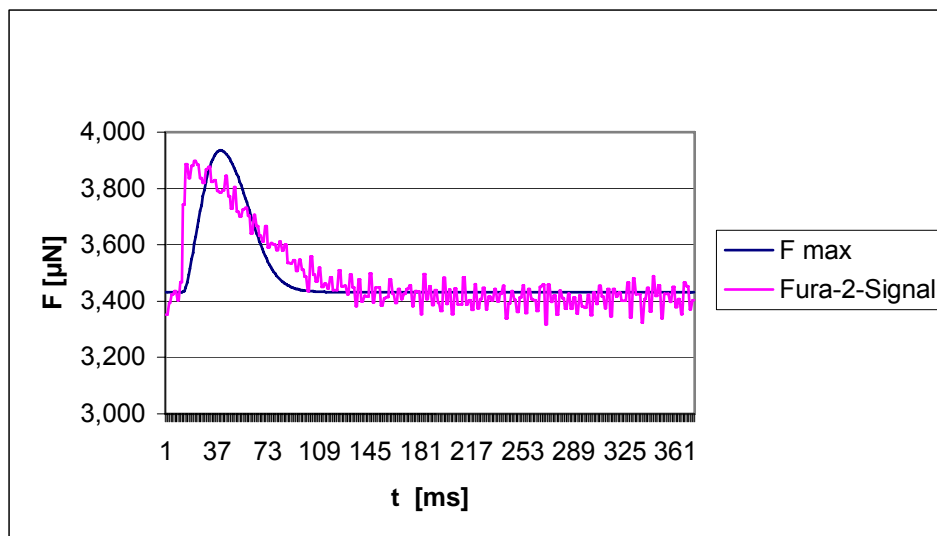


## 4. Ergebnisse

### 4.1. Isometrische Kontraktion und Kalzium-Transient

Die Versuchsanordnung ermöglichte die Messung des Kalzium-Transients und der isometrischen Kontraktion von isolierten Papillarmuskeln, die bei jeder Versuchsreihe simultan gemessen und fortlaufend aufgezeichnet wurden. Abb. 4 zeigt die Originalregistrierung einer Einzelkontraktion, den Kalzium-Transient und das Verhältnis des zeitlichen Verlaufs von Fura-2-Signal und  $F_{\max}$ . Dabei begann der Anstieg des Kalzium-Transients unmittelbar vor dem Anstieg von  $F_{\max}$ , erreichte seinen Höchstwert vor dem maximalen Kraftauschlag des Muskels und erlangte seinen Basalwert erst nach Vollendung der Muskelrelaxation. Der verzögerte Abfall des Fura-2 Signals bei Muskelrelaxation ist zurückzuführen auf die starke Bindungsaffinität von Fura-2 an Kalzium (75). Außerdem wirkt das an Kalzium gebundene Fura-2 als Kalziumquelle während der Relaxationsphase des Muskels und führt so ebenfalls zu einem (scheinbar) verzögertem Abfall des gemessenen Kalzium-Transients (75).



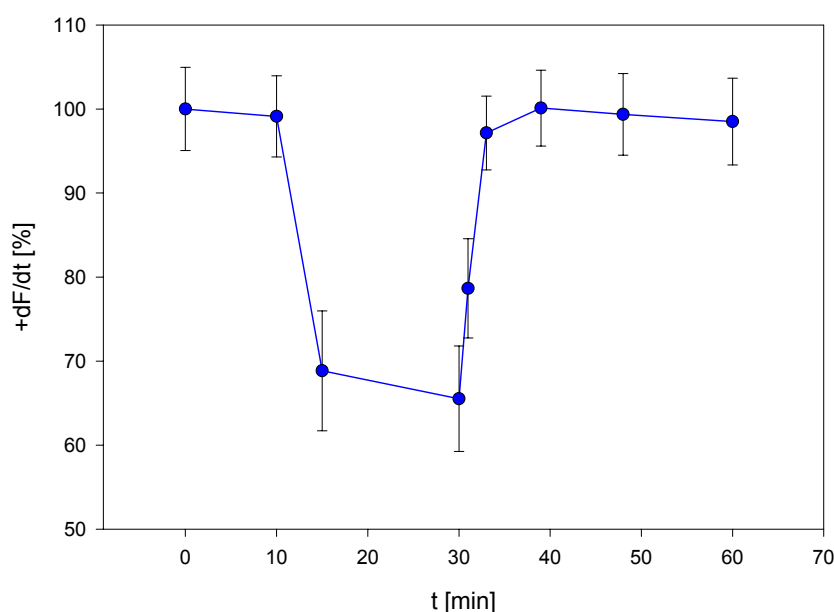
**Abbildung 4:** *Originalregistrierung einer Einzelkontraktion.* Verhältnis des zeitlichen Verlaufs von Fura-2-Signal und  $F_{\max}$ .

## 4.2. Veränderungen von Kontraktilität und Kalzium-Transienten während Hypoxie und Gabe aktivierter PMN

In den Versuchsgruppen 1-4 wurden u.a. die Auswirkungen von Hypoxie, aktivierten PMN, Hypoxie mit anschließender Gabe aktivierter PMN und eine mögliche protektive Wirkung von Radikalfängern auf Kontraktilität und Kalzium-Transienten untersucht. Die hierbei ausgewerteten Daten umfaßten einen Gesamtzeitraum von 60 min der vom Erlangen eines erneuten „steady state“ nach erster Iso-Gabe bis 10 min vor zweiter Iso-Gabe reichte (siehe 3.4.). Da u.a. untersucht werden sollte, ob aktivierte PMN zusätzlich zu Hypoxie ein Schädigungsfaktor sind, wurde die Dauer der Hypoxie so gewählt, daß eine zentrale Nekrose des Papillarmuskels bei alleiniger Hypoxie ausgeschlossen werden konnte. In Vorversuchen (n=15) konnte gezeigt werden, dass es nach 30 min Hypoxie nicht zu einer kompletten Erholung der kontraktilen Parameter kommt. Nach 25-minütiger Hypoxie erlangten die kontraktilen Parameter während Reoxygenierung wieder ihren Ausgangswert. Um eine Schädigung der Myozyten sicher auszuschließen wurde daher die Dauer der Hypoxie auf 20 min festgelegt. In der Kontrollgruppe (n=5) erfolgte nach Abklingen der Reaktion auf die erste Iso-Gabe keine Intervention bis zur erneuten Gabe von Iso am Ende des Versuches (siehe 3.4.). Dabei kam es zwischen den beiden Iso-Gaben zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten Änderung von  $F_{\max}$ ,  $+dF/dt$  und  $R_{\min}$ .

### 4.2.1. Kontraktilität und Kalzium-Transient während Hypoxie und Reoxygenierung

In Gruppe 1 (n=5) wurde u.a. die Auswirkung einer alleinigen Hypoxie auf Kontraktilität und Kalzium-Transienten untersucht (siehe 3.4.). Dabei zeigte sich 5 min nach Hypoxiebeginn ein Abfall von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  auf  $71,2 \% \pm 7,9$  bzw. auf  $68,9 \% \pm 7,1$  des Basalwertes der Kontraktilität (angegeben sind hier, sowie im weiteren jeweils Mittelwerte in Prozent  $\pm$  Standardfehler = SEM). Am Ende der 20-minütigen Hypoxie war  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  auf  $68,6 \% \pm 7,0$  bzw. auf  $65,5 \% \pm 6,3$  des Ausgangswertes reduziert. 1 min nach Beginn der Reoxygenierung war eine Erholung von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  auf  $82,3 \% \pm 7,5$  bzw. auf  $78,7 \% \pm 5,9$  eingetreten. Nach weiteren 2 min hatte  $F_{\max}$ , nach weiteren 9 min  $+dF/dt$  wieder den prähypoxischen Ausgangswert erreicht, der im weiterem annähernd konstant blieb, so dass 30 min nach Reoxygenierungsbeginn  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  um  $1,4 \%$  bzw.  $1,5 \%$  des Ausgangswertes vermindert war. Es kam in Gruppe 1 durch die 20-minütige Hypoxie nach Reoxygenierung zu keiner dauerhaft signifikanten Reduzierung der Kontraktilität (siehe Abbildung 5).



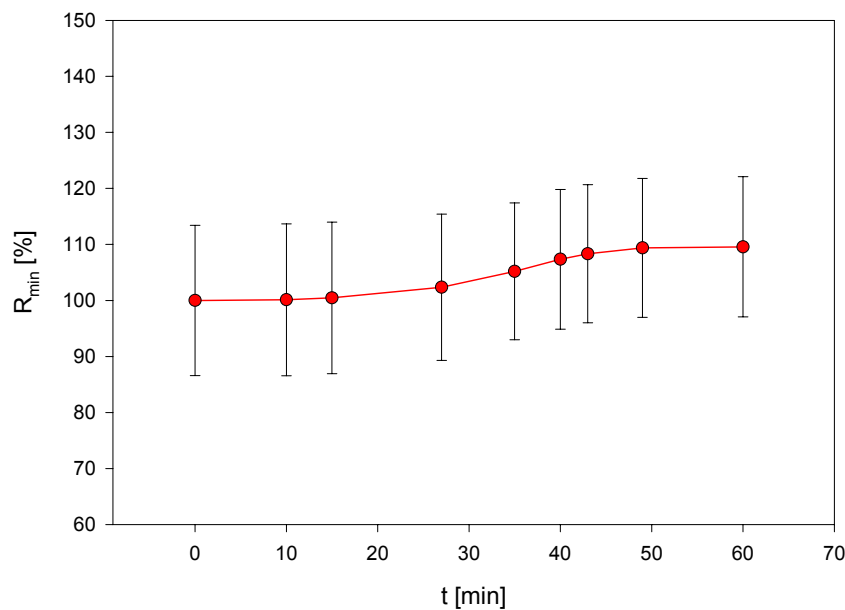
**Abbildung 5: Auswirkung von Hypoxie (HP) auf die Kontraktilität (n=5).** Prozentualer Abfall von +dF/dt während Hypoxie und Reoxygenierung. Komplette Erholung von +dF/dt nach Reoxygenierung. Hypoxiebeginn bei t=10 min, Reoxygenierungsbeginn bei t=30 min. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler = SEM.

Der diastolische Kalzium-Transient  $R_{\min}$  war 5 min nach Hypoxiebeginn von initial  $3,05 \pm 0,37$  rfu auf  $3,13 \pm 0,36$  rfu und am Ende der Hypoxie auf  $3,2 \pm 0,37$  rfu angestiegen. Eine prozentuale Steigerung von 2,9 % bzw. 4,9 % nach 5 bzw. 20 min Hypoxie. Während der Reoxygenierung kam es zu einer Rückbildung von  $R_{\min}$ , so dass nach 30 min Reoxygenierung eine Erhöhung um 3,2 % bestand.

#### 4.2.2. Kontraktilität und Kalzium-Transient unter Gabe aktivierter PMN

In Gruppe 2 (n=6) bestand die Intervention zwischen den beiden Iso-Gaben am Anfang und am Ende des Versuches aus einer 30-minütigen Gabe aktivierter PMN (siehe 3.4.). Dabei kam es während der Infusion von PMN zu keinem Zeitpunkt zu einer signifikanten Änderung der kontraktilen Parameter  $F_{\max}$  und +dF/dt. Jedoch stieg  $R_{\min}$  mit Beginn der Gabe aktivierter PMN kontinuierlich von initial  $3,04 \pm 0,4$  rfu auf  $3,26 \pm 0,4$  rfu am Ende der Intervention an. Nach Intervention kam es nicht zu einem Rückgang von  $R_{\min}$  auf den Initialwert, sondern sogar noch zu einer nachfolgenden leichten Erhöhung, so dass nach weiteren 20 min  $R_{\min}$  auf  $3,33 \pm 0,4$  rfu angestiegen war. Prozentual gesehen stieg  $R_{\min}$  während Gabe aktivierter PMN kontinuierlich

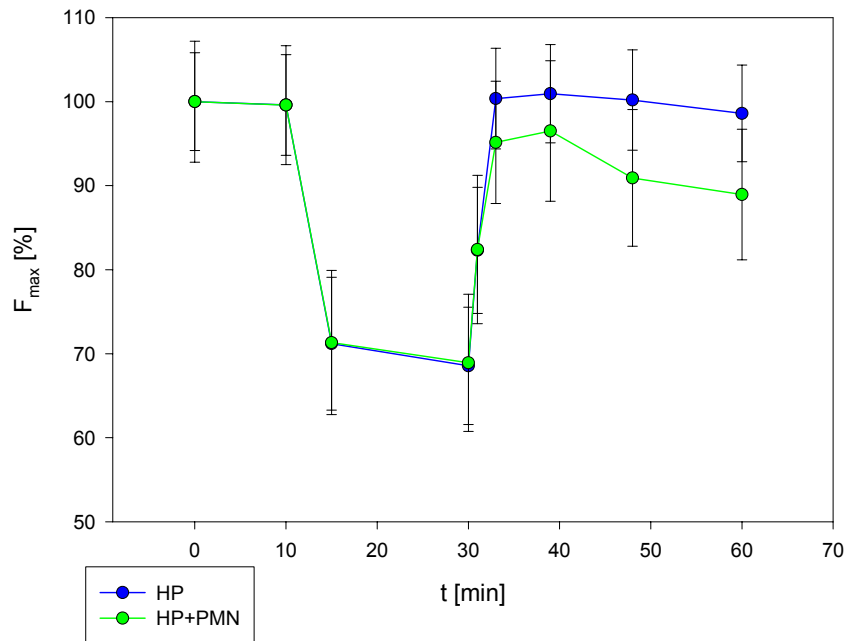
um 7,4 % an und war 20 min nach Intervention um 9,6 % höher als der Ausgangswert (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Kalzium-Transient unter PMN-Gabe (n=6).** Kontinuierlicher Anstieg von  $R_{\min}$  unter PMN-Gabe, der sich auch nach Intervention fortsetzte. Start der Intervention bei  $t=10$  min, Stop bei  $t=40$  min. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM.

#### 4.2.3. Kontraktilität und Kalzium-Transient während Hypoxie und Reoxygenierung mit gleichzeitiger Gabe aktivierter PMN

In Gruppe 3 (n=6) wurde eine 20-minütige Hypoxie mit Gabe aktivierter PMN für 30 min während der Reoxygenierung kombiniert (siehe 3.4.). Der Abfall von  $F_{\max}$  und  $+dF/dt$  während Hypoxie und der Beginn der Erholungsphase 1 min nach Hypoxieende war mit der aus Gruppe 1 annähernd identisch. Im weiterem Verlauf der Reoxygenierung mit gleichzeitiger Gabe aktivierter PMN kam es jedoch nicht zur vollkommenen Erholung der kontraktilen Parameter. 30 min nach Ende der Hypoxie war der Abfall von  $F_{\max}$  bzw. von  $+dF/dt$  in Gruppe 3 um 9,66 % bzw. um 6,25 % größer als der in Gruppe 1 (siehe Abbildung 7). In Gruppe 3 kam es im Vergleich zu Gruppe 1 zu einer signifikanten Reduktion von  $F_{\max}$  ( $p=0,004$ ) und  $+dF/dt$  ( $p=0,017$ ) am Ende der Reoxygenierungsphase.  $R_{\min}$  war nach 5 min Hypoxie um 2,36 %, nach 20 min Hypoxie um 3,64 % des Ausgangswertes angestiegen. Im weiterem Verlauf führte die Gabe aktivierter PMN während Reoxygenierung nach Hypoxie zu keiner zusätzlicher Erhöhung von  $R_{\min}$  im Vergleich zur alleinigen Hypoxie in Gruppe 1.



**Abbildung 7: Vergleich der Kontraktilität unter Hypoxie (HP, n=5) und Hypoxie mit PMN-Gabe (HP+PMN, n=6).** Prozentualer Abfall bzw. Erholung von  $F_{\max}$  während Hypoxie und Reoxygenierung mit bzw. ohne gleichzeitige PMN-Gabe. Hypoxiebeginn bei  $t=10$  min, Reoxygenierungsbeginn bei  $t=30$  min. Angegeben sind Mittelwerte  $\pm$  SEM. Signifikante Reduktion von  $F_{\max}$  ( $p=0,004$ ) in Gruppe 3 im Vergleich zu Gruppe 1 30 min. nach Hypoxieende. Statistischer Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 erfolgte mittels Student's t-Test.

#### 4.2.4. Auswirkung Freier-Radikal-Fänger auf die Kontraktilität während Hypoxie und anschließender Gabe aktivierter PMN

Um zu untersuchen, ob die beobachteten Effekte auf die Wirkung freier Radikale zurückzuführen sind, wurden die Versuche in Gruppe 4 ( $n=4$ ) analog zu Gruppe 3 mit kontinuierlicher Gabe der Radikalfänger SOD und Katalase während des gesamten Versuchsablaufes durchgeführt (siehe 3.4.). Dabei zeigte sich, dass 5 min nach Hypoxiebeginn  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  nur auf  $82,2\% \pm 23,9$  bzw. auf  $85,0\% \pm 22,5$  des Initialwertes abgefallen war. Nach 20 min Hypoxie betrug der Abfall von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$   $79,9\% \pm 21,0$  bzw.  $83,1\% \pm 20,1$ . Im Vergleich war die Reduzierung von  $F_{\max}$  in Gruppe 4 nach 5 bzw. 20 min Hypoxie um  $10,9\%$  bzw. um  $10,9\%$  geringer als in Gruppe 3. Der Abfall von  $+dF/dt$  war um  $13,9\%$  bzw.  $14,5\%$  vermindert. Während Reoxygenierung und gleichzeitiger PMN-Gabe kam es in Gruppe 4, anders

als in Gruppe 3 zu einer vollkommenen Erholung der kontraktilen Parameter, die wie in Gruppe 1 annähernd konstant blieben. Nach 30 min Reoxygenierung war der Abfall von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  in Gruppe 4 um 9,1 % bzw. 4,5 % geringer als der Abfall von  $F_{\max}$  und  $+dF/dt$  in Gruppe 3.

### 4.3. Auswirkung von Hypoxie und aktivierten PMN auf die $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit

Änderungen der kontraktilen Parameter und des Kalzium-Transienten unter Iso-Stimulation wurden bei allen Versuchsgruppen quantifiziert, indem 30 sec. vor erster bzw. zweiter Iso-Gabe ein Basalwert (Basal 1 bzw. Basal 2) gewertet wurde und dieser jeweils mit einem zweiten Wert unter maximaler Iso-Stimulation (Isoproterenol 1 bzw. Isoproterenol 2) verglichen wurde. Die durch Iso induzierten Veränderungen von  $F_{\max}$ ,  $+dF/dt$  und  $R_{\max}$  wurden in Prozent der Basalwerte ausgedrückt. Der statistische Vergleich in den einzelnen Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. In der Kontrollgruppe (n=5) wurde Iso (Iso  $1 \times 10^{-8}$ ) am Anfang des Versuches für 5 min, bis zum Erreichen des maximalen Anstiegs von  $F_{\max}$  infundiert. Nach weiteren 85 min erfolgte eine zweite Iso-Gabe für 5 min am Ende des Versuches (siehe 3.4.). In der Kontrollgruppe kam es unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe zu einem medianen Anstieg von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  bzw.  $R_{\max}$  von 8,91 % (-11,18 %; 14,91 %) bzw. 0,33 % (-24,85 %; 12,33 %) bzw. 0,0023 % (-1,52 %; 4,16 %) (angegeben ist jeweils der mediane Anstieg, sowie in Klammern die 25ste und 75ste Perzentile. Siehe auch Tabelle 2). Es bestand in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen Anstiegs von  $F_{\max}$ ,  $+dF/dt$  und  $R_{\max}$  unter erster und zweiter Iso-Gabe (siehe Abbildung 9 und 10).

#### 4.3.1. Auswirkung einer Hypoxie auf die $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit

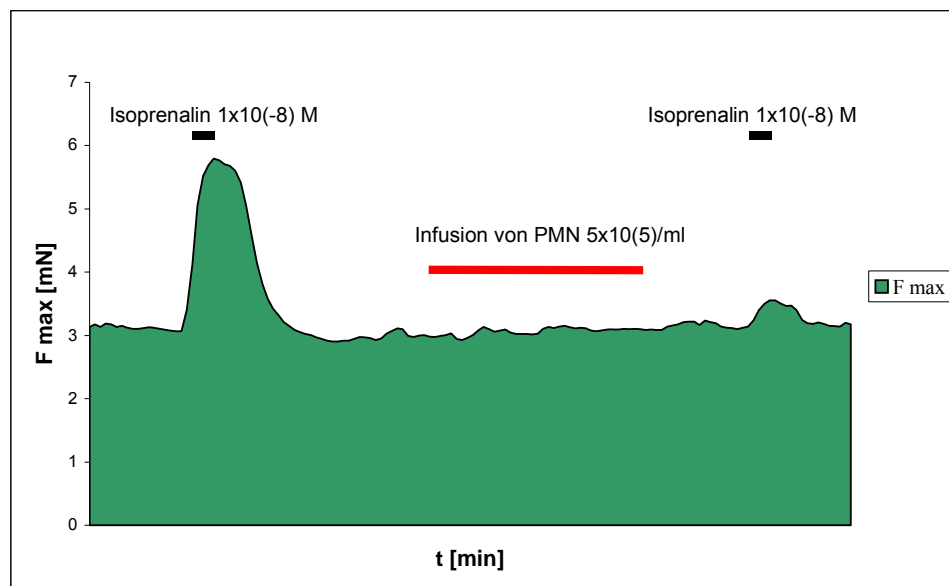
Um den Einfluß einer Hypoxie auf die  $\beta$ -Rezeptor vermittelte Signaltransduktion zu untersuchen wurde in Gruppe 1 (n=5) nach erster Iso-Gabe und nachfolgender Hypoxie für 20 min erneut am Ende des Versuches Iso gegeben (siehe 3.4.). Der mediane Anstieg von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  war unter der posthypoxischen Iso-Gabe im Vergleich zur initialen Iso-Gabe um 70,52 % (87,56 %; 39,60 %) bzw. um 73,64 % (88,31 %; 23,86 %) vermindert (siehe Tabelle 2).  $R_{\max}$  zeigte einen medianen Anstieg von 4,14 % (2,72 %; 9,57 %) unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zur ersten Iso-Gabe. Nach 20-minütiger Hypoxie kam es zu einem statistisch signifikantem Abfall der  $\beta$ -

adrenergen Ansprechbarkeit von  $F_{\max}$  ( $p=0,008$ ) und  $+dF/dt$  ( $p=0,032$ ) (siehe Abbildung 9 und 10). Die Veränderungen bezüglich  $R_{\max}$  waren nicht signifikant ( $p=0,20$ ).

#### 4.3.2. Auswirkung aktivierter PMN auf die $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit

In Gruppe 2 ( $n=6$ ) wurde die Auswirkung aktivierter PMN auf die  $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit des Papillarmuskels untersucht. Die Versuchsreihe wurde nach gleichem Schema wie in Gruppe 1 durchgeführt, jedoch mit 30-minütiger Infusion aktivierter PMN über den Muskel anstatt einer 20-minütigen Hypoxie (siehe 3.4.). Abbildung 8 zeigt eine Originalregistrierung von  $F_{\max}$  unter Iso-Stimulation, PMN-Gabe und erneuter Iso-Stimulation.

Die Iso-Gabe nach Infusion aktivierter PMN induzierte im Vergleich zur anfänglichen Iso-Gabe einen verminderten medianen Anstieg von  $F_{\max}$  bzw.  $+dF/dt$  um 84,78 % (92,26 %; 17,58 %) bzw. um 85,68 % (90,60 %; 39,30 %) (siehe Tabelle 2).  $R_{\max}$  zeigte einen medianen Anstieg von 5,34 % (4,42 %; 9,57 %) unter Iso-Gabe nach PMN-Infusion im Vergleich zu erster Iso-Gabe, was keine statistische Signifikanz zeigte ( $p=0,1149$ ). Der Isoproterenol induzierte mediane Anstieg von  $F_{\max}$  und  $+dF/dt$  war nach PMN-Gabe im Vergleich zum initialen medianen Anstieg unter Iso signifikant reduziert ( $p=0,042$  für  $F_{\max}$  und  $p=0,017$  für  $+dF/dt$ ) (siehe Abbildung 9 und 10).



**Abbildung 8: Originalregistrierung von  $F_{\max}$  aus Gruppe 2 ( $n=6$ ).** Kein Kontraktilitätsverlust während 30-minütiger PMN-Gabe. Deutlich reduzierte positiv inotrope Antwort von  $F_{\max}$  auf Iso nach Intervention.

#### 4.3.3. $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit nach Hypoxie mit anschließender Gabe aktivierter PMN

In Gruppe 3 (n=6) erfolgte die Kombination von 20-minütiger Hypoxie mit anschließender 30-minütiger Infusion aktivierter PMN während der Reoxygenierungsphase. Die Versuchsreihe wurde wieder analog zu Gruppe 1 durchgeführt, mit jeweils einer 5-minütigen Iso-Gabe 30 min vor bzw. 10 min nach der o. g. Intervention (siehe 3.4.). Der Iso-induzierte mediane Anstieg von  $F_{\max}$  nach Intervention war im Vergleich zum Iso-induziertem medianen Anstieg am Anfang des Versuches signifikant ( $p=0,004$ ) um 82,83 % (96,96 %; 26,63 %) und der Anstieg von  $+dF/dt$  signifikant ( $p=0,037$ ) um 85,49 % (97,82 %; 33,85%) verringert (siehe Abbildung 9 und 10).  $R_{\max}$  zeigte eine nicht signifikante Erhöhung des Anstieges um 2,71 % (2,02 %; 8,72 %) nach Intervention (siehe Tabelle 2).

Vergleicht man den prozentualen medianen Abfall von  $F_{\max}$  und  $+dF/dt$  unter Iso-Stimulation am Ende des Versuches in Gruppe 3 mit Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 so kam es in Gruppe 3 zu keiner signifikanten zusätzlichen Beeinträchtigung der  $\beta$ -adrenergen Ansprechbarkeit ( $p=0,662$  für  $F_{\max}$  und  $p=0,537$  für  $+dF/dt$  im Vergleich Gruppe 3 mit Gruppe 1 bzw.  $p=0,485$  für  $F_{\max}$  und  $p=0,699$  für  $+dF/dt$  im Vergleich Gruppe 3 mit Gruppe 2). Der statistische Vergleich zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Die Kombination einer 20-minütigen Hypoxie mit anschließender Gabe aktivierter PMN führte also nicht zu einer statistisch signifikanten zusätzlichen Verminderung der  $\beta$ -adrenergen Ansprechbarkeit im Vergleich zu alleiniger Hypoxie bzw. alleiniger Gabe aktivierter PMN.

#### 4.3.4. Wirkung Freier-Radikal-Fänger auf die $\beta$ -adrenerge Ansprechbarkeit nach Hypoxie und anschließender Gabe aktivierter PMN

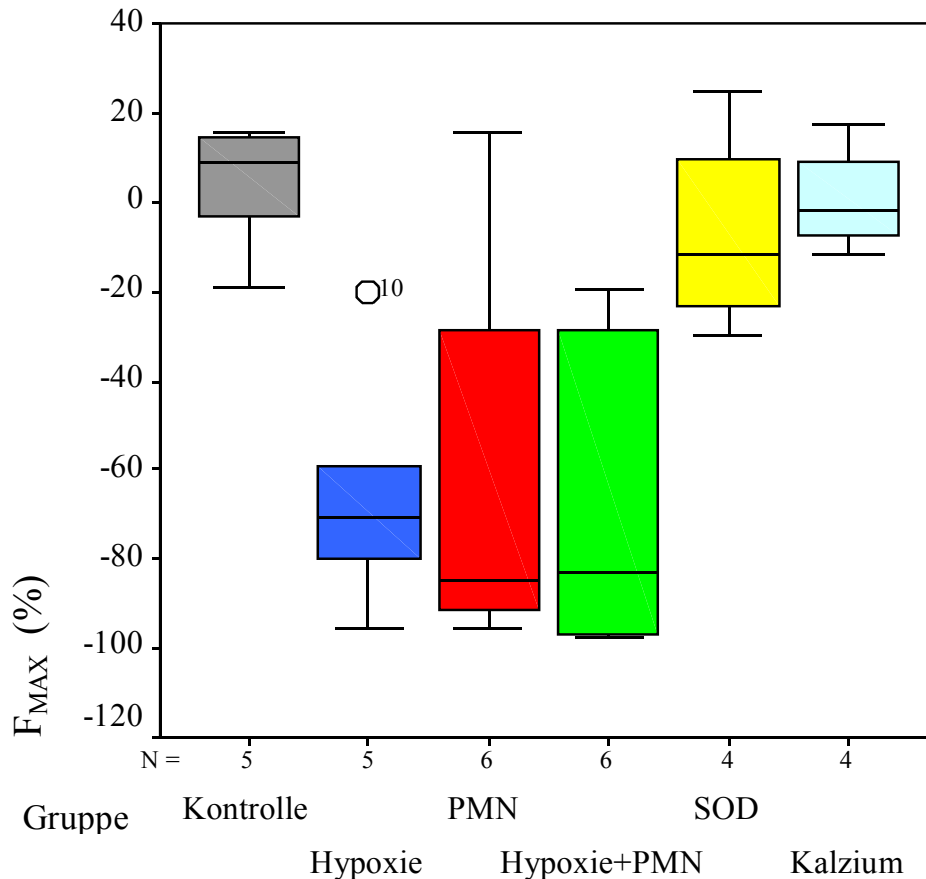
Um zu prüfen, ob die beobachteten Effekte durch die Bildung freier Radikale verursacht wurden, wurde die Versuchsreihe der Gruppe 4 (n=4) analog zu Gruppe 3 durchgeführt, wobei jedoch zusätzlich die Radikalfänger SOD und Katalase 10 min. vor erster Iso-Gabe kontinuierlich bis zum Ende des Versuches infundiert wurden (siehe 3.4.). Der mediane Anstieg von  $F_{\max}$  unter Iso-Gabe nach Intervention war im Vergleich zum initialen medianen Anstieg unter Iso-Gabe um 11,57 % (26,62 %; +17,13 %) vermindert, der mediane Anstieg von  $+dF/dt$  um 20,92 % (22,84 %; 1,24 %) (siehe Tabelle 2).  $R_{\max}$  zeigte eine Erhöhung des Anstieges unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe um 2,09 % (0,09 %; 4,05 %). Es kam also weiterhin zu einer reduzierten Ansprechbarkeit der kontraktiven Parameter auf Isoproterenol nach Hypoxie und Gabe aktivierter PMN. Der Unterschied der Isoproterenol-induzierten Veränderungen von  $F_{\max}$



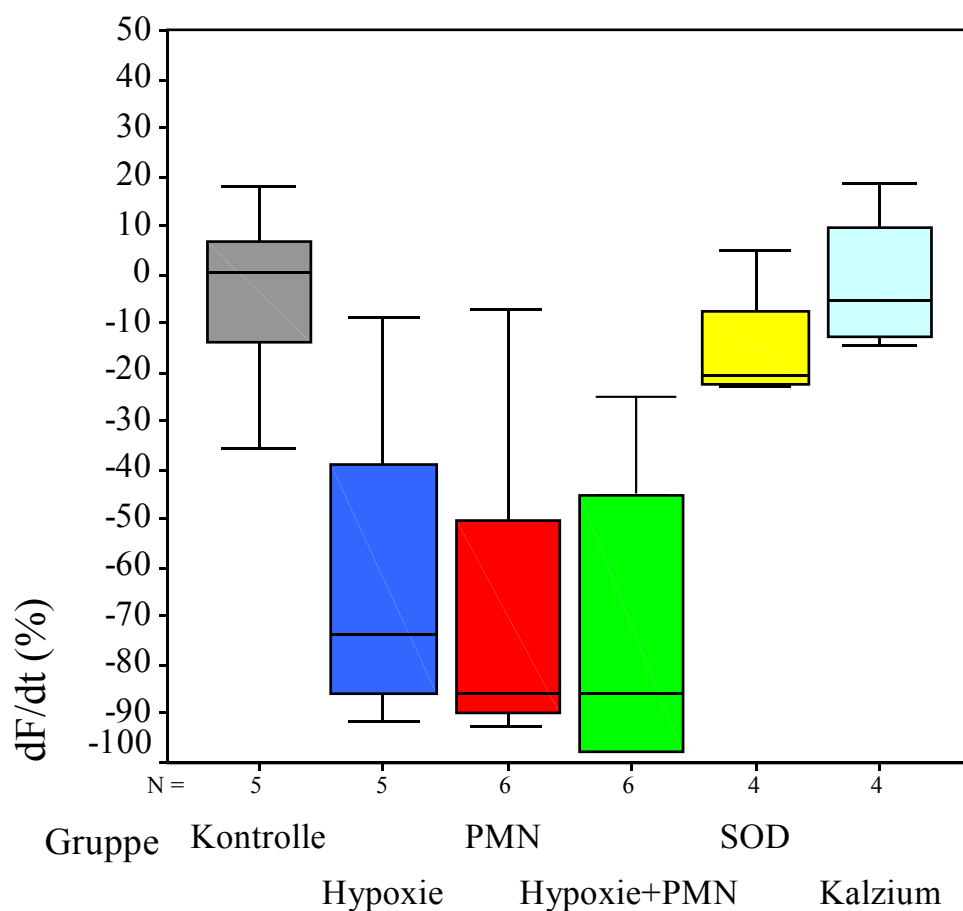
und  $+dF/dt$  war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,556$  für  $F_{\max}$ ,  $p=0,413$  für  $+dF/dt$ ). Die in Gruppe 1 bis Gruppe 3 beobachtete verminderte Ansprechbarkeit auf Iso nach jeweiliger Intervention konnte also durch die Gabe von Radikalfängern aufgehoben werden (siehe Abbildung 9 und 10).

#### **4.4. Auswirkung von Hypoxie und anschließender Gabe aktivierter PMN auf die Ansprechbarkeit des kontraktilel Apparates auf Kalzium**

Zur Beurteilung der Ansprechbarkeit des kontraktilel Apparates auf Kalzium nach Hypoxie und anschließender Gabe aktivierter PMN wurde die Versuchsreihe der Gruppe 5 ( $n=4$ ) analog zu Gruppe 3 durchgeführt, wobei jedoch die beiden Iso-Gaben durch eine jeweilige Erhöhung des extrazellulären Kalziumkonzentration von 1,25 mM auf 2,5 mM ersetzt wurden (siehe 3.4.). Der mediane Anstieg von  $F_{\max}$  unter Erhöhung der Kalziumkonzentration im Perfusat nach Intervention war im Vergleich zum initialen medianen Anstieg um 1,84 % (9,66%; +13,12 %), der Anstieg von  $+dF/dt$  um 5,16 % (13,59 %; +14,02 %) vermindert (siehe Tabelle 2). Es kam in Gruppe 5 zu keiner statistisch signifikanten Reduktion des Anstieges der kontraktilel Parameter unter Kalziumerhöhung im Perfusat nach Hypoxie und anschließender Gabe aktivierter PMN ( $p=1,000$  für  $F_{\max}$ ;  $p=0,905$  für  $+dF/dt$ ) (siehe Abbildung 9 und 10).



**Abbildung 9: Prozentuale Veränderungen des medianen Anstiegs von  $F_{max}$  unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe bzw. unter zweiter Kalzium-Stimulation im Vergleich zu erster Kalzium-Stimulation.** Der statistische Vergleich in den einzelnen Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Keine statistisch signifikante Verminderung des medianen Anstiegs von  $F_{max}$  unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe in der Kontrollgruppe. In der Hypoxie- bzw. PMN- bzw. Hypoxie+PMN-Gruppe zeigt sich eine signifikante ( $p=0,008$  bzw.  $p=0,042$  bzw.  $p=0,004$ ) Reduzierung in der  $\beta$ -adrenergen Ansprechbarkeit nach jeweiliger Intervention. Dieser Effekt ist durch die Gabe von Radikalfängern (SOD-Gruppe) wieder aufhebbar ( $p=0,556$ ). Die positiv inotrope Antwort auf eine Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration (Kalzium-Gruppe) ist durch Hypoxie und Gabe aktivierter PMN nicht vermindert ( $p=1,000$ ). Die Kombination aus Hypoxie und Gabe aktivierter PMN führt nicht zu einer signifikanten zusätzlichen Reduktion von  $F_{max}$  im Vergleich zu alleiniger Hypoxie oder alleiniger Gabe aktivierter PMN ( $p=0,662$  bzw.  $p=0,485$ ).



**Abbildung 10: Prozentuale Veränderungen des medianen Anstiegs von  $+dF/dt$  unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe bzw. unter zweiter Kalzium-Stimulation im Vergleich zu erster Kalzium-Stimulation.** Der statistische Vergleich in den einzelnen Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-Test. Keine statistisch signifikante Verminderung des medianen Anstiegs von  $+dF/dt$  unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe in der Kontrollgruppe. In der Hypoxie- bzw. PMN- bzw. Hypoxie+PMN-Gruppe zeigt sich eine signifikante ( $p=0,032$  bzw.  $p=0,017$  bzw.  $p=0,037$ ) Reduzierung in der  $\beta$ -adrenergen Ansprechbarkeit nach jeweiliger Intervention. Dieser Effekt ist durch die Gabe von Radikalfängern (SOD-Gruppe) wieder aufhebbar ( $p=0,413$ ). Die positiv inotrope Antwort auf eine Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration (Kalzium-Gruppe) ist durch Hypoxie und Gabe aktivierter PMN nicht vermindert ( $p=0,905$ ). Die Kombination aus Hypoxie und Gabe aktivierter PMN führt nicht zu einer signifikanten zusätzlichen Reduktion von  $+dF/dt$  im Vergleich zu alleiniger Hypoxie bzw. alleiniger Gabe aktivierter PMN ( $p=0,537$  bzw.  $p=0,699$ ).

**Tabelle 2:** Unterschied des medianen Anstieges in Prozent von  $F_{\max}$ ,  $+dF/dt$  und  $R_{\max}$  in den verschiedenen Versuchsgruppen unter zweiter Iso-Gabe im Vergleich zu erster Iso-Gabe.

GRUPPE		$F_{\max}$	$+dF/dt$	$R_{\max}$	
Kontrolle	n=5				
	Minimum		-19	-36	-1,54
	Maximum		15	18	5,06
	Perzentile	25%	-11,18	-24,85	-1,52
		50%	8,91	,33	0,00
75%		14,91	12,33	4,16	
Hypoxie	n=5				
	Minimum		-96	-91	2,50
	Maximum		-20	-9	11,13
	Perzentile	25%	-87,56	-88,31	2,72
		50%	-70,52	-73,64	4,14
75%		-39,60	-23,86	9,57	
PMN	n=6				
	Minimum		-95	-93	4,42
	Maximum		16	-7	9,58
	Perzentile	25%	-92,26	-90,60	4,42
		50%	-84,78	-85,68	5,34
75%		-17,58	-39,30	9,57	
Hypoxie+ PMN	n=6				
	Minimum		-98	-98	1,79
	Maximum		-20	-24	10,50
	Perzentile	25%	-96,96	-97,82	2,02
		50%	-82,83	-85,49	2,71
75%		-26,63	-33,85	8,72	
SOD	n=4				
	Minimum		-30	-23	0,34
	Maximum		25	5	4,23
	Perzentile	25%	-26,62	-22,84	0,09
		50%	-11,57	-20,92	2,09
75%		17,13	-1,24	4,05	
Kalzium	n=4				
	Minimum		-12	-14	
	Maximum		18	18	
	Perzentile	25%	-9,66	-13,59	
		50%	-1,84	-5,16	
75%		13,12	14,02		