

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Die Involvierung des Nitric Oxids im kardioprotektiven Effekt des ischämischen Preconditioning im Ischämie/Reperfusion-Modell bei Schweinen

Hemetsberger R, Posa A, Pavo N

Farhan S, Csont T, Ferdinandy P

Garamvölgyi, Petراسi Z

Petnehazy Ö, Varga C, Pavo I jr

Laszlo F, Wojta J, Glogar HD

Gyöngyösi M, Huber K, Csonka C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(5-6), 119-122

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Die Involvierung des Nitric Oxids im kardioprotektiven Effekt des ischämischen Preconditioning im Ischämie/Reperfusion-Modell bei Schweinen

R. Hemetsberger¹, A. Posa², N. Pavo¹, S. Farhan³, C. Csonka⁴, T. Csont⁴, P. Ferdinandy⁴, R. Garamvölgyi⁵, Z. Petراس⁵, Ö. Petnehazy⁵, C. Varga², I. Pavo jr⁶, F. Laszlo jr⁶, K. Huber³, J. Wojta¹, D. Glogar¹, M. Gyöngyösi¹

Kurzfassung: *Hintergrund:* Wir untersuchten die Involvierung der myokardialen Gewebeaktivitäten von iNOS und cNOS im kardioprotektiven Effekt des klassischen „early“ ischaemic preconditioning (IP) im „closed-chest open artery model“, mithilfe von perkutaner koronarer Ballonokklusion/Reperfusion bei anästhesierten Schweinen.

Methodik: 90 min. perkutane Koronarokklusion der LAD gefolgt von 60 min. Reperfusion wurde bei 8 anästhesierten Schweinen (Gruppe AMI) durchgeführt. Bei 9 anderen Schweinen (Gruppe IP) wurde vorher IP vorgenommen: 2 Zyklen von jeweils 5 min. Okklusion gefolgt von 5 min. Reperfusion, danach folgte wie in der anderen Gruppe 90 min. Okklusion und 60 min. Reperfusion. Die Werte für Infarktgröße, Koronardrucke distal des okkludierenden Ballons (mittels „pressure wire PW“) und die Gewebeaktivitäten von iNOS und cNOS im Infarktareal (iNOS-I und cNOS-I) und dessen Randzonen/borderzones (iNOS-B and cNOS-B) („citruillin assay“) wurden erhoben. Die Infarktgröße wurde relativ zur Größe des Versorgungsareals der LAD angegeben. „Fractional collateral flow reserve FFR_{coll} “ wurde mit PW distal der Ballonokklusion in den entsprechenden Phasen des IP und während einer kurzen Ballonokklusion am Ende der Reperusionsphase gemessen.

Resultate: Die Infarktgröße war in Gruppe IP kleiner als in Gruppe AMI ($21,7 \pm 4,4$ vs. $27 \pm 3,4$ %; $p = 0,014$). IP beeinflusst nicht die Gewebeaktivitäten

von iNOS-I, iNOS-B und cNOS-I – weder im Infarktareal noch in den Randzonen, jedoch zeigte sich ein Trend in Richtung höherer cNOS-B-Aktivität ($49,2 \pm 23,2$ vs. $31 \pm 25,1$ pmol/min/mg Protein; $p = 0,142$) in Gruppe IP vs. AMI. IP führte zu höheren FFR_{coll} ($0,18 \pm 0,06$ vs. $0,07 \pm 0,08$; $p = 0,031$, IP vs. AMI) am Ende der Ischämie/Reperfusion ($FFR_{coll} > 0,3$ stünde für eine ausreichende Kollateralisation). In Gruppe IP korreliert FFR_{coll} signifikant mit cNOS-I ($r = 0,726$; $p = 0,027$) und cNOS-B Aktivitäten ($r = 0,832$; $p = 0,005$).

Konklusion: Die verbesserte Myokarddurchblutung in der Reperusionsphase nach Ischämie/Reperfusion ist unter anderem die Folge aus der cNOS-Gewebeaktivität.

Abstract: Involvement of Nitric Oxide in the Cardioprotective Effect of Early Ischemic Preconditioning in the Reperfusion Phase in Pigs.

Background: We investigated the involvement of myocardial tissue inducible and constitutive NOS (iNOS and cNOS) activities in the cardioprotective effect of early ischaemic preconditioning (IP) in closed-chest pigs subjected to percutaneous balloon coronary occlusion/reperfusion.

Methods: Catheter-based 90-min occlusion followed by 60-min reperfusion of the left anterior descending coronary artery (LAD) was performed in 8 pigs (group AMI). IP was applied in 9 pigs (group IP)

through 2 cycles of 5-min occlusion and 5-min reperfusion of the LAD before a 90-min occlusion and 60-min reperfusion. Infarct size was expressed as a percentage of the area at risk. Fractional collateral flow reserve FFR_{coll} was measured with pressure-wire (PW) placed distally to the occluding balloon at IP, and during a 30-sec balloon occlusion of the infarct related artery after final 60-min reperfusion. Tissue iNOS/cNOS activities were measured in the infarcted area (iNOS-I/cNOS-I) and in the border zone (iNOS-B/cNOS-B) by using of citruillin-assay.

Results: Infarct size was smaller in group IP as compared with group AMI (21.7 ± 4.4 vs 27 ± 3.4 %; $p = 0.014$). IP did not influence the tissue iNOS-I, iNOS-B and cNOS-I activities neither in infarct, or border zone. A trend towards higher border zone cNOS-B activity (49.2 ± 23.2 vs 31 ± 25.1 pmol/min/mg protein; $p = 0.142$) was measured in group IP vs AMI. PW measurements distally to occlusion site revealed that IP led to higher FFR_{coll} (0.18 ± 0.06 vs 0.07 ± 0.08 ; $p = 0.031$, IP vs AMI), even if it did not reach the value of 0.3 (index for sufficient collateralization). The FFR_{coll} correlated significantly with cNOS-I ($r = 0.726$; $p = 0.027$) and cNOS-B ($r = 0.832$; $p = 0.005$) activities in group IP.

Discussion: The beneficial effect of cNOS in ischaemia/reperfusion injury after IP results from the improved myocardial reperfusion after the release of coronary occlusion. **J Kardiologie 2008; 15: 119–22.**

■ Einleitung

Ischämisches Preconditioning (IP) (repetitive kurze Ischämien gefolgt von Reperfusionen) zeigt einen kardioprotektiven Effekt auf eine folgende prolongierte Ischämie [1]. Es kommt zu einer Reduktion der Infarktgröße, Reperfusionsarrhythmien treten seltener auf und die myokardiale Kontraktilität erholt sich schneller. Dadurch sei auf die potentielle klinische Relevanz hingewiesen [2, 3]. Der genaue zelluläre biochemische Mechanismus des IP ist noch unklar [4–10].

Eingelangt am 14. Jänner 2008; angenommen am 17. Jänner 2008.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik II für Innere Medizin, Medizinische Universität Wien, dem ²Department of Comparative Physiology, University of Szeged, Ungarn, der ³3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Notfallmedizin, Wilhelminenspital, Wien, der ⁴Cardiovascular Research Group, Department of Biochemistry, University of Szeged, Ungarn, dem ⁵Institute of Diagnostics and Radiation Oncology, University of Kaposvar, Kaposvar, Ungarn und dem ⁶Institute of Physical Education and Sport Sciences, University of Szeged, Ungarn

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Mariann Gyöngyösi, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: mariann.gyongyosi@meduniwien.ac.at

Stickstoffmonoxid (NO) scheint ein Allgemeinmediator in der Ischämieprotektion zu sein, vor allem im Herzen spielt NO eine schützende Rolle gegen Ischämie und Reperfusion [11]. Unter den Isoformen der NO-Synthase (induzierbare NO-Synthase [iNOS] und konstitutive NO-Synthase [cNOS]), zu der die neuronale NO-Synthase [nNOS] und endotheliale NO-Synthase [eNOS] gehören, wurde von eNOS die Expression in den kardialen Endothelzellen bei einer Vielzahl von Arten, auch bei Schweinen, nachgewiesen [12, 13]. Sogar in Kardiomyozyten konnte die Expression von eNOS bei Menschen und Nagetieren gezeigt werden [14]. Paradoxerweise führt bei anästhesierten Ratten die Inhibition der NOS zu einer Reduktion der Infarktgröße nach Ischämie/Reperfusion [15]. Zusätzlich haben Post et al. nach Inhibition von NOS durch L-Nitro-Arginin keine Involvierung des endogenen NO im „early“ (klassischen) IP bei Schweinen beobachtet [16].

Aus diesen Gründen untersuchten wir die Involvierung der myokardialen Gewebeaktivität von iNOS und cNOS im kardioprotektiven Effekt des IP bei anästhesierten Schweinen. Da wir den Zustand der akuten koronaren Ischämie eines humanen Myokardinfarkts imitieren wollten, führten wir ein „closed chest – open artery“-Modell mit Ischämie/Reperfusion durch.

Materialien und Methoden

Tiervorbereitung

Siebzehn Schweine (18–30 kg) wurden intratracheal für die Narkose intubiert, die rechte Femoralarterie arteriotomiert und eine 6F-Schleuse gelegt. Nach der Gabe von 200 IU/kg Heparin wurde mit einem koronaren 6F-Führungskatheter (Hockey stick, Cordis Cardiology, Miami Lake, USA) eine selektive Angiographie der linken Koronararterie durchgeführt. Ein 0,014-inch „pressure guide wire“ (Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) wurde in die LAD eingeführt und kalibriert [17, 18]. Danach wurde ein Ballonkatheter (3,0 mm Durchmesser, 15 mm Länge) (Maverick, Boston Natick, USA) distal des ersten großen Marginalastabgangs, in die Mitte der Arterie positioniert. Im Anschluss erfolgte, durch Inflation des Ballons mit einem Druck von 5 atm, für 90 min. eine Okklusion der LAD, danach durch Deflation, eine 60-minütige Reperfusion (Gruppe AMI, n = 8). Bei 9 Schweinen wurde zusätzlich IP durchgeführt: 2 Zyklen von jeweils 5-minütiger Okklusion, gefolgt von 5-minütiger Reperfusion. Anschließend erfolgte wieder eine 90-minütige Okklusion, gefolgt von einer 60-minütigen Reperfusion (Gruppe IP, n = 9).

Nach Euthanasie wurde das Herz herausgenommen und Gewebeproben aus dem Infarktareal und dessen Randzonen entnommen, um die Gewebeaktivität von NOS zu bestimmen.

Die Studie wurde von der „Local Institutional Review Committee“ entsprechend der „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“, publiziert vom „US National Institute of Health“ [NIH publication Nr. 85–23, revised 1996], geprüft.

Messungen der intrakoronaren Drücke

„Myocardial fractional flow reserve“ (FFR_{myo}) wurde distal des deflatierten Ballons in jeder IP-Phase und nach Ablassen des Ballons nach 90-minütiger Koronarokklusion aufgezeichnet. „Fractional collateral flow reserve“ (FFR_{coll}) wurde distal des inflatierten Ballons in den entsprechenden IP-Phasen und während einer kurzen Ballonokklusion am Ende des Experiments (\pm IP + 90 min. Okklusion + 60 min. Reperfusion) gemessen.

FFR_{myo} , das Verhältnis des distalen Koronardrucks, gemessen mit „pressure wire“, und dem Aortendruck, gemessen mit dem Führungskatheter, wurden automatisch kalkuliert [19, 20]. $FFR_{myo} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$ wobei P_a , P_d und P_v den mittleren Aorten-, distalen Koronar- und Zentralvenösendruck repräsentieren. Da der zentralvenöse Druck nahe Null ist, kann die Gleichung vereinfacht werden: $FFR_{myo} = P_d / P_a$.

FFR_{coll} (Index für Kollateralisation) ist das Verhältnis aus dem Druck, gemessen distal einer Ballonokklusion und dem Aortendruck. Bei totaler Okklusion eines Gefäßes bildet sich der gemessene Druck distal der Okklusion, aus der Kollateralperfusion aus anderen Gefäßen [21]. Ein $FFR_{coll} > 0,3$ distal einer koronaren Okklusion spricht für eine suffiziente Kollateralisation [19, 20].

Messung der Infarktgröße

Zur Messung von NOS-Aktivitäten wurde nach der Entnahme von Gewebeproben Evans Blue in die Arteria circumflexa und in die rechte Koronararterie *ex vivo* injiziert, um das Versorgungsterritorium der LAD zu demarkieren (Risikogebiet). Das Herz wurde in Scheiben geschnitten und in einer 1%igen Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung getaucht, um das Infarktareal zu färben. Die Messung der Infarktgröße erfolgte am Computer planimetrisch (ImageJ, Version 1.3) und wurde relativ zur Größe des Risikogebiets angegeben.

NOS-Aktivitätenmessungen

Die iNOS/cNOS-Aktivitäten im Infarktareal (iNOS-I und cNOS-I) und in den Randzonen (iNOS-B und cNOS-B) wurden durch Konversion von L-[14 C]Arginin-Monohydrochlorid zu L-[14 C]Citruillin gemessen und in pmol/min/mg Protein angegeben.

Nach Homogenisierung der Myokardgewebeproben (2*30s, Ultra-Turrax homogenizer) in einem Puffer (250 mg/ml, 4 °C, 10 mM HEPES, 32 mM Saccharose, 1 mM Dithiothreitol [DTT], 0,1 mM EDTA, 10 µg/ml Sojabohnen Trypsin Inhibitor, 10 µg/ml Leupeptin und 2 µg/ml Aprotinin, pH 7,4) wurde anschließend für 20 min. bei 10.000 g bei 4 °C zentrifugiert. Danach, nach Versetzen der Proben mit Dowex Resin (AG 50W-8; 200–400, 8 % cross-linked, Na⁺ form), konnte wieder für 10 min. bei 10.000 g in 4 °C zentrifugiert werden. Der Überstand (40 µl) wurde für 10 min. bei 37 °C mit einer Puffer-Reaktion inkubiert, bestehend aus 50 mM KH₂PO₄, 10 µg/ml Calmodulin, 2,5 mM CaCl₂, 50 mM Valin, 1 mM DTT, 15,5 nM L-Arginin, 1 mM L-Citruillin, 0,3 mM NADPH, 3 µM FAD, 3 µM Flavin Mononukleotid, 3 µM Tetrahydrobiopterin und 0,17 µM [14 C] L-Arginin. Die Reaktion wurde durch das Zuführen von einer 1:1 v/v Dowex/Wasser Suspension (0,5 ml) gehemmt. Die Suspension wurde, nach Beimengen von 0,85 ml destilliertem Wasser, für 30 Minuten ruhen gelassen. Der Überstand wurde dann für die Scintillation-Zählung abgenommen. Der Proteinanteil wurde spektrophotometrisch (Bio-Rad-Protein Assay) gemessen, die NOS-Aktivität in pmol/min/mg-Protein angegeben. Die totale NOS-Aktivität wurde als Ausmaß der Citruillin-Formation definiert, die durch In-vitro-Inkubation mit N^G-Nitro-L-Arginin (L-NNA, 1 mM) gebunden wurde. Die basale L-NNA-sensitive Aktivität wurde durch EDTA komplexiert, konnte aber als die Ca²⁺-abhängige cNOS-Aktivität gemessen werden.

Statistik

Die Daten wurden als Mittelwerte \pm SD ausgedrückt. Die Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte durch Anwenden des ungepaarten t-Tests. Die Korrelationen zwischen den Gewebeaktivitäten von iNOS und cNOS, der Infarktgröße und den FFR_{coll} - und FFR_{myo} -Werten der Koronardruckmessungen wurden mittels einer linearen Regressionsanalyse berechnet. Differenzen werden als statistisch signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ ist. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS (für Windows Version 11.5).

■ **Ergebnisse**

Infarktgröße

Die Infarktgröße war signifikant geringer in Gruppe IP, verglichen mit der Gruppe AMI ($21,7 \pm 4,4$ vs. $27 \pm 3,4$ %; $p = 0,014$).

Koronardruckmessungen

Signifikant höhere FFR_{myo} wurde in Gruppe IP 1 min. nach Ablassen des Ballons, am Ende der 90-minütigen Okklusion ($0,98 \pm 0,07$ vs. $0,84 \pm 0,1$; $p = 0,004$, Gruppe IP vs. AMI) beobachtet. Nach der finalen 60-minütigen Reperfusion wurde für 30 sec. der Ballon mit 6 atm inflatiert. Dabei konnte in Gruppe IP ein signifikant höherer FFR_{coll} gemessen werden, verglichen mit Gruppe AMI (FFR_{coll} : $0,18 \pm 0,06$ vs. $0,07 \pm 0,08$; $p = 0,031$, Gruppe IP vs. Gruppe AMI) (Abb. 1). Ein FFR_{coll} von 0,18 deutet zwar auf eine verbesserte Myokardperfusion hin, erreicht aber nicht den Wert von 0,3, der für eine ausreichende Kollateralisation stünde [19, 20].

Myokardiale iNOS- und cNOS-Gewebeaktivitäten

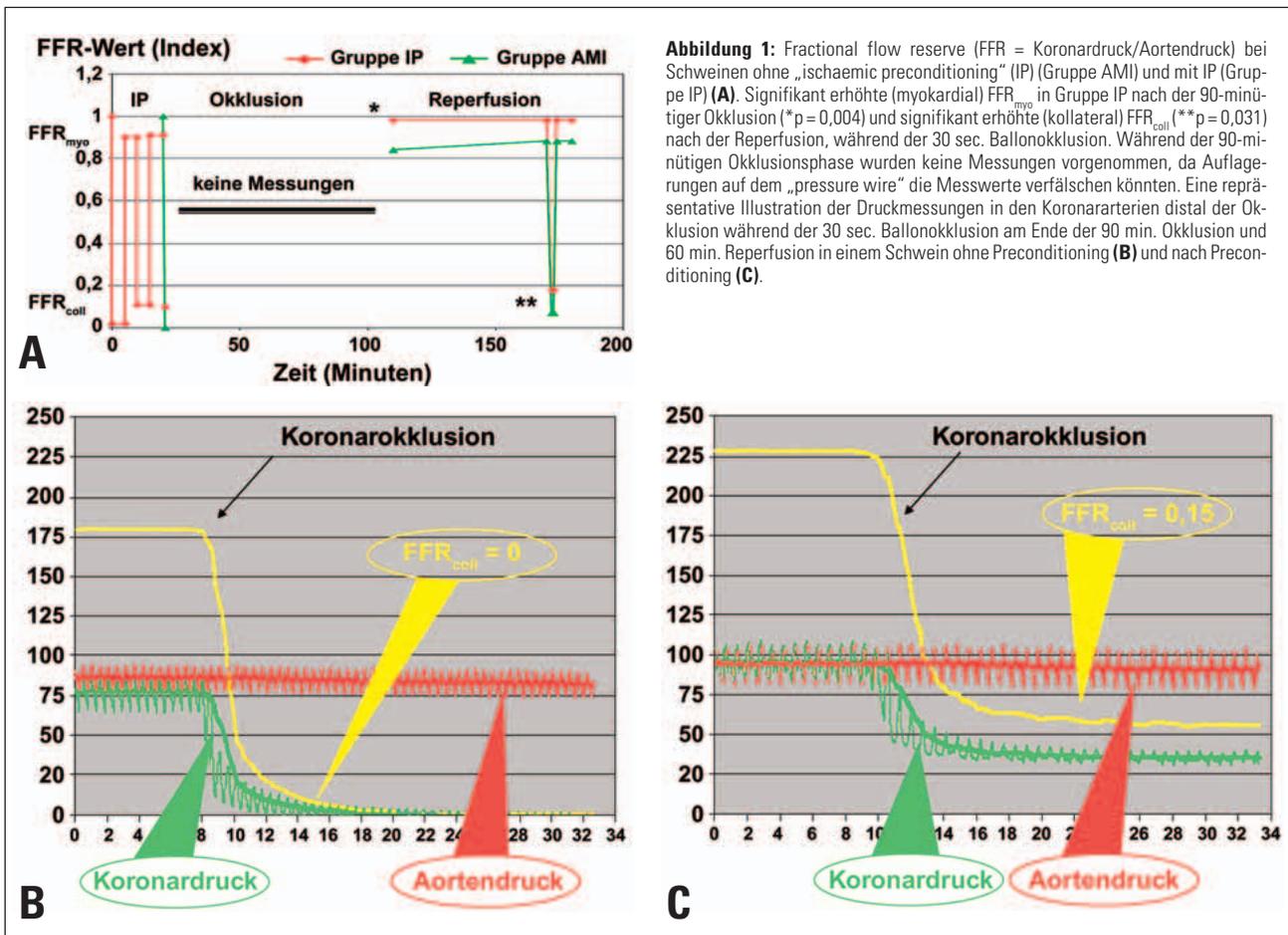
IP nimmt keinen Einfluss auf die iNOS-I-, iNOS-B- und cNOS-I-Aktivitäten (Abb. 2). Verglichen mit Gruppe AMI zeigte sich in Gruppe IP in den Randzonen des Infarkts ein Trend zu einer höheren cNOS-B-Aktivität (Abb. 2).

Zusammenhänge zwischen Gewebeaktivitäten von iNOS/cNOS und der Infarktgröße bez. FFR_{coll}

Es bestand weder eine Korrelation zwischen den Gewebeaktivitäten von iNOS/cNOS und der Infarktgröße noch eine Korrelation zwischen den Gewebespiegel von iNOS-I/iNOS-B und dem FFR_{coll} . Jedoch wurden in Gruppe IP während der kurzen Ballonokklusion nach der 60-minütigen Reperfusion und zwischen der cNOS-B-Aktivität und FFR_{coll} ($r = 0,832$; $p = 0,005$) signifikante Korrelationen zwischen der cNOS-I-Aktivität und den FFR_{coll} ($r = 0,726$; $p = 0,027$) gemessen.

■ **Diskussion**

Unsere Resultate zeigen, dass „early“ (klassisches) IP die Infarktgröße reduziert und höchstwahrscheinlich durch Eröffnung kleiner Kapillaren zu einer verbesserten Myokardperfusion führt. Die hochsignifikanten positiven Korrelationen zwischen den cNOS-Aktivitäten im Gewebe und den erhöhten FFR_{coll} -Werten in Gruppe IP in der Reperusionsphase lassen auf eine Mediatorrolle von cNOS in der Reperusionsphase schließen, auch wenn FFR_{coll} unter dem Wert von 0,3 liegt. Ein Grund, warum FFR_{coll} 0,3 nicht erreicht, ist die Tatsache, dass die Zeitspanne des Experiments (20 min. IP + 90 min. Okklusion + 60 min. Reperfusion) zu kurz ist, um neue Kollateralen zu bilden. Laut Literatur besitzen Schweine ein nur schwach ausgeprägtes angeborenes Kollateralnetzwerk, doch unserer Erfahrung nach haben Hausschweine gut entwickelte Kollatera-



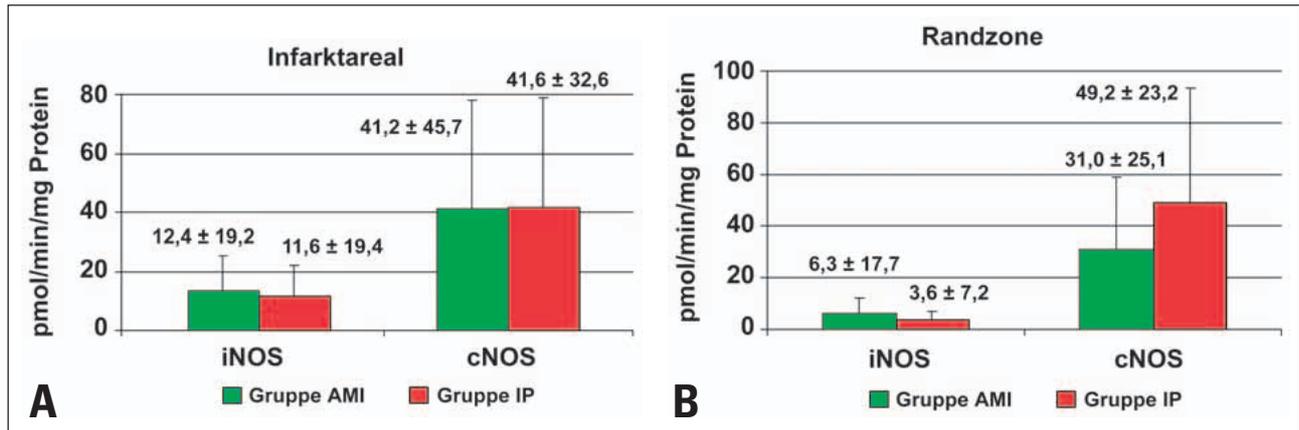


Abbildung 2: Gewebeaktivitäten von iNOS und cNOS im Infarktareal (A) und in den Randzonen des Infarktes (B) bei Schweinen nach 90 min. Koronarokklusion gefolgt von 60 min. Reperfusion (Gruppe AMI) und bei Tieren mit vorheriger IP (Gruppe IP). Keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, aber ein Trend in Richtung erhöhter cNOS-Aktivität in den Randzonen des Infarktes in Gruppe IP, verglichen mit Gruppe AMI.

len. Dieser Widerspruch erklärt sich dadurch, dass in Stentmodellen Minipigs verwendet wurden und nicht Hausschweine.

Obwohl NO ein gewöhnlicher Mediator in verschiedenen physiologischen und pathologischen Mechanismen der Kardioprotektion zu sein scheint, ist seine Rolle im IP noch unklar. Die Blockade des NOS verringert den Effekt des IP in Ratten, wobei NO nicht als direkter Trigger des „early“ (klassischen) IP fungiert [5]. Doch ist die Spätphase der IP („late IP“) durch den erhöhten Aktivitätsanstieg von iNOS vermittelt, was zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit von NO führt [11]. In unserem Experiment haben wir in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede der iNOS- und cNOS-Aktivitäten messen können – weder im Infarktareal noch in dessen Randzonen. Jedoch zeigt die signifikante Korrelation zwischen FFR_{coll} -Werten und der cNOS-Gewebeaktivität im Infarktareal und in dessen Randzonen eine aktive Beteiligung von cNOS an der Reperusionsphase in Gruppe IP. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die von Post et al.: Während einer Koronarokklusion bei „early“ (klassischen) IP in vivo bei Schweinen ändert eNOS (eine Form von cNOS) alleine nicht die Infarktgröße und wirkt alleine nicht protektiv gegen Infarkt [16], ist aber möglicherweise als Mediator involviert.

■ Limitationen

Wir untersuchten nur das klassische „early“ IP, welches ungefähr 2 Stunden andauert. Die Rolle der Freisetzung von iNOS und cNOS im Gewebe, als Antwort auf IP, sollte im „late“ IP untersucht werden. In unseren folgenden Experimenten werden wir die Rolle des NO in der Reperusionsphase nach Blockade der NOS-Aktivität bestimmen.

■ Konklusion

Die verbesserte Myokarddurchblutung in der Reperusionsphase nach Ischämie/Reperfusion ist unter anderem die Folge aus der cNOS-Gewebeaktivität.

■ Danksagung

Die Studie wurde durch Forschungsfonds von der Stiftung Aktion Österreich-Ungarn (OMA 59üu14), dem Verein zur

Förderung der Forschung – ATV, dem Verein zur Förderung der Forschung im Bereich der experimentellen und klinischen Kardiologie und von B&P Research Gmbr. gefördert.

Literatur:

- Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–36.
- Przyklenk K, Kloner EA. Ischaemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 517–47.
- Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischaemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 21–33.
- Csonka C, Szilvassy Z, Pali T, Blasig IE, Tosaki A, Schulz R, Ferdinandy P. Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts. *Circulation* 1999; 100: 2260–6.
- Eisen A, Fisman EZ, Rubenfire M, Freimark D, McKechnie R, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Ischemic preconditioning: nearly two decades of research. A comprehensive review. *Atherosclerosis* 2004; 17: 201–10.
- Ferdinandy P, Szilvassy Z, Balogh N, Csonka C, Csont T, Koltai M, Dux L. Nitric oxide is involved in active preconditioning in isolated working rat hearts. *Ann NY Acad Sci* 1996; 793: 489–93.
- Kloner RA, Rezkalla SH. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 297–307.
- Laszlo F, Whittle BJ, Evans SM, Moncada S. Association of microvascular leakage with induction of nitric oxide synthase: effects of nitric oxide synthase inhibitors in various organs. *Eur J Pharmacol* 1995; 283: 47–53.
- Nemcsik J, Morschl E, Egresits J, Kordás K, László F, László FA, Pávó I. Raloxifene lowers ischaemia susceptibility by increasing nitric oxide generation in the heart of ovariectomized rats in vivo. *Eur J Pharmacol* 2004; 495: 179–84.
- Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113–51.
- Jones SP, Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40: 16–23.
- Hecker M, Mulsch A, Bassenge E, Frostermann U, Busse R. Subcellular localization and characterization of nitric oxide synthase(s) in endothelial cells: physiological implications. *Biochem J* 1994; 299: 247–52.
- Smith JA, Shah AM, Lewis MJ. Factors released from endocardium of the ferret and pig modulate myocardial contraction. *J Physiol* 1991; 439: 1–14.
- Balligand JL, Cannon PJ. Nitric oxide synthases and cardiac muscle. Autocrine and paracrine influences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1846–58.
- Woolfson RG, Patel VC, Neild GH, Yellon DM. Inhibition of nitric oxide synthase reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism. *Circulation* 1995; 91: 1545–51.
- Post H, Schulz R, Behrends M, Gres P, Umschlag C, Heusch G. No involvement of endogenous nitric oxide in classical ischemic preconditioning in swine. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 725–33.
- De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92: 93–6.
- Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183–93.
- De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 157–62.
- Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 1354–67.
- Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve, from coronary pressure to coronary flow. In: Pijls NH, De Bruyne B. *Coronary Pressure*. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000; 51–82.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)