

Aus der Experimentellen Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik  
und Poliklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn  
eingereicht über die  
Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere des Fachbereiches  
Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Die Wirkung der  
Propionylpromazin-Levomethadon-  
Neuroleptanalgesie auf Reizbildung, Reizleitung und  
Refraktäritätsparameter des Herzens

Eine Untersuchung unter Anwendung der His-Bündel-Elektrographie  
und Stimulationsverfahren beim Hund

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin

eingereicht von  
Silvia Jauernig  
Tierärztin aus Bonn  
Berlin 1998

Journal Nr. 1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin der  
Freien Universität Berlin

Dekan: Univ. Prof. Dr. K. Hartung

Erster Gutachter: PD Dr. med. vet. K. F. Gerlach

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hahn

Tag der Promotion: 30.01.1998

## Widmung

In Dankbarkeit für meine Eltern

|          |                                                                                                                               |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG</b>                                                                                                             | <b>2</b>  |
| <b>2</b> | <b>Literaturübersicht</b>                                                                                                     | <b>4</b>  |
| 2.1      | Anatomie des Erregungsbildungs- und -leitungssystems                                                                          | 4         |
| 2.2      | Physiologie des Erregungsbildungs- und -leitungssystems                                                                       | 7         |
| 2.3      | Pharmakologische Eigenschaften von Propionylpromazin und Levomethadon                                                         | 11        |
| 2.3.1    | Propionylpromazin                                                                                                             | 11        |
| 2.3.2    | Levomethadon                                                                                                                  | 15        |
| 2.4      | Das His-Bündel-EKG                                                                                                            | 20        |
| 2.5      | Stimulationstechniken und Auswertung                                                                                          | 23        |
| 2.5.1    | Programmierte, vorzeitige Einzelstimulation im rechten Vorhof zur Bestimmung von SACT (1. Methode), RRP AVN, FRP AVN, ERP AVN | 23        |
| 2.5.2    | 2 Programmierte Einzelstimulation bei stimulierter Grundfrequenz zur Bestimmung der RRP AVN, FRP AVN und ERP AVN              | 26        |
| 2.5.3    | Starrfrequente Stimulation zur Bestimmung der SNRT bzw. CSNRT und der SACT (2. Methode)                                       | 28        |
| 2.5.4    | Programmierte Stimulation zur Meßung der ERP V                                                                                | 29        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL UND METHODIK</b>                                                                                                  | <b>31</b> |
| 3.1      | Versuchstiere                                                                                                                 | 31        |
| 3.2      | Versuchsaufbau und Meßgeräte                                                                                                  | 31        |
| 3.3      | Versuchsablauf und untersuchte Parameter                                                                                      | 34        |
| 3.4      | Statistische Auswertungsmethoden                                                                                              | 36        |
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE</b>                                                                                                             | <b>37</b> |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION</b>                                                                                                             | <b>41</b> |
| 5.1      | Anmerkung zur Methodik                                                                                                        | 41        |
| 5.2      | Interpretation der Ergebnisse                                                                                                 | 42        |
| 5.3      | Schlußfolgerung                                                                                                               | 45        |
| <b>6</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                                                                                                        | <b>46</b> |
|          | <b>SUMMARY</b>                                                                                                                | <b>47</b> |
| <b>7</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>                                                                                                   | <b>48</b> |

## 1 EINLEITUNG

Die mit Abstand häufigsten Todesursachen in den Industrieländern lassen sich nach statistischen Erhebungen auf Krankheiten des Herz- und Kreislaufsystems zurückführen (Statistisches Bundesamt, Berlin, 1993; Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 1993). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines breiten Spektrums an Pharmaka mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur direkten oder indirekten Beeinflussung der Reizbildung und -leitung oder der elektro-mechanischen Kopplung des Herzens.

Darüber hinaus besitzen viele Wirkstoffgruppen ungewollte kardiale Wirkungen, so daß für den Patienten unangenehme bis u. U. tödliche Folgen durch Interaktion oder auch Akkumulation mehrerer gleichzeitig angewendeter Medikamente entstehen. Untersuchungen diesbezüglich werden im Rahmen von Tierversuchen durchgeführt.

Die intravenöse Anwendung der Kombination von Propionylpromazin und Levomethadon (L-Methadon) zur Neuroleptanalgesie (NLA) ist in der Veterinärmedizin auch heute noch weit verbreitet. Der Begriff NLA, der dieser Arbeit zu Grunde liegt, wird definiert, als Kombination einer Neuroleptie mittels eines Neuroleptikums mit einem starkem Analgetikum, wie einem Opiat (Booth, 1988). Die durchgeführte Untersuchung dient der Feststellung, ob und ggf. in welchem Ausmaß diese Kombination Einfluß auf Erregungsbildung, -leitung und Refraktärparameter des Herzens nimmt. Zu diesem Zweck erfolgt eine kontrollierte, elektrische Stimulation des Herzens mittels Stimulationskatheter. Mittels verschiedener simultaner Ableitungen werden Veränderungen an den o. g. Parametern registriert. In der Literatur sind bisher keine Untersuchungsergebnisse zur kardialen Wirkung von Propionylpromazin/Levomethadon vorhanden. Die in der Literatur vorhandenen Meßwerte beziehen sich auf Erregungsbildung, -leitung und Refraktärparameter des Herzens. Sie wurden an wachen, unbeeinflussten Hunden gewonnen. Für einen Teil der Literatur (Atlee et al., 1984) standen die Basisparameter wie Herzfrequenz, Überleitungs- und Tawara-Schenkel-Laufzeit im Vordergrund. Andere Autoren (Schwartz et al., 1985; Schwartz et al., 1988) haben darüber hinaus die Normwerte für weitere kardiale Parameter wie die Refraktärparameter des AV-Knotens oder des Ventrikels erstellt. Diese Meßwerte, als physiologische Normwerte, dienen somit als Vergleichsgrundlage zu den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen.

Mit Hilfe dieser Untersuchung ist für den Praktiker eine Abschätzung der Anwendungsbereiche dieser Pharmaka, z. B. bei Risikopatienten, möglich.

Im tierexperimentellen Bereich - z. B. bei pharmakologischen Tests - können diese Daten der kardialen Wirkungen für die Entscheidung der Narkoseform bei Tierversuchen mit verschiedenen Fragestellungen hilfreich sein. Die Kenntnisse über die kardialen Wirkungen verwendeter Narkosemittel sind ferner Voraussetzung zur Abgrenzung der herzspezifischen Wirkungen des zu testenden Pharmakons oder der Wirkungen von Herz- und Kreislaufmedikamenten.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Anatomie des Erregungsbildungs- und -leitungssystems

Zur Koordination der hochspezialisierten Funktionsabläufe des Herzens bestehen morphologisch und funktionell unterschiedliche Typen von Zellstrukturen als Funktionselemente. Diese bestehen aus dem Arbeitsmyokard in Vorhöfen und Ventrikeln und dem spezifischen Erregungsbildungs- und -leitungssystem (Schummer und Habermehl, 1984; Antoni, 1990).

Das Arbeitsmyokard ist im histologischen Sinn ein Zellsynzytium, dessen nachweisbare Zellgrenzen in Form von Glanzstreifen vorliegen. Es dient der mechanischen Pumparbeit.

Das spezifische Erregungsbildungs- und -leitungssystem besitzt die Fähigkeit zur spontanen und rhythmischen Erregungsbildung und -weiterleitung, welche auch als Automatie des Herzens bezeichnet wird (Spörri, 1987; Antoni, 1990).

Das übergeordnete Erregungszentrum ist der Sinusknoten, auch als Nodus sinuatrialis oder Keith-Flack-Knoten bezeichnet. Er befindet sich im Bereich des Sulcus terminalis des rechten Vorhofes und der Einmündung der Vena cava kranialis (superior) ohne scharfe Abgrenzung in die Muskulatur eingebettet (Schummer und Habermehl, 1984). Die Frequenz der hier generierten Erregungen ist speziesspezifisch. Bei großen Hunden beträgt sie, wie auch beim Menschen, zwischen 60-80 Entladungen pro Minute, bei kleineren Hunden bis 120/min. Diese Erregungen werden auf den AV-Knoten, auch Nodus atrioventricularis oder Aschoff-Tawara-Knoten genannt, übergeleitet.

Vor Entdeckung der Internodalbündel war nur die Erregungsleitung bzw. -ausbreitung vom Sinus zum AV-Knoten über das Arbeitsmyokard bekannt (Ackerknecht, 1943; Schummer und Habermehl, 1984). Nach James (1963) erfolgt die Überleitung von Erregungen vom Sinus zum AV-Knoten jedoch vorwiegend über unscharf begrenzte, spezifische Leitungsfasern, die Internodalbündel. Es werden drei Internodalbündel unterschieden. Die für die Erregungsleitung entscheidenden sind das anteriore und das mittlere, weniger wichtig ist das posteriore (s. Abb. 1, Seite 5).

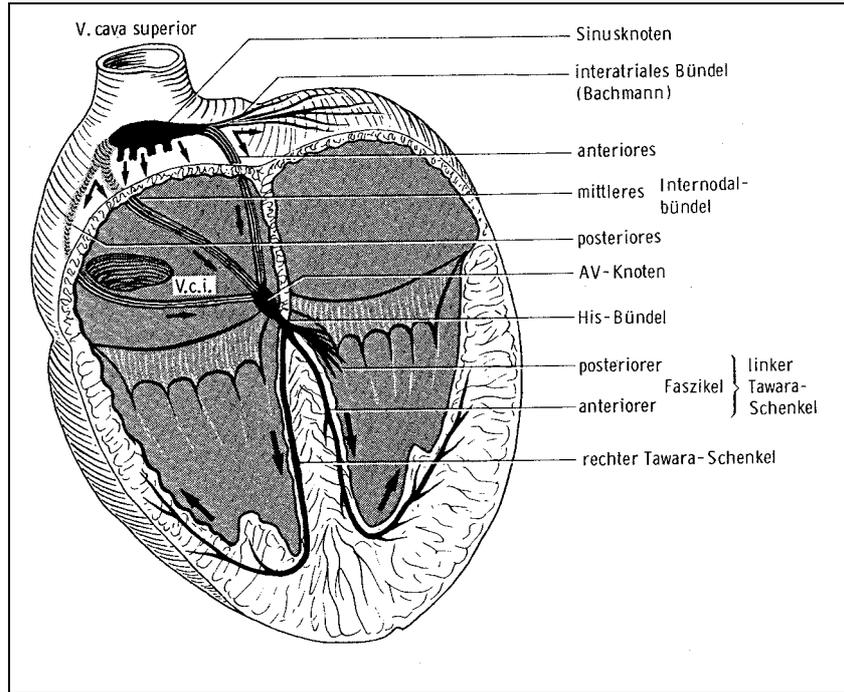


Abbildung 1:

Schematische Darstellung des Reizbildungs und -leitungssystems des Herzens (Heinecker, 1986)

Neben diesen Leitungsfasern wird die Erregung auch in Form einer Erregungswelle über das Arbeitsmyokard des rechten Vorhofes und von dort auf den linken Vorhof weitergeleitet (Bad Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 1976; Heinecker, 1986; Narula, 1975; Tilley, 1989).

Der AV-Knoten des Hundes ist 3-4 mm lang und 1-2 mm breit. Er liegt subendokardial im Septum interatriale im Boden des Atrium dexter zwischen Sinus coronarius und Chiasma anuli fibrosi arteriosi (Schummer und Habermehl, 1984). Der AV-Knoten besteht histologisch und funktionell aus drei Anteilen: der proximalen Verbindungszone (AN), dem eigentlichen AV-Knoten (N) und der distalen Verbindungszone (NH) (Kraupp et al., 1992; Heinecker, 1986) (s. Abb. 2, Seite 6).

Über die distale Verbindungszone geht der AV-Knoten in das His-Bündel - den Truncus fasciculi atrioventricularis - über, das durch den Anulus fibrosus hindurch zieht. Es verläuft subendokardial über die Pars membranacea des Septum interventriculare. Hiernach teilt es sich auf Höhe der Cuspis septalis der Valva atrioventricularis tricuspidalis in ein Crus sinister und dexter auf, auch als linker und rechter Tawara-Schenkel bezeichnet (s. Abb. 1 + 2, Seite 5 + 6).

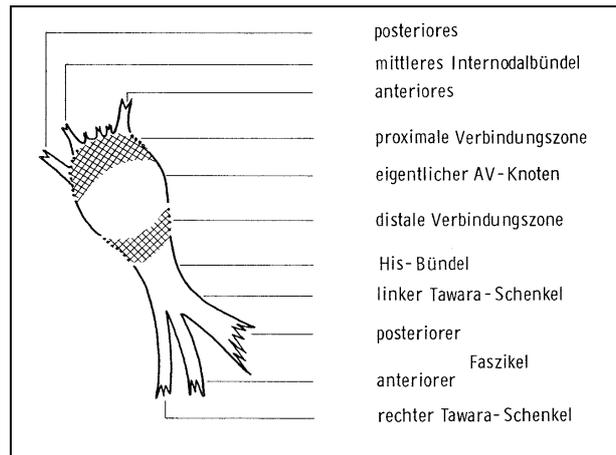


Abbildung 2:

Schematische Darstellung des atrioventrikulären Überleitungssystems (Heinecker, 1986)

Da Vorhöfe und Ventrikel durch den bindegewebigen Anulus fibrosus getrennt sind, stellt das His-Bündel die einzige erregungsleitende Struktur zwischen diesen dar.

In anatomisch-pathologischen Fällen können akzessorische paranodale Bahnen, z. B. in Form einer Muskelbrücke zwischen Vorhof und Kammer als Kent-Bündel oder auch vom Vorhof in den distalen AV-Knoten bzw. das proximale His-Bündel als James-Bündel, verlaufen. Diese können die Ursache für ein Präexzitationssyndrom wie Wolf-Parkinson-White oder Lown-Ganong-Levine sein (Heinecker, 1986).

Das Crus sinister teilt sich in mehrere Äste auf. Sie versorgen das Septum interventriculare, die Trabeculae carneae und über die Trabeculae septomarginalis den Musculus papillaris magnus. Er kontrahiert auf diese Weise koordiniert mit der Kammerspitze (Schummer und Habermehl, 1984). Das Crus dexter gibt über die Trabeculae septomarginalis der rechten Kammer einen Ast an den Musculus papillaris magnus ab und verläuft als Strang bis in die Kammerspitze. Dort verzweigen sich beide Schenkel in die Purkinje-Fasern, die sich netzförmig ausbreiten und direkten Anschluß an die Fasern des Arbeitsmyokards der Ventrikel finden (Schummer und Habermehl, 1984).

## 2.2 Physiologie des Erregungsbildungs- und -leitungssystems

Das Herz stellt in den hydrodynamischen Systemen des großen und kleinen Kreislaufs die treibende Kraft dar. Durch ein dem Widerstand angepaßtes Herzzeitvolumen wird der für die Organe nötige Perfusionsdruck aufrechterhalten. Eine Anpassung der Herzleistung kann durch Änderung des Schlagvolumens, der Herzfrequenz oder der Kontraktilität mit Hilfe der Koordination folgender Teilfunktionen erfolgen:

1. ungestörte und nur durch das vegetative Nervensystem kontrollierte Impulsbildung und -weiterleitung zur Gewährleistung einer koordinierten Kontraktion der einzelnen Herzabschnitte
2. die elektromechanische Kopplung
3. eine adequate Substrat- und Sauerstoffversorgung, die über den Koronarkreislauf angepaßt werden kann

### Physiologische Grundlagen:

Die Herzmuskelfasern als Funktionselemente des Herzens besitzen wie Nervenzellen die Eigenschaft der Erregbarkeit. Die Zellen des spezifischen Erregungsbildungssystems haben zusätzlich die Eigenschaft der spontanen Depolarisation. Als primäres Erregungsbildungszentrum besitzt der Sinusknoten die höchste Entladungsfrequenz und überlagert die langsame diastolische Depolarisation der nachfolgenden Strukturen. Diese potentiellen Schrittmacher lösen bei Ausfall des Sinusknotens, der Hierarchie folgend, Erregungen mit abnehmender Frequenz bei zunehmender Entfernung vom Sinusknoten aus. Auch im Sinusknoten selber sind nur einige Zellen als aktuelle Schrittmacher aktiv (Hart, 1985; Antoni, 1990).

Elektrophysiologisch unterscheidet sich das spezifische Erregungsbildungs- und -leitungssystem vom Arbeitsmyokard in erster Linie im Verhalten des Ruhepotentials. In beiden Fällen stellt es ein  $K^+$ -Diffusionspotential dar. Im Arbeitsmyokard liegt es jedoch konstant bei -90 mV, während es im erregungsbildenden System hingegen nicht stabil ist, d. h. nur kurz einen Maximalwert von ca. -70 mV erreicht (Kraupp et al., 1992; Hart, 1985; Heinecker, 1986).

Nach Beendigung des Aktionspotentials beginnt sofort wieder die langsame, diastolische Depolarisation, auch als Präpotential bezeichnet.

Verschiedene Regionen im Herzen zeigen nicht nur die jeweils für sie spezifische Form des Aktionspotentials, sondern auch Unterschiede in den Refraktär-Parametern. So fehlt den Präpotentialen das für das Arbeitsmyokard typische Plateau während des Aktionspotentials, welches auf einer Verzögerung der Repolarisation beruht. Dauer und Form der Aktionspotentiale und somit auch die Refraktärperiode sind frequenzabhängig. Die Refraktärperiode beruht auf der Inaktivierung des initialen  $\text{Na}^+$ -Einstroms bei der Depolarisation. Eine Erholung des Systems während der Repolarisation setzt erst bei  $-40 \text{ mV}$  ein (Antoni, 1990).

Durch Einwirkung auf die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -Membran-ATPase, die für Erreichen und Erhalten des Ionengradienten benötigt wird, können oben genannte Parameter direkt beeinflusst werden, wie z. B. durch Herzglykoside. Eine andere Möglichkeit der Beeinflussung besteht in direkter Blockade der Ionenkanäle. Dies beispielsweise geschieht durch Lokalanästhetika, Gifte wie Tetrodotoxin oder auf Grund von Stoffwechselforgängen (z.B. Hypoxie). Hierbei können jedoch u. U. Störungen, z. B. in Form von Herzarrhythmien, auftreten (Kraupp et al., 1992).

Bei den Refraktärparameter werden folgende Refraktärphasen (RP) unterschieden:

In der **absoluten RP** ist eine Neuerregung wegen unzureichender Erholung des Systems - unter  $-50 \text{ mV}$  - nicht möglich (Kraupp et al., 1992; Heinecker, 1986).

Daran schließt sich die **effektive RP** (ERP) an. Sie stellt das längste Intervall zwischen zwei Impulsen dar, bei dem der 2. Impuls nicht mehr zu einer fortgeleiteten Erregung des Gewebes führt (Kraupp et al., 1992; Heinecker, 1986; Schwartz et al., 1988). Im Gegensatz zur absoluten Refraktärperiode kann hier eine lokale deformierte Reizantwort durch hohe Stromstärken erzwungen werden (Kraupp et al., 1992; Heinecker, 1986).

Die **funktionelle RP** (FRP) beschreibt das kürzeste Intervall zweier Impulse, bei dem die vorzeitige Depolarisationswelle noch das jeweilige Kompartiment des Leitungssystems durchläuft und somit distal zu einer weitergeleiteten Erregung führt.

Die **relative RP** (RRP) stellt das längste Intervall zwischen Grundrhythmus und angekoppeltem vorzeitigem Impuls dar, bei dem die Leitungszeit des vorzeitigen Schlages in dem entsprechenden Kompartiment gerade noch meßbar gegenüber dem Grundrhythmus verlängert ist (Kraupp et al., 1992; Heinecker, 1986; Seipel, 1987).

Die funktionelle Bedeutung der langen Refraktärphase liegt sowohl in der Vermeidung eines Reentry-Phänomens, d. h. einer sofortigen Wiedererregung von Myokardfasern, als auch eines Tetanus (Heinecker, 1986; Antoni, 1990; Thews et al., 1989).

Der AV-Knoten hat unter den Strukturen des Erregungsleitungssystems eine Schlüsselstellung. Mit Ausnahme einiger Präexitationssyndrome erfolgt die Erregungsüberleitung zum His-Bündel nur über diese Struktur.

Die in Kapitel 2.1 beschriebene funktionelle und histologische Dissoziation des AV-Knotens zeigt sich durch elektrophysiologische Inhomogenität der Regionen. Diese beruht auf einer unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeit und variablem Refraktärverhalten der AN-, N- und NH-Regionen. Dies bestätigt die Hypothese, daß im heterogenen Zellverband des AV-Knotens entweder unterschiedliche Zellen an der Erregungsleitung beteiligt sind oder gleiche Zellen ihre Leitungseigenschaften wechseln (Childers, 1977; Heinecker, 1986; Runge et al., 1977).

Vor allem in der proximalen Verbindungszone (AN) besteht die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation als sekundärer Schrittmacher mit verminderter Frequenz. Hier erfolgt die für den AV-Knoten charakteristische starke Verzögerung der Überleitung, die Voraussetzung für eine koordinierte Funktion des Herzens ist (Hart, 1985). Mit zunehmender Herzfrequenz wird diese Leitungsverzögerung im AV-Knoten, im Gegensatz zur Erregungsleitung des Myokards, immer ausgeprägter (Childers, 1977; Denes et al., 1974; Runge et al., 1977; Runge et al., 1977). Die N-Region ist durch die längste Refraktärperiode und die langsamste Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotentials gekennzeichnet (Childers, 1977; Kraupp et al., 1992). In der NH-Zone steigen sowohl Aufstrich- als auch Leitungsgeschwindigkeit wieder an (Hart, 1985). Auf Grund seiner physiologischen Eigenschaften, speziell der Leitungsverzögerung und des Refraktärverhaltens, ergibt sich die Funktion eines Frequenzfilters gegenüber exzessiv hohen Impulsfrequenzen.

Unter pathologischen Bedingungen hingegen, z. B. beim Auftreten einer atrialen Extrasystole oder einer Verlangsamung der Frequenz durch Sympathikusblockade, fördert die beschriebene Inhomogenität des AV-Knotens, basierend auf der relativ langsamen Erregungsleitung, die Entstehung von Reentrymechanismen (Childers, 1977; Hart, 1985; Runge et al., 1977). So kann der AV-Knoten Auslösungsort oder Teilstück der Kreisbahn eines Reentry sein.

### **Die nervale Versorgung des Herzens:**

Die Automatie des Herzens durch das spezifische Erregungsbildungs- und -leitungssystem unterliegt dem regulierenden Einfluß und der ständigen Kontrolle des Vegetativums als Sympathikus- bzw. Vagustonus, deren Resultante die Effekte am Herzen darstellen (Martin, 1977). Der Fokus der linksseitigen Vagusstimulation oder Acetylcholin, die eine Verlängerung der Überleitungszeit bedingt, ist die N-Region des AV-Knotens (Childers, 1977; Kraupp et al., 1992; Imaizumi et al., 1990).

Blutdruck sowie metabolische und pharmakologische Veränderungen beeinflussen das autonome Nervensystem in vielfältiger Weise. So führt z. B. eine Acidose zu einer verminderten Aktivität der Acetylcholinesterase. Dies wiederum bedingt eine Potenzierung der vagalen Effekte bei gleichzeitig verminderter Wirkung des sympathischen Systems (Childers, 1977).

Ebenso bedingen zunehmender Vaguseinfluß oder atriale Stimulationstechniken ein umgekehrtes Refraktärverhalten im Vorhof und im AV-Knoten. So wird die atriale FRP verkürzt und die ERP des AV-Knotens verlängert, ein für die Überleitung eines Impulses entscheidender Effekt (Childers, 1977; Pop und Fleischmann, 1977). Dieses divergierende Verhalten von effektiver und funktioneller Refraktärperiode in benachbarten Erregungsleitungsstrukturen bildet die Grundlage des GAP-(Lücken)-Phänomens, welches nicht grundsätzlich pathologisch ist (Heinecker, 1986).

Die sympathische Beeinflussung des Herzens durch Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren erfaßt - im Gegensatz zum Parasympathikus - alle Anteile des Herzens nahezu gleichmäßig (Spörri, 1987; Antoni, 1990; Thews et al., 1989). Der Parasympathikus versorgt supraventrikulär mit dem rechten Ast des Nervus vagus vorwiegend den Sinusknoten und mit dem linken Ast den AV-Knoten. Eine Reizung des rechten Vagus hat vorwiegend eine Frequenzverminderung zur Folge. Anders die Reizung des linken Vagus, die vor allem zu einer verlängerten Erregungsüberleitung im

AV-Knoten führt (Heinecker, 1986; Schummer und Habermehl, 1984; Antoni, 1990; Thews et al., 1989).

Andere Autoren hingegen sind der Auffassung, der Parasympathikus besitze einen Einfluß auf die Ventrikel (DeGeest et al., 1965; Levy et al., 1966; Runge et al., 1977). Sie gehen davon aus, daß nicht nur sympathische, sondern auch feinste parasympathische Fasern die Ventrikel innervieren. In ihrer experimentellen Studie zeigten sie eine negativ inotrope Beeinflussung der Ventrikelmuskulatur nach vagaler Stimulation durch Aktivierung des Barorezeptorenreflexes infolge plötzlicher Druckerhöhung am Sinus carotis, die durch Atropin (Levy et al., 1966) oder bilaterale zervicale Vagotomie (DeGeest et al., 1965) antagonisierbar war.

## **2.3 Pharmakologische Eigenschaften von Propionylpromazin und Levomethadon**

### 2.3.1. Propionylpromazin

*Propionylpromazin*<sup>1</sup> (s. Abb. 3, Seite 12) gehört in die Gruppe der Psychopharmaka und innerhalb dieser zu den Neuroleptika mit antipsychotischer und dämpfender Wirkung auf die Psyche ohne Beeinflussung des Bewußtseins (Coper, 1992; Thews et al., 1989).

In der Humanmedizin finden diese Wirkstoffe Einsatz zur Behandlung von Psychosen und psychoreaktiven Störungen, in der Veterinärmedizin zur Beruhigung aggressiver Tiere (Coper, 1992; Fritsch, 1964; Kaemmerer, 1961; Lumb und Jones, 1984; Suter, 1971) . Weiter dienen sie zur Prämedikation (Hall und Clark, 1983; Holenweger et al., 1984; Lumb and Jones, 1984; Soma, 1971). Außerdem finden sie Einsatz zur Neuroleptanalgesie unter Ausnutzung ihrer potenziierenden, d. h. vor allem analgesieverstärkenden Wirkung (Coper, 1992; Frey et al., 1996; Hall und Clark, 1983; Kaemmerer, 1958; Löhner, 1961).

---

<sup>1</sup> Combelen®, Bayer AG, Leverkusen

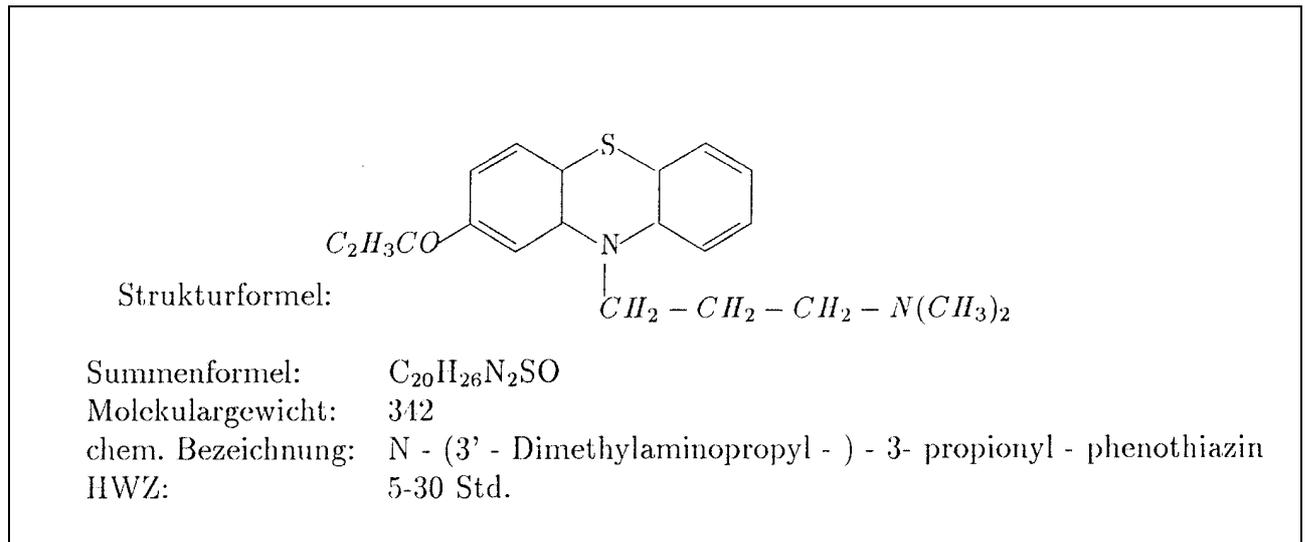


Abbildung 3:

Strukturformel und chemische Daten von Propionylpromazin (Coper, 1992; Kaemmerer, 1961; Kaemmerer, 1958)

Propionylpromazin ist ein tricyclisches Phenothiazinderivat (Coper et al., 1992; Mutschler, 1986), (s. Abb. 3). Die Wirkungsqualität der Phenothiazinderivate ist bei entsprechenden Dosierungen sehr ähnlich; sie variieren lediglich in Wirkungsdauer und -potenz (Booth, 1988; Hall und Clark, 1983; Lumb and Jones, 1984). Propionylpromazin hat eine Halbwertszeit von 5-30 Stunden und ist zum größten Teil an Plasmaproteine gebunden. Eine direkte Korrelation zwischen Dosis, Plasmakonzentration und Wirkung besteht nicht. Die Inaktivierung erfolgt in der Leber durch Desalkylierung oder Oxidation (Coper et al., 1992).

Die dämpfende Wirkung auf das ZNS wird mittels mehrerer zentraler Angriffspunkte wie Basalganglien, Thalamus, Hypothalamus, Limbisches System und medulläre Chemorezeptor-Triggerzone erreicht (Kaemmerer, 1958).

Der Wirkungsmechanismus der Neuroleptika ist nicht genau bekannt. Vermutlich beruht er zum einen auf einer gehemmten Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Zum anderen ist er auf einen Eingriff in die synaptische Erregungsübertragung durch prä- und postsynaptische Blockade der Dopaminrezeptoren in Form eines kompetitiven Antagonismus zurückzuführen (Booth, 1988; Coper et al., 1992; Mutschler, 1986; Wellhöner, 1976). Durch diese Blockade wird

die hemmende Wirkung auf zentrale cholinerge Neurone, die erregend wirken, reduziert. Dadurch ist das Gleichgewicht zwischen dopaminergen und cholinergen Einflüssen zu Gunsten der cholinergen Einflüsse verschoben. Dies kann zu bedeutenden Nebenwirkungen, wie Katalepsie oder extrapyramidalen Bewegungsstörungen (Parkinson-Syndrom) führen. (Jurna, 1992; Hornykiewicz, 1973; Löscher, 1991; Mutschler, 1986).

In der Veterinärmedizin können sich solche Nebenwirkungen auch als sogenannte "paradoxe Reaktion" auf Neuroleptika zeigen, wobei vor allem erregte Tiere, insbesondere Pferde, statt mit einer Dämpfung, mit Übererregbarkeit reagieren (Kaemmerer, 1962; Löscher, 1991). Nach Untersuchungen hat sich bei Hunden eine paradoxe Reaktion in 0,85% der Fälle bei alleiniger Anwendung von Propionylpromazin und in 1,6% der Fälle in Kombination mit Levomethadon gezeigt. Diese konnten am besten mit Barbituraten unterbrochen werden.

Propionylpromazin setzt ca. 5-10 min nach intramuskulärer Injektion die motorische Spontanaktivität herab. In Abhängigkeit der Dosis setzt dann die sedierende Wirkung mit erhöhter Reizschwelle gegenüber Umweltreizen ein. Bedingte Fluchtreaktionen werden ohne Beeinflussung der unbedingten Fluchtreaktionen unterdrückt (Coper, 1992; Schmidt-Oechtering, 1987). Da Propionylpromazin keine analgetische Wirkung hat, ist es möglich, daß die Tiere bei schmerzhaften Maßnahmen plötzlich aus dem Schlaf erwachen und Abwehrreaktionen zeigen (Hall und Clark, 1983; Soma, 1971; Voss, 1959).

Die Nebenwirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem sind sowohl zentral als auch peripher bedingt. Phenothiazine bewirken einen Blutdruckabfall vor allem in den ersten Minuten nach intravenöser Injektion durch Vasodilatation infolge  $\alpha$ -sympathikolytischer Wirkung sowie direkter Spasmolyse der Gefäßmuskulatur, leichter Ganglienblockade und negativ inotroper Effekte am Herzen (Coper, 1992; Gasthys et al., 1990; Wurster, 1969). Wie auch bei Anästhetika wird die zentrale Kreislaufregulation durch Hemmung des Barorezeptorenreflexes unterdrückt (Coper, 1992; Soma, 1971).

Andere Autoren konnten auch an alten herzinsuffizienten Hunden keine klinisch nachweisbaren Kreislaufveränderungen feststellen bzw. der festzustellende Blutdruckabfall blieb in physiologischen Normen (Perez und Lagos, 1983; Voss, 1959).

Die  $\alpha$ -Rezeptorblockade der Phenothiazine führt zur Umkehr der Adrenalinwirkungen, so daß Adrenalin im Falle einer ausgeprägten Hypotension kontraindiziert ist und Noradrenalin o. ä. Wirkstoffe eingesetzt werden sollten (Kaemmerer, 1962; Lumb and Jones, 1984; Soma, 1971; Wurster, 1969). Die parasymphatikolytische Wirkung ist schwächer ausgeprägt, führt jedoch zu einer Sekretionsverminderung der Speicheldrüsen (Coper, 1992; Kaemmerer, 1961; Kaemmerer, 1958; Perez und Lagos, 1983; Westhus und Fritsch, 1961) und vermindert das Risiko eines AV-Blockes (Holenweger et al., 1984). Der starke antiemetische Effekt wird durch zentralen Angriff an der Chemorezeptor-Trigger-Zone erreicht (Soma, 1971). Phenothiazine wirken außerdem antiarrhythmisch und erhöhen die Resistenz gegenüber Katecholaminen am Herzen.

Propionylpromazin führt zum Abfall der Körpertemperatur. Dies beruht auf Wärmeverlust infolge der Vasodilatation und auf dem direkten Angriff auf das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus (Hall und Clark, 1983; Kaemmerer, 1958; Schmidt-Oechtering, 1987).

Propionylpromazin verlängert die Narkosedauer verschiedener Narkotika. Es vermindert unter Ausnutzung einer potenzierenden Narkose die Dosis der Einzelkomponenten und somit der Nebenwirkungen und verstärkt die analgetische Wirkung der Opiate (Holenweger et al., 1984; Kaemmerer, 1961; Kaemmerer, 1958; Lumb and Jones, 1984; Suter, 1971).

Zu den wichtigsten Kontraindikationen im Einsatz von Propionylpromazin gehören Epilepsie und Intoxikation mit Krampfgiften wie Strychnin oder Organophosphaten, da Phenothiazine prokonvulsiv durch Absenkung der Krampfschwelle wirken (Booth, 1988, Frey et al., 1996; Löscher, 1991).

Trotz der beschriebenen Nebenwirkungen haben sich Phenothiazine in der Veterinärmedizin, insbesondere zu den oben genannten Indikationen, bewährt (Lumb and Jones, 1984; Suter, 1971; Voss, 1959) und werden in der Regel von Tieren mit gesundem Zirkulationsapparat gut vertragen. Vom Einsatz bei Schockpatienten sollte abgesehen werden.

## 2.3.2 Levomethadon

*Levomethadon*<sup>2</sup> (s. Abb. 4) gehört als vollsynthetischer Morphinabkömmling in die Gruppe der starken Analgetika. Dies sind Analgetika vom Morphin-Typ, welche somit dem Betäubungsmittelgesetz unterliegen (Jurna, 1992; Löscher, 1991). Opiate und Opioide stellen Blocker des protektiven und nociceptiven Systems durch Bindung an hochspezifische Opiatrezeptoren als antinociceptives System dar.

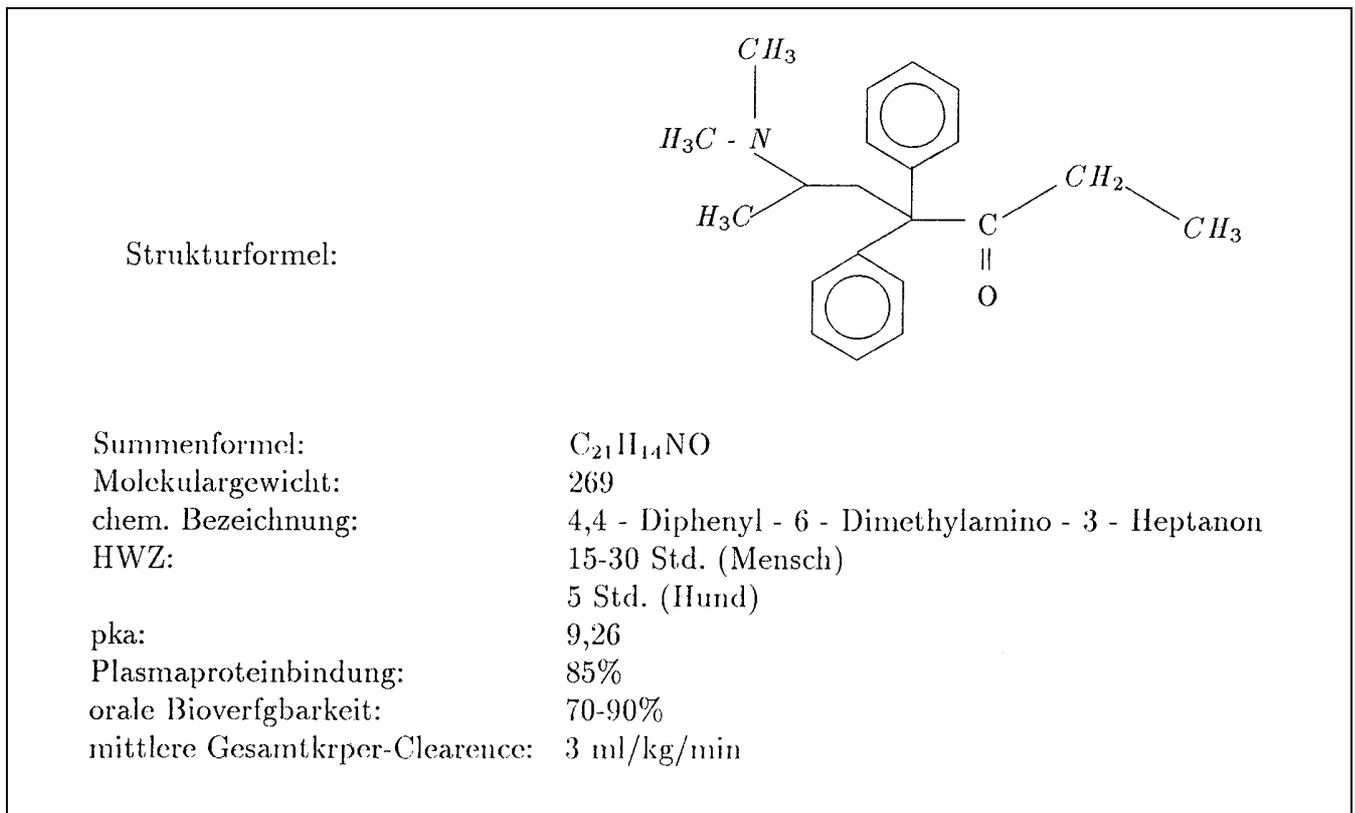


Abbildung 4:

Strukturformel, chemische und pharmakologische Daten von Levomethadon (Jurna, 1992; Jage, 1989; Jage, 1990)

Die Opiatrezeptoren sind die Bindungsstellen der endogenen Opiode. Die lokale Rezeptorendichte korreliert mit den Konzentrationen der Endorphine. Gleichzeitig stellen Regionen mit hoher Rezeptorendichte wichtige Schaltstellen des nociceptiven Systems dar (Jurna, 1992).

Morphin und seine Derivate imitieren somit eine endorphinvermittelte Hemmung auf verschiedenen Ebenen des nociceptiven Systems mit summierendem Effekt. Dies macht sie zu den potentesten Analgetika (Jurna, 1985; Schmidt-Oechtering, 1987).

Die erst 1973 entdeckten Opiatrezeptoren lassen sich in 4 verschiedene Typen ( $\mu$ ,  $\chi$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ ) mit unterschiedlichen Wirkungsqualitäten und Lokalisationen sowohl im ZNS als auch in der Peripherie differenzieren. Zu den  $\mu$ ,  $\chi$  und  $\delta$  Rezeptoren sind desweiteren noch Subtypen bekannt. Die unterschiedlichen Wirkungsspektren der verschiedenen Opiode sowie agonistische, antagonistische und partiell agonistische Wirkungen erklären sich aus dem allosterischen Rezeptormodell mit unterschiedlichen Affinitäten sowie intrinsischen Aktivitäten verschiedener Opiode an verschiedenen Rezeptorsubtypen sowie unterschiedlicher Lokalisation und Dichte der Rezeptoren (Jurna, 1992; Frey et al., 1996; Herz und Höllt, 1977; Horng et al., 1976; Jurna, 1985; Nagle und McQuay, 1990; Quirion, 1977; Schneider et al., 1990).

Die Grundwirkungen der  $\mu$ -Rezeptoren umfassen spinale und supraspinale Analgesie, Atemdepression, Hypothermie, Sucht, Euphorie und Miosis (Schneider et al., 1990). Methadon als  $\mu$ -Rezeptoragonist zeigt in erster Linie dieses Wirkungsspektrum, da nur eine geringe Affinität zu  $\chi$ - oder  $\delta$ -Rezeptoren besteht (Dykstra, 1990; Jurna, 1992; Jage, 1989; Kristensen et al., 1995; Nagle und McQuay, 1990). Es steht als links- oder rechtsdrehendes Isomer zur Verfügung. Die charakteristischen Wirkungen und Nebenwirkungen werden fast ausschließlich durch Levomethadon, welches die stereochemische Bezeichnung D (-)-Methadon trägt, bewirkt (Frey et al., 1996; Horng et al., 1976; Jage, 1989; Kristensen et al., 1996; Smits and Myers, 1974). Dieser qualitative Unterschied zwischen den Enantiomeren beruht auf einer höheren Affinität des Levomethadons zum  $\mu_1$ -Rezeptor (Kristensen et al., 1995; Sullivan et al., 1975). Die Angaben bezüglich der analgetischen Potenz des Levomethadons variieren in der Literatur leicht; sie liegen zwischen 25-fach (Booth, 1988, Horng, 1976) und 50-fach höherer Potenz (Frey et al., 1996; Kristensen et al., 1995) des D (-)-Isomers im Vergleich zum L (+)-Isomer.

Die Wirkungen des Methadons können in zentral dämpfende, zentral erregende und periphere unterschieden werden.

### **a) Zentral dämpfende Wirkung:**

Die analgetische Wirkung von Levomethadon ist viermal stärker als die des Morphins und doppelt so stark wie das Racemat (Jurna, 1992; Jage, 1989). Im Gegensatz zu Morphin hat Methadon keinen euphorisierenden Effekt und ein wesentlich geringeres Suchtpotential. Es hat daher auch auf Grund seiner Kinetik Eingang zur Therapie der Drogenabhängigkeit gefunden, ohne Beseitigung derselben (Jurna, 1992; Löscher, 1991).

Als stark lipophiles Opiat diffundiert Levomethadon wesentlich leichter und nach intravenöser Gabe auch schneller als Morphin durch die Blut-Hirn-Schranke (Jage, 1989; Oldendorf et al., 1972). Es zeigt einen hohen Verteilungskoeffizienten mit langanhaltender Gewebeverbindung bei niedriger Clearance und niedrigem "First pass effect". Hieraus ergibt sich eine lange Halbwertszeit beim Menschen mit 15 Stunden bei einmaliger und 35 Stunden bei wiederholter Anwendung. Beim Hund ergibt sich eine Halbwertszeit von 5 Stunden (Jage, 1989; Jage, 1990; Löscher, 1991; Mather und Cousins, 1986).

Bei hohen Dosierungen stellt sich in Abhängigkeit von der Spezies - insbesondere bei Hund, Affe und Mensch - nach der sedativ-hypnotischen Wirkung ein narkoseähnlicher Zustand ein. Dieser wird der in der Neuroleptanalgesie ausgenutzt und verstärkt (Jurna, 1992; Löscher, 1991). Diese Dämpfung des ZNS ist bei Katze, Schwein, Pferd und Wiederkäuer nicht zu sehen. Bei diesen Tierarten läßt sich eine Erregung des ZNS mit Stereotypien wie Unruhe, Laufdrang oder sogar Exzitationen, v. a. bei Katze und Wiederkäuer, feststellen. Es bestehen verschiedene Theorien zur Erklärung dieses Phänomens. Es werden neben einem unterschiedlichen Verteilungsmuster der Opiatrezeptoren im Limbischen System (Booth und McDonald, 1988), eine Überdosierung oder eine unterschiedliche Ansprechbarkeit des adrenergen/dopaminergen Systems bei diesen Spezies diskutiert. Methadon besitzt eine hohe therapeutische Breite (Bauer, 1976; Berge und Müller, 1949).

Die atemdepressive Wirkung beruht auf einer Erhöhung der Reizschwelle des Atemzentrums in der Formatio reticularis gegenüber der Kohlendioxid-Spannung, bzw. der Wasserstoffionen-Konzentration. Bei Überdosierung tritt daher der Tod durch zentrale Atemlähmung ohne Symptome der Atemnot ein (Jurna, 1992; Jage, 1989; Jage, 1990; Löscher, 1991; Wellhöner, 1976). Dieses Problem besteht aber in erster Linie bei Abusus oder Langzeittherapie unter Vernachlässigung der Pharmakokinetik. Bei Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung läßt sich durch Messungen

eine Atemdepression nachweisen; in der Regel bleibt diese jedoch ohne klinische Gefährdung (Bauer, 1976; Jage, 1989). Bei Einsatz von Methadon entsprechend der Indikation stellt Schmerz einen wirksamen Reiz des Atemzentrums dar und es entsteht trotz Hyperkapnie kein Sauerstoffmangel im Gewebe (Jurna, 1992; Schmidt-Oechtering, 1987).

Levomethadon durchdringt die Placentarschranke und dämpft beim Neugeborenen ebenfalls das Atemzentrum. Der Einsatz bei geburtshilflichen Maßnahmen ist nicht die Therapie der Wahl. Weiterhin wirkt es antitussiv, senkt den Sympathikustonus und wirkt nach einem anfänglich emetischen Effekt antiemetisch. Hinzu kommt eine speziesspezifische, rezeptorvermittelte Störung der Temperaturregulation. Bei Hund, Hase, Kaninchen und Affe zeigt sich eine Hypothermie, während bei Pferd, Katze, Ziege und Rind eine Hyperthermie auftritt (Booth, 1988; Frey et al., 1996).

#### **b) Zentral erregende Wirkung:**

Methadon führt beim Hund, Ratte, Kaninchen und Mensch zu einer Miosis, während bei Katze, Pferd und Schaf eine Mydriasis auftritt. Dies beruht vermutlich auf einer Speziesvariabilität in der Verteilung der Opiatrezeptoren in der parasymphatischen Versorgung des Auges (Booth, 1988; Frey et al., 1996; Reisine and Pasternak, 1996; Löscher, 1991).

#### **c) Periphere Wirkungen:**

Infolge einer Hemmung der sympathischen Zentren kommt es zu einer Vagusstimulierung mit Speicheln, Kotabsatz und Bronchuskonstriktion, die sich proportional zur Dosis verhält (Booth, 1988). Die quergestreifte Muskulatur zeigt jedoch durch Aktivierung zentraler  $\mu$ -Rezeptoren eine Katalapsie, die durch Kombination mit Neuroleptika bedingt aufgehoben wird (Frey et al., 1996). Auch die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes zeigt eine Tonussteigerung sowie rezeptorvermittelte segmentale Einschnürungen des Darmes. Hinzu kommt eine Konstriktion der Sphinkteren, insbesondere von Harnblase, Pylorus und Sphinkter oddi. Diese Wirkungen führen zu einer Abnahme der propulsiven Kontraktionen, so daß als Nebenwirkung spastische Obstipationen und Harnverhalten entstehen können (Berge und Müller, 1949; Jurna, 1992; Löscher, 1991; Nagle und McQuay, 1990).

Der Einsatz von Opioiden als Analgetika oder Sedativa zur Erleichterung des Transportes von Pferden bei Koliksymptomatik ist nicht als die Therapie der Wahl zu betrachten, da der Schmerz zwar verdrängt, aber die Symptomatik verschleiert und die Ursache verstärkt wird (Booth, 1988; Jurna, 1992). Von grosser Bedeutung ist in einem solchen Fall u. a. die Wirkungsdauer des gewählten Opioids, um die Diagnostik nicht zu behindern.

Methadon führt unspezifisch, d. h. nicht rezeptorvermittelt, zu einer Bradykardie bei erhöhtem bzw. gleichbleibendem mittleren arteriellen Blutdruck (Hellebrekers et al., 1987; Hellebrekers et al., 1989; Löscher, 1991; Mantelli et al., 1986). Diese Veränderungen sind nicht durch Antagonisten aufzuheben. Vermutlich werden sie durch Vagusstimulation aber auch durch Interaktion von Methadon mit  $\text{Ca}^{++}$ -Kanälen als  $\text{Ca}^{++}$ -Antagonist und die stimulierte Sekretion von Arginin-Vasopressin mitbedingt (Hellebrekers et al., 1987; Hellebrekers et al., 1989; Lee und Berkowitz, 1977; Mantelli et al., 1986; Nagle und McQuay, 1990).

Die infolge der Vagusstimulierung auftretenden Nebenwirkungen sind durch Parasympatholytika antagonisierbar. Das im Handel befindliche l-Polamivet<sup>®3</sup> enthält neben Levomethadon das zentral angreifende atropinartig wirkende Fenpipramid. Eine Prämedikation mit Parasympatholytika entfällt daher.

Die Biotransformation erfolgt in der Leber durch Demethylierung sowie Glucuronidierung. Die Metaboliten werden sowohl hepatobiliär als auch renal ausgeschieden. Die renale Exkretion erfolgt in Abhängigkeit vom Urin-pH (Booth, 1988; Jage, 1990; Nagle und McQuay, 1990). Bei bestehender Niereninsuffizienz, auch bei Oligurie oder sogar Anurie, kann nahezu vollständig auf den hepatobiliären Weg ausgewichen werden (Chan und Matzke, 1987). Es wird davon ausgegangen, daß chronische Erkrankungen von Leber oder Niere die Elimination von Methadon nicht gravierend beeinflussen (Jage et al., 1989).

Indikationen für den Einsatz von Methadon, das in der Veterinärmedizin meist verwendete Analgetikum vom Morphin-Typ, sind Schmerzausschaltung, Narkoseprämedikation und Neuroleptanalgesie (Bauer, 1976; Concilus et al., 1989; Frey et al., 1996; Löscher, 1991). Neben der postoperative Analgesie ist die palliative Therapie von chronischen Tumorschmerzen ein weiteres Einsatzgebiet (Gourley et al., 1986).

---

3 s. Fußnote 2.

Levomethadon erhöht den intrakraniellen Druck. Daraus ergeben sich als bedeutende Kontraindikation alle Erkrankungen mit bestehendem oder möglichem erhöhtem intrakraniellen Druck wie Kopftrauma, Hirntumore, cerebrospinalen Abflussstörungen u. a..

Zur Erzielung einer Neuroleptanalgesie werden Propionylpromazin und Levomethadon miteinander kombiniert, deren Effekte sich ergänzen und z. T. verstärken. Dadurch sind die Dosis der Einzelkomponenten und somit auch die Nebenwirkungen reduziert (Hall und Clark, 1983). Neben der gewünschten Verstärkung der Analgesie und Sedation bis zum narkoseähnlichen Schlaf werden die emetische und vagusstimulierende Wirkung des Analgetikums abgeschwächt.

Unerwünscht sind verstärkte Atemdepression und Blutdruckabfall, die sich bei kreislaufgesunden Hunden klinisch in der Regel nicht zeigen (Bauer, 1976).

Die Effekte durch Methadon können durch Verwendung von Antagonisten aufgehoben werden, wodurch die Anwendung bedingt steuerbar ist.

## **2.4 Das His-Bündel-EKG**

Die elektrokardiographische Darstellung des nach seinem Entdecker (1892) benannten His-Bündels ist zu einem wichtigen Kriterium der Diagnose von Rhythmus- und Leitungsstörungen des Herzens sowie der Beurteilung herz- und kreislaufwirksamer Pharmaka geworden.

Mit Hilfe des His-Bündel-EKGs ist eine Analyse der Wirkung von Pharmaka auf die Erregungsleitung oder die Lokalisation von Erregungsleitungsstörungen möglich. Hierzu gehören AV-Block I., II., III. Grades (bei letzterem eine Differenzierung zwischen totalem AV- oder HV-Block) sowie das Wolf-Parkinson-White- und Lown-Ganong-Levine-Syndrom (Schuilenberg, 1975; Zeh, 1974). Dies gilt auch für die Darstellung von Reizbildungsstörungen, z. B. supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, ventrikuläre paroxysmale Tachykardie sowie Extrasystolen des His-Bündels, die nur im His-Bündel-EKG als isolierte H-Zacken nachweisbar sind. Im peripheren EKG ist in solchen Fällen nur der Ausfall eines Kammerkomplexes oder eine verlängerte PQ-Dauer zu sehen, da durch die unsichtbare His-Extrasystole das umliegende Gewebe refraktär wird.

Als Ausdruck der Depolarisation sind 3 Potentiale im His-Bündel-EKG hervorzuheben:

A-Potential: basale Vorhoferregung

H-Potential: Depolarisation des Hischen Bündels (bi- oder triphasisch)

V-Potential: Ventrikelregung

Mit einem peripheren EKG kann nur die Vorhoferregung (P-Welle) und Ventrikelregung (QRS-Komplex) dargestellt werden. Mit Hilfe des His-Bündel-EKGs ist eine differenzierte Betrachtung der vier Leitungsabschnitte, internodale Leitung, AV-Knoten, His-Bündel sowie der Tawara-Schenkel, während der PQ-Dauer möglich. Bei simultaner Ableitung vom peripheren EKG und His-Bündel-EKG ist eine Bezeichnung der folgenden Potentialintervalle möglich :

PA-Intervall: als rechtsatriale, kraniokaudale Leitungszeit

AH-Intervall: als Erregungsleitung vom basalen Vorhof auf das His-Bündel, welche fast ausschließlich durch die Erregungsleitung im AV-Knoten bestimmt ist und somit die AV-Überleitungszeit darstellt

HV-Intervall: entspricht der Tawara-Schenkel-Laufzeit

Eine graphische Veranschaulichung ist als Abbildung 5 (Seite 22) eingefügt.

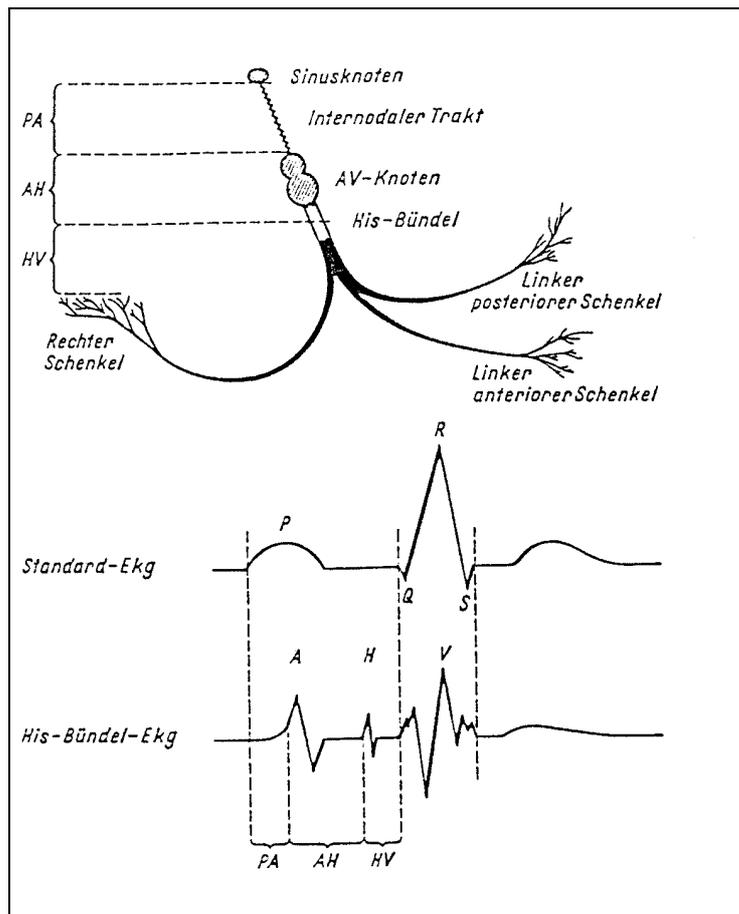


Abbildung 5:  
Schematische Darstellung des Erregungsbildungs- und -  
leitungssystems, des Standard- sowie des His-Bündel-  
EKG's (Zeh, 1974)

In Verbindung mit starrfrequenter Vorhofstimulation kann eine Funktionsprüfung der sinuatrialen Leitungszeit (SACT) und der Sinusknotenerholungszeit (SNRT bzw. CSNRT) erfolgen. Mittels programmierter, atrialer Einzelstimulation ist eine Bestimmung der einzelnen Refraktärparameter des AV-Knotens (AVN) möglich (Narula, 1975). Mit programmierter Stimulation in der Spitze des rechten Ventrikels ist die effektive Refraktärperiode des Myokards bestimmbar.

## 2.5 Vier Stimulationstechniken und deren Auswertung

### 2.5.1 Programmierte, vorzeitige Einzelstimulation im rechten Vorhof zur Bestimmung von SACT (1. Methode)<sup>4</sup>, RRP AVN, FRP AVN, ERP AVN bei Spontanfrequenz

Im spontanen Grundrhythmus erfolgt nach jeder 8. Sinuserregung ein an diese angekoppelter vorzeitiger Impuls. Dieser vorzeitige Impuls wird mit zunehmender Verkürzung des Kopplungsintervalls bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit gesetzt.

#### Zur Reaktion des Sinusknotens auf Einzelimpulse:

Wird der Extrastimulus unmittelbar vor die spontane Sinusknotenerregung gesetzt, trifft der vom Katheter ausgehende, retrograd geleitete Impuls mit der antegrad laufenden Erregung vom Sinusknoten zusammen; so entsteht eine kompensatorische, postextrasystolische Pause (Seipel, 1987). Die postextrasystolische Pause wird mit zunehmender Verkürzung des Kopplungsintervalles länger. Ab einem bestimmten Grad der Verkürzung tritt jedoch eine vorzeitige Sinusknotendepolarisation mit nicht kompensatorischer Pause (Phase II) ein. In diesem Zeitpunkt führt der rückläufig geleitete Extraimpuls zu einer Unterbrechung der Spontandepolarisation des Sinusknotens und somit zu einer Phasenverschiebung des Sinusrhythmus. Kopplungsintervall und postextrasystolische Pause sind hierbei kürzer als 2 spontane Periodendauern. Letztere bestehen aus:

- retrograder sinuatrialer Leitung des Extraimpulses
- Zykluslänge des Sinusknotens vom Extraimpuls bis zur Bildung des neuen Eigenimpulses
- antegrader sinuatrialer Leitung.

Nach Narula et al. (1972) ist dieser Effekt bei Eintreffen des Extrastimulus bei ca. 70-80 % der Länge des Sinusrhythmus festzustellen. Dieser Extrastimulus ist vergleichbar mit einer supraventrikulären Extrasystole, wie sie bei Myokardschäden, Digitalisvergiftungen o. ä. zu finden ist (Thews et al., 1989). Aus sehr kurzen Kopplungsintervallen kann eine komplette oder inkomplette Interpolation resultieren (Grohmann et al., 1972; Seipel, 1987).

---

<sup>4</sup> Die SACT (2. Methode) wird unter Kapitel 2.5.3 auf Seite 27 näher beschrieben.

Da eine direkte Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit (SACT) bis heute nicht möglich ist, bleibt nur der Weg einer indirekten Kalkulation. Eine Möglichkeit ist die Berechnung der SACT (1. Methode) mit Hilfe der programmierten Einzelstimulation.

Die Berechnung der SACT<sup>5</sup> beruht auf der Annahme, die Sinusknotenautomatie bleibe durch die Stimulation unbeeinflusst und antegrade sowie retrograde Leitung seien identisch (Heinecker, 1986; Seipel, 1987).

Daraus ergibt sich die Formel:

$$\text{SACT} = \frac{(A2-A3) - (A1-A1)}{2}$$

A2-A3 = Dauer der postextrasystolischen Pause

A1-A1 = spontane Periodendauer

### **Zum Verhalten der AV-Überleitung unter zunehmend vorzeitiger Stimulation:**

Bei einem weiten Kopplungsintervall sind die Leitungszeiten des Extraimpulses, speziell die Überleitungszeit (A1-H1), unverändert zum Grundrhythmus, da sie außerhalb der Refraktärzeit des AV-Knotens liegen. Bei weiterer Verkürzung des Kopplungsintervalles kennzeichnet eine Verzögerung der Erregungsleitung im AV-Knoten den Beginn der RRP. Die relative Verlängerung der Überleitungszeit ist um so ausgeprägter, je früher der Impuls eintrifft (Denes et al., 1974; Seipel, 1987). Erreicht der Impuls den AV-Knoten in der ERP, so kann der Impuls diesen nicht passieren, aber ggf. als "concealed conduction" in ihn eindringen und so zu einer Verlängerung der ERP führen (Seipel, 1987). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 6 auf Seite 25 dargestellt.

---

5 Siehe Fußnote 4

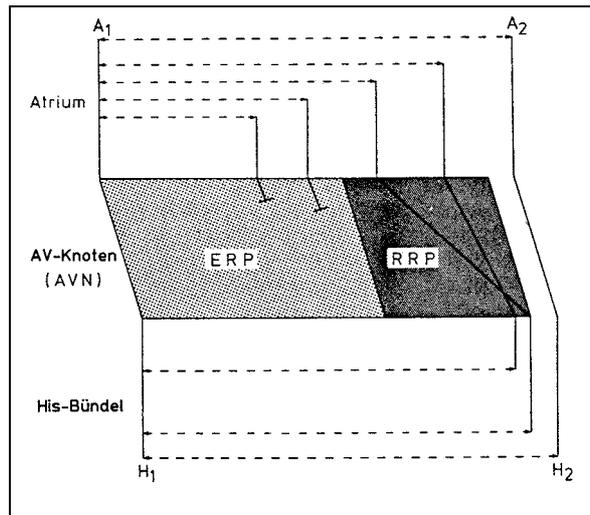


Abbildung 6:  
Schematische Darstellung der AV-Überleitung  
unter vorzeitiger Stimulation (Childers, 1977;  
Seipel, 1987)

Im atrioventrikulären Leitungssystem besitzt der AV-Knoten bei antegradem Erregungsverlauf die längste Refraktärzeit (ERP). Diese verlängert sich bei atrialer Stimulation mit steigender Frequenz ebenso wie die Überleitungszeit. Die Refraktärzeiten des His-Purkinje-Systems, des Ventrikels und des Atriums hingegen verkürzen sich stark. Somit behält der AV-Knoten seine Funktion als Frequenzfilter und verhindert eine Übertragung hoher Frequenzen auf den Ventrikel.

Im Gegensatz dazu zeigt der AV-Knoten bei physiologischer Frequenzsteigerung unter Kontrolle des vegetativen Nervensystems ein anderes Verhalten. Durch Sympathikuseinfluß folgt eine Verkürzung dieser Parameter, so daß eine leistungsangepaßte Herzaktion unter Erhaltung der Schutzfunktion möglich ist (Childers, 1977; Denes et al., 1974; Heinecker, 1986; Seipel, 1987). Durch atriale Stimulation kann also das pathologische Geschehen einer spontanen Vorhof-extrasystole nachgeahmt werden.

### **2.5.2 Programmierte Einzelstimulation bei stimulierter Grundfrequenz zur Bestimmung der RRP AVN, FRP AVN und ERP AVN**

Dabei wird eine Vorhofstimulation mit konstanter Grundstimulation von ca. 15-20 Schlägen oberhalb der Spontanfrequenz durchgeführt. Nach 8 Stimuli erfolgt die Ankopplung des vorzeitigen Impulses. Die weitere Durchführung verläuft wie oben dargestellt. Dadurch können die Refraktärparameter des AV-Knotens unter Grundstimulation bestimmt werden. Diese Maßnahme wird empfohlen (Seipel, 1987), weil die Refraktärverhältnisse von der Periodendauer beeinflusst werden. Die Grundfrequenz ist individuell unterschiedlich und auch nicht immer konstant, insbesondere beim Hund auf Grund der physiologischen respiratorischen Arrhythmie.

Die Grundstimulation ist auch Voraussetzung, um Ergebnisse verschiedener Individuen vergleichen zu können. Sie ist auch von Bedeutung bei der Prüfung von Medikamenten, die u. U. die Spontanfrequenz verändern.

Bei Durchführung der vorzeitigen Einzelstimulation kann das sogenannte Lücken-(Gap-) Phänomen beobachtet werden. Ab einem bestimmten Grad der Vorzeitigkeit des Extrastimulus erfolgt nach einer vorübergehenden Blockierung der Erregungsleitung im distalen Abschnitt bei weiterer Verkürzung des Kopplungsintervalles wieder eine Überleitung der Erregung. In diesem Fall ist die effektive Refraktärperiode des distalen Abschnitts, also des His-Bündels, länger als die funktionelle Refraktärzeit des proximalen Bereichs, d. h. des AV-Knotens (Childers, 1977; Runge et al., 1977; Seipel, 1987).

Die relative und die funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens werden graphisch ermittelt, da sie aus der EKG-Aufzeichnung nicht direkt ablesbar sind.

In Abb. 7 (Seite 27) werden die H1-H2- bzw. V1-V2-Intervalle auf der Ordinate den abnehmenden Kopplungsintervallen (A1-A2) gegenübergestellt. Es erfolgt trotz Verkürzung des Kopplungsintervalles eine lineare Verkürzung der H1-H2 (V1-V2)-Intervalle, solange die Leitungszeit des AV-Knotens im Vergleich zur Grundfrequenz unverändert bleibt. Trifft der Extrastimulus den Beginn der RRP AVN, so erfolgt eine Verzögerung der Erregungsleitung (A2-H2). Diese zeigt sich in einem geringfügig verlängerten Intervall von H1-H2 bzw. V1-V2. Wie sich aus Abbildung 7 entnehmen läßt, besteht ab diesem Punkt keine Linearität mehr. Die funktionelle Refraktärperiode stellt den Tiefstpunkt der Kurve dar.

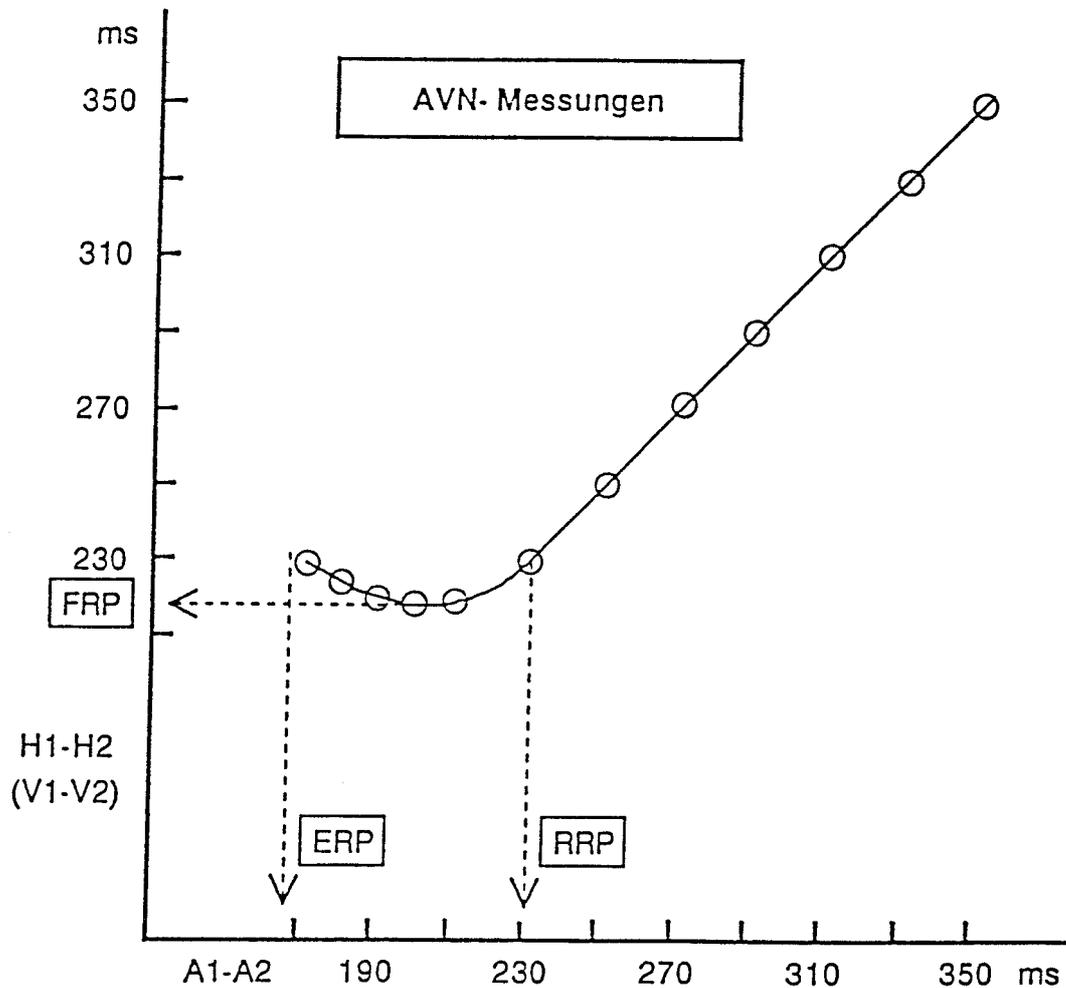


Abbildung 7:

Schematische Darstellung der AV-Überleitung unter programmierter vorzeitiger atrialer Stimulation

Bei sehr kurzem Kopplungsintervall ist die Leitungszeit im AV-Knoten so stark verlängert, daß die H1-H2-Intervalle wieder grösser werden. Bei weiterer Verkürzung des A1-A2-Intervalles erreicht man die effektive Refraktärperiode. Die H1-H2- und V1-V2-Intervalle verlaufen normalerweise übereinstimmend, da die Leitungsverzögerung im AV-Knoten und nicht im intakten His-Purkinje-System lokalisiert ist (Childers, 1977; Seipel, 1987; Wit et al., 1970). Abweichungen von diesem Kurvenverlauf treten z. B. bei Blockierung eines oder beider Tawara-Schenkel auf. In diesem Fall

liegt eine Verlängerung der intraventrikulären Leitung vor, so daß die V1-V2-Intervalle gegenüber den H1-H2-Intervallen länger werden und die Kurven nicht mehr übereinander liegen.

### **2.5.3 Starrfrequente Stimulation zur Bestimmung der SNRT bzw. CSNRT und der SACT (2. Methode)**

Die starrfrequente Vorhofstimulation erfolgt mit einer Dauer von mindestens 15 s und in mehreren Stufen oberhalb der spontanen Frequenz. Die passive Depolarisation des Sinusknotens führt zu einer vorübergehenden Automatieunterdrückung (overdrive suppression) auf Grund von lokaler Acetylcholin-Ausschüttung, Wechsel des Schrittmacherzentrums im Sinusknoten, intranodalem Block und Hyperpolarisation (Narula et al., 1972; Seipel, 1987). Atropin kann diesen Effekt verkürzen, aber nicht aufheben; dies beweist, daß neben der neurogenen Aktivierung mit den oben beschriebenen Effekten zusätzlich eine humorale Komponente vorliegt (Mandel et al., 1971; Narula, 1975; Narula et al., 1978). Die Existenz eines intranodalen Blocks wird von Narula et al. (1972) als unwahrscheinlich dargestellt.

Dieser Effekt der "overdrive suppression" kann klinisch zur Funktionsprüfung des Sinusknotens durch Bestimmung der SNRT und SACT (2. Methode) eingesetzt werden. Er ist von besonderer Bedeutung bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion (Hart, 1985; Narula, 1975; Narula et al., 1978; Seipel, 1987).

Eine Frequenzkorrektur der SNRT ist nötig, da diese von der spontanen Periodendauer abhängt (Seipel, 1987; Tonkin et al., 1980).

Die CSNRT des gesunden Herzens ist unabhängig von Dauer und Frequenz der Stimulation. Patienten mit einer Sinusbradykardie bzw. einem SSS (Sick Sinusnode Syndrome) stellen eine inhomogene Gruppe mit u. U. variabler Antwort auf eine atriale Stimulation dar. Sie weisen meistens eine Verlängerung der CSNRT und eine abnormale Antwort auf, die sich proportional zu Dauer und Frequenz der Stimulation verhält (Narula, 1975; Narula et al., 1978; Reiffel et al., 1982).

Alternativ zur Einzelstimulation (1. Methode) kann die sinuatriale Leitungszeit (SACT) auch mittels starrfrequenter Stimulation (2. Methode) aus der Differenz der poststimulatorischen Pause (S1-A1) und der prästimulatorischen spontanen Periodendauer (A1-A1) bestimmt werden. Es ergibt sich die gesamte sinuatriale Leitungszeit in beide Richtungen, so daß analog zur 1. Methode die gemessene Dauer durch 2 dividiert werden muß ( Narula et al., 1978; Seipel, 1987).

#### **2.5.4 Programmierte Stimulation zur Meßung der ERP V**

Die Spitze des rechten Ventrikels wird mit 15-20 Schlägen/min oberhalb der Spontanfrequenz stimuliert. Nach jeweils 8 Stimuli wird mit zunehmender Verkürzung des Kopplungsintervalles die ERP V bestimmt.

Übersicht über die gemessenen bzw. berechneten oder graphisch bestimmten Parameter:

##### **(1) die Intervalle:**

- P0-P1: Spontanfrequenz, gemessen zwischen zwei Vorhoferregungen
- A1-H1: Überleitungszeit des AV-Knotens bei Spontanaktivität
- H1-V1: Leitungszeit in den Tawara-Schenkeln bei Spontanfrequenz

##### **(2) SACT** (sinuatrial conduction time - sinuatriale Leitungszeit):

1. Methode: bei programmierter, angekoppelter Einzelstimulation
2. Methode: bei starrfrequenter Dauerstimulation

##### **(3) SNRT** (sinus node recovery time - Sinusknotenerholungszeit)

Die SNRT ist definiert als das Intervall zwischen der letzten stimulierten Vorhofaktion und der ersten vom Sinusknoten ausgehenden Vorhoferregung.

##### **(4) CSNRT** (corrected sinus node recovery time - korrigierte Sinusknotenerholungszeit)

Die CSNRT ergibt sich nach Frequenzkorrektur der SNRT, indem die Differenz aus der maximalen SNRT und der mittleren spontanen Periodendauer vor Beginn der Stimulation gebildet wird (Narula et al., 1972; Reindell und Roskamm, 1989; Seipel, 1987).

**(5) die Refraktärparameter des AV-Knotens** (s. Abb. 7, Seite 27):

- a) Die **relative Refraktärperiode** stellt das längste Intervall zwischen Grundrhythmus und angekoppeltem vorzeitigem Impuls (A1-A2) dar, bei dem die Leitungszeit des vorzeitigen Schlages in dem entsprechenden Kompartiment gerade noch meßbar gegenüber dem Grundrhythmus verlängert ist:

**RRP AVN sp:** relative Refraktärperiode des AV-Knotens bei Spontanfrequenz

**RRP AVN st:** relative Refraktärperiode des AV-Knotens bei stimulierter Grundfrequenz

- b) Die **funktionelle Refraktärperiode** ist das kürzeste erreichbare Intervall H1-H2 unabhängig von der Länge der A1-A2-Intervalle:

**FRP AVN sp:** funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens bei Spontanfrequenz

**FRP AVN st:** funktionelle Refraktärperiode des AV-Knotens bei stimulierter Grundfrequenz

- c) Die **effektive Refraktärperiode** ist definiert als das längste Intervall zweier Impulse (A1-A2), bei dem der zweite Impuls nicht mehr zu einer erkennbaren Erregung oder Überleitung führt:

**ERP AVN sp:** effektive Refraktärperiode des AV-Knotens bei Spontanfrequenz

**ERP AVN st:** effektive Refraktärperiode des AV-Knotens bei stimulierter Grundfrequenz

**(6) Refraktärparameter des Ventrikels:**

Die effektive Refraktärperiode des Ventrikels ist definiert als das längste Intervall zwischen letztem Impuls der Grundstimulation und gekoppeltem Extrastimulus, bei welchem dem vorzeitigen Impuls keine Ventrikeldepolarisation folgt (Seipel, 1987):

**ERP V:** effektive Refraktärperiode des Ventrikels bei stimulierter Grundfrequenz

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Versuchstiere**

Das Untersuchungskollektiv<sup>6</sup> setzte sich aus 6 Beagle-Hunden zusammen, die aus einer Versuchstierzucht<sup>7</sup> stammten. Es handelte sich um drei weibliche und drei männliche Hunde mit einem Gewicht zwischen 16 und 22 kg. Diese Tiere wurden gemeinsam in Hundestallungen gehalten, deren Boxen eine Grundfläche von ca. 10 qm mit Zugang zu einem überdachten Auslauf von ca. 18 qm hatten. Die Fütterung erfolgte täglich mit pelletiertem Trockenfutter<sup>8</sup>; Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Die Tiere wurden einer klinischen Allgemeinuntersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Herz-Kreislaufzustands unterzogen. Sie befanden sich in klinisch gesunder Verfassung.

Bei dieser Versuchsanordnung wurde auf das klassische Versuchstier, den Beagle, zurückgegriffen. Da diese Tiere reinrassig waren, aus derselben Zucht stammten und unter gleichen Bedingungen aufgezogen und gehalten wurden, wird das Untersuchungskollektiv als homogen betrachtet. Rassespezifische Unterschiede bezüglich der gemessenen kardialen Parameter sind nicht völlig auszuschließen, aber in dieser Studie nicht nachweisbar.

### **3.2 Versuchsaufbau und Meßgeräte**

Zur sicheren und leichteren Auswertung der Erregung in den einzelnen Abschnitten der Reizleitung wurden 4 Ableitungen simultan registriert:

1. peripheres EKG
2. oberer rechter Vorhof
3. His-Bündel
4. rechter Ventrikel

---

6 Die Versuche wurden unter der Registrier-Nummer: AZ-26.203.2BN9,4/87 von der Bezirksregierung Köln genehmigt.

7 Hoechst AG, Frankfurt/M.

8 Alleinfutter für Hunde: Mischfutter, Futtermittelwerk, Robert-Koch-OHG, Hamm.

Voraussetzung dieser invasiven elektrophysiologischen Untersuchung ist eine Positionskontrolle der Elektrodenkatheter mit einem Röntgengerät<sup>9</sup> sowie eine Kontrolle der jeweiligen Ableitung auf einem Oszillograph<sup>10</sup> (Seipel, 1987). Die Registrierung erfolgte mit einem Mehrkanalschreiber<sup>11</sup> zur simultanen Aufzeichnung der einzelnen Ableitungen. Die Stimulation wurde mit einem programmierbaren Stimulator<sup>12</sup> mit Spannungen bei jeweils doppeltem Reizschwellenwert durchgeführt (Impuls: Rechteck, 1 mV Dauer).

Das periphere EKG wurde mit subcutan angelegten Einstichelektroden in der Standardableitung II nach Einthoven aufgezeichnet. Die intrakardialen Ableitungs- und Stimulationskatheter wurden wie folgt plaziert:

- 1) Ein 2-poliger Stimulationskatheter<sup>13</sup> wurde über eine Vena femoralis im rechten Vorhof plaziert. Die Stimulation erfolgte mit der Spitzenelektrode als Kathode.
- 2) Ein 2-poliger Herzkatheter<sup>14</sup> zur Ableitung des hohen rechten Vorhofs (HRA) wurde über die Vena jugularis dexter in das rechte Herzohr eingeführt.
- 3) Das His-Bündel-EKG (HBE) wurde über einen bipolaren Katheter<sup>15</sup> abgeleitet, der über die linksseitige Arteria carotis communis eingeführt und auf Höhe der Aortenwurzel in der Cuspis septalis der Valvula aortae plaziert wurde.
- 4) Ein 4-poliger Herzkatheter<sup>16</sup> sowohl zur Ableitung der Erregung des rechten Ventrikels als auch zu Stimulationszwecken erreichte über die Vena jugularis sinister die rechte Ventrikelspitze. Die spitzenfernen Elektroden dienten der Ableitung und die spitzennahen Elektroden der Stimulation (Seipel, 1987).

---

9 BV 21-0, Philips Eindhoven.

10 5103N-Monitor mit Digitaleinschub 5D10 Waveform Digitizer Tektronix, Beaverton Oregon.

11 Vier-Kanal-Schreiber, Typ US 266 Uniskript, Universalverstärker UVV1; Vorverstärker für HRA, HBE und Ventrikelleitung UME 47; Filter: Low 50 Hz, High 150 Hz; Schwarzer Picker Internat., München, Vorverstärker für peripheres EKG (Abl. II): Sirecust 300, Siemens AG, Erlangen.

12 Biotronik USM 30, Biomedix GmbH u. Co, Lörrach.

13 Bi-Pacing-Cath., grün; Vygon Medizinische Chirurgische Werke, Aachen.

14 S. Fußnote 12.

15 Goetz-Schrittmacherkatheter, Nr. 5652-S(6F), USCI Internat. Inc., Billerica. Mass.

16 Diagnostik-Quatro-Elektrode, Pt; Vygon Medizinische Chirurgische Werke, Aachen.

In Abbildung 8 sind die Positionen der einzelnen Katheter im Herzen graphisch dargestellt.

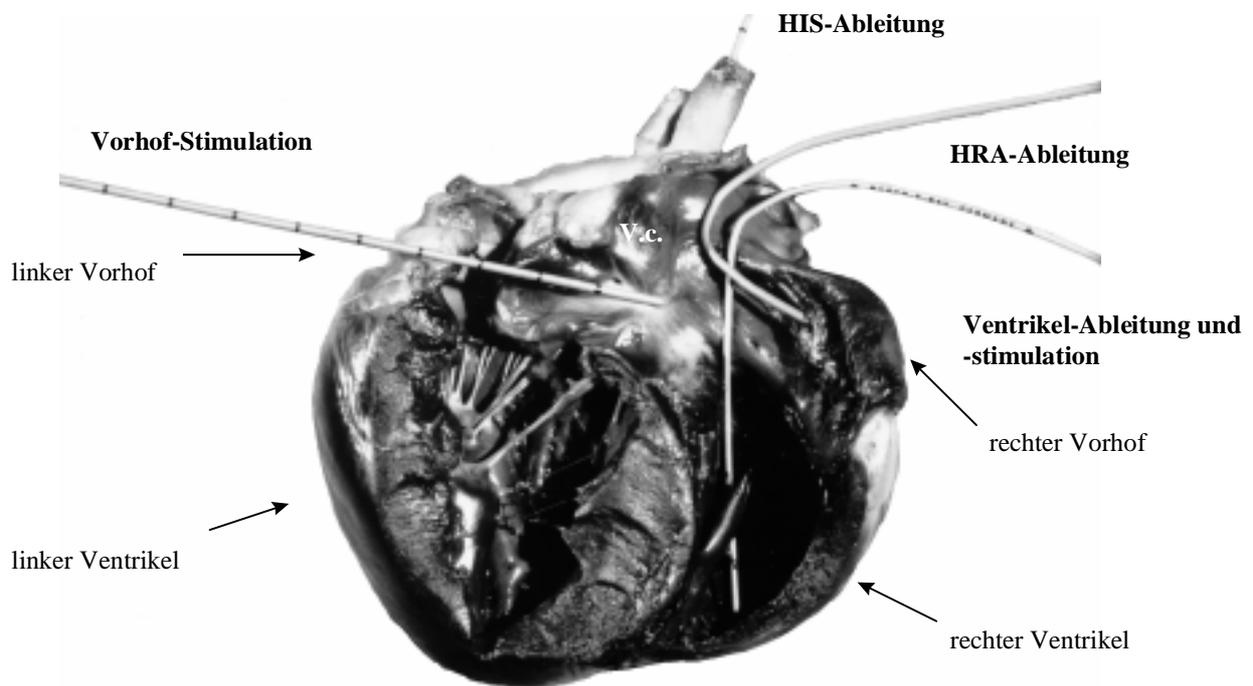


Abb. 8:  
Hundeherz im Sagittalschnitt mit Position der einzelnen Herzkatheter; V.c. = Vena cava

### 3.3 Versuchsablauf und untersuchte Parameter

Mit Ausnahme des ersten Versuchs erfolgte die Prämedikation intramuskulär mit Propionylpromazin<sup>17</sup> in einer Dosierung von 0,5 mg/kg. Ein Wirkungseintritt war nach ca. 15 min an der Senkung der oberen Augenlider, Vorfall der Nickhaut sowie völliger Entspannung der Tiere zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt konnte ein intravenöser Zugang mit einer Verweilkanüle<sup>18</sup> in die Vena cephalica antebrachii oder Vena saphena zur intravenösen Injektion von Levomethadon<sup>19</sup> gelegt und das Stadium der Neuroleptanalgesie erreicht werden. Die Dosierung von Levomethadon entsprach den Herstellerangaben mit 0,2 ml/kg (0,5 mg Substanz/kg).

Unter der Wirkung von Levomethadon konnte trotz Tendenz zur Katalepsie eine endotracheale Intubation ohne Verwendung spezieller Muskelrelaxantien erfolgen. Auf eine künstliche Beatmung mittels eines Respirators konnte verzichtet werden, da eine regelmäßige tiefe Spontanatmung ohne Anzeichen einer Hypoxie oder Cyanose (Bauer, 1976) festzustellen war. Die Narkosedauer betrug 1,36-3,12 Stunden. Nach Bedarf erfolgte eine Nachdosierung mit Levomethadon. Die benötigte Menge betrug durchschnittlich 0,41 mg/kg/h (0,28-0,51 mg/kg/h), mit im Mittel 0,17 ml/kg/h. Nur im ersten Versuch wurden alle Substanzen als Mischinjektion mit den o. g. Dosierungen intravenös appliziert. Es ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Ergebnissen der folgenden Versuche, in denen zu Beginn des Versuchs Propionylpromazin intramuskulär appliziert und nur Levomethadon intravenös zur NLA verwendet wurde.

Peripheres EKG, HRA, HBE und die Erregung des Ventrikels wurden simultan bei 100 mm/s Papiervorschub registriert. Die Messungen wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- 1) Aufzeichnung der spontanen Herzaktion und Messung der Strecken P0-P1, A1-H1, H1-V1.

Das PA-Intervall wurde hier wegen seiner Kürze beim Hund und der damit verbundenen Ungenauigkeit der Ablesung nicht gemessen.

- 2) Durchführung der programmierten, vorzeitigen und atrialen Einzelstimulation bei Spontanaktivität, zur Bestimmung der Refraktärparameter des AV-Knotens (RRP AVN sp, FRP AVN sp sowie ERP AVN sp) und der SACT (1. Methode).

---

<sup>17</sup> S. Fußnote 1.

<sup>18</sup> Braüntüle G18, Braun Melsungen, Melsungen.

Nach mindestens jedem 8. normalen Sinusschlag wurde ein vorzeitiger Impuls auf den Vorhof gegeben. Es wurde z. B. mit einem Intervall von 350 ms nach der 8. normalen Erregung begonnen. Dieses wurde in Schritten um 20 ms und im unteren Kurvenbereich, zur genaueren Darstellung der RRP und FRP, um jeweils 5 ms bis zum Erreichen der effektiven Refraktärzeit verkürzt.

3) Durchführung der programmierten, vorzeitigen Einzelstimulation im rechten Vorhof bei stimulierter Grundfrequenz (jeweils 8 Stimuli) mit 15-20 Schlägen/min oberhalb der Spontanaktivität zur Bestimmung von RRP AVN st, FRP AVN st und ERP AVN st.

Die Kopplungsintervalle wurden wie unter 2) beschrieben gesetzt.

4) Messung der CSNRT und SACT (2. Methode) bei starrfrequenter Stimulation mit einer Dauer von jeweils 15 s (+20, +40, +60 und +80 Schläge/min oberhalb der spontanen Frequenz).

5) Bestimmung der effektiven Refraktärperiode des Ventrikels mittels programmierter Stimulation der rechten Ventrikelspitze bei stimulierter Grundfrequenz (jeweils 8 Stimuli) mit ca. 15-20 Schlägen/min oberhalb der Spontanfrequenz (Seipel, 1987).

In dieser Arbeit finden zwei Methoden zur Erfassung der SACT ihre Anwendung, wobei die SACT der 1. Methode, entwickelt von Strauss und Mitarbeitern (Strauß et al., 1973), mit Hilfe der programmierten Einzelstimulation und die SACT der 2. Methode bei starrfrequenter Dauerstimulation errechnet wird (Heinecker, 1986; Narula et al., 1978; Seipel, 1987).

### 3.4 Statistische Auswertungsmethoden

Die Berechnungen, einschließlich einem Vergleich zwischen den Ergebnissen dieser Studie und den Ergebnissen anderer Untersuchungen an wachen Tieren, wurden auf einem PC<sup>20</sup> mit entsprechender Software<sup>21</sup> durchgeführt. Daneben erfolgte sowohl eine Prüfung auf Vorliegen einer Normalverteilung (Test nach DAVID, PEARSON und STEPHENS) und die Gleichheit der Varianzen (F-Tests). Da die Ergebnisse durchweg normalverteilt waren, erfolgte die Auswertung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben, bei Bedarf mit dem t-Test für ungleiche Varianzen (Bühning und Trenkler, 1978; Lahn und Wegmann, 1985).

---

20 Macintosh Plus, Apple Computer Inc., Cupertino, Cal.

21 Statview 512+, Brain Power Inc., Calabasas, Cal..

## 4 Ergebnisse

Vorraussetzung für die Messung der Parameter waren repräsentative Ergebnisse für die Intervalle P0-P1, A1-H1 und H1-V1. Hierzu wurden pro Versuch jeweils drei aufeinander folgende spontane Herzaktionen gemessen. Aus diesen wurde jeweils der Mittelwert gebildet. Daraus wiederum wurde der Mittelwert für das gesamte Kollektiv für P0-P1 mit 534 ms, für A1-H1 mit 82,5 ms und für H1-V1 mit 26,3 ms ermittelt. Die SACT ergab nach der 1. Methode 50,3 ms und nach der 2. Methode 45,8 ms mit einer geringen Standardabweichung. Die CSNRT lag bei 159 ms. Die Refraktärparameter des AV-Knotens bei Spontanrhythmus ergaben bei der RRP 196 ms, bei der FRP 213 ms und bei der ERP 158 ms. Im vierten Versuch mußte wegen technischer Schwierigkeiten auf die Messung der Refraktärperiode des AV-Knotens bei spontaner Herzaktion verzichtet werden. Die stimulierten Werte waren mit Ausnahme der RRP AVN, die bei 203 ms lag, verkürzt. Sie ergaben für die FRP AVN unter Stimulation 198 ms und für die ERP AVN 145 ms. Die Standardabweichung dieser Messungen lag zwischen 16,7 und 23,4 ms. Die ERP des Ventrikels lag bei einem Mittelwert von 143 ms. Die o. g. Meßergebnisse sind in Tabelle 1 (s. Seite 38) mit Anzahl der Versuche, Einzelwerten der Parameter in jedem Versuch, arithmetischem Mittel, Standardabweichung und Standardfehler wiedergegeben.

| Pl         | PL1              | PL2  | PL3  | PL4  | PL5  | PL6  | $\bar{x}$ | $\pm s$ | $\pm s_{\bar{x}}$ | Vc   |
|------------|------------------|------|------|------|------|------|-----------|---------|-------------------|------|
| P0-P1      | 803              | 510  | 406  | 573  | 600  | 313  | 534       | 167     | 69,3              | 31,8 |
| A1-H1      | 82,0             | 93,0 | 75,0 | 77,0 | 93,0 | 75,0 | 82,5      | 8,5     | 3,5               | 10,3 |
| H1-V1      | 23,0             | 27,0 | 25,0 | 27,0 | 30,0 | 25,0 | 26,2      | 2,4     | 1,0               | 9,2  |
| SACT 1.M   | 80,3             | 54,3 | 46,0 | 63,5 | 16,5 | 41,2 | 50,3      | 21,6    | 8,8               | 42,9 |
| SACT 2.M   | 45,0             | 45,0 | 52,5 | 35,0 | 55,0 | 42,5 | 45,8      | 7,5     | 2,9               | 15,7 |
| CSNRT      | 100              | 340  | 70   | 220  | 125  | 100  | 159       | 102,5   | 41,8              | 64,4 |
| RRP AVN sp | 190              | 210  | 190  | -    | 220  | 170  | 196       | 19,5    | 8,7               | 9,9  |
| RRP AVN st | 190              | 230  | 200  | 230  | 200  | 170  | 203       | 23,4    | 9,5               | 11,5 |
| FRP AVN sp | 215              | 240  | 190  | 230  | 210  | 190  | 213       | 20,4    | 8,3               | 9,6  |
| FRP AVN st | 180              | 230  | 180  | 215  | 200  | 185  | 198       | 20,7    | 8,4               | 10,4 |
| ERP AVN sp | 150              | 165  | 145  | 175  | 175  | 135  | 158       | 16,7    | 6,8               | 10,6 |
| ERP AVN st | 125              | 145  | 140  | 190  | 140  | 130  | 145       | 23,2    | 9,5               | 16,0 |
| ERP V      | 135              | 165  | 140  | 150  | 130  | 140  | 143       | 12,5    | 5,1               | 8,7  |
|            | Alle Werte in ms |      |      |      |      |      |           |         |                   |      |

Tabelle 1:

Messergebnisse unter Propionylpromazin/Levomethadon-NLA (PL) mit Mittelwert ( $\bar{x}$ ), Standardabweichung ( $\pm s$ ) und Standardfehler ( $\pm s_{\bar{x}}$ )

Die Messung der SNRT zeigt eine maximale Erholungszeit mit im Mittel 528 ms in der 2. Frequenzstufe, d. h. bei 40 Schlägen/min oberhalb der Spontanfrequenz ohne Signifikanz gegenüber den anderen Frequenzstufen. Tabelle 2 zeigt diese Ergebnisse der SNRT-Messungen bei starrfrequenter Stimulation mit stufenweiser Steigerung der Erregungsfrequenz oberhalb der spontanen Frequenz incl. Mittelwert, Standardabweichung und -fehler. Die zugehörige graphische Darstellung ist in Abb. 8 (Seite 40) wiedergegeben.

| <b>PL</b>         | <b>SNRT+20<br/>ms</b> | <b>SNRT+40<br/>ms</b> | <b>SNRT+60<br/>ms</b> | <b>SNRT+80<br/>ms</b> |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>PL1</b>        | 400                   | 410                   | 405                   | 400                   |
| <b>PL2</b>        | 560                   | 820                   | 720                   | 530                   |
| <b>PL3</b>        | 430                   | 430                   | 420                   | 405                   |
| <b>PL4</b>        | 480                   | 565                   | 510                   | 670                   |
| <b>PL5</b>        | 505                   | 520                   | 470                   | 455                   |
| <b>PL6</b>        | 415                   | 420                   | 430                   | 430                   |
| $\bar{x}$         | 465                   | 528                   | 493                   | 482                   |
| $\pm S$           | 61,3                  | 156,1                 | 117,8                 | 103,7                 |
| $\pm S_{\bar{x}}$ | 25,0                  | 63,7                  | 48,1                  | 42,3                  |

Tabelle 2:

Messung der SNRT unter starrfrequenter Stimulation in 4 Frequenzstufen bei 20, 40, 60 und 80 Schlägen/min oberhalb der spontanen Grundfrequenz

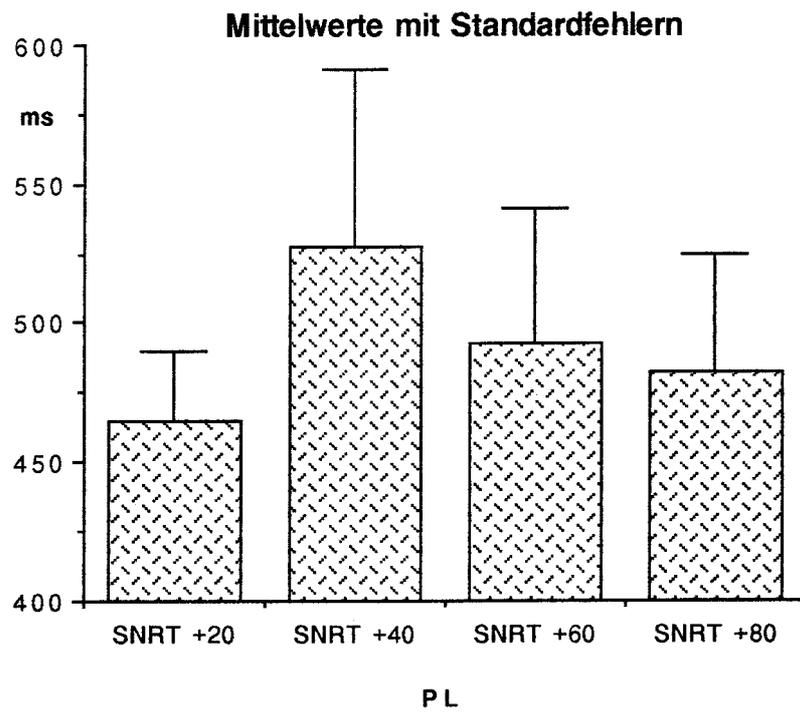


Abbildung 8:

Graphische Darstellung der SNRT-Messungen in vier verschiedenen Stufen (vgl. Tabelle 2, Seite 39)

## **5 Diskussion**

### **5.1 Anmerkung zur Methodik**

Das untersuchte Kollektiv war mit einer Zahl von 6 Versuchstieren relativ klein. Hierbei handelt es sich um die kleinste Kollektivgröße, mit der noch statistisch relevante und vertretbare Ergebnisse ermittelt werden können. Es mußte unter ethischen Gesichtspunkten bedacht werden, daß als Versuchstiere höher stehende Säugetiere verwendet wurden. Dies setzte im Vorfeld eine kritische Auseinandersetzung bezüglich Versuchsvorhaben und -methodik für maximalen Nutzen bei minimalem Einsatz an Versuchstieren voraus. Hinzu kommt, daß Voraussetzung für Tierversuche eine Genehmigung durch die Bezirksregierung ist. Eine solche Genehmigung wird grundsätzlich mit der Auflage versehen, das zu untersuchende Tierkollektiv so klein wie wissenschaftlich vertretbar zu halten.

Die alternative Verwendung eines isolierten, denervierten Herzens wäre nicht sinnvoll gewesen, da auf diesem Wege eine mögliche medikamentelle Beeinflussung des vegetativen Nervensystems und somit indirekt des Herzens nicht nachweisbar ist.

Die in der vorliegenden Untersuchung verwandte Methode zur Bestimmung verschiedener Parameter des Herzens ist standardisiert, reproduzierbar und ermöglicht einen interindividuellen Vergleich der Ergebnisse sowie eine Diagnose von pathologischen Veränderungen am Herzen. Bei der Auswertung der Meßergebnisse gilt es aber zu berücksichtigen, daß bei der Stimulations-technik kein Einfluß des vegetativen Nervensystems besteht, so daß die Antwort des Herzens nicht in allen Bereichen der physiologischen Reaktion entspricht.

Mit dieser Versuchsanordnung konnten und sollten keine Dosis-Wirkungsbeziehungen ermittelt werden, da zu diesem Zweck weit umfangreichere Versuchszahlen erforderlich gewesen wären. Zum besseren Verständnis sei kurz darauf hingewiesen, daß insbesondere in der englischsprachigen Literatur keine klare Differenzierung zwischen den Begriffen Narkose, NLA und Anästhesie besteht und diese häufig synonym verwendet werden. Die in dieser Studie vorgestellte Kombination fällt unter die klassische Definition der NLA, Kombination aus Neurolepsie und Analgesie (Büch und Büch, 1992).

## 5.2 Interpretation der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde zur Beantwortung der Fragestellung untersucht, ob und ggf. in welchem Ausmaß die NLA Propionylpromazin/Levomethadon Einfluß auf Erregungsbildung, -leitung und Refraktärparameter des Herzens hat. Dazu sind die in der Literatur genannten Meßwerte und darüber hinaus die SACT, die SNRT und die Refraktärparameter des AV-Knotens gemessen worden. Die in der Literatur angegebenen Werte wurden im Rahmen von Langzeitstudien an wachen Hunden gewonnen. Sie umfassen Herzfrequenz, Überleitungs- und Tawara-Schenkel-Laufzeit, korrigierte Sinusknotenerholungszeit, die Refraktärparameter des AV-Knotens unter Stimulation und die ERP des Ventrikels.

Zur Bewertung der erhaltenen Ergebnisse ist ein Vergleich mit physiologischen Normwerten angebracht. Als Grundlage der Auswertung standen allerdings nicht alle in dieser Studie gemessenen Parameter als physiologische Werte an wachen unbeeinflussten Hunden zur Verfügung. Die Interpretation der Ergebnisse, denen keine direkten Vergleichswerte gegenüberstanden, fand folglich - sofern möglich und wissenschaftlich vertretbar - Anlehnung an Ergebnisse der gemessenen Parameter.

Zu diesem Zweck wurden die Mittelwerte der in der Literatur (Akhtar et al., 1975; Schwartz et al., 1985; Schwartz et al., 1988; Traunecker, 1988) auffindbaren Parameter und die Mittelwerte der Meßergebnisse dieser Versuchsreihe zur Prüfung signifikanter Unterschiede mit dem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen (s. Tabelle 3, Seite 44).

Hierbei wurde davon ausgegangen, daß es sich bei den Angaben der Literatur um Kollektive mit Normalverteilung handelt. Lediglich die Angaben von Atlee et. al. (Atlee et al., 1984) konnten auf Normalverteilung kontrolliert werden, da diese Einzelwerte angeben. In der Literatur wurden die physiologischen Werte z. T. nach chronischer Implantation von Meßelektroden im Herz ermittelt. Zwischen den Ergebnissen über chronisch implantierte Elektroden oder Herzkatheter bestehen keine Differenzen, so daß ein Vergleich mit den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen zulässig ist (Atlee et al., 1984; Schwartz et al., 1985; Schwartz et al., 1988; Traunecker, 1988).

In einer Gegenüberstellung der Meßwerte aus der Literatur mit den eigenen Ergebnissen ist weder im PO-P1-, noch im A1-H1-Intervall eine signifikante Differenz festzustellen. Das H1-V1-Intervall zeigt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,0613$  (s. Tabelle 3, Seite 44) eine Tendenz zur Verkürzung um durchschnittlich 4 ms. Diese ist gegenüber den Ergebnissen anderer Autoren nicht

so deutlich. Die Bedeutung der Verkürzungstendenz kann jedoch als gering eingestuft werden, da in der gesamten Versuchsreihe keine daraus resultierenden Folgen, wie z. B. eine ektope Erregungsbildung, nachweisbar waren.

Bei den SACT-Bestimmungen lagen die nach zwei Methoden berechneten Mittelwerte sehr nahe beisammen. Die Berechnung der SACT beruht auf der Annahme, daß antegrade und retrograde Erregungsleitung identisch sind (Heinecker, 1986; Runge et al., 1977; Seipel, 1987).

Dieser Annahme widersprechen allerdings andere Autoren. Sie gehen davon aus, daß bei Spontanrhythmus im Vorhof die retrograde Leitungszeit kürzer als die antegrade Leitungszeit ist. Je vorzeitiger ein Impuls gesetzt werde, um so mehr verlängere sich die retrograde Leitungszeit. Diese zeige sich folglich frequenzabhängig (Akhtar et al., 1975; Steinbeck et al., 1980).

Ob unter dem Einfluß von Propionylpromazin/Levomethadon Änderungen der SACT auftreten, konnte wegen des Fehlens von Vergleichswerten an wachen Hunden nicht festgestellt werden. Die nur knapp verfehlte Signifikanz der CSNRT gegenüber der CSNRT wacher Hunde spricht für einen Einfluß dieser NLA auf den Sinusknoten. Allerdings kann die beobachtete Verkürzung der CSNRT auch allein durch die Berechnungsmethode bedingt sein, da die Herzfrequenz gegenüber wachen Hunden etwas verlangsamt war; somit würde es sich um einen methodischen Artefakt handeln.

In den Refraktärparametern des AV-Knotens zeigten sich in dieser Versuchsreihe zwischen den Mittelwerten mit und ohne Grundstimulation keine auffälligen Unterschiede.

Signifikante Verkürzungen von RRP AVN st, FRP AVN st, ERP AVN st und eine Tendenz zur Verlängerung von ERP V unter Propionylpromazin/ Levomethadon beinhalten die Möglichkeit eines erleichterten Reentry in den AV-Knoten bei Auftreten von Vorhofextrasystolen in der vulnerablen Periode (Kraupp et al., 1992; Antoni, 1990) und sind daher nicht bedeutungslos. In dieser Studie sind solche pathologischen Funktionszustände jedoch nicht aufgetreten.

Die Ergebnisse aus Versuchen der in dieser Arbeit berücksichtigten Autoren mit wachen Hunden sowie die Irrtumswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen unter Propionylpromazin/ Levomethadon sind aus Tabelle 3 (Seite 44) zu entnehmen.

|            | <b>n</b> | $\bar{x}$        | $\pm S$ | $\pm s_{\bar{x}}$ | <b>Literatur</b>      | <b>p</b> |
|------------|----------|------------------|---------|-------------------|-----------------------|----------|
| P0-P1      | 13       | 478              | 89,1    | 24,7              | Atlee et al., 1984    | 0,3490   |
|            | 8        | 536              | 101,0   | 35,7              | Schwartz et al., 1985 | 0,9805   |
| A1-H1      | 13       | 81,7             | 10,2    | 2,8               | Atlee et al., 1984    | 1,0000   |
|            | 8        | 89,0             | 18,0    | 6,4               | Schwartz et al., 1985 | 0,4321   |
| H1-V1      | 8        | 30,0             | 5,0     | 1,8               | Schwartz et al., 1985 | 0,1107   |
|            | 13       | 30,2             | 4,6     | 1,3               | Atlee et al., 1984    | 0,0613   |
| CSNRT      | 8        | 225              | 162,0   | 57,3              | Schwartz et al., 1985 | 0,4019   |
|            | 14       | 324              | 195,0   | 52,0              | Schwartz et al., 1988 | 0,0685   |
| RRP AVN st | 8        | 325              | 59,0    | 20,9              | Schwartz et al., 1988 | 0,0005   |
| FRP AVN st | 8        | 221              | 32,0    | 11,3              | Schwartz et al., 1985 | 0,1574   |
|            | 9        | 249              | 63,0    | 21,0              | Walker et al., 1989   | 0,0491   |
|            | 6        | 259              | 52,0    | 21,2              | Schwartz et al., 1988 | 0,0241   |
| ERP AVN st | 8        | 178              | 59,0    | 20,9              | Schwartz et al., 1985 | 0,2224   |
|            | 10       | 198              | 51,0    | 16,1              | Schwartz et al., 1988 | 0,0323   |
|            | 3        | 287              | 113,0   | 65,2              | Walker et al., 1989   | 0,1641   |
| ERP V      | 9        | 130              | 12,0    | 4,0               | Pinto et al., 1989    | 0,0586   |
|            | 8        | 132              | 13,0    | 4,6               | Schwartz et al., 1985 | 0,1271   |
|            | 11       | 139              | 11,0    | 3,3               | Schwartz et al., 1989 | 0,4701   |
|            | 14       | 146              | 1,9     | 0,5               | Vincent et al., 1993  | 0,6259   |
|            |          | Alle Werte in ms |         |                   |                       |          |

Tabelle 3:

Meßergebnisse aus Versuchen an wachen Hunden verschiedener Autoren sowie

Irrtumswahrscheinlichkeit (p) der Differenzen gegenüber der vorliegenden Versuchsreihe

### 5.3 Schlußfolgerung

Ziel der Studie war die Feststellung, ob und ggf. in welchem Ausmaß die NLA mittels Propionylpromazin/Levomethadon Einfluß auf kardiale Parameter nimmt. Im Rahmen dieser Studie konnten keine wesentlichen Wirkungen auf die untersuchten kardialen Parameter bezüglich Erregungsbildung, -leitung und Refraktärparameter nachgewiesen werden. Dies ermöglicht ein breites Anwendungsspektrum im experimentellen Bereich und ist von großer Bedeutung bei der Prüfung von Pharmaka, z. B. zur Untersuchung kardialer Nebenwirkungen oder dem Wirkungsspektrum herzwirksamer Präparate.

Gegenüber den Werten an wachen Hunden sind die Refraktärparameter des AV-Knotens unter Stimulation verkürzt und die des Ventrikels verlängert. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit eines erleichterten Reentry beim Auftreten von Extrasystolen.

Die NLA mittels Propionylpromazin/Levomethadon kommt seit über 30 Jahren zum Einsatz in der veterinärmedizinischen Praxis. Die durchgeführte Studie bestätigt zunächst diese Praxis. Demnach wäre als Ergebnis festzuhalten, daß nach wie vor, auch bei Patienten mit leichteren Störungen der Herzfunktion, die Möglichkeit besteht den Einsatz von Propionylpromazin/Levomethadon unter Berücksichtigung der Stoffwechsellage (Schmidt-Oechtering, 1987) und des Operationsvorhabens in Betracht zu ziehen.

Dieses Ergebnis muß jedoch in Anbetracht der Entwicklungen der letzten 30 Jahre in der Pharmazie hinterfragt werden. Es erscheint daher angebracht, die jahrelang bewährte Anwendung der Kombination Propionylpromazin/Levomethadon, anderen neueren Kombinationen im Rahmen einer vergleichenden Studie gegenüberzustellen. Die in einer solchen Studie zu gewinnenden Erkenntnisse wären dann dazu geeignet, den aktuellen Stellenwert der NLA mittels Propionylpromazin/Levomethadon zu bestimmen, was abschließend nur im Vergleich zu neueren Kombinationen möglich ist.

## **6 Zusammenfassung**

In der vorliegenden Studie wurde an 6 klinisch gesunden Hunden Reizbildung, -leitung und Refraktärparameter des Herzens mit Hilfe des His-Bündel-EKGs zur Prüfung kardialer Wirkungen der Kombination Propionylpromazin-Levomethadon untersucht.

Alle gemessenen Refraktärparameter des AV-Knotens unter Grundstimulation zeigen eine signifikante Verkürzung im Vergleich zu den Referenzwerten aus der Literatur bei wachen Hunden (Atlee et al., 1984; Pinto et al., 1989; Schwartz et al., 1985 ; Schwartz et al., 1988; Walker et al., 1989). Darüberhinaus besteht eine Tendenz zur Verlängerung der ERP V und zur Verkürzung des H1-V1-Intervalls unter Propionylpromazin-Levomethadon-Neuroleptanalgesie.

Alle anderen gemessenen Parameter zeigen keine signifikante Abweichungen. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß der Einsatz von Propionylpromazin/Levomethadon ist auch bei Patienten mit leichteren Störungen der Herzfunktion unter Berücksichtigung der Stoffwechsellage (Schmidt-Oechtering, 1987) und des Operationsvorhabens möglich ist.

## Summary

The influence of propionylpromazin-levomethadone-neuroleptanalgesia on excitatory formation, atrial conduction and refractory parameters of the heart

In the present study, six clinically healthy dogs were examined, as to formation and conduction of stimulus, and refractory parameters of the heart, to test - with the help of His-bundles-electrography - cardiac effects of the combination propionylpromazin-levomethadone. All refractory parameters of the AV-node were measured under basic stimulation. They show a significant shortening compared to reference datas in literature with awake dogs (Atlee et al., 1984; Pinto, et al., 1989; Schwartz et al., 1985; Schwartz et al., 1988; Walker et al., 1989). In addition, there is a tendency to an extension of ERP V, and a shortening of the H1-V1-interval under propionylpromazin-levomethadone-neuroleptanalgesia. Other parameters are not significantly different. As a conclusion we show that the combination propionylpromazin/levomethadone can also be used in patients with low-grade cardiopathy if attention is paid to the metabolic situation and to the operation method.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Ackerknecht, E.**  
Das Herz  
In: Ellenberger-Baum: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, 18. Auflage; Springer, Berlin 1943
2. **Akhtar, M., A.N. Damato, W.P. Batsford, J.N. Ruskin, J.B. Ogunkelo**  
A Comparative Analysis of Antegrade and Retrograde Conduction Patterns in Man  
Circulation, 52, 766-779 (1975)
3. **Antoni, H.**  
Funktion des Herzens  
In: Schmidt, R. F., G. Thews: Physiologie des Menschen, 24. Auflage; Springer, Berlin, 1990
4. **Atlee, J.L., A.M. Dayer, J.C. Houge**  
Chronic Recording from the His bundle of the Awake Dog  
Basic Res. Cardiol. 79: 627-638 (1984)
5. **Bad Nauheimer Fortbildungs-Lehrgänge Band 39**  
Die gestörte Reizbildung und Erregungsleitung im Herzen  
Dr. Dietrich Steinkopf, Darmstadt, 1976
6. **Bauer, H., G. Schmidt, F. Holle**  
Kombinationsnarkose mit Propionylpromazin (Combelen<sup>®</sup>) und Methadon (Polamivet<sup>®</sup>)  
Z. Gastroenterol. 2: 277-279 (1976)

- 7. Berge, E., M. Müller**  
Narkose mit Polamidon bei Hunden  
Tierärztl. Umsch. 4: 372-377 (1949)
- 8. Booth N. H.**  
Neuroleptanalgesics, Narcotic Analgesics and Analgesic Antagonists  
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6<sup>th</sup> ed.; Iowa State University  
Press/Ames 1988
- 9. Booth N. H.**  
Psychotropic Agents  
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6<sup>th</sup> ed.; Iowa State University  
Press/Ames 1988
- 10. Büch, H.P. und U. Büch**  
Injektionsnarkotika  
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummler, K. Starke: Allgemeine und Spezielle  
Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage; BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-  
Leipzig-Wien-Zürich 1992
- 11. Bühning, H. und G. Trenkler**  
Nichtparametrische statistische Methoden  
Walter DeGruyter 1978
- 12. Chan, G.L.C.; G.R. Matzke**  
Effects of Renal Insufficiency on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of  
Opioid Analgetics  
Drug Intellig. Clin. Pharm. 21: 773-783 (1987)

- 13. Childers, R.**  
The AV-Node: Normal and Abnormal Physiology  
Cardiovasc. Dis. 19: 361-382 (1977)
- 14. Concilus, R., D.D. Denson, D.D. Knarr, G. Warden, Raj P. Prithvi**  
Continous Intravenous Infusion of Methadone for Control of Burn Pain  
J. Burn Care Rehabil. 10: 406-409 (1989)
- 15. Coper, H.**  
Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen  
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummeler, K. Starke: Allgemeine und Spezielle  
Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage; BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-  
Leipzig-Wien-Zürich 1992
- 16. DeGeest, H., M.D.; M.N. Levy, M.D.; H. Zieske and R.I. Lipman, B.S.**  
Depression of Ventricular Contractility by Stimulation of the Vagus Nerves  
Circ. Res., 17: 222-235 (1965)
- 17. DeGeest, H., M.N. Levy and H. Zieske**  
Carotid Chemoreceptor Stimulation and Ventricular performance  
Am. J. Physiol. 209: 564-570 (1965)
- 18. Degett, W.M., G.C. Nagent, P.W. Carr, P.C. Powers and Y. Harata**  
Influence of Vagal Stimulation on Ventricular Contractility, O<sub>2</sub> Consumption and  
Coronary Flow  
Am. J. Physiol. 212: 8-18 (1967)
- 19. Denes, P., D. Wu, R. Dhingra, R.J. Pietras, K.M. Rosen**  
The Effects of Cycle Length on Cardiac Refractory Periods in Man  
Circulation, 49: 32-41 (1974)

- 20. Dykstra, L.A.**  
Butorphanol, Levallorphan, Nalbuphine and Nalorphine as Antagonists in the Squirrel Monkey  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 254: 245-252 (1990)
- 21. Field, K.J., C.M. Lang**  
Hazards of Urethane (ethyl carbamate): A Review of the Literature  
Lab. Anim. 22: 255-262 (1988)
- 22. Frey, H.H., R. Schulz und E. Werner**  
Pharmakologie des ZNS  
In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1996
- 23. Fritsch, R.**  
Neuroplegika bei den Haustieren  
Vet. Med. Nachr. 2: 59-71 (1964)
- 24. Gasthuys, F., A. De Moor, D. Parmentier**  
Haemodynamic Changes during Sedation in Ponies  
Vet. Res. Commun. 14: 309-327 (1990)
- 25. Grohmann, H.W., K. Theissen, R. Halbritter, H. Jahrmärker**  
Zum Verhalten des Sinusknotens bei der Vorhofstimulation  
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78: 1091-1095 (1972)
- 26. Gourley, G.K., R.J. Willis, J. Lamberty**  
A double-blind Comparison of the Efficacy of Methadone and Morphine in postoperative Pain Control  
Anesthesiology 64: 322-328 (1986)

27. **Hall, L.W., K.W. Clarke**  
Principles of Sedation, Analgesia and Premedication  
In: Hall, L.W.; Clarke, K.W.: Veterinary Anaesthesia 8th Ed.; Bailliere Tindall,  
London, 1983
28. **Hart, G.**  
Physiology of Cardiac Conduction  
Br. J. Hosp. Med. 33: 128-137 (1985)
29. **Heinecker, R.**  
Elektrophysiologie der Herzerregung  
In: EKG in Praxis und Klinik; 11. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart 1980
30. **Hellebrekers, L.J., W.E. van den Brom, J.A. Mol**  
Plasma Arginin Vasopressin Response to Intravenous Methadone and Naloxone in  
Conscious Dogs  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 248: 329-333 (1989)
31. **Hellebrekers, L.J., J.A. Mol, W.E. Van Den Brom, T.B. Van Wimersma  
Greidanus**  
Effect of Methadone on Plasma Arginine Vasopressin Level and Urine Production in  
Conscious Dogs  
Eur. J. Pharmacol. 136: 279-286 (1987)
32. **Herz, A., V. Höllt**  
Rezeptorbesetzung und pharmakologische Wirkung, dargestellt am Beispiel der Opiate  
Arzneim. Forsch./Drug Res. 27: 1865-1867 (1977)

- 33. Holenweger, J.A., R. Tagle; A. Wasserman, R. Perez und J. Gilmet**  
General Anaesthesia in the Dog  
Veterinary Medical Review, 1: 13-20, (1984)
- 34. Hombach, V., D.W. Behrenbeck, H.H. Hilger**  
Ösophagosternale und ösophagoapikale Ableitungen zur Registrierung von  
Oberflächen-His-Potentialen  
Z. Kardiol. 66: 565-571 (1977)
- 35. Horng, J.S., S.E. Smits, D.T. Wong**  
The Binding of the optical Isomers of Methadon,  $\alpha$ -Methadol,  $\alpha$ -Acetylmethadol and  
their N-demethylated Derivates to the Opiate Receptors of the Rat Brain  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 14: 621-629 (1976)
- 36. Hornykiewicz, O.**  
Dopamine in the basal Ganglia. Its Role and therapeutic Implications (including the  
clinical use of L-DOPA)  
Br. Med. Bull. 29 (2): 172-178 (1973)
- 37. Imaizumi, S., T. Mazgalev, L.S. Dreifus, E.L. Michelson, A. Miyagawa, S.  
Bharati, M. Lev**  
Morphological and Electrophysiological Correlates of Atrioventricular Nodal  
Response to Increased Vagal Activity  
Circulation 82: 951-964 (1990)
- 38. Jage, J.**  
Methadon - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Opiates  
Anaesthesist 38: 159-166 (1989)

- 39. Jage, J.**  
Wirkungen und Nebenwirkungen von Methadon  
Dtsch. Med. Wochenschr. 115: 552-555 (1990)
- 40. James, T,N,**  
The Connecting Pathways between the Sinus Node and AV-Node and between the right and left Atrium in the Human Heart  
Am. Heart J. 66: 498-506 (1963)
- 41. Jurna, J.**  
Analgetika - Schmerzbekämpfung  
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummler, K. Starke: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage; BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich 1992
- 42. Jurna, J.**  
Pharmakotherapie des Morbus Parkinson und parkinsonähnlicher Symptome  
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummler, K. Starke: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage; BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich 1992
- 43. Jurna, J.**  
Mechanismus der Schmerzunterdrückung durch Pharmaka  
Münch. Med. Wochenschr. 127: 573-577 (1985)
- 44. Kaemmerer, K.**  
Weitere Experimentaldaten über Propionylpromazin  
Vet. med. Nachr. 3: 131-161 (1962)

- 45. Kaemmerer, K.**  
Laborversuche zur Potenzierwirkung von Propionylpromazin  
Vet. Med. Nachr. 16-24 (1961)
- 46. Kaemmerer, K.**  
Versuche mit Combelen an Säugetieren  
Vet. Med. Nachr. 2: 71-120 (1958)
- 47. Kraupp, O., G. Raberger und W. Schütz**  
Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Kontraktion und Durchblutung des Herzens  
In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummler, K. Starke: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage; BI Wissenschaftsverlag, Mannheim-Leipzig-Wien-Zürich 1992
- 48. Kristensen, K., T. Blemmer, H. R. Angelo, L. L. Christup, N. E. Drenck, S. N. Rasmussen, P. Sjogren**  
Stereoselective Pharmacokinetics of methadone in chronic Pain Patients  
Ther. Drug. Monit. 18 (3): 221-227 (1996)
- 49. Kristensen, K., C. B. Christensen, L. L. Christup**  
The  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ , delta, kappa Opioid Receptor binding Profiles of Methadone Stereoisomers and Morphine  
Life. Sci. 56 (2): PL-45-50 (1995)
- 50. Lahn, J. und H. Wegmann**  
Einführung in die Statistik  
B.G. Teubner, Stuttgart 1985

- 51. Lee, C., B.A. Berkowitz**  
Calcium Antagonist Activity of Methadone, l-Acetylmethadol and l-Pentatocine in the Rat Aortic Strip  
J. Pharm. Exp. Ther. 202: 646-654 (1977)
- 52. Levy, M. N.; M. Ng, R.I. Lipman, H. Zieske**  
Vagus Nerves and Baroreceptor Control of Ventricular Performance  
Circ. Res. 18: 101-106 (1966)
- 53. Löhner, J.**  
Chirurgie in der Pferdepraxis  
Schweiz. Arch. Tierheilk. 103: 65-68 (1961)
- 54. Löscher, W.**  
Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem  
In: Löscher, W., F.R. Ungemach, R. Kroker: Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren; Paul Parey, Berlin, 1991
- 55. Lumb, W.V., E.W. Jones**  
Preanaesthetic Agents  
In: Lumb, W.V.; Jones, E.W. (Hrsg.): Veterinary Anaesthesia, 165-197; Lea & Febiger, Philadelphia (1984)
- 56. Mandel, W., H. Jayakawa, R. Danzig, H.S. Marcus**  
Evaluation of Sinoatrial Node Function in Man by Overdrive Suppression  
Circulation 45: 59-65 (1971)

- 57. Mantelli, L., Y. Corti, R. Bini**  
Effects of DL-Methadone on the Response to Physiological Transmitters and on Several Functional Parameters of the Isolated Guinea-Pig Heart  
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 282: 298-313 (1986)
- 58. Martin, P.**  
The Influence of the Parasympathetic Nervous System on Atrioventricular Conduction  
Circ. Res. 41: 593-599 (1977)
- 59. Mather, L.E., M.J. Cousins**  
Pharmacology of opioids; Part 2 Clinical Aspects  
Med. J. Aust. 144: 475-481 (1986)
- 60. Mutschler, E.**  
Neuroleptika  
In: Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie,  
5. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1986
- 61. Nagle, C.J., H.J. McQuay**  
Opiate Receptors: Their Role in Effect and Side-Effect  
Curr. Anaesth. Crit. Care 1: 247-252 (1990)
- 62. Narula, O. S., P. Samet, R.P. Javier**  
Significance of the Sinus-Node Recovery Time  
Circulation 45: 140-156 (1972)
- 63. Narula, O.S.**  
Validation of HIS-Bundle Recordings: Limitation of the Catheter technique, HIS-Bundle Electrography and Clinical Electrophysiology  
Davis, Philadelphia, 1975

- 64. Narula, O.S.**  
His Bundle Electrography and Clinical Electrophysiology  
Davis, Philadelphia, 1975
- 65. Narula, O.S., N. Shanta, M. Vasquez, W.D. Towne, J.W. Linhart**  
A New Method for Measurement of Sinoatrial Conduction Time  
Circulation 58: 706-714 (1978)
- 66. Oldendorf W. H., S. Hyman, L. Braun, S. Z. Oldendorf**  
Blood Brain Barrier: Penetration of Morphine, Codeine, Heroin and Methadone after  
Carotid Injection  
Science 178 (64): 984-986 (1972)
- 67. Perez, R., F. Lagos**  
Verwendung der Kombination Fentanylcitrat/ Propionylpromazin zur Einleitung der  
Neuroleptanalgesie beim Hund  
Vet. Nachr. 1: 81-88 (1983)
- 68. Pinto, J.M.B., D.A. Kerby, R.L. Verrier**  
Abolition of Clonidine's Effects on Ventricular Refractoriness by Naloxone in the  
Conscious dog  
Life Sci. 45: 413-420 (1989)
- 69. Pop, T., D. Fleischmann**  
Die Bedeutung der elektrophysiologischen Parameter des Vorhofes für die AV-  
Knoten-Überleitung  
Z. Kardiol. 66: 142-145 (1977)

- 70. Quirion, R.**  
Pain, Nociception and Spinal Opioid Receptors  
Prog. Neuro-Psychopharmakol. & Biol. Psychiat. 8: 571-579 (1984)
- 71. Reiffel, J.A., E. Gang, J.T. Bigger, F. Livelli, L. Rolnitzky, M. Cramer**  
Sinus Node Recovery Time related to Paced Cycle Length in Normals and patients  
with Sinoatrial Dysfunction  
Am. Heart J. 114: 746-752 (1982)
- 72. Reisine, T. and G. Pasternak**  
Opioid Analgesics and Antagonists  
In: Goodman L. S., A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>th</sup> ed.;  
McGraw-Hill, New York, 1996
- 73. Runge, M., E. Luckmann, O.S. Narula**  
Klinische Physiologie und Pathophysiologie des AV-Knotens  
Schweiz. med. Wschr.107: 1477-1482 (1977)
- 74. Runge, M., E. Luckmann, O.S. Narula**  
Die Beeinflussung der funktionellen Eigenschaften des menschlichen  
Erregungsleitungssystems durch Frequenzbelastung, elektroinduzierte Vorhofextra-  
systemen und Blockade des autonomen Nervensystems  
Bas. Res. Cardiol. 71: 565-587 (1976)
- 75. Schmidt-Oechtering, G.-U.**  
Untersuchung über die arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung des  
Hämoglobins, sowie andere Atmungs- und Kreislaufparameter unter dem Einfluß von  
l-Methadon, Acepromazin und der lumbosakralen Epiduralanästhesie beim Hund  
Inaugural-Dissertation  
Freie Universität Berlin 1987

- 76. Schneider, M., H.-J. Bunge, F. Heinrich**  
Neue Entwicklungen und Erkenntnisse auf dem Gebiet der Opiate, Opioide,  
Opiatrezeptoren sowie der kompletten und partiellen Opiatantagonisten  
Anaesthesiol. Reanimat. 15: 138-144 (1990)
- 77. Schuilenberg, R.M.**  
His Bundle Electrography  
Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 31: 53-58 (1975)
- 78. Schummer, A., K.-H. Habermehl**  
Organe des Kreislaufes  
In: Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere III,  
2. Aufl.; Paul Parey, Berlin, 1984
- 79. Schwartz, A.B., D. Janzen, R.T. Jones**  
Electrophysiologic Effects of Cocaine on the Canine Ventricle  
J. Cardiovasc. Pharmacol. 13: 253-257 (1989)
- 80. Schwartz, A.B., J.M. Herre, R.M. Lewis**  
The Electrophysiologic Effects of Nisoldipine in the Conscious Dog  
Am. Heart J. 109: 529-532 (1985)
- 81. Schwartz, A.B., W. Boyle, D. Janzen, R.T. Jones**  
Acute Effects of Cocaine on Catecholamines and Cardiac Electrophysiology in the  
Conscious Dog  
Can. J. Cardiol. 4: 188-192 (1988)
- 82. Seipel, L.**  
Klinische Elektrophysiologie des Herzens, 2. Aufl.; Georg Thieme, Stuttgart, 1987

- 83. Smits, S.E.**  
Some comparative Effects of racemic Methadone and its optical Isomers in Rodents  
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 7 (4): 651-662 (1974)
- 84. Soma, L.R.**  
Preanaesthetic Medication  
In: Soma, L.R. (Hrsg.): Textbook of Veterinary Anaesthesia; Williams & Wilkins,  
Baltimore, 1971
- 85. Spörri, H.**  
Blutkreislauf  
In: Scheunert, A., A. Trautmann: Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 7. Auflage;  
Paul Parey, Berlin, 1987
- 86. Statistisches Bundesamt, Berlin**  
Vierteljahresheft zur Auslandsstatistik 4/1993
- 87. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden**  
Gesundheitswesen, Fachserie 12, (1993)
- 88. Steinbeck, G., R. Haberl, B. Lüderitz**  
Effects of Atrial Pacing on Atrio-Sinus Conduction and Overdrive Suppression in the  
Isolated Rabbit Sinus Node  
Circ. Res. 46: 859-869 (1980)
- 89. Strauß H.C., A.L. Saroff, J.T. Bigger, E.G.V. Giardina**  
Premature Atrial Stimulation as a Key to the Understanding of Sinuatrial Conduction  
in Man  
Circulation 47: 86-93 (1973)

- 90. Sullivan H. R., S. L. Due, R.E McMahon**  
The Difference in Activity between (+)- and (-)-Methadone is intrinsic and not due to a Difference in Metabolism  
J. Pharm. Pharmacol. 27 (10): 728-732 (1975)
- 91. Suter, P.**  
Erfahrungen mit Combelen<sup>®</sup> (Propionylpromazin) Bayer bei Kleintieren  
Kleintierpraxis 7: 94-97 (1962)
- 92. Thews, G., E. Mutschler und M.A. Vaupel**  
Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, 3. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1989
- 93. Tilley, L.P.**  
Grundlagen der Elektrokardiographie  
In: EKG bei Hund und Katze; Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 1989
- 94. Tonkin, A.M., P. Tornos, H. Rapp, W.F. Heddle, A. Helfgott**  
Appraisal of Factors Influencing the Normal Sinus Node Recovery Time  
Aust. N. Z. Med. 10: 526-532 (1980)
- 95. Traunecker, W.**  
His-Bundle Electrography in Dogs  
Arzneimittelforsch./Drug Res. 38: 509-514 (1988)
- 96. Urthaler, F., T.N. James**  
A Comparison of His Bundle Electrograms Recorded from the Aortic Roots and from a Plaque Sutured near the His Bundle  
J. Lab. Clin. Med. 85: 711-722 (1975)

- 97. Vincent, A., S. Werquin, J. Caron, C. Libersa, V. Fautrez, B. Dupuis**  
Effects of Acute and Chronic Administration of Acebutolol on the Right Ventricular Effective Refractory Period in Conscious Dogs  
J. Cardiovasc. Pharmacol. 21: 7-12 (1993)
- 98. Voss, U.**  
Erfahrungen mit dem Tranquilizer Combelen<sup>®</sup> als Narkoseadjuvans in der Kleintierpraxis  
Vet. Nachr. 3: 152-162 (1959)
- 99. Walker, M.J., I.C. Tuna, C.C. Gornick, I.F. Goldenberg, A. Almquist, S. Milstein, D.G. Benditt**  
Cardiac Electrophysiologic Effects of Orally Administered DPI 201-106 in Conscious Canines: Effects of Pharmacologic Autonomic Blockade or cardiac Transplantation  
J. Cardiovasc. Pharmacol. 14: 382-388 (1989)
- 100. Wellhöner, H.-H.**  
Pharmakologie des Zentralnervensystems  
In: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie; Springer, Berlin, 1976
- 101. Westhues, M., R. Fritsch**  
Die Injektionsanästhesie  
In: Die Narkose der Tiere; Paul Parey, Berlin, 1961
- 102. Wit, A. L., M.B. Weiss, W.D. Berkowitz, K.M. Rosen, C. Steiner, A.N. Damato**  
Patterns of Atrioventricular Conduction in the Human Heart  
Circul. Res. 27: 345-359 (1970)

**103. Wurster, H.**

Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflußung bei der Neuroleptanalgesie des Hundes mit Dehydrobenzperidol - Fentanyl (Thalamonal<sup>®</sup>) im Vergleich zu Combelen<sup>®</sup> - Polamivet; Inaugural - Dissertation  
Ludwig-Maximilian-Universität München, 1969

**104. Zeh, E**

His-Bündel-EKG  
Med. Klin. 69: 1927-1935 (1974)

## **D a n k s a g u n g**

Mein aufrichtiger Dank gilt allen, die mir bei der Erarbeitung dieser Dissertation in irgendeiner Form geholfen haben. Folgende Personen sind am Gelingen dieser Arbeit massgeblich beteiligt und deshalb gebührt Ihnen besonderer Dank:

**Herrn Prof. Dr. N. Hahn** für die Überlassung des Themas, die stets gewährte freundliche Hilfe und die wertvollen Ratschläge und Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit wesentlich beigetragen haben.

**Herrn Prof. Dr. K. F. Gerlach** für die Mitkorrektur und das Koreferat, sowie die damit verbundenen Mühen

**Herrn Prof. Dr. Heinze** für seine Bemühungen im Rahmen der Mitkorrektur.

**Herrn Dr. med. vet. W. Eichelkraut** für seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche

**Herrn D. Cupei** für seine hilfreichen Ratschläge und Anregungen.

## Lebenslauf

Name: Jauernig  
Vorname: Silvia  
geboren am: 16.04.1965  
in: Bonn

### Schulbildung:

Aug. 1971 - Juli 1975 Laurentius-Grundschule in Bonn  
Aug. 1975 - Juni 1984 Helmholtz-Gymnasium in Bonn

### Berufsausbildung:

Juni 1984 - Aug. 1986 Praktikum in der Kleintierpraxis M.-H. Jansen in Bonn  
Sept. 1986 - Juni 1988 Ausbildung zur Biologielaborantin an der Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn

### Studium:

Okt. 1988 - Dez. 1993 Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen  
März 1990 Praktikum in der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik II der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Sept. 1990 - Okt. 1990 Praktikum in der Kleintierpraxis M.-H. Jansen in Bonn  
März 1991 - April 1991 Praktikum in der Kleintierpraxis M.-H. Jansen in Bonn  
März 1992 - April 1992 Praktikum in der Praxis am Tierheim Lankwitz in Berlin  
Febr. 1993 - Apr. 1993 Praktikum in der Kleintierpraxis Dres. Hüby und Dr. Wüstenberg  
Fachtierarzt für Chirurgie

23.Dez.1993 Studienabschluß

### Hospitanz:

Febr. 1994 - März 1994 Hospitanz in der Praxis Dres. Hämmerling in Düsseldorf

Sept. 1994 - Okt. 1994

Hospitantz in der Klinik für kleine Haustiere der  
Universität Bern

Sept. 1995 - Okt. 1995

Hospitantz an der Klinik für kleine Haustiere der  
Universität Bern

Berufstätigkeit:

Apr. 1994 - Juni 1996

angestellte Tierärztin in der Gemischtpraxis  
Dr. R. Winand

seit Juli 1996

Assistentin in der Chirurgie der Klinik für Kleine  
Haustiere der Universität Bern