

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der
Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Benedikt Pannen)

**Effekte von Lidocain auf die
ischämische Präkonditionierung
an Rattenherzen in vitro**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Felix Lehmann

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.- Prof. Dr.med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr.med. W. Schlack

Koreferent: Prof. Dr.med. U. Decking

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Fragestellung	8
2. Material und Methoden	
2.1 Versuchsaufbau	10
2.2 Messung der linksventrikulären Funktion	11
2.3 Versuchsprotokoll	12
2.4 Messung der Infarktgröße	14
2.5 Myokardialer Sauerstoffverbrauch	15
2.6 Statistik	16
3. Ergebnisse	
Lidocain und die ischämische Präkonditionierung	
3.1.1 Linksventrikuläre kontraktile Funktion	17
3.1.2 Myokardialer Sauerstoffverbrauch	22
3.1.3 Infarktgröße	24
Lidocain und myokardiale Ischämie ohne Präkonditionierung	
3.2.1 Linksventrikuläre kontraktile Funktion	25
3.2.2 Myokardialer Sauerstoffverbrauch	31
3.2.3 Infarktgröße	32

4.	Diskussion	
4.1	Präkonditionierung	
4.1.1	Ischämische Präkonditionierung	34
4.1.2	Phasen der ischämischen Präkonditionierung	35
4.1.3	Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung	36
4.1.4	Zweites Fenster der Protektion	39
4.1.5	Einfluss von Pharmaka auf die Präkonditionierung	40
4.2	Langendorff- Präparation	42
4.3	Lidocain und die Präkonditionierung	44
5.	Literaturverzeichnis	51
6.	Danksagung	65
7.	Lebenslauf	66
8.	Zusammenfassung	67

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAR	Area at risk
ATP	Adenosintriphosphat
COX 2	Cyklooxygenase 2
dp/dt_{\min}	minimale Druckänderungsgeschwindigkeit
dp/dt_{\max}	maximale Druckänderungsgeschwindigkeit
Gsk-3	Glykogensynthase-3-kinase
iNOS	ischämie induzierte NO Synthase
K_{ATP}	adenosintriphosphatsensitiver Kaliumkanal
KF	Koronarfluss
HO-1	Hämoxygenase
LVED	linksventrikulär erzeugter Druck
LVEDD	linksventrikulär enddiastolisch erzeugter Druck
MAPK	mitogen aktivierte Proteinkinase
mito K_{ATP}	Adenosintriphosphat sensitiver mitochondrialer Kaliumkanal
mPTP	mitochondrial permeability transition pore
NF- κ B	nukleärer Transskriptionsfaktor κ B
pCO_2	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCr	Phosphocreatinin
Pi3k	Phosphatidylinositol-3-kinase
Pk_c	Proteinkinase C
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
SWOP	second window of protection
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffverbrauch
5-HD	5- Hydroxydecanoat

1. Einleitung

Das Myokard besitzt endogene Protektionsmechanismen, die das Herz vor den Folgen eines Ischämie/Reperfusionsschadens schützen. So können kurz andauernde Ischämien, die einer längeren, infarzierenden Ischämie vorausgehen den zellulären Schaden im Myokard im Rahmen der Reperfusion signifikant reduzieren. Dieser Effekt wird als ischämische Präkonditionierung beschrieben.

Murry et al. beschrieben diesen Effekt zum ersten Mal 1986. An Hunden konnten sie demonstrieren, dass die Infarktgröße nach einer 40 minütigen Ischämie, der 4 jeweils 5 minütige kurze Ischämien vorausgingen, verglichen mit Tieren der Kontrollgruppe ohne Präkonditionierung, signifikant reduziert war. Nicht nur die Infarktgröße, sondern auch die kardiale Dysfunktion, z.B. gekennzeichnet durch Rhythmusstörungen oder eine postischämische Kontraktilitätsstörung, wurden verbessert.¹

In den folgenden Jahren wurde dieser Mechanismus weiter untersucht, sodass eine Vielzahl an neuen Erkenntnissen gewonnen werden konnte. Vor allem die molekularbiologischen Mechanismen, die für die Kardioprotektion im Rahmen der Präkonditionierung verantwortlich gemacht werden können, sind hierbei von besonderem Interesse. Bis dato veröffentlichte Studien zum Thema konnten eine Vielzahl an beteiligten Effekten, Mediatoren und Schlüsselenzymen identifizieren. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass Adenosin, Bradykinin und Katecholamine eine Präkonditionierung und konsekutive Organprotektion auslösen können.² Sie führen zu einer Aktivierung der Proteinkinase C (Pk_c) über G-Proteine und Phospholipasen.² Innerhalb der Signaltransduktion der Präkonditionierung kommt dem ATP sensitiven Kaliumkanal (K_{ATP}) eine zentrale Bedeutung zu.³ Dieser Kanal wird

von zahlreichen Geweben exprimiert und findet sich auch auf dem Sarkolemm von Kardiomyozyten.⁴ K_{ATP} - Kanal Öffner, wie z.B. Cromakalin und Bimakalin imitieren Effekte einer ischämischen Präkonditionierung, selektive Kanal Blocker, wie 5- Hydroxydecanoat (5-HD) reduzieren oder verhindern sie.⁵

Es wird postuliert, dass eine Öffnung dieser Kanäle zu einer Verkürzung des Aktionspotentials führt und somit den intrazellulären ATP-Verbrauch drosselt. Darüberhinaus wird der Kalziumeinstrom gebremst.³ Beide Effekte können möglicherweise die zu beobachtenden antiischämischen Eigenschaften der Präkonditionierung positiv beeinflussen.

Neben den sarkolemmalen K_{ATP} Kanälen spielen auch mitochondriale K_{ATP} Kanäle (mito K_{ATP}) eine Schlüsselrolle für die Ausbildung der ischämischen Präkonditionierung.⁶ Diese Rezeptoren werden auf der inneren Membran der Mitochondrien exprimiert. In Studien konnte demonstriert werden, dass hier bereits niedrige Dosierungen des unselektiven Kalium-Kanal Öffners Bimakalim, die nur unwesentlich die Aktionspotentialdauer verkürzen, eine ähnlich ausgeprägte Kardioprotektion erzeugen können, wie sie sonst nur nach höheren Dosierungen mit deutlicher Verkürzung des Aktionspotentials zu beobachten ist.⁷ Weitere Studien konnten diesen Verdacht untermauern. So zeigten Garlid et al.⁸ an Mitochondrien von Schweinen, dass der Kalium-Kanal Öffner Diazoxid mito K_{ATP} in wesentlich niedrigeren Dosierungen öffnet als den sarkolemmalen Kanal. Es war außerdem ein ausgeprägter, präkonditionierender Effekt auslösbar, der durch den Einsatz des selektiven Kalium-Kanal Blockers 5-HD aufgehoben werden konnte.

Es gibt Hinweise darauf, dass die beschriebenen Kalium-Kanäle nicht nur Endeffektoren der Signaltransduktion während der Präkonditionierung sind, sondern sie auch möglicherweise selber induzieren können.⁹ Zum einen können sie selber die Pk_c aktivieren, zum anderen beeinflussen sie die

Präkonditionierung über eine sich selbst amplifizierende Aktivierung mitochondrialen K_{ATP} Kanälen durch sarkolemmale Kanäle.¹⁰

Letztendlich bleibt die Frage aber noch offen, welche genaue Rolle die K_{ATP} Kanäle innerhalb der Signaltransduktion der Präkonditionierung einnehmen. Sie könnten sowohl als Trigger, Mediatoren oder Endeffektoren wirken.

1.1 Fragestellung

Von grundlegender Bedeutung für die Durchführung dieser Studie waren Untersuchungen von Olschewski et al., die der Frage nachgegangen sind, ob die antiarrhythmische Wirkung von Lidocain während einer myokardialen Ischämie auf die Blockade von K_{ATP} Kanälen zurückzuführen ist.

Obschon Lidocain als Klasse 1b Antiarrhythmikum v.a. eine Blockade der Natrium Kanälen zeigt, beeinflusst es auch andere Ionenkanäle wie z.B. Kalium Kanäle.¹¹ Durch eine regionale Verkürzung des Aktionspotentials in Kombination mit einer Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration ist während einer Ischämie mit dem häufigeren Auftreten von Arrhythmien zu rechnen. Unter Lidocain Therapie treten diese Rhythmusstörungen seltener auf. Ein Erklärungsansatz ist hierbei eine mögliche additive Blockade von Kalium Kanälen mit einem konsekutiven Anstieg der intrazellulären Kaliumkonzentration und somit einer „Membranstabilisierung“.¹² Olschewski konnte an isolierten Kardiomyozyten von Wistar Ratten mittels Patch-Clamp Technik zeigen, dass K_{ATP} Kanäle auf der Zelloberfläche durch klinisch relevante Dosen von Lidocain blockiert werden können.

In den letzten 20 Jahren haben sich die Hinweise verdichtet, dass Lidocain z.B. in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes nicht nur positive Eigenschaften aufweist. So konnte in Metaanalysen eine Erhöhung der

Mortalität für die prophylaktische Therapie des akuten Koronarsyndroms unter Lidocain gezeigt werden.^{13,14,15} Es lassen sich bezüglich der Wirkung von Lidocain also folgende Feststellungen machen:

1. Lidocain blockiert nicht nur Natrium Kanäle, sondern auch K_{ATP} Kanäle.
2. Die Mortalität einer akuten Myokardischämie steigt unter Therapie mit Lidocain.

Dies führte direkt zur Fragestellung unserer experimentellen Studie.

„Beeinflusst die Gabe von Lidocain die Kardioprotektion im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung?“

Hierbei soll geprüft werden, ob Lidocain in klinisch gebräuchlichen Dosierungen den K_{ATP} Kanal blockiert. Ein Einfluss auf die Präkonditionierung wäre dann naheliegend. Die Untersuchungen sollten hierbei am ganzen Herzen durchgeführt werden und beide Isoformen der K_{ATP} Kanäle einschließen.

- 1) Der erste Teil der Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Lidocain auf die ischämische Präkonditionierung. Der für diese Studie gewählte Endpunkt war die Infarktgröße, respektive die Reduktion der Infarktgröße nach Präkonditionierung, sowie Veränderungen der hämodynamischen Parameter.
- 2) Im zweiten Teil der Studie wurde der Einfluss von Lidocain auf die Infarktgröße ohne vorgeschaltete Präkonditionierung untersucht. So sollten mögliche unselektive Einflüsse des Lidocains auf die Reduktion des Myokardschadens von Einflüssen durch die Präkonditionierung getrennt werden.

2. Material und Methoden

Die Studie bestand insgesamt aus zwei Teilen. Der erste Teil untersucht die Wirkung von Lidocain auf präkonditioniertes Myokard. Im zweiten Teil der Studie wird der Einfluss von Lidocain auf nicht-präkonditioniertes Myokard untersucht.

2.1 Versuchsaufbau

Für beide Teile der Studie bestand ein identischer Versuchsaufbau.

Für die Versuche wurden männliche Wistar Ratten (350-400g) mit S(+) Ketamin, 250 mg kg KG⁻¹, anästhesiert.

Mittels medianer Thorakotomie wurde das Herz entnommen und unmittelbar in gekühlte und heparinisierte Natriumchlorid Lösung gelegt.

Das Herz wurde dann an eine Langendorff Anlage angeschlossen. Die Koronarperfusion erfolgte retrograd über eine aortale Kanüle.

Als Perfusat wurde eine modifizierte Krebs-Henseleit Lösung verwendet (enthält in mmol L⁻¹: NaCl 116; KCl 4,7; KH₂PO₄ 1,17; NaHCO₃ 24,9; CaCl₂ 2,52; Glukose 8,3; Pyruvat 2,2). Diese Lösung wurde mit 95% O₂ und 5% CO₂ begast. Im Perfusat erzeugte dies einen pO₂ von 550-630 mmHg und einen pCO₂ von 7,36-7,42.

Der koronare Perfusionsdruck wurde in diesem Modell konstant bei 80 mmHg gehalten.

Über die Vena pulmonalis wurde ein Teflonkatheter (1,2 mm Außendurchmesser) in den rechten Ventrikel eingebracht. Hier konnte koronarvenöses Perfusat gewonnen werden.

Die Herzfrequenz wurde durch ventrikulär platzierte Schrittmacherelektroden konstant bei 380 Schlägen pro Minute gehalten. Die Spannung wurde 20%

überschwellig gewählt (2-4V) und im Versuchsverlauf kontinuierlich adaptiert (bis 12V während der Reperfusion).

Nach der Präparation wurde das Herz in einer wassergewärmten Kammer platziert. Die Temperatur wurde konstant bei 37⁰ Celsius gehalten. Die Ischämie wurde durch Unterbrechung des Perfusionsflusses ausgelöst. Es handelt sich in diesem Versuchsaufbau somit um eine globale Ischämie. Während der Ischämiephasen wurde die Kammer mit warmer Natriumchloridlösung gefüllt. Diese wurde mit Stickstoff begast, um eine O₂ Diffusion in das ischämische Myokard zu verhindern.

Vor der aortalen Kanüle wurde der koronare Perfusatfluss kontinuierlich mit einem Ultraschall-Flussmeßkopf ermittelt (Line-Flowprobe 2N, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA).

Lidocain wurde in Konzentrationen von 2, 10, 20, 30 oder 100 µml⁻¹ als ein Hundertstel des Koronarflusses über einen Perfusor (Model 5003, Precidior Infors, Basel, Schweiz) infundiert.

2.2 Messung der linksventrikulären Funktion

Zur Messung der linksventrikulären Funktion wurde ein Latex Ballon (Größe Nr.4, Hugo Sachs Elektronik, March, Deutschland) über einen Schnitt am linken Vorhof in den linken Ventrikel eingebracht.

Der Ballon war an einer Stahlkanüle (Länge 5,9 cm) befestigt, die direkt an einen Druckaufnehmer angeschlossen war (Gould P23, Cleveland, OH, USA).

Der linksventrikulär entwickelte Druck (LVED) als ein Maß für die Kontraktionskraft des linken Ventrikels errechnet sich durch folgende Subtraktion:

$$LVD - LVEDD = LVED$$

LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Druck, LVD=linksventrikulärer Druck, LVED= linksventrikulär entwickelter Druck

Zu Beginn des Versuchs wurde der Ballon mit Perfusatlösung luftblasenfrei gefüllt. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDD) wurde auf 5-10 mmHg eingestellt. Das hierzu nötige Volumen blieb dann während des gesamten Versuchs konstant.

Mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz wurden mit einem Analog/Digitalwandler (Data Translation 2801, Marlboro, MA, USA) der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDD), der linksventrikuläre Druck (LVD) und der koronare Perfusionsdruck (KPD) aufgezeichnet und mit einem PC digitalisiert. Maximum und Minimum der dP/dt wurden aus digitalisierten Daten direkt vom Rechner angegeben und ebenfalls aufgezeichnet. Die Errechnung des LVED erfolgte nach der oben angegebenen Formel.

Das Ende der linksventrikulären Diastole wurde zu Beginn der Messungen als der Punkt definiert, an dem die dP/dt schnell ansteigt. Das Ende der Systole wurde als niedrigster Punkt der dP/dt angesehen.

Der LVED und die Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt wurden nach elektronischer Verarbeitung auf einen Tintendrucker (Gould, Mark260, Cleveland, OH, USA) aufgezeichnet.

Nur Herzen mit einem LVED über 70 mmHg wurden in die Studie eingeschlossen.

2.3 Versuchsprotokoll

Nachdem die Herzen an die Langendorff-Anlage angeschlossen worden waren, schloss sich zunächst eine 20 minütige Stabilisierungsphase an. In dieser Zeit wurden keine Interventionen an den Herzen unternommen.

Im Anschluss an diese Phase unterteilten sich die Versuche im Wesentlichen in drei unterschiedliche Phasen: Präkonditionierung, globale Ischämie und Reperfusion.

Während der Präkonditionierungsphase wurde an den Herzen der Kontrollgruppe keine weitere Intervention unternommen. Herzen der Präkonditionierungsgruppe durchliefen zwei, jeweils 5 Minuten dauernde, kurze Ischämien. In drei Gruppen wurde für je 5 Minuten vor den kurzen Ischämien Lidocain in unterschiedliche Konzentrationen infundiert (2, 10 und 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$). In einer weiteren Gruppe wurde lediglich Lidocain, 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$, ohne eine Präkonditionierung gegeben. Abbildung 1 stellt die verschiedenen Gruppen dar.

Kontrolle

Stab.		Ischämie	Reperfusion
-------	--	----------	-------------

Präkonditionierung

Stab.	P	P	Ischämie	Reperfusion
-------	---	---	----------	-------------

Lidocain (2, 10 oder 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$) + Präkonditionierung

Stab.	L	P	L	P	Ischämie	Reperfusion
-------	---	---	---	---	----------	-------------

Lidocain 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$

Stab.	L		L		Ischämie	Reperfusion
-------	---	--	---	--	----------	-------------

Abbildung 1: Versuchsprotokoll. Nach einer 20 minütigen Stabilisierungsperiode (Stab.) durchliefen alle Herzen eine 30 minütige Ischämie gefolgt von 60 Minuten Reperfusion. Die ischämische Präkonditionierung (P) wurde durch zwei 5 minütige Ischämien erzeugt. Lidocain (L) wurde in drei Gruppen jeweils 5 Minuten vor den präkonditionierenden Ischämien infundiert. In einer weiteren Gruppe wurde Lidocain nicht-präkonditionierten Herzen in zwei 5 minütigen Intervallen vor der 30 minütigen Ischämie infundiert

In allen Gruppen wurde nach dieser Phase durch Beendigung der Koronarperfusion eine 30 minütige globale Ischämie herbeigeführt.

An diese lange Ischämie schloss sich dann eine 60 minütige Reperusionsphase an, in der die funktionelle Erholung des Myokards gemessen wurde. Weitere Interventionen erfolgten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr.

Im 2. Teil der Studie fand das gleiche Studienprotokoll Anwendung. Es sollte hier untersucht werden, ob Lidocain Einfluss auf den Ischämie/Reperfusionsschaden nimmt, und ob dieser Einfluss konzentrationsabhängig ist. Daher wurden zusätzlich zu der oben genannten Gruppe mit Lidocain Gabe in einer Dosierung von $10\mu\text{g ml}^{-1}$, aber ohne Präkonditionierung, 3 weitere Lidocain Gruppen (2 , 30 und $100\mu\text{g ml}^{-1}$) für zwei mal 5 Minuten ohne präkonditionierende Ischämie infundiert (Abbildung 2).

Kontrolle

Stab.		Ischämie	Reperfusion
-------	--	----------	-------------

Lidocain 2, 30 oder $100\mu\text{g ml}^{-1}$

Stab.	L	L	Ischämie	Reperfusion
-------	---	---	----------	-------------

Abbildung 2: Versuchsprotokoll. Nach einer 20 minütigen Stabilisierungsperiode (Stab.) durchliefen alle Herzen eine 30 minütige Ischämie gefolgt von 60 Minuten Reperfusion. Lidocain (L) wurde in drei zusätzlichen Gruppen nicht-präkonditionierten Herzen in zwei 5 minütigen Intervallen vor der 30 minütigen Ischämie infundiert.

2.4 Messung der Infarktgröße

Zur Messung der Infarktgröße mussten die Herzen zunächst gefroren werden. Nach 30 Minuten bei -80°C wurden die Herzen dann in ca. 1mm dicke Scheiben geschnitten. Diese Scheiben wurden dann in 0,75% Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung (TTC) gefärbt, danach für 24 h in 10% Formalin fixiert. Die Färbung mit TTC stellt eine sogenannte Vitalfärbung dar. Hierbei wird das farblose Tetrazolium Kation, vornehmlich von Dehydrogenasen der Atmungskette, zum roten Formazan reduziert.¹⁶ Auf diese Weise lassen sich in der Färbung vitale rote von nicht vitalen weißen Zellen differenzieren.

Die Unterseiten der Scheiben wurden gescannt und die infarzierten Bereiche planimetrisch erfasst (SigmaScan Pro, Image Analysis, Version 5, SPSS Inc.,

Richmond, CA, USA). Die Infarktgröße wurde in % des Risikogebietes (im Englischen „area at risk“, AAR) quantifiziert (Abbildung 3). Das Risikogebiet ist definiert als der gesamte Anteil des Myokards, der während der Ischämie nicht perfundiert wird und in dem nach Beendigung der Ischämie eine Reperfusion erfolgt. Der Anteil der Zellen im Risikogebiet, die während der Ischämie zugrundegegangen sind, bildet das Infarktareal.



Abbildung 3: Beispiel eines in TTC gefärbten Herzens. Vitales Gewebe stellt sich deutlich rot dar. Nicht vitales Gewebe erscheint weiß und markiert den Myokardinfarkt.

2.5 Myokardialer Sauerstoffverbrauch

Im Laufe des Versuchs wurden regelmäßig Proben des Perfusats und des venösen Effluats gewonnen. In diesen Proben wurde sofort der pO_2 bestimmt (ABL 30, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Der Sauerstoffverbrauch des Herzens konnte dann anhand des Fick'schen Prinzips und unter Berücksichtigung des Absorptionskoeffizienten von Bunsen bei $37^{\circ}C$ ($\alpha' = 0,036 \mu l \text{ mmHg}^{-1} \text{ ml}^{-1}$) wie folgt berechnet werden:

$$\dot{V} O_2 (\mu l \text{ min}^{-1}) = (pO_{2a} - pO_{2v}) \alpha' \text{ KF}$$

pO_{2a} : arterieller pO_2 (mmHg); pO_{2v} : venöser pO_2 (mmHg); KF: Koronarfluss (ml min^{-1}).

2.6 Statistik

Die Daten werden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) beschrieben. Zum Vergleich der Infarktgrößen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. ANOVA für wiederholte Messungen fand bei den hämodynamischen Parametern Anwendung. Bei Signifikanzen wurde Dunnett's *Post-hoc* Test verwendet. Unterschiede galten als statistisch relevant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ($p < 0,05$).

3. Ergebnisse

1. Teil der Studie, Lidocain und die ischämische Präkonditionierung.

Insgesamt wurden 60 Herzen untersucht (6 Gruppen, n=10). Die Herzen wogen im Mittel 1,1g (0,84- 1,37g), das Trockengewicht war 0,16g (0,12- 0,22g).

3.1.1 Linksventrikuläre kontraktile Funktion

In Tabelle 1 und den Abbildungen 3-8 sind die hämodynamischen Parameter dargestellt. Der Ausgangs-LVED war mit 111,4 +/-2,1 mmHg in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,2-0,8$ vs. Präkonditionierungs-Gruppe). Beide präkonditionierenden Ischämien hatten geringen Einfluss auf die Hämodynamik. Lediglich der LVED wurde in der Präkonditionierungs Gruppe von 108,4 +/-5,3 mmHg auf 80 +/-4,4 mmHg gesenkt ($p<0,05$ vs. Ausgangswert). Die Lidocain Infusion in allen Konzentrationen, hatte keinen Einfluss auf die LVEDD Reduktion ($p=0,06-0,6$ vs. Präkonditionierungs-Gruppe). Als Zeichen der Entstehung einer myokardialen Kontraktur stieg der LVEDD während der Ischämie in allen Gruppen (LVEDD Spitzenwerte nach 20 Minuten Ischämie: Kontrolle 49 +/-7 mmHg, PK 38 +/-3 mmHg, Lidocain 2 μ g ml⁻¹ + PK 34 +/-5 mmHg, Lidocain 10 μ g ml⁻¹ + PK 42 +/-7 mmHg, Lidocain 20 μ g ml⁻¹ + PK 38 +/-7 mmHg, Lidocain 10 μ g ml⁻¹ 48 +/-6 mmHg). Mit Beginn der Reperfusion kam es zu einem weiteren Anstieg des LVEDD auf Werte um 74- 106 mmHg als Ausdruck des Reperfusionsschadens. Dieser Anstieg war bei nicht-präkonditionierten Herzen signifikant höher als bei präkonditionierten Herzen ($p=0,03$). Nach 60 Minuten Reperfusion erreichte der LVEDD Werte zwischen 37 und 63 mmHg und war in der Präkonditionierungs Gruppe niedriger als in den anderen Gruppen. Er war signifikant höher in der Gruppe Lidocain 20 μ g ml⁻¹ + PK und in der Gruppe Lidocain 10 μ g ml⁻¹ ($p= 0,04$; $p=0,01$) (Tabelle 1).

In der Kontrollgruppe erholte sich der LVED bis zum Ende des Experimentes nur leicht, mit Werten um 13 +/-3% des Ausgangswertes (Abbildung 4). Eine Präkonditionierung führte zu einer besseren Erholung der myokardialen Kontraktionskraft nach 60 Minuten Reperfusion (LVED 48 +/-5% des Ausgangswertes, (P< 0,01 vs. Kontrolle)). In den mit 2 oder 10µg ml⁻¹ Lidocain vorbehandelten Gruppen war die Erholung des LVED vergleichbar mit der in präkonditionierten Herzen. Die Gabe von 20 µg ml⁻¹ Lidocain zusätzlich zur Präkonditionierung, sowie die Gabe von Lidocain bei nicht-präkonditionierten Herzen führte zu einer Erholung vergleichbar mit der der Kontrollgruppe (21 +/-7% und 17 +/-3% der Ausgangswerte).

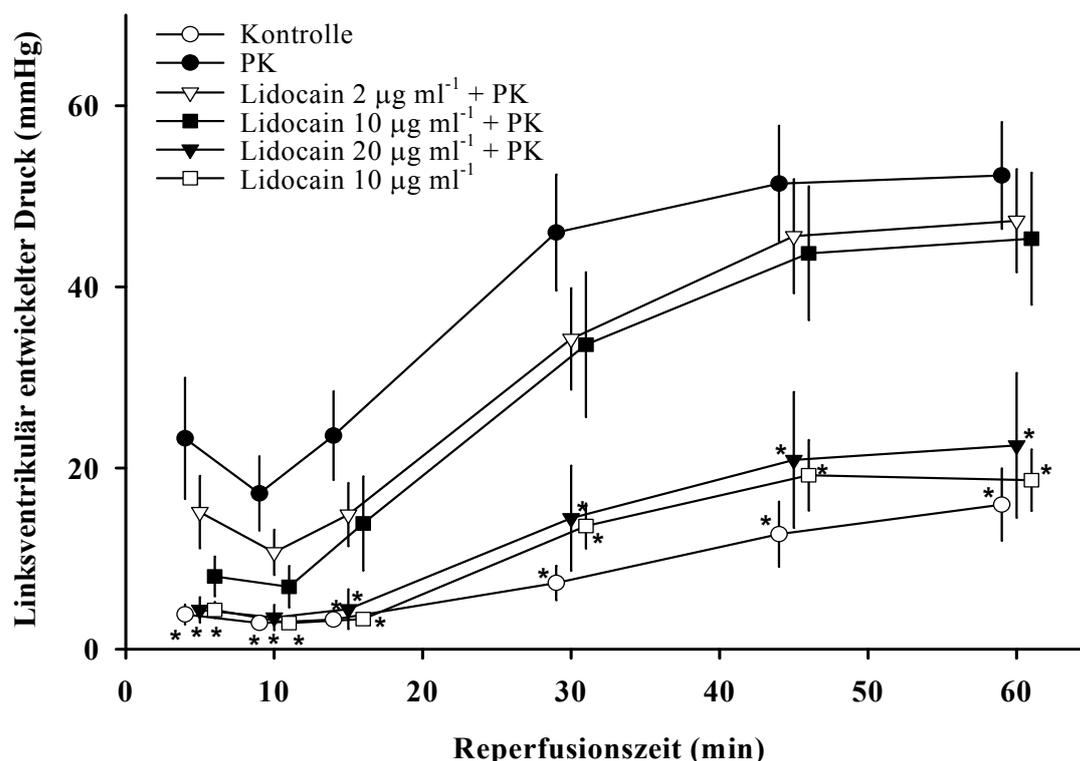


Abbildung 4: Erholung des linksventrikulär entwickelten Drucks (LVED) während der Reperfusion. PK= Präkonditionierung. Mittelwerte +/-SEM, n= 10/ Gruppe. *: P< 0,05 vs. Präkonditionierungs- Gruppe

In allen Gruppen war die Erholung der dP/dt_{max} als Kenngröße der myokardialen Kontraktilität vergleichbar mit der Erholung des LVED. Am Ende der Reperfusion erreichte die dP/dt_{max} in der Kontrollgruppe, der Lidocain 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ +PK und der Lidocain 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$, signifikant geringere Werte als Herzen der Präkonditionierungsgruppe (916 +/-148 mm Hg s^{-1} , 1029 +/-246 mmHg s^{-1} , 772 +/-121 mmHg s^{-1} ; $p < 0,05$; Abbildung 5).

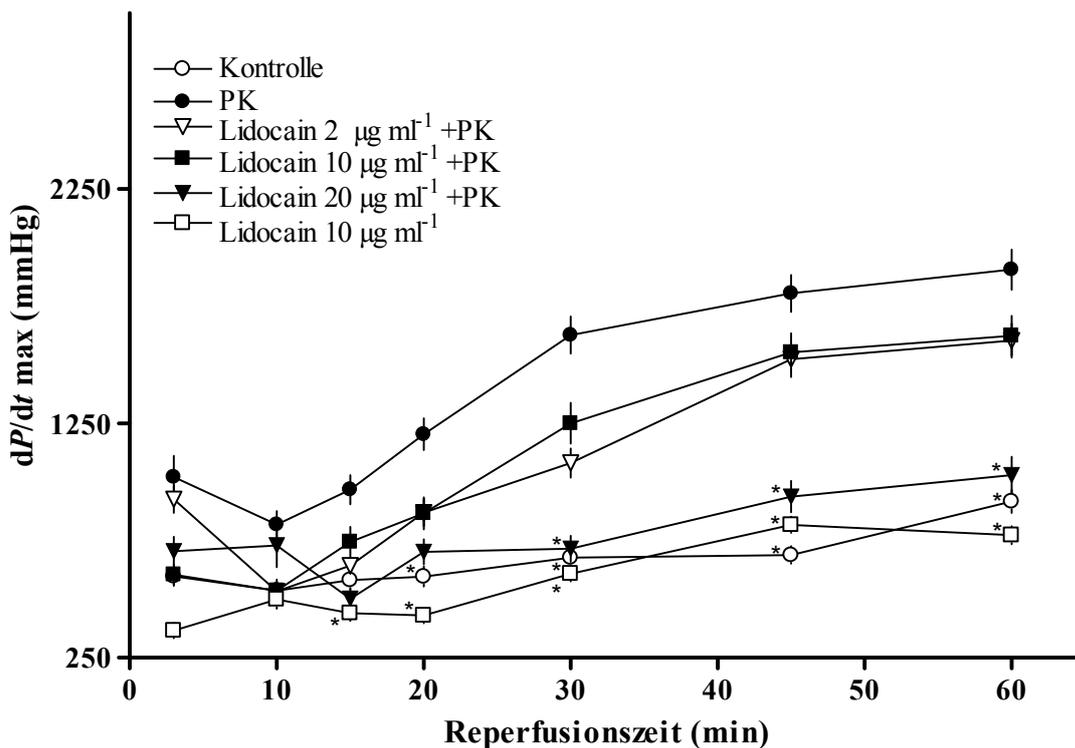


Abbildung 5: Erholung der dP/dt_{max} während der Reperfusion. PK= Präkonditionierung. Mittelwerte +/-SEM, $n = 10$ / Gruppe. *: $P < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe

Die dP/dt_{min} , als Variable der diastolischen Funktion, veränderte sich ebenfalls ähnlich. Auch hier erholten sich Herzen ohne Präkonditionierung (Kontrolle und Lidocain $10 \mu\text{g ml}^{-1}$) und die Organe der Lidocain $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ -Gruppe signifikant schlechter als die Präkonditionierungsgruppe (Kontrolle $-852 \pm 169 \text{ mmHg s}^{-1}$, Lidocain $20 \mu\text{g ml}^{-1} + \text{Pk}$ $-797 \pm 147 \text{ mmHg s}^{-1}$, Lidocain $10 \mu\text{g ml}^{-1} -662 \pm 108 \text{ mmHg s}^{-1}$; $p < 0,05$; Abbildung 6)

Die Erholung der Myokardfunktion wurde durch die Präkonditionierung verbessert (Tabelle 1).

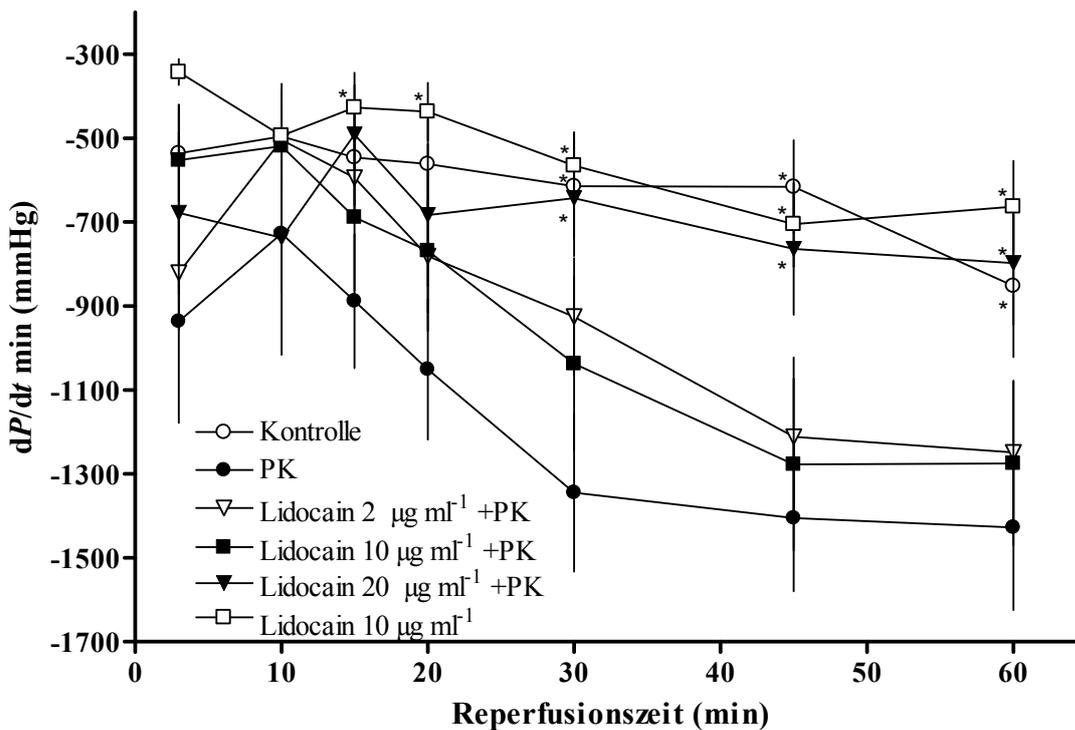


Abbildung 6: Erholung der dP/dt_{min} während der Reperfusion. PK= Präkonditionierung. Mittelwerte \pm SEM, $n = 10$ / Gruppe. *: $P < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe

Der Koronarfluss (Tabelle 1, Abbildung 7) ist in diesem Experiment eine direkte Messgröße des koronaren Gefäßwiderstandes, da der Perfusionsdruck immer konstant gehalten wurde. Die Infusion von Lidocain reduzierte in allen Gruppen den Koronarfluss leicht, jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$ in allen Gruppen). Während der Reperfusion war der Koronarfluss in der Kontrollgruppe, Lidocain $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ +PK und Lidocain $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ reduziert (61%, 71 und 66% des Ausgangswertes am Ende der Reperfusion), was auf einen erhöhten Gefäßwiderstand hinwies. Verglichen mit der Präkonditionierungs-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede.

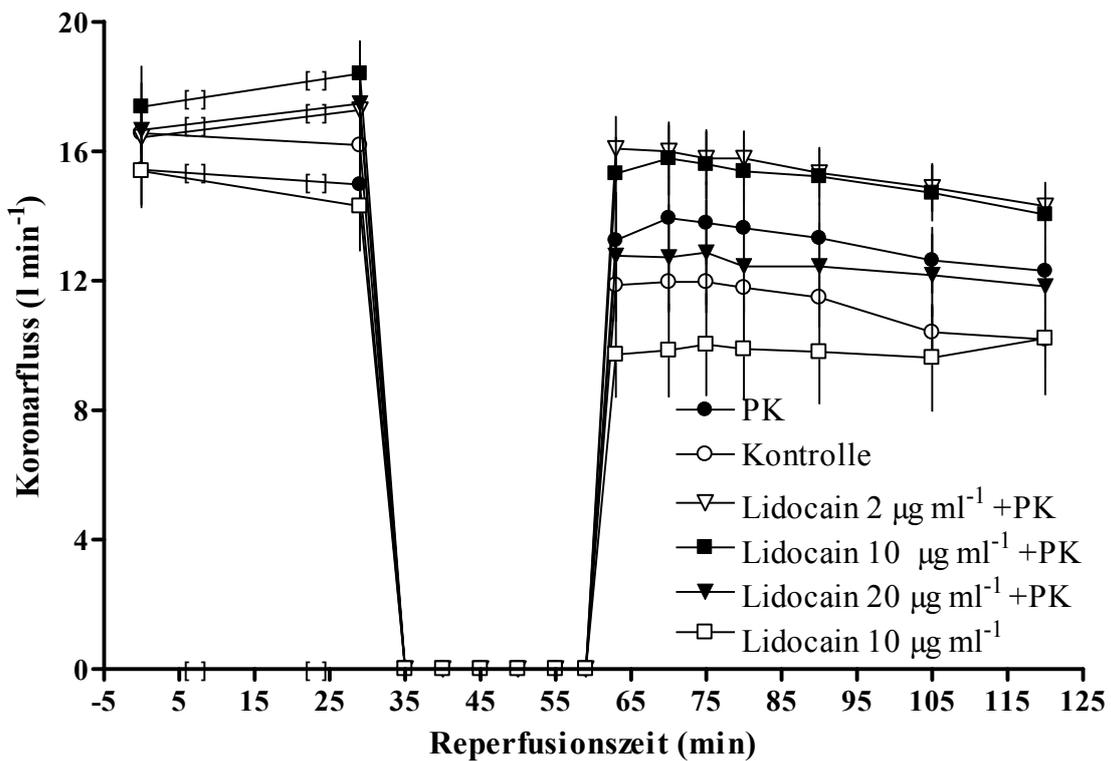


Abbildung 7: Koronarfluss über dem gesamten Versuch. []= für eine bessere Übersicht sind die kurzen no flow-Ischämien als eckige Klammern dargestellt. PK= Präkonditionierung. Mittelwerte \pm SEM, $n=10$ /Gruppe. *: $P < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe

3.1.2 Myokardialer Sauerstoffverbrauch

Unter Ausgangsbedingungen war $\dot{V}O_2$ in allen Gruppen ähnlich (in allen Gruppen $p > 0,05$ vs. Präkonditionierungs-Gruppe). Mit Beginn der Reperfusion erholte sich der $\dot{V}O_2$ in allen Gruppen und verringerte sich langsam im weiteren Verlauf (Tabelle 1). Nach 60 Minuten Reperfusion war der $\dot{V}O_2$ in der Gruppe Lidocain $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ +PK signifikant höher ($p < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe). Trotz des kleineren zellulären Schadens in der Präkonditionierungs-Gruppe, der Gruppe Lidocain $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ +PK und der Gruppe Lidocain $10 \mu\text{g ml}^{-1}$, konnten bis zum Ende des Experiments keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen und den anderen Gruppen ermittelt werden (Abbildung 8).

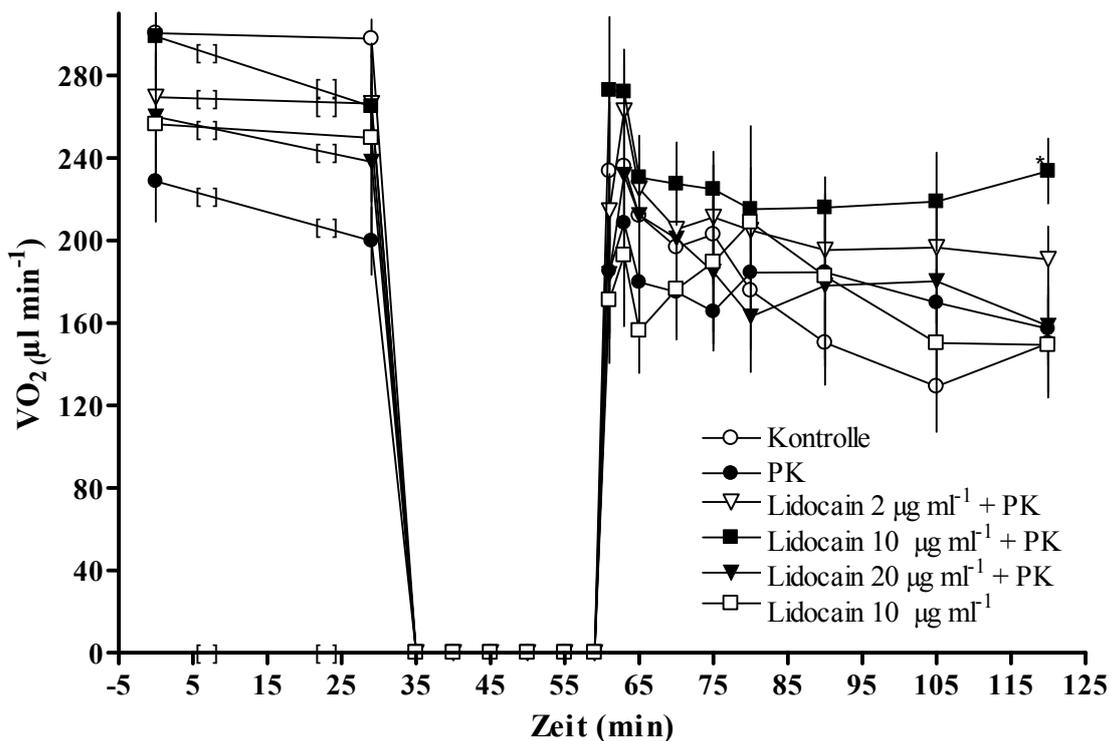


Abbildung 8: Myokardialer Sauerstoffverbrauch über dem gesamten Versuch. []= für eine bessere Übersicht sind die kurzen no flow-Ischämien als eckige Klammern dargestellt. PK=Präkonditionierung. Mittelwerte +/-SEM, n= 10/ Gruppe. *: $P < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter während des Experiments. Mittelwerte +/-SEM. n=10/ Gruppe. PK=Präkonditionierung; LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Druck; dP/dt_{max} und dP/dt_{min} =maximale und minimale Druckänderungsgeschwindigkeit; Vo_2 =myokardialer Sauerstoffverbrauch; § $P<0.05$ vs. Ausgangswert; * $P<0.05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe.

	Ausgangswert	Intervention			Reperfusion			
		vor 1. PK	vor 2. PK	vor Ischämie	5 min	15 min	30 min	60 min
LVEDD +/-mmHg								
Kontrolle	7.4 +/-1.0			7.5 +/-1.4	102.8 +/-9.3§*	79.7 +/-8.8§*	66.8 +/-8.7§*	51.0 +/-8.7§
PK	8.2 +/-1.1		9.1 +/-1.3	8.2 v1.3	73.8 +/-2.8§	62.0 +/-2.9§	46.2 +/-2.8§	37.3 +/-2.2§
PK & Lidocain 2 µg ml ⁻¹	6.7 +/-1.0	6.5 +/-1.4	6.8 +/-1.6	3.2 +/-1.6	82.0 +/-5.2§	78.0 +/-3.5§	63.8 +/-3.8§	52.5 +/-4.1§
PK & Lidocain 10 µg ml ⁻¹	7.7 +/-1.7	7.6 +/-1.8	6.3 +/-1.9	4.1 +/-2.0	92.8 +/-9.2§	77.0 +/-8.6§	62.6 +/-8.7§	52.1 +/-8.1§
PK & Lidocain 20 µg ml ⁻¹	4.8 +/-1.2	5.0 +/-1.8	7.6 +/-3.1	11.3 +/-4.6	86.0 +/-6.7§	78.9 +/-6.6§	67.1 +/-8.5§*	62.5 +/-10.4§*
Lidocain 10 µg ml ⁻¹	6.3 +/-1.0	7.1 +/-0.7	5.7 +/-1.2	4.3 +/-1.4	106.0 +/-5.6§*	87.4 +/-5.4§*	66.5 +/-7.2§*	57.9 +/-6.7§*
dP/dt_{max} +/-mm Hg s⁻¹								
Kontrolle	3466 +/-75			3483 +/-80*	563 +/-115§	581 +/-122§	677 +/-134§*	916 +/-148§*
PK	3429 +/-193		2796 +/-158§	2865 +/-173§	979 +/-222§	967 +/-197§	1626 +/-251§	1905 +/-257§
PK & Lidocain 2 µg ml ⁻¹	3248 +/-176	3043 +/-151	2857 +/-176	3081 +/-243	780 +/-182§	642 +/-98§	1080 +/-186§	1602 +/-230§
PK & Lidocain 10 µg ml ⁻¹	3425 +/-118	3190 +/-132	2912 +/-367	2953 +/-370	562 +/-120§	743 +/-193§	1249 +/-275§	1623 +/-268§
PK & Lidocain 20 µg ml ⁻¹	3001 +/-173	2445 +/-147§	2268 +/-160§*	2426 +/-196§	440 +/-103§*	501 +/-118§	714 +/-174§*	1029 +/-246§*
Lidocain 10 µg ml ⁻¹	3152 +/-211	2607 +/-120	2676 +/-116	2889 +/-123	427 +/-81§	439 +/-85§	608 +/-83§	772 +/-121§
dP/dt_{min} +/-mm Hg s⁻¹								
Kontrolle	-2731 +/-74			-2761 +/-93*	-548 +/-113§	-545 +/-115§	-614 +/-125§*	-852 +/-169§*
PK	-2635 +/-147		-1971 +/-127§	-1962 +/-154§	-860 +/-179§	-887 +/-159§	-1344 +/-188§	-1427 +/-197§
PK & Lidocain 2 µg ml ⁻¹	-2480 +/-127	-2409 +/-126	-2084 +/-150	-2150 +/-180	-680 +/-136§	-594 +/-86§	-925 +/-139§	-1248 +/-171§
PK & Lidocain 10 µg ml ⁻¹	-2712 +/-92	-2474 +/-105	-1845 +/-136§	-1818 +/-147§	-529 +/-120§	-688 +/-175§	-1037 +/-207§	-1275 +/-195§
PK & Lidocain 20 µg ml ⁻¹	-2397 +/-144	-1925 +/-135§	-1619 +/-143§	-1699 +/-172§	-411 +/-98§*	-491 +/-119§	-642 +/-138§*	-797 +/-147§*
Lidocain 10 µg ml ⁻¹	-2260 +/-110	-1944 +/-110	-1960 +/-104	-2053 +/-88	-406 +/-78§	-426 +/-83§	-565 +/-79§	-662 +/-108§*
Vo₂ +/-µl min⁻¹								
Kontrolle	300 +/-18			297 +/-9	212 +/-29§	202 +/-24§	150 +/-20§	150 +/-23§
PK	229 +/-20		251 +/-33	200 +/-16	180 +/-18	165 +/-19§	184 +/-28	157 +/-15§
PK & Lidocain 2 µg ml ⁻¹	269 +/-20	262 +/-21	249 +/-22	266 +/-29	225 +/-18	211 +/-25	195 +/-15§	190 +/-15§
PK & Lidocain 10 µg ml ⁻¹	298 +/-20	284 +/-16	246 +/-18	265 +/-25	230 +/-20§	224 +/-18§	215 +/-15§	233 +/-16§*
PK & Lidocain 20 µg ml ⁻¹	260 +/-31	231 +/-36	233 +/-36	238 +/-38	212 +/-31	184 +/-34	178 +/-39	158 +/-19§
Lidocain 10 µg ml ⁻¹	256 +/-28	257 +/-31	259 +/-36	249 +/-30	156 +/-20	189 +/-33	182 +/-40	149 +/-25§
Koronarfluss +/-ml min⁻¹								
Kontrolle	16.6 +/-0.6			16.2 +/-0.6	11.2 +/-0.8§	12.0 +/-1.0§	11.5 +/-0.9§	10.2 +/-0.9§
PK	15.4 +/-1.1		15.4 +/-1.4	15.0 +/-1.3	13.5 +/-1.3	13.8 +/-1.3	13.3 +/-1.1	12.3 +/-1.0
PK & Lidocain 2 µg ml ⁻¹	16.4 +/-0.9	15.9 +/-0.9	15.2 +/-1.0	17.3 +/-0.9	16.0 +/-0.9	15.8 +/-0.8	15.3 +/-0.8	14.3 +/-0.7
PK & Lidocain 10 µg ml ⁻¹	17.4 +/-1.2	16.3 +/-1.1	15.3 +/-1.1	18.4 +/-1.0	15.5 +/-1.1	15.6 +/-1.1	15.2 +/-0.9	14.0 +/-0.8§
PK & Lidocain 20 µg ml ⁻¹	16.7 +/-1.4	15.3 +/-1.6	14.9 +/-1.8	17.5 +/-1.9	12.8 +/-1.8	12.9 +/-1.6	12.4 +/-1.3§	11.8 +/-1.2§
Lidocain 10 µg ml ⁻¹	15.4 +/-1.1	15.1 +/-1.6	13.9 +/-1.4	14.3 +/-1.4	8.6 +/-0.9§	10.0 +/-1.6§	9.8 +/-1.6§	10.2 +/-1.7§

3.1.3 Infarktgröße

Die Infarktgröße (Abbildung 9), in Prozent des Risikogebietes (Area at risk, AAR), betrug in der Kontrollgruppe 24,8 +/-4,1)% und war in der Präkonditionierungs-Gruppe deutlich niedriger (4,0 +/-0,7%, $p < 0,05$). Durch eine Vorbehandlung mit Lidocain in einer Dosierung von 2 oder 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$ wurde die Infarktgröße, verglichen mit der Präkonditionierungs-Gruppe, nicht signifikant vergrößert ($p = 1,0$ und $0,89$). Die Gabe von Lidocain 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ vor der Präkonditionierung führte, verglichen mit der Präkonditionierungs-Gruppe, zu einer Vergrößerung des Infarktes auf 14,1 +/-2,5% ($p = 0,037$). Bei nicht-präkonditionierten Herzen hatte die Gabe von Lidocain 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$, verglichen mit der Kontrollgruppe, keinen Effekt auf die Infarktgröße (27,1 +/-3,8 %).

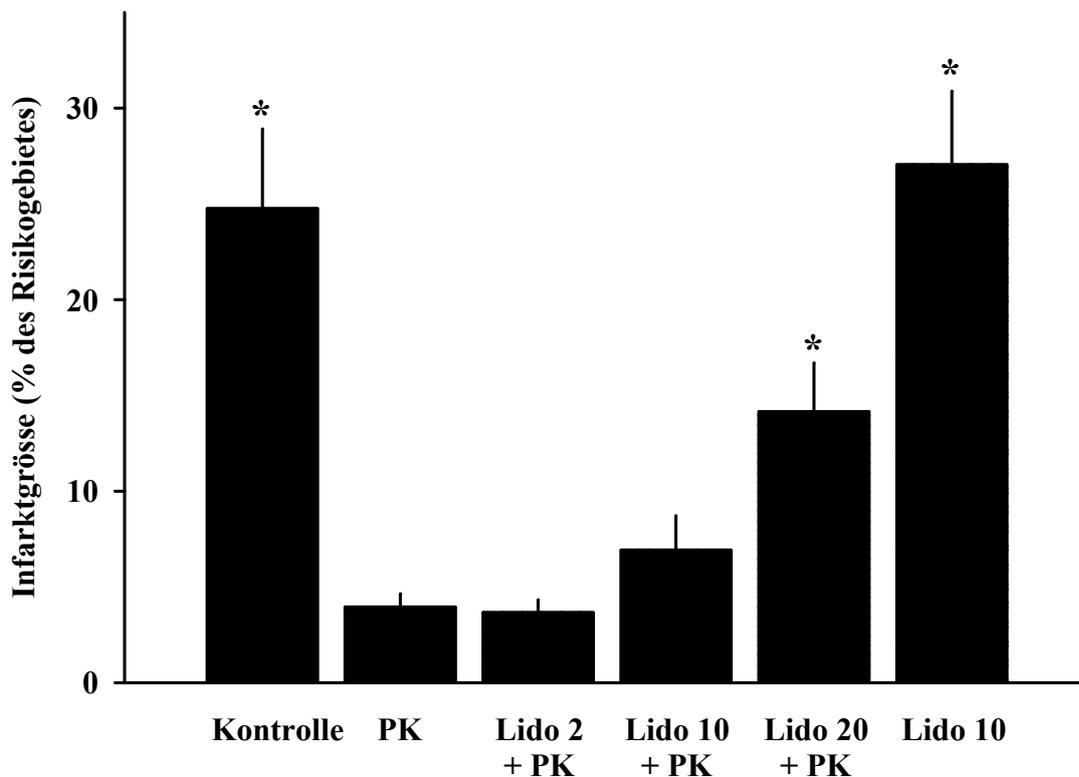


Abbildung 9: Infarktgröße in % des Risikogebietes. PK= Präkonditionierung. Standardfehler +/-SEM, $n=10$ in jeder Gruppe, $*= P < 0,05$ vs. Präkonditionierungs- Gruppe, Lido= Lidocain

2. Teil der Studie, Lidocain und die myokardiale Ischämie ohne Präkonditionierung.

Insgesamt wurden 26 Herzen in die Auswertung einbezogen (4 Gruppen, Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n = 6$; Lidocain $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ und $10 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$). Die Herzen wogen im Mittel $1,0\text{g}$ ($0,99\text{-} 1,04\text{g}$), das Trockengewicht war $0,16\text{g}$ ($0,14\text{-} 0,17\text{g}$).

3.2.1 Linksventrikuläre kontraktile Funktion

In Tabelle 2 und den Abbildungen 9-13 sind die hämodynamischen Parameter dargestellt. Auch in dieser Versuchsreihe war der LVED zu Ausgangsbedingungen in allen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($109,9 \pm 11,5 \text{ mmHg}$, $p= 0,2\text{-} 0,6$ vs. Kontrolle). In allen Konzentrationen hatte die Lidocaingabe keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den nach der Infusion gemessenen LVEDD ($p= 0,06\text{-} 0,9$ vs. Kontrolle). Der LVED erholte sich nach der Ischämie in keiner Gruppe und erreichte am Ende der Reperfusion in allen Gruppen lediglich Werte um $10 \pm 1 \%$ des Ausgangswertes (Abbildung 10).

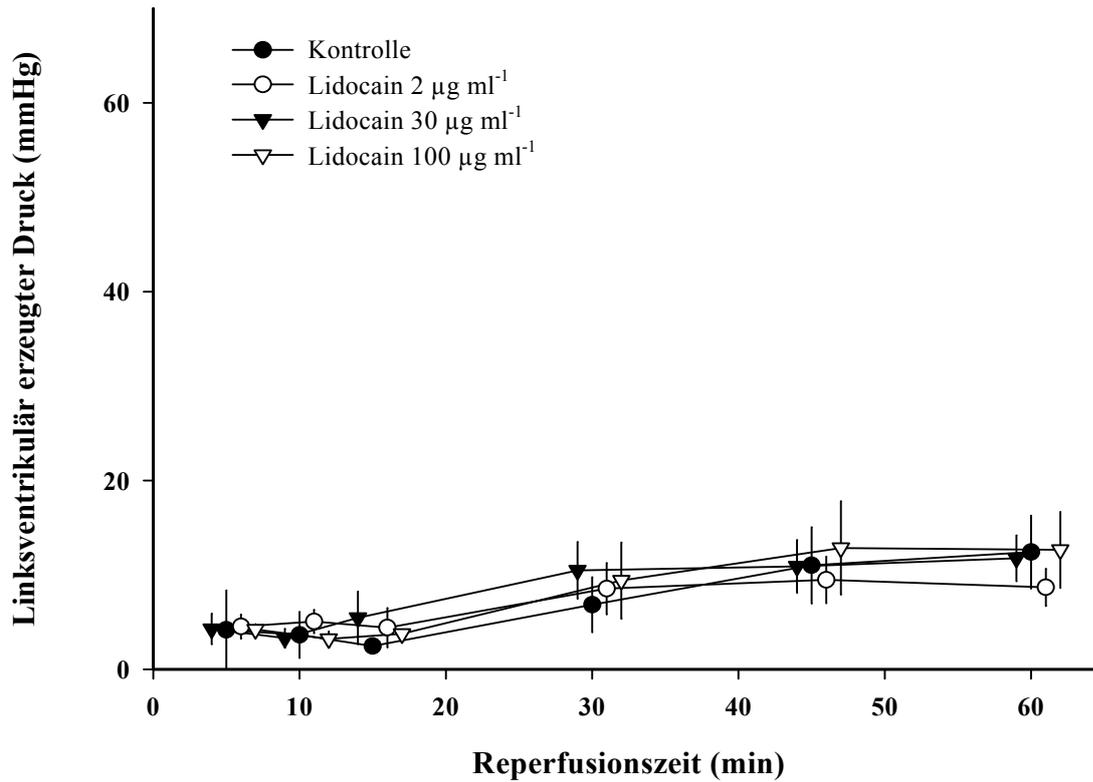


Abbildung 10: Erholung des linksventrikulär entwickelten Drucks (LVED) während der Reperfusion. Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ in Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$ in Lidocain 2 und $30 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Als Ausdruck eines Reperfusionsschadens stieg der LVEDD während der Reperfusion in allen Gruppen auf Werte zwischen 106 und 136 mmHg. Es zeigten sich statistisch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,3-1$ vs. Kontrolle). Der LVEDD sank nach 60 Minuten Reperfusion auf Werte um 68-84 mmHg.

Die dP/dt_{\max} verhielt sich in gleicher Weise wie der LVED. Eine Erholung war bis zum Ende der Reperfusion nicht zu beobachten. Gleiches gilt für die dP/dt_{\min} (Abbildung 11 und 12).

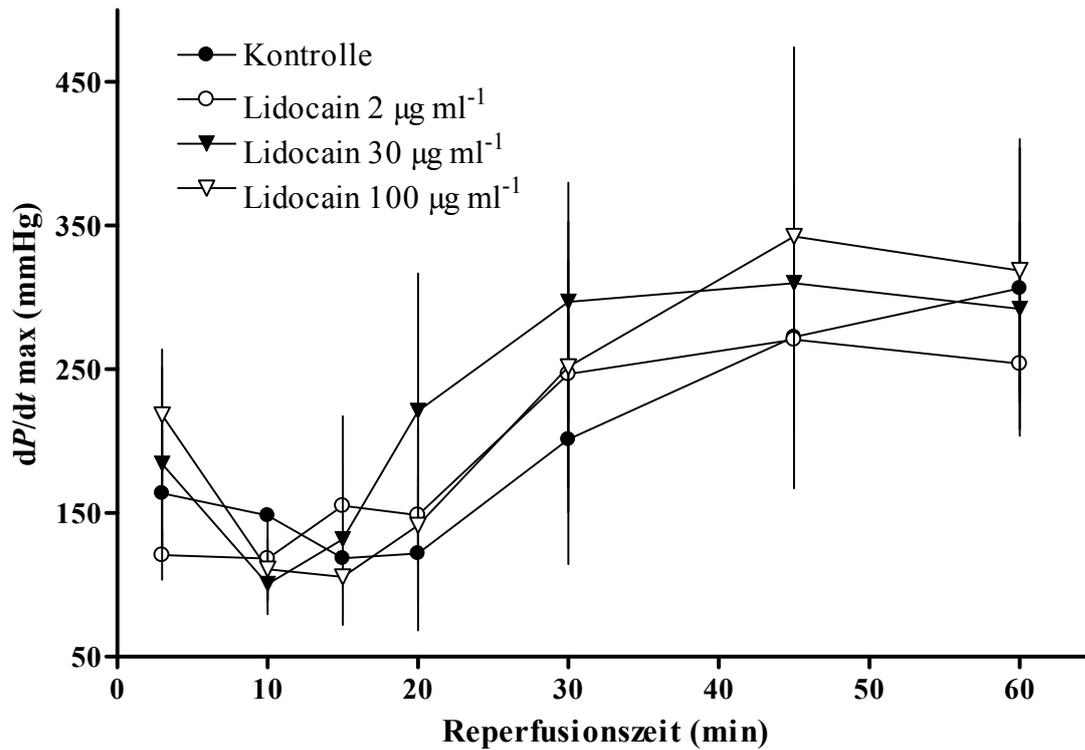


Abbildung 11: Erholung der dP/dt_{\max} während der Reperfusion. Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ in Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$ in Lidocain 2 und $30 \mu\text{g ml}^{-1}$.

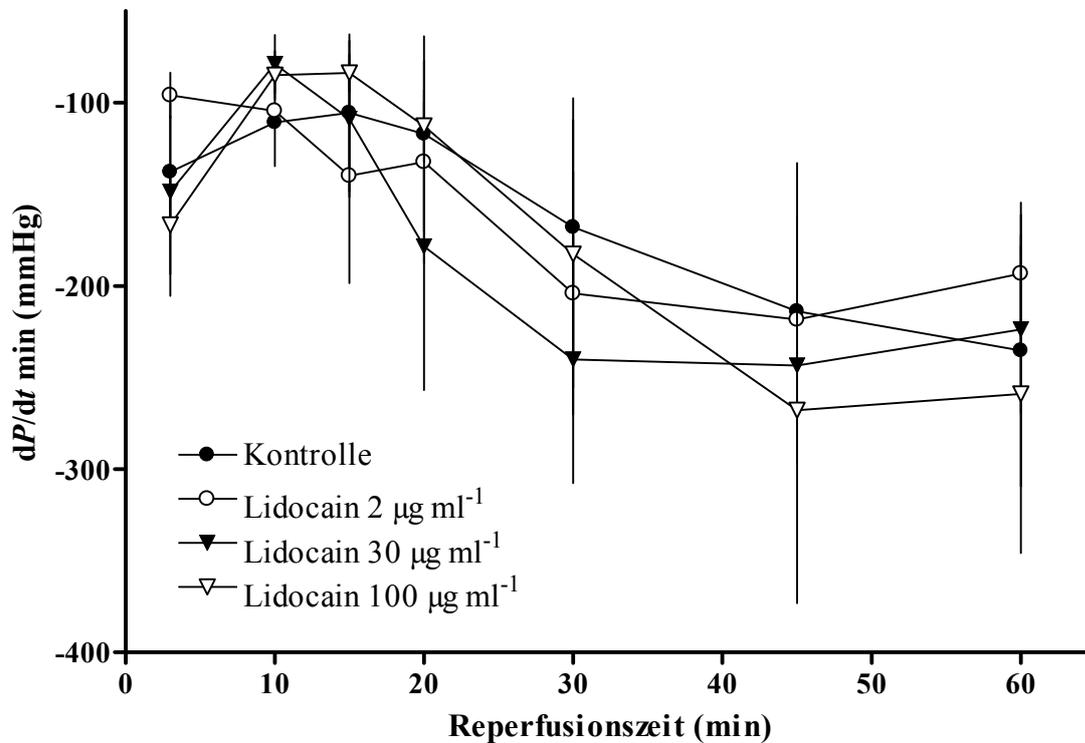


Abbildung 12: Erholung der dP/dt_{min} während der Reperfusion. Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ in Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$ in Lidocain 2 und $30 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Statistisch signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe wurden während der Reperfusion nicht beobachtet (dP/dt_{max} : $p= 0,07- 0,8$; dP/dt_{min} : $p= 0,06- 0,8$) (Tabelle 2).

Die Lidocaininfusion führte, verglichen mit der Kontrolle, zu einer leichtgradigen, jedoch nicht signifikanten Reduktion des Koronarflusses (Tabelle 2). Nach 60 Minuten Reperfusion war in allen Gruppen der Koronarfluss auf im Mittel 44% des Ausgangswertes reduziert ($p < 0,01$). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es nicht (Abbildung 13).

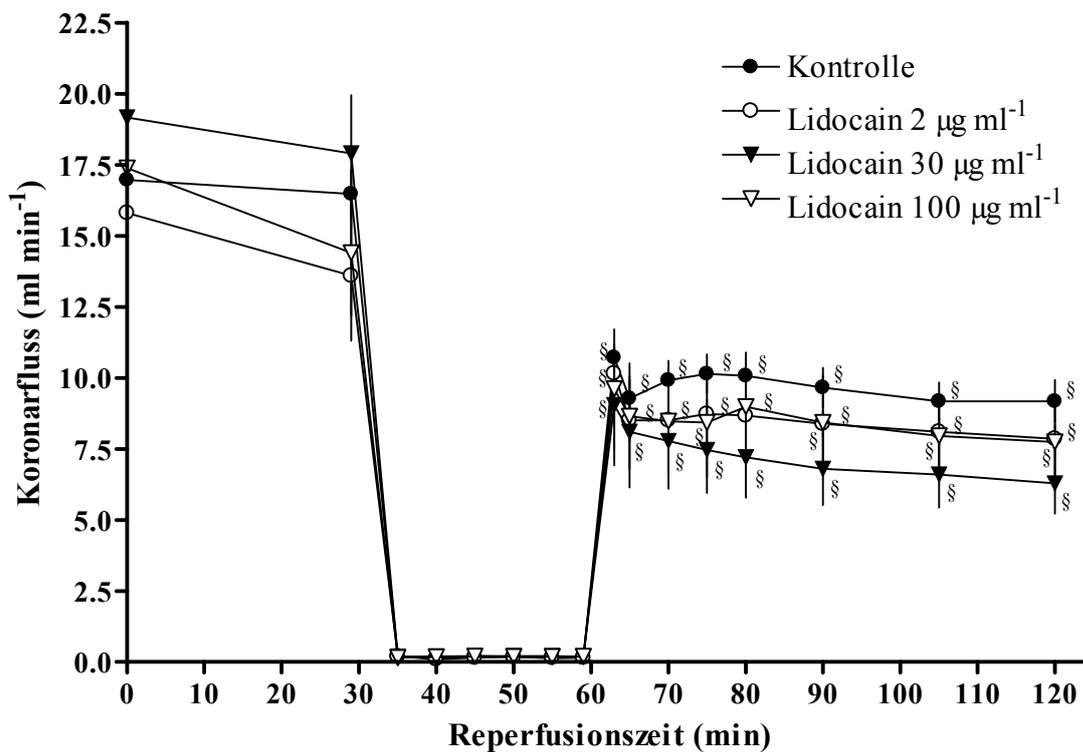


Abbildung 13: Koronarfluss über dem gesamten Versuch. Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ in Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$ in Lidocain 2 und $30 \mu\text{g ml}^{-1}$. §: $P < 0,05$ vs. Ausgangswert

Table 2: Hämodynamische Parameter während des Experiments, Mittelwerte +/-SEM, Kontrolle und Lidocain 100 µg ml⁻¹ n=6; Lidocain 2 µg ml⁻¹ und Lidocain 30 µg ml⁻¹ n=7, PK=Präkonditionierung; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Druck; dP/dt_{max} und dP/dt_{min}= maximale und minimale Druckänderungsgeschwindigkeit; Vo₂=myokardialer Sauerstoffverbrauch; § P< 0,05 vs. Ausgangswert; * P< 0,05 vs. Kontrolle.

	Ausgangswert	Intervention			Reperfusion			
		vor 1. PK	vor 2. PK	vor Ischämie	5 min	15 min	30 min	60 min
LVEDD +/-mmHg								
Kontrolle	9,18 +/-0,7			8,9 +/-1,3	136,0 +/-11,3§	103,4 +/-12,4§	90,9 +/-10,2§	84,9 +/-9,4§
Lidocain 2 µg ml ⁻¹	6,37 +/-1,1	3,9 +/-1,5	1,2 +/-2,2	1,6 +/-3,1	106,1 +/-13,1§	110,5 +/-12,1§	82,4 +/-10,9§	69,6 +/-8,1§
Lidocain 30 µg ml ⁻¹	9,0 +/-0,8	6,1 +/-1,3	5,7 +/-2,0	6,2 +/-2,5	116,8 +/-15,7§	97,6 +/-5,3§	81,0 +/-3,0§	74,1 +/-4,2§
Lidocain 100 µg ml ⁻¹	7,5 +/-0,7	7,2 +/-1,0	7,0 +/-1,8	5,9 +/-2,5	114,6 +/-16,3§	101,0 +/-13,7§	82,2 +/-7,4§	68,9 +/-5,7§
dP/dt_{max} +/-mm Hg s⁻¹								
Kontrolle	3304 +/-246			3256 +/-239	164 +/-71§	118 +/-46§	201 +/-87§	306 +/-98§
Lidocain 2 µg ml ⁻¹	2984 +/-176	3258 +/-150	3061 +/-192	2941 +/-465	114 +/-32§	155 +/-62§	246 +/-79§	253 +/-50§
Lidocain 30 µg ml ⁻¹	3459 +/-124	3454 +/-230	3283 +/-239	3408 +/-163	142 +/-40§	131 +/-53§	297 +/-83§	292 +/-60§
Lidocain 100 µg ml ⁻¹	2746 +/-166	2414 +/-288§	1892 +/-208	2468 +/-223*	121 +/-23§	105 +/-15§	251 +/-101§	318 +/-91§
dP/dt_{min} +/-mm Hg s⁻¹								
Kontrolle	-2472 +/-243			-2496 +/-239	-157 +/-55§	-105 +/-43§	-167 +/-70§	-235 +/-74§
Lidocain 2 µg ml ⁻¹	-2123 +/-107	-2488 +/-243	-2332 +/-182	-2230 +/-384	-100 +/-31§	-139 +/-59§	-204 +/-66§	-193 +/-39§
Lidocain 30 µg ml ⁻¹	-2644 +/-147	-2670 +/-197	-2496 +/-207	-2526 +/-146	-121 +/-39§	-108 +/-43§	-240 +/-68§	-223 +/-46§
Lidocain 100 µg ml ⁻¹	-1884 +/-146	-1734 +/-266	-1202 +/-201	-1681 +/-199	-96 +/-15§	-83 +/-10§	-182 +/-73§	-258 +/-87§
Vo₂ +/-µl min⁻¹								
Kontrolle	231 +/-15			218 +/-16	133 +/-19§	141 +/-19§	114 +/-20§	138 +/-39
Lidocain 2 µg ml ⁻¹	182 +/-22	193 +/-24	174 +/-24	121 +/-60	114 +/-20	100 +/-16§	60 +/-4§	63 +/-11§
Lidocain 30 µg ml ⁻¹	215 +/-28	201 +/-0	143 +/-36	210 +/-25	104 +/-36§	80 +/-24§	49 +/-11§*	29 +/-5§*
Lidocain 100 µg ml ⁻¹	188 +/-39	279 +/-0	148 +/-31	180 +/-30	103 +/-23	82 +/-36	66 +/-18§	68 +/-33
Koronarfluss +/-ml min⁻¹								
Kontrolle	17,0 +/-0,76			16,5 +/-0,9	9,3 +/-0,6§	10,1 +/-0,7§	9,7 +/-0,7§	9,2 +/-0,8§
Lidocain 2 µg ml ⁻¹	15,8 +/-0,37	15,3 +/-0,4	15,0 +/-0,6	13,6 +/-2,7	8,5 +/-0,7§	8,7 +/-0,5§	8,4 +/-0,5§	7,9 +/-0,5§
Lidocain 30 µg ml ⁻¹	19,2 +/-2,0	15,5 +/-1,2	14,8 +/-1,1	17,9 +/-2,0	8,1 +/-2,0§	7,5 +/-1,5§	6,8 +/-1,3§	6,3 +/-1,1§
Lidocain 100 µg ml ⁻¹	17,4 +/-2,7	15,3 +/-1,0	12,7 +/-2,4	14,4 +/-2,2	8,6 +/-1,9§	8,4 +/-1,9§	8,4 +/-1,7§	7,7 +/-1,3§

3.2.2 Myokardialer Sauerstoffverbrauch

Zu Beginn der Versuche war der $\dot{V} O_2$ in allen Gruppen gleich ($p > 0,05$ in allen Gruppen vs. Kontrolle). Zu Beginn der Reperfusion wurden im Vergleich zu Ausgangsbedingungen leicht verringerte Werte gemessen. Nach weiteren 60 Minuten Reperfusion war in der Lidocain $30 \mu\text{g ml}^{-1}$ -Gruppe der $\dot{V} O_2$ mit $29 \mu\text{l min}^{-1}$ signifikant sowohl gegenüber der Kontrolle ($p = 0,02$), als auch gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,001$) reduziert. In den übrigen Gruppen sankt der $\dot{V} O_2$ im Verlauf der Reperfusion leicht. Lediglich in den Gruppen Lidocain $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ und der oben genannten Lidocain $30 \mu\text{g ml}^{-1}$ wurde ein signifikantes Niveau gegenüber den Ausgangswerten beobachtet ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 14).

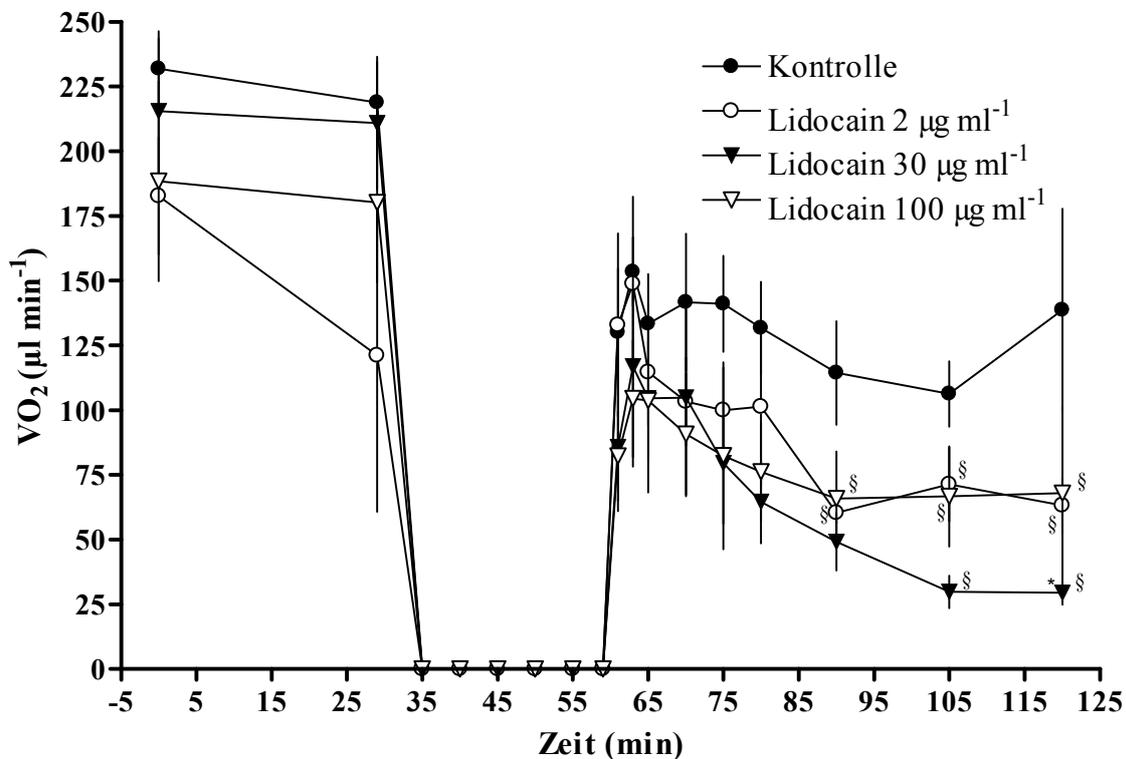


Abbildung 14: VO_2 über dem gesamten Versuch. Mittelwerte \pm SEM, $n=6$ in Kontrolle und Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$, $n=7$ in Lidocain 2 und $30 \mu\text{g ml}^{-1}$. *: $P < 0,05$ vs. Kontroll- Gruppe, §: $P < 0,05$ vs. Ausgangswert.

3.2.3 Infarktgröße

Die Infarktgröße (Abbildung 15) betrug in der Kontrollgruppe $26,4 \pm 6,3\%$ des Risikogebietes, in der Lidocain $2 \mu\text{g ml}^{-1}$ -Gruppe $25 \pm 2,6\%$, $32,5 \pm 6,1\%$ in der Lidocain $30 \mu\text{g ml}^{-1}$ -Gruppe und $26 \pm 7,5\%$ in der Lidocain $100 \mu\text{g ml}^{-1}$ -Gruppe. Die Gabe von Lidocain in diesen Konzentrationen führte zu keiner statistisch signifikanten Änderung der Infarktgröße ($p = 0,86, 0,5$ und 1 , verglichen mit der Kontrollgruppe).

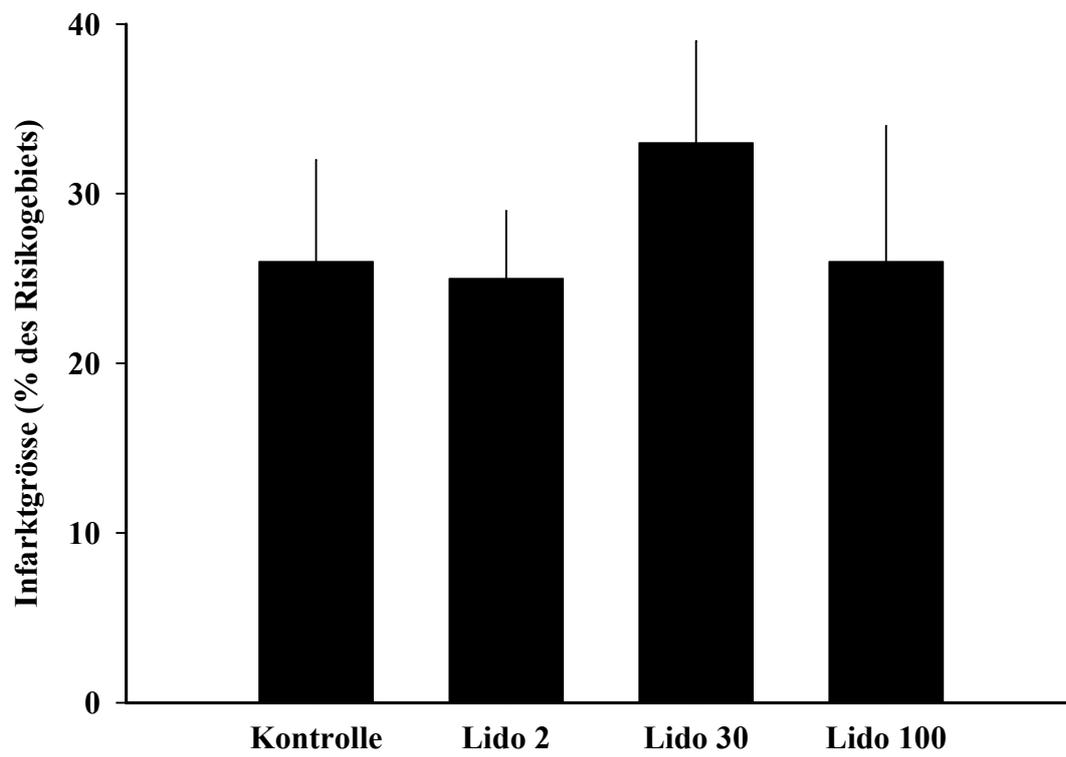


Abbildung 15: Infarktgröße in % des Risikogebietes. Lido= Lidocain. Standardfehler +/-SEM, n=6 in Kontrolle und Lidocain 100, n=7 in Lidocain 2 und Lidocain 30.

4. Diskussion

4.1 Präkonditionierung

4.1.1 Ischämische Präkonditionierung

Die ischämische Präkonditionierung wurde 1986 von Murry et al beschrieben.¹ Er konnte zeigen, dass 4 Zyklen jeweils 5 minütiger Ischämien, unterbrochen von kurzen Reperfusionphasen, die resultierende Infarktgröße einer folgenden länger dauernden Ischämie um 75% reduziert. Zahlreiche Studien folgten, die diesen Effekt reproduzieren konnten.¹⁷

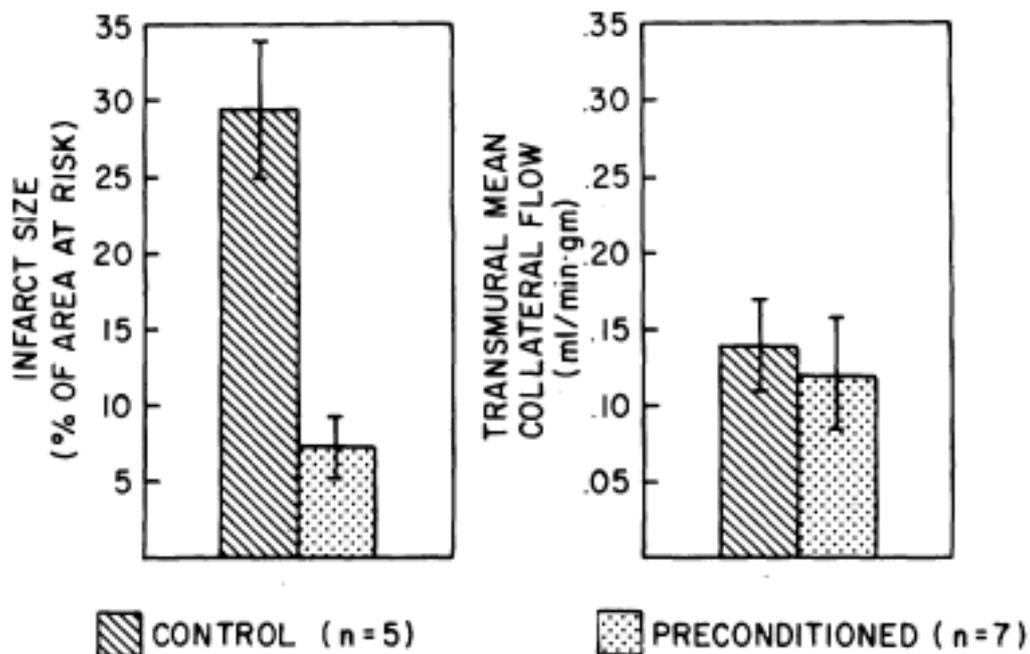


Abb. 16: Originaldaten von Murry et al, der als Erster die ischämische Präkonditionierung beschrieb.
(Aus Murry et al¹)

Es zeigte sich in den folgenden Jahren, dass die ischämische Präkonditionierung zwei kardioprotektive Zeitfenster aufweist. Ein frühes Fenster, auch frühe oder klassische Präkonditionierung genannt, mit sofortiger Protektion und ein spätes

Fenster (Second Window of Protection, SWOP), auch als die späte oder verzögerte Präkonditionierung bezeichnet.¹⁸ Ihr Effekt entwickelt sich erst 12-24 Stunden nach dem Stimulus und hält dann für 48 - 72 Stunden an.^{19,20}

4.1.2 Phasen der Ischämischen Präkonditionierung

Bis heute sind die molekularbiologischen Mechanismen der Präkonditionierung nicht vollständig verstanden. In der Beschreibung der zugrunde liegenden Signaltransduktion werden hier einzelne Bereiche wie die Triggerphase und die Mediatorphase unterschieden. Präkonditionierende Ischämien initiieren in der Triggerphase Anpassungsmechanismen der Zelle, die einen Schutz vor den Folgen einer anschließenden langen, auch als „Index“-Ischämie bezeichneten, Minderperfusion und einer anschließenden Reperfusion gewährt. Es gibt diverse Signaltransduktionswege, die diesen Effekt vermitteln und einen oder mehrere Endeffektoren erreichen. Zwischen der Signal- und der Mediatorphase existiert eine Art „Gedächtnis“ Zustand, der die Zelle nach den präkonditionierenden Ischämien, auch über einen längeren Zeitraum, in einem der Protektion dienenden Zustand hält. Alle zellulären Reaktionen, die diesem „Gedächtnis“ Zustand zeitlich nachgeordnet sind, werden als Mediatorphase bezeichnet. Dazu sind auch die Endeffektoren zu zählen. Sie erzeugen eine Wirkung im Anschluss an die Index-Ischämie, also z.B. auch während der Reperfusionsphase.²¹

Die protektiven Effekte einer ischämischen Präkonditionierung sind neben dem Herzen bereits in nahezu alle Organen gezeigt worden. Die quergestreifte Muskulatur, die Nieren und der Darm profitieren von der klassischen Präkonditionierung, das Gehirn nur von einer späten Präkonditionierung.²¹

4.1.3 Mechanismen der Ischämischen Präkonditionierung

Bis heute konnten bereits einige Trigger der Präkonditionierung identifiziert werden, d.h. diese Pharmaka („First Hit“) sind genau wie kurzzeitige Ischämien (auch ein „First Hit“) in der Lage, einen Schutz vor einem nachgeschalteten Stimulus („Second Hit“) zu bieten. So vermittelt der Adenosin A₁- Rezeptor nach Stimulation einen ähnlich guten Schutz wie eine ischämische Präkonditionierung.²² Weitere Triggersubstanzen sind Bradykinin^{23,24}, Opiate^{25,26} oder Noradrenalin.^{27,28} Diese Substanzen entfalten ihre Wirkung über G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Man geht heute davon aus, dass bestimmte dieser G-Protein gekoppelten Rezeptoren gemeinsam der Auslöser für eine Präkonditionierung sind. Die Blockade des Bradykinin Rezeptors in Kaninchenherzen verhindert die ischämische Präkonditionierung, wenn der Stimulus nur aus einer kurzen Ischämie besteht. Verstärkt sich der Stimulus, kommt es zu einer Präkonditionierung.²³ Die Blockade eines einzelnen Rezeptortyps scheint also lediglich die Schwelle, bei der eine Präkonditionierung ausgelöst wird, zu erhöhen, nicht aber den gesamten Effekt zu verhindern. Neben den oben genannten, rezeptorabhängigen Triggern gibt es noch andere rezeptorunabhängige Substanzen. Freie Sauerstoffradikale (reactive oxygen species, ROS) können beispielsweise eine Präkonditionierung auslösen.^{29,30} Hierbei aktivieren sie möglicherweise direkt die Proteinkinase C (PK_C).^{31,32} Die Rolle von Stickstoffmonoxid (NO) als Trigger der klassischen Präkonditionierung wird in der bisher veröffentlichten Literatur nicht einheitlich bewertet.^{33,34,35,36} Es wurde bisher aber klar gezeigt, dass NO eine wichtige Rolle für die späte Präkonditionierung spielt.³⁷ Hierbei scheint NO sowohl als Trigger als auch als Mediator zu fungieren.^{38,39} Es ist anzunehmen, dass sowohl die Dosierung als auch die zeitliche Kinetik der NO Freisetzung im Organismus hierbei eine entscheidende Rolle spielen.

Nach der Triggerphase schließt sich eine intrazelluläre Kaskade an, die die Zelle schließlich in ihren protektiven Zustand versetzt. Eine Schlüsselrolle fällt hierbei der Pk_C zu.^{40,41} Hauptsächlich sind hier die ϵ und δ Isoformen der Pk_C involviert.^{42,43} Eine Blockade dieser Enzyme kann die Präkonditionierung verhindern, hat allerdings keinen Effekt auf das nicht-präkonditionierte Herz. Im Umkehrschluss erzeugt eine Aktivierung der Pk_C eine myokardiale Präkonditionierung.

Weitere wichtige Mediatoren scheinen die Thyrosinkinasen und die mitogen aktivierten Proteinkinasen (MAPKs) zu sein. Eine unspezifische Blockade der Thyrosinkinasen mit Genistein kann den Effekt einer Präkonditionierung mindern.⁴⁴ Ziel dieser Kinasen sind unter anderem die MAPKs. Von größerer Bedeutung für die Präkonditionierung scheint die 38kd Isoform dieser Enzyme zu sein. Sie wird innerhalb weniger Minuten während einer Ischämie phosphoryliert und somit aktiviert. Dies konnte an isolierten Rattenherzen⁴⁵ und auch an Ratten⁴⁶, Kanninchen⁴⁷ und Schweinen⁴⁸ *in vivo* gezeigt werden.

ATP sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP}) sind ebenfalls in die Präkonditionierung involviert. Ihre Rolle als Trigger oder Mediator ist jedoch nicht eindeutig geklärt. Kanäle dieser Art werden durch physiologische Konzentrationen an ATP gehemmt. Es existieren zwei verschiedene Isoformen dieser Kanäle im Herzen: eine sarkolemmale K_{ATP} und eine mitochondriale K_{ATP} , die auf der inneren mitochondrialen Membran exprimiert wird. An anderer Stelle soll auf die genaueren Unterschiede dieser Kanäle eingegangen werden. Die Blockade dieser Kanäle mit 5-Hydroxydecanoat (5-HD) kurz vor präkonditionierenden Ischämien konnte eine Protektion verhindern. Eine Blockade während der Index-Ischämie führte jedoch nicht zu einem Verlust der Protektion.⁴⁹ Eine Rolle als Trigger der Präkonditionierung nehmen die K_{ATP} Kanäle also sicher ein, ihre mögliche Rolle als Mediatoren ist noch nicht vollständig geklärt.

Wie bereits erwähnt, scheinen auch ROS eine vermittelnde Rolle in der Signaltransduktion der Präkonditionierung zu spielen. Steenbergen et al. zeigten, dass der Effekt einer mit Diazoxid erzeugten Präkonditionierung durch den Radikalfänger Azetylcystein aufgehoben wurde.⁵⁰ Desweiteren konnte gezeigt werden, dass Diazoxid die Bildung von ROS in Kardiomyozyten fördert.⁵⁰ Dass Sauerstoffradikale auch Teil der Signaltransduktion sind, würde auch erklären, warum eine einzelne Ischämie nicht zu einer Protektion führt. Dem ischämischen Gewebe fehlt der Sauerstoff, um die Radikale zu bilden. Hierfür ist eine Reperfusion notwendig. An Schweinen⁵¹ und Hasen⁵² schützte eine Ischämie ohne Koronarfluss vor den Folgen einer direkt folgenden Ischämie bei geringem Koronarfluss. ROS wurden hier bei Vorhandensein von Sauerstoff sofort gebildet und vermittelten die Protektion.

Über die Endeffektoren der Präkonditionierung wird bis heute viel spekuliert. So werden eine Blockade der Na/H⁺ Ionen Austauscher, die Reduktion des mitochondrialen Ödems, eine Stabilisierung des Zytoskeletts oder die Beeinflussung der Gap-Junctions diskutiert.^{21,53}

Insgesamt scheinen die verschiedenen Signaltransduktionswege auf die Aktivierung mitochondrialer Proteine zu zielen, die die Zelle vor einem Reperfusionsschaden schützen. Diese Erkenntnis ist entscheidend, denn das Mitochondrium spielt eine zentrale Rolle in der Vermittlung der Apoptose, die im Rahmen des Reperfusionsschadens auftritt. Somit unterscheidet sich der Reperfusionsschaden auf zellulärer Ebene auch fundamental vom der durch eine Ischämie ausgelösten Nekrose.^{54,55} Ein erheblicher Teil des Sauerstoffs, der während der Reperfusion wieder in das vorher ischämische Gewebe strömt, steht nicht mehr der Bildung von ATP im Mitochondrium zur Verfügung, sondern wird durch inflammatorisch induzierte Enzyme in ROS umgewandelt.⁵⁶ Der resultierende „oxidative Stress“ und gleichzeitig auftretende Energiemangel der Zelle führt zur Öffnung von sogenannten „mitochondrial permeability

transition pores“ (mPTP).⁵⁷ Diese großen und völlig unselektiven Poren befinden sich an der ansonsten unpermeablen inneren mitochondrialen Membran. Eine Öffnung entkoppelt die Atmungskette, erzeugt eine ödematöse Schwellung und schließlich die Zerstörung des Zell-Organells. Die dabei frei werdenden apoptotischen Substanzen leiten dann den Zelltod ein.⁵⁵ Eine mögliche Erklärung für die Kardioprotektion im Rahmen der Präkonditionierung könnte durch eine reduzierte Öffnung von mPTP erklärt werden und konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden.^{58,59,60,61,62}

4.1.4 Zweites Fenster der Protektion

Neben der klassischen Präkonditionierung wurde, wie eingangs schon erwähnt, auch ein zweites, protektives Fenster beschrieben (**S**econd **W**indow **O**f **P**rotection, SWOP). Es wird als späte oder auch verzögerte Präkonditionierung bezeichnet. Der Schutz baut sich nach einem circa 24 stündigem Intervall auf und hält dann bis zu 72 Stunden an. Ob die myokardiale Protektion in Form eines Infarktgrößen-reduzierenden Effekts im Wesentlichen dem der klassischen Präkonditionierung entspricht, ist noch nicht eindeutig geklärt. Hinzu kommt ein besserer Schutz gegen beispielsweise Ischämie erzeugte Dysrhythmien⁶³ oder eine bessere postischämische, myokardiale Kontraktilität⁶⁴. Die Trigger der späten Präkonditionierung entsprechen weitestgehend denen der klassischen Form. Dass Adenosin²⁰, NO³⁹, Opiate⁶⁵ und ROS⁶⁶ hier eine Rolle spielen, scheint gesichert zu sein. NO nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Es scheint sowohl als Trigger nach Stimulierung der endothelialen NO Synthase (eNOS) zu fungieren, als auch als Mediator mit 24 stündiger Verzögerung nach Bildung durch die induzierbare NO Synthase (iNOS).³⁹ SWOP ist durch Inhibition sowohl der eNOS, als auch der iNOS zu blockieren.⁶⁷ Die zeitliche Verzögerung zwischen dem präkonditionierenden Stimulus und der Entwicklung des protektivem Effekts deutet auf eine Induktion von

Genexpression mit anschließender Proteinsynthese hin. Hier ist die PK_C (hauptsächlich ihre ε Isoform) wie bei der klassischen Präkonditionierung ein relevanter Mediator⁶⁸, der letztlich zu Aktivierung des Transskriptionsfaktors Nukleären Faktor (NF)-κB führt. Es ist sowohl ein Anstieg der NF-κB Aktivität nach einem präkonditionierendem Stimulus, als auch ein Verschwinden des SWOP nach seiner Blockade gezeigt worden.⁶⁹ NF-κB-abhängig synthetisierte Proteine, die eine Protektion vermitteln, sind beispielsweise die Cyclooxygenase 2 (COX-2)⁷⁰, die Superoxiddismutase⁷¹, Hämoxygenase (HO-1)⁷² und die schon erwähnte iNOS. Auch die Öffnung des K_{ATP}- Kanals wird als ein wichtiger Baustein der späten Präkonditionierung angesehen. Eine Blockade dieser Kanäle mit 5-HD während der Index Ischämien verhindert ein SWOP.⁷³ Genauere Details über die molekularbiologischen Mechanismen der ischämischen Präkonditionierung bleiben jedoch weiterhin unbekannt.

4.1.5 Einfluss von Pharmaka auf die Präkonditionierung

Ähnlich wie es für die ischämische Präkonditionierung beschrieben worden ist, gibt es Hinweise darauf, dass eine Organprotektion auch durch Pharmaka möglich ist, wenn diese vor der Auslösung der Index-Ischämie appliziert werden. Dies birgt gleichzeitig auch die größte Möglichkeit für eine klinische Anwendung des Phänomens der Präkonditionierung. Es wurde mittlerweile gezeigt, dass alle inhalativen Anästhetika, sowie das Edelgas Xenon, eine ähnlich starke Kardioprotektion wie die ischämische Präkonditionierung erzeugen können.^{74,75,76,77} Lediglich N₂O (Lachgas) hat keinen präkonditionierenden Effekt.⁷⁸ Auch Opiate wirkten präkonditionierend.²⁶ Die Stimulation von δ-Opioid Rezeptoren vermittelt allem Anschein nach eine klassische Präkonditionierung⁷⁹, sowie eine späte Präkonditionierung.⁶⁵ Die intravenös verwendeten Anästhetika Propofol und Ketamin hatten entweder keinen Einfluss oder blockierten sogar die Präkonditionierung (Ketamin als

Razemat).^{80,81} Die genauen intrazellulären Signalwege scheinen sich bei der pharmakologischen Präkonditionierung nicht stark von denen der klassischen zu unterscheiden. Es gibt in jüngster Zeit allerdings Hinweise darauf, dass eine pharmakologische Präkonditionierung auf der Ebene der Translation einen homogenen und besser vorherzusehenden Phänotyp als die ischämische Präkonditionierung aufweist.⁸² Aktuelle Studien *in vivo* am Menschen konnten sowohl protektive Eigenschaften für die Inhalationsanästhetika Isofluran⁸³, Enfluran⁸⁴ und Sevofluran⁸⁵ zeigen. Es wurden jedoch nur Surrogatparameter, wie die postischämische myokardiale Funktion und der Anstieg verschiedener Marker des Zellschadens (z.B. Troponine) erfasst. In einer anderen Studie konnte die Verkürzung der Intensiv- und Krankenhausverweildauer nach kardiochirurgischen Eingriffen gezeigt werden.⁸⁶ Es fehlen z. Zt. allerdings noch größere, prospektive Studien mit harten Endpunkten wie z.B. einem verbesserten Überleben, die den Stellenwert der Anästhetika induzierten Präkonditionierung am menschlichen Myokard näher beleuchten. In ähnlicher Weise sollten nähere Erkenntnisse über Mechanismen gewonnen werden, die die Organprotektion durch Präkonditionierung verschlechtern, wie es bereits für das erwähnte Ketamin in seiner razämischen Zubereitung gezeigt wurde.⁸¹ Auch Thiopental blockiert in supraklinischen Dosen die Organprotektion.⁸⁷ Der mögliche Einfluss des Lokalanästhetikums/Antiarrhythmikums Lidocain auf die Effekte der Präkonditionierung war die Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

4.2 Langendorff-Präparation

Das isoliert perfundierte Herz kleiner Säugetiere bietet ein gut reproduzierbares, schnell und in großer Zahl durchführbares Modell zur Erforschung der kardialen Ischämie oder der Wirkung unterschiedlicher Pharmaka auf das Myokard. Die *ex vivo* Messungen können ohne den Einfluß anderer Organsysteme auf das Herz vorgenommen werden. Es können also beispielsweise periphere und sympatiktone bzw. vagale Reize und deren Antwort von kardialen Reizantworten unterschieden werden. Dieser Umstand entfernt das Modell natürlich auch etwas weiter von einer *in vivo* Präparation.

Theoretisch ließe sich jedes Säugetierherz auf diese Weise untersuchen. Jedoch wird mit zunehmender Größe des Organs auch der Versuchsaufbau immer komplexer. Es würden zum Beispiel immer größere Perfusatsmengen nötig (ein Rattenherz benötigte in dieser Studie ca. 2-3 l Perfusat). Daher werden heutzutage in der Regel die Herzen kleiner Nager wie Hamster, Frettchen, Mäusen und Ratten oder aber von Schweinen und Kaninchen benutzt.⁸⁸

Die meisten Präparationen nutzen die von Langendorff beschriebene Methode⁸⁹ oder die etwas komplexere nach Neely⁹⁰. Die Langendorffpräparation, die auch in dieser Studie Anwendung fand, beinhaltet die Kanülierung der Aorta, die an ein Reservoir mit oxygeniertem Perfusat angeschlossen wird. Dieses Perfusat wird dann retrograd in die Aorta gepumpt. Durch den resultierenden Schluss der Aortenklappe erfolgt eine Koronarperfusion. Es drainiert schließlich nach Passage des gesamten Myokards über den venösen Sinus in den rechten Vorhof. Die Entscheidung, die Herzfrequenz in dieser Studie mittels eines Schrittmachers konstant bei 380 Schlägen pro Minute zu halten, stellt einen Kompromiss zwischen möglichst geringer äußerer Beeinflussung der Organfunktion und Qualität der zu gewinnenden Daten dar. Ohne Schrittmacher würde erstens die Herzfrequenz etwas niedriger als die physiologische Norm liegen (bei Ratten in Langendorff-Präparation 250-320 Schläge pro Minute, *in*

vivo 350-400 Schläge pro Minute), zweitens nimmt die Herzfrequenz über die Dauer des Versuchs langsam ab. Dies würde zu einer größeren statistischen Varianz führen.

Entscheidend für das Überleben der Myozyten ist der Sauerstofftransport. Er stellt die Grundlage für einen normalen Metabolismus, die Aufrechterhaltung des transmembranösen Ionengradienten und im Falle des Myokards die Bereitstellung der für die Kontraktion nötigen Energie dar. In einer Langendorff-Präparation wird Sauerstoff durch Begasung des Perfusats bereitgestellt. Dies ist typischerweise eine Krebs-Henseleit Lösung mit 95% O₂ und 5% CO₂⁹¹, wobei das CO₂ für die Aufrechterhaltung des pH Wertes in der Bicarbonat gepufferten Lösung benötigt wird. Es entsteht ein sehr hoher Sauerstoffpartialdruck (550- 630 mmHg) bei geringer Sauerstofftransportkapazität. Um diese zu erhöhen, wurden perfluorierte Lösungen mit einer mehr als doppelt so hohen Sauerstofftransportkapazität entwickelt.⁹² Jedoch ist ihre Benutzung noch nicht weit verbreitet. Die Perfusion mit Blut würde weitere Vorteile bringen. Physiologische Koronarflussraten aufgrund einer normalen Blutviskosität wären zu erwarten. Zusätzlich würde der Proteingehalt der Ausbildung eines Zellödems entgegenwirken. Allerdings könnten bestimmte Blutbestandteile, wie z.B. neutrophile Granulozyten, inflammatorische Prozesse im Herzen beeinflussen und es wäre eine erhebliche Menge Blut pro Herz nötig. Spenderblut größerer Tierspezies bietet sich als Zusatz aufgrund des zunehmenden Erythrozytendurchmessers nicht an. Hinzu käme, dass durch konventionelle Begasung das Blut zu sehr aufgeschäumt würde. Diese Probleme könnten aber durch die Nutzung von „Unterstützungs“-Tieren und Membranoxygenatoren umgangen werden. Es gibt bereits einige Studien, die erfolgreich Blut- oder Erythrozyten Präparationen nutzten.^{93,94,95,96}

4.3 Lidocain und Präkonditionierung

Lidocain wird häufig zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien angewendet. Dabei kann es Kammerflimmern während oder kurz nach einem Myokardinfarkt verhindern⁹⁷. Einen signifikanten Effekt auf die Mortalität konnte man bisher jedoch nicht zeigen. Die Ergebnisse einiger Metaanalyse lassen vermuten, dass die prophylaktische Gabe von Lidocain möglicherweise die Mortalität durch linksventrikuläres Pumpversagen oder durch Asystolien erhöht.^{13,14,15}

Lidocain ist ein potenter Natriumkanal-Blocker. Es wurden jedoch auch Effekte an K_{ATP} Kanälen von Kardiomyozyten der Ratte in Konzentrationen von 10, 30, 100, 300 und 1000 $\mu\text{mol l}^{-1}$ beschrieben.⁹⁸ Die mittlere Wirkdosis in dieser Studie ($ED_{50}=43 \mu\text{mol l}^{-1}$ oder $10 \mu\text{g ml}^{-1}$) kann unter klinischen Bedingungen bei der Gabe von Lidocain zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien erreicht werden.⁹⁹

Yoneda et al. berichteten über ähnliche Effekte an sarcolemmalen K_{ATP} -Kanälen bei *Xenopus oocytes*.¹⁰⁰ Die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen ist ein wichtiger Teilschritt der ischämischen Präkonditionierung³. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die K_{ATP} -Kanal blockierenden Eigenschaften von Lidocain die positiven Effekte einer Präkonditionierung reduzieren oder verhindern können. Eine Blockade dieses Schutzmechanismus könnte eine potentielle Gefährdung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit bedeuten.

Die Hauptaussage dieser Studie ist, dass Lidocain in klinisch relevanter Dosierung nicht die kardioprotektiven Effekte der Präkonditionierung blockiert. Dies war nur in supratherapeutischen Dosierungen der Fall. Es liegt daher nahe, dass sich Lidocain in therapeutischer Dosierung in Hinblick auf den Erhalt der Kardioprotektion nicht negativ auswirkt.

Eine Vorbehandlung nicht-präkonditionierter Herzen mit 2, 10, 30 oder 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$ Lidocain im zweiten Teil der Studie zeigte eine schlechte funktionelle Erholung und ähnliche Infarktgrößen wie bei unbehandelten Herzen der

Kontrollgruppe. Daher kann eine direkte Beeinflussung des Ischämie-/Reperfusionsschadens durch Lidocain in diesem Versuchsaufbau ausgeschlossen werden.

Lidocain besitzt kardioprotektive Eigenschaften im Zusammenhang mit dem Ischämie-/Reperfusionsschaden. Diese sind auf seine antiischämische Wirkung zurückzuführen und nicht auf seine Wirkung auf den Reperfusionsschaden.¹⁰¹

Allerdings kann Lidocain auch eine Reihe von unspezifischen Reaktionen am Herz auslösen.

Eine verstärkte Natrium-Kanal Blockade könnte die Kardioprotektion beeinflussen. Die Blockade dieser Kanäle durch Lidocain würde die ischämische Natrium-Akkumulation reduzieren. Eine Protektion durch eine verringerte Aktivität der energieverbrauchenden Na^+/K^+ -ATPase wäre die Folge. Zusätzlich würde ein Anstieg der intrazellulären Na^+ Konzentration während einer Ischämie durch einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Austausch zu einer intrazellulären Kalziumüberladung führen als eine der Ursachen für den Ischämie-/Reperfusionsschaden.¹⁰²

Während einer Ischämie steigt die Konzentration langkettiger Acylcarnitine sowie freier Sauerstoffradikale.^{103,104} Es wurde beobachtet, dass Acylcarnitine *in vivo* während einer Ischämie rasch intrazellulär akkumulieren. *In vitro* konnte man durch die Substitution dieser Substanz elektrophysiologische Veränderungen, wie sie während einer Ischämie auftreten, erzeugen. Beispielsweise sind dies eine intrazelluläre Verminderung von ATP und Creatinin. *Ex vivo* konnte am isolierten Herzen eine Verringerung des linksventrikulären Drucks demonstriert werden. Diese Effekte konnten durch die Gabe von Lidocain aufgehoben werden.¹⁰⁵

Freie Sauerstoffradikale, die bei der Ischämie/Reperfusion entstehen, verursachen sowohl eine linksventrikuläre Dysfunktion als auch strukturellen Schaden am Endothel und an Myozyten. Quelle dieser Radikale sind der mitochondriale Stoffwechsel, aktivierte neutrophile Granulozyten sowie der

Arachidonsäure- und Xanthinoxidasestoffwechsel.¹⁰⁶ Der Einsatz von Radikalfängern, zu denen auch Lidocain zählt, kann die funktionelle Erholung des Myokards verbessern.^{104,107}

Zusätzlich hat Lidocain einen negativ inotropen Effekt auf das Myokard¹⁰⁸, welcher konzentrationsabhängig auch in dieser Studie beobachtet wurde (jedoch statisch nicht signifikant). In verschiedenen Tiermodellen wurde dieser Effekt bereits gezeigt.^{109,110} Eine negative Inotropie könnte den myokardialen Sauerstoffverbrauch reduzieren und so auch einen ischämischen Schaden verringern. Jedoch reicht eine bloße Reduktion der Kontraktilität nicht aus, um die Myozyten vor einer Nekrose zu schützen. Intrazellulär entwickelt sich schnell eine Hypometabolisierung, die sich durch eine Verringerung der Konzentration organischer Energieträger wie ATP und Phosphocreatinin (PCr) zeigt. Der Energiegewinn wird zunehmend anaerob.¹¹¹

Schaefer et al. konnten zeigen, dass während einer Ischämie die Konzentrationsabnahme von PCr durch die Gabe von Lidocain signifikant kleiner war als in der Kontrollgruppe ohne Lidocain. Die Autoren spekulieren, dass dieser Effekt auf die negativ inotrope Wirkung von Lidocain zurückzuführen ist.¹¹² Lidocain alleine verursacht zudem eine kontraktile Depression. Dieser Effekt ist aber erst in höheren Dosen relevant.¹¹³ Eine Kardioprotektion als Folge einer geringeren muskulären Arbeit mit geringerem Verbrauch an Energieträgern und einer herabgesetzten myokardialen Sauerstoffutilisation wären denkbare kardioprotektive Mechanismen.

In dem hier gewählten Versuchsaufbau konnte keine Verbesserung der postischämischen myokardialen Funktion oder eine Verringerung der Infarktgröße durch Behandlung von nicht-präkonditionierten Herzen mit Lidocain gezeigt werden. Die funktionelle Erholung und die Infarktgröße waren in allen Gruppen (Lidocain 2, 10, 30 und 100 µg ml⁻¹) vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Die zehnminütige Auswaschperiode vor der 30-minütigen Ischämie war lang genug, um einen möglichen antiischämischen Effekt von

Lidocain auszuschließen. Alle kardioprotektiven Effekte von Lidocain wurden in Studien gezeigt, in denen Lidocain kurz vor, während oder nach einer länger dauernden Ischämie gegeben wurde.^{101,105,114} Ein Einfluss der reduzierten myokardialen Kontraktilität auf die ischämische Präkonditionierung erscheint somit unwahrscheinlich.

Das seltenere Auftreten von Arrhythmien kann eine mögliche Folge einer zugrundeliegenden Kardioprotektion sein. Wie die vorliegenden Daten zeigen, ist dies allerdings nicht vollständig nachzuweisen. Die alleinige Applikation von Lidocain in verschiedenen Konzentrationen (2, 10, 30, 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$) führte nicht zu einer verbesserten Protektion des Myokards.

Die während einer Ischämie auftretende Beeinflussung von K_{ATP} -Kanälen kann möglicherweise eine Kardioprotektion beeinflussen. Teilweise wird hierdurch der antiarrhythmogene Effekt unterschiedlichster Wirkstoffe wie Lidocain, Amiodaron, Propafenon oder Verapamil erklärt.^{98,115,116,117} Gleichzeitig könnte deren Einsatz aber auch die positiven Effekte der ischämischen Präkonditionierung aufheben.

Überraschenderweise wurde während der Gabe hoher Dosierungen von Lidocain in klinischen Konzentrationen ein Erhalt des kardioprotektiven Effekts beobachtet. Erst in supratherapeutischen Dosierungen (20 $\mu\text{g ml}^{-1}$) hatte Lidocain inhibitorische Effekte auf die ischämische Präkonditionierung. Unsere Arbeitshypothese basierte auf einer Studie von Olschewski et al.⁹⁸ In dieser Untersuchung wurde mittels Patch-Clamp Technik an Kardiomyozyten der Ratte eine konzentrationsabhängige Beeinflussung des K_{ATP} -Kanals durch Lidocain gezeigt. Diese Methode kann nur die Wirkung an sarkolemmalen K_{ATP} -Kanälen untersuchen. Eine frühe Hypothese zur ischämischen Präkonditionierung war, dass die Öffnung sarkolemmaler K_{ATP} -Kanäle zu einer Verkürzung des Aktionspotentials führt. Dies würde zu einer Reduzierung der Kalzium-Überladung während einer Ischämie führen und zusätzlich den zellulären ATP Verbrauch verringern.¹¹⁸ Mittlerweile ist jedoch die

vorherrschende Meinung, dass K_{ATP} -Kanäle, die eine Präkonditionierung vermitteln, an der inneren mitochondrialen Membran lokalisiert sind.^{8,119} Die Ergebnisse dieser Studie könnten auf eine unterschiedliche Aktivität von Lidocain an sarkolemmalen und mitochondrialen K_{ATP} -Kanälen hindeuten. Eine Erklärung könnte die Existenz verschiedener K_{ATP} -Kanal Isoformen sein, an denen Lidocain unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften aufweist.

Die molekulare Struktur des mitochondrialen K_{ATP} -Kanals ist weitgehend unbekannt. Sarkolemmale K_{ATP} -Kanäle sind aus vier Untereinheiten aufgebaut (Kir6.1 oder Kir6.2), die einen nach innen gerichteten K^+ -Kanal bilden, sowie vier Sulfonylharnstoff-Rezeptoren (SUR1, SUR2A oder SUR2B). Neuere Untersuchungen zeigen, dass mitochondriale K_{ATP} -Kanäle der KIR6.1/ SUR1 Isoform ähneln, während die Isoform KIR6.2/ SUR2A auf der Oberfläche von Kardiomyozyten lokalisiert ist¹²⁰ Die Existenz unterschiedlicher K_{ATP} -Kanal Isoformen im Herz, in Hinblick auf Sensitivität, Leitfähigkeit und Regulation könnte erklären, warum die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der zwei niedrigen Konzentrationen nicht mit den Ergebnissen von Olschewski et al. übereinstimmen.

Der konzentrationsabhängige Einfluss von Lidocain auf mitochondriale K_{ATP} -Kanäle wurde ebenfalls von Tsutsumi et al.¹²¹ beobachtet. Es wurde gezeigt, dass Lidocain die durch Diazoxid (ein mitochondrialer K_{ATP} -Kanal Öffner) induzierte Flavoprotein Fluoreszenz hemmt. Eine reduzierte Flavoprotein Fluoreszenz korreliert mit einer verminderten mitochondrialen Oxidation und Depolarisation. Beides sind denkbare Mechanismen der Kardioprotektion via reduziertem Calcium Einstrom und vermindertem ATP Verbrauch während einer Ischämie. Diese Ergebnisse lassen eine Abschwächung der durch die Öffnung des mitochondrialen K_{ATP} -Kanals vermittelten Kardioprotektion durch Lidocain vermuten.

Die ED_{50} von Lidocain war in dieser Studie $98 \mu\text{mol l}^{-1}$. Damit war sie mehr als doppelt so hoch wie die von Olschewski et al. an sarkolemmalen K_{ATP} -Kanälen

gefundene ED₅₀ und liegt weit über klinisch relevanten Konzentrationen. Die Abschwächung der Kardioprotektion durch die Infusion von 20 µg ml⁻¹ (86 µmol l⁻¹) Lidocain unterstützt diese Ergebnisse.

Die vorliegende Studie nutzte ein Modell des isolierten Rattenherzens. Der Versuchsaufbau schließt alle systemischen hämodynamischen und die meisten hormonellen Effekte von Lidocain aus. Das Modell wurde gewählt, um die direkt kardiale Wirkung von Lidocain auf die Präkonditionierung zu untersuchen. Deswegen können die Effekte von Lidocain *in vivo* von den hier vorliegenden Daten abweichen.

Verschiedene Anästhetika haben unterschiedliche Effekte auf den K_{ATP}-Kanal.^{122,123} Alle Ratten wurden mit S(+)-Ketamin behandelt, da gezeigt wurde, dass das S-Enantiomer von Ketamin keinen Einfluss auf die ischämische Präkonditionierung hat.^{81,124}

In dieser Studie wurden 5 verschiedene Lidocain-Konzentrationen verwendet. Die Konzentrationen ab 20 µg ml⁻¹ (20, 30, 100 µg ml⁻¹) haben keine klinische Relevanz. Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen nach einer Injektion von 1mg kg⁻¹ zwischen 1 und 5 µg ml⁻¹. 60- 80% davon sind proteingebunden.¹²⁵ Plasmaspiegel von bis zu 30 µg ml⁻¹ können erreicht werden, fallen aber innerhalb von 2 min wieder in therapeutische Bereiche.⁹⁹ Diese Werte entsprechen dem bereits beschriebenen ED₅₀ von 10 µg ml⁻¹.⁷ Denkbar wäre, dass *in vivo* auch das proteingebundene Lidocain seine antioxidativen Eigenschaften behält und so den Ischämie-/Reperfusionsschaden beeinflusst. Durch die Gabe von Lidocain in Dosierungen über 20 µg/ml konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt keine Relevanz für diese Versuche hatte.

Lidocain kann die leukozytäre Adhärenz herabsetzen. Dies wurde sowohl *in vitro*¹²⁶ als auch *in vivo*¹²⁷ gezeigt. Es reduziert die lysosomale Enzymproduktion und die Superoxid-Anionen Produktion dieser Entzündungszellen.¹²⁸ Die Anwesenheit von Leukozyten spielt bei der Entstehung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens eine Rolle.¹²⁹ Es kann daher

nicht beurteilt werden, ob Lidocain in einem mit Blut perfundiertem Versuchsaufbau einen messbaren Einfluß auf den Ischämie-/Reperfusionsschaden hat.

Zusammenfassend blockiert Lidocain an isolierten Rattenherzen die Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung nur in supratherapeutischer Dosierung. Dies konnte bei den Gruppen, die Lidocain in niedrigeren, aber klinisch relevanten Dosen erhielten, anhand kleinerer Infarktgrößen und besserer funktioneller Erholung beobachtet werden. In diesem Versuchsaufbau konnte eine Beeinflussung der Infarktgröße durch Lidocain ohne Präkonditionierung in verschiedenen Konzentrationen nicht gezeigt werden. Die Infarktgröße und die funktionelle Erholung waren in diesen Gruppen ähnlich schlecht wie bei unbehandelten Herzen.

5. Literaturverzeichnis:

1. Murry, C. E., Jennings, R. B., and Reimer, K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124-1136.
2. Baxter, G. F. Ischaemic preconditioning of myocardium. *Ann Med* 1997; **29**: 345-352.
3. O'Rourke, B. Myocardial K(ATP) channels in preconditioning. *Circ Res* 2000; **87**: 845-855.
4. Noma, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; **305**: 147-148.
5. Gross, G. J., Mei, D. A., Schultz, J. J., and Mizumura, T. Criteria for a mediator or effector of myocardial preconditioning: do KATP channels meet the requirements? *Basic Res Cardiol* 1996; **91**: 31-34.
6. Gross, G. J. and Fryer, R. M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999; **84**: 973-979.
7. Yao, Z. and Gross, G. J. Effects of the KATP channel opener bimakalim on coronary blood flow, monophasic action potential duration, and infarct size in dogs. *Circulation* 1994; **89**: 1769-1775.
8. Garlid, K. D., Paucek, P., Yarov-Yarovoy, V., Murray, H. N., Darbenzio, R. B., D'Alonzo, A. J., Lodge, N. J., Smith, M. A., and Grover, G. J. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 1997; **81**: 1072-1082.
9. Light, P. E., Kanji, H. D., Fox, J. E., and French, R. J. Distinct myoprotective roles of cardiac sarcolemmal and mitochondrial KATP channels during metabolic inhibition and recovery. *FASEB J* 2001; **15**: 2586-2594.
10. Waring, M., Drappatz, J., Weichel, O., Seimetz, P., Sarri, E., Bockmann, I., Kempter, U., Valeva, A., and Klein, J. Modulation of neuronal phospholipase D activity under depolarizing conditions. *FEBS Lett* 1999; **464**: 21-24.

11. Brau, M. E., Nau, C., Hempelmann, G., and Vogel, W. Local anesthetics potently block a potential insensitive potassium channel in myelinated nerve. *J Gen Physiol* 1995; **105**: 485-505.
12. Billman, G. E. Role of ATP sensitive potassium channel in extracellular potassium accumulation and cardiac arrhythmias during myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1994; **28**: 762-769.
13. Alexander, J. H., Granger, C. B., Sadowski, Z., Aylward, P. E., White, H. D., Thompson, T. D., Califf, R. M., and Topol, E. J. Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction: incidence and outcomes from two international trials. The GUSTO-I and GUSTO-IIb Investigators. *Am Heart J* 1999; **137**: 799-805.
14. MacMahon, S., Collins, R., Peto, R., Koster, R. W., and Yusuf, S. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988; **260**: 1910-1916.
15. Hine, L. K., Laird, N., Hewitt, P., and Chalmers, T. C. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 2694-2698.
16. Rich, P. R., Mischis, L. A., Purton, S., and Wiskich, J. T. The sites of interaction of triphenyltetrazolium chloride with mitochondrial respiratory chains. *FEMS Microbiol Lett* 2001; **202**: 181-187.
17. Lawson, C. S. and Downey, J. M. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 1993; **27**: 542-550.
18. Kuzuya, T., Hoshida, S., Yamashita, N., Fuji, H., Oe, H., Hori, M., Kamada, T., and Tada, M. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; **72**: 1293-1299.
19. Marber, M. S., Latchman, D. S., Walker, J. M., and Yellon, D. M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; **88**: 1264-1272.
20. Baxter, G. F., Marber, M. S., Patel, V. C., and Yellon, D. M. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 1994; **90**: 2993-3000.

21. Yellon, D. M. and Downey, J. M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; **83**: 1113-1151.
22. Thornton, J. D., Liu, G. S., Olsson, R. A., and Downey, J. M. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 1992; **85**: 659-665.
23. Goto, M., Liu, Y., Yang, X. M., Ardell, J. L., Cohen, M. V., and Downey, J. M. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995; **77**: 611-621.
24. Hartman, J. C., Wall, T. M., Hullinger, T. G., and Shebuski, R. J. Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; **21**: 996-1003.
25. Schultz, J. E., Hsu, A. K., and Gross, G. J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1- but not mu- or kappa-opioid receptors. *Circulation* 1998; **97**: 1282-1289.
26. Schultz, J. E., Hsu, A. K., and Gross, G. J. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996; **78**: 1100-1104.
27. Hu, K. and Nattel, S. Mechanisms of ischemic preconditioning in rat hearts. Involvement of alpha 1B-adrenoceptors, pertussis toxin-sensitive G proteins, and protein kinase C. *Circulation* 1995; **92**: 2259-2265.
28. Tsuchida, A., Liu, Y., Liu, G. S., Cohen, M. V., and Downey, J. M. alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res* 1994; **75**: 576-585.
29. Baines, C. P., Goto, M., and Downey, J. M. Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1997; **29**: 207-216.
30. Tritto, I., D'Andrea, D., Eramo, N., Scognamiglio, A., De, Simone C., Violante, A., Esposito, A., Chiariello, M., and Ambrosio, G. Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1997; **80**: 743-748.

31. Gopalakrishna, R. and Anderson, W. B. Ca²⁺- and phospholipid-independent activation of protein kinase C by selective oxidative modification of the regulatory domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; **86**: 6758-6762.
32. von Ruecker, A. A., Han-Jeon, B. G., Wild, M., and Bidlingmaier, F. Protein kinase C involvement in lipid peroxidation and cell membrane damage induced by oxygen-based radicals in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; **163**: 836-842.
33. Lu, H. R., Remeysen, P., and De, Clerck F. Does the antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning in rats involve the L-arginine nitric oxide pathway? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; **25**: 524-530.
34. Nakano, A., Liu, G. S., Heusch, G., Downey, J. M., and Cohen, M. V. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2000; **32**: 1159-1167.
35. Post, H., Schulz, R., Behrends, M., Gres, P., Umschlag, C., and Heusch, G. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J Mol Cell Cardiol* 2000; **32**: 725-733.
36. Woolfson, R. G., Patel, V. C., Neild, G. H., and Yellon, D. M. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism. *Circulation* 1995; **91**: 1545-1551.
37. Takano, H., Tang, X. L., Qiu, Y., Guo, Y., French, B. A., and Bolli, R. Nitric oxide donors induce late preconditioning against myocardial stunning and infarction in conscious rabbits via an antioxidant-sensitive mechanism. *Circ Res* 1998; **83**: 73-84.
38. Bolli, R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; **87**: 972-983.
39. Bolli, R., Dawn, B., Tang, X. L., Qiu, Y., Ping, P., Xuan, Y. T., Jones, W. K., Takano, H., Guo, Y., and Zhang, J. The nitric oxide hypothesis of late preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1998; **93**: 325-338.
40. Mitchell, M. B., Meng, X., Ao, L., Brown, J. M., Harken, A. H., and Banerjee, A. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ Res* 1995; **76**: 73-81.

41. Ytrehus, K., Liu, Y., and Downey, J. M. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994; **266**: H1145-H1152.
42. Liu, G. S., Cohen, M. V., Mochly-Rosen, D., and Downey, J. M. Protein kinase C-epsilon is responsible for the protection of preconditioning in rabbit cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1999; **31**: 1937-1948.
43. Zhao, J., Renner, O., Wightman, L., Sugden, P. H., Stewart, L., Miller, A. D., Latchman, D. S., and Marber, M. S. The expression of constitutively active isoforms of protein kinase C to investigate preconditioning. *J Biol Chem* 1998; **273**: 23072-23079.
44. Maulik, N., Yoshida, T., Zu, Y. L., Sato, M., Banerjee, A., and Das, D. K. Ischemic preconditioning triggers tyrosine kinase signaling: a potential role for MAPKAP kinase 2. *Am J Physiol* 1998; **275**: H1857-H1864.
45. Bogoyevitch, M. A., Gillespie-Brown, J., Ketterman, A. J., Fuller, S. J., Ben-Levy, R., Ashworth, A., Marshall, C. J., and Sugden, P. H. Stimulation of the stress-activated mitogen-activated protein kinase subfamilies in perfused heart. p38/RK mitogen-activated protein kinases and c-Jun N-terminal kinases are activated by ischemia/reperfusion. *Circ Res* 1996; **79**: 162-173.
46. Shimizu, N., Yoshiyama, M., Omura, T., Hanatani, A., Kim, S., Takeuchi, K., Iwao, H., and Yoshikawa, J. Activation of mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res* 1998; **38**: 116-124.
47. Sanada, S., Kitakaze, M., Papst, P. J., Hatanaka, K., Asanuma, H., Aki, T., Shinozaki, Y., Ogita, H., Node, K., Takashima, S., Asakura, M., Yamada, J., Fukushima, T., Ogai, A., Kuzuya, T., Mori, H., Terada, N., Yoshida, K., and Hori, M. Role of phasic dynamism of p38 mitogen-activated protein kinase activation in ischemic preconditioning of the canine heart. *Circ Res* 2001; **88**: 175-180.
48. Behrends, M., Schulz, R., Post, H., Alexandrov, A., Belosjorow, S., Michel, M. C., and Heusch, G. Inconsistent relation of MAPK activation to infarct size reduction by ischemic preconditioning in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; **279**: H1111-H1119.

49. Pain, T., Yang, X. M., Critz, S. D., Yue, Y., Nakano, A., Liu, G. S., Heusch, G., Cohen, M. V., and Downey, J. M. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 2000; **87**: 460-466.
50. Forbes, R. A., Steenbergen, C., and Murphy, E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ Res* 2001; **88**: 802-809.
51. Schulz, R., Post, H., Sakka, S., Wallbridge, D. R., and Heusch, G. Intraischemic preconditioning. Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res* 1995; **76**: 942-950.
52. Ferrari, R., Cargnoni, A., Bernocchi, P., Pasini, E., Curello, S., Ceconi, C., and Ruigrok, T. J. Metabolic adaptation during a sequence of no-flow and low-flow ischemia. A possible trigger for hibernation. *Circulation* 1996; **94**: 2587-2596.
53. Schulz, R., Cohen, M. V., Behrends, M., Downey, J. M., and Heusch, G. Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2001; **52**: 181-198.
54. Gottlieb, R. A., Burlison, K. O., Kloner, R. A., Babior, B. M., and Engler, R. L. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994; **94**: 1621-1628.
55. Hausenloy, D. J. and Yellon, D. M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003; **35**: 339-341.
56. Zhao, Z. Q., Nakamura, M., Wang, N. P., Wilcox, J. N., Shearer, S., Ronson, R. S., Guyton, R. A., and Vinten-Johansen, J. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. *Cardiovasc Res* 2000; **45**: 651-660.
57. Halestrap, A. P., Clarke, S. J., and Javadov, S. A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004; **61**: 372-385.
58. Hausenloy, D. J., Yellon, D. M., Mani-Babu, S., and Duchon, M. R. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; **287**: H841-H849.

59. Hausenloy, D. J., Duchon, M. R., and Yellon, D. M. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2003; **60**: 617-625.
60. Hausenloy, D., Wynne, A., Duchon, M., and Yellon, D. Transient mitochondrial permeability transition pore opening mediates preconditioning-induced protection. *Circulation* 2004; **109**: 1714-1717.
61. Hausenloy, D. J., Maddock, H. L., Baxter, G. F., and Yellon, D. M. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002; **55**: 534-543.
62. Javadov, S. A., Clarke, S., Das, M., Griffiths, E. J., Lim, K. H., and Halestrap, A. P. Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. *J Physiol* 2003; **549**: 513-524.
63. Vegh, A., Komori, S., Szekeres, L., and Parratt, J. R. Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. *Cardiovasc Res* 1992; **26**: 487-495.
64. Sun, J. Z., Tang, X. L., Knowlton, A. A., Park, S. W., Qiu, Y., and Bolli, R. Late preconditioning against myocardial stunning. An endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest* 1995; **95**: 388-403.
65. Frassdorf, J., Weber, N. C., Obal, D., Toma, O., Mullenheim, J., Kojda, G., Preckel, B., and Schlack, W. Morphine induces late cardioprotection in rat hearts in vivo: the involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor kappaB. *Anesth Analg* 2005; **101**: 934-41, table.
66. Sun, J. Z., Tang, X. L., Park, S. W., Qiu, Y., Turrens, J. F., and Bolli, R. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996; **97**: 562-576.
67. Takano, H., Manchikalapudi, S., Tang, X. L., Qiu, Y., Rizvi, A., Jadoon, A. K., Zhang, Q., and Bolli, R. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation* 1998; **98**: 441-449.

68. Qiu, Y., Ping, P., Tang, X. L., Manchikalapudi, S., Rizvi, A., Zhang, J., Takano, H., Wu, W. J., Teschner, S., and Bolli, R. Direct evidence that protein kinase C plays an essential role in the development of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits and that epsilon is the isoform involved. *J Clin Invest* 1998; **101**: 2182-2198.
69. Xuan, Y. T., Tang, X. L., Banerjee, S., Takano, H., Li, R. C., Han, H., Qiu, Y., Li, J. J., and Bolli, R. Nuclear factor-kappaB plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res* 1999; **84**: 1095-1109.
70. Shinmura, K., Tang, X. L., Wang, Y., Xuan, Y. T., Liu, S. Q., Takano, H., Bhatnagar, A., and Bolli, R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 10197-10202.
71. Hoshida, S., Yamashita, N., Otsu, K., and Hori, M. The importance of manganese superoxide dismutase in delayed preconditioning: involvement of reactive oxygen species and cytokines. *Cardiovasc Res* 2002; **55**: 495-505.
72. Roesner, J. P., Petzelbauer, P., Koch, A., Mersmann, J., Zacharowski, P. A., Boehm, O., Reingruber, S., Pasteiner, W., Mascher, D., Wolzt, M., Barthuber, C., Noldge-Schomburg, G. E., Scheeren, T. W., and Zacharowski, K. The fibrin-derived peptide Bbeta15-42 is cardioprotective in a pig model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1730-1735.
73. Takano, H., Tang, X. L., and Bolli, R. Differential role of K(ATP) channels in late preconditioning against myocardial stunning and infarction in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; **279**: H2350-H2359.
74. Cope, D. K., Impastato, W. K., Cohen, M. V., and Downey, J. M. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; **86**: 699-709.
75. Novalija, E., Fujita, S., Kampine, J. P., and Stowe, D. F. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology* 1999; **91**: 701-712.

76. Coetzee, J. F., le Roux, P. J., Genade, S., and Lochner, A. Reduction of postischemic contractile dysfunction of the isolated rat heart by sevoflurane: comparison with halothane. *Anesth Analg* 2000; **90**: 1089-1097.
77. Weber, N. C., Toma, O., Wolter, J. I., Obal, D., Mullenheim, J., Preckel, B., and Schlack, W. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol* 2005; **144**: 123-132.
78. Weber, N. C., Toma, O., Awan, S., Frassdorf, J., Preckel, B., and Schlack, W. Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo: another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *Anesthesiology* 2005; **103**: 1174-1182.
79. Tsuchida, A., Miura, T., Tanno, M., Nozawa, Y., Kita, H., and Shimamoto, K. Time window for the contribution of the delta-opioid receptor to cardioprotection by ischemic preconditioning in the rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; **12**: 365-373.
80. Ebel, D., Schlack, W., Comfere, T., Preckel, B., and Thamer, V. Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1999; **83**: 903-908.
81. Mullenheim J, Frassdorf J Preckel B Thamer V Schlack W. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts *in vivo*. *Anesthesiology* 2001; **94**: 630-636.
82. da, Silva R., Lucchinetti, E., Pasch, T., Schaub, M. C., and Zaugg, M. Ischemic but not pharmacological preconditioning elicits a gene expression profile similar to unprotected myocardium. *Physiol Genomics* 2004; **20**: 117-130.
83. Tomai, F., De, Paulis R., Penta de, Peppo A., Colagrande, L., Caprara, E., Polisca, P., De, Matteis G., Ghini, A. S., Forlani, S., Colella, D., and Chiariello, L. Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. *G Ital Cardiol* 1999; **29**: 1007-1014.
84. Penta de, Peppo A., Polisca, P., Tomai, F., De, Paulis R., Turani, F., Zupancich, E., Sommariva, L., Pasqualetti, P., and Chiariello, L. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 112-118.

85. Julier, K., da Silva R., Garcia, C., Bestmann, L., Frascarolo, P., Zollinger, A., Chassot, P. G., Schmid, E. R., Turina, M. I., von Segesser, L. K., Pasch, T., Spahn, D. R., and Zaugg, M. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; **98**: 1315-1327.
86. De Hert, S. G., Van der Linden, P. J., Cromheecke, S., Meeus, R., ten Broecke, P. W., De Blier, I, Stockman, B. A., and Rodrigus, I. E. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; **101**: 9-20.
87. Mullenheim, J., Molojavyi, A., Preckel, B., Thamer, V., and Schlack, W. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 784-789.
88. Galinanes, M. and Hearse, D. J. Species differences in susceptibility to ischemic injury and responsiveness to myocardial protection. *Cardioscience* 1990; **1**: 127-143.
89. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflugers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1895; **61**: 291-332.
90. Neely, J. R., Liebermeister, H., Battersby, E. J., and Morgan, H. E. Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol* 1967; **212**: 804-814.
91. Krebs HA, Henseleit K. Untersuchungen ueber die Harnstoffbildung im Tierkoerper. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* 1932; **210**: 33-36.
92. Lowe, K. C. Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Rev* 1999; **13**: 171-184.
93. Qiu, Y. and Hearse, D. J. Comparison of ischemic vulnerability and responsiveness to cardioplegic protection in crystalloid-perfused versus blood-perfused hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; **103**: 960-968.
94. Qiu, Y., Manche, A., and Hearse, D. J. Contractile and vascular consequences of blood versus crystalloid cardioplegia in the isolated blood-perfused rat heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; **7**: 137-145.

95. Gamble, W. J., Conn, P. A., Kumar, A. E., Plenge, R., and Monroe, R. G. Myocardial oxygen consumption of blood-perfused, isolated, supported, rat heart. *Am J Physiol* 1970; **219**: 604-612.
96. Abraham, R. G., Mersereau, W. A., and Chiu, R. C. A simplified alloperfused rat heart model for studying myocardial protection. *J Invest Surg* 1988; **1**: 107-116.
97. Lie, K. I., Wellens, H. J., van Capelle, F. J., and Durrer, D. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. A double-blind, randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med* 1974; **291**: 1324-1326.
98. Olschewski, A., Brau, M. E., Olschewski, H., Hempelmann, G., and Vogel, W. ATP-dependent potassium channel in rat cardiomyocytes is blocked by lidocaine. Possible impact on the antiarrhythmic action of lidocaine. *Circulation* 1996; **93**: 656-659.
99. Rosen, M. R., Hoffman, B. F., and Wit, A. L. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. V. Cardiac antiarrhythmic effects of lidocaine. *Am Heart J* 1975; **89**: 526-536.
100. Yoneda, I., Sakuta, H., Okamoto, K., and Watanabe, Y. Effects of local anesthetics and related drugs on endogenous glibenclamide-sensitive K⁺ channels in *Xenopus* oocytes. *Eur J Pharmacol* 1993; **247**: 267-272.
101. Ebel, D., Lipfert, P., Frassdorf, J., Preckel, B., Mullenheim, J., Thamer, V., and Schlack, W. Lidocaine reduces ischaemic but not reperfusion injury in isolated rat heart. *Br J Anaesth* 2001; **86**: 846-852.
102. Haigney, M. C., Lakatta, E. G., Stern, M. D., and Silverman, H. S. Sodium channel blockade reduces hypoxic sodium loading and sodium-dependent calcium loading. *Circulation* 1994; **90**: 391-399.
103. Corr, P. B., Saffitz, J. E., and Sobel, B. E. Lysophospholipids, long chain acylcarnitines and membrane dysfunction in the ischaemic heart. *Basic Res Cardiol* 1987; **82 Suppl 1**: 199-208.
104. Simpson, P. J., Mickelson, J. K., and Lucchesi, B. R. Free radical scavengers in myocardial ischemia. *Fed Proc* 1987; **46**: 2413-2421.

105. Arakawa, J., Hara, A., and Kokita, N. Lidocaine attenuates mechanical and metabolic derangements induced by palmitoyl-L-carnitine in the isolated perfused rat heart. *Pharmacology* 1997; **55**: 259-268.
106. Kloner, R. A., Przyklenk, K., and Whittaker, P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989; **80**: 1115-1127.
107. Das, K. C. and Misra, H. P. Lidocaine: a hydroxyl radical scavenger and singlet oxygen quencher. *Mol Cell Biochem* 1992; **115**: 179-185.
108. Wilson, R. A., Soei, L. K., Bezstarosti, K., Lamers, J. M., and Verdouw, P. D. Negative inotropy of lidocaine: possible biochemical mechanisms. *Eur Heart J* 1993; **14**: 284-289.
109. Tsuboi, M. and Chiba, S. Effects of lidocaine on isolated, blood-perfused ventricular contractility in the dog. *Heart Vessels* 1999; **14**: 289-294.
110. Sugiyama, A., Takehana, S., Kimura, R., and Hashimoto, K. Negative chronotropic and inotropic effects of class I antiarrhythmic drugs assessed in isolated canine blood-perfused sinoatrial node and papillary muscle preparations. *Heart Vessels* 1999; **14**: 96-103.
111. Pantely, G. A., Arai, A. E., Grauer, S. E., and Bristow, J. D. Metabolic aspects of hibernating myocardium. *Z Kardiol* 1995; **84 Suppl 4**: 101-105.
112. Schaefer, S., Schwartz, G. G., Steinman, S., Garcia, J., Trocha, S. D., Weiner, M. W., and Massie, B. M. Effects of regional myocardial lidocaine infusion on high energy phosphates. *J Mol Cell Cardiol* 1994; **26**: 1601-1611.
113. Lynch, C., III. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg* 1986; **65**: 551-559.
114. Butwell, N. B., Ramasamy, R., Lazar, I., Sherry, A. D., and Malloy, C. R. Effect of lidocaine on contracture, intracellular sodium, and pH in ischemic rat hearts. *Am J Physiol* 1993; **264**: H1884-H1889.
115. Christe, G., Tebbakh, H., Simurdova, M., Forrat, R., and Simurda, J. Propafenone blocks ATP-sensitive K⁺ channels in rabbit atrial and ventricular cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 1999; **373**: 223-232.

116. Holmes, D. S., Sun, Z. Q., Porter, L. M., Bernstein, N. E., Chinitz, L. A., Artman, M., and Coetzee, W. A. Amiodarone inhibits cardiac ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 1152-1158.
117. Ninomiya, T., Takano, M., Haruna, T., Kono, Y., and Horie, M. Verapamil, a Ca²⁺ entry blocker, targets the pore-forming subunit of cardiac type KATP channel (Kir6.2). *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; **42**: 161-168.
118. Nichols, C. G., Ripoll, C., and Lederer, W. J. ATP-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction. *Circ Res* 1991; **68**: 280-287.
119. Liu, Y., Sato, T., O'Rourke, B., and Marban, E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection? *Circulation* 1998; **97**: 2463-2469.
120. Liu, Y., Ren, G., O'Rourke, B., Marban, E., and Seharaseyon, J. Pharmacological comparison of native mitochondrial K(ATP) channels with molecularly defined surface K(ATP) channels. *Mol Pharmacol* 2001; **59**: 225-230.
121. Tsutsumi, Y., Oshita, S., Kawano, T., Kitahata, H., Tomiyama, Y., Kuroda, Y., and Nakaya, Y. Lidocaine and mexiletine inhibit mitochondrial oxidation in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 2001; **95**: 766-770.
122. Zaugg, M., Lucchinetti, E., Spahn, D. R., Pasch, T., Garcia, C., and Schaub, M. C. Differential effects of anesthetics on mitochondrial K(ATP) channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 2002; **97**: 15-23.
123. Han, J., Kim, N., Joo, H., and Kim, E. Ketamine abolishes ischemic preconditioning through inhibition of K(ATP) channels in rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **283**: H13-H21.
124. Molojavyi, A., Preckel, B., Comfere, T., Mullenheim, J., Thamer, V., and Schlack, W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 2001; **94**: 623-629.
125. Scott DK. Cardiac arrhythmias. Walker R, Edwards C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 1994; 281-291.

126. Schiffer, C. A., Sanel, F. T., Young, V. B., and Aisner, J. Reversal of granulocyte adherence to nylon fibers using local anesthetic agents: possible application to filtration leukapheresis. *Blood* 1977; **50**: 213-225.
127. MacGregor, R. R., Thorner, R. E., and Wright, D. M. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites. *Blood* 1980; **56**: 203-209.
128. Peck, S. L., Johnston, R. B., Jr., and Horwitz, L. D. Reduced neutrophil superoxide anion release after prolonged infusions of lidocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; **235**: 418-422.
129. Hansen, P. R. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; **91**: 1872-1885.

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Schlack für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Anregungen und für seine persönliche Betreuung.

Dem Betreuer der Arbeit, Herrn Dr. med. H. Barthel, sowie Herrn Dr. med. Olaf Boehm, Herrn Priv.- Doz. Dr. med P. Knüffermann, Herrn Priv.- Doz. Dr. med. G. Baumgarten, Herrn Priv.- Doz. Dr. med. B. Preckel, Herrn Dr. med. D. Obal, Herrn Dr. med. J. Fräßdorf, M. Nagel, J. Kutscheidt und V. Herholz danke ich von ganzem Herzen für ihre tatkräftige Unterstützung.

7. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Felix Lehmann
Geburtsdatum: 08.02.1978
Geburtsort: München
Konfession: evangelisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1985-1988 Grundschole Sankt Mauritius
Meerbusch- Buderich
1988-1990 St. Ursula Gymnasium, Düsseldorf
1990-1997 Aloisiuskolleg, Bonn- Bad Godesberg
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

1997-1998 Sanitätssoldat, SanStff LVR8, Mechernich

Studium der Medizin

10/1998- 9/2003 Heinrich- Heine Universität Düsseldorf
10/2003- 12/2004 Praktisches Jahr

Beruf

01/2005- 04/2006 Assistenzarzt Anästhesie,
St. Josefs Krankenhaus, Hilden
Seit 01.04.2006 Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin,
Universität Bonn

8. Zusammenfassung

Die ischämische Präkonditionierung ist ein seit den 80er Jahren bekanntes Phänomen. Es handelt sich hierbei um einen potenten endogenen Protektionsmechanismus des Myokards vor den Folgen von Ischämie und Reperfusionsschaden. Die genauen Signaltransduktionswege sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Der ATP-sensitive Kaliumkanal jedoch spielt eine wichtige Rolle in diesem Prozess.

Es konnte unlängst gezeigt werden, dass Lidocain, obwohl hauptsächlich ein Natriumkanal Blocker, ebenfalls den ATP-sensitiven Kaliumkanal blockieren kann.

Es wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit die Frage untersucht, ob Lidocain, das auch heute noch zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien in Zusammenhang mit Myokardischämien verwendet wird, zu einer Blockade der Kardioprotektion nach ischämischer Präkonditionierung führt.

Die Studie bestand aus zwei Teilen.

Isolierte Rattenherzen wurden einer 30 Minuten dauernden, globalen Ischämie gefolgt von 60 Minuten Reperfusion ausgesetzt. Herzen der Kontrollgruppen erhielten keine weitere Behandlung. In den Präkonditionierungsgruppen durchliefen die Herzen vor Auslösung der 30-minütigen Ischämie zwei je 5 Minuten dauernde Ischämien, unterbrochen durch eine 10 minütige Pause.

Lidocain wurde in 3 Gruppen in Konzentrationen von 2, 10 und 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ für 5 Minuten vor den präkonditionierenden Ischämien infundiert.

Im 2. Teil der Studie wurde untersucht, ob Effekte von Lidocain in dieser Untersuchung dosisabhängig sind. Das Protokoll entsprach dem des ersten Teils. Die Herzen wurden aber nicht präkonditioniert und Lidocain wurde alleine in Konzentrationen von 2, 30 oder 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$ infundiert.

Der linksventrikulär erzeugte Druck und die Infarktgröße wurden in beiden Studienteilen als Parameter der ventrikulären Funktion bzw. des Zellschadens bestimmt.

Eine Präkonditionierung reduzierte die Infarktgröße signifikant von 24% in der Kontrollgruppe auf 4% in der Präkonditionierungsgruppe. Die Gabe von 2 oder 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$ Lidocain beeinflusste die Infarktgröße nach erfolgter Präkonditionierung nicht. Die Infusion von 20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ jedoch steigerte die Infarktgröße im Vergleich mit der Präkonditionierungsgruppe auf 14%. In den Gruppen mit reduzierter Infarktgröße zeigte sich zudem eine bessere funktionelle Erholung des Myokards.

Im nicht-präkonditionierten Myokard zeigte sich kein dosisabhängiger Einfluss von Lidocain auf die Infarktgröße. Die funktionelle Erholung nach der Ischämie wurde durch Lidocaingabe ebenfalls nicht beeinflusst.

Lidocain blockiert die durch ischämische Präkonditionierung induzierte Kardioprotektion nur in supratherapeutischen Dosierungen. Ein dosisabhängiger Effekt von Lidocain auf das nicht-präkonditionierte Myokard zeigte sich nicht.