

Aus dem Zentrum für Biomedizinische Forschung, der Klinischen Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie und dem <sup>2</sup>Ludwig-Boltzmann-Institut für experimentelle Traumatologie im Unfallkrankenhaus Lorenz-Böhler, Wien

## Bewertung der Reperfusion unter Einfluß von Ramiprilat – Untersuchungen am isolierten „Working-heart-Modell“

M. Zegner, B. Podesser<sup>1</sup>, G. Koci, J. Weisser, S. Hallström<sup>2</sup>, H. Schima und G. Wollenek<sup>1</sup>

**Schlüsselwörter:** ACE-Hemmer – Working-heart-Modell – Kardioprotektion – Ischämie.

**Key-words:** ACE-inhibitors – working-heart model – ischemia – cardioprotection.

**Zusammenfassung: Grundlagen:** Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Reperfusion unter dem Einfluß des ACE-Hemmers Ramiprilat nach 60 min Ischämie. Diese Studie sollte zeigen, ob durch Ramiprilat – in der Reperfusion appliziert – die bekannten antischemischen Effekte der ACE-Hemmer zu beobachten sind. Bestimmt wurden prä- und postschämische hämodynamische und biochemische Parameter.

**Methodik:** Die Untersuchungen wurden an einem erythrozytenperfundierten „Working-heart-Modell“ durchgeführt. Die Versuche durchliefen folgendes Studienprotokoll: 15 min Langendorff-Modus (LD1), 30 min Working-heart-Modus (WH1), 60 min kalte Ischämie, 15 min LD2-Perfusion, 30 min WH2-Modus. Während der Ischämie wurde mit Blutkardioplegie nach *Buckberg* kardioplegiert. Als Perfusat diente eine Rindererythrozytensuspension. 9 Versuchstiere (Elco-Kaninchen) bildeten die Kontrollgruppe, 9 die Ramiprilatgruppe ( $2,58 \times 10^{-6}$  mol/l).

**Ergebnisse:** In der Ramiprilatgruppe war die Herzfrequenz gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedriger ( $166 \pm 11$  vs.  $204 \pm 10$ ,  $p < 0,01$ ). Weiters zeigte sich eine deutlich geringere Laktatkonzentration im Koronareffusate der Ramiprilatgruppe am Ende der Reperfusion ( $0,7$  mmol/l vs.  $1,0$  mmol/l,  $p < 0,01$ ) sowie eine ebenfalls signifikante Erhöhung der GTP-Konzentration in dieser Gruppe ( $0,15$   $\mu$ mol/g Feuchtgewicht vs.  $0,1$   $\mu$ mol/g,  $p < 0,05$ ). Außerdem konnte unter Ramiprilat die Arrhythmieinzidenz signifikant reduziert werden (11% Arrhythmien vs. 44%,  $p < 0,01$ ).

**Schlußfolgerungen:** Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, daß sich der Einsatz des ACE-Hemmers Ramiprilat in der Reperfusion kardioprotektiv auswirkt. Dies gelingt über eine tendenzielle Erhöhung des Koronarflusses und eine bessere Präservierung energiereicher Phosphate sowie eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz, der Laktatproduktion und Arrhythmieinzidenz.

(Acta Chir. Austriaca 1996;28:343-346)

## Evaluation of the Influences of Ramiprilat on the Reperfusion – Studied on the Isolated Working-Heart Model

**Summary: Background:** The aim of this study was to determine the influence of the ACE-inhibitor ramiprilat on the reperfusion after 60 min cold ischemia, especially, whether ramiprilat provokes the well known antiischemic effects after application during the reperfusion. Pre- and postschemic hemodynamic and biochemical parameters were measured.

**Methods:** In our experiments a bovine-erythrocyte-perfused working-heart model was used. All hearts passed the same protocol: 15 min of Langendorff mode (LD1), 30 min of working-heart mode (WH1), 60 min of hypothermic cardiac arrest ( $16^\circ\text{C}$ ), 15 min of Langendorff mode (LD2) and 30 min of working-heart mode (WH2). During ischemia blood cardioplegia according to *Buckberg* was administered. 9 adult Elco-rabbits were representing the control group, 9 animals received ramiprilat during the reperfusion ( $2,58 \times 10^{-6}$  mol/l).

**Results:** Heart rate was significantly lower in the ramiprilat-group compared with the control-group ( $166 \pm 11$  vs.  $204 \pm 10$ ,  $p < 0,01$ ). At the end of reperfusion the concentration of lactate in the coronary effusate was significantly reduced in the ramiprilat-group ( $0,7$  mmol/l vs.  $1,0$  mmol/l,  $p < 0,01$ ). Furthermore the GTP-level was significantly increased in the treatment-group compared with the control-group ( $0,15$   $\mu$ mol/g wet weight vs.  $0,1$   $\mu$ mol/g,  $p < 0,05$ ). The incidence of ventricular fibrillation was significantly lower during the reperfusion in the ramiprilat-group (11% vs. 44%,  $p < 0,01$ ).

**Conclusions:** These results indicated that ramiprilat administered during the reperfusion has cardioprotective properties by increasing coronary flux and the preservation of high energy phosphates slightly and by lowering the incidence of ventricular arrhythmias, lactate production and heart-rate.

## Einleitung

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Reperfusion unter dem Einfluß des ACE-Hemmers **Ramiprilat** nach 60minütiger kalter Ischämie des Herzens. 1991 beschrieb *Opie* für die Reperfusion spezifische Veränderungen, wie das gehäufte Auftreten von Arrhythmien und die temporäre Reduktion der Kontraktilität bei normalem Koronarfluß sowie eine Schädigung der Endstrombahn (13). Die Reduktion der Kontraktilität bei gleichbleibendem Koronarfluß und erhöhter Arrhythmieinzidenz wurde von *Braunwald* et al. auch als "**stunned myocardium**" bezeichnet (2).

Zur Entwicklung des angesprochenen Reperfusionsschadens kam es einerseits durch die zelluläre **Kalziumüberladung** und andererseits durch die Entstehung von freien Sauerstoffradikalen während der Reoxygenierung. Der Beginn der Kalziumüberladung lag schon in der Ischämie und wurde während der Reperfusion durch einen Na/Ca-Austauscher sowie durch die von den freien Sauerstoffradikalen verursachte Schädigung der Zellmembranen noch verstärkt. Infolge der Kalziumüberladung der Zelle kam es zur übermäßigen Aktivierung der Ca-ATP-ase und damit zum verstärkten ATP-Abbau, weiters führte der hohe intrazelluläre Kalziumspiegel zu einer **gesteigerten Arrhythmieinzidenz** (14).

Freie Sauerstoffradikale entstanden ebenfalls schon während der Ischämie. Den stärksten lipidperoxydierenden Effekt übte dabei das Hydroxylradikal ( $\text{OH}^\bullet$ ) aus. Die Radikalbildung erreichte in den ersten 5 bis 20 min der Reperfusion ihren Höhepunkt. *Piper* konnte zeigen, daß es durch die in der Ischämie entstandenen Lücken in der Elektronentransportkette zur Bildung neuer Sauerstoffradikale und damit zu massiver Enzymausschwemmung und zum Funktionsverlust kommt (16).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß die Applikation von ACE-Hemmern vor und während der Ischämie zu einer deutlichen Reduktion des Ischämieschadens führt (7). Dies geschah über eine Beeinflussung des myokardialen **Renin-Angiotensin-Systems** durch ACE-Hemmer. Dabei entsprach das Angiotensin-converting-Enzym (ACE) der **Kininase II**, welche Bradykinin deaktiviert. Eine Hemmung der Kininase führte daher zu einer Erhöhung von Bradykinin, welches seinerseits durch Bindung an

den B<sub>2</sub>-Rezeptor das Endothel zur Bildung der Vasodilatation Stickoxid (NO) und Prostazyklin veranlaßt (10). NO wirkte über Erhöhung des cGMP relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung hämodynamischer, biochemischer und rhythmologischer Veränderungen nach **Applikation von Ramiprilat in der Reperfusionphase**. Die Experimente wurden an einem isolierten, erythrozytenperfundierten „Working-heart-Modell“ durchgeführt, welches in dieser Form erstmals 1967 von Neely et al. beschrieben wurde (11).

## Versuchstiere und Methodik

### Tiere und Versuchsprotokoll

9 von 18 adulten Elco-Kaninchen ( $3357 \pm 75$  g) erhielten  $2,58 \times 10^{-6}$  mol/l Ramiprilat während der Reperfusion nach 60 min globaler, hypothermer Ischämie, 9 Tiere dienten als Kontrollgruppe. Alle Versuchstiere durchliefen folgendes Versuchsprotokoll: 15 min retrograde Langendorff-Perfusion (LD1), 30 min Working-heart-Modus (WH1), 60 min hypotherme Ischämie (16 °C), Reperfusion bestehend aus 15 min LD2 und 30 min WH2. Während der Ischämie wurde dreimal mit Blutkardioplegie nach *Buckberg* kardioplegiert, wobei die letzte Kardioplegie als "hot shot" (37 °C) verabreicht wurde.

### Apparativer Aufbau

Die Untersuchungen wurden an einem modifizierten **Working-heart-Modell** durchgeführt (Typ 830-K, H. Sachs Elektronik, March, Deutschland) (17). Die Modifikationen betrafen das Perfusat, den Begasungsmodus und die Minimierung des Perfusatvolumens. Folgende Veränderungen waren dazu notwendig: Zur Oxygenierung der Erythrozytensuspension wurden nunmehr Hohlfaserdialysatoren (Centrystem 400HG, Cobe Laboratories, USA) anstelle eines Oxygenators verwendet. Während die Suspension die Spule in vorgegebener Richtung durchströmte, wurde das Gas in Gegenstromrichtung durch die Spule geleitet. Die Begasung erfolgte mit einem Gasgemisch aus 20% Sauerstoff, 75% Stickstoff und 5% Kohlendioxid. Der Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) wurde über eine Stellschraube feinreguliert.

Die oxygenierte Suspension wurde über eine lichtschrankengetriebene Pumpe durch einen Filter (Pall-Ultipor-Bluttransfusionsfilter, 40 mm, Pall Biomedizin, Deutschland) und über eine „Wärmeschlange“ in das Perfusatvorratsgefäß gepumpt. An diesem befand sich eine Lichtschranke, die über Beeinflussung der Pumpenumdrehungszahl die Aufrechterhaltung einer konstanten Vorlast einerseits und die kontinuierliche Bereitstellung frisch oxygenierten Perfusates andererseits gewährleistete.

Die Suspension konnte nun entweder unter Umgehung des Vorlastgefäßes über die Oxygenierungsspule und die Wärmeschlange direkt in die Aorta geführt werden oder über das Vorlastgefäß nach Kanülierung des linken Vorhofes in eben diesen. Ersteres entsprach dem retrograden **Langendorff-Perfusionsmodus** (LD1 + LD2), zweiteres der orthograden Perfusion im **Working-heart-Modus**. Die Messung von Aortenfluß (AF) und Vorhoffluß (LAF) erfolgte elektromagnetisch (Flußmeßköpfe Narcomatic RT-500, Narco-Biosystems, USA). Vorhof- und Aortendruck wurden über Druckaufnehmer (Statham P23 XL, Spectramed, USA) bestimmt. Im Aortenblock, an dem das Herz befestigt war, konnte die Nachlast reguliert werden. Ebenfalls über den Aortenblock, konnte durch Umlegen eines Hahnes unter Druckkontrolle in die Koronarien kardioplegiert werden. Weiters verwendeten wir einen Micro-Tip-Katheter (Millar SPR-407, Millar, USA) zur Messung des intraventrikulären Druckes (dp/dt).

### Perfusionslösung und Kardioplegie

Als Perfusat fand eine Erythrozytensuspension aus gewaschenen Rindererythrozyten und Krebs-Henseleit-Puffer (KH-Puffer) mit 2,5 IU/l Insulin und 2 g/l Rinderalbumin Verwendung. Das Rinderblut wurde steril aus der Halsvene des Rindes gewonnen, viermal mit physiologischer Kochsalzlösung bei 3000 U/min gewaschen und anschließend mit Gentamycin (0,2 mg/dl) versetzt. So konnte ein Erythrozytenkonzentrat gewonnen werden, welches bei einer Temperatur von 4 °C bis zu 10 Tagen gelagert

werden konnte. Am Versuchstag wurde das Konzentrat 3 weiteren Waschvorgängen unterzogen, wobei die Suspension diesmal in oxygeniertem KH-Puffer stattfand. Durch diesen Waschvorgang gelang es, eine thrombo- und leukozytenfreie **Erythrozytensuspension** mit einem Hämatokrit von 28 bis 30%, Ca<sup>2+</sup> 1,4 bis 1,8 mmol/l, K<sup>+</sup> 4,7 bis 5,5 mmol/l, Na<sup>+</sup> 135 bis 140 mmol/l, Glukose 85 bis 120 mg/dl herzustellen. Durch Begasung wurde der pO<sub>2</sub> auf 80 bis 120 mm Hg bei einer Sauerstoffsättigung von 99% und einem pH-Wert von 7,4 eingestellt und während des Versuches gegebenenfalls korrigiert.

Der Vorteil der Verwendung von Erythrozyten als Sauerstofftransportmedium lag darin, daß der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff besser vom Myokard aufgenommen werden konnte als physikalisch gelöster Sauerstoff, der bei der Verwendung kristalloider Perfusionslösungen im Überfluß entsteht. Diese verbesserte Sauerstoffversorgung des Herzens zeigt sich in einer besseren Präservierung energiereicher Phosphate (20).

Die Blutkardioplegie bestand aus einem Teil der *Buckberg*-Grundlösung und 4 Teilen unserer Erythrozytensuspension. Zur Induktion des Herzstillstandes wurde initial KCl hinzugefügt (2,3). Nach der anfänglichen Gabe von 30 ml Kardioplegie (Blutkardioplegie nach *Buckberg/Beyersdorf*; Dr. Köhler Pharma GmbH + Erythrozytensuspension im Verhältnis 1:4) wurde alle 20 min kardioplegiert (16 bis 18 °C), wobei der letzte Bolus als "hot shot" (37 °C) appliziert wurde. Der Perfusionsdruck lag zwischen 50 und 60 mm Hg. Der Hämatokrit der Kardioplegie betrug um 18%, der pO<sub>2</sub> 80 bis 120 mm Hg, der pH 7,4.

### ACE-Hemmer Ramiprilat

In dieser Versuchsreihe wurde der ACE-Hemmer Ramiprilat, ein erfolgreich eingesetztes Antihypertensivum, welches durch Blockade des ACE die Bildung von Angiotensin II verhindert, verwendet. Weiters katalysierte ACE als **Kininase II** den Abbau von Bradykinin zu inaktiven Metaboliten. Eine Hemmung der Kininase führte somit zum Anstieg von Bradykinin, welches in den Endothelien für die Bildung der vasodilatierenden Substanzen Prostacyclin und NO verantwortlich war. NO wirkte dabei über eine Erhöhung des cGMP, welches zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führte.

In dieser Versuchsreihe wurde Ramiprilat in der Reperfusion in einer Konzentration von  $2,58 \times 10^{-6}$  mol/l appliziert. Diese Konzentration entsprach ähnlichen Untersuchungen in der Literatur (10).

### Meßparameter

Wiederholt gemessen wurden die hämodynamischen Parameter Aortenfluß (AF), Koronarfluß (KF) sowie Herzfrequenz (HF). Aus diesen Meßgrößen wurden das Herzminutenvolumen (HMV) und das Schlagvolumen (SV) berechnet. Zusätzlich wurde das dp/dt<sub>max</sub> mittels eines Micro-Tip-Katheters bestimmt.

Aus dem Koronareffusat wurde der Laktatgehalt vollenzymatisch bestimmt (12). Eine am Ende des Versuches gewonnene Myokardbiopsie dient der Bestimmung der energiereichen Phosphate mittels HPLC (5).

### Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  mittlerer Fehler angegeben. Mittels einer Multivarianzanalyse (ANOVA) wurden sowohl die hämodynamischen als auch die biochemischen Parameter zwischen den beiden Gruppen miteinander verglichen. Als signifikant galt ein Unterschied  $p < 0,05$ .

### Tierhaltung

Alle Untersuchungen wurden mit Genehmigung der Tierversuchskommission der Universität Wien und des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung durchgeführt und standen im Einklang mit den Bestimmungen der Europäischen Konvention zum Schutz von Wirbeltieren in Wissenschaft und Forschung (Straßburg, 1986).

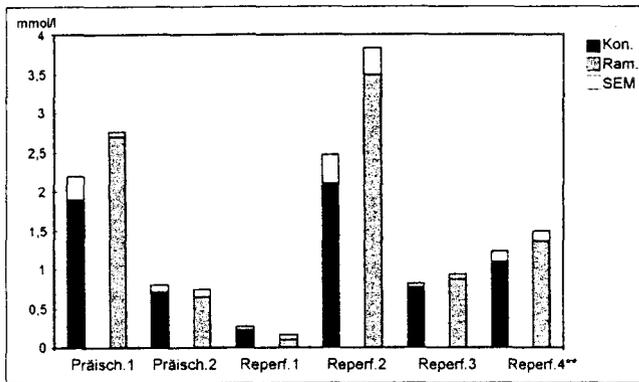


Abb. 1. Laktatkonzentration in mmol/l: Laktatkonzentration prä- und postischämisch.

\*\*  $p < 0.01$  im Vergleich zur Kontrollgruppe

## Ergebnisse

### Hämodynamik und Kontraktilität

Mit Ausnahme einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz fanden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 1), wenn auch der Koronarfluß in der Ramiprilatgruppe während der ersten 10 min der Reperfusion tendenziell höher war. Generell kam es jedoch zu einer Reduktion sowohl des Koronarflusses als auch des Aortenflusses und dadurch bedingt zu einem Abfall des HMV und SV. Das  $dp/dt_{max}$  zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 1).

### Biochemie

Die Auswertung der biochemischen Proben ergab am Ende der Reperfusion eine **signifikant geringere Laktatkonzentration** im Koronareffus der Ramiprilatgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (Abb. 1). Die Bestimmung der energiereichen Phosphate aus den Myokardbiopsien zeigte **tendenziell höhere Konzentrationen von ATP und CP** (Abb. 2) sowie eine **signifikante Erhöhung der GTP-Konzentration** in der Ramiprilatgruppe (Abb. 2).

### Arrhythmien

Die Arrhythmieinzidenz während der ersten 5 min der Reperusionsphase war in der Ramiprilatgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Während in der Kontrollgruppe bei 4 von 9 Herzen (44%) ventrikuläre Arrhythmien auftraten, zeigte sich in der Ramiprilatgruppe nur 1 Fall einer ventrikulären Arrhythmie (11%,  $p < 0,01$ ).

### Diskussion

Diese experimentelle Studie zeigte, daß der Einsatz von **Ramiprilat in der Reperfusion** einerseits die Laktatproduktion und andererseits die Herzfrequenz sowie die Arrhythmieinzidenz si-

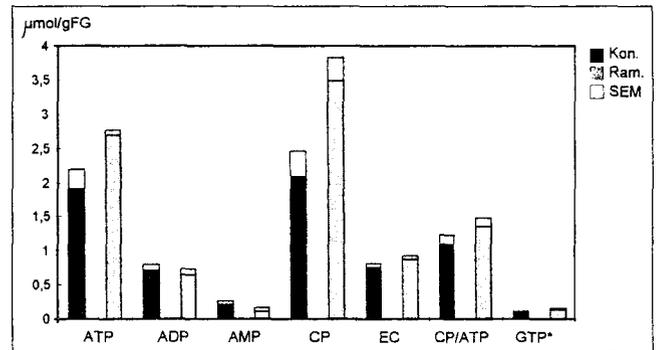


Abb. 2. Energiereiche Phosphate in µmol/g Feuchtgewicht.

ATP = Adenosintri-phosphat, ADP = Adenosindiphosphat, AMP = Adenosinmonophosphat, GTP = Guanosintri-phosphat, CP = Creatininphosphat, EC = Energy charge  $(ATP + ADP/2) / (ATP + ADP + AMP)$  und CP/ATP-Verhältnis in µmol/g Feuchtgewicht

gnifikant reduziert. Signifikant erhöht war der myokardiale GTP-Gehalt nach Ramiprilatgabe.

Weiters konnte eine tendenzielle Zunahme des Koronarflusses sowie eine ebenfalls tendenziell bessere Präservierung der energiereichen Phosphate in der Ramiprilatgruppe beobachtet werden. Bei den übrigen hämodynamischen und biochemischen Parametern konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennen.

Wir konnten daher zeigen, daß **Ramiprilat, appliziert in der Reperfusion**, kardioprotektiv wirkt. Einerseits war eine Reduktion des Reperfusionsschadens, gekennzeichnet durch die signifikant reduzierte Laktatproduktion und die geringere Arrhythmieanzahl, und andererseits eine Verbesserung des Sauerstoffangebotes, gekennzeichnet durch die tendenzielle Erhöhung des Koronarflusses, zu beobachten.

In der Literatur wurden die lokalen Wirkungen von ACE-Hemmern wie Ramiprilat bereits 1987 beschrieben (18). Als Zielorgan wurde schon damals das Endothel identifiziert. Endprodukt des bereits beschriebenen Wirkungsmechanismus von Ramiprilat ist NO, welches die Bildung von cGMP induziert (9). Während bei diesen Untersuchungen Ramiprilat vor bzw. in der Ischämie appliziert wurde, beschränkten wir uns auf die Verabreichung zu Beginn der Reperfusion nach hypothermer Ischämie. Diese Dosierung reichte allerdings aus, um eine **Ökonomisierung der Herzarbeit** zu erreichen. Zu erkennen war dieser Effekt an einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz und der myokardialen Laktatproduktion sowie der besseren Präservierung der energiereichen Phosphate bei nahezu gleichbleibendem Koronarfluß und Kontraktilität.

Bernier et al. beschrieben das Phänomen des "no reflow", welches für den Reperfusionsschaden mitverantwortlich ist (1). Als Ursachen dafür wurden die für die Ischämie typische Kontraktur des Myokards, welche die Koronarperfusion herabsetzt, und Störungen der Mikrozirkulation beschrieben (15).

Andere Untersuchungen konnten überdies eine antiproliferative Wirkung von Ramiprilat auf Myozyten nachweisen (19). Dies

Tab. 1. Prä- und postischämische Parameter der Hämodynamik und Kontraktilität.

Parameter	Gruppe n = 9	WH1 10 min	LD2 5 min	WH2 5 min	WH2 10 min	WH2 20 min.	WH2 30min
HF/min	ram	162 ± 14	171 ± 14	160 ± 9*	170 ± 8*	164 ± 11*	166 ± 11**
	kon	185 ± 11	159 ± 12	190 ± 10	198 ± 9	201 ± 10	204 ± 10
KF ml/min	ram	38 ± 5	18 ± 1	21 ± 2	21 ± 2	20 ± 2	18 ± 2
	kon	33 ± 4	16 ± 1	19 ± 1	21 ± 2	22 ± 2	20 ± 2
AF ml/min	ram	179 ± 28	–	147 ± 15	164 ± 9	155 ± 15	147 ± 16
	kon	227 ± 25	–	168 ± 17	193 ± 20	193 ± 30	181 ± 11
HMV ml/min	ram	223 ± 10	–	168 ± 20	185 ± 13	174 ± 11	165 ± 13
	kon	240 ± 13	–	187 ± 16	214 ± 15	215 ± 29	201 ± 15
SV ml/Schlag	ram	1,4 ± 0,1	–	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1 ± 0,1
	kon	1,4 ± 0,1	–	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1 ± 0,1
dp/dt max	ram	1115 ± 84	–	–	1059 ± 50	–	1021 ± 52
	kon	1115 ± 27	–	–	1148 ± 40	–	1159 ± 64

HF = Herzfrequenz, KF = Koronarfluß, AF = Aortenfluß, HMV = Herzminutenvolumen, SV = Schlagvolumen, WH = Working-heart-Periode, LD = Langendorff-Periode, ram = Ramiprilatgruppe, kon = Kontrollgruppe. \*  $p < 0,05$  und \*\*  $p < 0,01$  im Vergleich zur Kontrollgruppe.

wurde durch die Studie von Gohlke (6) bestätigt, der zeigen konnte, daß die Applikation von Ramiprilat über 16 Wochen bei spontan hypertensiven Ratten zu einer Reduktion der Ventrikelmasse führt. Dabei konnten signifikante Steigerungen des myokardialen cGMP beobachtet werden.

Diese tierexperimentelle Studie konnte zeigen, daß durch den perioperativen Einsatz des ACE-Hemmers Ramiprilat der Reperfusionsschaden reduziert werden kann. Obwohl in unserem Modell das Herz als isoliertes Organ untersucht wurde, könnten wir uns einen perioperativen, klinischen Einsatz von Ramiprilat vor allem am stark hypertrophen Herzen mit reduzierter Myokardperfusion gut vorstellen.

#### Literatur.

- (1) Bernier M, Hearse DJ, Manning AS: Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. Studies with "anti-free radical" interventions and free radical-generating system in the isolated perfused rat heart. *Circ Res* 1986;58:331-340.
- (2) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged ischemic dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
- (3) Buckberg GD: A proposed solution to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:803-815.
- (4) Buckberg GD: Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:127-139.
- (5) Fürst W, Hallström S: Simultaneous determination of myocardial nucleotides, nucleosides, purine bases and creatinine phosphate by ionpair high-performance liquid chromatography. *J Chromatography* 1992;578:39-44.
- (6) Gohlke P, Linz W, Schölkens BA, Wiemer G, Martorana P, Van Even P, Unger T: Effects of high- and low dose ACE-inhibitor treatment on cardiac and vascular hypertrophy and vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Exp Nephrol* 1994;2:93.
- (7) Grinstead WC, Young JB: The myocardial renin-angiotensin system: existence, importance and clinical implication. *Am Heart J* 1991;123:1039-1045.
- (8) Linz W, Schölkens BA, Ganten D: Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exper Hypert* 1989;3:65-71.
- (9) Linz W, Martorana PA, Grötsch H, Bei Yin Q, Schölkens BA: Antagonizing bradykinin obliterates the cardioprotective effects of bradykinin and angiotensin-converting enzyme inhibitors in ischemic. *Drug Develop Res* 1990;19:393-408.
- (10) Linz W, Schölkens BA: Role of bradykinin in the cardiac effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:83-90.
- (11) Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, Morgan HE: Effects of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol* 1967;212:804-814.
- (12) Noll FS: Vollenzymatische Methode zur Laktatbestimmung. in Bergmeyer HU (ed): *Methoden der enzymatischen Analyse*. 3. Aufl. Weinheim, Verlag Chemie, 1974, pp 1521.
- (13) Opie LH: *The Heart: Physiology and Metabolism*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1991, p 468.
- (14) Opie LH: *The Heart: Physiology and Metabolism*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1991, pp 469.
- (15) Opie LH: *The Heart: Physiology and Metabolism*. 2nd ed. New York, Raven Press, 1991, pp 478.
- (16) Piper M, Noll T, Siegmund B: Mitochondrial function in the oxygen depleted and reoxygenated myocardial cell. *Cardiovasc Res* 1994;28:1-15.
- (17) Podesser B, Hausleitner V, Seitelberger R, Wollenek G, Wolner E, Steiert H: New developments in the isolated working heart. A comparison of neonatal, immature and adult rabbits after sixty minutes of ischemia in respect to hemodynamic and biochemical parameters. *J Pharmacol Method* 1993;30:189-196.
- (18) Schölkens BA, Linz W, Han YF: Heart and vascular wall as targets for tissue converting enzyme inhibition. Clinical and experimental hypertension: Theory and practice 1987;A9:427-433.
- (19) Schunkert H, Dzau VJ, Tang SS, Hirsch AT, Apstein CS, Lorell BH: Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and mRNA expression in pressure overload left ventricle hypertrophy. *J Clin Invest* 1990;86:1913-1920.
- (20) Weisser J: Myokardprotektion während Ischämie und Reperfusion, untersucht am „working heart“ – ein Vergleich von unterschiedlichen Kardioplegielösungen am kristalloid- und erythrozyten-perfundierten isolierten Herz. Freiburg, Dissertation, 1995.

Aus der <sup>1</sup>Klinischen Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie, dem <sup>2</sup>Ludwig-Boltzmann-Institut für Herz-Kreislaufforschung am Zentrum für Biomedizinische Forschung, dem <sup>3</sup>Ludwig-Boltzmann-Institut für experimentelle Traumatologie am Lorenz-Böhler-Unfallkrankenhaus und dem <sup>4</sup>Institut für Histologie II der Universität Wien

## Vergleich dreier gängiger Kardioplegielösungen – Untersuchungen am isolierten Herzen zur Myokardprotektion während Ischämie und Reperfusion\*

B. Podesser<sup>1</sup>, M. Zegner<sup>2</sup>, J. Weisser<sup>2</sup>, G. Koci<sup>2</sup>, A. Kunold<sup>2</sup>, S. Hallström<sup>3</sup>, R. Mallinger<sup>4</sup>, H. Schima<sup>2</sup> und G. Wollenek<sup>1</sup>

**Schlüsselwörter:** Myokardprotektion – Kardioplegie – Hämodynamik – energiereiche Phosphate.

**Key-words:** Myocardial protection – cardioplegia – hemodynamics – high-energy phosphates.

**Zusammenfassung:** Grundlagen: Ziel dieser Untersuchung ist der Vergleich dreier Kardioplegielösungen (KP): Bretschneider-KP (BretKP), St. Thomas-KP (St.TKP) und Blutkardioplegie nach Buckberg (BlutKP).

Methodik: Randomisiert werden 7 adulte Kaninchen pro Gruppe an einem isolierten Herzmodell (working heart) mit oxygenierter Krebs-Henseleit-Lösung oder Erythrozytensuspension perfundiert. Dabei durchläuft das Herz 60 min Ischämie, während die KP appliziert wird. Der Einfluß von Sauerstoff während der Ischämie wird beurteilt, indem die kristalloiden KP entweder oxygeniert (O) oder deoxygeniert (N) wird. Zusätzlich wird in einer BlutKP-Gruppe ein "ischemic preconditioning" (kPre) durchgeführt, in einer zweiten mit Erythrozytensuspension (eBlutKP) reperfundiert. Kontinuierlich gemessen werden Standardparameter der Hämodynamik sowie ATP und Kreatinphosphat (CP) am Ende der Reperfusion.

Ergebnisse: Die Oxygenierung der BretKP bringt hämodynamisch trotz optimaler Präservierung von ATP und CP nicht den gewünschten Erfolg. Im Gegensatz dazu stehen die ausgezeichneten hämodynamischen Ergebnisse mit oxygenierter St.TKP (St.TO), jedoch reduzierten ATP- und CP-Konzentrationen. Nur kPre oder eBlutKP zeigen sowohl gute hämodynamische als auch biochemische Ergebnisse.

Schlußfolgerungen: Die experimentellen Ergebnisse zeigen eine deutliche Diskrepanz zwischen Energiereserven und Hämodynamik in den kristalloiden KP. Die Bedeutung der BlutKP mit Erythrozytenreperfusion und des "preconditionings" liegt in der Präservierung von beidem und unterstreicht damit die Rolle der Erythrozyten in der Reperfusion.

(Acta Chir. Austriaca 1996;28:346-351)

### VII. Kursus für Parotis- und Fazialis-Chirurgie sowie Fazialis- und Rekurrens-Diagnostik

**Termin und Ort:** 23. bis 26. Februar 1997 – Köln, Universitäts-HNO-Klinik.

**Information:** Priv.-Doz. Dr. O. Michel, Stichwort: Parotis-Kurs, Univ.-HNO-Klinik, Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln, Tel. +49/221/478 DW 4770, Fax DW 4793.

### 4. Badgasteiner Ärztwoche:

#### Gastroenterologie, Viszeralchirurgie

**Termin und Ort:** 23. bis 28. Februar 1997 – Badgastein.

**Organisation:** Kur- und KongreßbetriebsgmbH., Haus Austria, A-5640 Badgastein, Tel. +43 / 6434 / 2535-0, Fax +43 / 6434 / 2535 DW 12.

\* Mit Unterstützung durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Wien, sowie dem Hochschuljubiläumsfond der Stadt Wien.

Korrespondenzanschrift: Dr. B. Podesser, Klinische Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.