

Aus der Klinik für  
Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Verändert der Alpha-2-Agonist Clonidin das Verhältnis endokardnaher zu  
epikardnaher Myokardperfusion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im  
Dobutaminbelastungstest? Eine MRT- Studie**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hiwa Dashti

aus Ziman- Arbil / Kurdistan - Irak

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. C. Spies
2. Prof. Dr. med H. Kuppe
3. Prof. Dr. med. U. Schirmer

Prüfer:

1. Prof. Dr. med. H. Eichstädt
2. Prof. Dr. med E. Fleck
3. Prof. Dr. med. M. Tupitz

Datum der Promotion: 14.06.2009

# Meiner Familie

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	4
1. Abkürzungen .....	6
2. Einleitung .....	7
2.1 Die koronare Herzkrankheit.....	7
2.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit.....	7
2.3 Die koronare Herzkrankheit als perioperativer Risikofaktor .....	8
2.4 Myokardiale Ischämie als perioperativer Risikofaktor .....	8
2.5 Clonidin - Historischer Überblick.....	9
2.6 Alpha-2-Agonist.....	9
2.7 Kardioprotektion durch Alpha-2-Agonisten .....	10
2.8 Die MRT als diagnostisches Verfahren für die Myokardperfusion .....	10
3. Fragestellung und Zielsetzung .....	12
4. Patienten und Methodik .....	13
4.1. Patienten.....	13
4.1.1. Einschlusskriterien.....	13
4.1.2. Ausschlusskriterien.....	13
4.1.3. Patientencharakterisierung.....	14
4.2. Gruppeneinteilung.....	14
4.3. Protokoll.....	15
4.3.1. MRT- Perfusionsmessung.....	15
4.4. Diagnostik .....	17
4.4.1. Pharmakologischer Belastungstest .....	17
4.4.2. Magnetresonanztomographie.....	17
4.5. MRT- Analyse.....	18
4.5.1. Vergleichstandards .....	18
4.5.2. MR-Analyse.....	19
4.6. Statistische Analyse .....	25
5. Ergebnisse .....	27
5.1. Charakteristische Basisdaten der Patienten.....	27
5.1.1. Alter, Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index .....	27
5.1.2. Vorbestehende medikamentöse Therapie.....	28
5.2. Daten der myokardialen Perfusion.....	29
5.2.1. Endo- und epikardnahe Myokardperfusion .....	29
5.2.2. Perfusion in ischämischer und nichtischämischer Myokardareale .....	32
5.2.3. Ratio der Ischämie- und Nichtischämiegebiete .....	36
5.3. Der myokardiale Perfusionsreserveindex .....	40

5.4. Kreislaufparameter.....	41
5.4.1. Herzfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt.....	41
6. Diskussion.....	44
6.1. Wichtigste Ergebnisse.....	44
6.2. Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf perioperative kardiale Ereignisse.....	44
6.2.1. Risikofaktor koronare Herzkrankheit.....	44
6.2.2. Alpha-2-Agonist Clonidin.....	46
6.3. Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf die myokardiale Mikrozirkulation.....	49
6.3.1. Einfluss der Koronaren Herzkrankheit auf die myokardiale Mikrozirkulation.....	50
6.4. Endokard- und epikardnahe Myokardperfusion in Nichtischämie- und Ischämiegebieten.....	51
6.5. Das Verhältnis der Perfusion von Ischämie- zu Nichtischämiegebieten.....	54
6.5.1. Endokard.....	54
6.5.2. Epikard.....	54
6.6. Die MRT.....	54
6.7. Limitierende Faktoren der Ergebnisinterpretation.....	55
7. Zusammenfassung.....	57
8. Literatur.....	59
9. Danksagung.....	70
10. Lebenslauf.....	72
11. Erklärung an Eides Statt.....	73

## 1. Abkürzungen

ACE	:	Angiotensin Converting Enzyme
ACVB	:	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AT-II	:	Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten
au	:	arbitrary units
BMI	:	Body-Mass-Index
Ca	:	Calziumantagonisten
EF	:	Ejektionfraktion
Gd-DTPA	:	Paramagnetisches Kontrastmittel – Dimeglumingadopentetat, Magnevist®
Hf	:	Herzfrequenz
HfRR/ RPP	:	Produkt aus Herzfrequenz und Blutdruck
KHK	:	Koronare Herzkrankheit
LAD	:	Left Coronary Artery
LV	:	Linker Ventrikel
MPRI	:	Myokardialer Perfusionsreserveindex
MRT	:	Magnetresonanztomografie
NaCl	:	Natriumchlorid
NI	:	Nitrate
p	:	Irrtumswahrscheinlichkeit
pCl	:	Irrtumswahrscheinlichkeit Clonidingruppe
pPL	:	Irrtumswahrscheinlichkeit Placebogruppe
RCA	:	Right Coronary Artery
RCX	:	Ramus circumflexus
RPP	:	rate pressure product, Produkt aus Herzfrequenz und Blutdruck
RR	:	Riva Rocci
ru	:	relative upslope
RV	:	Rechter Ventrikel
SD	:	Standardabweichung
Si	:	Signalintensität
β-B	:	Betablocker
t	:	time
TIVA	:	total intravenöse Anästhesie
u	:	upslope
umax	:	Maximum upslope

## **2. Einleitung**

### **2.1 Die koronare Herzkrankheit**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Stenosen führen zur Minderversorgung an Sauerstoff im Myokard, da durch die verminderte Blutzufuhr der Sauerstoffbedarf nicht mehr kompensiert werden kann. Die häufigste Ursache der Myokardischämie ist die Arteriosklerose der epikardialen Koronararterien, wodurch die Ruhedurchblutung des Myokards vermindert oder die Zunahme des koronaren Blutflusses bei erhöhtem Bedarf begrenzt wird [1, 2].

Als Folge können Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung und Herzinsuffizienz auftreten, wobei diese auch stumm verlaufen können [1, 2]. Am Myokard kommt es zu einer vermehrten interstitiellen Fibrose, die Kardiomyozyten zeigen oft zytoplasmatische Aufhellungen mit einem Verlust von Myofibrillen. Die betroffenen Kardiomyozyten liegen in der Innenschicht (Subendokardial) des linken Ventrikels, welche am schlechtesten durchblutet wird (= „letzte Wiese“).

### **2.2 Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mit einem Anteil von 45% an der Gesamtmortalität derzeit die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern [3, 4]. Dabei steht die KHK an oberster Stelle. In Deutschland beziffert das Statistische Bundesamt die Anzahl der im Jahr 2005 an ischämischer Herzkrankheit Verstorbenen auf 148 641 [5, 6].

Insgesamt leiden etwa 5-7% der Bevölkerung in den Industrieländern an KHK. Beeinflussend wirken u.a. Geschlecht und Alter des Betroffenen. So ist die KHK die häufigste Todesursache bei Frauen über dem 65. und bei Männern bereits ab dem 45. Lebensjahr. Im Allgemeinen scheint die Prävalenz dieser Erkrankung mit dem Alter des Patienten exponentiell anzusteigen[4, 5, 7-9].

In der Vergangenheit wurden wesentliche Fortschritte bei der Behandlung der Folgen koronarer Herzkrankheit gemacht. Jedoch ist das Potenzial bei der konsequenten Etablierung von Präventivmaßnahmen längst nicht ausgeschöpft [4, 10] .

## **2.3 Die koronare Herzkrankheit als perioperativer Risikofaktor**

Die wichtigsten perioperativen Risikofaktoren sind vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Dabei gilt die koronare Herzkrankheit neben einer manifesten Herzinsuffizienz und der Aortenstenose als Hauptursache für perioperative Komplikationen [11]. Ebenso steigert ein vorausgegangener Myokardinfarkt das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen wie Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder Tod [8]. Bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen [12]. Perioperative kardiale Komplikationen bei nichtherzchirurgischen Eingriffen sind problematisch, denn perioperative kardiale Morbidität ist die führende Ursache postoperativer Mortalität [13, 14]. Bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle sind auf kardiale Ursachen zurückzuführen [7]. Damit stellt die perioperative kardiale Morbidität sowie Mortalität ein bedeutsames Gesundheitsproblem dar.

Weitere perioperative Risikofaktoren sind bestehende Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Linksherzhypertrophie. Jedoch bestehen kaum Möglichkeiten, diese statischen Faktoren perioperativ entscheidend zu modifizieren [5, 8, 15].

Medizinische Untersuchungen der letzten Jahre konzentrieren sich jedoch verstärkt auf den Einfluss perioperativer Myokardischämien als beeinflussbarer Parameter und Risikofaktor für kardiale Komplikationen auf das postoperative Outcome [16-18].

## **2.4 Myokardiale Ischämie als perioperativer Risikofaktor**

Im Rahmen von nichtkardiochirurgischen Eingriffen sind bei 40% aller koronaren Risikopatienten Myokardischämien zu beobachten.[19] Dabei kommt es bei bis zu 70% dieser Patienten auch zu einer myokardialen Zellschädigung mit Freisetzung myokardialer Strukturproteine. Im Falle einer perioperativ auftretenden Myokardischämie ist die Rate postoperativer kardialer Komplikationen bis zu etwa 20fach erhöht [12].

In einer Studie von Mangano et al. wurden 474 männliche Patienten mit bekannter KHK bzw. Risikofaktoren für eine KHK während nichtherzchirurgischer Eingriffe untersucht. Die Überwachung erfolgte mittels kontinuierlichem Holter-Monitoring. Bei der Ermittlung der Inzidenz von Myokardischämien wurde präoperativ eine Rate von 20%, intraoperativ von 25% und postoperativ von 41% festgestellt. Dabei verlaufen jedoch nahezu alle postoperativen Ischämien (> 90%) unbemerkt [17, 20]. Die Mortalität bei myokardialer Ischämie liegt zwischen 17 und 42% [21].



Im Gegensatz zu den vorhandenen Risikofaktoren können perioperative Myokardischämien durch prophylaktische und therapeutische Maßnahmen wesentlich beeinflusst werden.

## **2.5 Clonidin - Historischer Überblick**

Die Behandlung von Bluthochdruck als das heutige Hauptanwendungsgebiet von Clonidin wurde in den sechziger Jahren eher zufällig erschlossen. Nach der Synthese im Jahre 1962 durch den Chemiker H. Stähle wurde das Imidazolderivat zunächst wegen seiner schleimhautabschwellenden Wirkung als Rhinologikum eingesetzt [22].

Im Rahmen weiterer medizinischer Untersuchungen entdeckte man schließlich die antihypertensive und bradykarde Wirkung [23]. Aufgrund seiner komplexen Eigenschaften bieten sich für Clonidin viele Einsatzbereiche. Seit 1973 ist Clonidin in der Humanmedizin zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen und wird zur Therapie der KHK und des akuten Myokardinfarktes eingesetzt. Weiterhin findet Clonidin Anwendung im Rahmen der Prämedikation vor Operationen und während der Anästhesie. Clonidin verringert den Narkosemittelverbrauch [24, 25]. Seit 1975 greift man in der Alkohol- und Opiatentzugstherapie wegen seiner Rolle bei der Senkung des Analgetikaverbrauches und vegetativ dämpfenden Wirkung auf Clonidin zurück. Darüber hinaus fand Clonidin Anwendung in der Behandlung psychiatrischer und neurologischer Krankheiten, z.B. des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms [26, 27].

## **2.6 Alpha-2-Agonist**

Clonidin zählt zur Gruppe der Alpha-2-Agonisten. Das wesentliche Wirkprinzip besteht in der Modulation der Verarbeitung stressbedingter Signale über präsynaptische Alpha-2-Rezeptoren. Diese bewirken eine verminderte Ausschüttung von Noradrenalin und demzufolge eine Dämpfung der Aktivität des Sympathikotonus. Nachteilige vegetativ-hämodynamische Folgen wie Blutdruckanstieg und Steigerung der Herzfrequenz als Stressantwort können somit unterdrückt werden [28-30]. Es kommt zur Verstärkung der vagalen Reflexaktivität, Hemmung des vasopressorischen Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und Aktivierung der Prostaglandin-E2-Synthese [22].

Alpha-2-Agonisten wirken im ganzen Körper, da die entsprechenden Alpha-2-Adrenorezeptoren sich im Körper verteilt befinden.

## **2.7 Kardioprotektion durch Alpha-2-Agonisten**

Da es bei Patienten, die unter KHK leiden und sich einem nichtkardialen operativen Eingriff unterziehen, zu schweren Komplikationen kommen kann, ist eine prä- und postoperative Kardioprotektion von entscheidender Bedeutung. Verschiedene klinische Studien haben die kardioprotektive Wirkung von Alpha-2-Agonisten zunächst tierexperimentell nachgewiesen [31-36].

In einer Untersuchung von Bonnet et al. bewirkten die Alpha-2-Agonisten Clonidin, Dexmedetomidin und Mivazerol eine bessere Kontrolle der hämodynamischen Situation sowie eine Prävention myokardialer Ischämien bei Patienten mit vaskulärem und kardialem Risiko. Insbesondere Mivazerol ist in der Lage, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die kardiale Morbidität und Mortalität zu verringern [18]. Andere Untersuchungen zeigen, dass Clonidin-Gabe die Inzidenz myokardialer Ischämien bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, verringerte [32, 34]. Während im gesunden Myokard der Blutfluss wegen des abnehmenden Sauerstoffbedarfs sank, blieb er im ischämisch veränderten Myokard auf hohem Niveau [31]. Ebenso konnte bei nichtherzchirurgischen Eingriffen ein Rückgang myokardialer Ischämien festgestellt werden [37]. In einer Studie an 300 Patienten wurde der Einfluss von unterschiedlich dosiertem Mivazerol bei kardialen Risikopatienten evaluiert. Dabei vermochte die präoperative Gabe von Mivazerol eine signifikante Reduzierung intraoperativer Myokardischämien von 34% auf 20% zu erreichen [33].

Eine Metaanalyse fasst 23 Studien an 3395 Patienten zwischen 1966 und 2002 zusammen und stellt die positive Wirkung von Alpha-2-Agonisten auf die perioperative Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen heraus [38].

## **2.8 Die MRT als diagnostisches Verfahren für die Myokardperfusion**

In den letzten Jahren wurde die Magnetresonanztomografie (MRT) auf dem Gebiet der kardiovaskulären Diagnostik erheblich weiterentwickelt und ist mittlerweile als etabliertes Verfahren aus der Kardiologie nicht mehr wegzudenken.

Mit Hilfe der Kardio-MRT lassen sich in nur einer einzigen Untersuchung Myokardperfusion und Myokardfunktion analysieren, Vitalität und Infarkt diagnostizieren sowie die Koronararterien abbilden [39, 40]. Darüber hinaus können Volumina, Muskelmasse, linksventrikuläre Funktion und Blutfluss erfasst werden [41]. Dabei ermöglicht die Messung der Myokardperfusion, die Diagnostik und Quantifizierung der ischämischen Herzkrankheit. Vorteil dieser nichtinvasiven Methode ist ihre geringe Strahlenbelastung und die gute

räumliche Auflösung. Mit der zunehmend verbesserten und schnelleren Bildgebung können mittlerweile mehrere Bilder pro Herzschlag gemessen werden[39].

Al-Saadi et al. konnten hämodynamisch relevante Koronarstenosen >75% mittels magnetresonanztomografischer Perfusionsmessungen mit einer Sensitivität von über 80% feststellen [42]. Seit Anfang der 90er wurden verschiedene kleinere Vergleichsuntersuchungen zwischen first pass MRT und Myokardszintigrafie, Belastungsechokardiografie und Koronarangiografie durchgeführt, jeweils mit bzw. ohne pharmakologischer Belastung [43-46]. Im Ergebnis zeigte sich eine vergleichbare Sensitivität der MRT, Myokardszintigrafie und Belastungsechokardiografie bei der Diagnostik von KHK [47].

Eine ebenfalls hohe diagnostische Genauigkeit zur Erkennung von Myokardischämie bewiesen Belastungs-MRT unter Dobutamin [48]. Die Studie von Lauerma et al. an ausgewählten Patienten unter Einsatz von Kontrastmittel zur Messung der Myokardperfusion mit einer Multislice-Technik brachte eine hohe diagnostische Genauigkeit mit einer Sensitivität von bis zu 90% und eine Spezifität bis zu 83% hervor [47, 49]. Dagegen lag die Sensitivität bei einer unselektierten Patientengruppe mit koronarer Dreifäßerkrankung bei lediglich 44% [50]. Ein weiterer Vorteil der kardialen MRT gegenüber anderen Verfahren der Nuklearmedizin ist die Früherkennung einer Ischämie anhand subendokardialer Perfusionsstörungen aus den myokardialen Perfusionsmessungen [51]. Nicht zuletzt ermöglicht sie eine Beurteilung des Kollateralflusses [52].

### **3. Fragestellung und Zielsetzung**

Unter Stressbedingungen ändert sich das Verhältnis der Durchblutung endokardnaher zu epikardnahen Myokardbezirken, so dass endokardnahe Bezirke minderperfundiert werden und es damit in diesen Gebieten zu Ischämien kommt. Dieser Mechanismus spielt eine wichtige Rolle bei der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Koronarer Herzkrankheit.

Der Einsatz des Alpha-2-Agonisten Clonidin zur Verbesserung der Myokardperfusion in ischämischen Myokardbezirken zeigt in vielen Studien vielversprechende Ergebnisse. Bisher gab es aber noch keine Studie, die den Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin unter Stressbedingungen bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit untersucht hat.

Unsere durchgeführte Studie ist eine Pilotstudie, für die in der Literatur bisher keine kontrollierten Untersuchungen mit vergleichbarer Fragestellung vorliegen.

Primärer Endpunkt der Studie war, die Änderung des Verhältnisses endokardnaher zu epikardnaher Myokardbezirke in ischämischen und nichtischämischen Bereichen mittels MRT gemessener Myokardperfluationsparameter unter Dobutaminstressbedingungen zu untersuchen.

Sekundärer Endpunkt der Studie war, die Differenz hämodynamischer Parameter wie arterieller Blutdruck und Herzfrequenz unter Auswirkung des Alpha-2-Agonisten Clonidin unter Ruhebedingungen und während des Dobutaminstressstestes zu prüfen.

## **4. Patienten und Methodik**

Diese prospektiv randomisierte Pilotstudie wurde im Zeitraum vom Mai 2001 bis März 2002 in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Mitte durchgeführt. Vor dem Beginn der Studie lag die Zustimmung der lokalen Ethikkommission vor.

### **4.1. Patienten**

#### **4.1.1. Einschlusskriterien**

Insgesamt wurden 20 erwachsene Patienten und Patientinnen, die sich im oben genannten Zeitraum in der Klinik für Herzchirurgie der Charité befanden, in die Studie aufgenommen. Die stationäre Aufnahme dieser Patienten erfolgte zur operativen Revaskularisierung (ACVB) bei bekannter koronarer Herzerkrankung.

Alle Patienten sind ausführlich über die Studie aufgeklärt worden und erteilten ihr schriftliches Einverständnis.

#### **4.1.2. Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren

- eine schlechte linksventrikuläre Funktion (EF<30%) mit einer in der Regel bestehenden medikamentösen Mehrfachkombination mit  $\beta$ -Blocker, Diuretika und Antihypertonika, da diese Patienten sensibler auf alpha-2-Agonisten reagieren können.
- Des weiteren Patienten mit instabiler Angina pectoris,
- einer arteriellen Hypertonie >220/110,
- bradykarden Herzrhythmusstörungen und / oder AV-Block II° und III°,
- Vorhofflimmern oder Vorhofflattern,
- dilatativer oder obstruktiver Kardiomyopathie,
- schwerer COPD,
- schwere Ruhedyspnoe,
- bestehender Überempfindlichkeit gegen oder Therapie mit alpha-2-Agonisten,

- Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen wie z.B.
  - Herzschrittmacher- und Metallimplantate,
  - Clips nach Gefäßoperationen oder nach neurochirurgischen Operationen,
  - Klaustrophobie,
  - Allergie oder Unverträglichkeit gegen Kontrastmittel sowie
- fehlendes Einverständnis.

#### **4.1.3. Patientencharakterisierung**

Insgesamt wurden 20 Patienten (4 weiblich, 16 männlich) im Alter von 46-73 Jahren (Median 63) untersucht, deren Gewicht zwischen 53 – 90 kg (Median 75kg) lag. Eine koronare Herzkrankheit (KHK) war bei allen Patienten durch eine koronarangiografische Untersuchung nachgewiesen worden. Hierbei wurden mittel- bis hochgradige Stenosen in einem oder mehreren Koronargefäßen wie folgt festgestellt:

- 1-Gefäß KHK wurde bei einem männlichen Patienten,
- 2- Gefäße KHK wurde bei insgesamt 4 Patienten (eine weibliche, drei männliche) und
- 3-Gefäße KHK wurde bei insgesamt 15 Patienten (drei weibliche, zwölf männliche) nachgewiesen.

Zur Bestimmung der ischämischen Gebiete im Myokard sind in unserer vorliegenden Untersuchung alle in der Herzkatheteruntersuchung festgestellten Stenosen >75% berücksichtigt worden. Einen schon länger zurückliegenden Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet der hochgradigen Stenose hatten drei der Untersuchten.

#### **4.2. Gruppeneinteilung**

Die Randomisierung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen mit je 10 Patienten. Diese wurden durch ein Doppelblindverfahren per Los der jeweiligen Gruppen zugeteilt. In der

- Clonidingruppe waren
  - 3 Frauen und 7 Männer,
  - im Alter zwischen 48-73 Jahre (Median 62,5),
  - mit einem Gewicht zwischen 64-90 kg (Median 76,5kg) und
  - ein Patient mit einer 1-, ein Patienten mit 2- und sieben Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK, und in der

- Placebogruppe waren
  - eine Frau und 9 Männer,
  - im Alter zwischen 46-73 Jahre (Median 67),
  - mit einem Gewicht zwischen 53-89 kg (Median 71) und
  - ein Patient mit einer 2- und acht Patienten mit einer 3-Gefäß-KHK.

### 4.3. Protokoll

Am Abend vor der Operation oder am Operationstag unmittelbar vor der Operation fanden die Messungen statt.

Die Patienten wurden zur Studienvorbereitung mit einem peripheren Venenverweilkatheter an einer Unterarmvene und einem Gefäßkatheter in der Arteria radialis zur direkten Messung des arteriellen Blutdruckes versorgt. Sobald die Patienten auf der MRT-Trage lagen, wurden eine EKG-Ableitung und eine periphere Pulsoxymetrie angelegt und diese während der gesamten Untersuchung und einige Zeit nach der Untersuchung belassen. Während der Studienmessungen war stets ein optischer (mit zusätzlicher Kameraüberwachung) und ein akustischer Kontakt zu den Patienten vorhanden. Alle Patienten erhielten einen Alarmknopf. Eine Reanimationsbereitschaft und die Anwesenheit eines erfahrenen Anästhesisten waren gegeben.

Eine kontinuierliche Überwachung erfolgte durch die Messung des arteriellen Blutdruckes, der Herzfrequenz und der peripheren Sauerstoffsättigung. Vor Beginn der Studienmessung wurden drei Ausgangswerte und danach in Abständen von 60 Sekunden alle genannten Kreislaufparameter aufgezeichnet. Eine Blutgasanalyse wurde jeweils vor Beginn und nach dem Ende der Untersuchung dokumentiert.

#### 4.3.1. MRT- Perfusionmessung

Bei den drei durchgeführten Perfusionmessungen wurde als

1. Messung die **Ruhemessung** vor der Applikation von Medikamenten, als
2. Messung die **Therapiemessung** in einem Zeitraum von 20 Minuten nach Gabe von Clonidin versus Placebo und als
3. Messung die **Stressmessung** in einem Zeitraum von 40 Minuten nach Gabe von Clonidin versus Placebo und zusätzlichem Stresstest mit Dobutamin durchgeführt (Tabelle 1).

Vor der ersten Messung (Ruhemessung) wurde allen Patienten ausschließlich das Kontrastmittel in einer Dosis von 0,03 mmol/kg Körpergewicht mit einer Flussrate von 5-7 ml/s als Bolus über den peripheren Zugang mit anschließender Gabe von 20 ml NaCl 0,9% - Lösung zur Spülung appliziert.

Nach der Ruhemessung wurde innerhalb von 7 Minuten den Patienten Clonidin versus Placebo (NaCl 0,9%-Lösung) mit einer Dosis von 1,5 µg/kg KG als Bolusgabe injiziert.

Anschließend erhielten die Patienten über eine Dauerinfusionspumpe während der gesamten Studienmessung eine Erhaltungsdosis von 1,5 µg/kg/h Clonidin (0,3 mg Clonidin / 50 ml NaCl 0,9%-Lösung) versus Placebo (50 ml NaCl 0,9%). Unter dieser Erhaltungsdosis fand die Therapiemessung statt.

In 32 Minuten nach dem Beginn der Studienmessung wurde allen Patienten bei stabilen Kreislaufverhältnissen ein pharmakologischer Stresstest mittels Dobutamin zugeführt. Die letzte Studienmessung, die Stressmessung schloss sich an dieser Stressbelastung an (Tabelle 1).

Am Ende der Studienmessung erfolgte erneut die Abnahme einer arteriellen Blutgasanalyse.



Messungen	Ruhemessung		Therapiemessung				Stressmessung
Placebogruppe		NaCl 0,9%		NaCl 0,9%			
Clonidingruppe		Clonidinbolus 1,5µg/ kg KG		Clonidinerhaltungsdosis 1,5µg/kg KG/h			
				Belastungstest mit Dobutamin30/40/50 µg/kg KG/min			
Zeit in Minuten	0	1-7	16	32	39-41		

**Tabelle 1: Ablauf der Studienmessung. KG: Körpergewicht**

## 4.4. Diagnostik

### 4.4.1. Pharmakologischer Belastungstest

Als pharmakologischen Belastungstest wählten wir die gebräuchlichste Belastungsform mit Dobutamin und führten diesen nach den Qualitätsleitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie durch [55].

Anfänglich bekamen die Patienten eine Infusionsdosis von 5 µg/kg KG/min, die alle drei Minuten stufenweise bis auf eine maximale Dosis von 40 µg/kg KG/min gesteigert wurde.

### 4.4.2. Magnetresonanztomographie

Zur Anwendung kam das Ganzkörper MRT (Magnetom Vision, 1,5T, Siemens, Erlangen, Deutschland; max. Gradientenstärke: 25 mT/m, Anstiegsrate: 40 mT/m). Die Patienten lagen in der Rückenlage und wurden mit einer Körper-Oberflächenspule (Herzspule: Phased-array-Herzspule) untersucht. Als Meßverfahren wurde eine EKG - getriggerte, T1 gewichtete Saturation – Recovery – Turbo – FLASH - Sequenz mit TR / TE / TI /  $\alpha$  = 2,4ms / 1 / 1,2ms / 10ms / 8° mit einer Bandbreite von 780Hz / Pixel gewählt. Die Triggerung des EKGs erfolgte mit aktiven EKG - Elektroden. (Bruker Medical Systems).

Über einen MR - kompatiblen Injektomaten (Spectris TM, Medrad, Volkach) wurde den Patienten das paramagnetische Kontrastmittel Gd - DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin)

in den venösen Verweilkatheter mit einer Flussrate von 5-7 ml/s verabreicht. Dieses extrazelluläre Kontrastmittel diffundiert bereits während des „first pass“ ins Interstitium des Myokards und führt durch eine positive Kontrastverstärkung zu einer hohen Signalintensität im normal perfundierten und zu einer niedrigeren Signalintensität im minderperfundierten Myokardbereich.

Zur Beurteilung der genauen Lage des linken Ventrikels und der Herzhauptachse wurden vorerst nicht angulierte Übersichtscans durchgeführt. Anhand dieser nativen Bilder wurde auf Höhe des Papillarmuskelansatzes mittelventrikulär der sogenannte Kurzschnitt („short axis view“) des Herzens geplant. Zur Vermeidung von Atemartefakten wurde bei der Bildakquisition der Studienmessung die Atemstopptechnik (mit einer möglichst langen expiratorische Atemanhaltephase) angewendet.

In jedem Herzschlag erfolgte die Erstellung eines Bildes (single shot); insgesamt wurden für jede Studienmessung 90 Bilder mit einer Schichtdicke von 10 mm in erster und zweiter Kontrastmittelpassage akquiriert.

## 4.5. MRT- Analyse

### 4.5.1. Vergleichstandards

Im Kurzschnitt des Myokards wurden sechs Segmente festgelegt. (Abbildung 1). Dies geschah entsprechend der Empfehlungen der American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging [56]. Die Zuordnung der versorgenden Koronararterien zu den jeweiligen Segmenten erfolgte abhängig vom Versorgungstyp. (Tabelle 2)

Versorgungstyp	RCA	LAD	RCX
Intermediärtyp/Linkstyp	1+2	3+4	5+6
Rechtstyp	6+1+2	3+4	5

Tabelle 2: Zuordnung der segmentalen Versorgungsgebiete zu den einzelnen Koronararterien: RCA= Arteria coronaria dextra; LAD= Ramus interventricularis anterior; RCX= Ramus circumflexus

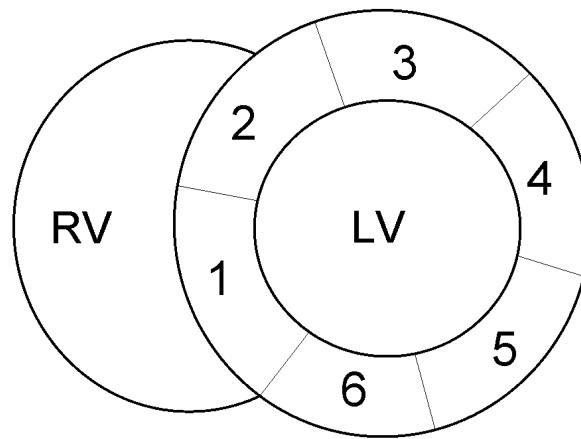


Abbildung 1: Segmenteinteilung des linken Myokards. RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel

## 4.5.2. MR-Analyse

### 4.5.2.1. Auswertungsprogramm

Zur MRT-Bildanalyse kam das kommerzielle Programm MR Analytical Software System-MASS<sup>®</sup> 5.0 (MEDIS<sup>®</sup>; Medical imaging Systems, Leiden, Niederlande) zur Anwendung.

### 4.5.2.2. Kontureinzeichnung und Segmenteinteilung

Ohne Kenntnis der Randomisierung wurde die Auswertung der Bilder durchgeführt. In einem der ersten Bilder wurde jeweils eine epi- und eine endokardiale Kontur als Vorlage manuell eingezeichnet. Diese Kontur wurde von der Software dann automatisch auf alle folgenden Bilder einer Studienmessung übertragen. Da die Bewegung des Herzens während der Messung von der Software nicht präzise erkannt wurde, korrigierten wir die Konturen eines jeden Bildes und zeichneten gegebenenfalls die Konturen neu ein. Hierbei achteten wir darauf, dass keine weiteren perikardialen oder septalen Strukturen sowie Ventrikellumen und Papillarmuskelanteile in den Berechnungsbereich mit einbezogen wurden. Nur linksmyokardiale Anteile wurden im Bereich zwischen den beiden Konturen belassen (Abbildung 2). Weiterhin wurde zur sicheren Erfassung ausschließlich endo- oder epikardnahen Myokardbereiches vor der Auswertung der Bilder ein Sicherheitsabstand von 10% von endo- und epikardialen Konturen abgezogen.

Zur Aufteilung der Segmente wurde ein Referenzpunkt am Übergang des Septum interventrikuläre zur linksventrikulären Vorderwand definiert, ab dem das Programm die Berechnung der Segmente im Uhrzeigersinn startete. Das Myokard wurde somit in sechs nahezu gleichgroße Segmente aufgeteilt. Jedes Segment wurde weiterhin durch Linien („Chords“) in Untersegmente eingeteilt. (Tabelle 3, Abbildung 1 und Abbildung 2)

	<b>Chords</b>	<b>Count</b>
<b>S1</b>	1-16	16
<b>S2</b>	17-33	17
<b>S3</b>	34-50	17
<b>S4</b>	51-66	16
<b>S5</b>	67-83	17
<b>S6</b>	84-100	17

Tabelle 3: Aufteilung des linken Ventrikelmyokards in 6 Segmente; S: Segmente, Chords: Linien zur Aufteilung der einzelnen Segmente in 16-17 Untersegmente, Count : Anzahl der Untersegmente

#### **4.5.2.3. Bestimmung des endo- und epikardnahen Myokards**

Bei der Berechnung der Signalintensität (SI) auf jeder der eingezeichneten „Chords“ wurde transmural eine Skala von 0 bis 100 vom Auswertungsprogramm angegeben, so dass 0 der epikardialen Kontur und 100 der endokardialen Kontur entsprach. Dies machte die transmurale Einteilung der Segmente in endo- bzw. epikardnahes Myokard möglich (Abbildung 2 und Abbildung 3).

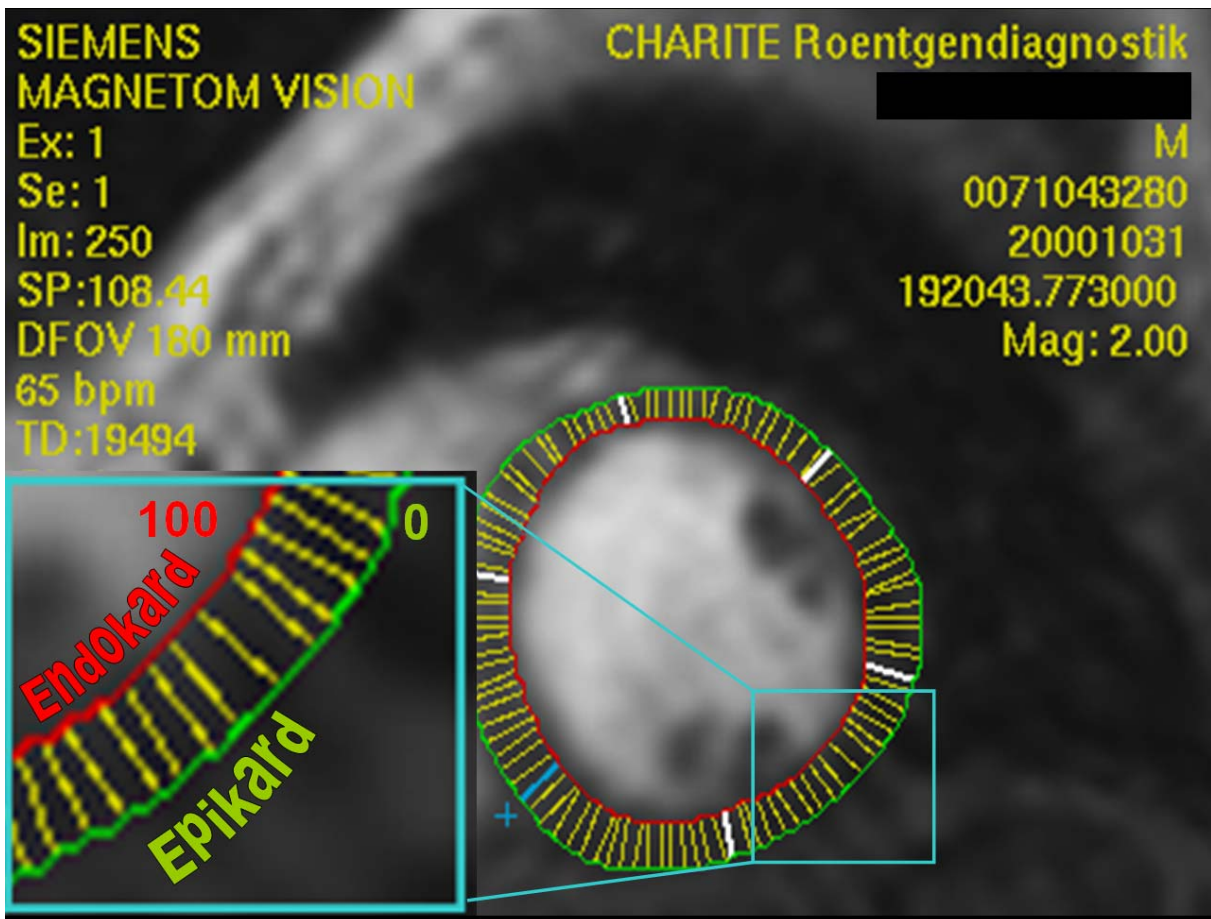


Abbildung 2: Kurzachsenschicht des Myokards: Referenzpunkt und 6 Segmenteinteilungen.  
 Rote Kontur: endokardnaher Bereich, grüne Kontur: epikardnaher Bereich.

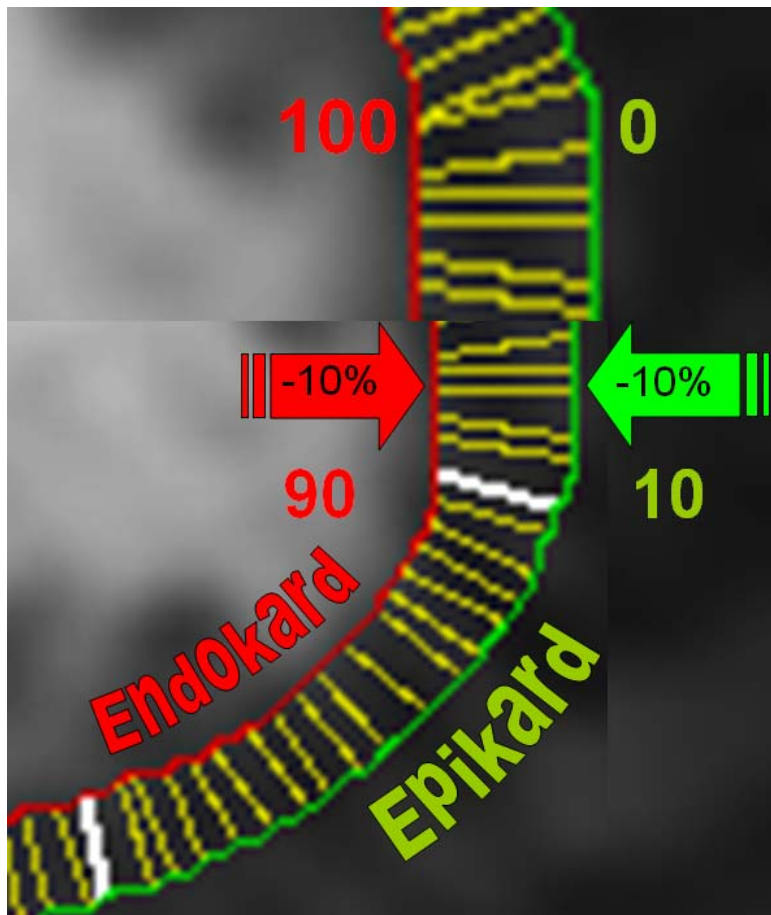


Abbildung 3: Endokard- (rote) und epikardnahe (grüne) Konturzeichnung. Von den Segmentlinien („Chords“, Messpunkte 0-100, gelb) wurden jeweils 10% des Anteiles am Endokard und am Epikard abgezogen, um so nur myokardiale Anteile zu erfassen (Messpunkte 10-90).

#### 4.5.2.4 Auswertung der Bilder

Nach nochmaliger Überprüfung aller eingezeichneten Konturen und Segmente begannen wir mittels MASS ® mit der grafischen (**Abbildung 4**), numerischen und parametrischen (**Abbildung 5**) Auswertung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf. Für jede Studienmessung erfolgte eine separate Auswertung.

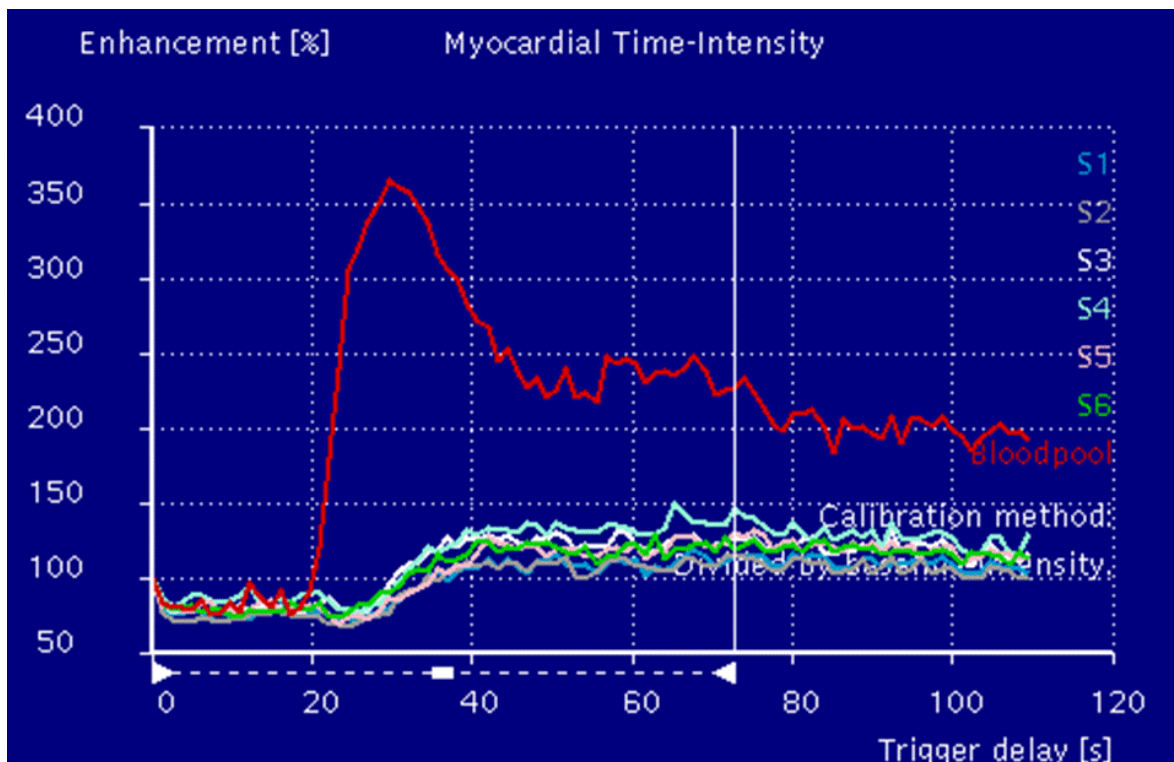


Abbildung 4: Signalintensitätskurve. S1-6= Segmente 1-6

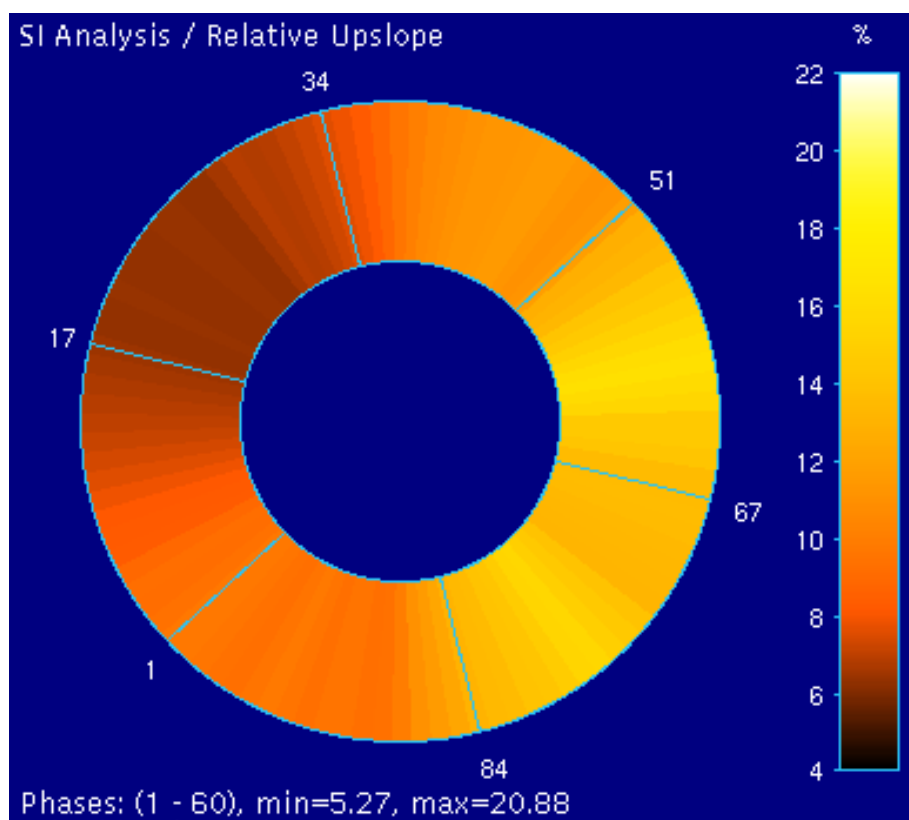


Abbildung 5: parametrische Darstellung der Myokardperfusion mit Hilfe des relativen upslopes

Anhand der quantitativ bestimmten Signalintensität und durch die Signalintensitätskurve (Abbildung 4) können minderperfundierte Myokardbereiche festgestellt werden. Hier ist eine verminderte maximale Signalintensität und eine verlängerte Zeit bis zur Maximalintensität sowie eine reduzierte Anstiegssteilheit zu verzeichnen.

Die Messung der Signalintensität ist in der Diastolenphase erfolgt. Die Perfusion des Herzens erfolgt größtenteils in der Diastole. Die in der Systole vorliegenden hohen intramuralen Drücke sowie die direkte Verlegung der Koronararterien an ihrem aortalen Abgang führen zu einer deutlichen Reduktion des systolischen Koronarflusses, der sich in der linken Koronararterie sogar umkehren kann [57].

Als Maß der Perfusionsänderung im Myokard galt in unserer Studie die prozentuale Anstiegssteilheit (relative upslope). Zur Bestimmung dieses Wertes kommt folgende Formel zur Anwendung:

$$ru = \frac{u_{max}}{u_{LV}} \cdot 100 \% ,$$

$$u = \frac{Si_2 - Si_1}{t}$$

Formel 1: mathematische Formel zur Errechnung des relativen upslopes.  
 u: upslope; u<sub>max</sub>: maximaler upslope [au/s]; Si: Signalintensität;  
 ru: relativer upslope [au/s]; t: time; u<sub>LV</sub>: upslope im linken Ventrikel [au/s]

Die Berechnung des Anstieges (upslope) erfolgt anhand der Änderung der Signalintensität im zeitlichen Verlauf. Der maximale Anstieg in au/s wird hier ebenfalls ermittelt (Abbildung 6). Aus diesem und dem maximalen Kontrastmittelanstieg im linken Ventrikel wird die relative Anstiegsteilheit (relative upslope) in Prozent errechnet.

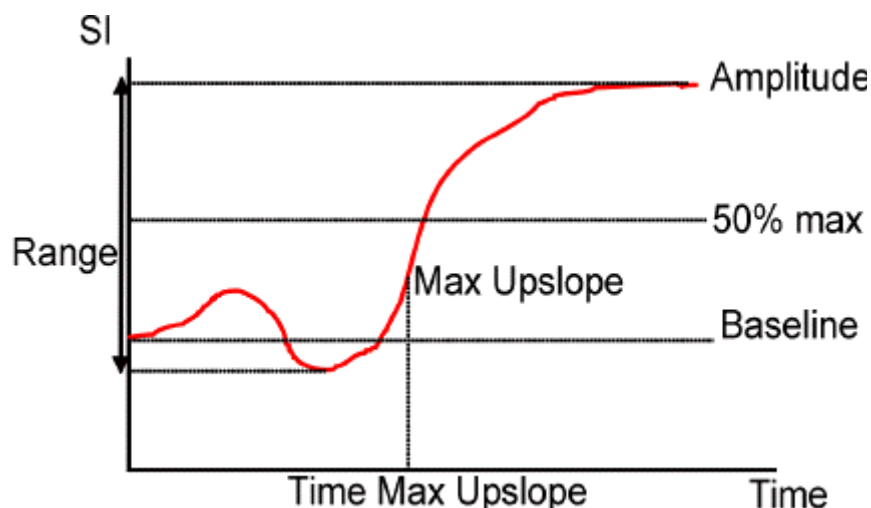


Abbildung 6: Bestimmung des Max Upslope anhand der Signalintensitätskurve. Aus: MASS



#### **4.5.2.5 Datenauswahl**

Zur Auswertung kamen nur in der Diastole aufgezeichnete Bilder. Systolische Schnittbilder und Atemartefakte verfälschen die Messwerte. Diese Bilder wurden bei der Auswertung nicht einbezogen.

Bei einem der Studienpatienten (Patient Nr. 5) konnte aufgrund der gestörten EKG-Triggerung keine richtige Berechnung der Signalintensität des Kontrastmittels im linken Ventrikel erfolgen. Diese Daten wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

#### **4.5.2.6 Bestimmung der Ischämie- und Nichtischämiegebiete**

Zur Bestimmung der ischämischen und nichtischämischen Gebiete verwendeten wir die Berichte der Herzkatheteruntersuchung und die vom Programm erstellten, parametrisch dargestellte prozentualen Anstiegssteilheit (relative upslope).

Ischämisch galt ein Segment, das dem Versorgungsgebiet einer stenosierten Koronararterie (>75%) entsprach und die niedrigste visuelle Perfusion aufwies.

Als nichtischämisch galt ein Segment, das einem Versorgungsgebiet einer nicht stenosierten Koronararterie zugeordnet werden konnte und visuell am besten perfundiert war. Bei Patienten mit einem 3-Gefäße-KHK wurde das am besten perfundierte Segment als nichtischämisches Segment definiert (Tabelle 2, Abbildung 5).

Die visuelle Perfusionsbeurteilung erfolgte in der Stressmessung, da eine eindeutige Differenzierung eines ischämischen Bereiches unter Stressbelastung möglich ist [58].

### **4.6. Statistische Analyse**

Die Basisdaten Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI und vorbestehende medikamentöse Therapie beider Gruppen (Clonidin- und Placebogruppe) wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz untersucht.

Das Verhältnis der Myokardperfusion von endokardnahe und epikardnahe Bereich wurde als primärer Endpunkt bestimmt. Hier wurde der U-Test nach Wilcoxon für zwei verbundenen

Stichproben eingesetzt. Der Vergleich zwischen beiden Gruppen (Clonidin- und Placebogruppe) erfolgte durch den U-Test nach Mann-Whitney für zwei unabhängige Stichproben. Alle Kennziffern der deskriptiven Statistik wurden als Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben.

Die Differenz der hämodynamischen Parameter, bestehend aus arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz, bildete den sekundären Endpunkt. Hier erfolgte mit dem Wilcoxon- Test der Vergleich innerhalb beider Gruppen hinsichtlich des Blutdruckverhaltens und der Herzfrequenz in den verschiedenen Studienmessungen. Diese Parameter wurden auf signifikante Änderungen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten untersucht. Für den Gruppenvergleich kam wiederum der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung.

In der Nullhypothese wurde davon ausgegangen, dass unter Dobutaminstressbedingungen bei Patienten kein Unterschied im Verhältnis endokardnaher zu epikardnaher Myokardanteile entsteht, egal ob sie mit Alpha-2-Agonisten oder mit Placebo behandelt. Ein p- Wert  $\leq 0,05$  galt als signifikant.

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS für Windows Version 12.0.1. vom SPSS© 1989-2003 Inc. erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Charakteristische Basisdaten der Patienten

#### 5.1.1. Alter, Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index

Es konnte kein Unterschied der Basisdaten Alter, Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (Tabelle 4, Abbildung 7).

Tabelle 4: Charakteristische Basisdaten der Patienten in der Clonidin- und Placebogruppe.

BMI = Body-Mass-Index, angegeben sind der Mittelwert, die Standardabweichung und die Wahrscheinlichkeit (p)

	Patientenzahl [n]	Alter [Jahren]	Körpergewicht [kg]	Körpergröße [cm]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Placebogruppe	9	62,78 ± 9,73	71,56 ± 11,12	172,22 ± 6,36	24 ± 2,45
Clonidingruppe	10	62,10 ± 9,30	77,40 ± 7,89	170,50 ± 6,96	26,75 ± 3,45
p		0,90	0,24	0,78	0,07

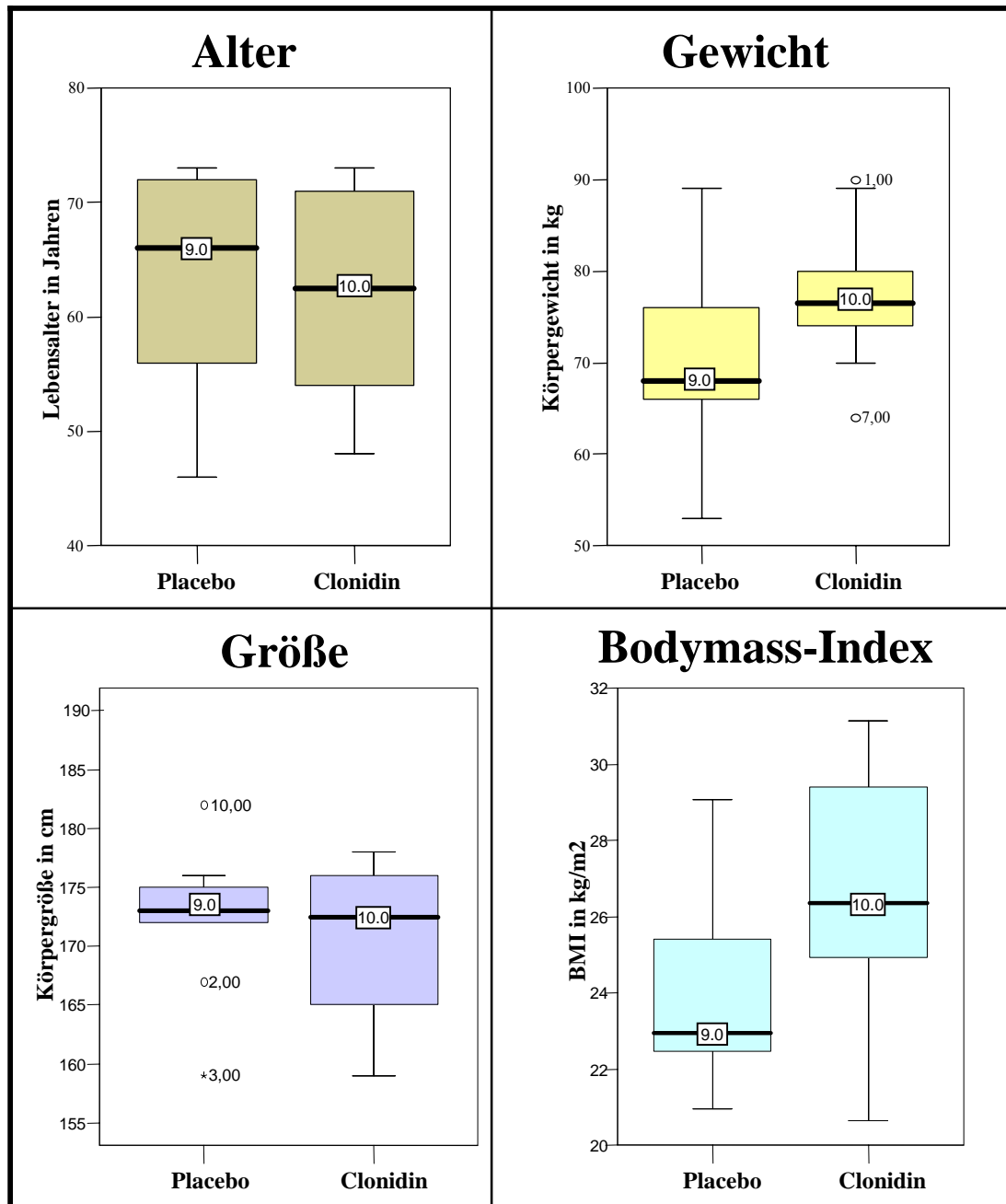


Abbildung 7: Grafische Darstellung charakteristischer Basisdaten der Patienten in der Clonidin- und Placebogruppe. Alter in Jahren, Gewicht in kg, Größe in cm und Body-Mass-Index in  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Eingetragen in den Boxplots ist die Patientenzahl.

### 5.1.2. Vorbestehende medikamentöse Therapie

Hier wurde die antianginöse und antihypertensive Medikation in den Gruppen untersucht. Einen signifikanten Unterschied gab es für die Einnahme von Nitraten zwischen den beiden Gruppen: In der Clonidigruppe erhielten acht, in der Placebogruppe zwei Patienten Nitrate (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vorbestehende medikamentöse Therapie in den einzelnen Gruppen ACE: ACE-Hemmer;  $\beta$ -B: Betablocker, Ni: Nitrate; Ca: Calciumantagonisten, AT2: AT-II-Rezeptorantagonisten; angegeben sind die Anzahl der einzelnen Medikamente, ihre Kombination nach Gruppen getrennt und die Irrtumswahrscheinlichkeit p.

	ACE	$\beta$ -B	Ni	Ca	AT2	ACE+B	ACE+ $\beta$ -B+Ni	ACE+ $\beta$ -B+Ni+Ca
Placebo	5	5	2	0	1	4	2	0
Clonidin	6	9	8	1	0	6	4	1
p	0,74	0,14	0,02	0,73	0,73	0,48	0,48	0,73

## 5.2. Daten der myokardialen Perfusion

### 5.2.1. Endo- und epikardnahe Myokardperfusion

Tabelle 6: Endo- und epikardnahe Myokardperfusion. Dargestellt sind Werte des relativen Upslopes der 1. (Ruhe-), 2. (Therapie-) und der 3. (Stress-) Messung mit Standardabweichung (SD) und Irrtumswahrscheinlichkeit (p) im Vergleich innerhalb der Gruppen (Placebogruppe vs. Clonidingruppe) und zwischen der Placebo- und Clonidingruppe.

	n	Ruhe	Therapie	Stress	p Ruhe/ Therapie	p Ruhe/ Stress	p Therapie/ Stress
<b>Gesamt Endokard</b>							
Placebo	9	10,67 $\pm$ 2,32	10,87 $\pm$ 1,61	12,69 $\pm$ 3,08	0,44	0,26	0,26
Clonidin	10	9,96 $\pm$ 1,63	10,03 $\pm$ 1,06	11,28 $\pm$ 2,57	0,50	0,20	0,13
p		0,72	0,18	0,60			
<b>Gesamt Epikard</b>							
Placebo	9	9,63 $\pm$ 1,96	10,50 $\pm$ 1,69	12,89 $\pm$ 2,90	0,37	<b>0,05</b>	0,13
Clonidin	10	9,05 $\pm$ 1,87	9,74 $\pm$ 1,76	10,94 $\pm$ 2,73	0,38	0,11	<b>0,03</b>
p		0,60	0,40	0,18			
<b>Ischämisch Endokard</b>							
Placebo	9	9,89 $\pm$ 2,90	9,70 $\pm$ 2,49	10,46 $\pm$ 2,67	0,76	0,85	0,85
Clonidin	10	8,49 $\pm$ 1,63	9,29 $\pm$ 3,34	10,83 $\pm$ 3,02	0,95	<b>0,03</b>	0,09
p		0,44	0,35	0,90			

	n	Ruhe	Therapie	Stress	p Ruhe/ Therapie	p Ruhe/ Stress	p Therapie/ Stress
<b>Ischämisch Epikard</b>							
Placebo	9	8,22 ±2,05	9,45 ± 1,67	10,28± 2,41	0,26	0,21	0,85
Clonidin	10	7,32 ±2,06	9,72 ± 2,76	9,84 ± 3,52	0,06	0,09	0,95
p		0,40	0,66	0,35			
<b>nichtischämisch Endokard</b>							
Placebo	9	12,44 ± 2,77	12,55± 3,44	16,51± 5,84	0,59	0,11	<b>0,01</b>
Clonidin	10	12,00 ± 2,57	12,30± 2,70	13,53± 3,11	0,95	0,44	0,13
p		0,96	0,84	0,11			
<b>nichtischämisch Epikard</b>							
Placebo	9	10,52 ± 3,61	12,43± 2,99	15,75± 3,35	0,26	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
Clonidin	10	10,48 ± 1,76	11,35± 3,18	12,49± 4,16	0,33	0,13	0,11
p		0,72	0,49	0,06			
<b>Ratio Endokard / Epikard ischämisch</b>							
Placebo	9	1,20 ± 0,15	1,02 ± 0,13	0,99 ± 0,11	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	0,59
Clonidin	10	1,20 ± 0,22	0,96 ± 0,17	1,18 ± 0,29	<b>0,05</b>	0,87	0,07
p		1,00	0,40	0,18			
<b>Ratio Endokard / Epikard nichischämisch</b>							
Placebo	9	1,27 ± 0,37	1,01 ± 0,11	1,01 ± 0,12	0,08	0,08	0,85
Clonidin	10	1,15 ± 0,21	1,12 ± 0,29	1,18 ± 0,42	0,40	0,95	0,32
p		0,54	0,66	0,44			
<b>Ratio Endokard Is / Nis</b>							
Placebo	9	0,82 ± 0,30	0,82 ± 0,25	0,67 ± 0,16	0,85	0,44	0,06
Clonidin	10	0,74 ± 0,24	0,71 ± 0,21	0,80 ± 0,15	0,57	0,33	0,12
p		0,54	0,49	0,27			
<b>Ratio Epikard Is / Nis</b>							
Placebo	9	0,84 ± 0,28	0,79 ± 0,22	0,67 ± 0,16	0,85	0,21	<b>0,05</b>
Clonidin	10	0,70 ± 0,18	0,96 ± 0,33	0,79 ± 0,24	0,17	0,24	0,13
p		0,24	0,60	0,31			

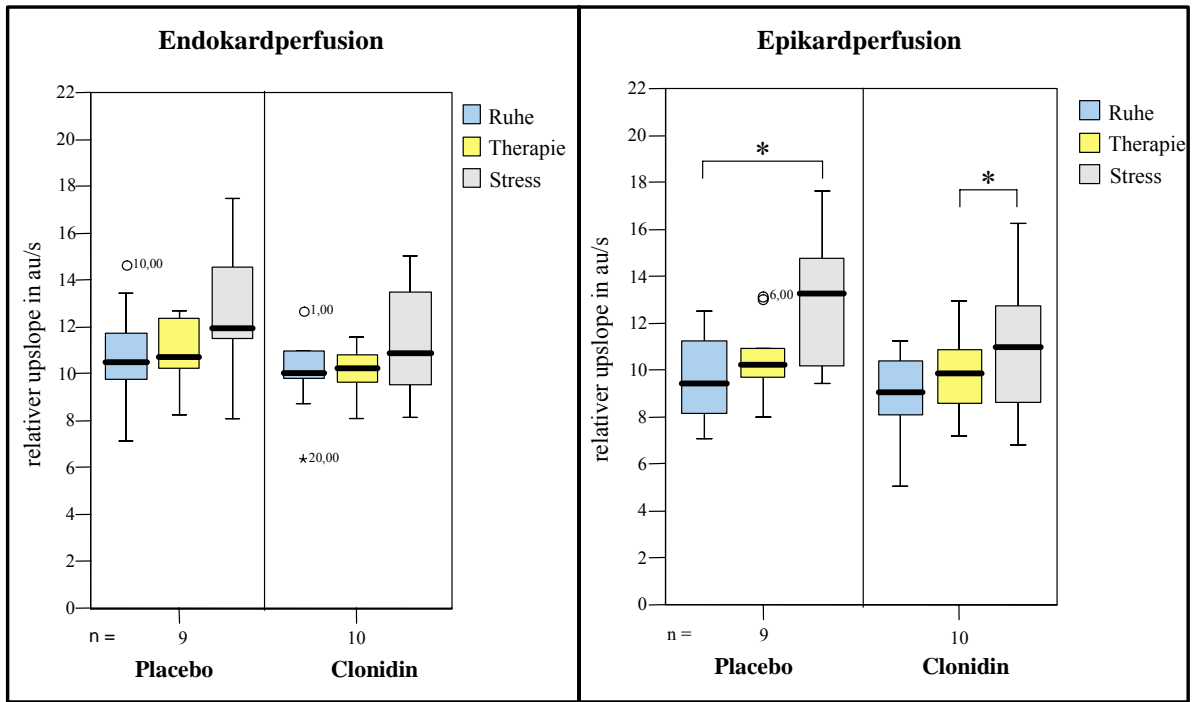


Abbildung 8: Relativer Anstieg der Perfusion im gesamten endokard- und epikardnahen Myokardareal in au/s.

Im Gruppenvergleich (Clonidin vs. Placebo) konnte hier kein signifikanter Unterschied bezüglich des relativen Anstieges festgestellt werden. Im Vergleich innerhalb der Gruppen wurde ein signifikanter Anstieg für das Epikard von der Therapie- zur Stressmessung in der Clonidingruppe von  $p=0,03$  und in der Placebogruppe von der Ruhe- zur Stressmessung von  $p=0,05$  berechnet werden. Im endokardnahen Myokardbereich konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. (Abbildung 8, Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8)

Tabelle 7: Deskriptive Statistik Endokard. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Placebo	Ruhe	9	10,67	2,32	7,12	14,64
	Therapie	9	10,87	1,61	8,26	12,68
	Stress	9	12,69	3,08	8,11	17,49
Clonidin	Ruhe	10	9,96	1,63	6,35	12,67
	Therapie	10	10,03	1,06	8,09	11,56
	Stress	10	11,28	2,57	8,16	15,01

Tabelle 8: Deskriptive Statistik Epikard. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung; Minimum und Maximum

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Placebo	Ruhe	9	9,63	1,96	7,07	12,50
	Therapie	9	10,50	1,69	8,01	13,24
	Stress	9	12,89	2,90	9,41	17,65
Clonidin	Ruhe	10	9,05	1,87	5,07	11,25
	Therapie	10	9,74	1,76	7,19	12,92
	Stress	10	10,94	2,73	6,84	16,25

## 5.2.2. Perfusion in ischämischer und nichtischämischer Myokardareale

### 5.2.2.1. Endokard

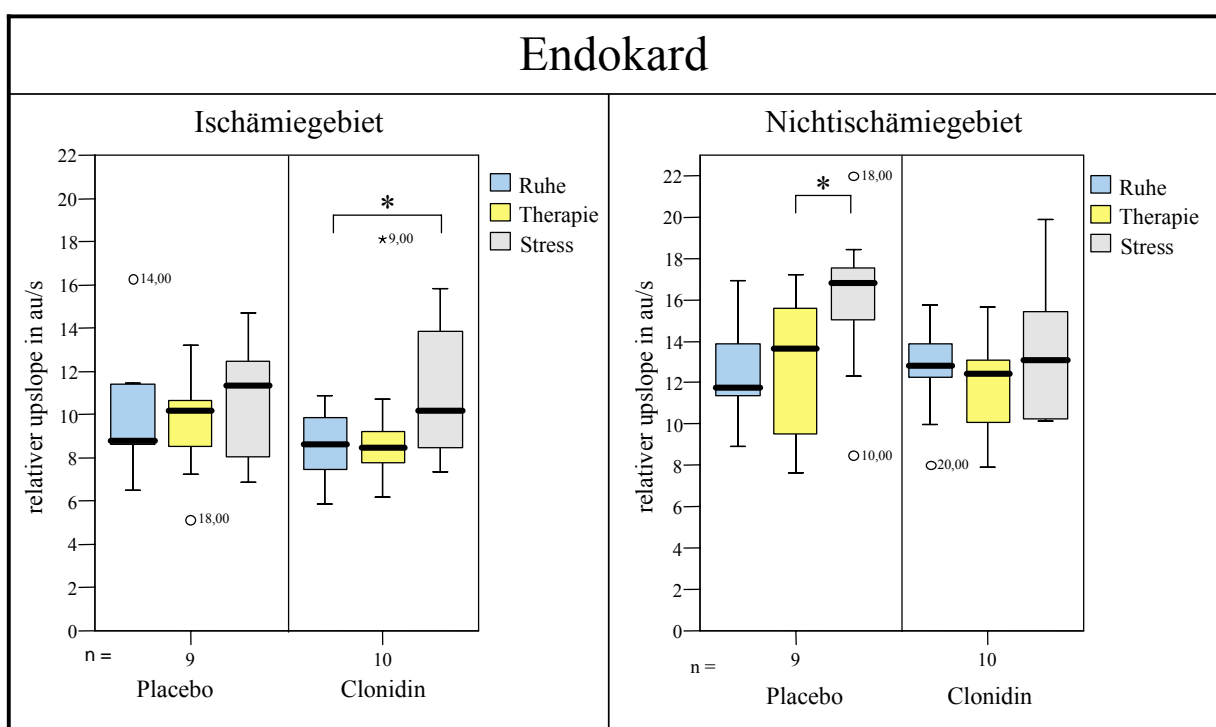


Abbildung 9: Relativer Anstieg in den endokardnahen, ischämischen und nichtischämischen Perfusionsarealen. Signifikanter Unterschied im endokardnahen, nichtischämischen Gebiet zwischen der Therapie und Stressmessung sowie zwischen der Ruhe- und Stressmessung im ischämischen Gebiet in der Clonidingruppe mit \* gekennzeichnet.



In endokardnahen Myokardarealen zeigten sich im Gruppenvergleich keine Signifikanzen.

In der Clonidingruppe war ein signifikanter Anstieg zwischen der Ruhe und der Stressmessung im ischämischen Gebiet von  $p= 0,03$  und in der Placebogruppe ein signifikanter Anstieg des relativen upslopes von der Therapie- zur Stressmessung im nichischämischen Gebiet mit  $p= 0,01$  zu verzeichnen. (Tabelle 6, Tabelle 9, Tabelle 10 und Abbildung 9)

Tabelle 9: Deskriptive Statistik für ischämische, endokardnahe Myokardareale. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	9,89	2,90	6,52	16,28
Placebo	Therapie	9	9,70	2,49	5,15	13,22
	Stress	9	10,46	2,67	6,88	14,69
	Ruhe	10	8,49	1,63	5,84	10,89
Clonidin	Therapie	10	9,29	3,34	6,19	18,10
	Stress	10	10,83	3,02	7,35	15,83

Tabelle 10: Deskriptive Statistik für nichtischämische, ednokardnahe Myokardareale. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	12,44	2,77	8,93	16,94
Placebo	Therapie	9	12,55	3,44	7,64	17,19
	Stress	9	16,51	5,84	8,49	25,51
	Ruhe	10	12,00	2,57	7,96	15,78
Clonidin	Therapie	10	12,30	2,70	7,90	15,64
	Stress	10	13,53	3,11	10,11	19,89

## 5.2.2.2. Epikard

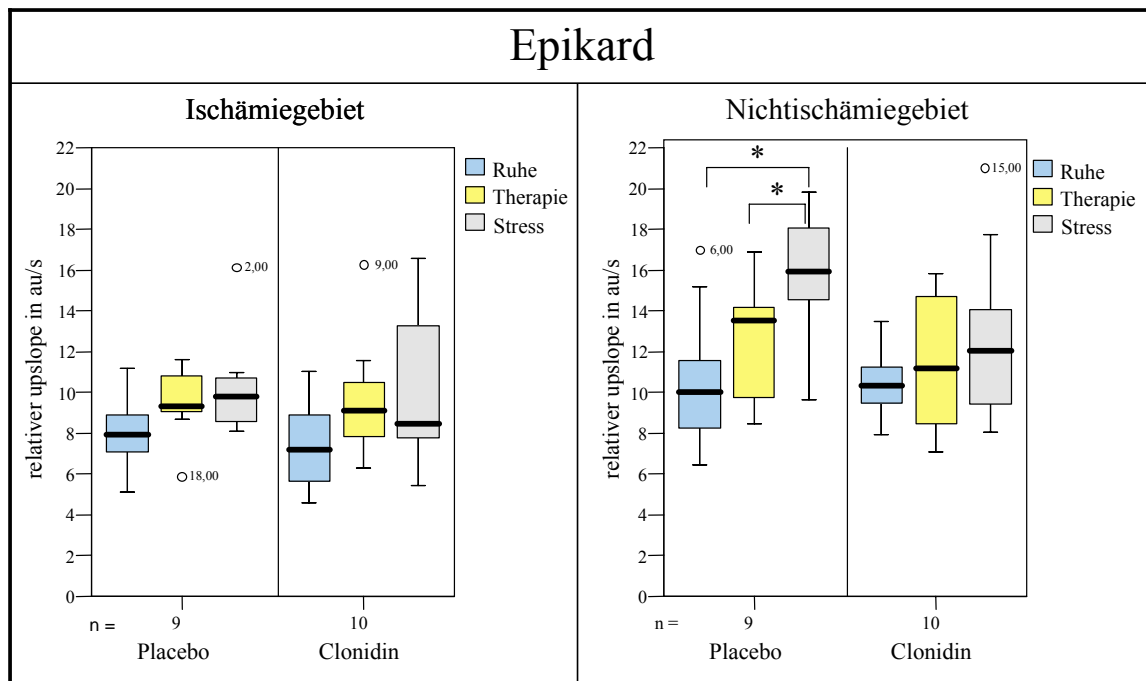


Abbildung 10: Darstellung der epikardnahen, ischämischen und nichtischämischen Perfusionsareale. Signifikanter Anstieg des relativen upslopes mit \* dargestellt. Keine Signifikanzen konnten im Gruppenvergleich zwischen Clonidin- und Placebogruppe festgestellt werden. Innerhalb der Gruppen zeigte sich in der Placebogruppe in den Nichtischämiegebieten von der Ruhe- zur Stressmessung von  $p=0,03$  und von der Therapie- zur Stressmessung von  $p=0,03$ . (Tabelle 6, Abbildung 10, Tabelle 11 und

Tabelle 12)

Tabelle 11: Deskriptive Statistik Epikard Ischämie. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	8,22	2,05	5,13	11,170
Placebo	Therapie	9	9,45	1,67	5,90	11,62
	Stress	9	10,28	2,41	8,08	16,13
	Ruhe	10	7,32	2,06	4,58	11,05
Clonidin	Therapie	10	9,72	2,76	6,28	16,27
	Stress	10	9,84	3,52	5,41	16,54

Tabelle 12: Deskriptive Statistik Epikard Nichtischämie. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	10,52	3,61	6,42	17,00
Placebo	Therapie	9	12,43	2,99	8,45	16,91
	Stress	9	15,75	3,35	9,63	19,80
	Ruhe	10	10,48	1,76	7,91	13,50
Clonidin	Therapie	10	11,35	3,18	7,09	15,80
	Stress	10	12,49	4,16	8,06	21,01

### 5.2.3. Ratio der Ischämie- und Nichtischämiegebiete

#### 5.2.3.1. Endokard

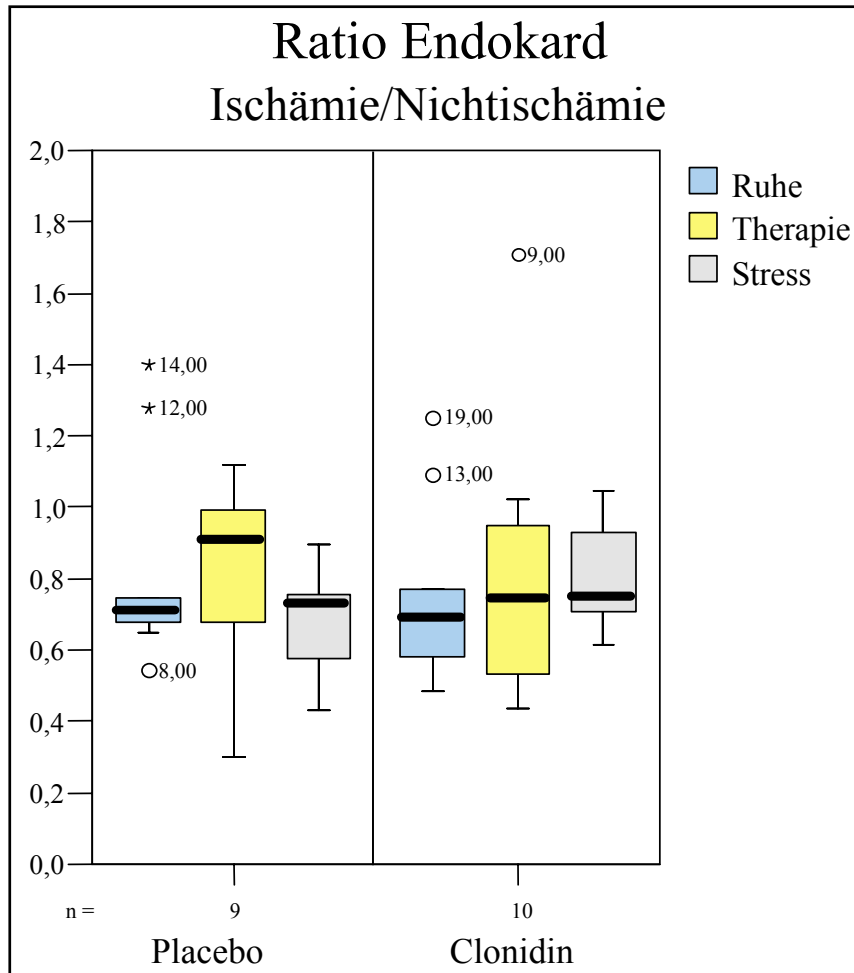


Abbildung 11: Endokard-Ratio (Ischämie-/Nichtischämiegebiete). Dargestellt sind das Verhältnis von Ischämie zu Nichtischämiegebieten bezogen auf die endokardnahen Myokardgebiete

Hier konnte keine Signifikanz im Gruppenvergleich und innerhalb der Gruppen festgestellt werden (Tabelle 6, Abbildung 11 und Tabelle 13).

Tabelle 13: Deskriptive Statistik für Endokard- Ratio (Ischämie- / Nichtischämiegebiet). n: Patientenzahl

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ruhe	9	0,82	0,30	0,54	1,40
Placebo Therapie	9	0,82	0,25	0,30	1,12
Stress	9	0,67	0,17	0,32	1,27
Ruhe	10	0,74	0,25	0,48	1,25
Clonidin Therapie	10	0,80	0,37	0,44	1,71
Stress	10	0,80	0,15	0,61	1,05

### 5.2.3.2. Epikard

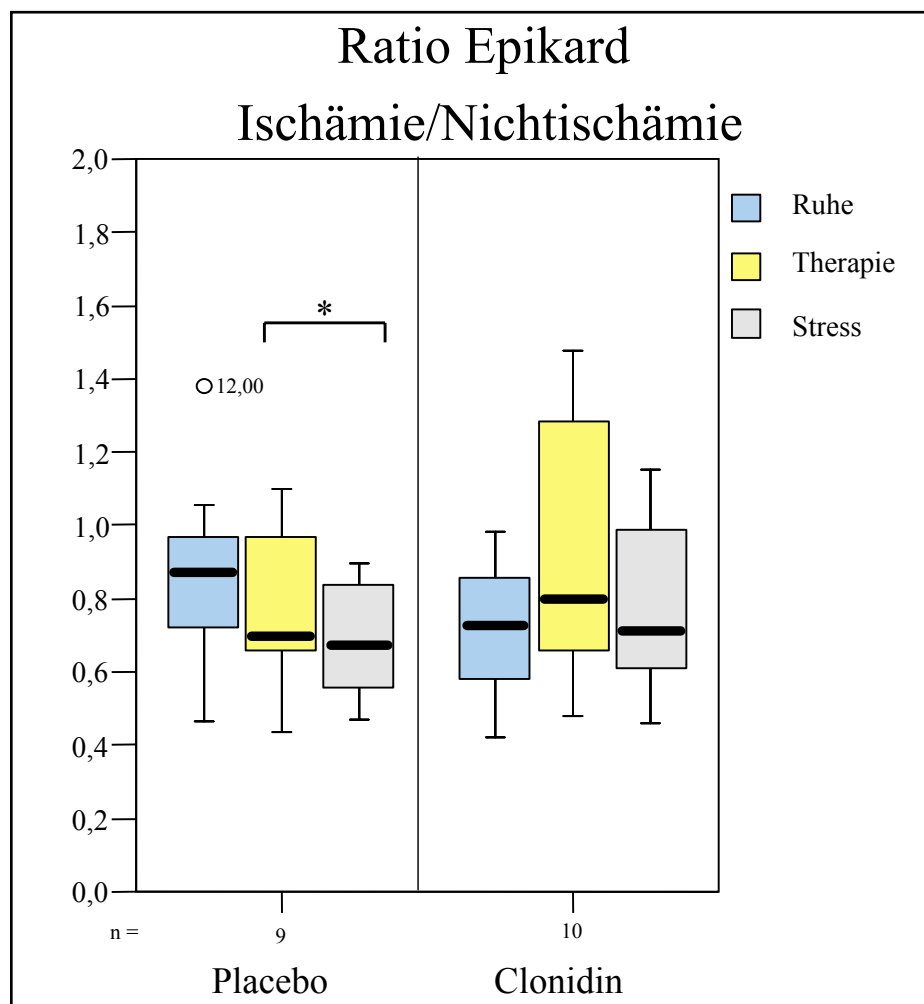


Abbildung 12: Ratio Ischämie/Nichtischämie. Dargestellt sind das Verhältnis von Ischämie zu Nichtischämiegebieten bezogen auf die epikardnahen Myokardgebiete. n: Patientenzahl, \*: Signifikanter Unterschied in der Placebogruppe zwischen der Therapie- und Stressmessung.

Im Vergleich von Clonidin- vs. Placebogruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Innerhalb der Placebogruppe war eine Signifikanz von  $p=0,05$  von der Therapie- zur Stressmessung zu sehen (Tabelle 6, Abbildung 12 und Tabelle 14).

Tabelle 14: Deskriptive Statistik für Epikard-Ratio ( Ischämiegebiet / Nichtischämiegebiet).  
Dargestellt sind n: Patientenanzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Placebo	Ruhe	9	0,84	0,28	0,47	1,38
	Therapie	9	0,79	0,22	0,44	1,10
	Stress	9	0,67	0,16	0,39	0,89
Clonidin	Ruhe	10	0,70	0,18	0,42	0,98
	Therapie	10	0,92	0,34	0,48	1,48
	Stress	10	0,79	0,24	0,46	1,15

### 5.2.3.3. Ratio Endokard / Epikard für Ischämie und Nichtischämiegebiete

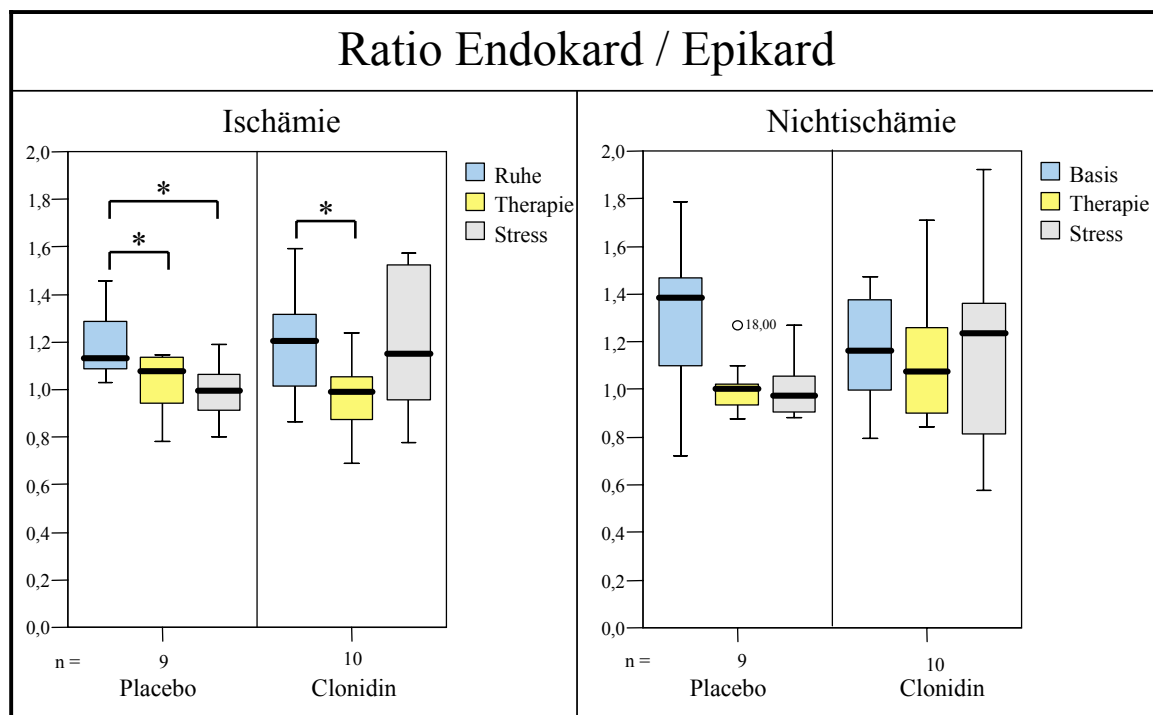


Abbildung 13: Ratio Endokard / Epikard : Dargestellt sind das Verhältnis Endo-/Epikard bezüglich der Ischämie- und Nichtischämiegebiete

Im Vergleich innerhalb der Gruppen war:

- In der Clonidingruppe ein signifikanter Abfall des Perfusionsverhältnisses im Ischämiegebiet von der Ruhe- zur Therapiemessung ( $p=0,05$ ) und
- in der Placebogruppe ein signifikanter Abfall des Perfusionsverhältnisses im Ischämiegebiet von der Ruhe- zur Therapiemessung ( $p=0,01$ ) sowie von der Ruhe- zur Stressmessung mit  $p=0,01$  zu sehen.

Im Gruppenvergleich zwischen Placebo- und Clonidingruppe konnten keine Signifikanzen festgestellt werden (Tabelle 6, Abbildung 13, Tabelle 15 und Tabelle 16).

Tabelle 15: Deskriptive Statistik für Ratio Endokard / Epikard im Ischämiegebiet. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	1,20	0,15	1,03	1,46
Placebo	Therapie	9	1,02	0,13	0,78	1,15
	Stress	9	0,99	0,11	0,80	1,19
	Ruhe	10	1,20	0,22	0,86	1,59
Clonidin	Therapie	10	0,96	0,17	0,69	1,24
	Stress	10	1,19	0,29	0,78	1,57

Tabelle 16: Deskriptive Statistik für Ratio Endokard / Epikard im Nichtischämiegebiet. Dargestellt sind n: Patientenzahl; Mittelwert; Standardabweichung (SD); Minimum und Maximum.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Ruhe	9	1,27	0,37	0,72	1,78
Placebo	Therapie	9	1,01	0,11	0,88	1,27
	Stress	9	1,01	0,12	0,88	1,27
	Ruhe	10	1,15	0,21	0,79	1,47
Clonidin	Therapie	10	1,12	0,27	0,84	1,71
	Stress	10	1,18	0,42	0,57	1,92

### 5.3. Der myokardiale Perfusionsreserveindex

Innerhalb der Placebogruppe konnte eine Signifikanz von  $p=0,02$  des myokardialen Perfusionsreserveindex (MPRI) zwischen den Ischämie- und Nichtischämiegebieten festgestellt werden. In der Clonidingruppe war keine Signifikanz feststellbar.

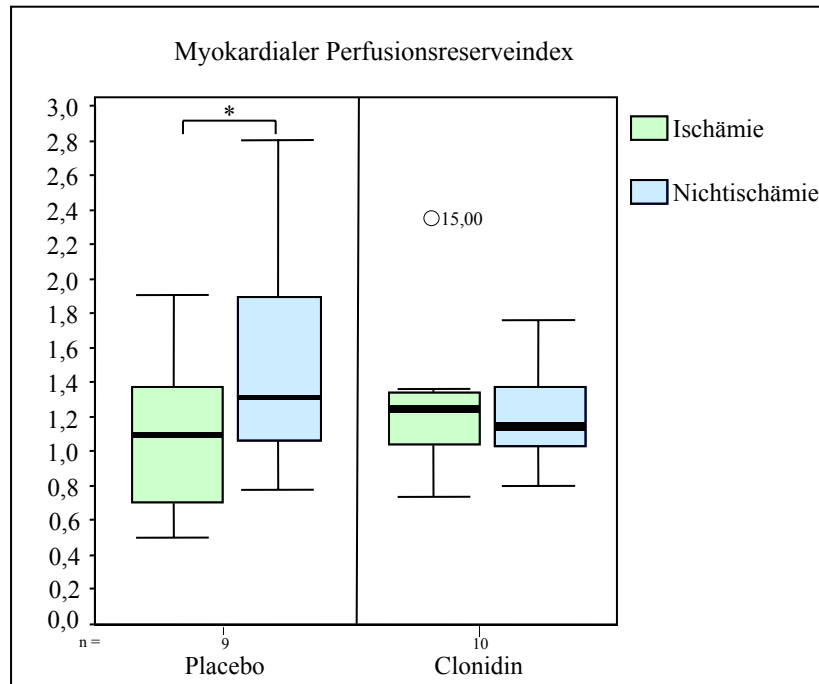


Abbildung 14: Myokardialer Perfusionsreserveindex (MPRI)=Ratio aus upslope Stress/Ruhe;  
\*: Signifikanz

Tabelle 17: Myokardialer Perfusionsreserveindex. relativer Anstieg Stress / Ruhe. n: Patientenzahl; SD: Standardabweichung; p : Irrtumswahrscheinlichkeit; IS : Ischämiegebiet; NIS: Nichtischämiegebiet.

		n	Stress / Ruhe	Standardabweichung	p
Ischämie	Placebo	9	1,10	0,45	0,60
	Clonidin	10	1,27	0,42	
Nichtischämie	Placebo	9	1,57	0,69	0,30
	Clonidin	10	1,22	0,32	
IS / NIS	Placebo	9			<b>0,02</b>
	Clonidin	10			0,50



## 5.4. Kreislaufparameter

### 5.4.1. Herzfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt

Hier wurde keine Signifikanz im Gruppenvergleich Clonidin vs. Placebo festgestellt.

Tabelle 18: Basisdaten für Blutdruck und Herzfrequenz. Dargestellt sind Mittelwerte, Standardabweichung (SD) und Irrtumswahrscheinlichkeit (p).

	n	Ruhe	Therapie	Stress	p Ruhe/ Therapie	p Ruhe/ Stress	p Therapie/ Stress
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>							
Placebo	9	57 ± 11,7	57,81 ± 11,06	85,94 ± 27,08	0,31	<b>0,008</b>	<b>0,008</b>
Clonidin	10	62,33 ± 11,42	59 ± 11,77	75,7 ± 20,08	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>
p		0,24	0,72	0,54			
<b>Systole [mmHg]</b>							
Placebo	9	154,22 ± 31,55	168,02 ± 36,6	190,66 ± 34,91	<b>0,01</b>	<b>0,008</b>	<b>0,05</b>
Clonidin	10	165,83 ± 23,66	146,2 ± 24,01	190,73 ± 39,00	<b>0,005</b>	<b>0,02</b>	<b>0,007</b>
p		0,40	0,24	0,66			
<b>Diastole [mmHg]</b>							
Placebo	9	65,96 ± 11,15	67,63 ± 12,79	65,24 ± 14,95	0,14	0,51	0,61
Clonidin	10	73,9 ± 6,825	65,63 ± 7,49	71,03 ± 15,40	<b>0,005</b>	0,33	0,17
P		0,11	0,90	0,60			
<b>Mitteldruck [mmHg]</b>							
Placebo	9	94,11 ± 17,2	100,78 ± 19,22	99,56 ± 18,45	0,11	0,10	0,48
Clonidin	10	102,73 ± 17,07	92,1 ± 10,21	106,54 ± 22,45	<b>0,05</b>	0,87	<b>0,01</b>
p		0,32	0,40	0,78			
<b>Hf * RPP / 100 [%]</b>							
Placebo	9	88,12 ± 26,39	97,42 ± 28,21	159,19 ± 37,08	<b>0,028</b>	<b>0,008</b>	<b>0,008</b>
Clonidin	10	103,8 ± 25,71	85,55 ± 18,68	147,20 ± 63,18	<b>0,005</b>	<b>0,01</b>	<b>0,005</b>
p		0,31	0,50	0,18			

Im Vergleich innerhalb der *Clonidingruppe* konnten folgende statistische Ergebnisse festgestellt werden:

- signifikanter Anstieg der Herzfrequenz, des systolischen Blutdruckes, des

### Mitteldruckes und des RPP zur Stressmessung

- signifikanter Abfall der Herzfrequenz, des Blutdruckes und das Herzfrequenz-Blutdruck-Produkt (RPP) zur Therapiemessung.
- Keine signifikante Änderung des diastolischen Blutdruckes.

Im Vergleich innerhalb der *Placebogruppe* konnten folgende statistische Ergebnisse festgestellt werden:

- Ein signifikanter Anstieg für die systolischen Blutdruckwerte und das RPP zur Therapiemessung.
- Signifikanter Anstieg für die Herzfrequenz, die Systole und das RPP von der Ruhemessung zur Stressmessung
- Herzfrequenz in der Ruhe- zur Stress- und in der Therapie- zur Stressmessung und
- Keine signifikante Änderung des diastolischen und des mittleren Blutdruckes (Tabelle 18, Abbildung 15 - Abbildung 17).

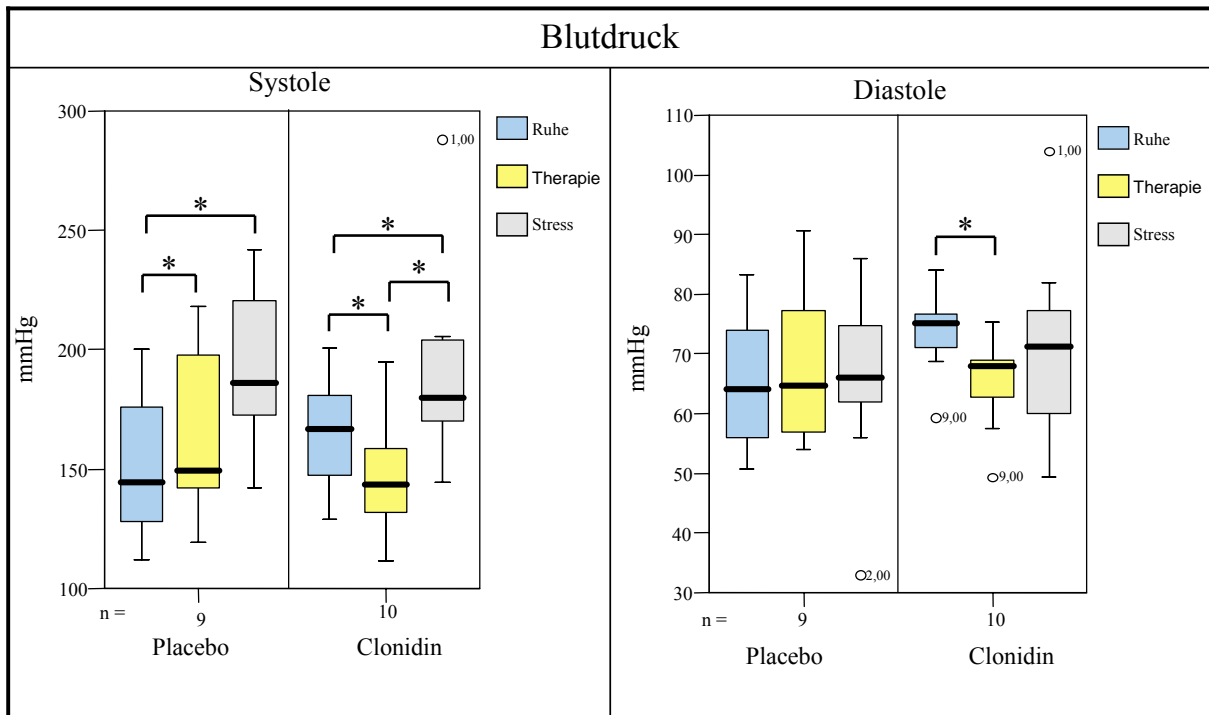


Abbildung 15 : systolischer und diastolischer Blutdruck. \*: Signifikanz

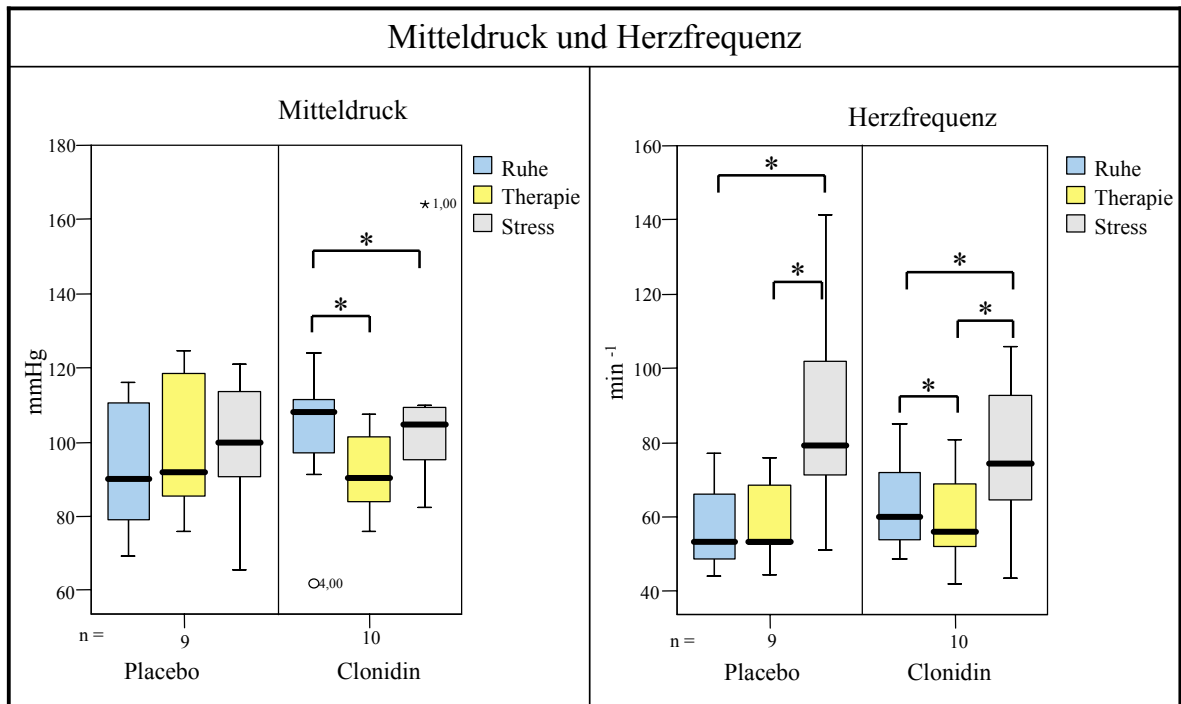


Abbildung 16: Mitteldruck und Herzfrequenz. n: Patientenzahl, \*: Signifikanzen

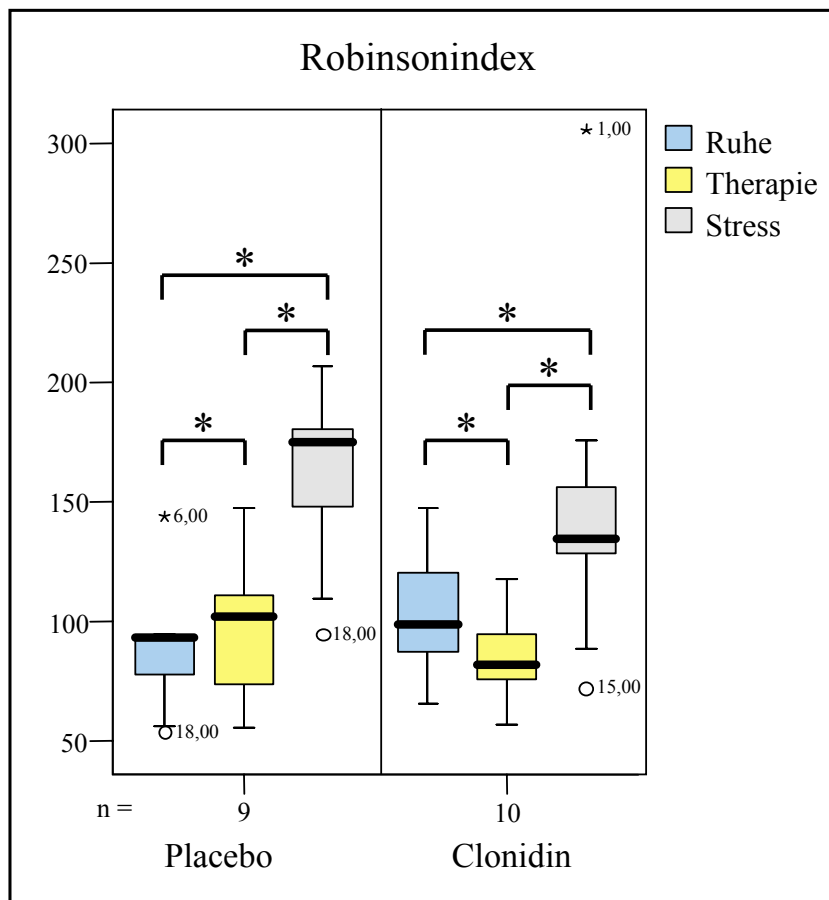


Abbildung 17: Robinsonindex (Herzfrequenzblutdruckprodukt aus mittlerer Herzfrequenz und systolischem Blutdruck ). n: Patientenzahl, \*: Signifikanzen

## **6. Diskussion**

### **6.1. Wichtigste Ergebnisse**

Unter Stressbedingungen kommt es im ischämischen Myokard von Patienten mit KHK zu einem Abfall des Quotienten endokardnaher zu epikardnaher Perfusion.

Durch Clonidingabe bleibt das Perfusionsverhältnis von endokard- zu epikardnahem Myokard unter Streßbedingungen stabil.

In ischämischen Bezirken gab es unter Streßbedingungen in der Kontrollgruppe einen signifikanten Abfall des Quotienten endokardnaher zu epikardnaher Perfusion.

In der Clonidingruppe blieb dieser Quotient im Gegensatz zur Kontrollgruppe konstant.

Im Vergleich der Gruppen bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz- Blutdruck – Produkt konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

### **6.2. Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf perioperative kardiale Ereignisse**

#### **6.2.1. Risikofaktor koronare Herzkrankheit**

Weltweit müssen sich Millionen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Verdacht auf eine KHK einem nichtkardialen operativen Eingriff unterziehen. Etwa 5–15% dieser Patienten erleiden schwerwiegende kardiovaskuläre Komplikationen, wie Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, postoperative Herzinsuffizienz oder Herztod. Diese verursachen jährlich zusätzliche Gesundheitskosten in Milliardenhöhe. Eine optimale perioperative Kardioprotektion ist deshalb aus medizinischer und gesundheitspolitischer und ökonomischer Sicht von enormer Tragweite [5, 59].

Nach wie vor ist die koronare Herzkrankheit (KHK) die häufigste Todesursache in industrialisierten Ländern. Beinahe jeder zweite Mensch stirbt hier an den Folgen einer KHK. Da die Prävalenz der KHK exponentiell mit dem Alter der Patienten zunimmt und der Prozentsatz der über 65-jährigen Patienten in den kommenden Jahren von 25% auf 35% ansteigen wird, ist mit einer Verdoppelung der Patienten zu rechnen, die sich einem nichtkardialen operativen Eingriff unterziehen müssen und gleichzeitig an einer KHK leiden [5].

Die koronare Herzkrankheit hat als relevante Begleiterkrankung des Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität [5, 60]. Myokardiale Ischämie steigert das Risiko eines perioperativen Herzinfarktes. Dieser ist mit einer Mortalitätsrate von 17-42% vergesellschaftet [21].

Diese Begleiterkrankungen haben in den letzten Jahren aufgrund der höheren

Lebenserwartung und des Fortschritts der Medizin zugenommen [61].

Die perioperative Stressreaktion spielt bei dieser Patientengruppe eine große Rolle. Bereits 1971 wiesen Prys-Roberts et al. darauf hin, dass der Intubationsreiz zu Herzfrequenz- und Plasmakatecholaminanstieg führt und dass dies mit myokardialer Ischämie und erhöhtem O<sub>2</sub>-Verbrauch am Herzen einhergehen kann [62]. Roy et al. zeigten 1979, dass eine Intubation myokardiale Ischämien verursachen kann [63]. Roese et al. [64] fanden eine Verbindung zwischen erhöhter Herzfrequenz, erhöhtem Blutdruck nach der Operation und kardialer Morbidität. Mangano et al, Rao et al. und Wallace et al. [20, 65, 66] stellten einen Zusammenhang zwischen erhöhter intraoperativer Herzfrequenz und postoperativen myokardialen Durchblutungsstörungen fest. Sie schließen daraus, dass die Inzidenz oder Schwere von Myokardischämien durch die Verminderung intraoperativer Tachykardien verringert werden kann. In weiteren Studien [67-69] wurde nachgewiesen, dass perioperative Hypertension schwerwiegende kardiale Komplikationen zur Folge haben können. Der Schweregrad der Hypertension korreliert nach Forrest et al. [67] mit dem Auftreten von stummen myokardialen Ischämien in der postoperativen Phase bei älteren Patienten mit Herzinfarkt und Herzoperationen in der Vorgeschichte. In einer weiteren Studie von Slogoff et al. fanden diese in einer Studie an über 1000 ACVB-Patienten heraus, dass tachykarde Episoden, aber nicht Hyper- oder Hypotension gut mit myokardialen Ischämien im EKG korrelieren. [70] Häufig kam es in ihrer Studie auch ohne jegliche hämodynamische Abweichungen zu Ischämien. Postoperative Myokardinfarkte waren bei Patienten mit intraoperativen Ischämien dreimal häufiger, unabhängig vom Zeitpunkt der aufgetretenen Ischämie.

Die Streßreaktion auf eine Operation kann auch postoperativ eine hohe Belastung für den gesamten Körper darstellen, die letztendlich einen höheren Sauerstoffverbrauch und eine Verschlechterung der Stoffwechsellage verursacht [71].

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Myokardischämien typische Komplikationen dieser Stressreaktionen sind und gehäuft vor, während und vor allem nach einer Operation auftreten [20, 72-74].

Durch Maßnahmen wie Intubation, Extubation, chirurgischen Eingriff, das lokale Trauma und durch Aktivierung des somatischen und autonomen Nervensystems kommt es intraoperativ zur Stressentwicklung, die zu einer vermehrten Ausschüttung der neuroendokrinen Hormone sowie lokaler Freisetzung von Zytokinen führt [71, 75, 76]. Hier kann es zu Reaktionen wie Tachykardie, gesteigertem Atemminutenvolumen, Fieber und Schock kommen, die für Risikopatienten schwere Belastungen darstellen [77]. Bei myokardialer Metabolisierung korreliert während der Stresssituation beispielsweise die Erhöhung der Fettsäuren im Serum

mit den Plasmaspiegeln der Stresshormone. Diese steigern den myokardialen Sauerstoffverbrauch [76, 78-80]. Als Folge kann es zu einem Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf kommen [81].

Bei Patienten mit instabiler intraoperativer Hämodynamik treten häufiger Komplikationen wie Herzinfarkt, Nierenversagen und zerebrale Störungen auf. Liegt bei diesen Patienten zusätzlich eine koronare Herzkrankheit vor, erhöht sich die Inzidenz von postoperativen kardiovaskulären Komplikationen [82, 83].

Aufgrund der Belastung durch den operativen Eingriff zeigt der gesamte Organismus zur Wiederherstellung der Homöostase eine erhöhte Sauerstoffbereitstellung und somit Herzzeitminutenvolumen. Frank et al. [84] zeigten, dass die unmittelbare postoperative Phase ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Myokardischämie in Kombination mit unbeabsichtigter Hypothermie bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit darstellt.

Mangano et al. konnten zeigen, dass anhaltende perioperative, klinisch stumme Myokardischämien das Risiko, innerhalb der nächsten drei postoperativer Tage an einer Komplikation wie Myokardinfarkt oder Myokardinsuffizienz zu erkranken, zusätzlich erhöhen [74].

### **6.2.2. Alpha-2-Agonist Clonidin**

Viele Studien zur Stressprotektion während der Narkose und verschiedene Medikamente und Methoden sind erforscht worden, um die Hämodynamik zu stabilisieren und eine Stressabschirmung bei operativen Eingriffen zu gewährleisten. Hierbei sind auch Alpha-2-Agonisten wie Clonidin untersucht worden [85-88].

Der kardioprotektive Effekt von Alpha-2-Agonisten liegt im Wesentlichen in der Verhinderung stressinduzierter Tachykardien, welche insbesondere postoperativ Myokardischämien provozieren. Durch Gabe von Clonidin kann der Plasmaspiegel einzelner Stresshormone wie Noradrenalin und Adrenalin signifikant erniedrigt werden [30].

In einer 1997 durchgeführte, multizentrischen, Placebokontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie über perioperative Sympathikolyse mit 300 Patienten wurde eine Senkung der Inzidenz von Tachykardien, Hypertension und myokardialer Ischämien vor allem während der intensiven perioperativen Stressphasen durch Alpha-2-Agonisten gezeigt. Hierbei verwendete die McSPI-Europe Research Group Mivazerol, einen neuen Alpha-2-Agonisten [33, 89, 90].

Mangano et al. vermuteten 1991, dass myokardiale Ischämien postoperativ durch gesteigerten

Sympathikotonus in Verbindung mit tachykarden Phasen verursacht werden können [20].

Auch Adams et al. konnten in ihrer 1994 veröffentlichten Studie zeigen, dass myokardiale Ischämien v. a. während der Aufwachphase bzw. in der frühen postoperativen Phase auftreten können. [91]

Alpha-2-Agonisten reduzieren auch den Verbrauch von Propofol und nahezu aller gängigen volatilen Anästhetika und Opioide zwischen 20 – 70% [92-99].

Die hämodynamische und sympathikoadrenerge Antwort auf operative Schmerzreize und das Auftreten von Myokardischämien werden durch adjuvante prä- und perioperative Gaben von Clonidin reduziert. [97-109]

Clonidin gewährleistet als adjuvante Gabe vor allem in Kombination mit Remifentanyl die beste perioperative Stressabschirmung aller untersuchten TIVA- Verfahren [109]. Dies wurde sowohl durch stabilere hämodynamische Verhältnisse, als auch durch geringere perioperative Plasma-Katecholaminspiegel gezeigt. Der Alpha-2-Agonist Clonidin wird seit mehreren Jahren aufgrund obengenannter Eigenschaften erfolgreich intraoperativ eingesetzt [97, 98, 100, 102, 104, 110-113]

Alpha-2-Agonisten vermindern die Inzidenz von Tachykardie und Hypertension. Als Nebenwirkung kann hierbei Bradykardie und Hypotonie auftreten [114].

Wallace et al. haben 2004 in einer Studie 125 nicht herzchirurgische Patienten mit Koronaren Herzerkrankungen oder einem hohen KHK-Risiko eine orale oder transdermale Gabe (0,2 mg/die) eines Alpha-2-Agonisten (Clonidin) über den Zeitraum von vier Tagen prä- und postoperativ verabreicht. Die Kontrollgruppe mit vergleichbarem Risiko bestand aus 65 Patienten. Es wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz peri- und postoperativer Ischämien in der Clonidingruppe (18 von 125 - 14%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (20 von 65 - 31%) festgestellt (P 0,01). Die Mortalität war postoperativ ebenfalls niedriger, nach 30 Tagen waren es jeweils im Vergleich Clonidingruppe zur Kontrollgruppe 0,8 % vs. 6,2% und nach weiteren zwei Jahren 19 von 125 - 15% vs. 19 von 65 - 29% also eine 57%-ige Reduktion der Mortalitätsrate der nicht herzchirurgisch operierten Patienten durch Clonidin [115].

Auch Dorman et al. konnten 1993 bei Patienten, die einer Bypass-Operation unterzogen wurden und eine Clonidinmedikation erhielten, eine kardioprotektive Wirkung nachweisen. Hier wurde ein geringere Inzidenz für myokardiale Ischämien gezeigt. Ein genauer Pathomechanismus blieb unklar [32].

Clonidin reduziert intra- und postoperative Phasen mit Tachykardie und Hypertension durch seine relativ lange Wirkdauer. Parlow et al. fanden signifikant niedrige Blutdruckwerte in der

postoperativen Phase nach prä- und postoperativen Clonidingabe [116].

Bruandet et al. konnten nachweisen, dass Alpha-2-Agonisten die Aktivität von adrenergen kardiovaskulären Neuronen im Kreislaufzentrum modifizieren. Dies kann als Begründung für den Einsatz von Alpha-2-Agonisten bei Patienten mit Herz-Kreislaferkrankungen gesehen werden [107].

Pathophysiologisch können bei der Reduktion der Ischämieinzidenz durch Alpha-2-Agonisten zwei verschiedene Mechanismen diskutiert werden.

Zum einem sind Kreislaufveränderungen wie Tachykardie und Hypertension häufig mit perioperativen Myokardischämien vergesellschaftet [20, 81]. Das Risiko myokardialer Ischämien verdoppelt sich durch das Auftreten von Tachykardien (Herzfrequenz schneller als 100 Schläge pro Minute über mindestens 4 Minuten) [70]. Adrenerge Stressreaktionen durch Operationen verursachen Tachykardie und Hypertension [117]. Durch den Einsatz von Clonidin werden diese reduziert [34, 104].

Zalunardo et al. haben eine prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie mit 44 Patienten mit nichtherzchirurgischer Operation durchgeführt. Unmittelbar vor der Anästhesieeinleitung erhielten die Patienten der Clonidgruppe (n=20) 3 µg/kg Clonidin in einer Kurzinfusion (100 ml physiologische Kochsalzlösung) über 10 min. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass Clonidin den hyperdynamen und hyperadrenergen Zustand bei der endotrachealen Intubation wirksam unterdrückt. Sowohl der absolute Wert als auch der Anstieg des arteriellen Mitteldruckes und der Noradrenalin-Plasmaspiegelkonzentration während der Intubation waren in der Clonidgruppe deutlich geringer. [88]

In den zahlreichen oben aufgeführten Studien ist die signifikante Reduktion der hyperdynamen und auch der hyperadrenergen Stressantwort nach Intubation durch Clonidin belegt. Eine perioperative kardioprotektive Wirkung ist ebenfalls ersichtlich. Für die Anästhesieausleitung und die postoperative Phase zeigt präoperativ verabreichtes Clonidin günstige hämodynamische Effekte. [96, 101, 104, 118-121]

Als zweite Erklärung zeigen tierexperimentelle Befunde, dass Alpha-2-Agonisten das Koronargefäßsystem modulieren und somit eine antiischämische Wirkung zeigen [122-124].

Nabel et al. [53] konnte feststellen, dass Patienten mit Koronarer Herzkrankheit bei gesteigertem Sympathikotonus - unter Stressbedingungen - nicht wie Koronargesunde eine Erweiterung der Koronarien zeigen, sondern eine Vasokonstriktion. Dadurch verringert sich



der Blutfluss in den Koronarien. Diese paradoxe Reaktion der Koronargefäße ist relevant, da nahezu 75% der Stenosen dynamisch und nicht fixiert und daher zu dieser Reaktion befähigt sind [54]. Das nächste Kapitel beschreibt diese Effekte und die Modulation durch Clonidin.

### **6.3. Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf die myokardiale Mikrozirkulation**

Alpha-2-Agonisten ökonomisieren die Herzarbeit und verbessern signifikant die koronare Perfusion. [125]. Auch die Inzidenz perioperativer Myokardischämien nimmt durch den Einsatz von Alpha-2-Agonisten ab. Clonidin als einer der ältesten Alpha-2-Agonisten wurde im Jahre 1962 synthetisiert und als Rhinitismittel in den Handel gebracht. [126]

Als Nebenwirkung treten Bradykardie, Hypotonie, Xerostomie und Sedierung auf. Ernsberger et al. fanden in Ihren Studien, dass Clonidin durch die Bindung an den Imidazolrezeptoren einige Effekte wie Bradykardie und Hypotonie vermittelt. [127, 128]

In placebokontrollierten Studien mit Patienten, die einer aortokoronaren Bypass- Operation unterzogen werden sollten, haben Kent et al. und Quintin et al. eine signifikant geringere Inzidenz an Myokardischämie in der Clonidgruppe beobachtet. In der Verumgruppe erhielten die Patienten präoperativ 2,5 µg/kg KG Clonidin oral. [34, 129]

Alpha-2-Agonisten bewirken eine Vasodilatation der Koronargefäße und verhindern somit eine poststenotische Vasokonstriktion bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen. Heusch et al. [122, 123] haben an Hunden gezeigt, dass durch Clonidingabe der Gefäßwiderstand distal der Koronarstenose im Gegensatz zum Betablocker nicht zunimmt.

Über die Stimulation präjunktionaler alpha-2-adrenerger Rezeptoren führen Alpha-2-Agonisten zur verminderten Freisetzung von Noradrenalin aus präsynaptischen Speichern. Dies führt zu einer Hemmung des zentralen Sympathikotonus und zu Analgesie, Anxiolyse sowie Sedation. Jedoch haben auch Untersuchungen an isolierten Herzen von Hunden [124] und Kaninchen [130] gezeigt, dass zusätzlich der Widerstand der Koronargefäße nach systemischer oder intrakoronarer Gabe von Clonidin abnimmt. Die myokardiale Sauerstoffversorgung bessert sich [131]. Diese Studien erfolgten an präparierten Koronarien und können daher nicht sicher die In- vivo- Verhältnisse wiedergeben.

In der Studie von Kulka et al. [132] wurde gezeigt, dass bei koronarchirurgischen Patienten die relative myokardiale Laktatextraktion bei intravenöser Gabe von Clonidin (4µg/kg Körpergewicht) zunimmt. Die Laktatextraktion muss als indirektes Mass für die myokardiale Sauerstoffversorgung gesehen werden [133]. Unter aeroben Bedingungen ist das Myokard in der Lage, bis zu 30% des Energiebedarfes durch die Verstoffwechselung von Laktat zu decken [133, 134].

Bei Steigerung der Herzleistung durch Erregung oder Aktivität entsteht ein Mehrbedarf an Sauerstoff. Die Steigerung der Herzleistung geschieht durch Aktivierung infolge  $\beta$ -adrenerger Stimulation. In gesunden Koronargefäßen nimmt durch metabolische Einflüsse der koronare Blutfluss entsprechend des vermehrten Sauerstoffbedarfes zu [135].

### **6.3.1. Einfluss der Koronaren Herzkrankheit auf die myokardiale Mikrozirkulation**

Die Myokardperfusion wird durch die Widerstandsgefäße mit einem Durchmesser  $<200 \mu\text{m}$  gesteuert, sofern keine Stenose der epikardialen Gefäße vorliegt [136, 137].

Die Mikrozirkulation des Herzens ist abhängig von morphologischen und funktionellen Komponenten und bestimmt den Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gewebe. Eine optimale Funktion des Herzens beruht auf einer adäquat funktionierenden Mikrozirkulation.

Veränderungen in der Mikrozirkulation sind bei gesunden Herzen Bestandteil physiologischer Vorgänge, wie Wachstum, Reifung oder körperliche Belastung [138].

Die koronare Herzkrankheit kann bereits im frühen Erkrankungsstadium eine gestörte Mikrozirkulation verursachen. Auch bei angiographisch unauffälligen Koronararterien können typische pectanginöse Beschwerden und Ischämienachweis in nichtinvasiven Untersuchungen vorliegen [139-144].

Britten et al. beobachteten über einen Zeitraum von 6,5 Jahren 120 Patienten mit normalen oder minimal veränderten Koronararterien, bei denen eine gestörte Mikrozirkulation vorlag. Die koronare Flussreserve wurde mittels intrakoronarer Doppler-Messung in der Herzkatheteruntersuchung ermittelt. Hier konnte in der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter koronare Flussreserve eine mehr als verdreifachte Rate an kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden (18 vs. 5%,  $P = 0,019$ ), wobei 36% aller Ereignisse als akutes Koronarsyndrom registriert wurden [145]. Auch Marks et al. haben über 8,5 Jahre 168 Patienten mit Brustschmerzen oder ischämischer Herzkrankheit beobachtet. Sie stellten eine fast dreifach höhere Sterblichkeitsrate bei den Patienten mit erniedrigter koronare Flussreserve fest (20 vs. 7%;  $P = 0,016$ ). Bei Patienten mit kardialer Symptomatik und normalem Koronarstatus in der Herzkatheteruntersuchung kann eine mikrozirkulatorische Störung mit folgender Minderversorgung des Myokards als Ursache zugrunde liegen [146]. Dies zeigt, dass die Mikrozirkulationstörung entscheidend für die Prognose der Herzerkrankung ist [144, 147].

Die in einem Koronarangiogramm festgestellten hochgradigen Stenosen sind nahezu immer hämodynamisch relevant. Die funktionelle Beurteilung anscheinend geringer oder intermediärer Stenosen (zwischen 50–75%) ist jedoch problematisch [148]. Die koronare

Flussreserve ist bei Stenosen unterhalb von 50% normal und die Veränderungen werden nicht selten als klinisch unbedeutend beurteilt. Diese nicht-signifikanten Stenosen können jedoch sehr wohl, wie oben erwähnt schon mit subklinischen funktionellen mikrovaskulären Veränderungen einhergehen [149].

Wu et al. konnten zeigen, dass das intramyokardiale mikrovaskuläre Blutvolumen mit zunehmender epikardialer Einengung kompensatorisch ansteigt (bis zu einem Druckgradienten von etwa  $\Delta P \leq 40$  mmHg, entsprechend einer Stenose  $\leq 55\%$ ) [150]. Die Erklärung könnte eine lokale intramyokardiale Freisetzung von Adenosin auch bei geringfügiger Ischämie sein [151]. Dies führt zu einer kompensatorischen Dilatation der Widerstandsgefäße, zu einem Anstieg des Druckgradienten über der Stenose und damit zu einer Normalisierung der regionalen Perfusion [150]. Nicht-signifikante epikardiale Stenosen führen also zu einer Zunahme des intramyokardialen mikrovaskulären Blutvolumens bei aufrecht erhaltener Myokardperfusion [150, 152]. Wenn der Druckgradient über einer Stenose aber auf Werte  $>50$  mmHg steigt, erschöpfen sich die Kompensationsmechanismen, und das intramyokardiale mikrovaskuläre Blutvolumen verhält sich umgekehrt proportional zum Flußwiderstand [150]. Ähnliche Ergebnisse wurden am offenen Hundethorax mittels Echokardiographie beschrieben [153].

Die Rolle der intramuralen und transmuralen Arterien und Arteriolen wurde in Studien am Menschen gezeigt. Während einer Stresssituation (Vorhofflimmern) erhöht sich der mikrovaskuläre Widerstand durch Gefäßkonstriktion in diesen Gebieten [154].

Diese paradoxe mikrovaskuläre Konstriktion scheint eine ausreichende Perfusion für die Aufrechterhaltung und adäquate Versorgung des wenig durchbluteten (endokardnahen) Myokardes zu ermöglichen. [155]. In der Untergruppe von Patienten mit Koronarer Herzkrankheit verschlechterte aber dieser potentiell schützende Mechanismus die Schwere der stressinduzierten Myokardischämie. Wahrscheinlich ist die Ursache hier die durch die Koronare Herzkrankheit verursachte mikrovaskuläre Dysfunktion [156].

#### **6.4. Endokard- und epikardnahe Myokardperfusion in Nichtischämie- und Ischämiegebieten**

In der hier vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Anstieg der endokardnahen Myokardperfusion im Ischämiegebiet unter Clonidin festgestellt werden (Upslope von 8,49 au/s auf 10,83 au/s ( $p=0,03$ ))

Weiterhin konnte im Nichtischämiegebiet in der Placebogruppe ein signifikanter Anstieg von 12,44 auf 16,51 au/s ( $p=0,01$ ) des relativen upslopes von der Therapie zur Stressmessung

verzeichnet werden, in der Clonidingruppe war kein erheblicher Anstieg zu verzeichnen (von 12,00 auf 13,53 au/s).

Als eine Erklärung für diese Tatsache kann die in der Studie von Feigel [157] genannte und oben aufgeführte paradoxe koronare Myokardperfusion herangezogen werden. Sie zeigten bei tierexperimentellen Versuchen, dass bei nichtstenosierten Gefäßen eine Konstriktion der subepikardialen Gefäßanteile zur besseren Perfusion der subendokardialen Gebiete führt.

Bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, die eine epikardiale Stenose vorweisen, scheint dieser Ausgleichsmechanismus gestört zu sein [156].

Eine epikardiale Koronargefäßstenose über 50% grenzt die maximale Blutzufuhr in die poststenotische, endokardnahe Mikrostrombahn ein. Je höher der Stenosegrad, desto geringer die koronare Flussreserve [158, 159]. Wird im poststenotischen Gebiet der Sauerstoffverbrauch erhöht, kommt es zur Ischämie des zu versorgenden Gebietes.

Kompensatorisch kommt es zu einer metabolisch bedingten Vasodilatation der endokardnahen Mikrostrombahn in diesen der Stenose nachgeschalteten Gebieten [160].

Die mikrovaskuläre Dysfunktion distal einer Stenose kann durch zwei Mechanismen verursacht werden: Fehlende Konstriktion oder sogar subepikardiale Dilatation in den transmuralen Arterien und Verengung der endokardnahen Arteriolen. Beim Vorliegen einer Stenose erfolgt somit die Umverteilung der Perfusion zugunsten der subepikardialen Schicht [156].

Dies konnte auch in unserer Studie über die Zunahme des relativen upslopes im Ischämiegebiet nachvollzogen werden.

Ertl et al. [161] haben mit einer Methode, die in situ die Messung segmentaler koronarer Gefäßwiderstände erlaubt, an narkotisierten Hunden die Reaktion arterieller und arteriolärer Abschnitte auf eine Stimulation der Alpha-Adrenozeptoren untersucht. Sie stellten fest, dass die alpha-adrenerge Vasokonstriktion dieser Gefäßabschnitte die Koronardurchblutung in einem kritischen Ausmaß vermindern kann. Eine alpha-adrenerge Stimulation führte in dieser Studie zum Anstieg des arteriellen Widerstandes um 60% und des arteriolären Widerstandes um 90%. Die durch alpha-adrenerge Rezeptoren vermittelte Vasokonstriktion wirkt hier der metabolischen Vasodilatation entgegen.

Berdaux et al. [31] postulierte 1991 ein „reverse coronary steal“ Phänomen, bei dem durch eine Vasokonstriktion von epikardnahen Gefäßen das ischämische Endokard besser durchblutet wird. Roekarts et al. [162] haben an neun Hunden eine Senkung des Blutflusses in nichtischämischen Arealen sowie eine Senkung des Sauerstoffverbrauches unter

Dexmedetomidine nachgewiesen.

Der mögliche Nachweis einer Perfusionsstörung ist abhängig vom Grad der Stenose des zuführenden Gefäßes. Eine Perfusionsstörung in Ruhebedingungen tritt bei einer Ischämie nur dann auf, wenn Stenosen von mehr als 90% vorliegen. Die oben beschriebenen Mechanismen tragen Sorge dafür, dass die Sauerstoffversorgung in Ruhe noch gewährleistet ist. Unter „Stressbedingungen“ können allerdings diese Mechanismen dem Sauerstoffbedarf nicht mehr gerecht werden und es kommt zu Perfusionsstörungen bereits bei mittelgradigen Stenosen von mehr als 50% Lumeneinengungen [163], siehe Abbildung 18.

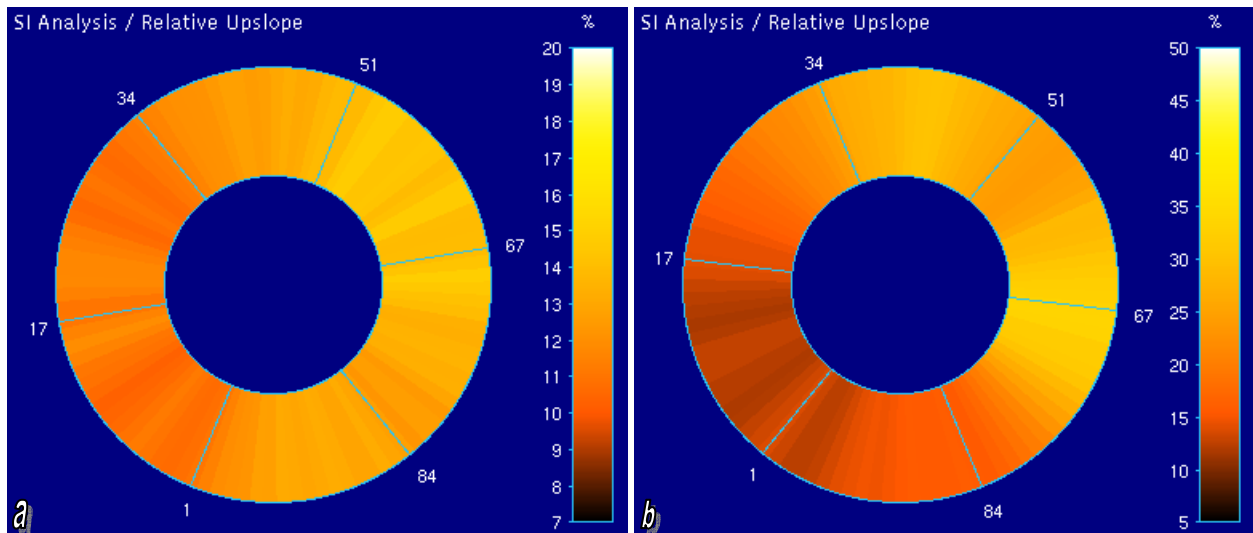


Abbildung 18: Bulleyes. a: visuelle Darstellung des relativen Anstieges (relative upslope) in der Ruhemessung. b: visuelle Darstellung des relativen Anstieges (relative upslope) in der Stressmessung.

Tauchert et al. [164] beschrieben 1976 eine typische Kaskade von Ereignissen während der ischämischen Episode. Am Anfang kommt es zu einer „Flussheterogenität“ zwischen subendokardialem und subepikardialem Myokardgewebe, dann folgen die metabolischen Veränderungen. Störungen der diastolischen Relaxation, regionale Dyssynergie der Wandbewegung, EKG-Veränderungen und segmentale linksventrikuläre systolische Dysfunktion sowie präkordiale Schmerzen sind die Folgen.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass ein Ischämienachweis der minderversorgten Myokardgebiete unter Stressbedingungen sicherer erfolgen kann.

## **6.5. Das Verhältnis der Perfusion von Ischämie- zu Nichtischämiegebieten**

### **6.5.1. Endokard**

In dieser Vergleichsgruppe konnten wir keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ein tendenzieller Anstieg des Perfusionsverhältnisses konnte in der Stressmessung im Vergleich der Placebo- und Clonidingruppe verzeichnet werden.

### **6.5.2. Epikard**

Zwischen der Placebo- und Clonidingruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In der Placebogruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme des Perfusionsverhältnisses von epikardialen Ischämie- und Nichtischämiegebieten, da in den Nichtischämiegebieten eine Steigerung der Perfusion zu verzeichnen war.

## **6.6. Die MRT**

Eine Publikation von Nagel et al. 1999 zeigte, dass Dobutamin-Stressmagnetresonanztomografie der Dobutamin- Stressechokardiographie deutlich überlegen ist. Dies bezog sich vor allem auf die stressinduzierten Wandbewegungsstörungen bei Verdacht auf Koronarer Herzkrankheit.[165, 166]

Am Anfang des Einsatzes der Herz- Kernspintomografie wurde sie vor allem bei der Diagnostik von angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Hier zeigte sich diese Technik bei der oft komplexen Anatomie als eine hilfreiche Abbildungsmethode. Durch die Vorteile dieser Technik, unter anderem das große Bildfeld, eine frei wählbare Schnittebene und die fehlende Strahlenexposition hat sich die MRT gegenüber anderen Schnittbildverfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Elektronenstrahl- CT (ECT) durchgesetzt. Hier können in einem Untersuchungsgang die Myokardperfusion, - funktion und die Koronararterien beurteilt werden [167]. Die Durchführung der Stressuntersuchung mittels Dobutamin mit MRT weisen eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von Ischämiegebieten im Myokard auf. Weiterhin ist im Gegensatz zur Echokardiographie der Anteil schwer sowie schlecht zu beurteilender Untersuchungen in der Herz- Kernspintomografie signifikant geringer [165].

Der Nachteil liegt unter anderem in der teureren Verfahrensweise, die Darstellung erfolgt nur in einer bestimmten Schicht, das gesamte Myokard in 2D- oder sogar in 3D-Darstellung ist hier nicht gegeben. Bei dieser Technik ist insbesondere die Beurteilung des rechten Ventrikels, des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie des Pulmonalarterienhauptstamms mit den Pulmonalarterienästen erschwert. Hier zeigt sich der Vorteil vor allem in der Beurteilung der Erkrankungen, die den linken Ventrikel betreffen.

Einige Autoren bewerten die MRT mittlerweile sogar als Goldstandard bei der Ventrikulometrie [168].

Ein Nachteil der MRT-Technik ist die Störungsanfälligkeit der EKG-Triggerung, diese haben sich aber in den letzten Jahren weiterentwickelt, neuere Techniken zur Reduzierung von Atemartefakten wie Navigatortechnik und die Zunahme der Gradientenstärken und die damit verbundene Verkürzung der Untersuchungszeiten steigern die Vorteile dieser Untersuchungsmethode. Auch die Bildqualität hat sich wesentlich verbessert. Diese Vorzüge qualifizieren die MRT zur Nutzung vorallem bei Krankheitsbildern mit lebenslang notwendigen Verlaufskontrollen. Als methodischer Goldstandard in der Diagnostik der arteriosklerotisch veränderten Gefäße bei Koronarer Herzkrankheit (KHK) ist weiterhin die Koronarangiografie bestehend.[169] Mittels Myokardszintigrafie wird die myokardiale Perfusion in der klinischen Routine geprüft.

## **6.7. Limitierende Faktoren der Ergebnisinterpretation**

Die geringe Anzahl der Patienten (20) veranlasst zu einer kritischen Betrachtung der Ergebnisse unserer Pilotstudie. Diese müssten mit einer wesentlich größeren Anzahl der Patienten durchgeführt und ausgewertet werden.

In unserer Studie ist der abgebildete Myokardabschnitt in sechs Segmente unterteilt. Eine präzise Aufteilung der Ischämie- und Nichtischämieareale ist durch eine größere Anzahl der Segmente sicherlich wesentlich besser zu differenzieren. Dies sollte in zukünftigen Untersuchungen ebenfalls berücksichtigt werden. In den meisten klinischen Studien sind nur Patienten mit Eingefäß- KHK untersucht [42, 49]. Bei 15 unserer Patienten lag eine Dreigefäß-, bei vier Patienten eine Zweigefäß- und nur bei einem Patienten eine Eingefäßkrankung vor. Die Mehrgefäßkrankung macht die Differenzierung der Ischämie- und Nichtischämieareale wesentlich diffiziler. Um dieses Ziel zu erreichen, müssten die Auswertungsprogramme wesentlich mehr Optionen bieten.

Weiterhin ist für die MRT-Untersuchung der Myokardperfusion der Kurzachsenschnitt des Herzens verwendet worden, hier besteht die Möglichkeit, dass kleine Ischämieareale der

Untersuchung entgangen sein könnten.

Die Bestimmung der Ischämie- und Nichtischämieareale erfolgte in vorliegender Studie in der Phase der Stressmessung. Die Gabe des Placebos versus Clonidin erfolgte zuvor in der Therapiemessung. Eine bessere Alternative wäre es, die Stressmessungen vorerst ohne Gabe von Placebo/Clonidin durchzuführen, um die minderperfundierten und gutperfundierten Gebiete zu erkennen. Allerdings ist dies auch mit einer zusätzlichen Belastung für den Patienten verbunden, die wir in dieser Pilotstudie nicht vertreten wollten. Unsere Entscheidung zur vorliegenden Methode ist zugunsten der Patientensicherheit gewählt worden.

Ein standardisiertes Vorgehen bzw. standardisierte Einstellungen in der Magnetresonanztomografie war zum Zeitpunkt der Studie nicht veröffentlicht, so dass die diesbezüglichen Studien mit verschiedenen Programmen sowie selbstentwickelten Vorgehensweisen verfahren [42, 49, 170].



## 7. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf das Verhältnis der Durchblutung der endokardnahen zu epikardnahen Myokardbezirken mittels magnetresonanztomografisch ermittelten Perfusionsparametern zu untersuchen.

Weiterhin war die Auswirkung des Alpha-2-Agonisten Clonidin auf die Kreislaufstabilität zu betrachten und auf signifikante Änderungen zu prüfen.

Diese Untersuchungen sind im Rahmen dieser Pilotstudie durchgeführt worden. Unter den genannten Gesichtspunkten existiert bisher keine vergleichbare Arbeit.

20 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, bei denen eine koronare Bypassoperation geplant war, wurden in zwei Gruppen (Clonidin versus Placebo) doppelblind und randomisiert untersucht. In drei Studienmessungen wurden alle Parameter erfaßt. Diese bestanden aus:

- Einer in beiden Gruppen identischen Ruhemessung,
- eine Therapiemessung, bei der Clonidin- versus Placebobolus von 1,5 µg /kg Körpergewicht gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1,5µg/kg/h verabreicht wurde und
- am Ende eine Stressmessung. Hierbei erfolgte die Stressmessung mit dem standardisierten Dobutaimbelastungstest.

Die Untersuchung der Myokardperfusion erfolgte mittels der Magnetresonanztomografie. Als Kontrastmittel wurde das paramagnetische Gd-DTPA (Magnevist®) zur Anwendung gebracht. Es wurden pro Messung 90 Bilder im kardialen Kurzachsenschnitt erstellt und mit dem MR-Analytical Software System MASS 5.0 (MEDIS; Medical imaging Systems, Leiden, Niederlande ) ausgewertet.

Unter Stressbedingungen kam es im ischämischen Myokard von Patienten mit KHK zu einem Abfall des Quotienten endokardnaher zu epikardnaher Perfusion.

Durch Clonidingabe bleibt das Perfusionsverhältnis von endokard- zu epikardnahem Myokard unter Streßbedingungen stabil.

In ischämischen Bezirken gab es unter Stressbedingungen in der Kontrollgruppe einen signifikanten Abfall des Quotienten endokardnaher zu epikardnaher Perfusion.

In der Clonidingruppe blieb dieser Quotient im Gegensatz zur Kontrollgruppe konstant.

Im Vergleich der Gruppen bezüglich Herzfrequenz, Blutdruck und Herzfrequenz- Blutdruck – Produkt konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Wir konnten zeigen, dass sich durch den Alpha-2-Agonisten Clonidin die Perfusion der ischämischen endokardnahen Myokardbezirke unter Stressbedingungen nicht verschlechtert.

Dies spricht für einen direkten antiischämischen Effekt des Alpha-2-Agonisten Clonidin. Durch diese Wirkung am Myokard kann das Risiko einer reversiblen bzw. irreversiblen Ischämie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wesentlich reduziert werden.

Um genauere Daten zu liefern, sollte jedoch eine größere und detailliertere Untersuchung erfolgen.

## 8. Literatur

1. Margolis, J.R., et al., *Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study.* Am J Cardiol, 1973. **32**(1): p. 1-7.
2. Rein, H., [*Toleration and critical limits of coronary occlusion.*]. Pflugers Arch, 1951. **253**(2): p. 205-23.
3. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.* Lancet, 1997. **349**(9063): p. 1436-42.
4. Stangl, V., et al., *Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women.* Eur Heart J, 2008: p. ehn047.
5. Mangano, D.T., *Perioperative cardiac morbidity.* Anesthesiology, 1990. **72**(1): p. 153-84.
6. Statistisches Bundesamt (Federal Statistical Office), W., *Statistisches Jahrbuch 2007 Für die Bundesrepublik Deutschland.* 2007.
7. Bottiger, B. and E. Martin, [*Prevention of perioperative myocardial ischemia--an update*]. Anaesthesist, 2000. **49**(3): p. 174-86.
8. Mangano, D. and B. Bottiger, [*Cardiovascular morbidity and anesthesia*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1995. **30**(3): p. 136-40.
9. Peeters, A., et al., *A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort.* Eur Heart J, 2002. **23**(6): p. 458-66.
10. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study.* Lancet, 1997. **349**(9061): p. 1269-76.
11. Cremers, B., C. Maack, and M. Bohm, [*Preoperative cardiovascular risk evaluation--diagnosis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2004. **129**(22): p. 1256-9.
12. Bottiger, B. and E. Martin, *Beta-Rezeptorenblocker verbessern postoperatives Überleben koronarer Risikopatienten.* Deutsches Ärzteblatt, 2001. **98**(28-29): p. A 1896-1898.
13. Baumert, J. and W. Buhre, [*The cardiac risk patient in anesthesia*]. Anaesthesist, 2001. **50**(9): p. 649-60.
14. Pogatzki, E., G. Brodner, and H. Van Aken, [*Quality control in multimodal postoperative therapy*]. Anaesthesist, 1997. **46 Suppl 3**: p. S187-93.
15. Goldman, L., et al., *Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures.* N. Engl. J. Med., 1977. **297**(16): p. 845-850.
16. Fleisher, L., A. Nelson, and S. Rosenbaum, *Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease?* J Clin Anesth, 1995. **7**(2): p. 97-102.

17. Landesberg, G., et al., *Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery*. Lancet, 1993. **341**(8847): p. 715-9.
18. Bonnet, F., A. Houhou, and C. Aveline, *Alpha 2 Adrenergic Agonists and Anaesthesia*. Department of Anaesthesia and Intensive Care Hospital Tennon, Assistance Publique-hospitaux de Paris, France, 2000.
19. Bottiger, B.W. and E. Martin, [*Prevention of perioperative myocardial ischemia--an update*]. Anaesthesist, 2000. **49**(3): p. 174-86.
20. Mangano, D., et al., *Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery--I: Incidence and severity during the 4 day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group*. J. Am. Coll. Cardiol., 1991. **17**(4): p. 843-850.
21. Meierhenrich, R., et al., [*Importance of acute PTCA in the treatment of perioperative myocardial infarction*]. Anaesthesist, 2000. **49**(2): p. 140-8.
22. Mergut, P., *Clonidin-Geschichte eines Antihypertensivums*. Nieren- und Hochdruckkrankheiten. **19**(6): p. 234-240.
23. Hoefke, W. and W. Kobinger, [*Pharmacological effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, a new, antihypertensive substance*]. Arzneimittelforschung, 1966. **16**(8): p. 1038-50.
24. Thomas, M., et al., *Antianginal effects of clonidine*. J Cardiovasc Pharmacol, 1986. **8 Suppl 3**: p. S69-75.
25. Zochowski, R. and W. Lada, *Intravenous clonidine in acute myocardial infarction in men*. Int J Cardiol, 1984. **6**(2): p. 189-205.
26. Hayduk, K. and K. Bock, *Zentrale Blutdruckregulation durch Alpharezeptorstimulation*. 1983, Darmstadt: Steinkopff.
27. Stähle, H., *Die Geschichte eines Hochdruckmittels*, ed. B.a.d.P.-F.B. IV. Vol. 7-29. 1985, Mainz: MPS Medizinisch Pharmazeutische Studiengesellschaft e.V.
28. Hall, J.E., T.D. Uhrich, and T.J. Ebert, *Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans*. Br. J. Anaesth., 2001. **86**(1): p. 5-11.
29. Dollery, C., *Advantages and disadvantages of alpha 2-adrenoceptor agonists for systemic hypertension*. Am J Cardiol, 1988. **61**(7): p. 1D-5D.
30. Striebel, H., D. Koenigs, and T. Heil, [*The role of clonidine in anesthesia*]. Anaesthesist, 1993. **42**(3): p. 131-41.
31. Berdeaux, A., et al., *Alpha-adrenoceptor subtypes and regional myocardial blood flow distribution during coronary occlusion in dogs*. Fundam Clin Pharmacol, 1991. **5**(2): p. 117-28.
32. Dorman, B., et al., *Clonidine improves perioperative myocardial ischemia, reduces anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1993. **7**(4): p. 386-95.

33. McSPI--Europe and R. Group, *Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia.* *McSPI--Europe Research Group.* *Anesthesiology*, 1997. **86**(2): p. 346-63.
34. Quintin, L., et al., *Effect of clonidine on myocardial ischaemia: a double-blind pilot trial.* *Can J Anesth*, 1993. **40**(1): p. 85-86.
35. Roekaerts, P., F.W. Prinzen, and S. De Lange, *Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs.* *Br. J. Anaesth.*, 1996. **77**(3): p. 427-429.
36. Roekaerts, P., et al., *The effects of alpha 2-adrenergic stimulation with mivazerol on myocardial blood flow and function during coronary artery stenosis in anesthetized dogs.* *Anesth. Analg.*, 1996. **82**(4): p. 702-711.
37. Ellis, J., et al., *Premedication with oral and transdermal clonidine provides safe and efficacious postoperative sympatholysis.* *Anesth Analg*, 1994. **79**(6): p. 1133-1140.
38. Wijeyesundera, D.N., J.S. Naik, and W.S. Beattie, *Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta-analysis.* *Am J Med*, 2003. **114**(9): p. 742-52.
39. Sandstede, J., et al., *New Methods in Cardiac Diagnosis - Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography, Neue Untersuchungsverfahren in der Herzdiagnostik Magnetresonanztomographie und Computertomographie.* *Dtsch Arztebl*, 2002. **99**(Heft 26): p. A 1836-1840.
40. Tan, R.S. and K.K. Chen, *Coronary artery disease: comprehensive evaluation by cardiovascular magnetic resonance imaging.* *Ann Acad Med Singapore*, 2004. **33**(4): p. 437-43.
41. Frank, H., *Magnetresonanz in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.* *Journal für Kardiologie*, 2001. **8**(11): p. 443-447.
42. al-Saadi, N., et al., *[Comparison of various parameters for determining an index of myocardial perfusion reserve in detecting coronary stenosis with cardiovascular magnetic resonance tomography].* *Z Kardiol*, 2001. **90**(11): p. 824-34.
43. Hartnell, G., et al., *Detection of myocardial ischemia: value of combined myocardial perfusion and cineangiographic MR imaging.* *Am. J. Roentgenol.*, 1994. **163**(5): p. 1061-1067.
44. Klein, M., et al., *Detection of chronic coronary artery disease: value of pharmacologically stressed, dynamically enhanced turbo-fast low-angle shot MR images.* *Am. J. Roentgenol.*, 1993. **161**(2): p. 257-263.
45. Manning, W., et al., *First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991. **18**(4): p. 959-965.
46. Schaefer, S., R. van Tyen, and D. Saloner, *Evaluation of myocardial perfusion abnormalities with gadolinium- enhanced snapshot MR imaging in humans. Work in progress.* *Radiology*, 1992. **185**(3): p. 795-801.

47. Lauerma K, et al., *Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization*. *Circulation*, 1997. **96**: p. 2859-2867.
48. Nagel, E., et al., *Noninvasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall Motion Abnormalities With the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI : Comparison With Dobutamine Stress Echocardiography*. *Circulation*, 1999. **99**(6): p. 763-770.
49. Al-Saadi, N., et al., *Noninvasive Detection of Myocardial Ischemia From Perfusion Reserve Based on Cardiovascular Magnetic Resonance*. *Circulation*, 2000. **101**(12): p. 1379-1383.
50. Walsh, E., et al., *Multislice first-pass myocardial perfusion imaging on a conventional clinical scanner*. *Magn Reson Med*, 1995. **34**(1): p. 39-47.
51. Kaiser, B., et al., *Myokardiale First-Pass-Perfusionsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie*. *Journal für Kardiologie*, 2003. **10**(1-2): p. 26-31.
52. Pearlman, J.D., et al., *Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis*. *Nat Med*, 1995. **1**(10): p. 1085-9.
53. Nabel, E., et al., *Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test*. *Circulation*, 1988. **77**(1): p. 43-52.
54. Gould, K., *Dynamic coronary stenosis*. *Am J Cardiol*, 1980. **45**(2): p. 286-92.
55. Erbel, R., et al., *Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie*. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz- und Kreislaufforschung, *Z. Kardiol*, 1997. **86**: p. 387-403.
56. Cerqueira, M., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *J Nucl Cardiol*, 2002. **9**(2): p. 240-5.
57. Feigl, E.O., *Coronary physiology*. *Physiol Rev*, 1983. **63**(1): p. 1-205.
58. Gould KL, Lipscomb K, and H. GW, *Physiologic basic for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve*. *Am J Cardiol*, 1974. **33**: p. 87-94.
59. Fleisher, L.A., et al., *ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185699). *Circulation*, 2007. **116**(17): p. e418-499.
60. Fowkes, F., et al., *Epidemiology in anaesthesia. III: Mortality risk in patients with coexisting physical disease*. *Br. J. Anaesth.*, 1982. **54**(8): p. 819-825.
61. Albrecht, D. and K. van Ackern, *[Perioperative anesthesiologic management]*. *Internist (Berl)*, 1992. **33**(6): p. 403-9.

62. Prys-Roberts, C., et al., *Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation.* Br. J. Anaesth., 1971. **43**(6): p. 531-547.
63. Roy, W., G. Edelist, and B. Gilbert, *Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease.* Anesthesiology, 1979. **51**(5): p. 393-7.
64. Rose, D., M. Cohen, and D. DeBoer, *Cardiovascular events in the postanesthesia care unit: contribution of risk factors.* Anesthesiology, 1996. **84**(4): p. 772-81.
65. Rao, T., K. Jacobs, and A. El-Etr, *Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction.* Anesthesiology, 1983. **59**(6): p. 499-505.
66. Wallace, A., et al., *Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group.* Anesthesiology, 1998. **88**(1): p. 7-17.
67. Forrest, J., et al., *Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes.* Anesthesiology, 1992. **76**(1): p. 3-15.
68. Howell, S., et al., *Predictors of postoperative myocardial ischaemia. The role of intercurrent arterial hypertension and other cardiovascular risk factors.* Anaesthesia, 1997. **52**(2): p. 107-11.
69. Seltzer, J., J. Gerson, and A. Grogono, *Hypertension in perioperative period.* N Y State J Med, 1980. **80**(1): p. 29-31.
70. Slogoff, S. and A. Keats, *Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction?* Anesthesiology, 1985. **62**(2): p. 107-14.
71. Weissman, C., *The metabolic response to stress: an overview and update.* Anesthesiology, 1990. **73**(2): p. 308-27.
72. Bode, R., et al., *Cardiac outcome after peripheral vascular surgery. Comparison of general and regional anesthesia.* Anesthesiology, 1996. **84**(1): p. 3-13.
73. Derbyshire, D., et al., *Plasma catecholamine responses to tracheal intubation.* Br. J. Anaesth., 1983. **55**(9): p. 855-860.
74. Mangano, D., et al., *Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group.* Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 342-53.
75. Kehlet, H., *Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. Update and perspectives.* Acta Anaesthesiol Scand, 1984. **28**(2): p. 125-7.
76. Liu, S., R. Carpenter, and J. Neal, *Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.* Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1474-506.
77. Rosenfeld, B., et al., *Hemostatic effects of stress hormone infusion.* Anesthesiology, 1994. **81**(5): p. 1116-26.
78. Edwards, N., et al., *Myocardial ischaemia during tracheal intubation and extubation.* Br. J. Anaesth., 1994. **73**(4): p. 537-539.

79. Shribman, A., G. Smith, and K. Achola, *Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation*. Br. J. Anaesth., 1987. **59**(3): p. 295-299.
80. Mjos, O.D., J.K. Kjekshus, and J. Lekven, *Importance of free fatty acids as a determinant of myocardial oxygen consumption and myocardial ischemic injury during norepinephrine infusion in dogs*. J Clin Invest, 1974. **53**(5): p. 1290-9.
81. Sonntag, H., et al., *Myocardial blood flow and oxygen consumption during high-dose fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease*. Anesthesiology, 1982. **56**(6): p. 417-22.
82. Detsky, A.S., et al., *Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index*. Archives of Internal Medicine, 1986. **146**(11): p. 2131-2134.
83. Hollenberg, M., et al., *Predictors of postoperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group*. JAMA, 1992. **268**(2): p. 205-209.
84. Frank, S., et al., *Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group*. Anesthesiology, 1993. **78**(3): p. 468-76.
85. Lawrence, C. and S. De Lange, *Effects of a single pre-operative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and peri-operative haemodynamic stability*. Anaesthesia, 1997. **52**(8): p. 736-44.
86. Talke, P., et al., *Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group*. Anesthesiology, 1995. **82**(3): p. 620-33.
87. Hall, J.E., et al., *Sedative, Amnestic, and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine Infusions*. Anesth. Analg., 2000. **90**(3): p. 699-705.
88. Zalunardo, M., et al., *[Cardiovascular stress protection following anesthesia induction. Comparison of clonidine and esmolol]*. Anaesthesist, 2001. **50**(1): p. 21-5.
89. Hartley, M. and R.S. Vaughan, *Problems associated with tracheal extubation*. Br J Anaesth, 1993. **71**(4): p. 561-8.
90. Elia, S., et al., *Effects of tracheal extubation on coronary blood flow, myocardial metabolism and systemic haemodynamic responses*. Can J Anaesth, 1989. **36**(1): p. 2-8.
91. Adams, J.E., 3rd, et al., *Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I*. N Engl J Med, 1994. **330**(10): p. 670-4.
92. Imai, Y., et al., *The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia*. J Clin Anesth, 1998. **10**(8): p. 660-5.
93. Fehr, S.B., et al., *Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index*. Br. J. Anaesth., 2001. **86**(5): p. 627-632.



94. Frank, T., V. Thieme, and D. Olthoff, [*Clonidine within the scope of balanced inhalation anesthesia with sevoflurane--effects on pEEG parameters*]. *Anaesthesiol Reanim*, 2000. **25**(2): p. 32-6.
95. El-Kerdawy, H., E. Zalingen, and J. Bovill, *The influence of the alpha2-adrenoceptor agonist, clonidine, on the EEG and on the MAC of isoflurane*. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. **17**(2): p. 105-10.
96. Ghignone, M., et al., *Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation*. *Anesthesiology*, 1986. **64**(1): p. 36-42.
97. Ghignone, M., O. Calvillo, and L. Quintin, *Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements*. *Anesthesiology*, 1987. **67**(1): p. 3-10.
98. Quintin, L., et al., *Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients: a double-blind, controlled, randomized study*. *Anesth. Analg.*, 1996. **83**(4): p. 687-695.
99. Kulka, P., et al., *Stellenwert des alpha2-Adrenozeptor-Agonisten Clonidin in der Kardioanästhesie*. *Anästh. Intensivmed.*, 1997. **38**: p. 71-86.
100. Costello, T. and J. Cormack, *Clonidine premedication decreases hemodynamic responses to pin head-holder application during craniotomy*. *Anesth. Analg.*, 1998. **86**(5): p. 1001-1004.
101. Kulka, P., M. Tryba, and M. Zenz, *Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients*. *Anesth. Analg.*, 1995. **80**(2): p. 263-268.
102. Laurito, C., et al., *The effectiveness of oral clonidine as a sedative/anxiolytic and as a drug to blunt the hemodynamic responses to laryngoscopy*. *J Clin Anesth*, 1991. **3**(3): p. 186-93.
103. Marinangeli, F., et al., *Haemodynamic effects of intravenous clonidine on propofol or thiopental induction*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000. **44**(2): p. 150-6.
104. Pouttu, J., et al., *Oral premedication with clonidine: effects on stress responses during general anaesthesia*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987. **31**(8): p. 730-4.
105. Taittonen, M., et al., *Cardiovascular and metabolic responses to clonidine and midazolam premedication*. *Eur J Anaesthesiol*, 1997. **14**(2): p. 190-6.
106. Matot, I., et al., *The Effect of Clonidine Premedication on Hemodynamic Responses to Microlaryngoscopy and Rigid Bronchoscopy*. *Anesth. Analg.*, 2000. **91**(4): p. 828-833.
107. Bruandet, N., et al., *Catecholamine activation in the vasomotor center on emergence from anesthesia: the effects of alpha2 agonists*. *Anesth. Analg.*, 1998. **86**(2): p. 240-245.
108. Taittonen, M.T., et al., *Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state*. *Br. J. Anaesth.*, 1997. **78**(4): p. 400-406.

109. Rall, M., et al., *Comparison of different TIVA regimens concerning haemodynamic stability during laryngoscopic surgery*. Eur.J.Anaesthesiol, 2001: p. 3-44.
110. Flacke, J., et al., *Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery*. Anesthesiology, 1987. **67**(1): p. 11-9.
111. Ghignone, M., et al., *Anesthesia for ophthalmic surgery in the elderly: the effects of clonidine on intraocular pressure, perioperative hemodynamics, and anesthetic requirement*. Anesthesiology, 1988. **68**(5): p. 707-16.
112. Helbo-Hansen, S., et al., *Clonidine and the sympatico-adrenal response to coronary artery by-pass surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 1986. **30**(3): p. 235-42.
113. Michel, M.C. and W. Erdbrügger, *Physiologie und Regulation humaner alpha2-Adrenozeptoren*. Intensiv- und Schmerztherapie, ed. M. Tryba, M. Zenz, and I. Jurna. Vol. Band 1. 1996, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers. 9-20.
114. Maze, M. and W. Tranquilli, *Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia*. Anesthesiology, 1991. **74**(3): p. 581-605.
115. Wallace, A., et al., *Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery*. Anesthesiology, 2004. **101**(2): p. 284-93.
116. Parlow, J., et al., *Cardiac baroreflex during the postoperative period in patients with hypertension: effect of clonidine*. Anesthesiology, 1999. **90**(3): p. 681-92.
117. Kulka, P.J. and M. Tryba, *Systemische Gabe von Alpha2-Adrenozeptor-Agonisten zur Prämedikation und Anästhesie (Anxiolyse, Sedierung, Anästhetikaeinsparung, kardiale Protektion)*. Intensiv- und Schmerztherapie, ed. M. Tryba, M. Zenz, and I. Jurna. Vol. Band 1. 1996, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Scottsdale AZ (USA), Wien, Zagreb: Pabst Science Publishers. 80-107.
118. Stuhmeier, K., et al., *Small, oral dose of clonidine reduces the incidence of intraoperative myocardial ischemia in patients having vascular surgery*. Anesthesiology, 1996. **85**(4): p. 706-12.
119. Pouttu, J., et al., *Effects of oral clonidine premedication on concentrations of cortisol and monoamine neurotransmitters and their metabolites in cerebrospinal fluid and plasma*. Acta Anaesthesiol Scand, 1989. **33**(2): p. 137-41.
120. CARABINE, U., P. WRIGHT, and J. MOORE, *PREANAESTHETIC MEDICATION WITH CLONIDINE: A DOSE-RESPONSE STUDY*. British Journal of Anaesthesia, 1991. **67**(1): p. 79.
121. Zalunardo, M., et al., *Preoperative clonidine attenuates stress response during emergence from anesthesia*. Journal of Clinical Anesthesia, 2000. **12**(5): p. 343-349.
122. Heusch, G., J. Schipke, and V. Thamer, *Clonidine prevents the sympathetic initiation and aggravation of poststenotic myocardial ischemia*. J Cardiovasc Pharmacol, 1985. **7**(6): p. 1176-82.

123. Heusch, G., J. Schipke, and V. Thamer, *Sympathetic mechanisms in poststenotic myocardial ischemia*. J Cardiovasc Pharmacol, 1986. **8 Suppl 3**: p. S33-40.
124. Nayler, W., et al., *Catapres (ST-155)-induced changes in coronary vascular resistance*. Cardiovasc Res, 1970. **4**(4): p. 457-65.
125. Kulka, P.J., et al., *[The role of the Alpha 2-adrenoceptor agonists Clonidine in cardio-anaesthesia]*. Anästh. Intensivmed., 1997. **38**: p. 71-86.
126. Dollery, C.T., et al., *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **19**(1): p. 11-7.
127. Ernsberger, P., et al., *Clonidine binds to imidazole binding sites as well as alpha 2-adrenoceptors in the ventrolateral medulla*. Eur J Pharmacol, 1987. **134**(1): p. 1-13.
128. Ernsberger, P., et al., *Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla*. J Pharmacol Exp Ther, 1990. **253**(1): p. 408-418.
129. Kent, M., B. Thomsen, and e. al., *Clonidine decreases ischemic events during coronary artery surgery*. Anesthesiology, 1990. **73**(a129).
130. Sohngen, W., et al., *The mechanism for the clonidine-induced coronary artery dilatation in the canine heart*. J Cardiovasc Pharmacol, 1988. **12**(6): p. 689-700.
131. Kitakaze, M., et al., *Beneficial effects of alpha 2-adrenoceptor activity on ischemic myocardium during coronary hypoperfusion in dogs*. Circ. Res., 1989. **65**(6): p. 1632-1645.
132. Kulka, P., M. Tryba, and M. Zenz, *Clonidine improves relative myocardial extraction ratio*. Anesthesiology, 1994. **81**(a101).
133. Jackson, G., *Laboratory diagnosis of myocardial ischemia*. Cardiovasc Clin, 1985. **15**(1): p. 45-65.
134. Opie, L.H., et al., *Coronary sinus lactate measurements in assessment of myocardial ischemia. Comparison with changes in lactate-pyruvate and beta-hydroxybutyrate-acetoacetate ratios and with release of hydrogen, phosphate and potassium ions from the heart*. Am J Cardiol, 1973. **32**(3): p. 295-305.
135. Heusch, G. and A. Deussen, *The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog*. Circ. Res., 1983. **53**(1): p. 8-15.
136. Marcus, M., et al., *Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level*. Circulation, 1990. **82**(1): p. 1-7.
137. Chilian, W.M., C.L. Eastham, and M.L. Marcus, *Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1986. **251**(4): p. H779-788.
138. Senneff, M.J., et al., *Noninvasive Delineation of the Effects of Moderate Aging on Myocardial Perfusion*. J. Nucl. Med., 1991. **32**(11): p. 2037-2042.
139. Schachinger, V. and A. Zeiher, *Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything?* Coron Artery Dis, 2001. **12**(6): p. 435-43.

140. Kemp, H., et al., *Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study*. J. Am. Coll. Cardiol., 1986. **7**(3): p. 479-483.
141. Hasdai, D., et al., *Coronary Endothelial Dysfunction in Humans Is Associated With Myocardial Perfusion Defects*. Circulation, 1997. **96**(10): p. 3390-3395.
142. Cannon, R., 3rd, et al., *Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries*. J. Am. Coll. Cardiol., 1983. **1**(6): p. 1359-1373.
143. Zeiher, A., *Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon?* Lancet, 1996. **348 Suppl 1**: p. s10-2.
144. Lerman, A., et al., *Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both?* [10.1093/eurheartj/ehl501](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl501). Eur Heart J, 2007. **28**(7): p. 788-797.
145. Britten, M., A. Zeiher, and V. Schachinger, *Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome*. Coron Artery Dis, 2004. **15**(5): p. 259-64.
146. Marks, D., et al., *Mortality in patients with microvascular disease*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004. **6**(6): p. 304-9.
147. Lerman, A. and A.M. Zeiher, *Endothelial Function: Cardiac Events*. [10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14). Circulation, 2005. **111**(3): p. 363-368.
148. Erbel, R., et al., *[New imaging methods for visualizing coronary arteries]*. Z Kardiol, 1998. **87 Suppl 2**: p. 61-73.
149. Qian, J., et al., *Prevalence of microvascular disease in patients with significant coronary artery disease*. Herz, 1999. **24**(7): p. 548-57.
150. Wu, X., et al., *In vivo relation of intramyocardial blood volume to myocardial perfusion. Evidence supporting microvascular site for autoregulation*. Circulation, 1992. **85**(2): p. 730-737.
151. Berne, R., *The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow*. Circ. Res., 1980. **47**(6): p. 807-813.
152. Wu, X., R. Bahn, and E. Ritman, *Myocardial microcirculation as evaluated with CT*. Adv Exp Med Biol, 1995. **382**: p. 261-8.
153. Lindner, J.R., et al., *Changes in myocardial blood volume with graded coronary stenosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1997. **272**(1): p. H567-575.
154. Sambuceti, G., et al., *Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single-vessel coronary artery disease*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1696-1705.
155. Sambuceti, G., et al., *Coronary microcirculatory vasoconstriction is heterogeneously distributed in acutely ischemic myocardium*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(5): p. H2298-2305.
156. Camici, P.G. and F. Crea, *Coronary Microvascular Dysfunction*. N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 830-840.

157. Feigl, E., *The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction*. Circulation, 1987. **76**(4): p. 737-745.
158. Gould, K., *Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation*. Circ Res, 1978. **43**(2): p. 242-253.
159. Uren, N.G., et al., *Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis*. N Engl J Med, 1994. **330**(25): p. 1782-1788.
160. Heusch, G., et al., *[alpha]-Adrenergic Coronary Vasoconstriction and Myocardial Ischemia in Humans*. Circulation, 2000. **101**(6): p. 689-694.
161. Ertl, G. and M. Fuchs, *Alpha-adrenergic vasoconstriction in arterial and arteriolar sections of the canine coronary circulation*. Basic Research in Cardiology, 1980. **75**(5): p. 600-614.
162. Roekaerts, P., F. Prinzen, and S. de Lange, *Coronary vascular effects of dexmedetomidine during reactive hyperemia in the anesthetized dog*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10**(5): p. 619-26.
163. White, C.W., et al., *Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis?* N Engl J Med, 1984. **310**(13): p. 819-24.
164. Tauchert, M., et al., *[A new pharmacological test for diagnosing coronary artery disease (author's transl)]*. Dtsch Med Wochenschr, 1976. **101**(2): p. 35-7.
165. Nagel, E., et al., *[Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the noninvasive detection of myocardial ischemia]*. Z Kardiol, 1999. **88**(9): p. 622-30.
166. Horstick, G., et al., *Kardio-MRT*. Zeitschrift fÅ¼r Kardiologie, 2004. **93**(0): p. iv36-iv47.
167. Kramer, C., et al., *Usefulness of magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1997. **80**(6): p. 690-5.
168. Vogel, M., et al., *Comparison of transthoracic three dimensional echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of right ventricular volume and mass*. Heart, 1997. **78**(2): p. 127-30.
169. Frank, H. and S. Globits, *Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial and pericardial disease*. J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(5): p. 617-26.
170. Schmitt, M., et al., *[Evaluation of myocardial perfusion reserve in patients with CAD using contrast-enhanced MRI: a comparison between semiquantitative and quantitative methods]*, *Bestimmung der myokardialen Perfusionsreserve bei KHK - Patienten mit kontrastmittelverstärkter MRT: Ein Vergleich zwischen semiquantitativer und quantitativer Auswertung*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr, 2002. **174**(2): p. 187-95.

## 9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die vorherige Erarbeitung des Ethikvotums und aller weiteren gesetzlich verpflichtenden Voten, die exzellente Betreuung, die wertvolle Unterstützung im Rahmen der wöchentlichen Doktorandenseminare, ihre konstruktiven Hinweise und die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Joachim Große, Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im Evangelischen Krankenhaus Wesel GmbH für die hilfreiche Unterstützung und intensive Betreuung bei der Durchführung der Studie und der Diskussion der Promotionsarbeit. Er unterstützte mich in allen Phasen der Studie mit fundierten und umfassenden wissenschaftlichen Wissen und großer Geduld. Die Organisation und Betreuung der gesamten Studie konnte nur durch sein Engagement und seinen ausgezeichneten Einsatz gewährleistet werden.

Bei der Durchführung der MRT-Untersuchungen war uns Herr Priv.-Doz. Dr. Dietmar E. Kivelitz, Chefarzt des Albers-Schönberg-Instituts für Strahlendiagnostik, ein unverzichtbarer Freund und kompetenter Berater bei der Betreuung der Patienten, dem ich für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der MRT-Messungen und der folgenden zeitaufwändigen Hilfe und Beratung bei der Auswertungen sehr dankbar bin.

Weiterhin möchte ich mich bei den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Herrn Dr. med. Michael Sander und Herrn Dr. med. Torsten Schröder, bedanken, die mir vor allem bei der praktischen Durchführung hilfreich zur Seite standen. Außerdem gilt mein Dank meiner Mitdotorandin Frau Dr. med. Heike Nitsche, die in gleicher Weise wie ich an der Rekrutierung der Patienten beteiligt war und ein kollegialer und produktiver Austausch zur korrekten Datenerhebung und Datenverarbeitung stattfand.

Für die sehr gute Zusammenarbeit, Patientenrekrutierung, fachliche Beratung und die Durchführung der Untersuchungen danke ich insbesondere Herrn Univ.-Prof. Dr. med.

Wolfgang Konertz, Leiter der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, dem Pflegepersonal und Ärzten dieser Abteilung, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm Institutsdirektor im Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte und seinen Mitarbeitern, insbesondere allen Medizinisch-technischen Radiologieassistentinnen der Abteilung.

Ebenfalls dankend erwähnen möchte ich die Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, insbesondere den emeritierten Direktor des Instituts, Herrn Prof. Wernecke, und die ehemalige wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts, Frau Dipl. Math. Siebert, und Wissenschaftliche Mitarbeiter des Reformstudienganges der Universitätsmedizin Charite sowie Herrn Dr. Jörg Pelz, die als Ansprechpartner für statistische Fragen und bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe waren.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, die uns bei der Vorbereitung der Patienten unterstützt haben.

Ein ganz spezieller Dank geht an alle Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen, trotz der bevorstehenden großen Operation.

Danken möchte ich auch meiner ganzen Familie, die mich unermüdlich motiviert und unterstützt hat.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner „Doktorschwester“ Frau Dr. med. Heike Nitsche, Herrn Holger Nitsche, Frau Eva Pach, Herrn Daniel Pach, Frau Dr. Ute Winter, Herrn Dr. Torsten Mieth sowie Frau Dr. med. M. Dörschner, Oberärztin in der Medizinischen Klinik I – Kardiologie- im Asklepios Klinikum Uckermark Schwedt für ihre konstruktiven Vorschläge beim Korrekturlesen und für ihre Geduld und liebevolle Betreuung.

## **10. Lebenslauf**

**Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.**



## **11. Erklärung an Eides Statt**

Ich, Hiwa Dashti, erkläre, dass diese Dissertation ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie andere Literatur vollständig angegeben sind.

Templin, den 31.03.2006