

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Freiburg, Deutschland

Das isoliert perfundierte Herz nach Langendorff – Geschichte und Gegenwart, Modifikationen und Applikationen

H. J. Döring

Schlüsselwörter: Langendorff-Herz – lusitrope/inotrope Wirkung – Hypoxie – Gallopamil – diastolische Relaxation.

Key-words: Langendorff heart – lusitropic/inotropic action – hypoxia – gallopamil – diastolic relaxation.

Zusammenfassung: Grundlagen: Es wird ein kurzgefaßter Rückblick über die 150jährige historische Entwicklung der Methode des isoliert perfundierten Warmblüterherzens gegeben, angefangen 1846 mit der parabiotischen Koronarperfusion Carl Ludwigs, über Newell Martins Herz-(Lungen-)Präparat bis hin zu Oscar Langendorffs genial einfacher, völliger Isolierung und Perfusion des Herzens 1895.

Mit modernen elektronischen, Computer-gestützten Meß-, Verrechnungs- und Registriermethoden ließ sich in den letzten Jahrzehnten – bei gleichgebliebener Präparationstechnik – der Informationsgewinn aus der Methode nach Langendorff erheblich steigern.

Methodik: Anhand eigener Experimente mit isolierten Meer-schweinchenherzen wird exemplarisch die Konstruktion von Funktionskurven aus dem LV-Druck, der maximalen Druckanstiegs- und Druckabfallgeschwindigkeit ($+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$) und dem Koronarfluß – alle in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck (PP) – demonstriert. Auf diese relativ einfache Weise kann das inotrope und lusitrope Verhalten des Myokards bei PP-Belastung sowie die myogene Autoregulation (MA) der Koronargefäße simultan objektiviert werden. Der Quotient (Q) $[-dp/dt_{max}]/[+dp/dt_{max}]$ läßt Unterschiede im Verhältnis der beiden Geschwindigkeitsparameter des linken Ventrikels frühzeitig erkennen.

Ergebnisse: Bei Kontrollherzen und bei Perfusion mit dem Ca-Antagonisten Gallopamil (10^{-8} mol/l) bleibt Q bei steigender PP-Belastung konstant bei 0,8; Gallopamil wirkt jedoch stark negativ inotrop und hebt gleichzeitig die MA der Koronargefäße auf. Bei hypoxischer Perfusion nimmt dagegen Q als Ausdruck frühzeitiger Verminderung von $-dp/dt_{max}$ zunächst um 38% ab, um bei höheren PP-Drucken, wegen der verzögert einsetzenden Abnahme von $+dp/dt_{max}$, wieder anzusteigen. Der Effekt auf Inotropie und MA ist etwa gleich wie unter Gallopamil. Die bekannte gestörte Ca^{++} -Sequestration bei Hypoxie dürfte die Ursache für diese Beobachtung sein.

Schlußfolgerungen: Die beschriebene Art der Auswertung der belastungsbezogenen Meßparameter am isoliert perfundierten Herzen nach Langendorff eignet sich zur simultanen Auffindung von systolischen und diastolischen Dysfunktionen des Myokards sowie zur Überprüfung der Koronargefäßmuskulatur.

(Acta Chir. Austriaca 1996;28:328-333)

The Isolated Perfused Heart according to Langendorff – History and Presence, Modifications and Applications

Summary: **Background:** A short review is given over the 150 years historical development of the isolated perfused mammalian heart technique, starting in 1846 with the parabiotic coronary perfusion of Carl Ludwig, continuing with Newell Martin's heart (lung-) preparation and finally reaching Oscar Langendorff's ingeniously simple total isolation and perfusion of the heart in 1895.

Using modern electronic, computer-assisted methods of measuring, calculation and recording the gain of information from the method could be increased considerably during the last decades, while the technique of preparation remained unchanged.

Methods: Using our own experiments with isolated guinea pig hearts serving as examples the construction of function curves from LV pressure, maximum rate of pressure increase and pressure decrease ($+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$) and coronary flow – all as a function of perfusion pressure (PP) – is demonstrated. This procedure allows for simultaneous objectivation of the inotropic and lusitropic behaviour of the myocardium under PP load as well as the myogenic autoregulation (MA) of the coronary vessels. By calculating the ratio (Q) $[-dp/dt_{max} : +dp/dt_{max}]$ differences in both rate parameters of the left ventricle can be recognized early.

Results: In control hearts and during perfusion with the Ca antagonist gallopamil (10^{-8} mol/l) "Q" keeps stable at 0.8 at increasing PP load. However, gallopamil exerts a strong negative inotropic effect and simultaneously abolishes MA of the coronary vessels. During hypoxic perfusion "Q" initially decreases by 38% as a result of early reduction of $-dp/dt_{max}$ and at higher PP increases again due to the delayed onset of $+dp/dt_{max}$ decrease. The effect on inotropism and MA is equal as under gallopamil. The well-known disturbed Ca sequestration during hypoxia might be the cause for this observation.

Conclusions: The described evaluation of the load-related measuring parameters at the isolated perfused heart according to Langendorff is thus suited for the simultaneous detection of systolic and diastolic dysfunctions of the myocardium as well as for the examination of the coronary vasculature.

Geschichte des Langendorff-Herzens

Das „isoliert perfundierte Herz nach Langendorff“ ist heute im Bereich der physiologischen, pharmakologischen und klinischen Forschung eine der meist benutzten und zitierten experimentellen Methoden, obwohl inzwischen 101 bis 98 Jahre nach Publikation der 3 Mitteilungen im „Archiv für die gesamte Physiologie“ vergangen sind (10, 11, 12). Tägtmeyer (29) hat in seiner letztjährigen Würdigung Oscar Langendorffs für die Jahre 1991 bis Juni 1995 in Medline 649mal das Stichwort „Langendorff“ gezählt.

Es wäre jedoch falsch, anzunehmen, Langendorff hätte als erster nach einer Methode gesucht, die es gestattet würde, die Tätigkeit eines Herzens ex vivo zu untersuchen. Vielmehr ist es doch wohl so gewesen, daß die notwendigen Vorkenntnisse für eine erfolgreiche In-vitro-Perfusion in den vorangegangenen Jahrzehnten Schritt für Schritt heranreifen mußten (Abb. 1).

Bereits im Jahre 1846 beschrieb Wild (31) eine von Carl Ludwig, damals noch in Marburg tätig, entworfene Methode zur künstlichen Ernährung des isolierten Säugetierherzens durch parabiotische Perfusion. Dabei wurde die Aorta eines isolierten Herzens in die A. carotis eines lebenden Tieres eingebunden; das Blut des Spendertieres perfundierte dann die Koronargefäße des Empfängerherzens.

So gesehen, beginnt die geschichtliche Entwicklung des isoliert perfundierten Herzens vor 150 Jahren. Der Methode war jedoch keine größere Popularität beschieden, wahrscheinlich wegen nicht ausbleibender Blutgerinnungsprobleme.

Nachdem Ludwig keinen besonderen Erfolg bei der Perfusion isolierter Warmblüterherzen hatte, stimulierte er den St. Petersburger Physiologen Elie von Cyon, der 1866 in seinem Laboratorium in Leipzig arbeitete, die Perfusion eines isolierten Froschherzens mit Kaninchenserum zu versuchen (2) (Abb. 1 a). Diese

Methode führte zum Erfolg, beschränkte sich jedoch auf Kaltblüterherzen. Von Vorteil war dabei die Tatsache, daß das Froschherz keine Koronargefäße und nur einen Ventrikel hat, wodurch sich die Perfusion technisch einfacher gestaltete als bei einem Warmblüterherzen mit Koronargefäßen. In Abbildung 2 ist das nach von Cyon isolierte Froschherz mit dem gläsernen Kreislauf in einem thermokontanten Rezipienten und dem Quecksilbermanometer zur Messung des Ventrikeldruckes zu sehen.

Ludwig war noch 1868 der Meinung, daß das (Warmblüter-) Herz von einer „ungemeinen Empfindlichkeit gegen jede Unregelmäßigkeit im Blutstrom“ sei (15). Langendorff meinte später dazu (10), daß sich „durch den mißglückten Versuch Mancher hat bestimmen lassen, von der Anstellung eigener Experimente abzusehen“.

Für das Gelingen von Experimenten mit isolierten Herzen war unter anderem auch die genauere Kenntnis lebenserhaltender Salze des Blutes notwendig. Dieser Beitrag wurde 1882/83 von Sydney Ringer (25, 26) mit der Komposition seiner rein salinen Nährlösung geleistet.

Die nächsten Schritte zur Perfusion eines Warmblüterherzens erfolgten erst wieder in den Jahren 1881 bis 1889 durch den englischen, später in den USA tätigen Physiologen Newell Martin von der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore. Martin (18, 19, 20) hatte zunächst ein Herzpräparat mit natürlichem, intaktem Lungenkreislauf, beatmeter Lunge und künstlichem großen Kreislauf entwickelt, welches als Vorläufer des Starlingschen Herz-Lungen-Präparates angesehen werden kann (Abb. 1 b). Vor- und Nachlast ließen sich dabei variieren. Als Perfusate diente defibriniertes Kälberblut (Abb. 3). Martin hat möglicherweise seine Anregung dazu in Carl Ludwigs Laboratorium in Leipzig erhalten, wo er im Sommer 1875 hospitierte und das perfundierte Froschherz kennen lernte. Martin publizierte 1889 eine technisch einfachere Methodik (Abb. 1 c), bei welcher jedoch immer noch die Lungen zur Oxygenierung des Blutes zwischen rechtem und

linkem Herzen eingeschaltet waren (20). Herz und Lungen verblieben vor wie nach der Perfusion im Kadaver des Tieres.

Martin war bereits 2 Jahre tot – er starb 1893 im Alter von 45 Jahren – als Oscar Langendorff in Rostock einen weiteren Schritt zum Studium der Herzfunktion ging, indem er auf die Oxygenierungsfunktion der Lungen verzichtete und das Herz vollständig aus dem Kadaver des Tieres entnahm (10).

In seinem Präparat werden ausschließlich die Koronargefäße retrograd von der Aorta her perfundiert (Abb. 1 d). Der Vorteil dieser Methode besteht in der Übersichtlichkeit und Einfachheit der Präparation. Im Gegensatz zu den Anordnungen Martins, bei welchen beide Ventrikel stets größere oder kleinere Mengen Blut pumpen, schlägt bei Langendorffs Herzpräparat der linke Ventrikel leer und nur im rechten Ventrikel sammelt sich das Blut aus dem Koronarsinus, kann aber druckfrei nach außen entweichen.

In Abbildung 4 ist der Aufbau von Langendorffs Apparatur aus der Original-Publikation von 1895 wiedergegeben. Die Kontraktionskraft des Herzens wird hier noch über einen in den Ventrikel eingestochenen Haken, den er mit einer Mareyschen Kapsel (16) verband, registriert.

An dieser Stelle sollen einige biographische Daten Langendorffs eingefügt werden. Oscar Langendorff wurde 1853 in Breslau geboren. Er studierte in Breslau, Berlin und Freiburg Medizin. Im August 1875 promovierte er bei dem Physiologen Otto Funke in Freiburg zum Doctor medicinae. Anschließend arbeitete er in Königsberg am Physiologischen Institut als Assistent und dann als außerplanmäßiger Professor. 1879 erhielt er einen Ruf an den Physiologischen Lehrstuhl der Universität Rostock, wo er bis zu seinem Tode im Jahre 1908 blieb (30). Auch Langendorff starb nach unseren heutigen Vorstellungen sehr jung im Alter von 55 Jahren. Das Portrait in Abbildung 5 stammt aus dem Physiologischen Institut der Universität Rostock.

Zurück zu dem nach Langendorff benannten Präparat: Die Abbildungen 1 c und 1 d machen deutlich, daß die Unterschiede

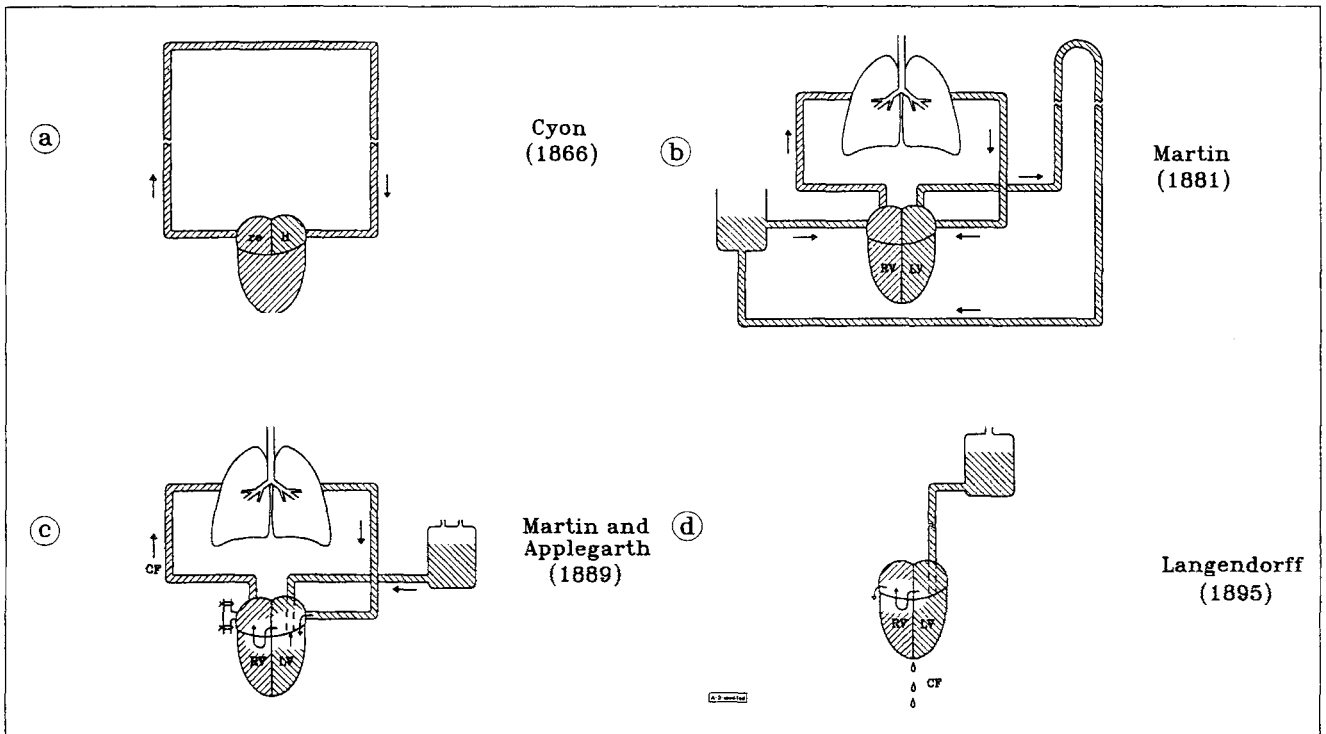


Abb. 1. Entwicklung der Methoden zur künstlichen Perfusion des Herzens. a) Perfundierte Froschherz nach Cyon (1866). Als Perfusate diente Kälberserum; eine spezielle Oxygenierung des Perfusats war nicht vorgesehen. b) Herz-(Lungen-) Präparat der Katze bzw. des Hundes nach Martin (1881, 1883); das Perfusate zirkulierte im natürlichen Lungenkreislauf und in einem künstlichen großen Kreislauf. Zur Oxygenierung des Perfusats (defibriniertes Blut) wurden die Lungen beatmet. c) (Herz-(Lungen-)Präparat des Hundes nach Martin and Applegarth (1889). Das Perfusate zirkulierte in einem vollständigen Lungenkreislauf; aus einem Vorratsgefäß wurde unter konstantem Druck der Koronarkreislauf gespeist. Zur Oxygenierung des Perfusats (siehe Martin) wurden die Lungen beatmet. d) Isoliert perfundiertes Herz nach Langendorff (1895). Nur die Koronargefäße wurden perfundiert, beide Ventrikel schlugen leer. Als Perfusate diente zunächst homologes Blut, später saline Nährlösungen.

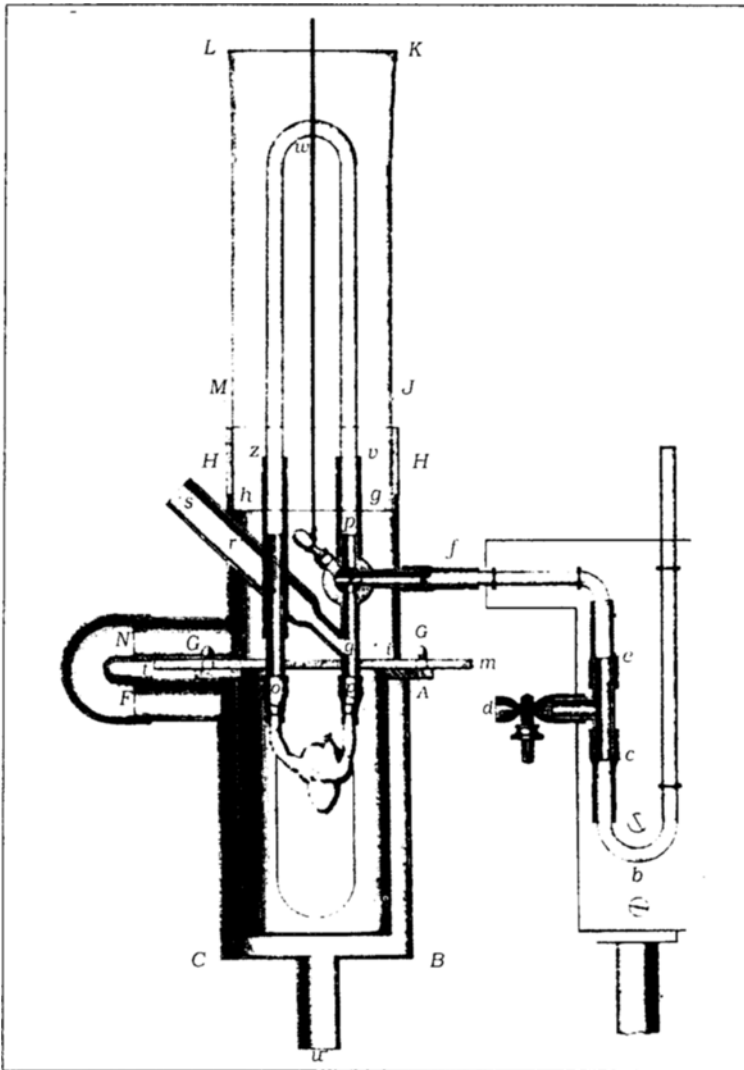


Abb. 2. Das isoliert perfundierte Froschherz nach Cyon (1866). b bis f: Quecksilbermanometer; s bis q: Seitenstützen zur Aufnahme eines Thermometers; v, w, z: gläserner Kreislauf mit Kaninchen-Serum gefüllt.

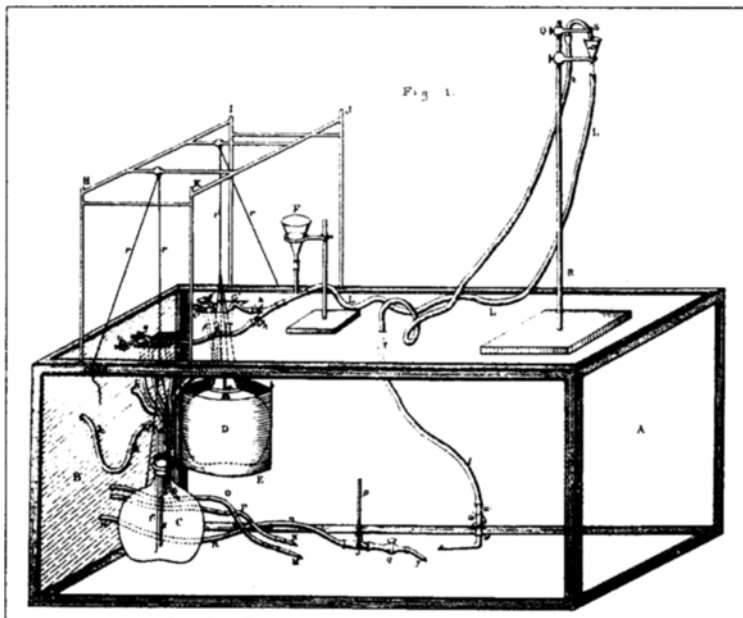


Abb. 3. Apparatur zur Perfusion des Herz-(Lungen-)Präparates der Katze nach Martin (1883).

zwischen Martins und Langendorffs Methode im Hinblick auf die Perfusion der Koronargefäße nur noch gering waren, d. h. es war an Martins Präparat nur noch nötig, den Lungenkreislauf wegzulassen. Dies zu tun, war dann Langendorffs Idee.

Einige amerikanische Berichterstatter haben daher nach Langendorffs Publikation die Priorität der Methode des perfundierten Herzens für Martin reklamiert (6). Langendorff hat in einer Publikation auf diese Einwände geantwortet und sein „literarisches Eigentumsrecht auf das Entschiedenste verteidigt“ (13).

Trotz dieser Kontroversen war das Langendorffsche Präparat bereits um die Jahrhundertwende von Physiologen und Pharmakologen allgemein als Methode zum Studium der Mechanik, der Blutversorgung und des Stoffwechsels des Warmblüterherzens allgemein akzeptiert und in den folgenden Jahrzehnten von zahlreichen Autoren verbessert und modifiziert worden.

Unter den Verbesserungen ist zu nennen:

Die Messung des Ventrikeldruckes 1897 durch Magrath und Kennedy vom Physiologischen Institut der Harvard University in Boston (USA) (17). Probleme, die bei der direkten Ventrikeldruckmessung durch Thebesische Venen entstehen, veranlaßten Gottlieb und Magnus 1904, statt eines offenen Katheters einen Ballonkatheter in den linken Ventrikel einzuführen (7), ein Verfahren, welches erst 1963 von Siegel und Sonnenblick (28) wieder aufgegriffen wurde und welches heute als Stand der Technik bezeichnet werden kann.

Unter den sehr früh eingeführten Varianten ist vor allem das Druck-Volumen-Arbeit verrichtende Herz zu nennen, wie es bereits 1910 von Rhode (23) und vor allem 1932 von Rigler (24) inauguriert und 1967 von Neely et al. (21) perfektioniert wurde.

Als Perfusat für die Koronargefäße eignet sich ohne Zweifel am besten homologes oder heterologes Blut, wenn die Herzfunktion über die Zeit als Maßstab dient. Rusch, ein Schüler Langendorffs, hatte allerdings bereits 1898 nachgewiesen, daß mit der rein salinen Ringers-Lösung das Herz für kurze Zeit ebenfalls schlagend erhalten werden kann (27). Nachdem Locke (14) die Zusammensetzung der Ringerschen Kaltblüter-Lösung an die des Warmblüterserums angepaßt und der Lösung noch Dextrose und Sauerstoff zugesetzt hatte, schlug das isolierte Warmblüterherz 7 bis 8 Stunden lang, wie er auf dem 5. Internationalen Physiologenkongreß in Turin im Jahre 1901 demonstrierte.

Sowohl für das Original-Langendorff-Präparat wie auch für das „arbeitende“ Herz eignen sich alle laborüblichen Warmblüter. Kuliabko vom Physiologischen Institut der Akademie der Wissenschaften in St. Petersburg hat 1903 sogar über erste erfolgreiche Wiederbelebungen von explantierten Herzen verstorbener Patienten mit der Langendorffschen Perfusionsmethode bei Verwendung der rein salinen Lösung von Locke berichtet (9).

Gegenwärtiger Stand der Technik

Nachdem bis hierher über das historische Langendorff-Herz berichtet wurde, sollen abschließend beispielhaft einige Ergebnisse, die mit einer modernen, computergestützten Ausführung der Langendorff-Apparatur gewonnen wurden, demonstriert werden (5).

Versuchstiere und Methodik

Für die Experimente wurden Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von 270 bis 350 g Körpergewicht verwendet. Zu den experimentellen Einzelheiten siehe (3, 4). Die folgenden Parameter wurden gemessen (Abb. 6):

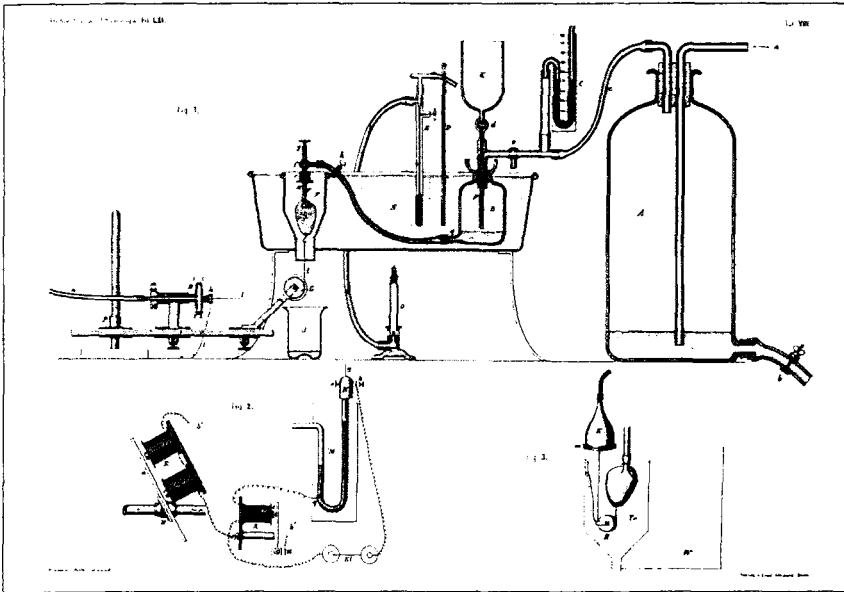


Abb. 4. Langendorffs Perfusionsapparatur (Langendorff; 1895).



Abb. 5. Langendorffs Porträt aus dem Physiologischen Institut der Universität Rostock.

a) der linksventrikuläre isovolumetrische Druck, mit einem intraventrikulären Ballonkatheter (LVP);

b) der Gesamt-Koronarfluß oberhalb der Aortenkanüle mit einem elektromagnetischen Flußmeßgerät (CF);

c) der mittlere Perfusionsdruck zwischen Flußmeßkopf und Aortenkanüle (PP).

Der PP konnte entweder konstant gehalten oder mit einer elektronischen Steuervorrichtung stufenweise verändert werden. Alle Daten wurden in einen PC, der den Ablauf des Experimentes mit der HSE-Software ISOHEART (Fa. Hugo Sachs Elektronik, March, Deutschland) steuerte, gespeichert. Mit ISOHEART wurden aus den Meßdaten die folgenden Parameter errechnet: $(+dp/dt_{max})$, $(-dp/dt_{max})$ und der Quotient $-dp/dt_{max} / +dp/dt_{max}$, den wir mit „Q“ bezeichnen.

Außer der Erfassung der Meßwerte im hämodynamischen Gleichgewicht sind vor allem Belastungen der verschiedenartigen Gewebeanteile des Herzens (Arbeitsmyokard, Erregungsleitungssystem, Koronargefäßmuskulatur, autonomes Nervensystem) mit spezifischen Tests zur Funktionskontrolle geeignet.

Grundsätzlich können am Langendorff-Herzen folgende einfach zu messende Parameter als Kriterium einwandfreier Funktion bei Belastung benutzt werden:

a) am Ventrikelmyokard:

- inotrope Reaktion (Kontraktion),
- lusitrope Reaktion (Relaxation),
- funktionelle Refraktärzeit,
- monophasisches Aktionspotential,
- Elektrogramm (Verformungen, Dauer);

b) für das Erregungsbildungs- und Leitungssystem:

- Elektrogramm (Verformungen),
- maximale Reizfolgefrequenz;

c) für die Koronargefäße:

- Druck-Flußkurven (myogene Autoregulation),
- reaktive Hyperämie (Endothelfunktion).

Es wurde ein einfach durchzuführender Belastungstest ausgearbeitet, der es erlaubt, Myokard und Koronargefäße gleichzeitig zu untersuchen. Für das Myokard wirkt steigender PP im Sinne steigender Vorlast und damit steigender Kontraktionskraft. Dieses Phänomen, bereits 1897 von *Magrath* und *Kennedy* erstmals beschrieben (17), ist heute allgemein als *Gregg-Effekt* bekannt (8, 22). Außerdem wird durch die PP-Steige-

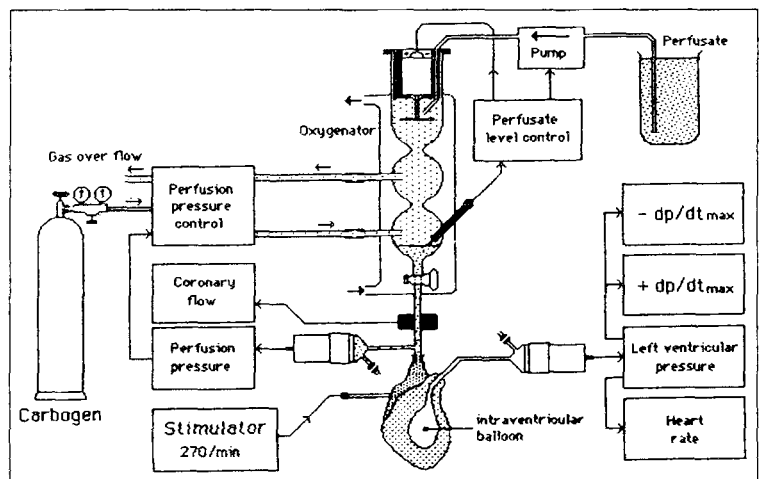


Abb. 6. Blockschaltbild der verwendeten HSE-Langendorff-Apparatur zur Perfusion isolierter Meerschweinchen- (oder Ratten-)herzen.

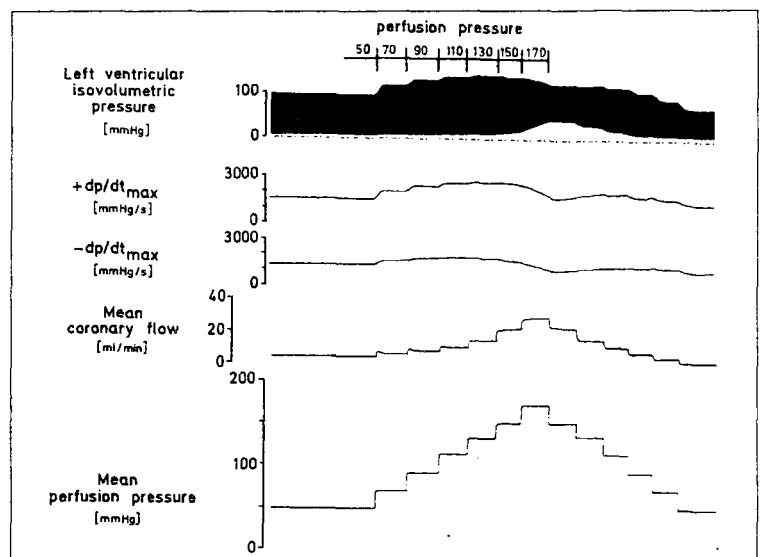


Abb. 7. Registrierkurve eines Experimentes am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen.

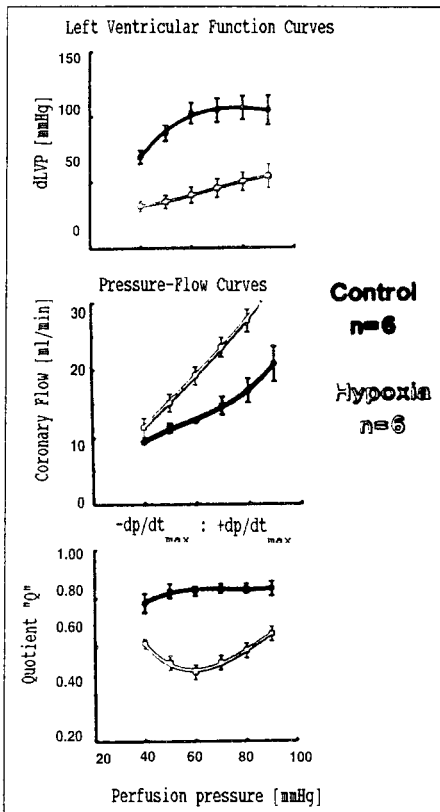


Abb. 8. Funktionskurven von isolierten Meerschweinchenherzen, die entweder mit einer normoxischen (Kontrollen) oder mit einer hypoxischen (20 Vol% O₂, 5 Vol% CO₂, 75 Vol% N₂) Krebs-Henseleit-Lösung perfundiert wurden. In Abhängigkeit vom Perfusionsdruck (als Äquivalent des diastolischen Ventrikelvolumens) wurden aufgezeichnet: dLVP, Koronarfluß, $Q = -dp/dt_{max} / +dp/dt_{max}$. Mittelwerte \pm SEM.

Die myogene Autoregulation der glatten Muskulatur der Koronargefäße im Sinne des Bayliss-Effektes (1) angeregt. In Abbildung 7 ist die Registrierkurve eines solchen Experiments gezeigt. Die untere Registrierkurve ist die des PP, der stufenweise gesteigert wurde. Als Folge dessen steigt der LVP ebenfalls stufenweise an. Auch $+dp/dt_{max}$ und $-dp/dt_{max}$ zeigen einen ähnlichen stufenweisen Anstieg wie der LVP. In der Kurve des CF ist die myogene Autoregulation der Koronargefäße erkennbar.

Durch quantitative Auswertung der Experimente erhält man folgende Kurven, die alle als Funktion des Perfusionsdruckes aufgezeichnet sind (Abb. 8, Kontrollen):

a) Ein Äquivalent der Druck-Volumenkurve des Herzens nach Frank und Starling, konstruiert aus dem entwickelten linksventrikulären Druck (dLVP) und – anstelle des enddiastolischen Volumens – dem PP.

Die Meerschweinchenherzen arbeiten bei einem PP zwischen 40 und 100 mm Hg am aufsteigenden Ast der Frank-Starling-Funktionskurve unter optimalen Bedingungen. Bei weiter ansteigendem PP nimmt dLVP – hier nicht gezeigt – wieder ab; denn für Routineexperimente ist es sinnvoll, nur an dem aufsteigenden Ast der Druck-Volumenkurve zu arbeiten.

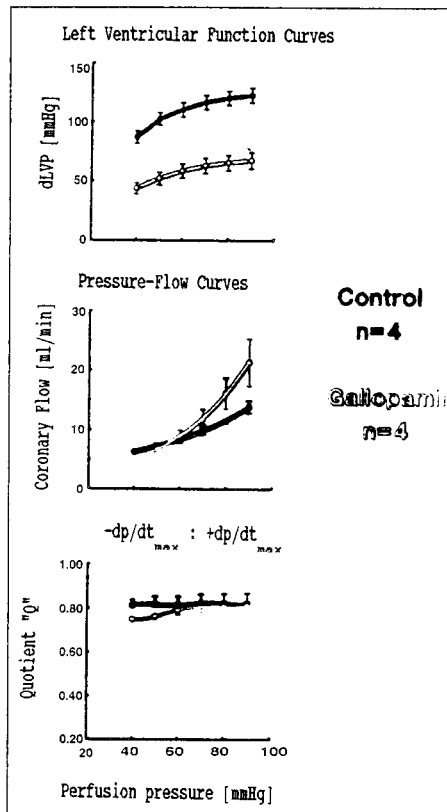


Abb. 9. Funktionskurven von isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen unter dem Einfluß von 10^{-8} mol/l Gallopamil (Diagramme wie in Abbildung 8). Mittelwerte \pm SEM.

b) Die Druck-Flußkurve der Koronargefäße, die hier eine deutliche myogene Autoregulation zeigen.

c) Statt des dLVP kann man auch die Werte für $+dp/dt_{max}$ und $-dp/dt_{max}$ einsetzen. Da das Verhältnis der beiden Werte zueinander für die Beurteilung der Funktion des Myokards wichtiger ist als die Einzelwerte, haben wir den Quotienten $(-dp/dt_{max}) / (+dp/dt_{max})$ berechnet und in Abhängigkeit vom Perfusionsdruck aufgetragen. Normalerweise bleibt dieser Quotient trotz steigender PP-Belastung konstant bei 0,9 oder 0,8 oder nimmt sehr geringfügig auf 0,75 ab. Mit dieser Art der Auswertung erhält man also nicht nur ein Maß für die inotropen, sondern auch für die lusitropen Reaktionen des Myokards.

Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 8 und 9 werden 2 Beispiele für die Effektivität der angegebenen Auswertung der Meßwerte wiedergegeben.

Bei Perfusion der Herzen mit einem hypoxischen Perfusat (Abb. 8) verläuft nicht nur die Funktionskurve des Myokards sehr viel flacher, sondern auch die myogene Autoregulation der Koronargefäße ist aufgehoben, was in dem gestreckten, steileren Verlauf der Kurve zum Ausdruck kommt. Schließlich zeigt die Quotienten-Kurve ein völlig abnormes Verhalten:

Sie ist 1. insgesamt zu kleineren Werten hin verlagert, was auf die bekannte hypoxiebedingte Hemmung der Relaxation – hier

Abnahme von $-dp/dt_{max}$ – zurückzuführen ist, und 2. verläuft sie biphasisch, d. h. anfangs nach unten gerichtet, was für eine belastungsabhängige Verringerung von $-dp/dt_{max}$ spricht, während bei höheren Belastungen zusätzlich auch $+dp/dt_{max}$ abnimmt, wodurch die Kurve wieder einen ansteigenden Verlauf nimmt. Eine hypoxiebedingte und belastungsabhängige Störung der intrazellulären Ca⁺⁺-Sequestration dürfte die Ursache dieses Mißverhältnisses zwischen systolischer und diastolischer Funktion des Ventrikelmyokards sein.

In Abbildung 9 sind die Kurven von Experimenten wiedergegeben, bei denen die Funktionskurve des Ventrikelmyokards durch Perfusion mit der kalziumantagonistischen Substanz Gallopamil in der hohen Konzentration von 10^{-8} mol/l ähnlich stark gesenkt war wie durch Hypoxie in Abbildung 8. Auch die myogene Autoregulation der Koronargefäße war hier zum größten Teil ausgeschaltet. Der Wert von „Q“ hatte sich jedoch nicht verändert: Sowohl bei den Kontrollherzen wie auch bei den mit Gallopamil behandelten Herzen fanden sich hohe Werte von etwa 0,8, ohne eine Abhängigkeit von der Belastung. Unter Gallopamil stellt sich also trotz stark negativ inotroper Wirkung kein Mißverhältnis zwischen systolischer und diastolischer Ventrikelfunktion ein.

Die beschriebene Art der Auswertung der Meßparameter eignet sich somit unter anderem speziell zur Auffindung von Dysfunktionen der diastolischen Relaxation des Myokards.

Literatur

- (1) Bayliss WM: On local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (Lond)* 1902;28:220-231.
- (2) Cyon E: Über den Einfluss der Temperaturänderungen auf Zahl, Dauer und Stärke der Herzschläge. *Ber Verh Königl sächsische Ges d Wiss zu Leipzig, Math-Phys Klasse* 1866;18:256-306.
- (3) Döring HJ: The isolated perfused heart according to Langendorff. *Technique-Function-Application. Physiologia Bohemoslovaca* 1990;39:481-496.
- (4) Döring HJ, Dehnert H: The isolated perfused heart according to Langendorff. *March (Deutschland): Biomesstechnik-Verlag*.
- (5) Döring HJ, Hiller V, Bunsiricomicpai P: Load dependence of systolic and diastolic LV function, on line recorded in the isolated perfused guinea pig heart. *Effects of ouabain, caffeine, gallopamil and [Mg⁺⁺]_o*, in Yasuda H, Kawaguchi H (eds): *New aspects in the treatment of failing heart*. Tokyo-Berlin-Heidelberg, Springer, 1992.
- (6) Fye WB: H. Newell Martin and the isolated heart preparation: the link between the frog and open heart surgery. *Circulation* 1986;73:857-864.
- (7) Gottlieb R, Magnus R: Digitalis and Herzarbeit. *Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen*. Naunyn Schmiedebergs *Arch Pharmacol* 1904;51:30-63.
- (8) Gregg DE: Effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res* 1963;13:497-500.
- (9) Kuliabko A: Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. *Wiederbelebung des*

- menschlichen Herzens. Arch ges Physiol 1903;97:539-566.
- (10) Langendorff O: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Arch ges Physiol 1895;61:291-332.
- (11) Langendorff O: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. II. Abhandlung. Ueber den Einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Thiere. Arch ges Physiol 1897;66:355-400.
- (12) Langendorff O: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. III. Abhandlung. Vorübergehende Unregelmäßigkeiten des Herzschlages und ihre Ausgleichung. Arch ges Physiol 1898;70:473-486.
- (13) Langendorff O: Geschichtliche Bemerkungen zur Methode des überlebenden Warmblüterherzens. Münch Med Wschr 1903;508-509.
- (14) Locke FS: Die Wirkung der Metalle des Blutplasmas und verschiedener Zucker auf das isolierte Säugetierherz. Centralbl Physiol 1901;14:670-672.
- (15) Ludwig C, Schmidt A: Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch den reizbaren Säugetiermuskeln strömen. Verh königl sächsischen Ges der Wissenschaften zu Leipzig, Math-Phys Classe 1868;20:12-72.
- (16) Marey EJ: Physiologie Médicale de la Circulation du Sang. Adrien Delahaye, Libraire-Editeur, Paris 1863.
- (17) Magrath GB, Kennedy H: On the relation of the volume of the coronary circulation to the frequency and force of the ventricular contraction in the isolated heart of the cat. J exp Med 1897;2:13-34.
- (18) Martin HN: A new method of studying the mammalian heart. Stud Biol Lab Johns Hopkins University 1881;2:119-130.
- (19) Martin HN: The direct influence of gradual variations of temperature upon the rate of beat of the dog's heart. Philos Trans R Soc Lond [Biol] 1883;174:663-688.
- (20) Martin HN, Applegarth EC: On the temperature limits of the vitality of the mammalian heart. Stud Biol Lab Johns Hopkins University 1889;4:275-285.
- (21) Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE: Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. Am J Physiol 1967;212:804-814.
- (22) Opie, LH: Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart. J Physiol (Lond) 1965;180:529-541.
- (23) Rhode E: Stoffwechselluntersuchungen am überlebenden Warmblüterherzen. I. Mitteilung. Zur Physiologie des Herzstoffwechsels. Hoppe-Seyler's Z physiol Chem 1910;68:181-235.
- (24) Rigler R: Das Vorhofkammerkreislaufpräparat. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1932;163:295-310.
- (25) Ringer S: Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. J Physiol (Lond) 1882;3:380-393.
- (26) Ringer S: A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol (Lond) 1883;4:29-42.
- (27) Rusch H: Experimentelle Studien über die künstliche Ernährung des isolierten Säugetierherzens. Arch ges Physiol 1898;73:535-554.
- (28) Siegel JH, Sonnenblick EH: Isometric time-tension relationships as an index of myocardial contractility. Circ Res 1963;12:597-610.
- (29) Taegtmeyer H: One hundred years ago: Oscar Langendorff and the birth of cardiac metabolism. Can J Cardiol 1995;11:1030-1035.
- (30) Tigerstedt R: Oscar Langendorff. Erg Physiol 1909;8:797-812.
- (31) Wild F: Ueber die peristaltische Bewegung des Oesophagus, nebst einigen Bemerkungen über diejenigen des Darms. Zschr rat Med 1846;5:76-132.

From the Cardiac Muscle Research Laboratory, Whitaker Cardiovascular Institute, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA

Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury by Metabolic Substrate – Mechanisms and Surgical Implications

F. R. Eberli

Key-words: Glucose – insulin – ischemia – reperfusion – energy metabolism.

Schlüsselwörter: Glukose – Insulin – Ischämie – Reperfusion – Energiestoffwechsel.

Summary: Background: Despite new insights into mechanisms contributing to ischemia-reperfusion injury, new therapeutic interventions to reduce ischemia-reperfusion injury have thus far not been available for routine clinical use. In order to restore sufficient postischemic contractile function, such a therapy would be of great value in conjunction with reperfusion therapy for acute myocardial infarction and after cardiac surgery. This paper examines whether metabolic disturbances and energy depletion contribute to ischemia-reperfusion injury and whether metabolic interventions could alleviate ischemia-reperfusion injury.

Methods: Experimental and clinical studies are reviewed for evidence of a beneficial effect of metabolic interventions, in particular of increased glycolytic substrate, on ischemia-reperfusion injury.

Results: During ischemia, metabolism of the myocardium shifts to a preferential use of carbohydrates. Increased glycolytic substrate i.e. glucose-insulin-potassium infusion as metabolic support for ischemic myocardium is beneficial in reducing ischemia-reperfusion injury by increasing energy production via anaerobic glycolysis, decreasing circulating free fatty acids and intracellular free fatty acid accumulation, maintaining ion homeostasis, reducing cellular edema, and scavenging free radicals. During reperfusion, glucose-insulin-potassium, apart from increasing glycolysis and decreasing free fatty acid metabolism, provides substrate for replenishment of the citric acid cycle, which is important for optimal energy transfer.

Conclusions: During ischemia, glucose-insulin-potassium preserves energy reserves and maintains cell viability. During reperfusion, glucose-insulin-potassium improves energy transfer and increases contractile function. Experimental and clinical studies have proven glucose-insulin-potassium to be a safe and effective intervention to reduce ischemia-reperfusion injury.

(Acta Chir. Austriaca 1996;28:333-339)

1. Kongreß der Österreichischen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Termin und Ort: 16. bis 19. Jänner 1997 – Schladming.

Themen: Bimaxilläre Osteotomien, freie Themen.

Tagungssekretariat: Chirurgische Klinik Graz, Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Auenbruggerplatz 12, A-8036 Graz, Frau *Brigitte Kaube*, Tel. +43 / 316 / 385 DW 2565, Fax DW 3511.

XXVI. Internationales Symposium für Kinderchirurgie

Termin und Ort: 20. bis 22. Jänner 1997 – Obergurgl.

Organisation: Prof. Dr. *E. Horcher*, Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Kinderchirurgie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, Tel. +43 / 1 / 40 400 DW 6836, Fax DW 6838.

Colorectal Disease in 1997:

An International Exchange of Medical and Surgical Concepts

Termin und Ort: 20. bis 22. Februar 1997 – Fort Lauderdale, Florida, USA.

Kongreßpräsident: *Steven D. Wexner*, M.D.

Kongreßsekretariat: Cleveland Clinic Florida, Department of Education, 2950 West Cypress Creek Road, Fort Lauderdale, Florida 33309-1743, USA, Tel. +1 / 954 / 978 DW 5238 oder 5251, Fax DW 5539.

Prävention des Ischämie-Reperfusionsschadens durch metabolische Intervention – Möglichkeiten der Herzchirurgie

Zusammenfassung: Grundlagen: Zur Bewahrung einer genügenden Pumpfunktion des linken Ventrikels ist eine möglichst weitgehende Prävention des Ischämie-Reperfusionsschadens

Corresponding address: F. R. Eberli, M.D., Cardiac Muscle Research Laboratory, Boston University School of Medicine, 80 East Concord Street, W611D Boston, MA 02118, USA.
e-mail: freberli@acs.bu.edu