

FORT- UND WEITERBILDUNG

Streßproteine: Grundlagen und Bedeutung für die Anästhesie und Intensivmedizin (CME 2/03)

Stress proteins: basic principles and implications for anaesthesia and intensive care medicine

A. Hoetzel und K. Geiger

Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Geiger)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Streßproteine stellen ein System der generalisierten und unspezifischen Abwehr sowohl auf Zell- als auch auf Organebene dar. Sie werden primär transkriptionell reguliert und durch eine Vielzahl von Induktoren, wie z.B. Sauerstoffradikalen oder Entzündungsmediatoren, induziert. Ihre Hauptvertreter sind das Hitzeschockprotein 70 (HSP70) und die Hämoxigenase Typ I (HO-1, HSP32). Neben ihrer wichtigen funktionellen Bedeutung bei einer subletalen Schädigung von Teilen des Organismus ist insbesondere der protektive Effekt von therapeutischem Potential. Hierbei zeigen Streßproteine und ihre Produkte antioxidative, antiinflammatorische und vasodilatative Wirkungen. Fast alle Zellen besitzen diese intrinsische Eigenschaft, ihre eigene Überlebensfähigkeit gegenüber wiederkehrenden schädigenden Einflüssen zu steigern. Dieser erworbene Status der Streßtoleranz ist transient, meist auf ein enges zeitliches Fenster begrenzt und setzt eine annähernd normale Homöostase der Zelle voraus.

Im Rahmen der Streßkonditionierung können Organe oder Organismen durch gezielte Präinduktion der Streßantwort vor weiteren Schäden geschützt werden. Dies wird am Beispiel der hyperoxisch bedingten Lungenschädigung, des Reperfusionschadens nach Ischämie, der Organintegrität nach Transplantation und im Rahmen der bereits klinisch eingesetzten ischämischen Präkonditionierung dargestellt.

Summary: A major generalized and unspecific defence mechanism involves the expression of stress proteins,

both at the cellular and organ level. Stress proteins are primarily transcriptionally regulated and inducible by a variety of inducers, such as oxidative stress or inflammation. The stress proteins most investigated so far are the heat shock protein 70 (HSP70) and the heme oxygenase-1 (HO-1, HSP32). Apart from their functional importance in sublethal stress of parts of the organism, stress proteins have an enormous protective capacity of considerable therapeutic potential, in particular because of their antioxidative, anti-inflammatory and vasodilative effects. Nearly all cells are basically capable of increasing their own resistance to recurring damaging influences. However, this acquired state of "stress tolerance" is transient and limited to a narrow period of time and can only be induced under physiological conditions.

Stress conditioning, i.e. preinduction of the stress response, permits a protection of organs and organisms from further damage. This can be observed in hyperoxic lung injury, reperfusion injury subsequent to ischaemia, organ integrity after transplantation, or ischaemic preconditioning.

Schlüsselwörter: Hitzeschockproteine – Hämoxigenase – Kohlenmonoxid – Ischämische Präkonditionierung

Key words: Heat Shock Proteins – Heme Oxygenase – Carbon Monoxide – Ischaemic Preconditioning.

Fort- und Weiterbildung

Einleitung

Warum sollte sich ein Anästhesist und Intensivmediziner für Stressproteine (SP) interessieren? Aus mindestens drei Gründen:

1. Regionale oder systemische Ischämie und Reperfusion führen selbst nach adäquater Volumensubstitution zu Reperfusionschäden und können in der Folge zu Organfunktionen und Multiorganversagen führen. Die Stressproteine stellen hierbei eines der wichtigsten zellulären Abwehrsysteme dar.
2. Die Beatmung mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen über längere Zeit kann zu Lungenschädigungen führen. Die Produkte der SP sind potentiell in der Lage, diese zu vermindern.
3. In der Transplantationsmedizin gilt es, sowohl die Transplantatfunktion nach der Reperfusion zu verbessern als auch die mögliche Ischämietoleranz zu verlängern. Die vorherige Modulation der SP kann zu beidem beitragen.

Der folgende Artikel stellt die Funktion und die Bedeutung der Stressproteine unter diesen Bedingungen dar.

Definition

Die Bildung von Stressproteinen ist einer der ältesten, konserviertesten und universellsten Abwehrmechanismen der Zelle, dessen funktionelle Bedeutung vor allem in den letzten Jahren zunehmend untersucht wurde (15). Unter dem Aspekt, daß das erste Ziel einer Zelle das Überleben ist, reagieren Zellen aller Organismen in einer ähnlichen Art auf plötzliche Veränderungen der Umgebung (15). Dieser offensichtliche Abwehrmechanismus wird als Stressantwort (engl.: stress response) bezeichnet (61).

Historisch bedingt werden die Stressproteine als Hitzeschockproteine bezeichnet (HSP) und nach ihrem Proteingewicht in Kilodalton (kD) spezifiziert (z.B. HSP90, HSP47). Ritossa 1962 und Tissières 1974 entdeckten durch eine kurzzeitige Erhöhung der Temperatur in der Drosophilalarve die Bildung von Polypeptidketten unterschiedlicher Größe (61). Viele der heute bekannten Funktionen der SP sind auf dem Boden experimentell ausgelöster supraphysiologischer Hyperthermie untersucht worden. In der Zwischenzeit sind jedoch eine ganze Reihe unterschiedlicher Induktoren der SP bekannt, so daß der Begriff Hitzeschockproteine durch Stressproteine ersetzt bzw. synonym benutzt wird. Als Definition aller SP oder HSP gilt nach Schlesinger das Vorhandensein von mindestens einer Bindungsstelle für den Transkriptionsfaktor "Hitzeschockfaktor (HSF)" in der Promotor- oder Startersequenz, die dem codierenden Gen vorgeschaltet ist (Abb. 1) (6, 15, 65). Diese Eigenschaft grenzt die SP von anderen Proteinen, die nach zellulärem Stress gebildet werden, wie z.B. den Akute-Phase-Proteinen (zusammengefaßt bei (53)) oder Mitogen-aktivierenden Proteinkinasen (MAPK) ab (68). Von den Stressproteinen wurden das HSP70

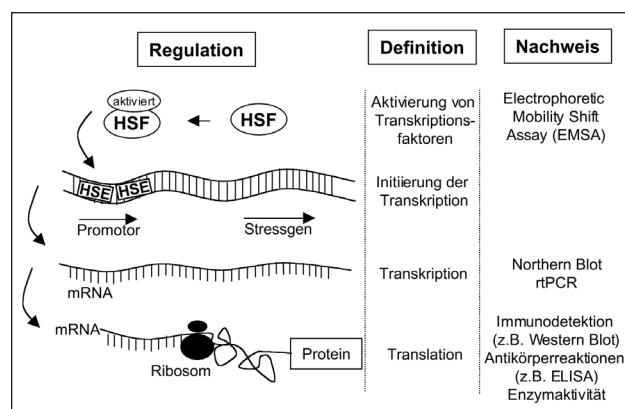


Abbildung 1: Regulation der Stressproteine. Der Hitzeschockfaktor (HSF) bindet an die spezifische Promotorsequenz Hitzeschockelement (HSE), startet die Transkription mit der Synthese der messenger Ribonukleinsäure (mRNA), die im Ribosom zu einem Protein translatiert wird. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (rtPCR), enzyme linked immuno sorbant assay (ELISA).

und das HSP32 bislang am besten untersucht. Deshalb sind viele Eigenschaften der SP durch diese beiden charakterisiert worden.

Regulation

Stress- oder Hitzeschockproteine kommen in fast allen bislang untersuchten Zellen und Geweben vor (61). Hierbei werden im wesentlichen zwei Formen unterschieden: Zum einen SP, die konstitutiv reguliert und durch zusätzliche Stressoren wenig beeinträchtigt werden (z.B. HSC70, HSP32 Typ 2). Zum anderen SP, die induzierbar sind und für ihre Produktion einen Auslöser benötigen. Induktoren sind Substanzen oder Umstände, die die Zelle unter "Stress" setzen (Tab. 1 + 2). Zu nennen sind neben dem historisch wichtigen Induktor Hyperthermie, wie exogene Erwärmung oder Fieber ab 41°C, z.B. Hypoxie-Reoxygenierung, hämorrhagischer Schock, Entzündung und Entzündungsmediatoren, Hyperoxie, oxidativer Stress u.v.a. (Tab. 1 + 2) (15, 28, 61). Die Vielzahl der Induktoren beweist, daß die Hyperthermie keinen zwingenden Mediator zur SP-Induktion darstellt. Vielmehr können die SP durch fast alle Bedingungen, die das zelluläre Überleben beeinträchtigen, aktiviert werden (15). Der präzise molekulare Pathomechanismus vom zellulären Stress bis zur Induktion der SP ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Allen Induktoren gemeinsam scheint die Eigenschaft zugrunde zu liegen, die Tertiärstruktur zellulärer Proteine zu zerstören (15) und diese damit zu denaturieren (61).

Nach der auslösenden Ursache wird der Hitzeschockfaktor (HSF), der im nicht-DNA-gebundenen Zustand vorliegt, phosphoryliert (15, 28) und bindet an die DNA-Bindungssequenz (Heat Shock Element: HSE) im Promotor des SP-Gens (Abb. 1). Dadurch kann die Transkription des SP-Gens erfolgen. Die Promotor-

regionen der SP enthalten neben den HSE weitere Bindungsstellen (28), die zur Transkription führen können. Durch die nachfolgende Translation wird die messenger RNA (mRNA) ribosomal zum Protein umgebaut (Abb. 1). Ob und in welchem Ausmaß weitere Regulationselemente, wie z.B. posttranskriptionelle oder -translationale Modifikationen eine Rolle spielen, ist bislang unklar (28). Interessanterweise unterliegt der zeitliche Ablauf dieser Regulation in den jeweiligen Organen einer unterschiedlichen Kinetik (61). Das Maximum der HSP70-Induktion zeigt sich z.B. in der Lunge eine und in der Leber sechs Stunden nach entsprechendem Auslöser (61). Diese Kinetik stellt bei systemischen Verletzungen, bei denen mehrere Organe mit unterschiedlicher Priorität geschützt werden müssen, einen wichtigen Faktor dar (61).

Zellen oder Organe, die subletalen Bedingungen ausgesetzt sind, reprimieren transient die normale zelluläre Proteinsynthese und induzieren gleichzeitig präferentiell die Translation der Streßproteine (6, 61). Dieser akute Pathomechanismus charakterisiert die Streßantwort und erklärt sich aus der limitierten Kapazität der geschädigten Zelle zur Genexpression unter diesen Bedingungen (15). Die transkriptionelle Regulation der Streßproteine ist selbstlimitierend und auf einige Stunden nach dem auslösenden Reiz begrenzt. Zum einen wird die RNA der SP rasch degradiert und zum anderen scheint der verbundene HSF-HSP-Komplex die weitere Aktivierung der Transkriptionsfaktoren zu hemmen (15).

Funktion

Als unspezifischer Abwehrmechanismus verfolgt die Streßantwort mit der Induktion der SP zwei Ziele: 1) vitale zelluläre Komponenten zu schützen und 2) die schnelle Reaktivierung der Zellfunktion nach Schädigung zu unterstützen (28). Die Aufgabe der SP beinhaltet die Ordnung zellulärer Proteinfunktionen. Die HSP interagieren reversibel mit neu synthetisierten Polypeptidketten, halten diese somit in einem ungefalteten Zustand, bis die Translation abgeschlossen ist und das neue Protein gefaltet werden kann (15). Des weiteren sind HSP für die korrekte Faltung der Proteine (Tertiärstruktur) verantwortlich, helfen beim Membrantransfer von Proteinen oder führen defekte Polypeptide Liposomen der Degradation zu (61). Insbesondere in der geschädigten Zelle können die SP zerstörte Proteine renaturieren, zelluläre Strukturen (Mikrofilamente, Zentrosomen) und Zellprozesse (Transkription, Splicing, Translation) stabilisieren oder reparieren (15). Aufgrund dieser Eigenschaften können die SP zumindest partiell als Chaperone (chap = Begleiter) bezeichnet werden. Diese Funktion erklärt auch, warum neben der typischen Induktion dieser Proteine konstitutiv regulierte SP in nicht gestreßten Zellen vorhanden sind und eine wesentliche Rolle bei Protein-Protein-Interaktionen innerhalb der Zelle spielen (28).

Tabelle 1: Induktoren der Streßantwort.

Gruppe	Auslöser
physikalisch	Temperatur / Hitze Mechanischer Stress Ultraviolett A-Strahlung
biochemisch	Schwermetalle Ethanol Sauerstoffradikale Sauerstoffperoxid Ozon Stickstoffmonoxid Zytokine Prostaglandine
metabolisch	Glucosemangel Tunicamycin Calciumionophores Aminosäurenanaloga
mikrobiologisch	Viren Bakterien Parasiten

Tabelle 2: Pathophysiologische Ursachen der Streßantwort.

Organ	Auslöser
Herz / Kreislauf	Ischämie / Reperfusion kardiogener Schock akute Hypertension Angiogenese Atherosklerose Myokardinfarkt
Lunge	Hypoxie / Anoxie Hypoxie / Reoxygenierung Hyperoxie Endotoxinämie endotoxischer Schock Asthma COPD Pleuritis
Niere	Ischämie / Reperfusion? akutes Nierenversagen
Leber / Intestinum	Ischämie / Reperfusion hämorrhagischer Schock Endotoxinämie endotoxischer Schock akute Pankreatitis

Streßtoleranz

Einer der interessantesten Aspekte der Streßantwort ist die Fähigkeit der Zelle, sich nach Induktion der SP für einen bestimmten Zeitraum gegenüber normaler-

Fort- und Weiterbildung

weise letalen Schäden zu schützen. Dieses Selbstschutzsystem wird als Streßtoleranz bezeichnet (61). Drei wichtige Faktoren zählen zur korrekten Funktion der Streßtoleranz:

1. Der initiale Reiz, der die Produktion der SP auslöst. Da diese Induktion vor einer letalen nachfolgenden Schädigung stattfinden muß, wird sie auch als Präinduktion bezeichnet. Der Reiz muß für die Zelle supraphysiologisch aber subletal sein (56). Hierbei scheint die Art des Auslösers weniger von Bedeutung zu sein. Durch die Entdeckung der SP durch Hyperthermie sind viele der Untersuchungen zur Wärmeapplikation und ihrem Effekt auf die Streßtoleranz durchgeführt worden. Eine Körpertemperatur von 42°C über 20 Minuten führt in Tiermodellen regelmäßig zu einer Induktion der SP. Hierbei werden Zellen und Organe zu einem gewissen Grad geschädigt (56). Diese synthetisieren SP und schützen sich dadurch in der Folge vor einer zweiten Zellschädigung (61). Ist der initiale Reiz zu schwach, kommt es zu keiner Präinduktion. Ist der initiale Auslöser zu stark, können aufgrund der letalen Zellschädigung keine SP synthetisiert werden. In beiden Fällen bleibt die Streßantwort aus, die Zelle erreicht weder das Stadium der Streßtoleranz noch ist sie in der Lage, sich vor weiterer Zellschädigung zu schützen. Die primäre Induktion der SP ist meist nur dann möglich, wenn eine annähernd physiologische Homöostase vorliegt (56). Unter chronischer Schädigung von Zelle, Organ oder Organismus sind die SP und insbesondere ihre protektiven Funktionen kaum aktivierbar (56). Die Streßantwort ist nicht unbedingt durch biologische Parameter meßbar, sondern kann unterhalb des Detektierbaren bereits zur Protektion führen (funktionales Stadium) (56). Dennoch wird unter experimentellen Bedingungen die Induktion der Streßantwort durch den Nachweis des spezifischen Transkriptionsfaktors HSF (Abb. 2), der transkribierten RNA oder des Proteins (Abb. 3) belegt.
2. Entscheidend ist die Zeit, die zwischen der Präinduktion und der nachfolgenden, potentiell letalen Schädigung liegt. Der Effekt der Streßtoleranz ist transient und korreliert mit der Halbwertzeit der SP (51). Das bedeutet, daß der Schutz der Zelle durch die Streßtoleranz mit der Produktion der SP beginnt und maximal bis zu deren Abbau anhält. Der Zeitrahmen ist abhängig von der Spezies und dem untersuchten Organ- / Zellsystem und beträgt in der Regel einige Stunden bis wenige Tage (56).
3. Ist das Ausmaß der zweiten Schädigung zu stark, kann diese trotz Präinduktion der SP und aktiver Streßantwort von der Zelle oder dem Organ nicht kompensiert werden.

Der Effekt der Streßtoleranz wird in unterschiedlichsten Modellen, von der einzelnen Zelle über OrganSYSTEME bis hin zu komplexen Organismen unterschiedlichster Spezies beobachtet (56). Interessanterweise ist der Schutz unspezifisch. Die Präinduktion der

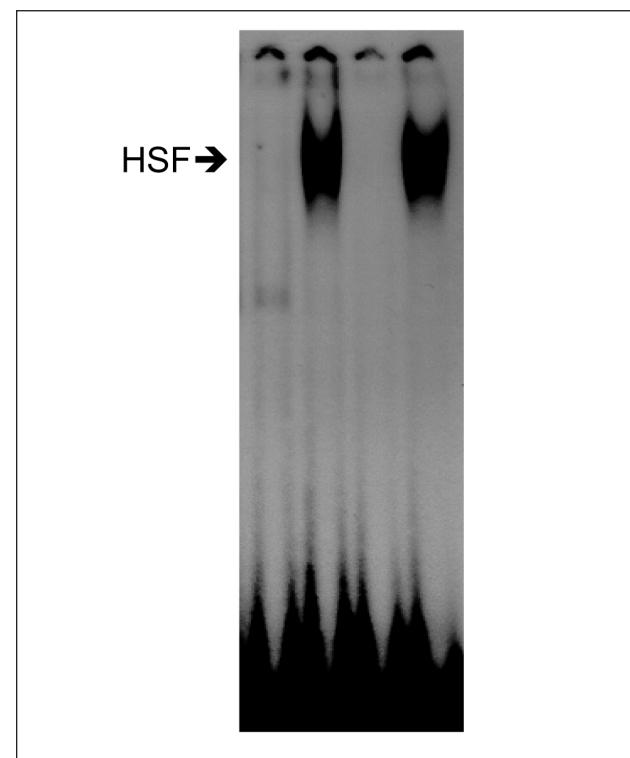


Abbildung 2: Electrophoretic Mobility Shift Assay (EMSA) des Hitzeschockfaktors (HSF) in Hepatomzellen. Linie 1, Kontrolle; Linie 2, Hitzeschock; Linie 3, Hitzeschock + spezifische Kompetition; Linie 4, Hitzeschock + unspezifische Kompetition.

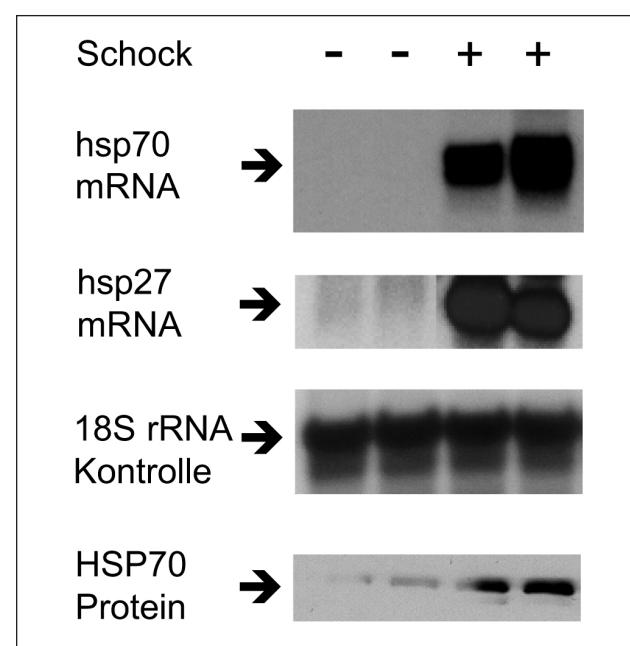


Abbildung 3: Induktion von Hitzeschockproteinen nach hämorrhagischem Schock in der Leber der Ratte. Darstellung der messenger Ribonukleinsäure (mRNA) der Hitzeschockproteine (hsp) im Northern Blot und des Proteins (HSP) im Western Blot. Linie 1 + 2, Kontrolle; Linie 3 + 4, hämorrhagischer Schock. Als Kontrolle dient die konstitutiv exprimierte, ribosomale 18S Untereinheit.

SP durch Hitze kann durchaus vor sonst letalen Konzentrationen an Endotoxinen schützen (15). Ebenfalls kann die durch Peroxide ausgelöste Stressantwort einen nachfolgenden, sonst letalen, Hitzeschock verhindern. Diese Eigenschaft wird als Kreuzprotektion (cross protection, resistance, cross tolerance) bezeichnet (56). Die Induktion der SP wirkt gegen eine Vielzahl von Stressoren und kann als universeller Abwehrmechanismus bezeichnet werden (15).

Die Besonderheit des HSP32 (HO/CO-Systems)

Durch die Synthese von Beiprodukten zeigt das HSP32 im Vergleich zu den anderen HSP weit mehr Funktionen und Aufgaben auf und nimmt als Enzym innerhalb der HSP eine Sonderrolle ein. Das wissenschaftliche Interesse an diesem SP ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen (Abb. 4) und das HSP32 gilt als eines der bedeutendsten Stressproteine.

Das HSP32 wurde 1968 von *Tenhunen et al.* identifiziert (48). Es wird als Hämoxxygenase (HO) bezeichnet und katalysiert den ersten und limitierenden Schritt im Abbau von Häm zu äquimolaren Mengen an Biliverdin, Eisen und Kohlenmonoxid (CO) (48) (Abb. 5). Bislang sind drei Isoformen dieses Enzyms bekannt: Typ 2 (HO-2) und Typ 3 (HO-3), die konstitutiv reguliert sind, sowie Typ 1 (HO-1) als induzierbare Form. Die HO-1 kann ubiquitär in fast allen Geweben und Organsystemen induziert werden und ist nur in der Milz und in Makrophagen konstitutiv aktiviert (63). Die Reaktion der HO-1 kann durch einen "blauen Fleck" nach stumpfem Hauttrauma beobachtet werden: Von zerstörten Erythrozyten gelangt Häm in die Haut – es kommt zur Schwarzfärbung. Das Häm wird durch die HO-1 zu Biliverdin (Grünfärbung) abgebaut und dieses weiter durch die Biliverdinreduktase zu Bilirubin reduziert (Gelbfärbung) (48). Im Vergleich zu den anderen HSP sind bei der HO-1 die Induktoren vielfältiger und zahlreicher. Dies erklärt sich aus den multiplen Bindungsstellen für unterschiedliche Transkriptionsfaktoren neben den zwei typischen HSE-Bindungsstellen (15) im HO-1-Promotor (Tab. 3).

Die bisherigen Untersuchungen zur Funktion und Bedeutung der Hämoxxygenase und ihren Produkten lassen neben der HSP-typischen organo- und zytoprotektiven Wirkung folgende Schlüssefolgerungen zu:

1. Die HO-1 wirkt durch den Abbau des prooxidativen Häm's und der Produktion von Biliverdin / Bilirubin antioxidativ.
2. Die Synthese von CO hat antiinflammatorische Eigenschaften und
3. CO besitzt vasodilatatorische Funktionen.

Die Bedeutung der HO als ein Schlüsselenzym der zellulären Abwehr (50) zeigte sich insbesondere bei einem Kind mit HO-Defizienz, das persistierende

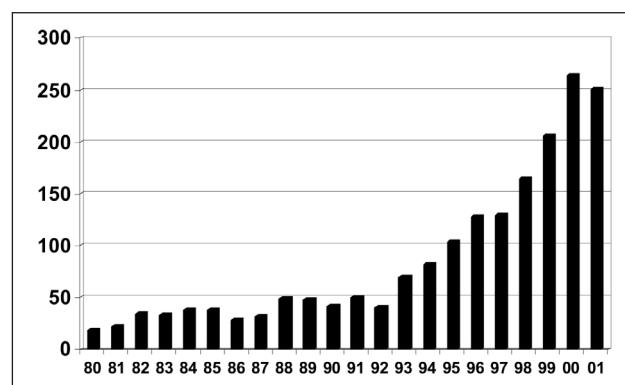


Abbildung 4: Anzahl der Publikationen zum Thema "heme oxygenase" in Medline pro Jahr.

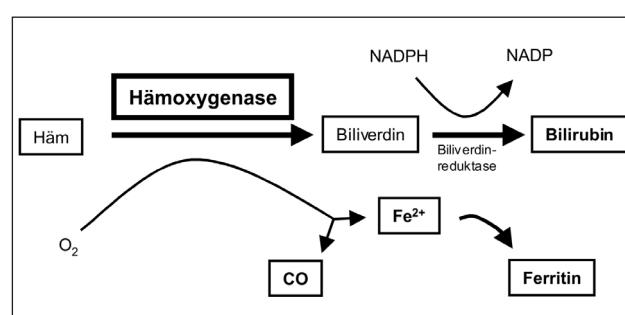


Abbildung 5: Enzymatische Reaktion der Hämoxxygenase. Häm wird zu Biliverdin, Eisen (Fe) und Kohlenmonoxid (CO) abgebaut. Die weitere Reduktion des Biliverdins zu Bilirubin benötigt die reduzierte Form des Nicotinamidadenin-dinukleotid-phosphats (NADPH).

generalisierte Endothelschäden, hämolytische Anämie, Koagulopathien, Eisenablagerungen in Leber und Niere, Leuko- und Thrombozytose u.v.a. als Symptome aufwies (80).

Kohlenmonoxid (CO)

Kohlenmonoxid ist einer der wichtigsten atmosphärischen Schadstoffe (48) und seit *Claude Bernard*, der 1857 die Bindungseigenschaft von CO zu Hämoglobin beschrieben hat, ist seine Toxizität und Letalität für lebende Organismen bekannt (8). Deshalb erscheint es befremdlich, daß trotz dieses Paradigmas CO als eine organ- und zellprotektive Substanz vorgestellt wird. 1927 zeigten *Nicloux et al.*, daß COHb unter physiologischen Bedingungen im Körper vorkommt und deshalb CO endogen gebildet werden muß (48). Ca. 75% der endogenen CO-Produktion stammen aus dem Abbau von Häm durch die HO, 15% durch andere Hämproteine und Gewebe (9). Die Konzentration an CO ist dafür entscheidend, ob es toxisch wirkt oder physiologische Funktionen ausübt. Bisherige Experimente, die protektive Eigenschaften des CO aufzeigten, bewegten sich in einem Dosisbereich zwischen 250 bis 500 ppm (parts per million). Dies entspricht einem inspiratorischen Anteil von 0,025 - 0,050%. Diese Konzentration zeigte selbst bei kontinuierlicher Applikation über einen Zeitraum von mehreren Jahren bei Versuchstieren keine toxischen Effekte (50, 70).

Fort- und Weiterbildung

Tabelle 3: Transkriptionsfaktoren der Hämoxigenase-1.

Transkriptionsfaktor	Bindungsstelle am Promotor	Auslöser (Beispiel)
HSF heat shock factor	HSE heat shock response element	Hyperthermie Schock Ischämie / Reperfusion
NF-κB nuclear factor-κB	κB-Konsensus-Sequenz 5'-GGGPPuNNPyPyCC-3	Inflammation Lipopolysaccharide SIRS / Sepsis
AP-1 activator protein-1	StRE stress response element Schock Zytokine	oxidativer Stress Ischämie / Reperfusion
Nrf-2 nuclear related factor-2	ARE antioxidant response element erweiterte StRE	Häm, Cadmium, Zink, Acrolein, Hyperoxie
HIF-1 hypoxia inducible factor-1	HpoRE hypoxia response element	Hypoxie
STAT (Stat 1 / Stat 3) signal transducer and activator of transcription	IL-6RE interleucin 6 response element HprRE hyperoxia response element	Zytokine Interferon Interleukin-6 Hyperoxie

Welcher Dosisbereich beim Menschen keine giftigen Wirkungen hat und protektive Funktionen ausübt, ist bislang nicht untersucht.

Der genaue Wirkmechanismus von CO auf die Zelle oder das Organ ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Bei einem der Signaltransduktionswege bindet CO an das Häm der löslichen Guanylatzyklase und aktiviert somit cGMP (48). In der Folge kommt es z.B. zur CO-vermittelten Relaxierung der glatten Muskelzellen und zur Vasodilatation. Viele Studien belegen auch cGMP-unabhängige Wirkungen des COs. Diese Mechanismen sind möglicherweise durch Interaktionen mit dem Cytochrom P450, direkt durch Kaliumkanäle (12, 78) oder durch die Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) (63) vermittelt. Unklar ist auch, ob diese transduzierenden Systeme komplementär zueinander agieren (12).

Eine der wichtigsten Eigenschaften des COs ist seine antiinflammatorische Wirkung. Es konnte nachgewiesen werden, daß CO die Plättchenaggregation hemmt, die Aktivierung proinflammatorischer Monozyten und Makrophagen inhibiert (63) und bei gleichzeitiger Induktion antiinflammatorischer Zytokine proinflammatorische Zytokine reduziert (47).

CO relaxiert durch den oben beschriebenen cGMP-vermittelten Mechanismus glatte Muskelzellen und wirkt somit als systemischer und regionaler Vasodilatator (48, 78). Die funktionelle Wertigkeit von CO

als Vasodilatator wird z.B. bei der Leberperfusion deutlich. Eine Blockade des HO/CO-Systems führt zu einer Verengung der Sinusoide (72) und behindert dadurch die Mikrozirkulation. Die Folgen für die Integrität der Leberzellen sind fatal, wenn mikrozirkuläre Dysfunktionen bereits vorbestehen (52). Deshalb gilt CO als einer der entscheidenden Faktoren zur Aufrechterhaltung der hepatischen Mikrozirkulation (72).

CO ist mit NO (Stickstoffmonoxid) in vielerlei Hinsicht vergleichbar. Beide Monoxide scheinen sich in ihren Funktionen als Neurotransmitter und als Vasodilatatoren zu ergänzen (50). Wie CO bindet auch NO an die prosthetische Hämgruppe der löslichen Guanylatzyklase (sGC) (78) und wirkt via Aktivierung von cGMP. Im Vergleich zu CO ist die Bindung von NO an die sGC wesentlich stärker und äquimolare Mengen an NO weisen eine 50 - 100fach höhere Potenz zur Vasodilatation als CO auf (12, 48). NO ist ein Radikal und seine Halbwertzeit ist aufgrund dieser Reaktivität extrem beschränkt. CO hingegen ist chemisch wesentlich stabiler. Beide Substanzen bzw. ihre generierenden Systeme - HO für CO und die Stickstoffmonoxidsynthasen (NOS) für NO - beeinflussen sich gegenseitig (12). NO kann die Hämoxigenase dosisabhängig sowohl induzieren (19) als auch eine streßbedingte HO-1-Induktion reduzieren (25). Durch die Möglichkeit von NO, die HO-1 zu induzieren und somit die Konzentration von CO zu erhöhen, kann die kurze Wirkdauer von NO durch das stabilere CO fort-

geführt werden. Deshalb müssen CO und NO als eine operationale Einheit betrachtet werden (39).

Biliverdin und Bilirubin

Ähnlich dem CO gilt auch Bilirubin als potentiell zytotoxisches Abfallprodukt (69). In mikromolaren Konzentrationen zeigt diese Substanz jedoch antioxidative Effekte (69) und wirkt dadurch zytoprotektiv (17). Bilirubin ist das am häufigsten vorkommende endogene Antioxidans im Gewebe (48) und ist in seiner antioxidativen Potenz mit α -Tocopherol zu vergleichen (69). Der molekulare Mechanismus, auf welche Weise Biliverdin oder Bilirubin trotz der hohen Bindung an Albumin im Serum (69) mit der Zelle interagieren kann, ist derzeit unklar.

Eisen und Ferritin

Eisen ist das bislang am wenigsten untersuchte Produkt des HO-Stoffwechsels. Das entstandene freie Fe^{2+} wird umgehend an das Eisenspeicherprotein Ferritin gebunden (48) bzw. induziert die Ferritin-Expression (Abb. 5) (18). Ferritin spielt potentiell sowohl in der Abwehr von oxidativem Zellstress (2) als auch von inflammatorischen Zellschädigungen eine protektive Rolle (46). Durch die Steigerung der HO-Aktivität wird die Eisen-ATPase induziert (3). Als Folge wird vermehrt Eisen aus der Zelle transportiert und somit der intrazelluläre Eisenspiegel gesenkt. Dieser Mechanismus könnte ein Faktor für die antiapoptotische Wirkung der HO sein (48).

Bedeutung für die Anästhesie und Intensivmedizin

Die oben dargestellten Grundlagen lassen die Schlußfolgerung zu, daß die Stressproteine wesentliche Schutzfunktionen in Zellen und Geweben insbesondere dann ausfüllen (61), wenn sie vor der Schädigung induziert wurden. In der Literatur wird dies als Stresskonditionierung (engl. stress conditioning) bezeichnet. Ihre Bedeutung für die in der Anästhesie bzw. Intensivmedizin relevanten Erkrankungen soll an den folgenden Beispielen ausgeführt werden (15).

Ischämie und Reperfusion

Regionale Ischämie und Reperfusion oder systemische "low-flow"-Bedingungen im Schock mit konsekutiver Volumensubstitution führen meistens zu einem Reperfusionsbeschaden. Dieser wird im wesentlichen durch die Reoxygenierung und die endogene Produktion toxischer Sauerstoffradikale (ROS, reactive oxygen substances) ausgelöst. In der Folge kommt es zu Lipidperoxidierung und Membraninstabilität, die einen exzessiven zellulären Calciuminflux mit einer oft unkontrollierbaren enzymatischen Aktivierung und möglichem Zelltod nach sich ziehen (56). Unter diesen Bedingungen sind das HSP70 und die HO-1 hochreguliert (Abb. 3 + 6) (13, 15, 25, 28).

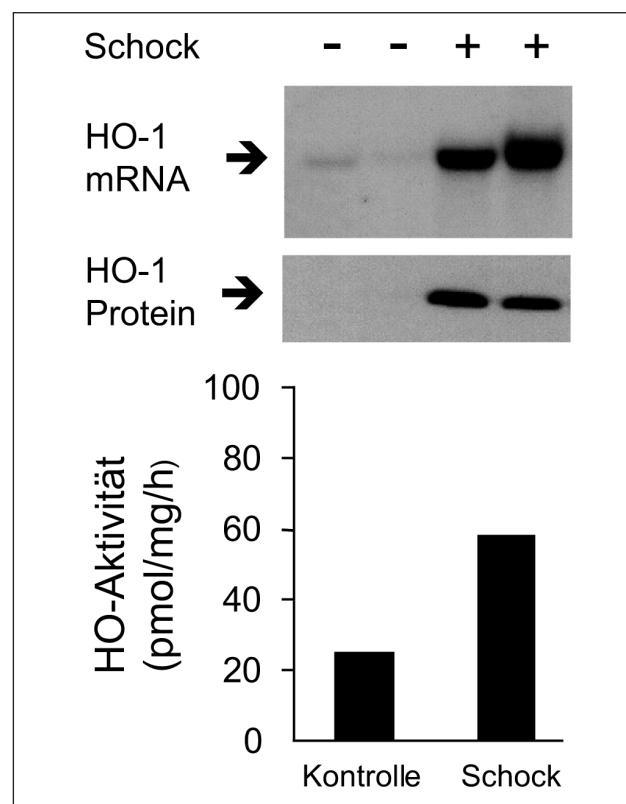


Abbildung 6: Regulation der Hämoxigenase-1 (HO-1) nach hämorrhagischem Schock in der Leber der Ratte. Darstellung der messenger Ribonukleinsäure (mRNA) der HO-1 im Northern Blot und des Proteins im Western Blot. Linie 1 + 2, Kontrolle; Linie 3 + 4 hämorrhagischer Schock.

Bei der SP-Induktion sind zwei Mechanismen (67) von ursächlicher Bedeutung. Erstens werden während der Ischämie in der Zelle die Transkriptionsfaktoren aktiviert (Tab. 3) (15,33,67). Aufgrund der Hypoxie stehen der Zelle in dieser Phase keine Energielieferanten wie z.B. ATP zur Verfügung, so daß die SP erst in der Reperfusion durch die Reoxygenierung transkribiert werden können (6,15). Der zweite Mechanismus beinhaltet die Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS) während der Reperfusionsphase (15). ROS könnten z.B. durch ihre Reaktivität Proteinstrukturen verändern und die SP als Chaperone induzieren (15). Die Funktion der SP und ihrer Produkte sind in dieser Situation von wesentlicher Bedeutung. Das durch die HO-1 gebildete CO ist z.B. in der Reperfusion nach Leberischämie für die Aufrechterhaltung der hepatischen Mikrozirkulation verantwortlich (52). Die endogene NO-Synthese ist in dieser Situation für die Mikrozirkulation unzureichend und kann die Funktion von CO nicht kompensieren (52).

Die Präinduktion der SP vor Ischämie oder die Überexprimierung von SP in transgenen Tieren verbessert das Überleben der Zellen, die Organfunktion von z.B. Muskel, Lunge, Leber, Niere, Herz und somit auch das Überleben der Versuchstiere (15, 22, 40, 56, 59, 61, 73, 81).

Fort- und Weiterbildung

Mögliche klinische Implikation:

Dieser Mechanismus kann in der Klinik durch die ischämische Präkonditionierung (IPC, ischemic preconditioning) genutzt werden. Durch kurze ischämische Episoden, wie z.B. Klemmen der Koronararterie (21) oder der zuführenden Leberstrombahn (11), wird ein Zustand erhöhter Toleranz für folgende ischämische Ereignisse für unterschiedliche Organe erreicht (1). Zwei Phasen werden hierbei unterschieden: Die unmittelbare, frühe Phase der IPC, die ohne Proteineubildung und sicherlich ohne die Beteiligung der SP einhergeht (zusammengefaßt bei (82)) und die späte Phase der IPC. Letztere führt nach dem subletalen, ischämischen Zellstress über die Aktivierung von Proteinkinasen (29) und Transkriptionsfaktoren zur Induktion verschiedener Mediatoren (Abb. 7) (zusammengefaßt bei (7)). Als Mediatoren wirken unterschiedliche Gene wie NO-Synthase, Radikalfänger oder auch SP wahrscheinlich über die Aktivierung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle protektiv. Der Organschutz der späten IPC beginnt erst nach einem Intervall von ungefähr einem Tag und dauert einige Tage an (82). Auch wenn der genaue Mechanismus nicht vollständig geklärt ist, ist es sicherlich von Vorteil in klinischen Situationen, in denen dieser Mechanismus zum Tragen kommt, den Signaltransduktionsweg zu unterstützen und eine mögliche Blockade zu vermeiden (s.u.).

Transplantation

Ischämie und Reperfusion sind entscheidende Faktoren bei der Organtransplantation (Tx) und determinieren die weitere Transplantatfunktion (56). In zunehmendem Maße stehen weniger Donororgane zur Verfügung als benötigt werden. Deshalb sollte sowohl die Transplantatfunktion optimiert als auch die Toleranz während der Kaltischämie- oder Transferzeiten verlängert werden (56). Die experimentellen Arbeiten der letzten Jahre zeigten für alle Tx-Organe wie Herz, Niere, Inselzellen und Leber eine Verbesserung der Tx-Funktion bei vorausgehender Stresskonditionierung des Transplantates (56, 57, 58, 60). Die Präinduktion wurde ausschließlich bei den Spendertieren durchgeführt. Die besten Ergebnisse konnten dann erzielt werden, wenn zum Zeitpunkt der maximalen Genexpression im Spenderorgan explantiert wurde (56). Interessanterweise ist die Stresskonditionierung auch lokal anwendbar. Bei Hautlappentransplantation führte die lokale Wärmeapplikation von 45°C für 30 Minuten und anschließende Latenz von sechs Stunden im Tierversuch zu einer deutlich verbesserten Transplantatfunktion (56).

Bei Versuchen *in vivo* zur Herztransplantation führte die spezifische Inhibition der HO innerhalb kurzer Zeit zu einem Versagen aller transplantierten Organe (63). Im Tx zeigten sich unabhängig von der Immunsuppression eine massive Leukozyteninfiltration, Plättchensequestration, Thrombose der Koronararteriolen sowie multiple Infarkte (63). Durch die

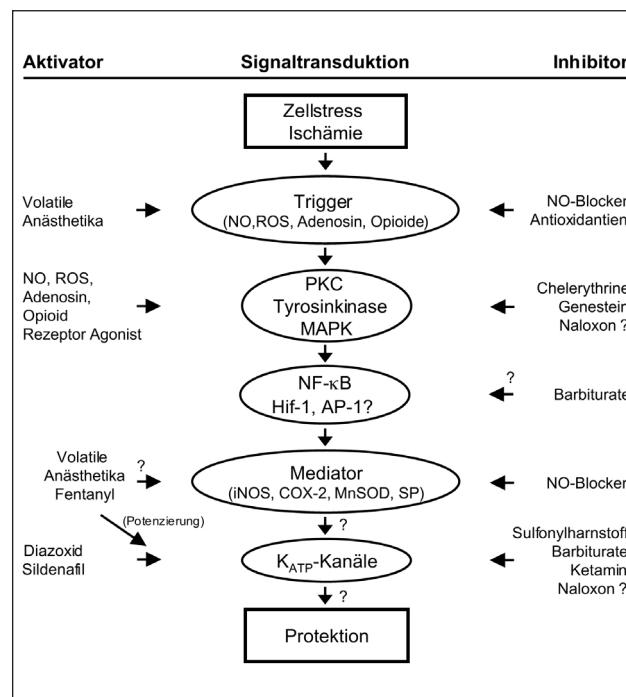


Abbildung 7: Regulation der späten Präkonditionierung. Ischämie oder Zellstress führen zur Induktion unterschiedlicher Trigger wie Stickstoffmonoxid (NO), Sauerstoffradikale (ROS), Adenosin oder Opiode. Die Trigger aktivieren die Proteinkinase C (PKC), nachfolgend die Tyrosinkinase und die Mitogen-aktivierenden Proteinkinasen (MAPK). Über die erhöhte Bindungsaktivität von Transkriptionsfaktoren wie nuclear factor- κ B (NF- κ B), activator protein-1 (AP-1) oder hypoxia inducible factor-1 (Hif-1) wird die Gentranskription der Mediatoren induziert. Als Mediatoren für die Protektion gelten die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS), Cyclooxygenase-2 (COX-2), Mangansuperoxiddismutase (MnSOD) oder Streßproteine (SP).

zusätzliche Inhalation von CO (250 bis 500 ppm) konnten diese Effekte eliminiert werden und trotz der HO-Blockade sowohl eine "normale" Tx-Funktion wie auch eine normale Überlebensrate erreicht werden (63). Das bedeutet, daß unter diesen Bedingungen ohne CO keine Tx-Funktion möglich ist.

Mögliche klinische Implikation:

Eine therapeutische Option könnte potentiell die Stresskonditionierung der Spenderorgane vor Transplantation darstellen. Allerdings stehen derzeit keine Patientendaten zur Verfügung, die eine spezifische Empfehlung zur Präexplantationstherapie in diesem Zusammenhang rechtfertigen würden. Es ist jedoch zu erwarten, daß auf diesem Gebiet auch klinische Studien folgen werden. Ein Beispiel zeigte eine retrospektive Studie, die bei Applikation von Dopamin bei Patienten vor der Explantation eine deutliche Verbesserung der Langzeitfunktion der transplantierten Nieren beim Empfänger beobachtete (66) und dies im Zusammenhang mit der Induzierbarkeit der HO-1 durch Dopamin sah (5).

Lungenschaden

Die Funktionen der SP, insbesondere der HO-1, sind in verschiedenen Modellen zu Lungenerkrankungen untersucht worden (48) und soll hier am Beispiel des hyperoxischen Lungenschadens als Modell für das "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) aufgezeigt werden. Die Produktion von erheblichen Mengen an Sauerstoffradikalen (ROS) stellt den wesentlichen Mechanismus des Gewebeschadens dar (48). Dieser oxidative Stress in der Lunge geht mit der Induktion von SP einher (32, 71). Bei Patientenuntersuchungen zeigte sich eine SP-Hochregulation in humanen Alveolarmakrophagen bei interstitieller Lungenerkrankung (61), und bei gesunden Probanden induzierte hyperbarer Sauerstoff nach 24 Stunden die HO-1 in Lymphozyten (62).

Die Präinduktion oder Überexpression der SP kann auch im ARDS-Modell vor den Schäden der Hyperoxie (61, 77) schützen. Es zeigten sich eine wesentliche Verbesserung der Oxygenierung, eine Verminderung des Lungenödems, der neutrophilen Alveolitis und der bronchoalveolären Proteinleckage (49). Auch das strukturelle Remodelling pulmonaler Gefäße und die Entwicklung einer hypoxisch pulmonalen Hypertonie können dadurch verhindert werden (10). Die Stresskonditionierung führte zu einem geringeren zellulären Schaden und einer verminderten Mortalität der Versuchstiere (61, 74). Im Gegensatz dazu führte die HO-1-Inhibition zu einer signifikanten Verstärkung des Lungenschadens unter hyperoxischen Bedingungen (50). Dies wurde durch die gleichzeitige Applikation von CO verhindert, so daß die Funktion der HO-1 auch in diesem Modell wahrscheinlich durch ihr Produkt CO vermittelt wird. Die Inhalation von CO steigerte das Überleben der Versuchstiere dosisabhängig von 0% ohne CO auf 100% Überleben mit CO-Applikation (50).

Welcher Mechanismus den CO-Effekt in der Hyperoxie vermittelt ist unklar (50) und derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Nachgewiesen sind antiapoptotische Wirkungen, Vasodilatation und eine indirekte Beeinflussung der Produktion vasokonstriktorischer Substanzen bei der Reduktion der pulmonalen Hypertonie (10). Möglicherweise sind auch CO-vermittelte Signaltransduktionswege, wie der sGC/cGMP-Weg, für diese Wirkung verantwortlich (50).

Mögliche klinische Implikation:

Die Therapiemöglichkeit mit niedrig dosiertem CO ist bislang nur im Tierversuch erprobt worden und Untersuchungen an Probanden oder Patienten fehlen gänzlich. Die Bedeutung der CO-Konzentration in der Ausatemluft als möglicher diagnostischer Parameter bei Intensivpatienten (64) wurde durch die Korrelation mit verschiedenen Krankheitsbildern und dem Grad der Erkrankung unterstrichen (26, 54). Allerdings ist es nicht möglich, diese technisch einfach in der Blutgasanalyse zu verifizieren, da die CO-Konzentration in der Ausatemluft nicht mit dem Gehalt an

CO-Hb übereinstimmt. Aufgrund der bislang geringen Anzahl an Untersuchungen kann CO derzeit nicht als zuverlässiges diagnostisches Kriterium gewertet werden.

Im Rahmen der Prävention entstehender Lungenschädigungen könnte der ischämischen Präkonditionierung eine wichtige Rolle zukommen. Es konnte gezeigt werden, daß die IPC nicht organspezifisch wirkt, sondern auch andere Organe betrifft. Bei durchgeföhrter IPC am Herzen zeigte sich eine postoperative Protektion der Lunge (35). Diese Kreuzprotektion durch IPC sollte zum Schutz anderer Organe, wie der Lunge, nicht inhibiert werden (s.u.).

Ausblick und therapeutische Überlegungen

Die Protektion von Organen und Organismen durch die Stresstoleranz läßt mögliche therapeutische Interventionsmöglichkeiten diskutieren. Da die bisherigen Daten zur Stresskonditionierung und Protektion durch Stressproteine sich fast ausschließlich auf Zell- und Tierexperimente beziehen und humane Daten nur spärlich vorhanden sind, können nur prospektivische Aussagen getroffen werden. Für potentielle Modulationen der Stressantwort durch den Anästhesisten und Intensivmediziner sind folgende Punkte von Bedeutung:

1. Derzeit besteht keine Möglichkeit im klinischen Alltag Stressproteine als rekombinante Proteine zu applizieren oder durch spezifische Antikörper zu inhibieren. Auch der Einsatz der Produkte des HO-Stoffwechsels im Rahmen einer Modulation der Stressantwort ist wegen fehlender humaner Daten derzeit obsolet. Vor einem möglichen klinischen Einsatz von niedrig dosiertem CO per inhalationem oder durch ein CO freisetzendes Molekül (42) gilt es, vorrangig die Toxizität der bislang erprobten CO-Dosierungen zu untersuchen.
2. Die durch SP mitverursachte späte Präkonditionierung kann durch verschiedene Substanzen oder Pharmaka blockiert werden und diese sollten bei Präkonditionierungsvorgängen vermieden werden. Sulfonylharnstoff besitzt an ATP-abhängigen Kaliumkanälen (K_{ATP}) einen Rezeptor, der durch das orale Antidiabetikum Glibenclamid blockiert werden kann (30). In der Folge zeigt sich eine Reduktion der K_{ATP} -Aktivität – die Protektion wird reduziert (23). Ketamin bindet wahrscheinlich an den gleichen Rezeptor (41) und reduziert dadurch die Protektion (20). Hierbei ist das razzemische Isomer des Ketamins, R(-)-Ketamin, verantwortlich. Im Gegensatz dazu zeigt das S(+)-Ketamin keinen hemmenden Einfluß auf die Protektion (37). Der Effekt von Barbituraten, wie Thiopental, Thiamylal oder Pentobarbital, wird kontrovers diskutiert. Dennoch gibt es Hinweise, die

Fort- und Weiterbildung

- eine Inhibition der K_{ATP} -Aktivität und NF- κ B Bindungsaktivität aufzeigen und somit den Weg zur Protektion inhibieren können (34, 36, 38, 76). Opiatantagonisten wie Naloxon blockieren die Aktivierung der Proteinkinasen und zeigen ebenfalls eine Reduktion der Protektion auf (16).
3. Die meisten klassischen Induktoren der Stressantwort haben toxische Nebeneffekte und wären deshalb klinisch nicht einsetzbar. Ein Ziel muß deshalb sein, effektive und nebenwirkungsarme Wege der SP-Präinduktion zu identifizieren. Das Beispiel der ischämischen Präkonditionierung wurde bereits dargestellt. Dieser Mechanismus kann durch Applikation volatiler Anästhetika imitiert werden (79). Hierbei kann z.B. Isoflurane zur Organprotektion bei nachfolgender Ischämie führen (75), und neben Sevoflurane spezifisch die HO-1 induzieren (24). Ob SP in diesem Zusammenhang eine kausale Rolle spielen, ist ungeklärt (55). Wahrscheinlich ist die K_{ATP} -Aktivität auch bei der Vermittlung der späten Präkonditionierung von entscheidender Bedeutung (75). Substanzen und Pharmaka, die die Kanalaktivität erhöhen (z.B. Nicorandil, Diazoxid, Sildenafil) (43, 44, 45) oder potenziert wirken (volatile Anästhetika) (31), zeigten auch in klinischen Untersuchungen eine Organprotektion vor ischämischen Insulten (4, 14, 27). Der Opioid-Rezeptor-Agonist Fentanyl (83) und NO-Donatoren aktivieren durch Induktion der Proteinkinasen ebenfalls den Signaltransduktionsweg der späten Präkonditionierung und wirken dadurch protektiv (7).
- Trotz der Unmöglichkeit derzeit aktiv und spezifisch Stressproteine zu aktivieren oder zu hemmen, kann in der Anästhesie und Intensivmedizin durch die Wahl der applizierten Medikamente zumindest ein Teilaspekt – die Stresskonditionierung und somit die Organprotektion – unterstützt werden.
- ### Literatur
1. Baines CP, Pass JM, Ping P: Protein kinases and kinase-modulated effectors in the late phase of ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 96 (2001) 207-218
 2. Balla G, Jacob HS, Balla, Rosenberg M, Nath K, Apple F, Eaton JW, Vercellotti GM: Ferritin: a cytoprotective antioxidant strategem of endothelium. *J Biol Chem* 267 (1992) 18148-18153
 3. Baranano DE, Wolosker H, Bae BI, Barrow RK, Snyder SH, Ferris CD: A mammalian iron ATPase induced by iron. *J Biol Chem* 275 (2000) 15166-15173
 4. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 100 (1999) II340-II344
 5. Berger SP, Hunger M, Yard BA, Schnuelle P, Van Der Woude FJ: Dopamine induces the expression of heme oxygenase-1 by human endothelial cells in vitro. *Kidney Int* 58 (2000) 2314-2319
 6. Bernelli-Zazzera A, Cairo G, Schiaffonati L, Tacchini L: Stress proteins and reperfusion stress in the liver. *Ann N Y Acad Sci* 663 (1992) 120-124
 7. Bolli R: The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87 (2000) 972-983
 8. Chance B, Erecinska M, Wagner M: Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 174 (1970) 193-204
 9. Choi AMK, Alam J: Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15 (1996) 9-19
 10. Christou H, Morita T, Hsieh CM, Koike H, Arkonac B, Perrella MA, Kourembanas S: Prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by enhancement of endogenous heme oxygenase-1 in the rat. *Circ Res* 86 (2000) 1224-1229
 11. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC: Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 232 (2000) 155-162
 12. Coceani F: Carbon monoxide in vasoregulation: the promise and the challenge. *Circ Res* 86 (2000) 1184-1186
 13. Currie RW: Effects of ischemia and perfusion temperature on the synthesis of stress-induced (heat shock) proteins in isolated and perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 19 (1987) 795-808
 14. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97 (2002) 42-49
 15. De Maio A: Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock* 11 (1999) 1-12
 16. Dickson EW, Tubbs RJ, Porcaro WA, Lee WJ, Blehar DJ, Carraway RE, Darling CE, Przyklenk K: Myocardial preconditioning factors evoke mesenteric ischemic tolerance via opioid receptors and K(ATP) channels. *Am J Physiol* 283 (2002) H22-H28
 17. Dore S, Takahashi M, Ferris CD, Hester LD, Guastella D, Snyder SH: Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999) 2445-2450
 18. Eisenstein RS, Blemings KP: Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J Nutr* 128 (1998) 2295-2298
 19. Foresti R, Motterlini R: The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis. *Free Radic Res* 31 (1999) 459-475
 20. Han J, Kim N, Joo H, Kim E: Ketamine abolishes ischemic preconditioning through inhibition of K(ATP) channels in rabbit hearts. *Am J Physiol* 283 (2002) H13-H21
 21. Hawaleshka A, Jacobsohn E: Ischaemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. *Can J Anaesth* 45 (1998) 670-682
 22. Hiratsuka M, Mora BN, Yano M, Mohanakumar T, Patterson GA: Gene transfer of heat shock protein 70 protects lung grafts from ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 67 (1999) 1421-1427
 23. Hoag JB, Qian YZ, Nayeem MA, D'Angelo M, Kukreja RC: ATP-sensitive potassium channel mediates delayed ischemic protection by heat stress in rabbit heart. *Am J Physiol* 273 (1997) H2458-H2464
 24. Hoetzel A, Geiger S, Loop T, Welle A, Schmidt R, Humar M, Pahl HL, Geiger KK, Pannen BHJ: Differential effects of volatile anesthetics on hepatic heme oxygenase-1 expression in the rat. *Anesthesiology* 97 (2002) 1318-1321
 25. Hoetzel A, Vagts DA, Loop T, Humar M, Bauer M, Pahl HL, Geiger KK, Pannen BHJ: Effect of nitric oxide on shock-induced hepatic heme oxygenase-1 expression in the rat. *Hepatology* 33 (2001) 925-937

26. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ: Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax* 53 (1998) 668-672
27. Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, Yasuda K, Makita K: Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 86 (2001) 332-337
28. Kochervar DT, Aucoin MM, Cooper J: Mammalian heat shock proteins: an overview with a systems perspective. *Toxicol Lett* 56 (1991) 243-267
29. Kudo M, Wang Y, Xu M, Ayub A, Ashraf M: Adenosine A(1) receptor mediates late preconditioning via activation of PKC-delta signaling pathway. *Am J Physiol* 283 (2002) H296-H301
30. Kukreja RC: Role of KATP channel in heat shock and pharmacological preconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 874 (1999) 211-221
31. Kwok WM, Martinelli AT, Fujimoto K, Suzuki A, Stadnicka A, Bosnjak ZJ: Differential modulation of the cardiac adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by isoflurane and halothane. *Anesthesiology* 97 (2002) 50-56
32. Lee PJ, Alam J, Sylvester SL, Inamdar N, Otterbein L, Choi AM: Regulation of heme oxygenase-1 expression in vivo and in vitro in hyperoxic lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14 (1996) 556-568
33. Lee PJ, Alam J, Wiegand GW, Choi AM: Overexpression of heme oxygenase-1 in human pulmonary epithelial cells results in cell growth arrest and increased resistance to hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (1996) 10393-10398
34. Li C, Browder W, Kao RL: Early activation of transcription factor NF-kappaB during ischemia in perfused rat heart. *Am J Physiol* 276 (1999) H543-H552
35. Li G, Chen S, Lu E, Luo W: Cardiac ischemic preconditioning improves lung preservation in valve replacement operations. *Ann Thorac Surg* 71 (2001) 631-635
36. Loop T, Liu Z, Humar M, Hoetzel A, Benzing A, Pahl HL, Geiger KK, BH JP: Thiopental inhibits the activation of nuclear factor kappaB. *Anesthesiology* 96 (2002) 1202-1213
37. Müllenheim J, Frassdorf J, Preckel B, Thamer V, Schlack W: Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 94 (2001) 630-636
38. Müllenheim J, Molojavyi A, Preckel B, Thamer V, Schlack W: Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can J Anaesth* 48 (2001) 784-789
39. Maines MD: The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37 (1997) 517-554
40. Melo LG, Agrawal R, Zhang L, Rezvani M, Mangi AA, Ehsan A, Griese DP, Dell'Acqua G, Mann MJ, Oyama J, Yet SF, Layne MD, Perrella MA, Dzau VJ: Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of heme oxygenase gene. *Circulation* 105 (2002) 602-607
41. Molojavyi A, Preckel B, Comfere T, Müllenheim J, Thamer V, Schlack W: Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 94 (2001) 623-629
42. Motterlini R, Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Mann BE, Green CJ: Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res* 90 (2002) E17-E24
43. Ockaili R, Emani VR, Okubo S, Brown M, Krottapalli K, Kukreja RC: Opening of mitochondrial KATP channel induces early and delayed cardioprotective effect: role of nitric oxide. *Am J Physiol* 277 (1999) H2425-H2434
44. Ockaili R, Salloum F, Hawkins J, Kukreja RC: Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits. *Am J Physiol* 283 (2002) H1263-H1269
45. Ohnuma Y, Miura T, Miki T, Tanno M, Kuno A, Tsuchida A, Shimamoto K: Opening of mitochondrial K(ATP) channel occurs downstream of PKC-epsilon activation in the mechanism of preconditioning. *Am J Physiol* 283 (2002) H440-H447
46. Otterbein L, Chin BY, Otterbein SL, Lowe VC, Fessler HE, Choi AM: Mechanism of hemoglobin-induced protection against endotoxemia in rats: a ferritin-independent pathway. *Am J Physiol* 272 (1997) L268-L275
47. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Lu HT, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AMK: Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 6 (2000) 422-428
48. Otterbein LE, Choi AMK: Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. *Am J Physiol* 279 (2000) L1029-L1037
49. Otterbein LE, Kolls JK, Mantell LL, Cook JL, Alam J, Choi AM: Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury. *J Clin Invest* 103 (1999) 1047-1054
50. Otterbein LE, Mantell LL, Choi AM: Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 276 (1999) L688-L694
51. Pannen BHJ, Bauer M, Nöldge-Schomburg GFE, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG, Geiger KK: Regulation of hepatic blood flow during resuscitation from hemorrhagic shock: role of NO and endothelins. *Am J Physiol* 272 (1997) H2736-H2745
52. Pannen BHJ, Köhler N, Hole B, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK: Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats. *J Clin Invest* 102 (1998) 1220-1228
53. Pannen BHJ, Robotham JL: The acute phase response. *New Horiz* 3 (1995) 183-197
54. Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ: Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest* 116 (1999) 1007-1011
55. Patel HH, Hsu A, Gross GJ: Attenuation of heat shock-induced cardioprotection by treatment with the opiate receptor antagonist naloxone. *Am J Physiol* 282 (2002) H2011-H2017
56. Perdrizet GA: Heat shock and tissue protection. *New Horiz* 3 (1995) 312-320
57. Perdrizet GA, Kaneko H, Buckley TM, Fishman MS, Pleau M, Bow L, Schweizer RT: Heat shock and recovery protects renal allografts from warm ischemic injury and enhances HSP72 production. *Transplant Proc* 25 (1993) 1670-1673
58. Perdrizet GA, Rewinski MJ, Schweizer RT, Scharp DW: Heat shock and recovery protects pancreatic islets from warm ischemic injury. *Transplant Proc* 26 (1994) 3477-3478.
59. Plumier JC, Ross BM, Currie RW, Angelidis CE, Kazlaris H, Kollias G, Pagoulatos GN: Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J Clin Invest* 95 (1995) 1854-1860
60. Redaelli CA, Tian YH, Schaffner T, Ledermann M, Baer HU, Dufour JF: Extended preservation of rat liver graft by induction of heme oxygenase-1. *Hepatology* 35 (2002) 1082-1092
61. Ribeiro SP, Villar J, Slutsky AS: Induction of the stress response to prevent organ injury. *New Horiz* 3 (1995) 301-311
62. Rothfuss A, Radermacher P, Speit G: Involvement of

Fort- und Weiterbildung

- heme oxygenase-1 (HO-1) in the adaptive protection of human lymphocytes after hyperbaric oxygen (HBO) treatment. *Carcinogenesis* 22 (2001) 1979-1985
63. Sato K, Balla J, Otterbein L, Smith RN, Brouard S, Lin Y, Csizmadia E, Sevigny J, Robson SC, Vercellotti G, Choi AM, Bach FH, Soares MP: Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses the rejection of mouse-to-rat cardiac transplants. *J Immunol* 166 (2001) 4185-4194
64. Scharte M, Bone HG, Van Aken H, Meyer J: Increased carbon monoxide in exhaled air of critically ill patients. *Biochem Biophys Res Commun* 267 (2000) 423-426
65. Schlesinger MJ: Heat shock proteins. *J Biol Chem* 265 (1990) 12111-12114
66. Schnuelle P, Lorenz D, Mueller A, Trede M, Van Der Woude FJ: Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 56 (1999) 738-746
67. Schoeniger LO, Reilly PM, Bulkley GB, Buchman TG: Heat-shock gene expression excludes hepatic acute-phase gene expression after resuscitation from hemorrhagic shock. *Surgery* 112 (1992) 355-362
68. Schoeniger LO, Reilly PM, Bulkley GB, Buchman TG: Molecular biology of circulatory shock. Heat-shock gene expression excludes hepatic acute-phase gene expression after resuscitation from hemorrhagic shock. *Surgery* 112 (1992) 355-363
69. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN: Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235 (1987) 1043-1046
70. Stupfel M, Bouley G: Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods. *Ann N Y Acad Sci* 174 (1970) 342-368
71. Su WY, Gordon T: In vivo exposure to ozone produces an increase in a 72-kDa heat shock protein in guinea pigs. *J Appl Physiol* 83 (1997) 707-711
72. Suematsu M, Goda N, Sano T, Kashiwagi S, Egawa T, Shinoda Y, Ishimura Y: Carbon monoxide: an endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 96 (1995) 2431-2437
73. Tamion F, Richard V, Bonmarchand G, Leroy J, Lebreton JP, Thuillez C: Induction of heme-oxygenase-1 prevents the systemic responses to hemorrhagic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 164 (2001) 1933-1938
74. Taylor JL, Carraway MS, Piantadosi CA: Lung-specific induction of heme oxygenase-1 and hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 274 (1998) L582-L590
75. Tonkovic-Capin M, Gross GJ, Bosnjak ZJ, Tweddell JS, Fitzpatrick CM, Baker JE: Delayed cardioprotection by isoflurane: role of K(ATP) channels. *Am J Physiol* 283 (2002) H61-H68
76. Tsutsumi Y, Oshita S, Kitahata H, Kuroda Y, Kawano T, Nakaya Y: Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 92 (2000) 1154-1159
77. Villar J, Edelson JD, Post M, Mullen JB, Slutsky AS: Induction of heat stress proteins is associated with decreased mortality in an animal model of acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 147 (1993) 177-181
78. Weisiger RA: Carbon monoxide and sepsis: is a toxic gas good for your liver? *Gastroenterology* 120 (2001) 1288-1290
79. Xi L, Tekin D, Gursoy E, Salloum F, Levasseur JE, Kukreja RC: Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia. *Am J Physiol* 283 (2002) H5-H12
80. Yachie A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma, Ohta K, Kasahara Y, Koizumi S: Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest* 103 (1999) 129-135
81. Yamagami K, Yamamoto Y, Kume M, Kimoto, Yamamoto H, Ozaki N, Yamamoto M, Shimahara Y, Toyokuni S, Yamaoka Y: Heat shock preconditioning ameliorates liver injury following normothermic ischemia-reperfusion in steatotic rat livers. *J Surg Res* 79 (1998) 47-53
82. Ylitalo K, Peuhkurinen K: Clinical relevance of ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J* 35 (2001) 359-365
83. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC: Differential effects of anesthetics on mitochondrial K(ATP) channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology* 97 (2002) 15-23.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alexander Hoetzel
Anaesthesiologische Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstraße 55
D-79106 Freiburg

Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge).

ARDS, adult respiratory distress syndrome; ATP, Adenosintriphosphat; cGMP, zyklo-Guanosinmonophosphat; CO, Kohlenmonoxid; HO, Hämoxigenase; HSE, heat shock element; HSF, Hitzeschockfaktor; IPC, ischämische Präkonditionierung; K_{ATP}, ATP-abhängige Kalium-Kanäle; HSP, Hitzeschockproteine; MAPK, Mitogen-aktivierende Proteinkinasen; NF-κB, nuclear factor-κB; NO, Stickstoffmonoxid; NOS, NO-Synthase, iNOS, induzierbare NOS; ROS, reactive oxygen substances; sGC, lösliche Guanylatzyklase; SP, Streßproteine; Tx, Transplantation.

Antworten CME 10/02 (Heft 10/2002)

Frage 1: d
Frage 2: c
Frage 3: e

Frage 4: c
Frage 5: a
Frage 6: c

Frage 7: e
Frage 8: e
Frage 9: d

Frage 10: e

Multiple-Choice-Fragen (CME 2/03)

1. Typische Auslöser der Streßantwort sind

- a) Sauerstoffradikale
- b) Hypoxie und Reoxygenierung
- c) Ischämie und Reperfusion
- d) Hämorrhagischer Schock und Volumen-substitution
- e) Alle Aussagen a) bis d) sind richtig

2. Die Hämoxygenase

- a) katalysiert den Abbau von Hitzeschockproteinen
- b) katalysiert die Reaktion von CO zu CO₂
- c) ist das einzige Streßprotein
- d) synthetisiert Eisen, Biliverdin und CO
- e) erzeugt Hämoglobin

3. Kohlenmonoxid (CO) hat folgende Eigen-schaften:

- a) antiapoptotisch
- b) antiinflammatorisch
- c) toxisch
- d) vasodilatativ
- e) Alle Aussagen a) bis d) sind richtig

4. Die Streßtoleranz

- a) ist immer in jeder Zelle verfügbar
- b) hält für mindestens eine Woche an
- c) kann nur durch Hitze ausgelöst werden
- d) schützt vor jeder Schädigung
- e) keine der Aussagen a) bis d) trifft zu

5. Die Streßkonditionierung

- a) ist die gezielte Induktion der Streßantwort
- b) kann in jedem Fall erreicht werden
- c) ist die gezielte Produktion von Endorphinen
- d) bietet immer einen Schutz vor Reperfusionsschäden
- e) bietet immer einen Schutz vor hyper-oxischen Lungenschäden

6. Die späte ischämische Präkonditionierung

- a) stellt eine Form der Streßkonditionierung dar
- b) kann für einige Tage vorhalten
- c) kann durch Medikamente blockiert werden
- d) kann Organe vor folgender Ischämie schützen
- e) Alle Aussagen a) bis d) treffen zu

7. Inhibition der Präkonditionierung

- a) kann durch R-Ketamin erreicht werden
- b) kann durch Naloxon erreicht werden
- c) kann durch Glibenclamid erreicht werden
- d) kann eine spätere ischämische Toleranz reduzieren
- e) Alle Aussagen a) bis d) treffen zu

8. Aktivierung der Präkonditionierung

- a) entsteht immer durch Applikation volatiler Anästhetika
- b) könnte durch Opioid-Rezeptor-Agonisten unterstützt werden
- c) verschlechtert grundsätzlich das Outcome des Patienten
- d) verbessert grundsätzlich das Outcome des Patienten
- e) funktioniert nur beim Herz.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 2/03)

(aus Heft 2/2003)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:

<http://cme.anaesthetisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.04.2003**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen
online (<http://cme.anaesthetisten.de>) oder
per Fax (0911 / 3938195) zurück.

Antwortfeld

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

Fragen

MUSTER					
DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg			
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt			
01/02	012345	000			



Mitgliedsnummer