Rohdaten aus den Laserdopplermessungen wurden direkt aus dem Aufnahmegerät ausgelesen, dekomprimiert und in Excel-Dateien importiert. Die Daten aus den einzelnen Messungen des Sauerstoffpartialdruckes wurden auf Disketten zwischengespeichert und danach ebenfalls in Excel-Dateien importiert. Nach entsprechender Aufarbeitung wurden die Datensätze entsprechend der Fragestellungen überprüft. Signifikanzen wurden dabei nach dem Bonferroni-Test berechnet. Dieser Test ist im Vergleich zu anderen, in der medizinischen Statistik üblichen Tests wesentlich strenger. Damit sind alle aus den Berechnungen resultierenden Ergebnisse statistisch absolut sicher und nicht als grenzwertig anfechtbar, wenn auch möglicherweise manche Hypothese dadurch verworfen werden musste.

9. Klinischer Ausblick vor dem Hintergrund der Gesamtergebnisse

Es existieren drei Möglichkeiten der Kontrolle der Wirkweise und des Erfolges einer durchgeführten TMLR. Wir interessierten uns für das Akutmodell der TMLR sowie für die, in diesem Zusammenhang durchgeführte, kontrastmittelunterstützte Echokardiographie im Vergleich mit pO₂-Messungen mit Hilfe einer Clark-Sonde und Laser-Doppler-Messungen. Von besonderem Interesse war der Nachweis der Qualität und der Validität einer kontrastmittelunterstützten Echokardiographie als Untersuchungsmethode für Mikrozirkulationsbeurteilung im Tiermodell, nachdem dieser Nachweis für die Untersuchung am Menschen schon gelungen war (8).

Entgegen aller Erwartungen und Vermutungen kam es nach Auswertung unserer Ergebnisse auch im akuten Modell zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation nach TMLR in den durch die Okklusion verursachten Infarktarealen, die sich in allen drei Untersuchungsmethoden nachweisen ließ. Diese Zirkulationsverbesserung ist nicht durch eine eventuell induzierte Neoangiogenese zu erklären, da die Untersuchungen 30 Minuten nach Okklusion durchgeführt wurden, und in diesem Zeitraum eine Gefäßneubildung unmöglich ist. Daher muss mindes-

tens ein weiterer Mechanismus existieren, der dieses Ergebnis erklärt. Folgende Rückschlüsse lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen ziehen:

Außer einer schon vielfach nachgewiesenen Verbesserung der Symptomatik der behandelten Patienten über ungeklärte Mechanismen, kommt es auch - zumindest im Modell der akuten Ischämie beim Tier - zu einer nachweisbaren Verbesserung der Mikrozirkulation. Zusätzlich ließ sich auch eine Verbesserung der regionalen Wandkontraktilität des *stunning myocardium* in der parallel durchgeführten Echokardiographie feststellen.

Anhand unserer Ergebnisse lässt sich zeigen, dass es sich bei der kontrastmittelunterstützten Echokardiographie um eine ernstzunehmende und vor allem valide Untersuchungsmethode auch am Tiermodell handelt, mit dem Ziel eine relative Veränderung in der regionalen Myokardperfusion nachzuweisen. Damit stellt diese Methode eine ideale Ergänzung der Messung des regionalen Sauerstoffpartialdruckes mit der Clark-Sonde und der Messung der regionalen Mikrozirkulation mittels des Laser-Dopplers dar.

Die Methode der transmyokardialen Laserrevaskularisierung wird trotz klinischer Besserung der Beschwerden der betroffenen Patienten weiterhin kritisch beobachtet. Es ist bislang noch nicht gelungen, die genauen Wirkmechanismen der Anwendung zu klären. Mit dieser Arbeit sollte eine Methode auf ihre Validität untersucht werden, mit der zwar nicht der genaue Wirkmechanismus zu klären ist, aber zweifelsfrei eine Verbesserung der Mikrozirkulation im betroffenen Herzwandareal und somit auch die Verbesserung der Pumpfunktion erreicht werden kann. Interessanterweise gelang uns dies im Akutmodell am Schwein, so dass andere Faktoren, die im weiteren Verlauf zu einer Verbesserung der Zirkulation führen können, als Wirkmechanismen auszuschliessen sind.

Alle bislang verwendeten Untersuchungsmethoden (z.B. MRT, Spect, Ergometrie) zur Verbesserung der Mikrozirkulation – worauf die TMLR abzielt - stellten sich immer wieder als zu wenig sensitiv heraus. Zusätzlich überprüfen die oben genannten Untersuchungsmethoden den chronischen Effekt der TMLR und können somit nicht ausschließen, dass auch andere Wirkmechanismen an der Verbesserung der klinischen Situation beteiligt sind und in die Untersuchungsergebnisse einfließen. Akute Veränderungen sind mit jenen Methoden daher nicht zu erfassen.

Um die verbesserte Mikrozirkulation nach TMLR im akuten Modell zu untersuchen, setzten wir zwei wissenschaftlich anerkannte Methoden ein. Zum einen die Clark-Sonde und zum anderen die Methode der Laser-Doppler-Untersuchung. Zusätzlich verwendeten wir die Kontrastmittelechokardiographie, um uns die Möglichkeit des direkten Vergleichs der Mikrozirkulation und der Pumpfunktion vor und nach der Anwendung der TMLR zu geben. Der Vorteil dieser Methode ist ihre geringe Aufwendigkeit und die sich daraus ergebende Flexibilität.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die kontrastmittelgestützte Echokardiographie stellt derzeit weder in der klinischen Forschung noch in den klinischen Untersuchungen des Alltags eine akzeptierte Variante zu erheblich kostenintensiveren Untersuchungsmethoden (Myokardszintigraphie oder Positronenemissionstomographie) dar. Mittels unseres Versuchsaufbaus konnten wir die kontrastmittelgestützte Echokardiographie im Tierversuch genauer untersuchen. Dabei verglichen wir im Rahmen eines Versuches zur verbesserten Mikrozirkulation nach transmyokardialer Laserrevascularisierung die Methode der kontrastmittelgestützten Echokardiographie mit wissenschaftlich akzeptierten Meßmethoden, wie der Messung der Mikrozirkulation mit dem Laserdoppler, und der Messung des Sauerstoffpartialdruckes anhand der Clark-Sonde.

Aufgrund der anatomischen und auch der physiologischen Verhältnisse bot sich das deutsche Landschwein als günstiges Versuchstier an. Wir wählten den Fall der akuten Ischämie am Schweineherz, um die Neoangiogenese als Erklärungsansatz verbesserter Myokardmotilität auszuschließen. Zusätzlich kommt das Schweineherz mit seiner geringen Veranlagung zur Ausbildung von Kollateralen dem menschlichen Herzen am nächsten.

Die kontrastmittelgestützte Echokardiographie wurde - ebenso wie die quantitativen Messungen mit der Clark-Sonde und die semi-quantitativen Untersuchungen mit dem Laserdoppler - vor und nach Okklusion sowie nach Laserbehandlung (Interventionsgruppe) durchgeführt, so dass ein direkter Vergleich der verschiedenen Methoden möglich war.

Nach Ligatur der Koronararterie stellte sich ein akuter Vorderwandinfarkt dar. Im Anschluss an die Ligatur wurden, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, jeweils exakt 30 Minuten nach Ligatur 20 Laserkanäle im betroffenen Areal eingebracht. Die anschließend daran erhobenen Daten der verschiedenen Untersuchungsmethoden zeigen, dass nach Einbringung der Laserkanäle zwar nicht mehr das Ausgangsniveau der Mikroperfusion vor Ligatur des betroffenen Gefäßes erreicht wird, jedoch eine deutliche Verbesserung zu der Situation vor der Behandlung mit der TMLR zu verzeichnen ist.

Die Gleichläufigkeit der erhobenen Daten ist eindeutig, so dass man dieses Ergebnis als Beweis der Validität auch der von uns untersuchten Echokardiographie interpretieren darf. Dies sollte Grund genug sein, die praktikable, in der Anwendung günstige und für Patienten scho-

nende Untersuchungsmethode in weiteren Versuchen auf ihre klinische Validität hin zu untersuchen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aaberge L, Rootvelt K, Smith HJ, Nordstrand K, Forfang K. Effects of transmyocardial perfusion and systolic function assessed by nuclear and magnetic resonance and imaging methods. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35(1):8-13
- (2) Adams S, Baum RP, Scholz M, Zeiher AM, Hor G. Functional/metabolic CAD diagnosis: arbutamine-RNV, stress-Echo, Ti-SPECT and gated FDG-PET. *Nuklearmedizin* 1997, 36(4):146-149
- (3) Afridi I, Main ML, Grayburn PA. Accuracy of dobutamine echocardiography for detection of myocardial viability in patients with occluded left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(2):455-459
- (4) Agrawal DI, Malhorta S, Nanda NC, Truffa CC, Agrawal C, Thakur AC, Jamil F, Taylor GW, Becher H. Harmonic power doppler contrast echocardiographie: Preliminary experimental results. *Echocardiography* 1997; 14(6):631-635
- (5) AlSheikh T, Allen KB, Straka SP, Heimansohn DA, Fain RL, Hutchins GD, Sawada SG, Zipes DP, Engelstein ED. Cardiac sympathetic denervation after transmyocardial laser revascularization. *Circulation* 1999; 100(2):135-140
- (6) Allen MR, Pellikka PA, Villaraga HR, Klarich KW, Foley DA, Mulvagh SL, Seward JB. Harmonic imaging: Echocardiographic enhanced contrast intensity and duration. *Int J Card Imaging* 1999; 15(3):215-220
- (7) Banai S, Jaklitsch MT. Angiogenetic induced enhancement of collateral flow to ischemic myocardium by vascular endothel growth factor in dogs. *Circulation* 89, 2183-2189. 1994
- (8) Becher H, Tiemann K, Schlieff R, Luederitz B, Nanda NC. Harmonic power doppler contrast echocardiography. Preliminary clinical results. *Echocardiographie* 1997; 14, No.6:637-642
- (9) Boekstegers P, Fleckenstein W, Rosport A, Ruschewsky W, Braun U. Überwachung der Sauerstoffversorgung des Skelettmuskels und der Gesamtsauerstoffaufnahme bei koronarchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1988; 15:57-66
- (10) Bortone AS, D'Agostino D, Schena S, Rubini G, Brindicci P, Sardaro V, D'Adabbo A, Luca Tupputi SL. Inflammatory response and angiogenesis after percutaneous laser revascularization. *Ann Thor Surg* 2000; 70(3):1134-1138

- (11) Calliada F, Campani R, Botinelli O, Bozzini A, Sommaruga MG. Ultrasound contrast agents: Basic principles. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2: 157-160
- (12) Chiotti K, Choo SJ, Martin SL, Reichert C, Grass TM, Duran CM, Coffin JD. Activation of myocardial angiogenesis and upregulation of fibroblast growth factor-2 in transmyocardial-revascularization-treated mice. *Coron Art Dis* 2000; 11(7):537-544
- (13) Chu VF, Giaid A, Kuang JQ, McGinn AN, Li CM, Pelletier MP, Chiu RCJ. Angiogenesis in transmyocardial laser revascularization: Comparison of laser versus mechanical punctures. *Ann Thor Surg* 1999; 68(2):301-308
- (14) Clark LC. Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Transactions American Society for Artificial Internal Organs*. 1956; 2:41-48
- (15) Clark LC, Wolf R, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions bei Polarography. *J Apply Physiology* 1953; 6(189):193
- (16) Eckstein FS; Scheule AM, Vogel U, Schmid ST, Miller S, Jurmann MJ, Ziemer G. Transmyocardial laser revascularization in the acute ischemic heart: no improvement of acute myocardial perfusion or prevention of myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5):702-708
- (17) Folkmann J. Angiogenesis in ischemic heart disease. *J Nat Med* 1995; 1:27-31
- (18) Hartman RA, Whittaker P. The physics of transmyocardial laser revascularization. *J Clin Laser Med Surg* 1997; 15(6):255-259
- (19) Hasegawa M, Saiki Y, Kayano H, Katagiri T. [Assessment of myocardial perfusion with second harmonic imaging - - using intravenous injection of Albunex and Levovist]. *Nippon Rinsho* 1998; 56(4):903-908
- (20) Hirata N, Maeda S, Takiuchi S, Iwata K, Othake S, Sawa Y, Matsuda H. Real time assessment of myocardial revascularization during coronary artery bypass surgery by means of ultrasonic integrated backscatter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:156-159
- (21) Ito H, Tomooka T, Akehi N, Sakai N, Higashino Y, Fuji K, Kato O, Minamino T. Contrast echocardiographic assessment of myocardial blood flow in acute myocardial infarction. *Cardiology* 1991; 21:631-639
- (22) Keller MW, Spotnitz WD, Matthew TL, Glasheen WP, Watson DD, Kaul S. Intraoperative assessment of regional myocardial perfusion using quantitative myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16, 5:1267-1279
- (23) Kohmoto T, DeRosa CM, Yamamoto N, Fisher PE, Failey P, Smith CR, Burkhoff D. Evidence of vascular growth associated with laser treatment of normal canine myocardium. *Ann Thor Surg* 1998; 65(5):1360-1365

- (24) Kohmoto T, Fisher PE, Gu A, Zhu SM, DeRosa CM, Smith CR, Burkhoff D. Physiology, histology and 2-week morphology of acute transmural channels made with CO₂ laser. *Ann Thor Surg* 1997; 63(5):1275-1283
- (25) Lambertz H, Schuhmacher U, Tries HP, Stein T. Signalverbesserung des pulmonalen Dopplerflußprofils nach intravenöser Injektion von Levovist. *Z Kardiologie* 1997; 86:839-847
- (26) Lee LY, Rosengart TK. Transmural laser revascularization and angiogenesis: the potential for therapeutic benefit. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11(1):29-35
- (27) Leschke M, Schoebel FC, Strauer BE. Therapieresistente Angina pectoris im Endstadium der koronaren Herzkrankheit - Eine klinische Herausforderung. *Z Kardiologie* 1997 ; 86
- (28) Luebbers DW. Die Bedeutung des Lokalen Gewebssauerstoffdrucks und PO₂-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes. *Praktische Anästhesie* 1977; 12:184-253
- (29) Malekan R, Reynolds C, Narula N, Kelley ST, Suzuki Y, Bridges CR. Angiogenesis in transmural laser revascularization. A nonspecific response to injury. *Circulation* 1998; 98 (19 Suppl):II62-II65
- (30) Matoba Y, Okada M, Kitade T, Nakamura M, Tsuji Y. Pathological analysis of transmural laser revascularization for acute myocardial ischemia. *Kobe J Med Sci* 1999; 45(2): 93-107
- (31) Mawson DA, Hunter PJ, Kenwright DN, Loiseleur DS. Oxygen exchange in the isolated, arrested guinea pig heart. Theoretical and experimental observations. *Biophysical Journal* 1994; 66:789-800
- (32) Misfeld M, Szabo K, Kraatz EG, Grossherr M, Schmidtke C, Pilgrim M, Kuhnel W, Sievers HH. Electron-microscopic findings after transmural laser revascularization in acute ischemic pig model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(4):398-403
- (33) Mueller XM, Bettex D, Tevaearai HT, von Segesser LK. Acute effects of transmural laser revascularization on left-ventricular function: an haemodynamic and echocardiographic study. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46(3):126-129
- (34) Mueller XM, Tevaearai HAT, Genton CY, Bettex D, von Segesser LK. Transmural laser revascularization in acutely ischemic myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(2):170-175

- (35) Pelletier MP, Giaid A, Sivaraman S, Dorfman J, Li CM, Philip A, Chiu RC. Angiogenesis and growth factor expression in a model of transmural laser revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(1):12-18
- (36) Perrone FP, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Salvatore M, Chiarello M. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Rest-4-hour-24-hour 201 Tl tomography versus dobutamine echocardiography [see comments]. *Circulation* 1996; 94(11):2712-2719
- (37) Prendergast BD, Campanella C, Shaw TR. Influence of the availability of laser transmural revascularization on surgical strategy in patients with advanced coronary artery disease. *Cardiology* 2001; 95(2):90-95
- (38) Reuthebuch O, Podzuweit T, Thomas S, Binz K, Roth M, Kloevekorn W, Bauer EP. Transmural laser revascularization has no beneficial effect on high energy phosphates and lactate content during acute myocardial ischemia in pigs. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:144-149
- (39) 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 transmural laser revascularization. *Circulation* 1999; 100(19):134-138
- (40) Rovai D, Ferdeghini EM, Mazzaristi A, Paterni M, Lubrano V, Vassalle CSL, L'Abbate A. Quantitative aspects in myocardial contrast echocardiography. *Eur Heart J* 1995; 16:42-45
- (41) Schwarz KQ, Chen X, Steinmetz S, Phillips D. Harmonic imaging with Levovist. *J Am Soc Echocardiography* 1997; 10(1):1-10
- (42) Spiegel HU, Hauss J, Schoenleben K, Buente H. Theory and Methods of local tissue-pO₂ monitoring in experimental angiology. *Angiology* 1987; 38:1-12
- (43) Sundt TM, III, Kwong KF. Clinical experience with the holmium YAG laser for transmural laser revascularization and myocardial denervation as a mechanism. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11(1):19-23
- (44) Unger F Cardiac interventions in Europe 1997: Coronary revascularization procedures and open heart surgery. *Cor Europaeum* 1999;7:177-189
- (45) von Knobelsdorff G, Brauer P, Tonner PH, Hanel F, Naegale H, Stubbe HM, Esch JS. Transmural laser revascularization induces cerebral microembolism. *Anaesthesiology* 1997; 87(1):58-62
- (46) Wegmann FJ, Jensen TH, Valentin N. Universelle intravenöse Anaesthesie mit Ketamin und Midazolam. *Anaesthesist* 1990; 39:367-370

- (47) Whittaker P. Detection and assessment of laser-mediated-injury in transmyocardial revascularization. *J Clin Laser Med Surg* 1997; 15:261-267
- (48) Whittaker P, Kloner RA. Transmural channels as a source of blood flow to ischemic myocardium? Insights from the reptilian heart [editorial, comment]. *Circulation* 1997; 95(6):1357-1359
- (49) Yamamoto N, Kohmoto T, Roethy W, Gu A, DeRosa C, Rabbani LE, Smith CR, Burkhoff D. Histologic evidence that basic fibroblast growth factor enhances the angiogenic effects of transmyocardial laser revascularization. *Basic Res Cardiol* 2000; 95(1):55-63
- (50) Yano OJ, Bielefeld MR, Jeevanadam V, Treat MR, Marboe CC, Spotnitz HM, Smith CR. Prevention of acute regional ischemia with endocardial laser channels. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:46-53

VIII. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Geboren am 15.10.1969 in Freiburg im Breisgau.
Sohn von Dr. Jens Lorenz Franzen (Paläontologe) und seiner Frau Elisabeth Franzen geb.Heinzelmann (Oberstudienrätin)

Ausbildung

1976 - 1980	Grundschule in Heldenbergen
1980 - 1987	Augustiner-Gymnasium in Friedberg
1987 - 1990	Georg Christoph Lichtenberg-Gymnasium in Bruckköbel
1990	Abitur
1990 – 1992	Zivildienst und anschließende Aushilfstätigkeit beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Hanau, im Krankentransport und Rettungsdienst (letzteres bis 1995)
1991	Prüfung zum Rettungssanitäter
1992	Aufnahme des Medizinstudiums an der Justus Liebig-Universität in Gießen
1996	Beginn einer Aushilfstätigkeit im Krankentransport und Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz Kreisverband Friedberg (bis 1998)
1998	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Beginn des praktischen Jahres an der Justus Liebig-Universität in Gießen
1999	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Beginn der Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universität Gießen (zunächst auf Intensivstation bis 08/2001)

2001	Fachkundenachweis Rettungsdienst und Beteiligung am Notarzteinsatzdienst der Universität Gießen, sowie Später der Hochtaunuskliniken Bad Homburg/ Usingen, des Klinikums Dachau und des Kreiskrankenhauses Wasserburg am Inn
2002	Wechsel in die Abteilung für Unfallchirurgie des Klinikums Dachau (bis 09/2004)
2004	10/2004 Wechsel in die Abteilung für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie ebenfalls in Dachau
2005	8/2005 Wechsel in <u>die chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses Wasserburg am Inn</u>

Fortbildung

Fachkundenachweis Rettungsdienst (2001)
 Grund- und Aufbaukurs chirurgische Sonographie (2003), AO-Kurs Prinzipien der operativen Frakturbehandlung (2003), Grund- und Spezialkurs im Strahlenschutz (2004)

Fremdsprachen

Englisch, Französisch

Hobbies

Radfahren, Bergwandern, Skifahren, Tennis, Eishockey, Lesen

Söchtenau, den 11.11.2005

Erik Lorenz Franzen

IX. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich dem Betreuer dieser Arbeit, Herrn Dr. med. Martin C. Heidt danken. Seine uneigennützige Unterstützung bei meiner Dissertation ging über die Zeit unserer täglichen Zusammenarbeit hinaus.

Ich möchte mich bei ihm sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Paul Robert Vogt und bei Herrn Dr. med. Peter Kappes an dieser Stelle aber auch für meine klinische Ausbildung im Verlauf meiner Tätigkeit in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie bedanken. Hier habe ich die Basis meines ärztlichen Handelns erlernt.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, Dr. rer. nat. Jens Lorenz Franzen und meiner Mutter Elisabeth, sowie meinem Onkel Dr. jur. Hans Klaus Franzen. Sie ermöglichten mir das Studium, unterstützten mich von Kindesbeinen an und standen mir bei meinen Entscheidungen immer mit Rat und Tat zur Seite.

Abschließend bedanke ich mich bei Sabine Seidl für die fachliche und menschliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

X. ABSTRACT

Considering mortality as well as social and political problems the coronary heart disease deserves special attention. The *Bruckenberg* study of 1998 counts 74003 aorto-coronary-bypasses, and 146 662 ballon angioplasty procedures. Following the report of the *European Heart Institute of the European Academy of Sciences and Arts* the increase of revascularization by heart surgery is 6.8 %, and of interventional treatments 14.1 %. Remarkable in this context is the difference between the West and the East European countries.

The therapies and treatment strategies of the coronary heart diseases has reached a high level. There are more patients surviving coronary heart disease than ever before. The reasons for this consist in improved drugs as well as better surgical and interventional techniques. During the last years age and conditions of the patients were permanently extended. So the repetition of surgeries or interventional treatments in cases of advanced stages of the underlying disease belong to the normal program.

Important is that there are more and more patients who reach the end stage angina. Therefore, the number of patients displaying drastic alterations of the coronary vessels increases while the possibilities of treatment are still limited, and cannot offer a real restoration of the quality of life. Often there is even no possibility to alleviate the discomfort.

The strategies of medicamental treatment of patients reaching the final stage of coronary heart disease cannot help any more. These patients present a clinical stadium of an advanced cardiac insufficiency often combined with malign atrial or ventricular dysrhythmias. In this stage, *Angina pectoris* occurs already during minimum physical efforts or even at rest.

Another large group are patients suffering from an occlusion of bypasses following heart surgeries. Interestingly, in spite of the severe heart insufficiency and the bad clinical condition the left ventricle appears to function much better than it could be expected. Only a small part of these patients are therefore potential candidates for heart transplantations.

This situation forms the background for actual efforts to improve interventional therapies as well as cardiac surgery techniques although the latter is still somewhat behind. It is also the starting point of the present investigation of the transmyocardial laserrevascularization

(TMLR). For this, the acute ischemic myocardium was chosen in an animal model as possible alternative treatment of an *endstage angina*.

The aim of our study was to contribute to a further clarifying of the exact mechanisms of TMLR in acute myocardial ischemia using a new imaging technique and to validate this method as a sensitive tool for investigating changes in myocardial perfusion.

The results of this study are that all three methods of investigation – laser-doppler, measurement of the local oxygen tissue by a *Clark*-electrode as well as contrast echocardiography – clearly demonstrate that TMRL improved the microcirculation in the areas of cardiac infarction. In the course of this investigation also a new imaging method was developed for measuring the myocardial perfusion and contractility by way of contrast echocardiography.