

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

**Verstärkung der ischämischen und anästhetikainduzierten  
Präkonditionierung durch repetitive Applikation im akuten  
Herzinfarktmodell des Kaninchens in vivo**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Tobias Helmut Nefzger**

aus Bechhofen a. d. Heide

Würzburg, April 2011

**Referent:** Prof. Dr. med. Franz Kehl

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Norbert Roewer

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 10. und 19. Januar 2012

Der Promovend ist Arzt.

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Ischämische Präkonditionierung des Myokards	1
1.2. Volatile Anästhetika und Kardioprotektion	2
1.2.1. <i>Das volatile Anästhetikum Desfluran</i>	2
1.2.2. <i>Anästhetikainduzierte Präkonditionierung des Myokards</i>	4
1.3. Molekularbiologische Grundlagen der Kardioprotektion	4
1.4. Fragestellung	6
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1. Präparation der Versuchstiere	7
2.1.1. <i>Anästhesie und Beatmung</i>	7
2.1.2. <i>Messung und Aufzeichnung physiologischer Parameter</i>	8
2.1.3. <i>Präparation des Herzens</i>	9
2.2. Versuchsprotokolle	10
2.2.1. <i>Versuchsprotokoll – Ischämische Präkonditionierung</i>	10
2.2.2. <i>Versuchsprotokoll – Präkonditionierung mit Desfluran</i>	12
2.3. Bestimmung der Infarktgröße	13
2.4. Statistische Auswertung	14
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1. Hämodynamik	15
3.2. Auswertung der Infarktgrößen	16
3.2.1. <i>Infarktgrößen nach ischämischer Präkonditionierung</i>	16
3.2.2. <i>Infarktgrößen nach Präkonditionierung mit Desfluran</i>	17
<b>4. Diskussion</b>	<b>19</b>
4.1. Dosisabhängigkeit der ischämische Präkonditionierung	19
4.1.1. <i>Kontinuierliche ischämische Präkonditionierung</i>	19
4.1.2. <i>Repetitive ischämische Präkonditionierung</i>	20

4.2. Dosisabhängigkeit der anästhetikainduzierten Präkonditionierung	22
4.2.1. <i>Hämodynamik und anästhetikainduzierte Präkonditionierung</i>	22
4.2.2. <i>Konzentrationsabhängigkeit anästhetikainduzierter Präkonditionierung</i>	23
4.2.3. <i>Einfluss von Applikationsdauer und Applikationsweise auf die             anästhetikainduzierte Präkonditionierung</i>	24
<b><u>5. Zusammenfassung</u></b>	<b><u>28</u></b>
5.1. Ergebniszusammenfassung – Ischämische Präkonditionierung	28
5.2. Ergebniszusammenfassung – Präkonditionierung mit Desfluran	28
<b><u>6. Anhang</u></b>	<b><u>30</u></b>
6.1. Hämodynamische Daten – Ischämische Präkonditionierung	30
6.2. Hämodynamische Daten – Präkonditionierung mit Desfluran	31
<b><u>7. Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>32</u></b>

## **1. Einleitung**

Im Jahr 2009 verstarben in Deutschland über 56000 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt. Mit einem Anteil von 6,6 % an der Gesamtmortalität ist er laut statistischem Bundesamt hierzulande somit die zweithäufigste Todesursache [1]. Der Erforschung neuer Präventions- und Therapiestrategien kommt deshalb ein hoher Stellenwert zu. Nach dem akuten Verschluss einer Koronararterie ist für das Überleben des ischämischen Myokards die Wiederherstellung der Perfusion von essentieller Bedeutung [2]. Im Mittelpunkt der Therapie des akuten Myokardinfarkts steht deshalb die Reperfusion durch perkutane transluminale Koronarangioplastie oder Thrombolyse. Eine Ischämie wird vom Myokard jedoch nur einige Minuten ohne persistierenden Schaden toleriert [3]. In diesem kurzen Zeitraum ist eine Reperfusion durch entsprechende medizinische Intervention nicht immer möglich. Paradoxerweise hat die Reperfusion zudem in Form des Reperfusionsschadens auch negative Folgen für das Myokard, die unter anderem mit dem Auftreten großer Mengen von freien Sauerstoffradikalen (*reactive oxygen species*; ROS), einer übermäßigen Kontraktion der myokardialen Aktin-Myosin-Komplexe und der Entwicklung potenziell tödlicher Arrhythmien in Zusammenhang stehen [4, 5]. Im Rahmen der etablierten therapeutischen Strategien, die die Reperfusion des infarzierten Myokards zum Ziel haben, ist es somit nicht immer möglich, genügend funktionsfähiges Myokard zu erhalten und den Tod durch Herzversagen zu verhindern. Andererseits bleiben oft beträchtliche Infarktfolgen zurück, die die myokardiale Funktion und somit die Lebensqualität und die Lebenserwartung des Patienten erheblich einschränken. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, bestehen neue therapeutische Ansätze einerseits in einer Minimierung des Reperfusionsschadens, andererseits in einer Verlängerung des Zeitfensters, in dem die Kardiomyozyten die Ischämie ohne Schaden tolerieren.

### **1.1. Ischämische Präkonditionierung des Myokards**

Bereits 1986 behandelten Murry et al. [6] Hunde mit vier Zyklen einer fünfminütigen Okklusion des Ramus circumflexus der linken Koronararterie im Wechsel mit fünfminütiger Reperfusion und konnten zeigen, dass dies vor einer 40-minütigen Koronarokklusion (Indexischämie) gefolgt von einer viertägigen Reperfusion die resultierende Infarktgröße um 75 % gegenüber Kontrolltieren reduzierte. Dieser Effekt

war nicht nachweisbar, wenn die Indexischämie auf drei Stunden ausgedehnt wurde. Dieses Phänomen, dass ein kurzer ischämischer Reiz vor einer langanhaltenden myokardialen Ischämie die resultierende myokardiale Schädigung reduziert, wurde als ischämische Präkonditionierung (IPC) bezeichnet. Sie wurde nach der Erstbeschreibung durch Murry et al. durch eine Vielzahl anderer Arbeitsgruppen auch in anderen Tiermodellen [7, 8] und an isolierten Herzen [9, 10] bzw. Kardiomyozyten [11, 12] nachgewiesen.

Die protektive Wirkung der IPC hält je nach untersuchter Spezies und Versuchsprotokoll zunächst eine bis vier Stunden an („klassische Präkonditionierung“) [13]. Diese Zeitspanne, in der nach Applikation des jeweiligen Reizes der präkonditionierte Zustand des Myokards aufrechterhalten wird, wird auch als Memory-Phase bezeichnet. Ein so genanntes „*second window of protection*“ (SWOP) der IPC zeigt sich dann innerhalb von zwölf bis 24 Stunden nach Präkonditionierung und hat einen 72 Stunden anhaltenden kardioprotektiven Effekt [14, 15].

Bis heute war es das Ziel zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten, die Mechanismen, die der IPC und der aus ihr resultierenden Kardioprotektion zu Grunde liegen, aufzudecken, um diese eventuell pharmakologisch nachahmen und sie letztendlich in der klinischen Praxis einsetzen zu können [13].

## **1.2. Volatile Anästhetika und Kardioprotektion**

In diesem Zusammenhang wurde ein kardioprotektiver Effekt auch für alle klinisch verwendeten volatilen Anästhetika Isofluran [16], Sevofluran [17] und Desfluran [18] nachgewiesen.

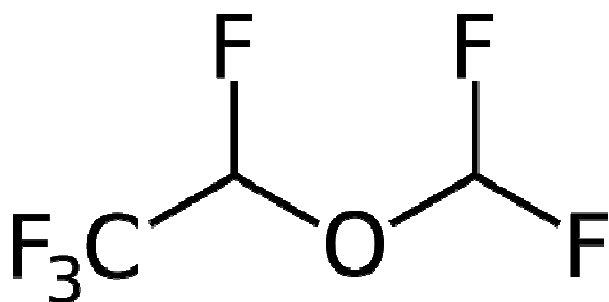
### **1.2.1. Das volatile Anästhetikum Desfluran**

Inhalationsanästhetika werden in der klinischen Praxis zur Allgemeinanästhesie eingesetzt. Diese Substanzen sind halogenierte Ether, die bei Raumtemperatur flüchtig sind und in so genannten Vaporen verdampft werden müssen, bevor sie dem Patienten über die Atemluft zugeführt werden können. Aufgrund ihrer jeweiligen physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden sie sich im klinischen Gebrauch.

Dies soll im Folgenden kurz am Beispiel von Desfluran (vgl. hierzu [19]) erläutert werden. Seine Strukturformel ist in Abbildung 1 dargestellt. Es weist unter den volatilen

Anästhetika den niedrigsten Siedepunkt (22,8 °C) und den höchsten Dampfdruck (664 mmHg bei 20 °C) auf, weshalb zu seiner Verabreichung ein spezieller Verdampfer nötig ist (vgl. 2.1.1.). Der hohe Dampfdruck und die im Verhältnis zu anderen volatilen Anästhetika sehr geringe Löslichkeit (Verteilungskoeffizienten: Blut/Gas = 0,42; Gehirn/Blut = 1,29) führen zu einem raschen Anstieg des alveolären Partialdrucks und zur raschen Einstellung des Gleichgewichts mit den Partialdrücken in Blut, Gehirn, Herz und anderen Organen. Desfluran hat damit die Eigenschaft, bereits kurz nach Narkoseeinleitung in hohen Konzentrationen im Gehirn anzufloten. Umgekehrt kommt es bei Unterbrechung der Zufuhr zu einem schnellen Abfluten und einer raschen pulmonalen Elimination. Deshalb ist die Narkose mit Desfluran besonders gut steuerbar. Desfluran ist unter den gebräuchlichen volatilen Anästhetika das mit der geringsten Wirkstärke. Diese wird in diesem Zusammenhang durch die minimale alveoläre Konzentration (MAC) ausgedrückt. Sie ist als die alveoläre Konzentration definiert, bei der 50 % der Patienten auf einen Hautschnitt nicht mehr mit einer Abwehrbewegung reagieren. In einer Untersuchung von Rampil et al. wurde für Desfluran in der Altersgruppe von 18 bis 30 Jahren eine MAC von 7,25 Vol.-% und in der Altersgruppe von 31 bis 65 Jahren eine MAC von 6,0 Vol.-% erhoben [20].

Als kardiale Nebenwirkungen sind für Desfluran eine Erhöhung der Herzfrequenz, eine Vasodilatation mit Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes, eine konzentrationsabhängige Senkung des arteriellen Blutdrucks und – in hohen Konzentrationen – eine negativ inotrope Wirkung beschrieben.



**Abbildung 1:** Strukturformel Desfluran

### **1.2.2. Anästhetikainduzierte Präkonditionierung des Myokards**

Dass volatile Anästhetika auch eine präkonditionierende Wirkung aufweisen, zeigten 1997 erstmals Kersten et al. [16]. Sie verglichen den Effekt von vier Zyklen fünfminütiger IPC im Hundemodell vor 60-minütiger Indexischämie und dreistündiger Reperfusion mit dem von 1 MAC Isofluran, das über eine halbe Stunde verabreicht wurde. Die Reduktion der Infarktgröße war in beiden Gruppen vergleichbar. Das hier durch Isofluran hervorgerufene Phänomen kann auch bei allen anderen volatilen Anästhetika [17, 18, 21] und in einer Reihe anderer Versuchstiere [21-23] beobachtet werden und wird analog zur IPC als anästhetikainduzierte Präkonditionierung (APC) bezeichnet. Wie für die IPC gilt auch für die APC, dass ihr kardioprotektiver Effekt essentiell von einer Reperfusion des infarzierten Myokardareals abhängt, da sie den Untergang des Myokards nicht gänzlich verhindert, sondern ihn durch eine Erhöhung der Ischämietoleranz nur hinauszögert [4, 24]. Auch in ihrem zeitlichen Verlauf ähnelt die APC der IPC sehr und weist neben einem Memory-Effekt [16] auch ein SWOP auf [25, 26].

Als eine mögliche Erklärung für den kardioprotektiven Effekt volatiler Anästhetika wurde oft ihre negativ inotrope Wirkung herangezogen, die eine Kardioprotektion aufgrund einer verbesserten Sauerstoffbilanz unter Ischämie bewirken könnte. Preckel et al. [27] konnten im Langendorff-Präparat mit Rattenherzen in kardiopleger Lösung jedoch nachweisen, dass Sevofluran und Desfluran einen kardioprotektiven Effekt haben, auch ohne Einfluss auf die Inotropie zu nehmen.

### **1.3. Molekularbiologische Grundlagen der Kardioprotektion**

Welche Mechanismen der IPC und APC zu Grunde liegen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Dass vor allem die  $\epsilon$ -Isoform der Proteinkinase C (PKC) bei der Vermittlung der IPC von Bedeutung ist, gilt als gesichert [28, 29]. Auch bei der Vermittlung der APC konnte eine Beteiligung der PKC nachgewiesen werden, wobei es Hinweise dafür gibt, dass die Zeitpunkte ihrer Aktivierung in den Signaltransduktionswegen von IPC und APC voneinander abweichen [30, 31]. Neben der PKC scheinen auch andere Kinasen bei der Vermittlung von Kardioprotektion eine Rolle zu spielen. Unter anderem sind hierbei die Proteinkinasen G und A, Tyrosinkinasen und mitogen-aktivierte Proteinkinasen zu nennen [32].



Der PKC und den anderen möglichen Kinasen sind bei der Vermittlung der Kardioprotektion durch IPC und APC die verschiedensten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vorgeschaltet. Vor allem inhibitorische G-Proteine spielen hier eine Rolle [33]. An vorgeschalteten Rezeptoren sind Adenosinrezeptoren [34],  $\alpha_1$ - [28, 35] und  $\beta_1$ -adrenerge [36] Rezeptoren, Bradykinin- [35], Acetylcholin- [35] und Opioidrezeptoren [35, 37] zu nennen, wobei sie bei IPC und APC von unterschiedlicher Relevanz sind.

Andere zelluläre Signalmoleküle, die die PKC unter Umgehung zellmembranständiger Rezeptoren aktivieren können, sind Stickstoffmonoxid (NO) und ROS. Wenn sich die Bedeutung von NO für die IPC [38] auch von der für die APC [39] unterscheidet, wurde seine Relevanz doch für beide Phänomene nachgewiesen.

Baines et al. [40] lieferten Hinweise dafür, dass IPC einen Anstieg von ROS nach sich zieht, der schließlich über eine PKC-Aktivierung Kardioprotektion vermittelt. Auch für die APC gilt es als erwiesen, dass einem Anstieg von ROS bei ihrer Vermittlung eine ähnliche Rolle zukommt [41].

Pathophysiologisch kommt es während Ischämie und Reperfusion (I/R) unter anderem zu einer Elektrolytverschiebung am myokardialen Sarkolemm, die letztlich zu einer intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung in der Reperfusion führt [42, 43]. Dies ist einer der Reize, der zu einer Öffnung der mitochondrialen Permeabilitätstransitions-pore (MPTP) führt, einem unselektiven Kanal in der inneren mitochondrialen Membran (IMM), dessen Öffnung die Entkopplung der Atmungskette, Schwellung der mitochondrialen Matrix, Ruptur der äußeren mitochondrialen Membran und so den nekrotischen oder apoptotischen Untergang der Zelle nach sich ziehen kann [44-46].

IPC und APC könnten diesen Prozess beeinflussen, indem sie durch Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in der IMM ( $\text{mK}_{\text{ATP}}$ -Kanäle) eine Depolarisation bewirken und so einen übermäßigen  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom und damit die Öffnung der MPTP verhindern [24, 43]. Da sich durch pharmakologische Öffnung von  $\text{mK}_{\text{ATP}}$ -Kanälen Kardioprotektion erreichen lässt [47] und sowohl IPC als auch APC sich durch pharmakologische Blockade von  $\text{mK}_{\text{ATP}}$ -Kanälen verhindern lassen [48, 49], galt lange die Annahme, dass diese den Endpunkt der beschriebenen Signalkaskade der Kardioprotektion darstellen [24].

In neueren Arbeiten, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Kardioprotektion durch IPC bzw. APC und der Offenwahrscheinlichkeit der MPTP herstellen, wurde

dagegen diskutiert, ob nicht die MPTP als der eigentliche Endeffektor beider Phänomene anzusehen ist [46, 50].

#### **1.4. Fragestellung**

Im Hinblick auf den klinischen Nutzen von IPC und APC stellt sich neben der Erforschung ihrer molekularen Grundlagen die Frage, inwieweit ihre Effekte von der Art des applizierten Reizes abhängen und wie diese eventuell verstärkt werden können.

Für die IPC konnten zum Beispiel Sandhu et al. [51] zeigen, dass mehrere präkonditionierende Zyklen effektiver sind als ein einfacher ischämischer Reiz, einerseits in der infarktverkleinernden Wirkung, andererseits in der Resistenz des Effekts gegenüber pharmakologischer Blockade.

Auch bei der APC scheint die Wirkung eng mit der Art des präkonditionierenden Reizes zusammenzuhängen. So konnten Piriou et al. [52] zum Beispiel für die APC durch Sevofluran, Desfluran, Isofluran und Halothan einen Unterschied im Hinblick auf die Infarktgrößenreduktion im Kaninchenmodell feststellen. Ihren Ergebnissen zufolge hatte je 1 MAC der volatilen Anästhetika einen unterschiedlich starken präkonditionierenden Effekt, wobei Desfluran am wirksamsten zu sein schien.

Trotz dieser Ergebnisse wurde bislang weder für die IPC noch für die APC eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem präkonditionierenden Reiz und der resultierenden Infarktgröße hergestellt.

Vor diesem Hintergrund wurde für diese Arbeit in einem in vivo I/R-Modell an weißen Neuseelandkaninchen die Hypothese getestet, dass sich der Effekt der IPC dosisabhängig verstärken lässt, einerseits durch Verlängerung des ischämischen Reizes, andererseits durch zyklische Applikation.

Zusätzlich wurde am selben Versuchsmodell die Hypothese geprüft, dass sich die präkonditionierende Wirkung des volatilen Anästhetikums Desfluran dosisabhängig verbessert, wenn man es in höheren Konzentrationen, über einen längeren Zeitraum oder in repetitiven Zyklen verabreicht.

## **2. Material und Methoden**

Alle folgend aufgeführten Experimente und Versuchsprotokolle wurden zuvor von der Regierung von Unterfranken genehmigt (Genehmigungsnummer: 54-2531.01-55/06).

### **2.1. Präparation der Versuchstiere**

#### **2.1.1. Anästhesie und Beatmung**

Neun bis zwölf Wochen alte, männliche, weiße Neuseelandkaninchen (Körpergewicht: 2000 - 2500 g; Charles River, Sulzfeld, Deutschland) wurden an einer marginalen Vene des linken Ohres mit einer intravenösen Verweilkanüle (24 G) versehen. Zur Narkoseeinleitung wurde ein Bolus von 20 mg/kgKG Pentobarbital (Narcoren<sup>®</sup>, Merial GmbH, Halbermoos, Deutschland) verabreicht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose erhielten sie 20 bis 30 mg/kgKG/h Pentobarbital über einen Druckperfusor (Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Eine ausreichende Narkosetiefe wurde im Versuchsverlauf wiederholt durch Untersuchung des Palpebralreflexes sichergestellt bzw. anhand eines Wegziehreflexes der Hinterpfote auf einen Druckreiz hin. Bei Bedarf wurde die Narkose durch einen Bolus Pentobarbital (5 mg/kgKG) vertieft. Zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes wurde über einen weiteren Perfusor 40 ml/h isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) verabreicht. Um eine Beeinflussung der zu messenden Zielgrößen durch Medikamente zu vermeiden, wurde auf eine Prämedikation und auf den Einsatz weiterer Anästhetika – mit Ausnahme derer im Versuchsprotokoll vorgesehenen – verzichtet. Es gilt als gesichert, dass Pentobarbital keine präkonditionierende Wirkung hat [21].

Unmittelbar nach Narkoseeinleitung wurde eine Tracheotomie durchgeführt und die Versuchstiere wurden über eine Trachealkanüle kontrolliert mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch (30% O<sub>2</sub>) beatmet (Beatmungsgerät: Cicero<sup>®</sup>; Dräger, Lübeck, Deutschland). Während des gesamten Versuchsverlaufs wurden in regelmäßigen Abständen arterielle Blutgasanalysen durchgeführt (ABL 77<sup>®</sup>; Radiometer, Kopenhagen, Dänemark), wobei das hierfür nötige Blut aus einem nach beendeter Präparation angelegten arteriellen Zugang (24 G) am Ohr gewonnen wurde. Die am Beatmungsgerät einstellbaren Parameter Atemzugvolumen (15 – 30 ml) und Atemfrequenz (15 – 30 min<sup>-1</sup>) wurden so angepasst, dass sich der pH-Wert und die Partialdrücke für Sauerstoff und Kohlendioxid während des gesamten Versuchsverlaufs im physiologischen Normbereich befanden.

Einigen Tieren wurde im Versuchsverlauf über die Atemluft das volatile Anästhetikum Desfluran (Suprane<sup>®</sup>; Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) zugeführt. Sein niedriger Siedepunkt und der hohe Dampfdruck erforderten hierbei den Einsatz eines speziellen Verdampfers (Devapor<sup>®</sup>; Dräger, Lübeck, Deutschland). In diesem wird das flüssige Desfluran auf 39 °C erhitzt, wobei der Dampfdruck innerhalb des Behälters auf 1460 mmHg konstant gehalten wird. Eine kontinuierliche und vom Frischgasfluss weitgehend unabhängige Abgabe der am Vapor eingestellten Konzentration, ist durch einen elektronisch gesteuerten Regler gewährleistet [53]. Die endtidale Konzentration von Desfluran wurde durch einen Narkosegasanalysator im expiratorischen Schenkel im Kreisteil des Beatmungsgerätes gemessen. Die MAC für Desfluran beträgt bei weißen Neuseelandkaninchen 8,9 Vol.-% [54].

### **2.1.2. Messung und Aufzeichnung physiologischer Parameter**

Zur Kontrolle und Aufzeichnung kardialer und hämodynamischer Parameter wurden die Versuchstiere wie folgt instrumentiert. Über die rechte Arteria carotis wurde ein mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllter Polyethylenkatheter (Innendurchmesser/Außendurchmesser: 0,58mm/0,96mm) bis in den linken Ventrikel geführt. Er wurde über eine abgebrochene Injektionsnadel (24 G) mit einem Druckabnehmer (aus Exadyn-Combitrans<sup>®</sup> Monitoring-Set; Braun Melsungen AG) verbunden und seine korrekte Lage über den abgeleiteten enddiastolischen Druck verifiziert, der im linken Ventrikel gegen Null gehen sollte. Mit Hilfe dieses Katheters konnten über den gesamten Versuchsverlauf hinweg die Druckverhältnisse im linken Ventrikel gemessen werden. Unter anderem der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ). In gleicher Weise wurde über die rechte Arteria femoralis ein Polyethylenkatheter (Innendurchmesser/Außendurchmesser: 0,28mm/0,61mm) bis in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Über diesen konnten die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in der Aorta und der mittlere arterielle Druck (MAP) abgeleitet werden. Eine Messung der Herzfrequenz (HF) war mit beiden Kathetern möglich.

Die erhobenen hämodynamischen Parameter wurden als Indikatoren für die linksventrikuläre Funktion herangezogen, die von der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktilität und der HF abhängt [53]. Zur Beurteilung der Vorlast kann der LVEDP

verwendet werden. Die Druckverhältnisse in der Bauchorta geben Aufschluss über die Nachlast und  $dp/dt_{\max}$  über die Kontraktilität des linken Ventrikels. Neben ihrer Rolle als Funktionsparameter ist die HF auch ein guter Indikator für den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Um diesen zu beurteilen, kann auch das Produkt aus HF und MAP (*rate-pressure-product*;  $RPP = HF \cdot MAP / 1000$ ) herangezogen werden [55].

Die beiden Polyethylenkatheter mussten in regelmäßigen Abständen über die Zuspritzmöglichkeit am Druckabnehmer mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden, um ihren Verschluss durch Koagulation und damit eine Verfälschung der Messergebnisse zu verhindern. Zusätzlich wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) angelegt und über die gesamte Versuchsdauer hinweg abgeleitet, um Veränderungen der ST-Strecke als Zeichen einer Ischämie beobachten zu können und um etwaige Störungen des Herzrhythmus zu erkennen.

Die Körpertemperatur wurde mittels einer rektalen Sonde durch ein Kontrollmodul (TKM-0902<sup>®</sup>; Föhr Medical Instruments GmbH [FMI], Seeheim/Oberbeerbach, Deutschland) gemessen und während des gesamten Versuchs durch den beheizbaren Operationstisch (FMI), auf dem die Kaninchen in Rechtsseitenlage gelagert waren, automatisch auf  $38,5 \pm 0,5$  °C gehalten.

Alle gemessene Parameter wurde über ein universelles Messverstärkersystem (MVU-0600<sup>®</sup>; FMI) an einen A/D-Wandler weitergeleitet, mit einer Aufzeichnungsrate von 1000 Hz digitalisiert, mit Hilfe eines Personalcomputers (Hewlett Packard; Palo Alto, CA, USA) und der entsprechenden Software (Notocord<sup>®</sup>, hem 3.5; Croissy sur Seine, Frankreich) aufgezeichnet und nach Versuchsende ausgewertet.

### **2.1.3. Präparation des Herzens**

Um das Herz freizulegen, wurden die Tiere linksseitig in Höhe des vierten Interkostalraums thorakotomiert. Die linke Lunge wurde für die restliche Dauer der Präparation beiseite gedrängt und der linke Ventrikel so in exponierter Position fixiert. Nach Perikardiotomie wurde ein prominenter Ast der linken Koronararterie identifiziert. Anschließend wurde auf halber Höhe zwischen Herzbasis und Herzspitze mit einer kleinkurvigen Nadel eines Polypropylenfadens (Dicke: 5 – 0) unmittelbar neben der Koronarie ein- und auf der gegenüberliegenden Seite des Gefäßes wieder ausgestochen und so der Faden um die Koronararterie gelegt. Dann wurde ein ca. 2 cm langes Stück

vom Ende eines Absaugkatheters (Charriere 8) abgeschnitten und über die beiden freien Enden des Fadens geführt, um eine Schlinge zu bilden. Wurde es entlang des Fadens auf das Myokard gedrückt und dort mit einer Klemme fixiert, zog sich die Schlinge zu und produzierte so eine Koronararterienokklusion und myokardiale Ischämie. Lösen der Klemme hatte eine Lockerung der Schlinge und Reperfusion des Myokards zur Folge. Die Okklusion wurde durch Zyanose und Dyskinesie des ischämischen Areals und durch ST-Strecken-Veränderungen im EKG verifiziert, die Reperfusion durch Rückbildung dieser Veränderungen. Um eine Persistenz der Ischämie durch thrombotischen Verschluss der Koronarie zu verhindern, erhielten die Versuchstiere vor Okklusion 300 IE/kgKG Heparin (Liquemin<sup>®</sup>, Hoffmann – La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland).

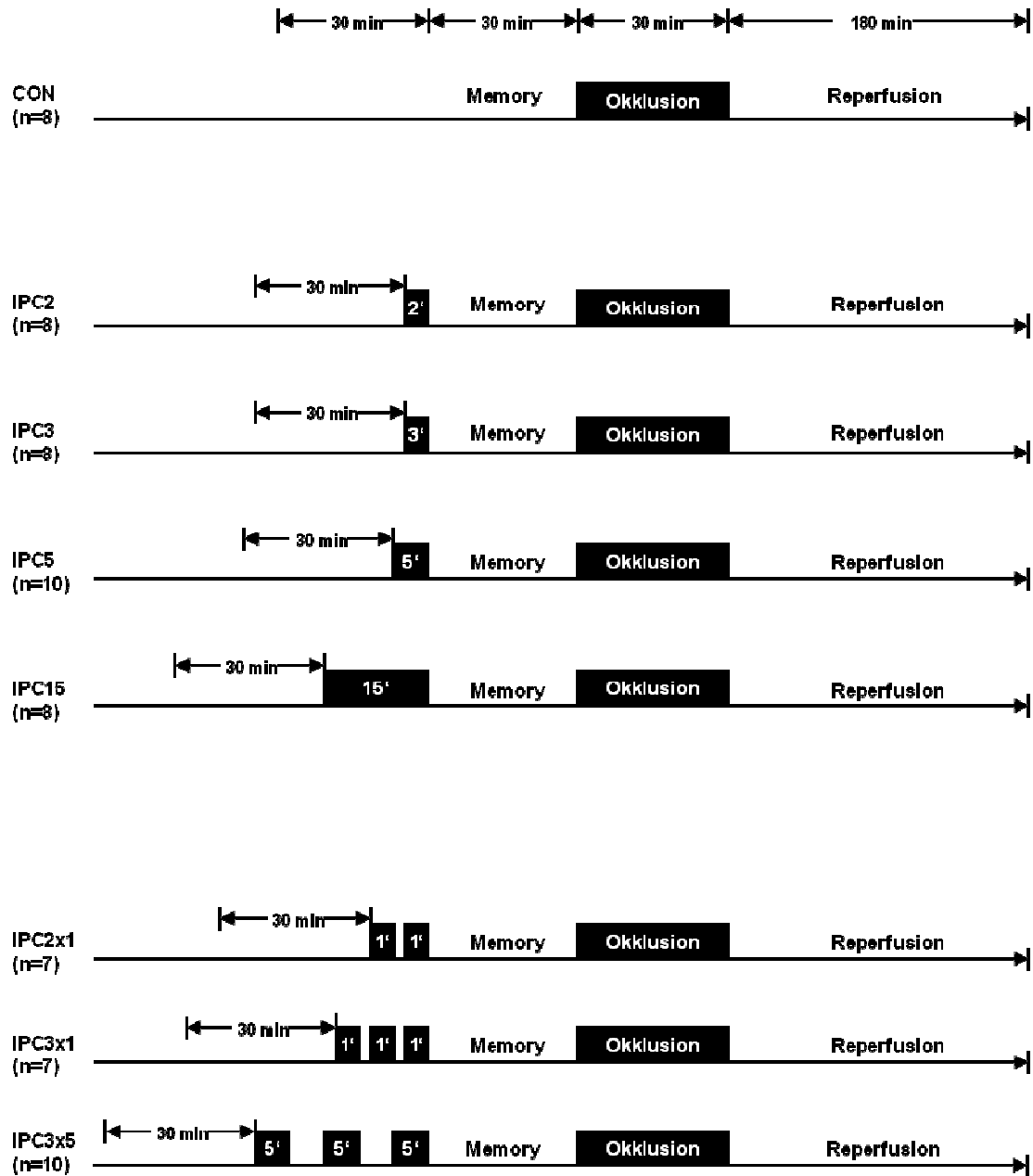
## **2.2. Versuchsprotokolle**

Nach vollständiger Instrumentierung durchliefen die Tiere zunächst 30 min eine Äquilibrationsphase, in der sie sich von der Präparation erholen konnten und während der sich die hämodynamischen Parameter auf verlässliche Ausgangswerte einpendelten. Alle Kaninchen wurden einer 30-minütigen Koronarokklusion unterzogen, der eine 180-minütige Reperusionsphase folgte. Um die unterschiedlichen Effekte verschiedener präkonditionierender Reize untersuchen zu können, wurden 165 Tiere zufällig 16 Gruppen zugeordnet. Eine Kontrollgruppe (CON) erhielt vor der Okklusion keine Vorbehandlung.

### **2.2.1. Versuchsprotokoll – Ischämische Präkonditionierung**

In sieben Versuchsgruppen sollten die Effekte der IPC untersucht werden. Die zugehörigen Protokolle sind Abbildung 2 zu entnehmen. In vier dieser Gruppen wurde das Myokard vor der Indexischämie über einen kürzeren Zeitraum einer kontinuierlichen Okklusion ausgesetzt. In IPC2 wurde diese Ischämiephase 2 min aufrechterhalten, in IPC3 3 min, in IPC5 5 min und in IPC15 15 min. In drei weiteren Gruppen wurde das Myokard mit diskontinuierlichen ischämischen Reizen vorbehandelt. In IPC2x1 waren es zwei einminütige Okklusionen, getrennt von einer Reperfusion von 1 min Dauer. In IPC3x1 drei einminütige Okklusionen, ebenfalls jeweils von einer einminütigen Reperfusion unterbrochen. In IPC3x5 wurden drei

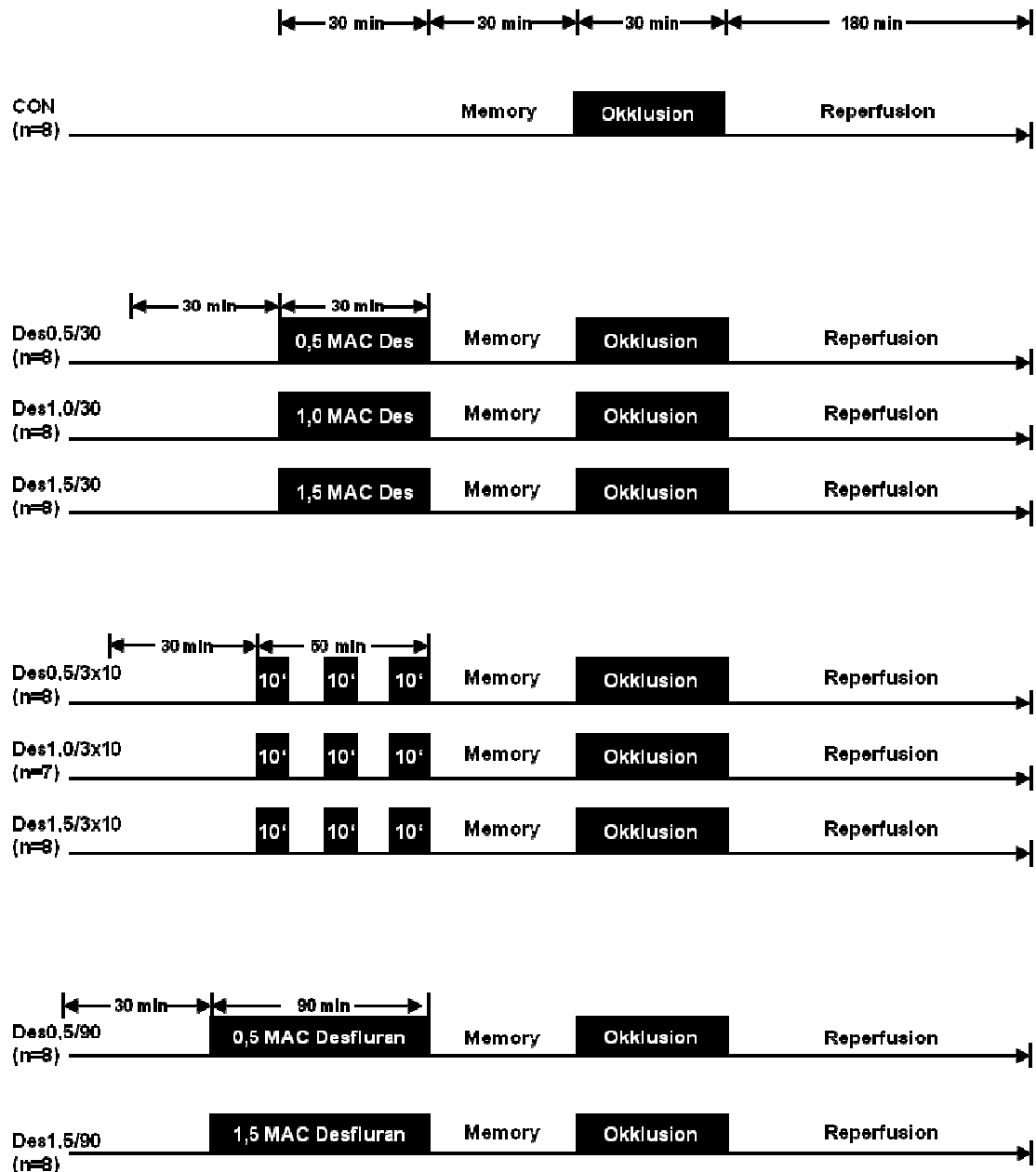
ischämische Reize über 5 min appliziert, zwischen denen jeweils eine fünfminütige Reperfusionzeit lag.



**Abbildung 2: Versuchsprotokoll – Ischämische Präkonditionierung**

CON: Kontrollgruppe; IPC2, IPC3, IPC5, IPC15: kontinuierliche ischämische Präkonditionierung über 2 min, 3 min, 5 min oder 15 min; IPC2x1: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über zwei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von einer 1 min Reperfusion; IPC3x1: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von 1 min Reperfusion; IPC3x5: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 5 min Dauer, getrennt von 5 min Reperfusion; Memory: interventionsfreie Phase vor Indexischämie; n: Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

## 2.2.2. Versuchsprotokoll – Präkonditionierung mit Desfluran



**Abbildung 3:** Versuchsprotokoll – Anästhetikainduzierte Präkonditionierung

CON: Kontrollgruppe; MAC: minimale alveoläre Konzentration; **Des0,5/30**, **Des1,0/30**, **Des1,5/30**: kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 30 min; **Des0,5/3x10**, **Des1,0/3x10**, **Des1,5/3x10**: diskontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils drei Zyklen von 10 min Dauer, getrennt durch 10 min Abflutungszeit; **Des0,5/90**, **Des1,5/90**: kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 90 min; **Memory**: interventionsfreie Phase vor Indexischämie; **n**: Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

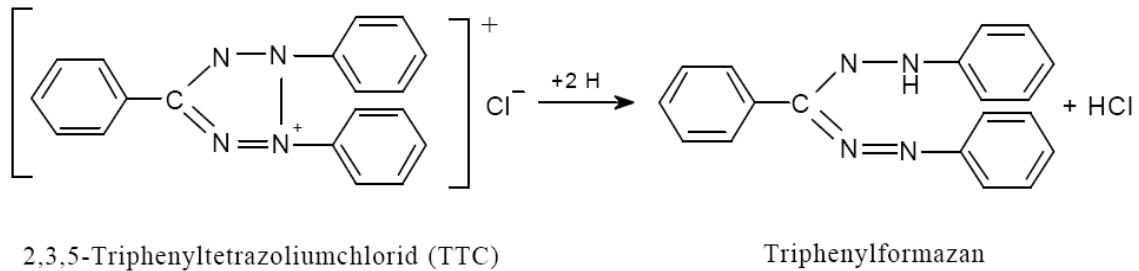
In den übrigen acht Versuchsgruppen wurde den Tieren vor der Indexischämie Desfluran verabreicht. Die zugrunde liegenden Versuchsprotokolle sind in Abbildung 3



veranschaulicht. In Des0,5/30, Des0,5/90 und Des0,5/3x10 erhielten die Kaninchen jeweils 0,5 MAC Desfluran entweder über 30 min, 90 min oder in drei Zyklen von jeweils 10 min, getrennt von zehnmütigen Intervallen, in denen das Anästhetikum vollständig abfluten konnte. In gleicher Weise wurde mit den Gruppen Des1,0/30, Des1,0/3x10, Des1,5/30, Des1,5/90 und Des1,5/3x10 verfahren, wobei hier 1,0 bzw. 1,5 MAC Desfluran verwendet wurden. Die Tiere aller Gruppen durchliefen nach der Vorbehandlung bis zum Beginn der Indexischämie eine 30-minütige Memory-Phase.

### **2.3. Bestimmung der Infarktgröße**

Kurz nach Beendigung des Experiments wurde die Koronararterie erneut okkludiert und den Kaninchen 2 ml Patentblau (0,1 g/ml; Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland) intravenös verabreicht. Anschließend wurde den Tieren eine Überdosis Pentobarbital verabreicht, der Eintritt des Kreislaufstillstandes abgewartet und das Herz exzidiert. Die großen kardialen Gefäße, die Vorhöfe und der rechte Ventrikel wurden vom linken Ventrikel abgetrennt, teilweise in flüssigem Stickstoff schockgefroren und für spätere molekularbiologische Untersuchungen bei -80 °C aufbewahrt. Der linke Ventrikel wurde zunächst senkrecht zur Herzachse in fünf gleich große, transversale Scheiben geschnitten. Dann wurde das der Ischämie ausgesetzte und somit nicht gefärbte Risikoareal (*area at risk*; AAR) vom blau gefärbten nicht betroffenen Myokard getrennt. Die Stücke des nicht ischämischen linken Ventrikels und die der AAR wurden getrennt bei 37 °C für 20 min in einer 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchloridlösung (1% TTC; Sigma-Aldrich) inkubiert, die mit einem Kaliumhydrogenphosphatpuffer (0,1 M; AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland) auf einen pH von 7,4 eingestellt wurde. Nach Inkubation über Nacht in Formaldehydlösung (3,5%; Otto Fischer GmbH & Co. KG., Saarbrücken, Deutschland) konnte das infarzierte und somit blasse und nekrotische Myokard vom vitalen, durch das TTC leuchtend rot gefärbten Myokard unterschieden werden.



**Abbildung 4:** Reduktion von TTC zu Triphenylformazan [56]

Die Rotfärbung durch TTC beruht auf der in Abbildung 4 dargestellten Redoxreaktion. Aufgrund des Verlustes reduzierter Koenzyme (NADH, NADPH) durch Ischämie, kann diese Reaktion im infarzierten Myokard nicht ablaufen [57].

Zur abschließenden Messung der Infarktgröße wurde unter einem Stereomikroskop (Leica MS5<sup>®</sup>; Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Deutschland) mit Hilfe eines Skalpell der vitale vom infarzierten Anteil der AAR getrennt. Zur gravimetrischen Bestimmung der Infarktgröße (INF) wurde der infarzierte Anteil mittels einer Präzisionswaage (Sartorius reasearch<sup>®</sup>; Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gewogen und sein Gewicht als Prozentsatz des Gesamtgewichts der AAR wiedergegeben.

#### **2.4. Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung sämtlicher erhobener Werte wurde wie folgt verfahren. Eine einfache oder Zwei-Wege-Analyse der Varianz (ANOVA) mit wiederholten Messungen wurde für die Analyse der hämodynamischen Daten angewendet. Mittels linearer Regressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen ischämischem Areal und Infarktgröße bestimmt und Unterschiede mit einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) analysiert. Individuelle Vergleiche der Gruppenmittelwerte, sowohl bezüglich hämodynamischer Parameter als auch der Infarktgrößen, wurden im Anschluss an eine signifikante ANOVA durch post hoc Analyse mittels Duncan-Test durchgeführt. Unterschiede der Daten im Vergleich mit Kontrollwerten oder im Vergleich mit Werten innerhalb einer experimentellen Gruppe wurden als signifikant angesehen, wenn das Signifikanzniveau  $p \leq 0.05$  war. Sämtliche Ergebnisse wurden als arithmetischer Mittelwert und Standardfehler ermittelt und dargestellt (Mittelwert  $\pm$  SEM).

### **3. Ergebnisse**

Von den eingangs 165 Tieren, die zufällig auf die einzelnen Gruppen verteilt wurden, konnten schließlich 129 zur Ergebnisauswertung herangezogen werden. Die jeweilige Gruppengröße  $n$  ist den abgebildeten Versuchsprotokollen zu entnehmen (vgl. Abbildung 2 und 3). Der Ausschluss von 36 Versuchstieren ist auf folgende Gründe zurückzuführen. 22 Tiere erlagen im Versuchsverlauf einem linksventrikulären Pumpversagen (3 aus CON, 2 aus IPC2, 1 aus IPC3, 1 aus IPC5, 2 aus IPC15, 1 aus IPC2x1, 1 aus IPC3x1, 3 aus IPC3x5, 1 aus Des0,5/30, 1 aus Des1,0/30, 1 aus Des0,5/90, 5 aus Des1,0/3x10). Bei vier Tieren kam es, beim Versuch die Koronarokklusion zu setzen, zu einem Riss der Koronararterie oder einem Ausriss der Schlinge (1 aus IPC2, 1 aus IPC5, 1 aus IPC2x1, 1 aus IPC3x5). Bei drei Tieren waren während der Präparation Zeichen einer Hypoxie aufgetreten, sodass von einer Verfälschung des Präkonditionierungsprotokolls ausgegangen werden musste (1 aus CON, 1 aus IPC3, 1 aus Des 0,5/90). Bei einem Tier waren maligne Herzrhythmusstörungen aufgetreten (aus IPC3x5). Bei fünf Tieren hatte die AAR unter 10 % der linksventrikulären Masse betragen, weshalb von Messfehlern bezüglich der Infarktgröße auszugehen war (1 aus IPC3, 2 aus Des0,5/30, 2 aus Des0,5/90). Und schließlich war es bei einem Tier während der Infarktgrößenauswertung zu einem Färbeproblem gekommen (aus Des0,5/3x10).

#### **3.1. Hämodynamik**

Die Ergebnisse der Auswertung der hämodynamischen Parameter sind für die IPC-Gruppen in Tabelle 1 (siehe 6.1.), für die APC-Gruppen in Tabelle 2 (siehe 6.2.) zusammengefasst. Aufgeführt sind die bereits unter 2.1.2 erläuterten Parameter HF, MAP, RPP, LVEDP und  $dP/dt_{max}$ . In der Kontrollgruppe blieben die erhobenen hämodynamischen Daten über den gesamten Versuchsverlauf konstant.

Auch in allen sieben IPC-Gruppen blieben die Werte weitgehend konstant. Einzelne Abweichungen von HF, MAP, RPP und  $dP/dt_{max}$  beschränkten sich meist auf die Reperfusionphase.

Bei der Messung des LVEDP zeigten sich innerhalb der IPC-Gruppen und im Vergleich zur Kontrolle keine Unterschiede.

In den acht mit Desfluran vorbehandelten Gruppen ließ sich während der Äquilibrationsphase für keinen der erwähnten Parameter ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe feststellen.

In der Präkonditionierungsphase fiel der MAP abhängig von der verabreichten Konzentration und der Applikationsdauer von Desfluran unter den Kontrollwert von  $96 \pm 5$  mmHg. Außer in Des0,5/90 und Des0,5/3x10 senkte Desfluran den MAP unter das Ausgangsniveau der jeweiligen Gruppe.

Auch das RPP fiel außer in Des1,0/30 durch Desflurangabe unter das Niveau der Äquilibrationsphase und in allen Gruppen unter den Kontrollwert von  $25 \pm 2$  mmHg/ $_{\text{min} \cdot 1000}$ . Im Laufe der Memory-Phase kehrten die Werte für MAP und RPP in allen Desfluran-Gruppen auf das jeweilige Ausgangsniveau zurück.

In Des1,0/3x10, Des1,5/30, Des 1,5/90 und Des1,5/3x10 fielen durch Desflurangabe die Werte für  $dP/dt_{\text{max}}$  unter das Niveau des jeweiligen Ausgangswertes und der Kontrolle.

Ähnlich wie in den IPC-Gruppen kam es in der Reperfusionphase vereinzelt zu Abweichungen von HF, MAP, RPP und  $dP/dt_{\text{max}}$ .

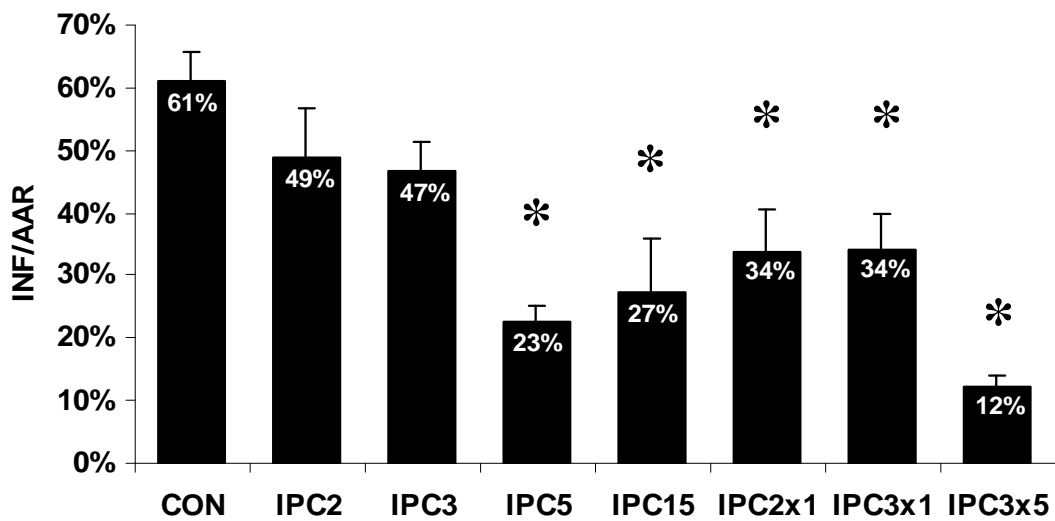
Beim LVEDP zeigten sich auch innerhalb der Desfluran-Gruppen keine Unterschiede gegenüber den Werten der Äquilibrationsphase oder der Kontrolle.

### **3.2. Auswertung der Infarktgrößen**

Die AAR betrug in der Kontrollgruppe  $39 \pm 4$  % des linken Ventrikels. Weder in den mit IPC noch in den mit Desfluran vorbehandelten Gruppen unterschied sich die AAR signifikant von diesem Wert. Der Anteil an infarziertem Myokard an der AAR betrug in der Kontrollgruppe  $61 \pm 5$  %.

#### **3.2.1. Infarktgrößen nach ischämischer Präkonditionierung**

Die Ergebnisse der Infarktgrößenbestimmung der IPC-Gruppen sind Abbildung 5 zu entnehmen. Die Infarktgrößen in den Gruppen IPC2 und IPC3 wiesen mit  $49 \pm 8$  % bzw.  $47 \pm 4$  % keinen signifikanten Unterschied zur Infarktgröße in CON auf. Dagegen sank die Infarktgröße in IPC5 ( $23 \pm 2$  %), IPC15 ( $27 \pm 9$  %), IPC2x1 ( $34 \pm 7$  %), IPC3x1 ( $34 \pm 5$  %) und IPC3x5 ( $12 \pm 2$  %) unter den Kontrollwert. Ansonsten ergaben sich unter den fünf letztgenannten Gruppen keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 5: Infarktgrößen – Ischämische Präkonditionierung**

CON: Kontrollgruppe; IPC2, IPC3, IPC5, IPC15: kontinuierliche ischämische Präkonditionierung über 2 min, 3 min, 5 min oder 15 min; IPC2x1: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über zwei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von einer 1 min Reperfusion; IPC3x1: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von 1 min Reperfusion; IPC3x5: diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 5 min Dauer, getrennt von 5 min Reperfusion

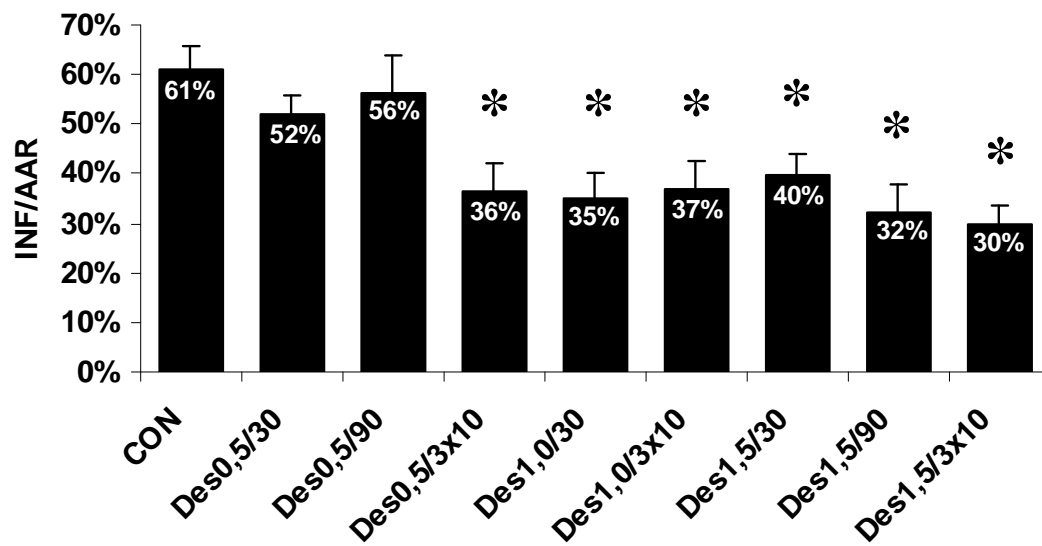
INF/AAR: Infarktgröße dargestellt als Anteil am Risikoareal

\* signifikanter Unterschied zum Wert der Kontrollgruppe

dargestellt als Mittelwert  $\pm$  SEM

### 3.2.2. Infarktgrößen nach Präkonditionierung mit Desfluran

Die Ergebnisse der Infarktgrößenauswertung der Desfluran-Gruppen sind in Abbildung 6 zusammengefasst. In Des0,5/30 und Des0,5/90 unterschied sich die Infarktgröße mit  $52 \pm 4$  % bzw.  $56 \pm 8$  % nicht von der der Kontrolle. In Des0,5/3x10 ( $36 \pm 6$  %), Des1,0/30 ( $35 \pm 5$  %), Des1,0/3x10 ( $37 \pm 6$  %), Des1,5/30 ( $40 \pm 4$  %), Des1,5/90 ( $32 \pm 6$  %) und Des1,5/3x10 ( $30 \pm 4$  %) lagen die Infarktgrößen unterhalb des Kontrollwertes. Unter diesen sechs Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 6: Infarktgrößen – Anästhetikainduzierte Präkonditionierung**

CON: Kontrollgruppe; MAC: minimale alveoläre Konzentration; Des0,5/30, Des1,0/30, Des1,5/30: kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 30 min; Des0,5/3x10, Des1,0/3x10, Des1,5/3x10: diskontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils drei Zyklen von 10 min Dauer, getrennt durch 10 min Abflutungszeit; Des0,5/90, Des1,5/90: kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 90 min

INF/AAR: Infarktgröße dargestellt als Anteil am Risikoareal

\* signifikanter Unterschied zum Wert der Kontrollgruppe

dargestellt als Mittelwert ± SEM

## **4. Diskussion**

### **4.1. Dosisabhängigkeit der ischämische Präkonditionierung**

In der Diskussion über die Dosisabhängigkeit der IPC kann die Verlängerung eines kontinuierlich dargebotenen ischämischen Reizes als Dosiserhöhung betrachtet werden. Andererseits wurde in der vorhandenen Literatur zur Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen applizierter Ischämie und resultierender Infarktgröße oft ein Vergleich zwischen einer kontinuierlichen ischämischen Episode und repetitiv dargebotenen ischämischen Zyklen hergestellt, die von kurzen Reperfusionphasen unterbrochen wurde. Schon in der Erstbeschreibung des Phänomens der IPC durch Murry et al. wurde der Effekt von vier Zyklen einer fünfminütigen Ischämie untersucht, jeweils getrennt von 5 min Reperfusion [6].

#### **4.1.1. Kontinuierliche ischämische Präkonditionierung**

Yamasaki et al. [58] zeigten am Kaninchenmodell aber, dass ein Zyklus fünfminütiger IPC genügt, um die Infarktgröße nach I/R in ähnlichem Ausmaß zu reduzieren wie in den Versuchen von Murry et al. [6]. Zudem hatte eine Verlängerung des ischämischen Reizes auf 10 min keinen zusätzlichen kardioprotektiven Effekt. Eine Verlängerung der Ischämie auf 15 min führte sogar zu einem Verlust der protektiven Wirkung.

Die vorliegende Studie kam dagegen zu dem Ergebnis, dass 15 min IPC einen kardioprotektiven Effekt haben, der aber bezüglich der Infarktgrößenreduktion nicht über den von 5 min IPC hinausgeht. Eine verkürzte Ischämiedauer von 2 min bzw. 3 min bewirkte keine signifikante Infarktgrößenreduktion. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die IPC durch einen kontinuierlichen Reiz als Schwellenphänomen zu betrachten ist, ihrer Wirkung auf die Infarktgröße also ein „alles-oder-nichts“-Prinzip zugrunde liegt. So war ihr Effekt unterhalb einer Reizschwelle, die über 3 min und unter 5 min Ischämiezeit lag, nicht nachweisbar, hatte bei 5 min bereits sein Maximum erreicht und war durch eine Verlängerung der Ischämiezeit auf 15 min nicht zu verstärken.

Wo im Zeitintervall zwischen 3 min und 5 min die kontinuierliche IPC genau die Reizschwelle für eine Kardioprotektion überschreitet und ob sich ihr Effekt in diesem Bereich bei steigender Ischämiedauer dosisabhängig verbessert, kann anhand der

vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden, da eine IPC von beispielsweise 4 min nicht untersucht wurde.

Eine 15-minütige Ischämie wurde in verschiedenen Arbeitsgruppen und Tiermodellen teils als präkonditionierender, teils als nicht präkonditionierender und mitunter sogar als schädigender Reiz für das Myokard dargestellt. Die Folgen eines 15-minütigen ischämischen Reizes für das Myokard scheinen sich somit nah an der Grenze zwischen Schaden und Nutzen zu befinden, was auch die relativ große Streubreite der aktuellen Ergebnisse in IPC15 ( $27\pm 9\%$ ) erklären könnte. Für das Hundemodell wurde postuliert, dass eine über einen Zeitraum von 15 bis 20 min hinausgehende Ischämie zu einem irreversiblen myokardialen Schaden führt [6].

#### **4.1.2. Repetitive ischämische Präkonditionierung**

Im Gegensatz zu einer reinen Verlängerung eines einzelnen ischämischen Reizes scheint zwischen der Anzahl repetitiv dargebotener Ischämiezyklen und ihrer positiven Wirkung auf die myokardiale Funktion eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen. In einer Studie an isolierten Rattenherzen, in der die Häufigkeit von nach I/R auftretenden Arrhythmien registriert wurde, führte eine Dosissteigerung im Sinne von einem, zwei oder drei Zyklen einer fünfminütigen Ischämie zu einer Abnahme der Arrhythmiehäufigkeit [10].

Bezüglich des Einflusses repetitiver Ischämiezyklen auf die Infarktgrößenreduktion sind die Ergebnisse vorhandener Studien uneinheitlich. In einer Studie von Miura et al. [59] hatten weder zwei, noch vier Zyklen einer fünfminütigen Ischämie einen stärkeren Effekt als 5 min kontinuierlicher IPC. Auch Li et al. [60] konnten selbst mit sechs bzw. zwölf Zyklen IPC keine Verstärkung des Effektes bewerkstelligen. In der vorliegenden Studie war zwischen den Gruppen IPC5 und IPC3x5 ebenfalls kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Sandhu et al. [51] konnten dagegen in einem in vivo Modell am Kaninchen durch drei fünfminütige Ischämiezyklen, getrennt von zehnminütigen Reperfusionsphasen, eine stärkere Infarktgrößenreduktion erzielen als durch eine fünfminütige Episode kontinuierlicher IPC. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass in andern Studien bereits durch einen Ischämiezyklus sehr kleine Infarktgrößen erzielt wurden, weshalb eine eventuell weiter gehende Reduktion der Infarktgröße aus statistischen Gründen nicht



nachzuweisen war. Vor diesem Hintergrund modifizierten Sandhu et al. [51] ihr Versuchsprotokoll und ließen die Versuchsgruppe, die einer kontinuierlichen IPC unterzogen wurde, eine längere Äquilibrierungsphase durchlaufen, so dass die Länge des Gesamtversuches derjenigen der Gruppe entsprach, die durch diskontinuierliche IPC präkonditioniert wurde. So erzielten sie nach 5 min IPC trotz Kardioprotektion relativ große Infarkte durch I/R und konnte einen signifikanten Unterschied zwischen einfacher und repetitiver IPC feststellen. Auch Yorozya et al. [61] konnten in Kaninchenherzen nach vier Zyklen fünfminütiger Ischämie eine stärkere Infarktgrößenreduktion messen als nach nur einem Zyklus.

Die Effektverbesserung durch repetitive Reizapplikation könnte auf einen erhöhten Anfall von Signalmolekülen und die Rekrutierung zusätzlicher Signaltransduktionswege zurückzuführen sein. Beides würde die herabgesetzte Sensibilität der repetitiven IPC gegenüber pharmakologischer Blockade einzelner Signalmoleküle wie der PKC erklären [51]. Für eine Rekrutierung anderer Signalwege spricht auch, dass bei der repetitiven im Gegensatz zur kontinuierlichen IPC die Aktivitäten der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase und der  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase im Myokard steigen [61]. Dies könnte wiederum der  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung des Myokards nach I/R entgegenwirken und so entscheidend zur Kardioprotektion beitragen.

Da bislang beim Vergleich von kontinuierlicher und repetitiver IPC z.B. durch Sandhu et al. [51] unterschiedliche Gesamtschämiezeiten miteinander verglichen wurden, ist unklar, ob allein die repetitive Applikation oder die Verlängerung des ischämischen Reizes die Effektverbesserung bewirkt.

Zur Beantwortung dieser Frage können nun die Ergebnisse der vorliegenden Studie beitragen. Während in IPC2x1 und IPC3x1 eine Kardioprotektion ausgelöst werden konnte, war diese in IPC2 bzw. IPC3 trotz gleicher Gesamtschämiedauer nicht nachweisbar. Dies zeigt, dass der kardioprotektive Effekt einer präkonditionierenden Ischämie allein durch die Einführung von Reperusionsphasen aufgewertet werden kann.

Dagegen konnte in der vorliegenden Studie der präkonditionierende Reiz von 15 min Ischämie durch Interposition zweier Reperusionsphasen nicht verstärkt werden, sodass sich die Infarktgrößen in IPC15 und IPC3x5 nicht signifikant unterschieden.

Darüber hinaus war die Infarktgröße nach repetitiver IPC in IPC3x5 relativ groß und im Gegensatz zu den oben zitierten Studien [51, 61] nicht signifikant kleiner als nach kontinuierlicher IPC in IPC5. Ein mögliche Erklärung hierfür wäre, dass beispielsweise Sandhu et al. [51] bei der repetitiven IPC zwischen den Ischämiezyklen 10 min Reperusionszeit zuließen anstatt 5 min, wie im Protokoll dieser Studie vorgesehen. Dadurch konnten sie, obwohl die Infarktgröße von 62 % in ihrer Kontrollgruppe mit der der vorliegenden Arbeit vergleichbar war, eine Reduktion auf 0,6 % erzielen, einen – auch im Vergleich zu anderen Arbeiten – außerordentlich niedrigen Wert.

All dies legt den Schluss nahe, dass eine etwaige Effektverbesserung durch repetitive IPC weniger auf den längeren präkonditionierenden Reiz zurückzuführen ist, als auf Vorgänge, die in den eingeführten Reperusionsphasen ablaufen.

Es bleibt zu betonen, dass eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der applizierten Ischämiezyklen und der kardioprotektiven Wirkung, wie sie für den Effekt der IPC auf nach I/R auftretende Arrhythmien existiert (siehe oben, [10]), für die Infarktgrößenreduktion nicht nachzuweisen ist.

Wie es letztlich durch die Einführung von Reperusionsphasen in das Präkonditionierungsprotokoll zu einer Effektverstärkung der IPC kommt, muss in weiterführenden Studien geklärt werden. Vor allem die weitere Aufklärung der Frage, welche intrazellulären Prozesse der IPC zu Grunde liegen, scheint hierfür unerlässlich.

## **4.2. Dosisabhängigkeit der anästhetikainduzierten Präkonditionierung**

### **4.2.1. Hämodynamik und anästhetikainduzierte Präkonditionierung**

Wie oben erwähnt, konnte nach Verabreichung von Desfluran bei den Versuchstieren eine Abnahme der Blutdruckwerte und in höheren Dosen auch eine Abnahme der kardialen Kontraktilität beobachtet werden. Diese Werte normalisierten sich in der Memory-Phase und waren zu Beginn der Indexischämie wieder auf Ausgangsniveau zurückgekehrt. Einerseits war ein Blutdruckabfall auch in Gruppen zu beobachten, in denen letztlich keine Kardioprotektion gesehen wurde (Des0,5/30 und Des0,5/90). Andererseits stand auch die negativ inotrope Wirkung höherer Dosen Desfluran in keinem Zusammenhang mit seinem kardioprotektiven Effekt, weil dieser auch in Gruppen nachweisbar war, in denen die Kontraktilität konstant blieb (Des0,5/3x10 und Des1,0/30). Diese Beobachtungen stützen die These, dass Kardioprotektion durch

volatile Anästhetika nicht auf deren hämodynamischen Effekten, sondern auf einer direkten Beeinflussung des myokardialen Stoffwechsels beruht.

#### **4.2.2. Konzentrationsabhängigkeit anästhetikainduzierter Präkonditionierung**

Der Effekt volatiler Anästhetika auf das Myokard hängt analog zu ihrer zentralnervösen Wirkung von der alveolären Konzentration ab. In diesem Zusammenhang zeigten Ludwig et al. [37], dass durch 0,5 MAC Isofluran in einem in vivo Rattenmodell keine APC vermittelt wird, durch 1,0 MAC hingegen schon. Im selben Tiermodell konnten Obal et al. [23] dagegen mit leicht abgewandeltem Protokoll schon bei 0,4 MAC Isofluran Kardioprotektion beobachten, die sich durch eine Konzentrationserhöhung auf 1,0 MAC bzw. 1,75 MAC nicht verstärken ließ. Beide Beobachtungen ließen die APC mit Isofluran als Schwellenphänomen erscheinen.

Die Ergebnisse von Kehl et al. [62] am Hundemodell, die bei APC mit 0,25, 0,5, 1,0 und 1,25 MAC Isofluran ähnlich große Infarkte maßen, ließen denselben Schluss zu. Allerdings wurde in dieser Arbeit beobachtet, dass sich bei einem niedrigen kollateralen Blutfluss die Infarktgrößenreduktion dosisabhängig steigern lässt.

Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Anästhetikakonzentration und Infarktgrößenreduktion wurde dagegen in Studien beobachtet, die die APC an isoliertem Myokard untersuchten. Zum Beispiel wurde die Wirkung zweier verschiedener Konzentrationen Sevofluran in einem I/R-Modell an Meerschweinchenherzen im Langendorff-Präparat verglichen, wobei die höhere Konzentration zu kleineren Infarkten führte [22]. In einem anderen Experiment wurden isolierte Kardiomyozyten einer aufsteigenden Konzentration von Isofluran oder Sevofluran ausgesetzt [63]. Die Anzahl untergegangener Zellen nach Ischämie konnte durch eine Erhöhung der Konzentration von 0,5 MAC auf 1,0 MAC und 1,5 MAC dosisabhängig reduziert werden. Eine weitere Dosiserhöhung auf 2,0 MAC hatte keinen zusätzlichen Effekt. Isofluran erwies sich in diesen Experimenten, bezogen auf die jeweilige MAC, gegenüber Sevofluran als das stärker präkonditionierende Anästhetikum.

Die vorliegende Studie befasste sich vor diesem Hintergrund unter anderem mit der Frage, ob sich die APC mit Desfluran durch Erhöhung der applizierten Konzentration verbessern lässt. Die Ergebnisse in Des<sub>0,5/30</sub> zeigten, dass 0,5 MAC Desfluran nicht ausreichen, um eine Präkonditionierung zu bewirken. Bei 1,0 MAC Desfluran

(Des1,0/30) war dagegen eine Präkonditionierung zu beobachten, deren Effekt sich aber durch eine Erhöhung der Konzentration auf 1,5 MAC (Des1,5/30) nicht verstärken ließ. Somit ist anzunehmen, dass der kardioprotektiven Wirkung von Desfluran ein „alles-oder-nichts“-Prinzip zugrunde liegt. Sie ist unter einer Konzentration von 0,5 MAC nicht nachweisbar, überschreitet zwischen 0,5 MAC und 1,0 MAC die Reizschwelle und hat bei 1,0 MAC bereits ihre volle Ausprägung erreicht. Diese Befunde decken sich mit den obigen Ergebnissen, die ebenfalls aus in vivo Experimenten stammen. Wo genau im Dosierungsbereich zwischen 0,5 und 1,0 MAC Desfluran die Reizschwelle für eine APC überschritten wird, läßt sich anhand der vorliegend Ergebnisse nicht festlegen. Auch die Möglichkeit, dass sich der kardioprotektive Effekt in diesem engen Dosierungsbereich dosisabhängig verbessert, ist nicht auszuschließen. Der Übergang zu einem Schwellenphänomen wäre bei einer entsprechend steilen Dosis-Wirkungs-Kurve allerdings fließend.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen [52, 62] ist wohl davon auszugehen, dass sich die einzelnen Inhalationsanästhetika bezüglich ihres Schwellenwertes für APC unterscheiden. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass diese Unterschiede auch auf die jeweiligen Tiermodelle und Versuchsprotokolle zurückzuführen sind.

Die abweichenden Befunde, die zwischen MAC und Infarktgröße eine Dosis-Wirkungs-Beziehung herstellen, stammen aus Versuchsmodellen am isolierten Myokard. Im Gesamtorganismus ist das Myokard jedoch zusätzlichen humoralen Einflüssen und der Regulation durch das autonome Nervensystem ausgesetzt. Darüber hinaus ist hier von einer verlängerten An- und Abflutungszeit der volatilen Anästhetika auszugehen [64]. Dies könnte der Grund dafür sein, dass sich die APC in Gesamtorganismen bereits bei niedrigeren Konzentrationen volatiler Anästhetika erreichen lässt und warum sie sich, im Gegensatz zur APC am isolierten Myokard, als Schwellenphänomen darstellt.

#### **4.2.3. Einfluss von Applikationsdauer und Applikationsweise auf die anästhetikainduzierte Präkonditionierung**

Neben dem Einfluss der Konzentration des volatilen Anästhetikums auf das Ausmaß der Infarktgröße wurde für diese Arbeit auch der Einfluss einer variierten Applikationsdauer untersucht. IPC und APC weisen bezüglich der ihnen zugrunde liegenden

molekularbiologischen Vorgänge einige Parallelen auf (vgl. 1.3.). Deshalb erschien es sinnvoll, neben der IPC auch für die APC zu untersuchen, ob eine veränderte Gesamtapplikationsdauer oder die repetitive Verabreichung des präkonditionierenden Reizes ihren Effekt beeinflusst. In den Versuchsgruppen Des0,5/30 und Des0,5/90 ließ sich feststellen, dass eine Verlängerung der Applikationsdauer von 30 min auf 90 min die Wirkung von 0,5 MAC Desfluran nicht über die Reizschwelle für eine Kardioprotektion heben kann. Auch der Effekt des bereits überschwelligen Reizes von 1,5 MAC Desfluran konnte durch eine verlängerte Applikationszeit nicht verbessert werden, was ein Vergleich der Infarktgrößen in den Versuchsgruppen Des1,5/30 und Des1,5/90 deutlich macht.

Obal et al. [23] konnten am Rattenmodell erreichen, dass bereits nach 15-minütiger Applikation von Isofluran APC in Maximalausprägung nachzuweisen war. Ein Schwellenwert für die Applikationszeit, unter dem keine APC mehr nachzuweisen ist, wurde bisher nicht ermittelt und war auch nicht Gegenstand dieser Studie. Die Frage, ob sich zwischen der Applikationszeit und der Infarktgrößenreduktion durch APC eine Dosis-Wirkungs-Beziehung herstellen lässt oder ob die APC auch hier einem Schwellenphänomen folgt, bedarf somit weiterer Abklärung. Es besteht zusätzlich die Möglichkeit, dass sich die einzelnen volatilen Anästhetika auch bezüglich eines solchen Schwellenwertes unterscheiden.

Neben der Verlängerung der Applikationszeit wurde – analog zur IPC – untersucht, welchen Einfluss es auf den Effekt der APC hat, wenn man die Verabreichung auf Zyklen verteilt, die von Phasen getrennt sind, in denen das Anästhetikum vollständig abfluten kann. Riess et al. [64] verglichen bereits die 15-minütige Verabreichung einer bestimmten Konzentration Sevofluran mit einer Darbietung in zwei fünfminütigen Zyklen. Dabei senkten zwei Zyklen Sevofluran die Infarktgröße effektiver als einer und selbst als nur die Hälfte der ursprünglichen Konzentration verabreicht wurde, waren zwei Zyklen APC ähnlich effektiv wie einer mit der vollen Konzentration. Nun stammen diese Ergebnisse aus einem Modell an isolierten Herzen, weshalb sie, wie oben erläutert, schwer mit solchen aus Gesamtorganismen zu vergleichen sind und deshalb kaum auf die klinische Praxis bezogen werden können. Darüber hinaus wurde eine Gesamtapplikationszeit von 15 min mit einer von 10 min verglichen, was die

Beurteilung erschwert, ob letztendlich eine veränderte Gesamtapplikationszeit bzw. eine veränderte Applikationsweise den Effekt der APC beeinflusst.

In diesem Zusammenhang liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit neue Erkenntnisse. Drei zehnmütige Zyklen APC mit Desfluran, getrennt von ebenso langen Abflutphasen, hoben den unterschwelligen Reiz von 0,5 MAC über die Reizschwelle und vermitteln Kardioprotektion (Des0,5/3x10). Obwohl die Tiere in Des0,5/30 dieselbe Applikationszeit durchliefen wie in Des0,5/3x10, konnte dort keine APC nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass die Effektverstärkung der APC durch repetitive Applikation entscheidend von den zwischengeschalteten Abflutungsphasen abhängt. Hier ist besonders hervorzuheben, dass durch die zyklische Verabreichung eine subanästhetischen Konzentration von Desfluran bereits kardioprotektiv wirkt, was bezüglich der klinischen Nutzbarkeit der APC in Zukunft von Interesse sein könnte.

Im Gegensatz zu Des0,5/3x10 ließen sich in Des1,0/3x10 und Des1,5/3x10 die Effekte von 1,0 MAC bzw. 1,5 MAC Desfluran durch repetitive Applikation nicht über die in Des1,0/30 und Des1,5/30 hinaus verstärken. Hier bestätigt sich erneut die Beobachtung, dass sich der kardioprotektive Effekt der APC in Untersuchungen am Gesamtorganismus nicht mehr optimieren lässt, wenn eine gewisse Reizschwelle überschritten wurde.

Nun gibt es Hinweise, dass die APC in Abhängigkeit von der verabreichten Konzentration des Anästhetikums über unterschiedliche Signalwege vermittelt wird [23]. Somit könnte man sich auch die – zumindest an isoliertem Myokard beobachtete – Effektverbesserung der APC durch Dosiserhöhung mit einer Rekrutierung neuer Signalwege erklären.

Auch die Effektverbesserung durch repetitive APC könnte, ähnlich wie oben für die IPC diskutiert, auf einer solche Rekrutierung oder auf einem vermehrten Anfall von Signalmolekülen beruhen.

Von klinischem Interesse könnte die Überlegung sein, dass repetitive APC widerstandsfähiger gegen pharmakologische Blockade sein könnte als kontinuierliche, wie es auch bei der IPC der Fall ist [51]. Dies könnte den kardioprotektiven Effekt volatiler Anästhetika zum Beispiel auch unter  $\beta$ -Blockade oder Hyperglykämie nutzbar machen. Also unter Bedingungen, die im klinischen Alltag häufig angetroffen werden

und – zumindest im Tierexperiment – Kardioprotektion durch volatile Anästhetika verhindern [36, 65].

All dies muss an dieser Stelle jedoch Gegenstand von Spekulationen bleiben und bedarf weiterer wissenschaftlicher Abklärung. Folgendes ist aber vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse festzuhalten:

Eine Effektverbesserung durch zyklische Applikation ist bei der APC nicht auf einer Verlängerung der Gesamtapplikationsdauer zurückzuführen, sondern hängt mit dem Ab- und wieder Anfluten des volatilen Anästhetikums zusammen.

## **5. Zusammenfassung**

### **5.1. Ergebniszusammenfassung – Ischämische Präkonditionierung**

Für die ischämische Präkonditionierung des Myokards, untersucht an einem in vivo Herzinfarktmodell an weißen Neuseelandkaninchen, gilt Folgendes:

Die Verlängerung eines kontinuierlichen präkonditionierenden Reizes über den Schwellenwert von 5 min Ischämie hinaus hat keinen zusätzlichen reduzierenden Effekt auf die Infarktgröße.

Gegenüber einem kontinuierlichen präkonditionierenden Reiz von 15 min Ischämie haben drei fünfminütige Zyklen diskontinuierlicher ischämischer Präkonditionierung, getrennt von 5 min Reperusionszeit, keinen zusätzlichen reduzierenden Effekt auf die Infarktgröße.

Dagegen ist es möglich, kontinuierliche ischämische Reize von 2 min bzw. 3 min Dauer, die an sich unter der Reizschwelle für eine Kardioprotektion liegen, durch Einführung von Reperusionsphasen in das Präkonditionierungsprotokoll aufzuwerten. Denn zwei bzw. drei einminütige Zyklen ischämische Präkonditionierung, getrennt von 1 min Reperusionszeit, wirken trotz gleicher Gesamtischämiedauer kardioprotektiv.

### **5.2. Ergebniszusammenfassung – Präkonditionierung mit Desfluran**

Für die anästhetikainduzierte Präkonditionierung mit Desfluran, untersucht an einem in vivo Herzinfarktmodell an weißen Neuseelandkaninchen, gilt Folgendes:

Eine Konzentrationserhöhung über den Schwellenwert von 1,0 MAC hinaus hat keinen zusätzlichen reduzierenden Effekt auf die Infarktgröße.

Eine Konzentration von 0,5 MAC Desfluran, die an sich unter der Reizschwelle für eine Kardioprotektion liegt, lässt sich durch eine Verlängerung der Applikationsdauer von 30 min auf 90 min nicht aufwerten.

Bei Konzentrationen, die über der Reizschwelle für eine Kardioprotektion liegen, hat weder eine Verlängerung der Applikationsdauer über 30 min hinaus noch eine Applikation über drei zehnminütige Zyklen, getrennt von 10 min Abflutungszeit, einen zusätzlichen reduzierenden Effekt auf die Infarktgröße.

Dagegen lässt sich der an sich unterschwellige Reiz von 0,5 MAC Desfluran durch zyklische Applikation zu einem kardioprotektiven Reiz aufwerten. Dadurch lässt sich



mit einer subanästhetischen Konzentration von Desfluran Kardioprotektion bewerkstelligen.

Sowohl für die ischämische als auch für die anästhetikainduzierte Präkonditionierung gilt, dass die Aufwertung der kardioprotektiven Reize durch repetitive Applikation essentiell von den zwischengeschalteten Reperfusion- bzw. Abflutungsphasen abhängt. Um die beiden Phänomene besser verstehen zu können, gilt es in Zukunft, die Frage zu klären, welche Vorgänge in diesen Phasen die Effektverstärkung bewirken.

## 6. Anhang

### 6.1. Hämodynamische Daten – Ischämische Präkonditionierung

HF (min <sup>-1</sup> )	Reperfusion (h)						
	Base	Precon	Memo	CAO	1	2	3
<b>CON</b>	262±11	262±11	262±11	250±10	243±9	235±8	228±9
<b>IPC2</b>	253±14	247±12	230±10	229±10	216±12*	211±13*	212±14*
<b>IPC3</b>	256±14	250±17	234±12	229±12	218±9*	220±10	223±12
<b>IPC5</b>	266±9	269±8	259±7	252±8	241±6	239±7	238±7
<b>IPC15</b>	247±5	244±3	225±7†	224±8	220±8	221±11	216±13
<b>IPC2x1</b>	263±11	262±13	245±12	231±14	208±13*	204±13*	202±11*
<b>IPC3x1</b>	242±7	235±8	234±14	229±11	229±12	229±15	232±15
<b>IPC3x5</b>	265±14	255±13	251±11	257±10	238±11	239±9	241±11
<b>MAP (mmHg)</b>							
<b>CON</b>	96±5	96±5	96±5	92±6	90±6	81±8	83±5
<b>IPC2</b>	92±6	93±7	80±6	81±4	73±3	67±2*	67±3*
<b>IPC3</b>	86±3	82±8	80±6	80±6	75±5	75±4	74±6
<b>IPC5</b>	78±6	79±6	79±5	72±3	73±2	67±3	67±3
<b>IPC15</b>	87±6	90±4	88±7	88±9	79±6	86±7	79±3
<b>IPC2x1</b>	86±7	94±8	85±7	76±9	67±4†	68±5	64±5*
<b>IPC3x1</b>	78±6	79±8	78±7	73±4	73±3	72±4	74±7
<b>IPC3x5</b>	105±7	100±7	97±7	96±5	88±6	86±4	86±5
<b>RPP (HF • MAP • 10<sup>-3</sup>)</b>							
<b>CON</b>	25±2	25±2	25±2	23±2	22±2	19±2	19±2
<b>IPC2</b>	24±2	24±2	19±2	20±1	16±1*	15±1*	15±2*
<b>IPC3</b>	23±2	21±3	19±2	19±2	17±1	17±1	17±2
<b>IPC5</b>	20±1	20±2	20±1	18±1	18±1	16±1	16±1
<b>IPC15</b>	22±2	22±1	20±2	20±3	18±2	20±2	18±1
<b>IPC2x1</b>	23±2	25±3	21±3	18±3	14±2††	14±2*	13±2*
<b>IPC3x1</b>	19±1	19±3	19±1	18±1	17±1	17±2	17±3
<b>IPC3x5</b>	28±3	26±3	25±3	25±2	21±3	21±2*	21±2*
<b>LVEDP (mmHg)</b>							
<b>CON</b>	3±1	3±1	3±1	5±3	3±1	4±1	5±1
<b>IPC2</b>	1±1	4±3	0±1	3±2	2±1	4±1	4±1
<b>IPC3</b>	7±2	9±3	5±2	8±2	7±2	9±1	8±2
<b>IPC5</b>	5±3	6±2	7±3	9±3	6±3	7±2	9±3
<b>IPC15</b>	2±2	7±4	2±2	5±3	3±3	2±2	3±3
<b>IPC2x1</b>	4±3	5±2	3±3	5±2	4±3	6±3	8±3
<b>IPC3x1</b>	7±3	8±2	5±2	6±2	4±2	8±4	11±3
<b>IPC3x5</b>	5±2	7±2	4±2	7±2	6±1	6±2	7±2
<b>dP/dt<sub>max</sub> (mmHg • s<sup>-1</sup>)</b>							
<b>CON</b>	4070±549	4070±549	4070±549	3895±509	3551±517	2911±491	2741±401
<b>IPC2</b>	3343±491	3372±561	2937±351	2947±433	2380±373	1937±280	2162±388
<b>IPC3</b>	2771±335	3095±621	2666±446	2543±416	2185±296	2102±183	2258±275
<b>IPC5</b>	3703±586	3039±609	3312±561	3116±561	3110±495	2746±440	2469±386
<b>IPC15</b>	3315±873	2931±704	2645±558	2572±570	2683±381	2760±222	1732±437
<b>IPC2x1</b>	3999±586	3952±597	3275±533	2905±691	2247±402*	2095±435*	2111±343*
<b>IPC3x1</b>	3026±281	2780±591	2805±626	2337±321	2063±245	1764±312	1320±286
<b>IPC3x5</b>	3524±905	3266±749	3356±626	3357±710	2620±446	2326±333	2282±289

**Tabelle 1: Hämodynamische Daten: Ischämische Präkonditionierung**

**HF:** Herzfrequenz; **MAP:** mittlerer arterieller Blutdruck; **RPP:** Produkt aus Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck; **LVEDP:** linksventrikulärer enddiastolischer Druck; **dP/dt<sub>max</sub>:** maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel

**CON:** Kontrollgruppe; **IPC2, IPC3, IPC5, IPC15:** kontinuierliche ischämische Präkonditionierung über 2 min, 3 min, 5 min oder 15 min; **IPC2x1:** diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über zwei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von einer 1 min Reperfusion; **IPC3x1:** diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 1 min Dauer, getrennt von 1 min Reperfusion; **IPC3x5:** diskontinuierliche ischämische Präkonditionierung über drei Zyklen von je 5 min Dauer, getrennt von 5 min Reperfusion

**Base:** Äquilibrationsphase von 30 min; **Precon:** Präkonditionierungsphase je nach Protokoll; **Memo:** interventionsfreie Phase von 30 min vor Indexischämie; **CAO:** Indexischämie von 30 min

\* signifikanter Unterschied zum Wert der Äquilibrationsphase

† signifikanter Unterschied zum Wert der Kontrollgruppe  
dargestellt als Mittelwert±SEM

## 6.2. Hämodynamische Daten – Präkonditionierung mit Desfluran

HF (min <sup>-1</sup> )	Base	Precon	Memo	CAO	Reperfusion (h)		
					1	2	3
CON	262±11	262±11	262±11	250±10	243±9	235±8	228±8
Des0,5/30	252±11	232±12	233±10	236±11	218±10	208±8*	212±10*
Des0,5/90	261±12	229±9 <sup>†</sup>	234±10	238±8	232±13	229±8	227±8
Des0,5/3x10	259±6	232±9	240±9	234±8	228±8	225±8	226±12
Des1,0/30	258±14	257±12	255±13	260±10	243±9	227±8	218±7*
Des1,0/3x10	268±12	230±10	237±9	245±7	228±10	222±11*	219±10*
Des1,5/30	247±8	229±15	229±9	236±13	214±7	211±8*	220±22
Des1,5/90	264±16	215±9 <sup>††</sup>	241±7	237±10	229±5	229±3	229±7
Des1,5/3x10	266±16	237±12	243±10	240±9	242±14	233±9	232±10
<b>MAP (mmHg)</b>							
CON	96±5	96±5	96±5	92±6	90±6	81±8	83±5
Des0,5/30	99±6	72±7 <sup>††</sup>	89±8	83±8	80±7	75±10*	74±9*
Des0,5/90	93±10	73±7 <sup>†</sup>	89±5	81±5	78±5	79±5	80±5
Des0,5/3x10	89±7	68±5 <sup>†</sup>	87±8	73±6	81±5	81±8	82±9
Des1,0/30	84±7	62±4 <sup>††</sup>	96±6	91±5	86±4	79±5	70±4
Des1,0/3x10	79±4	58±10 <sup>††</sup>	82±8	77±7	74±7	70±8	78±8
Des1,5/30	97±11	54±4 <sup>††</sup>	86±5	81±7	77±7	82±7	76±7*
Des1,5/90	87±5	46±4 <sup>††</sup>	83±4	78±4	73±3	74±3	68±7
Des1,5/3x10	89±9	48±4 <sup>††</sup>	93±6	83±5	78±3	65±10*	78±5
<b>RPP (HF • MAP • 10<sup>-3</sup>)</b>							
CON	25±2	25±2	25±2	23±2	22±2	19±2	19±2
Des0,5/30	27±4	18±4 <sup>††</sup>	21±4	20±4*	17±3*	15±3*	15±3*
Des0,5/90	24±3	16±2 <sup>††</sup>	21±2	19±1	17±1	18±1	18±1
Des0,5/3x10	23±2	15±2 <sup>††</sup>	20±3	17±2	18±2	18±2	19±3
Des1,0/30	23±3	17±1 <sup>†</sup>	25±2	24±1	21±1	18±1	16±1
Des1,0/3x10	21±1	13±3 <sup>††</sup>	19±2	18±1	16±2	15±2	16±2
Des1,5/30	25±3	12±2 <sup>††</sup>	20±2	20±3	17±1*	17±2*	17±3*
Des1,5/90	25±4	10±1 <sup>††</sup>	21±2	20±2	18±1	20±1	22±2
Des1,5/3x10	22±2	11±1 <sup>††</sup>	22±2	20±2	19±2	14±2*	18±2
<b>LVEDP (mmHg)</b>							
CON	3±1	3±1	3±1	5±3	3±1	4±1	5±1
Des0,5/30	3±2	1±2	2±2	4±2	4±1	6±2	7±2
Des0,5/90	4±2	6±2	5±2	11±2	8±1	10±1	12±1
Des0,5/3x10	8±2	9±1	8±2	8±1	8±2	7±1	8±2
Des1,0/30	1±1	1±1	0±1	5±3	8±5	5±1	8±4
Des1,0/3x10	5±2	6±1	7±2	9±3	6±2	6±2	7±3
Des1,5/30	4±2	5±2	8±3	9±2	7±2	11±3	10±3
Des1,5/90	4±2	4±1	4±2	4±1	4±1	6±1	8±2
Des1,5/3x10	5±2	6±1	6±2	8±2	6±2	7±3	10±2
<b>dP/dt<sub>max</sub> (mmHg • s<sup>-1</sup>)</b>							
CON	4070±549	4070±549	4070±549	3895±509	3551±517	2911±491	2741±401
Des0,5/30	2977±233	2404±396	2754±323	2479±303	2203±204	2270±318	1999±302
Des0,5/90	3927±479	2666±705	4040±963	2966±328	2436±135	2324±263	2500±190
Des0,5/3x10	3732±479	2496±485	3997±716	2843±591	2806±516	2766±477	2430±520
Des1,0/30	3228±254	2457±223	4392±420	3679±361	2987±489	2887±322	2323±346
Des1,0/3x10	3164±644	1408±220 <sup>††</sup>	2630±413	2800±319	2097±407	1846±374	2071±486
Des1,5/30	3213±807	1177±218 <sup>††</sup>	3068±374	2260±323	2164±216	2386±153	1717±376
Des1,5/90	3875±852	1182±112 <sup>††</sup>	4081±509	3429±275	2887±262	2776±403	2428±385
Des1,5/3x10	3545±816	1186±186 <sup>††</sup>	3426±1215	2469±449	2134±214	1638±291*	1559±230*

**Tabelle 2: Hämodynamische Daten: Präkonditionierung mit Desfluran**

**HF:** Herzfrequenz; **MAP:** mittlerer arterieller Blutdruck; **RPP:** Produkt aus Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck; **LVEDP:** linksventrikulärer enddiastolischer Druck; **dP/dt<sub>max</sub>:** maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel

**CON:** Kontrollgruppe; **MAC:** minimale alveoläre Konzentration; **Des0,5/30, Des1,0/30, Des1,5/30:** kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 30 min; **Des0,5/3x10, Des1,0/3x10, Des1,5/3x10:** diskontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC, 1,0 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils drei Zyklen von 10 min Dauer, getrennt durch 10 min Abflutungszeit; **Des0,5/90, Des1,5/90:** kontinuierliche Präkonditionierung mit 0,5 MAC oder 1,5 MAC Desfluran über jeweils 90 min

**Base:** Äquilibrationsphase von 30 min; **Precon:** Präkonditionierungsphase je nach Protokoll; **Memo:** interventionsfreie Phase von 30 min vor Indexischämie; **CAO:** Indexischämie von 30 min

\* signifikanter Unterschied zum Wert der Äquilibrationsphase

† signifikanter Unterschied zum Wert der Kontrollgruppe dargestellt als Mittelwert±SEM

## 7. Literaturverzeichnis

1. Sterbefälle insgesamt 2009 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). [cited 2011, 21. Februar]; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt.psml>.
2. Jennings, R.B. and K.A. Reimer, *Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood*. Circulation, 1983. **68**(2 Pt 2): p. 125-36.
3. Kloner, R.A. and R.B. Jennings, *Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1*. Circulation, 2001. **104**(24): p. 2981-9.
4. Bienengraeber, M.W., et al., *Cardioprotection by volatile anesthetics*. Vascul Pharmacol, 2005. **42**(5-6): p. 243-52.
5. Zweier, J.L. and M.A. Talukder, *The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(2): p. 181-90.
6. Murry, C.E., R.B. Jennings, and K.A. Reimer, *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*. Circulation, 1986. **74**(5): p. 1124-36.
7. Schott, R.J., et al., *Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium*. Circ Res, 1990. **66**(4): p. 1133-42.
8. Iwamoto, T., et al., *Myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning was not attenuated by oxygen free-radical scavengers in the rabbit*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 1015-22.
9. Asimakis, G.K., et al., *Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart*. Am J Physiol, 1992. **263**(3 Pt 2): p. H887-94.
10. Lawson, C.S., D.J. Coltart, and D.J. Hearse, *"Dose"-dependency and temporal characteristics of protection by ischaemic preconditioning against ischaemia-induced arrhythmias in rat hearts*. J Mol Cell Cardiol, 1993. **25**(12): p. 1391-402.
11. Armstrong, S., J.M. Downey, and C.E. Ganote, *Preconditioning of isolated rabbit cardiomyocytes: induction by metabolic stress and blockade by the adenosine antagonist SPT and calphostin C, a protein kinase C inhibitor*. Cardiovasc Res, 1994. **28**(1): p. 72-7.
12. Webster, K.A., D.J. Discher, and N.H. Bishopric, *Cardioprotection in an in vitro model of hypoxic preconditioning*. J Mol Cell Cardiol, 1995. **27**(1): p. 453-8.

13. Yellon, D.M. and J.M. Downey, *Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology*. *Physiol Rev*, 2003. **83**(4): p. 1113-51.
14. Baxter, G.F., F.M. Goma, and D.M. Yellon, *Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium*. *Basic Res Cardiol*, 1997. **92**(3): p. 159-67.
15. Marber, M.S., et al., *Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction*. *Circulation*, 1993. **88**(3): p. 1264-72.
16. Kersten, J.R., et al., *Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase*. *Anesthesiology*, 1997. **87**(2): p. 361-70.
17. Toller, W.G., et al., *Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs*. *Anesthesiology*, 1999. **91**(5): p. 1437-46.
18. Toller, W.G., et al., *Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection*. *Anesthesiology*, 2000. **92**(6): p. 1731-9.
19. Jones, R.M., *Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade?* *Br J Anaesth*, 1990. **65**(4): p. 527-36.
20. Rampil, I.J., et al., *Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration*. *Anesthesiology*, 1991. **74**(3): p. 429-33.
21. Cope, D.K., et al., *Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction*. *Anesthesiology*, 1997. **86**(3): p. 699-709.
22. Riess, M.L., et al., *Altered NADH and improved function by anesthetic and ischemic preconditioning in guinea pig intact hearts*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002. **283**(1): p. H53-60.
23. Obal, D., et al., *Role of protein kinase C-epsilon (PKCepsilon) in isoflurane-induced cardioprotection*. *Br J Anaesth*, 2005. **94**(2): p. 166-73.
24. Zaugg, M., et al., *Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms*. *Br J Anaesth*, 2003. **91**(4): p. 551-65.
25. Wakeno-Takahashi, M., et al., *Isoflurane induces second window of preconditioning through upregulation of inducible nitric oxide synthase in rat heart*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. **289**(6): p. H2585-91.
26. Smul, T.M., et al., *Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. **24**(1): p. 91-8.

27. Preckel, B., V. Thamer, and W. Schlack, *Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest*. *Can J Anaesth*, 1999. **46**(11): p. 1076-81.
28. Mitchell, M.B., et al., *Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C*. *Circ Res*, 1995. **76**(1): p. 73-81.
29. Inagaki, K., et al., *Additive protection of the ischemic heart ex vivo by combined treatment with delta-protein kinase C inhibitor and epsilon-protein kinase C activator*. *Circulation*, 2003. **108**(7): p. 869-75.
30. Ludwig, L.M., et al., *Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: potential downstream targets of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species*. *Anesthesiology*, 2004. **100**(3): p. 532-9.
31. Yang, X.M., et al., *Protection of ischemic preconditioning is dependent upon a critical timing sequence of protein kinase C activation*. *J Mol Cell Cardiol*, 1997. **29**(3): p. 991-9.
32. Hausenloy, D.J. and D.M. Yellon, *Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning*. *Cardiovasc Res*, 2006. **70**(2): p. 240-53.
33. Toller, W.G., et al., *Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins*. *Anesthesiology*, 2000. **92**(5): p. 1400-7.
34. Kersten, J.R., et al., *Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection*. *Anesthesiology*, 1997. **86**(5): p. 1128-39.
35. Cohen, M.V., et al., *Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K(ATP) channels*. *Circ Res*, 2001. **89**(3): p. 273-8.
36. Lange, M., et al., *Role of the beta1-adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart in vivo*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(3): p. 503-10.
37. Ludwig, L.M., et al., *Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors*. *Anesthesiology*, 2003. **98**(3): p. 705-11.
38. Nakano, A., et al., *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**(7): p. 1159-67.
39. Smul, T.M., et al., *Desflurane-induced preconditioning against myocardial infarction is mediated by nitric oxide*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(4): p. 719-25.

40. Baines, C.P., M. Goto, and J.M. Downey, *Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium*. J Mol Cell Cardiol, 1997. **29**(1): p. 207-16.
41. Tanaka, K., et al., *Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species*. Anesthesiology, 2002. **97**(6): p. 1485-90.
42. Imahashi, K., et al., *Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury*. Circ Res, 1999. **84**(12): p. 1401-6.
43. Garcia-Dorado, D., et al., *The end-effectors of preconditioning protection against myocardial cell death secondary to ischemia-reperfusion*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(2): p. 274-85.
44. Halestrap, A.P., S.J. Clarke, and S.A. Javadov, *Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection*. Cardiovasc Res, 2004. **61**(3): p. 372-85.
45. Di Lisa, F. and P. Bernardi, *Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: fixing a hole*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(2): p. 191-9.
46. Hausenloy, D.J., et al., *Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning?* Cardiovasc Res, 2002. **55**(3): p. 534-43.
47. Garlid, K.D., et al., *Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. Possible mechanism of cardioprotection*. Circ Res, 1997. **81**(6): p. 1072-82.
48. Schultz, J.E., et al., *The ischemia-selective KATP channel antagonist, 5-hydroxydecanoate, blocks ischemic preconditioning in the rat heart*. J Mol Cell Cardiol, 1997. **29**(3): p. 1055-60.
49. Tanaka, K., et al., *Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species*. Anesthesiology, 2003. **98**(4): p. 935-43.
50. Piriou, V., et al., *Desflurane-induced preconditioning alters calcium-induced mitochondrial permeability transition*. Anesthesiology, 2004. **100**(3): p. 581-8.
51. Sandhu, R., et al., *Ischemic preconditioning: differences in protection and susceptibility to blockade with single-cycle versus multicycle transient ischemia*. Circulation, 1997. **96**(3): p. 984-95.
52. Piriou, V., et al., *Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium*. Br J Anaesth, 2002. **89**(3): p. 486-91.
53. Larsen, R., *Anästhesie*. Vol. 7. Auflage. 2002, München, Jena: Urban & Fischer Verlag.

54. Doorley, B.M., et al., *MAC of I-653 in beagle dogs and New Zealand white rabbits*. Anesthesiology, 1988. **69**(1): p. 89-91.
55. Gobel, F.L., et al., *The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris*. Circulation, 1978. **57**(3): p. 549-56.
56. Braha, B., *Physiologisch-biochemische Charakterisierung schwermetallinduzierter Reaktionen des aquatischen Hyphomyceten *Heliscus lugdunensis* (Teleomorph: *Nectria lugdunensis*)*. 2004, Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: Halle-Wittenberg.
57. H.H. Klein, S.P., J. Schaper, and W, Schaper, *The Mechanism of the Tetrazolium Reaction in Identifying Experimental Myocardial Infarction*. Virchows Arch, 1981. **393**: p. 287-297.
58. Yamasaki, K., et al., *Preconditioning with 15-minute ischemia extends myocardial infarct size after subsequent 30-minute ischemia in rabbits*. Jpn Circ J, 1997. **61**(4): p. 344-52.
59. Miura, T., et al., *Myocardial infarct size--Limiting effect of ischemic preconditioning: Its natural decay and the effect of repetitive preconditioning*. Cardiovascular Pathology, 1992. **1**(2): p. 147-154.
60. Li, G.C., et al., *Myocardial protection with preconditioning*. Circulation, 1990. **82**(2): p. 609-19.
61. Yorozuya, T., et al., *Enhancement of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and Ca<sup>2+</sup>-ATPase activities in multi-cycle ischemic preconditioning in rabbit hearts*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(5): p. 981-7.
62. Kehl, F., et al., *Is isoflurane-induced preconditioning dose related?* Anesthesiology, 2002. **96**(3): p. 675-80.
63. Zaugg, M., et al., *Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways*. Anesthesiology, 2002. **97**(1): p. 4-14.
64. Riess, M.L., et al., *Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts*. Anesthesiology, 2004. **100**(3): p. 569-74.
65. Weber, N.C., et al., *Blockade of anaesthetic-induced preconditioning in the hyperglycaemic myocardium: the regulation of different mitogen-activated protein kinases*. Eur J Pharmacol, 2008. **592**(1-3): p. 48-54.



## **Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Franz Kehl für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, meinem Betreuer Privatdozent Dr. med. Markus Lange und Dr. med. Andreas Redel. Sie führten mich an die Grundlagen der behandelten Thematik heran, lehrten mich die grundsätzliche Herangehensweise an wissenschaftliche Fragestellungen und verstanden es, während meiner Zeit im Labor ein angenehmes und kollegiales Arbeitsklima zu schaffen.

Neben der fachlich vorbildlichen Betreuung gilt ihnen mein besonderer Dank für ihr persönliches Engagement und so manches beratende Gespräch auf meinem Weg in den Arztberuf.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Mutter Gertraud Nefzger, ohne die alles bisher Erreichte nicht möglich gewesen wäre.

Ich bestätige, dass ich die vorliegende Dissertation alleine und ohne fremde Hilfe erstellt habe.

Aschaffenburg, im April 2011

Tobias Nefzger

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Name: Tobias Nefzger  
Geburtsdatum: 31.10.1981  
Geburtsort: Ansbach

### **Schulische Laufbahn**

1988-1992 Grundsulzeit an der Volksschule Bechhofen  
1992-2001 Besuch des Platen-Gymnasiums Ansbach und Erwerb der  
allgemeinen Hochschulreife

### **Zivildienstzeit**

07/2001-04/2002 Tätigkeit als Rettungsdiensthelfer beim Bayerischen Roten Kreuz

### **Universitäre Laufbahn**

10/2002 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-  
Universität Würzburg  
09/2004 Ärztliche Vorprüfung  
05/2009 Ärztliche Prüfung  
06/2009 Approbation als Arzt

### **Berufliche Laufbahn**

seit 10/2009 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie der Johann Wolfgang Goethe-  
Universität Frankfurt am Main