

Präkonditionierung – Organprotektion durch Anästhetika (CME 9/04)?

Preconditioning – anaesthetic-induced organ protection?

D. Ebel, J. Müllenheim und W. Schlack

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow)

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.

Zusammenfassung: Die ischämische Präkonditionierung (PC) ist der stärkste endogene Protektionsmechanismus des Myokards, bei dem kurze Ischämien das Herz gegen die Folgen einer längeren Ischämien schützen. Eine frühe Phase der Protektion setzt sofort nach der präkonditionierenden Ischämie ein und schützt das Herz für 2 - 3 Stunden, die späte Phase der Protektion beginnt hingegen nach 12 - 24 Stunden und hält mehrere Tage an. Durch die PC resultiert eine Abnahme von Arrhythmiehäufigkeit und Infarktgröße sowie eine Verbesserung der postschämischen Funktionserholung. Die klinische Relevanz dieses Phänomens zeigt sich u.a. in der Tatsache, dass Patienten mit Angina pectoris vor einem Myokardinfarkt eine niedrigere Krankenhaussterblichkeit haben als Patienten ohne Präinfarktangina. Während die frühe Präkonditionierung über Rezeptoren und die Aktivierung von Kanälen und Proteinen vermittelt wird, ist für die späte Präkonditionierung eine Proteinneusynthese charakteristisch. Verschiedene in der Anästhesie und Intensivmedizin gebräuchliche Pharmaka wie Nitroglycerin, Adenosin und Opioide können eine Protektion durch PC auslösen (pharmakologische Präkonditionierung) oder blockieren (Naloxon). Tierexperimentell ist der präkonditionierende Effekt von volatilen Anästhetika (frühe Präkonditionierung) unumstritten, und erste klinische Daten sprechen für einen auch beim Patienten klinisch nachweisbaren Protektionseffekt. Auf der anderen Seite blockiert racemisches Ketamin (anders als das S-Ketamin) in klinisch üblicher Dosierung die Kardioprotektion sowohl durch frühe als auch durch späte Präkonditionierung. Präkonditionierung ist aber nicht auf das Herz beschränkt, sondern wurde auch an anderen Organen (Leber, Niere, Gehirn, Muskel, Gefäße) beobachtet. Ein neuroprotektiver Effekt von volatilen Anästhetika konnte experimentell bereits gezeigt werden.

Summary: Ischaemic preconditioning (PC) is triggered by a short period of ischaemia (as in angina), and is the strongest

endogenous mechanism protecting the myocardium from the consequences of subsequent more prolonged ischaemia. There is an early phase of protection that has its onset immediately following the preconditioning ischaemia and lasts for 2 - 3 hours; and a late phase delayed by 12 - 24 hours and lasting for days. The protective effect of PC comprises a reduction in the frequency of arrhythmias and infarct size and improved postischaemic functional recovery. The clinical relevance of preconditioning is shown by the observation that acute myocardial infarction patients with previous angina have a lower in-hospital mortality rate than those with no pre-infarction angina. While early preconditioning is triggered and mediated by the activation of channels and proteins, late preconditioning is characterised by protein synthesis. Various drugs used in anaesthesia and intensive care (adenosine, nitroglycerine, opioids) can mimic or block (naloxone) protection by PC. Volatile anaesthetics clearly produce a preconditioning effect (early preconditioning) in animals, and, on the basis of initial clinical data, apparently in humans as well. Recent clinical data indicate anaesthetic preconditioning to be a clinically relevant protective effect. On the other hand, racemic ketamine (but not S-ketamine) at the usual clinical dosage, blocks cardioprotection both by early and late preconditioning. The phenomenon of PC is, however, not restricted to the myocardium, but has also been observed in various other organs (liver, kidney, brain, muscles and blood vessels). A neuroprotective effect of volatile anaesthetics has already been observed in animal experiments.

Schlüsselwörter: Ischämische Präkonditionierung – Inhalationsanästhetika – Anästhesie

Keywords: Ischemic Preconditioning – Inhalation Anaesthetics – Anaesthesia.

Definition und Bedeutung der „Präkonditionierung“

Die Präkonditionierung ist ein Prozess, bei dem ein vorangehendes Ereignis (eine kurze Ischämieperiode, oxidativer Stress, ein kurzzeitiger Temperaturwechsel oder die Gabe eines Pharmakons wie z.B. eines Anästhetikums) die Toleranz eines Organs gegenüber einem nachfolgenden Ischämie-Reperfusionseignis entscheidend verbessern kann. Solche Ischämie-Reperfusionseignisse gehören zu unserer täglichen klinischen Routine: herzchirurgische Eingriffe mit kardioplegischem Herzstillstand (= Ischämie) oder regionale Ischämie bei koronaren Bypassoperationen ohne Herzlungenmaschine, Herz-, Nieren-, Lungen- und andere Organtransplantationen, Ischämie der Nieren und des Darmes während gefäßchirurgischer Eingriffe, freie Muskel- und Hautlappenplastiken in der plastischen Chirurgie. Längst gehört Präkonditionierung – meist durch den Stimulus einer kurzen Ischämie ausgelöst (= ischämische Präkonditionierung) – zum festen Sprachgebrauch und zum Teil auch bereits zum klinischen Repertoire unserer operativen Kollegen. Übersehen wird dabei oft sowohl von Chirurgen als auch von Anästhesisten, dass einige der von uns zur Anästhesie eingesetzten Substanzen grundlegend in den Protektionsprozess der Präkonditionierung eingreifen: Für die volatilen Anästhetika ist zum Beispiel bekannt, dass sie Präkonditionierung am Herzen auslösen können und dabei eine starke, der ischämischen Präkonditionierung vergleichbare Organprotektion auslösen. Umgekehrt ist z.B. für Ketamin gezeigt worden, dass bereits eine einzige Bolusgabe die Kardioprotektion nach ischämischer Präkonditionierung im Tierversuch vollständig aufheben kann. Der Anästhesist greift also vermutlich mit den zur Narkose verwendeten Substanzen grundlegend in den Prozess einer möglichen perioperativen Organprotektion ein.

Entwicklung des Präkonditionierungskonzeptes

Die Möglichkeit, Gewebe durch Präkonditionierung vor den Folgen einer Ischämie zu schützen, wurde zuerst von *Murry et al.* [1] erkannt: Sie versuchten, bei Hunden eine Vergrößerung des Herzinfarktes herbeizuführen, indem sie mehrere kürzere Ischämieepisoden vor einer längeren Ischämie erzeugten. Überraschenderweise trat aber genau der gegenteilige Effekt ein: Bei den so vorbehandelten Tieren war das Infarktareal um 75% kleiner als bei den unbehandelten Tieren, die nur der langen Ischämie ohne vorausgegangene kürzere Ischämieperioden unterzogen wurden. Das Prinzip der Organprotektion durch ischämische Präkonditionierung war entdeckt. Eine explosionsartig ansteigende Zahl von Studien hat dieses Konzept bei bisher allen untersuchten Spezies einschließlich des Menschen bestätigt. Dabei scheint es sich um einen ubiquitären Mechanismus zu handeln, der nicht nur am Herzen, sondern auch an anderen Geweben nachgewiesen werden kann. Für Anästhesisten besonders interessant ist die zuerst von *Cason et al.* [2] gemachte Beobachtung, dass die kurzzeitige Inhalation eines volatilen Anästhetikums zu einer der ischämischen Präkonditionierung vergleichbaren Kardioprotektion führt: Das Konzept der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung war geboren. Sowohl die ischämische (= klassische) als auch die Anäs-

thetika-induzierte Präkonditionierung sind bisher vorwiegend am Herzen untersucht worden. Im Folgenden wird daher zunächst unser aktueller Wissensstand zur klassischen und Anästhetika-induzierten Präkonditionierung des Herzens zusammengefasst und anschließend ein kurzer Überblick über andere Organsysteme gegeben.

Präkonditionierung des Herzens

Wie bereits dargelegt, bewirken kurze Ischämieperioden, die selbst zu kurz sind, um eine Nekrose zu verursachen, eine drastische Verzögerung des ischämischen Zellunterganges während einer nachfolgenden längeren Ischämie. Dieser endogene Adaptationsmechanismus des Herzens gegen eine Ischämie wird als „ischämische Präkonditionierung“ bezeichnet [1]. Neben einer ausgeprägten Verzögerung der Myokardinfarktstehung wurden verschiedene andere Endpunkte, wie die Häufigkeit von Arrhythmien [3], die Erholung der kontraktilen Funktion [4] und metabolische Veränderungen bestimmt, um den Präkonditionierungseffekt zu quantifizieren.

Zahlreiche experimentelle Arbeiten untersuchten bislang die zellulären Mechanismen, die der myokardialen Präkonditionierung zugrunde liegen. Es wurde gezeigt, dass die Kardioprotektion auch durch die Gabe von bestimmten Pharmaka, darunter auch verschiedene Anästhetika, anstelle der präkonditionierenden Ischämie induziert werden kann (pharmakologische Präkonditionierung) [5]. Umgekehrt konnten wir auch zeigen, dass wiederum andere Anästhetika die Kardioprotektion durch Präkonditionierung auch blockieren können [6, 7]. Demnach könnte der Anästhesist bei der Operation koronarkrankter Patienten durch die Auswahl geeigneter bzw. ungeeigneter Pharmaka myokardiale Präkonditionierung vor einer geplanten Myokardischämie (z.B. im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation) induzieren bzw. blockieren. Für die protektiven Effekte der volatilen Anästhetika gibt es inzwischen gute klinische Hinweise. Pharmakologische Präkonditionierung könnte möglicherweise auch die Prognose eines perioperativen Myokardinfarktes verbessern, der mit einer Inzidenz von 1,5 - 5,6% [8], abhängig vom operativen Eingriff und vom kardialen Risiko des Patienten, wesentlich zur perioperativen Morbidität und Letalität dieser Patienten beiträgt. Abhängig vom eingesetzten präkonditionierenden Pharmakon wäre dies eine nahezu risikolose Intervention, während eine ischämische Präkonditionierung, z.B. durch Aortenabklemmung, ein für den Patienten äußerst riskantes Manöver sein kann (Tab. 1).

Mechanismen und zeitlicher Ablauf der myokardialen ischämischen Präkonditionierung

In der Signaltransduktionskette der ischämischen Präkonditionierung wird zwischen einer Triggerphase, in der die Adaptationsvorgänge initiiert werden, und einer Mediatorphase, in der die Kardioprotektion letztendlich vermittelt wird, unterschieden. Der präkonditionierende Stimulus muss eine ausreichende Intensität haben, damit weitere Bestandteile der Signaltransduktionskette aktiviert werden. Demnach handelt es sich bei der myokardialen Präkonditionierung um ein „Alles-oder-Nichts-Phänomen“. Die

Kardioprotektion tritt in zwei Phasen auf: Eine erste frühe Phase beginnt unmittelbar nach der präkonditionierenden Ischämie und hält nur 2 - 3 Stunden an (frühe ischämische Präkonditionierung) [9]. Mehrere Untersucher konnten die Existenz einer zweiten, später einsetzenden Episode der Myokardprotektion nach Präkonditionierung zeigen, die mit einer Latenz von ca. 24 Stunden einsetzt und ca. 72 Stunden anhält (späte ischämische Präkonditionierung) [10]. Während in der Signaltransduktionskette der frühen Präkonditionierung eine Aktivierung von bereits vorhandenen Proteinen beteiligt ist, ist für die späte Präkonditionierung eine Proteinneusynthese charakteristisch [11].

Bei bisher allen untersuchten Tierespezies konnte der protektive Effekt der ischämischen Präkonditionierung gezeigt werden. Folgende klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass auch beim koronarkranken Patienten myokardiale Präkonditionierung ein bedeutender endogener Protektionsmechanismus ist:

- Als „Warm-up“-Phänomen wird die klinische Beobachtung bezeichnet, dass es einem Patienten möglich ist, eine initial wegen Angina pectoris abgebrochene Belastung nach einem belastungsfreien Intervall ohne Beschwerden erneut durchzuführen (frühe ischämische Präkonditionierung) [12].
- Bei mehrfacher Ballon-Dilatation im Rahmen einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) ist das Ausmaß der pektanginösen Beschwerdesymptomatik und der elektrokardiographisch verifizierbaren Ischämie-reaktion während der zweiten und dritten Ballonangioplastie im Vergleich zur ersten deutlich vermindert (frühe ischämische Präkonditionierung) [13].
- Patienten, die innerhalb von 24 Stunden vor einem Myokardinfarkt Angina-pectoris-Symptomatik zeigen (Präinfarktangina), weisen eine geringere Morbidität (kleineres Infarktareal, weniger lebensbedrohliche Arrhythmien, seltener akute Herzinsuffizienz) und Letalität im Vergleich zu Patienten ohne Präinfarktangina auf (späte ischämische Präkonditionierung) [14].

Demnach sind die frühe und die späte ischämische Präkonditionierung bedeutende endogene Protektionsmechanismen koronarkrankter Patienten. Zahlreiche Studien untersuchten bislang die der myokardialen Präkonditionierung zugrunde liegenden zellulären Mechanismen (Abb. 1).

Frühe Präkonditionierung

Die Aktivierung von Adenosin-, α -adrenergen-, muskarinischen-, Opiod- und Bradykininrezeptoren triggert während der präkonditionierenden Ischämie die Protektion durch frühe Präkonditionierung [5]. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren durch entsprechende Agonisten bewirkt demnach eine pharmakologische (chemische) Präkonditionierung. Inhibitorische G-Proteine [15], die an die Rezeptoren gekoppelt sind, aktivieren die Phospholipasen C und D, die wiederum die Proteinkinase C aktivieren. Diese phosphoryliert dann sarkolemme und/oder mitochondriale ATP-sensitive Kalium- (K_{ATP}) Kanäle, was zu deren Öffnung führt. Die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle wurde lange Zeit als gemeinsamer Effektormechanismus und Endpunkt des Signaltransduktionsweges sowohl der ischämischen als auch der pharmakologischen Präkonditionierung betrachtet. Jüngste

Tabelle 1: Klinische Ischämie/Reperfusionssituationen.

Regionale Ischämie

- Angina pectoris
- Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
- Akuter Myokardinfarkt mit früher Rekanalisierung

globale Ischämie

- Koronarvaskuläre Operationen
- Operationen an den Herzklappen während Herzstillstand
- Herztransplantation.

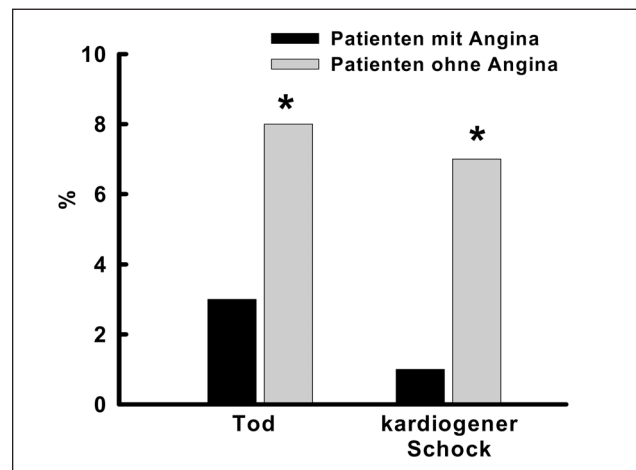


Abbildung 1: Patienten mit Angina pectoris vor ihrem Infarktereignis haben eine bedeutend bessere Prognose. Dies wird als klinisches Korrelat zur ischämischen Präkonditionierung als Folge der Angina pectoris gewertet (modifiziert nach Kloner et al. (14)).

Untersuchungsergebnisse legen jedoch nahe, dass durch die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen noch weitere Schritte in der Signaltransduktionskette getriggert werden. Die Öffnung von mitochondrialen K_{ATP} -Kanälen führt zu einer Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die weitere Kinasen aktivieren, unter denen die Proteinkinase C, Tyrosinkinasen und Mitogen-aktivierte Kinasen (MAP-Kinasen) als Trigger und/oder Mediatoren der Protektion wesentlich sind [16, 17]. Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Spezies, Präkonditionierungsprotokolle, verschiedene Isoformen der Kinasen, Selektivität eingesetzter Blocker, Nachweismethoden und Nachweiszeitpunkte erklären unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des zeitlichen Ablaufes des Signaltransduktionsweges.

Über welchen Mechanismus die Protektion letztendlich vermittelt wird, ist nach wie vor ungeklärt. Diskutiert wird eine durch die Aktivierung von Hitzeschockproteinen hervorgerufene Stabilisierung des Zytoskeletts, eine Verminderung der Apoptose sowie eine Verringerung der zytosolischen Kalziumkonzentration während der Ischämie. Es konnte gezeigt werden, dass ein durch die Ischämie bedingter erhöhter zytosolischer Gehalt an freiem Kalzium in Verbindung mit erneuter Energiebereitstellung zu Beginn der Reperfusion eine unkontrollierte Aktivierung der Myofibrillen mit nachfolgendem mechanischen Schaden der zellulären

Strukturen zur Folge hat. Demnach könnte eine Verringerung der Kalziumkonzentration protektiv wirken. Die ischämische Präkonditionierung führt zudem zu einer Protektion des Endothels im koronarvasculären System [18, 19]. Durch eine verminderte Adhäsion von Granulozyten und Thrombozyten während der Reperfusion wird das „No-reflow“-Phänomen abgeschwächt, was wiederum den Ischämie/Reperfusionsschaden reduziert.

Späte Präkonditionierung

Der Signaltransduktionsweg der späten ischämischen Präkonditionierung ist durch eine Neusynthese von Proteinen gekennzeichnet und unterscheidet sich damit wesentlich von dem der frühen Präkonditionierung [11]. Über eine Aktivierung der Proteinkinase C, von Tyrosinkinasen, Mitogen-aktivierten Kinasen und von Transkriptionsfaktoren (NF- κ B) wird eine gesteigerte Gentranskription mit nachfolgender Proteinneusynthese induziert. Bei diesen Proteinen handelt es sich um die induzierbare NO-Synthase, die Cyclooxygenase 2, Hitzeschockproteine, die Aldosereduktase sowie Antioxidantien wie die Superoxiddismutase [20]. Neben einer Proteinneusynthese ist die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen ein wesentlicher Mediatormechanismus. Wie auch bei der frühen Präkonditionierung ist der Mechanismus, über den die Protektion letztendlich vermittelt wird, ungeklärt.

Myokardiale Präkonditionierung und Anästhetika

Frühe Präkonditionierung

Die kurzzeitige Gabe aller bisher untersuchten volatilen Anästhetika [21 - 24] konnte den Protektionseffekt einer präkonditionierenden Ischämie in verschiedenen tierexperimentellen In-vitro- und/oder In-vivo-Untersuchungen imitieren und damit das Myokard pharmakologisch präkonditionieren. Abbildung 2 zeigt exemplarisch an einer Studie aus dem Labor der Autoren die starke Protektionwirkung der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung. Vergleichbar den beiden endogenen Protektionsmechanismen der frühen und späten ischämischen Präkonditionierung führt eine einmalige fünfminütige Inhalation von 1 MAC Sevofluran vor einer kurzen Zeit später auftretenden längeren Ischämie zu einer Halbierung der Infarktgröße.

Die ersten klinischen Befunde zeigen deutlich, dass pharmakologische Präkonditionierung durch volatile Anästhetika auch für Patienten bedeutsam ist: Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, konnte durch die vorangehende Gabe von 2.5 MAC (minimale alveoläre Konzentration) Isofluran über 5 Minuten kurz vor einem kardioplegischen Herzstillstand eine Verminderung des Myokardschadens (Reduktion der postoperativen Troponin I- und CK-MB-Freisetzung) erzielt werden [25]. *Julier et al.* fanden in einer aktuellen Studie durch Sevofluranpräkonditionierung vor koronarer Bypassoperation eine verbesserte postoperative renale und myokardiale Funktion, gemessen anhand biochemischer Marker [26]. Analog dazu finden *De Hert et al.* bei Patienten, die sich unter einer Sevofluran-Anästhesie einer koronaren Bypassoperation unterziehen, eine bessere Ventrikelfunktion und einen geringeren Zellschaden nach extrakorporaler Zirku-

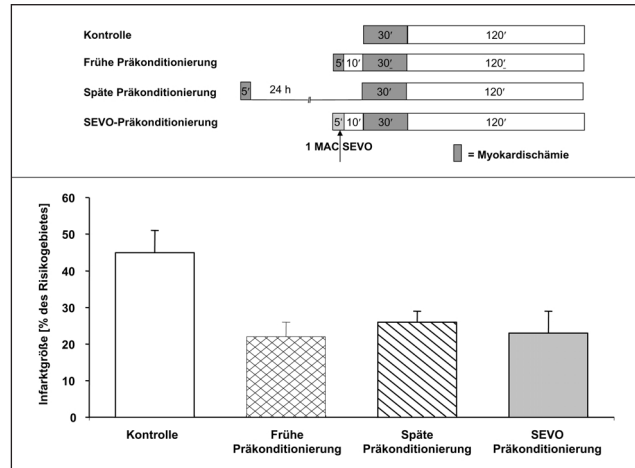


Abbildung 2: Bei Kaninchen wird durch eine 30-minütige Koronarokklusion ein Infarkt ausgelöst. Eine 5-minütige Ischämie 10 Minuten vor der Infarktischämie (= frühe Präkonditionierung) oder 24 Stunden vor der Infarktischämie (= späte Präkonditionierung) führen beide zu einer Halbierung der Infarktgröße. Eine vergleichbar ausgeprägte Kardioprotektion lässt sich durch 5-minütige Inhalation von 1 MAC Sevofluran auslösen, was ebenfalls zu einer Halbierung der Infarktgröße führt (= Anästhetika-induzierte Präkonditionierung).

lation im Vergleich zu Patienten, die eine totale intravenöse Anästhesie erhielten [27].

Die Mechanismen, die der pharmakologischen Präkonditionierung durch volatile Anästhetika zugrunde liegen, sind bisher unzureichend verstanden. Wie auch bei der frühen ischämischen Präkonditionierung ist die Aktivierung von Adenosinrezeptoren [28], von inhibitorischen G-Proteinen [29], der Proteinkinase C [30 - 32], die Öffnung von K_{ATP} -Kanälen [33] und die intrazelluläre Freisetzung von Sauerstoffradikalen [32, 34 - 36] entscheidend beteiligt. Einen interessanten neuen Aspekt untersuchten *Hu et al.*, die beobachteten, dass neutrophile Granulozyten nach Behandlung mit Isofluran und Sevofluran ihre Fähigkeit, myokardiale Dysfunktion zu induzieren, verloren [37]. Auch ein solcher extrakardialer Mechanismus könnte zum präkonditionierenden Effekt der volatilen Anästhetika beitragen.

Auch für Opiate konnte nicht nur im Tierversuch, sondern auch an humanem Myokard gezeigt werden, dass sie über eine Aktivierung von δ 1-Rezeptoren, der Proteinkinase C und von K_{ATP} -Kanälen frühe Präkonditionierung auslösen [38].

Neben einer Kardioprotektion durch Anästhetika ist aber auch eine Blockade der Präkonditionierung durch Anästhetika denkbar. So konnte gezeigt werden, dass nicht nur Thiopental, sondern auch Ketamin K_{ATP} -Kanäle an isolierten Herzmuskelzellen blockieren. Während die experimentellen Befunde für Thiopental zeigen, dass eine Blockade der Präkonditionierung erst oberhalb von klinisch relevanten Dosierungen auftritt [39], führt das im Razemat enthaltene R(+)-Ketamin in vitro [40] und in vivo [41] bereits in klinisch üblicher Dosierung zu einer vollständigen Blockade der Kardioprotektion.

Späte Präkonditionierung

Neben einer kurzen präkonditionierenden Ischämie induzieren auch pharmakologische Trigger wie Nitroglycerin,

Adenosin, Endotoxin und Opiate [20] späte Präkonditionierung. Ob auch volatile Anästhetika eine späte Präkonditionierung herbeiführen können, ist noch ungeklärt: Während an neugeborenen Kaninchen eine späte Präkonditionierung nach Isofluran gezeigt wurde [42], ließen sich diese Befunde am erwachsenen Hund nicht bestätigen [43]. Eine bereits vorbestehende kardioprotektive Wirkung der späten Präkonditionierung kann durch zusätzliche Präkonditionierung mit volatilen Anästhetika noch verstärkt werden und halbiert im Tierversuch nochmals die Infarktgröße [44]. Dies könnte klinisch relevant sein, da bei einem Teil der koronarkranken Patienten aufgrund von regelmäßiger Angina pectoris oder aufgrund von regelmäßiger Nitrat-einnahme evtl. bereits eine späte Präkonditionierung vorliegen könnte. Ob sich die spätpräkonditionierenden Wirkungen der Opiate auch klinisch nachweisen lassen, ist bisher nicht untersucht.

Präkonditionierung an anderen Organsystemen

Präkonditionierung ist ein ubiquitärer Mechanismus, der vermutlich nicht nur am Herzen, sondern auch in anderen Organen abläuft. Leider liegen noch kaum Erkenntnisse zur Interaktion von Anästhetika und Präkonditionierung an anderen Organsystemen vor. Klinisch relevant könnten Präkonditionierungseffekte z.B. für die Transplantationschirurgie sein. Rattenlebern, die vor der Explantation ischämisch oder pharmakologisch mit Adenosin präkonditioniert wurden, zeigten ein besseres Transplantatüberleben und eine geringere Transaminasenfreesetzung [45]. In klinischen Untersuchungen wurde beim Empfänger eine überraschend gute Transplantatfunktion gefunden, wenn der Spender zuvor einen Kreislaufstillstand hatte. Dies wird ebenfalls als ein Hinweis für eine Präkonditionierung gedeutet [46]. Im Tierversuch führte die ischämische Präkonditionierung der Lunge zu einer Verbesserung der Lungenfunktion [47, 48]. Auch an der Niere ließen sich im Tierversuch eine ischämische und eine pharmakologische Präkonditionierung nachweisen [49, 50]. Erste Befunde sprechen für nephroprotektive Effekte volatiler Anästhetika [51]. Präkonditionierung könnte auch zu einer verbesserten Funktionserholung des Skelettmuskels nach peripheren Gefäßeingriffen führen [50]. An freien Haut- und Muskeltransplantaten ließ sich im Tierexperiment das Überleben des Transplantates durch Präkonditionierung verbessern [52, 53], und erste Daten sprechen für eine klinische Anwendbarkeit [54]. Das interessanteste Zielorgan zur Anästhetika-induzierten Präkonditionierung könnte in Zukunft das Gehirn sein, denn auch am Gehirn scheint Präkonditionierung eine wichtige Rolle zu spielen. Analog zu den Befunden eines kleineren Myokardinfarktes nach vorausgegangener Angina führten vorausgegangene transiente ischämische Attacken zu einem besseren „Outcome“ nach einem ischämischen Schlaganfall [55, 56]. Erste experimentelle Befunde sprechen dafür, dass sich eine Neuroprotektion auch durch volatile Anästhetika auslösen lässt [67 - 59]. Im Gegensatz zu den eindeutigen Befunden am Herzen fehlt jedoch bei den anderen Organsystemen der Nachweis, dass eine Anästhetika-induzierte Präkonditionierung auch klinisch nachweisbare Effekte hat.

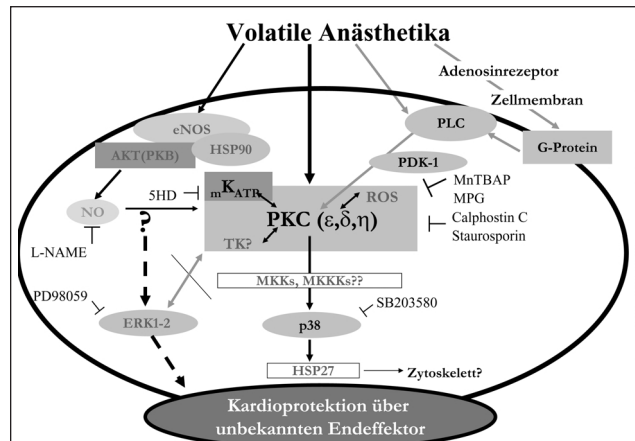


Abbildung 3: Der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung zugrunde liegende intrazelluläre Mechanismen

AKT (PKB) = Proteinkinase B
 eNOS = endotheliale NO-Synthase
 ERK1-2 = extrazelluläre signalregulierte Kinasen 1 und 2 (extracellular signalling regulated kinase 1 and 2)
 mKATP = mitochondrialer ATP-sensitiver Kaliumkanal
 HSP27 = Hitzeschockprotein 27
 HSP90 = Hitzeschockprotein 90
 MKKs = mitogen-aktivierte Proteinkinasekinasen
 MKKKs = mitogen-aktivierte Proteinkinasekinasekinasen
 NO = Stickoxyd
 p38 = mitogen-aktivierte Proteinkinase p38
 PDK = Phosphatidylinositoltriphosphat-abhängige Kinase (phosphatidylinositoltriphosphat dependent kinase)
 PKC = Proteinkinase C
 PLC = Proteinlipase C
 ROS = freie Sauerstoffradikale (reactive oxygen species)
 TK = Tyrosinkinase
 Calphostin C und Staurosporin - Blocker der Proteinkinase C
 L-NAME - Blocker der NO-Synthase
 MNTBAP und MPG - intrazelluläre Radikalfänger
 PD98059 - Blocker der ERK1-2
 SHD - Blocker der mitochondrialen ATP-sensitiven Kaliumkanäle.

Die Behandlung mit Anästhetika führt zu einer Aktivierung des mKATP (Öffnung) - PKC (Phosphorylierung) - Komplex, der sowohl bei der ischämischen als auch bei der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung eine wichtige Rolle spielt. Dieser Komplex ist im Allgemeinen eng mit der Aktivierung von Tyrosinkinasen und der Freisetzung von Sauerstoffradikalen verbunden. Eine Blockade der mKATP-Kanalöffnung und der intrazellulären Freisetzung von Sauerstoffradikalen verhindert auch den Schutz durch Anästhetika-induzierte Präkonditionierung. Auch eine Blockade der NO-Synthase, der Aktivierung von Adenosinrezeptoren und von G-Proteinen hebt die Protektion auf. Die genaue Reihenfolge der Aktivierung der an der Signaltransduktionskaskade beteiligten Elemente ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Es scheint aber gesichert, dass nach der mKATP-Kanalöffnung und der Aktivierung der Proteinkinase C die Phosphorylierung der mitogen-aktivierten Proteinkinase p38 und ihres natürlichen Angriffsziels, des Hitzeschockproteins 27, eine wichtige Rolle spielt. Dabei erscheint eine Beteiligung der mitogen-aktivierten Kinasekinasen und der mitogen-aktivierten Kinasekinasekinasen als wahrscheinlich, da sie zur Aktivierung der mitogen-aktivierten Kinase p38 notwendig sind. Ob die Aktivierung des Hitzeschockproteins 27 für die Protektion wichtig ist oder nur eine zufällige Koaktivierung vorliegt, ist bislang nicht bekannt. Ein weiterer möglicher Parallelweg scheint die Aktivierung der ERK1-2 zu sein, aber dazu gibt es bislang nur vorläufige Daten. Die weiteren Schritte bis zum bislang unbekanntem Endeffektor, der die Protektion endgültig vermittelt, sind sowohl bei der ischämischen als auch bei der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung bislang ungeklärt.

Rahmenvertrag Berufshaftpflichtversicherung für BDA-Mitglieder

Der BDA bietet bereits seit 1998 seinen Mitgliedern eine Rahmenvertrag über eine spezielle Berufs-Haftpflichtversicherung an. Der Rahmenvertrag legt die Konditionen fest, zu denen sich die Mitglieder des BDA versichern können. Die Versicherungsbedingungen wurden in den vergangenen Jahren stets verbessert (z.B. Erhöhung der Deckungssumme für Personenschäden auf 5 Mio. €).

Seit dem 1. Juli 2004 gilt ein neues Prämienschema, das in der nächsten Ausgabe der Anästhesie & Intensivmedizin publiziert wird und bereits im Internet abrufbar ist:

www.bda.de/downloads/22_ers-service-rechtschutz.pdf

Wenn Sie dem BDA-Rahmenvertrag beitreten möchten, so beachten Sie bitte:

- Zunächst sollte Ihr individueller **Versicherungsbedarf** ermittelt werden.

- Bitte prüfen Sie vor Abschluß eines neuen Versicherungsvertrages auch die **Kündigungsfrist** Ihres laufenden Versicherungsvertrages. Die Versicherungsverträge sind grundsätzlich mit einer Frist von drei Monaten zum Vertragsablauf (siehe Versicherungspolice) kündbar; ein gesondertes Kündigungsrecht steht dem Arzt u.U. bei einer Prämienanpassung nach § 8 III AHB zu.

Für weitere Informationen wenden Sie sich entweder an das BDA-Versicherungsreferat oder direkt an den

Funk Ärzte Service I

Postfach 30 17 60

D-20306 Hamburg

Tel.: 040 / 359 140

Fax: 040 / 359 14 423

E-Mail: s.wilhelmi@funk-gruppe.de,

der sie im Auftrag des BDA berät.

BDAktuell-JUS-Letter

Juristische Informationen für BDA-Mitglieder – praxisnah und kompakt !



Die BDA-JUS-Letter informieren 4 x jährlich über aktuelle mediko-legale und arbeitsrechtliche Themen (z.B. relevante Urteile, gesetzliche Änderungen).

Bisher erschienene BDAktuell-JUS-Letter:

2001:

- Liquidationsrecht
- Beendigung Arbeitsvertrag
- Praxisvertretung und Assistenten
- Zeitpunkt Aufklärung/Zahnschäden

2002:

- Arbeits- u. Weiterbildungszeugnis
- Parallelverfahren/Pfleger. Assistenz
- Änderung Haftungsrecht/RöV/SGG
- Leitlinien/Sponsoring

2003:

- Einsatz von AiP/Eingruppierung AiP
- Wahlleistungsvereinbarung/Sponsoring
- Arbeitszeit: EuGH, Ruf- u. Bereitschaftsdienst
- Leichenschau: (nicht-) natürlicher Tod

2004:

- Ambulantes Operieren nach § 115 b SGB V
- Haftung d. gerichtl. Sachverständigen

im Internet abrufbar*: www.bda.de/03_2jusletter.htm

* um die Inhalte unserer BDAktuell-JUS-Letter downloaden zu können, ist eine BDA-Mitgliedschaft Voraussetzung.

Literatur

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-1136.
2. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF. Anesthetic-induced preconditioning. Previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87:1182-1190.
3. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1987; 253:H1470-H1476.
4. Schulz R, Post H, Sakka S, Wallbridge DR, Heusch G. Intraischemic preconditioning: Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res* 1995; 76:942-950.
5. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91(4):551-565.
6. Molojavyi A, Preckel B, Comfère T, Müllenheim J, Thämer V, Schlack W. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 2001; 94(4):623-629.
7. Müllenheim J, Rulands R, Wietschorke T, Fräßdorf J, Preckel B, Schlack W. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+) ketamine. *Anesth Analg* 2001; 93:265-270.
8. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 88(3):572-578.
9. van Winkle DM, Thornton JD, Downey JM. Cardioprotection from ischemic preconditioning is lost following prolonged reperfusion in the rabbit. *Coron Art Dis* 1991; 2:613-619.
10. Qiu Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1997; 80:730-742.
11. Rizvi A, Tang XL, Qiu YM, Xuan YT, Takano H, Jadoon AK et al. Increased protein synthesis is necessary for the development of late preconditioning against myocardial stunning. *Am J Physiol* 1999; 277(3):H874-H884.
12. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. Ischemic preconditioning in humans - Models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999; 100(5):559-563.
13. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld jr. JW, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82:2044-2051.
14. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. *Circulation* 1995; 91:37-47.
15. Kirsch GE, Coinda J, Birnbaumer L, Brown AM. Coupling of ATP-sensitive K⁺ channels to A1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990; 259:H820-H826.
16. Light PE, Sabir AA, Allen BG, Walsh MP, French RJ. Protein kinase C-induced changes in the stoichiometry of ATP binding activate cardiac ATP-sensitive K-channels. *Circ Res* 1996; 79:399-406.
17. Das DK, Engelman RM, Maulik N. Oxygen free radical signaling in ischemic preconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 874:49-65.
18. Thourani VH, Nakamura M, Duarte IG, Bufkin BL, Zhao ZQ, Jordan JE et al. Ischemic preconditioning attenuates posts ischemic coronary artery endothelial dysfunction in a model of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117(2):383-389.
19. Laude K, Beauchamp P, Thuillez C, Richard V. Endothelial protective effects of preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55(3):466-473.
20. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87:972-983.
21. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 86:699-709.
22. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channel- Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87:361-370.
23. Toller W, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier D. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91:1437-1446.
24. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J, Raisky O et al. Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002; 89(3):486-491.
25. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100:340-344.
26. Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98(6):1315-1327.
27. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97(1):42-49.
28. Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC. Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997; 86:1128-1139.
29. Toller W, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier D. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000; 92:1731-1739.
30. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile Anesthetics Mimic Cardiac Preconditioning by Priming the Activation of Mitochondrial KATP Channels via Multiple Signaling Pathways. *Anesthesiology* 2002; 97(1):4-14.
31. Uecker M, da Silva R, Grampp T, Pasch T, Schaub MC, Zaugg M. Translocation of protein kinase C isoforms to subcellular targets in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2003; 99(1):138-147.
32. Novalija E, Kevin LG, Camara AK, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Stowe DF. Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology* 2003; 99(2):421-428.
33. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, Bosnjak ZJ. Anesthetic Effects on Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ Channel. *Anesthesiology* 2001; 95(6):1435-1440.
34. Kevin LG, Novalija E, Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, Stowe DF. Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 2003; 96(4):949-55, table.
35. Novalija E, Kevin LG, Eells JT, Henry MM, Stowe DF. Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003; 98(5):1155-1163.
36. Müllenheim J, Ebel D, Frassdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. *Anesthesiology* 2002; 96(4):934-940.
37. Hu G, Vasiliauskas T, Salem MR, Rhone DP, Crystal GJ. Neutrophils pretreated with volatile anesthetics lose ability to cause cardiac dysfunction. *Anesthesiology* 2003; 98(3):712-718.
38. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (d)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:2187-2195.
39. Müllenheim J, Molojavyi A, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can J Anaesth* 2001; 48(8):784-789.
40. Moloschavij A, Preckel B, Comfère T, Müllenheim J, Thämer V, Schlack W. Effect of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Anesthesiology* 2001; 94:623-629.
41. Müllenheim J, Fräßdorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W. Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 2001; 94:630-636.
42. 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* 2002; 283(1):H61-H68.
43. Kehl F, Pagel PS, Krolikowski JG, Gu W, Toller W, Warltier DC et al. Isoflurane does not produce a second window of preconditioning against myocardial infarction in vivo. *Anesth Analg* 2002; 95(5):1162-8.
44. Müllenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Frassdorf J et al. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2003; 99(3):624-631.
45. Yin DP, Sankary HN, Chong AS, Ma LL, Shen J, Foster P et al.

- Protective effect of ischemic preconditioning on liver preservation reperfusion injury in rats. *Transplantation* 1998; 66(2):152-157.
46. Totsuka E, Fung JJ, Urakami A, Moras N, Ishii T, Takahashi K et al. Influence of donor cardiopulmonary arrest in human liver transplantation: possible role of ischemic preconditioning. *Hepatology* 2000; 31(3):577-580.
 47. Li G, Chen S, Lu E, Hu T. Protective effects of ischemic preconditioning on lung ischemia reperfusion injury: an in-vivo rabbit study. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1999; 47(1):38-41.
 48. Featherstone RL, Chambers DJ, Kelly FJ. Ischemic preconditioning enhances recovery of isolated rat lungs after hypothermic preservation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(1):237-242.
 49. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. *Br J Urol* 1999; 84(4):489-494.
 50. Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A(1) and A(3) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(3):F380-F387.
 51. Lee HT, Xu H, Emala C. Sevoflurane protects against renal ischemic reperfusion injury in rats. *ASA Meeting Abstracts*, A 411. 2002.
 52. Zahir KS, Syed SA, Zink JR, Restifo RJ, Thomson JG. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(1):140-150.
 53. Zahir TM, Zahir KS, Syed SA, Restifo RJ, Thomson JG. Ischemic preconditioning of musculocutaneous flaps: effects of ischemia cycle length and number of cycles. *Ann Plast Surg* 1998; 40(4):430-435.
 54. Cheng MH, Chen HC, Wei FC, Su SW, Lian SH, Brey E. Devices for ischemic preconditioning of the pedicled groin flap. *J Trauma* 2000; 48(3):552-557.
 55. Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD et al. Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke* 1999; 30(9):1851-1854.
 56. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000; 54(11):2089-2094.
 57. Blanck TJ, Haile M, Xu F, Zhang J, Heerd P, Veselis RA et al. Isoflurane pretreatment ameliorates postischemic neurologic dysfunction and preserves hippocampal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase in a canine cardiac arrest model. *Anesthesiology* 2000; 93(5):1285-1293.
 58. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer C, Maurer M, Waschke KF, Isaev NK et al. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke* 2002; 33(7):1889-1898.
 59. Zheng S, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118(1):99-106.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Dirk Ebel*
 Klinik für Anästhesiologie
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstraße 5
 D-40225 Düsseldorf
 E-Mail: ebeld@uni-duesseldorf.de

Antworten CME 4/04 (Heft 4/2004)

Frage 1 : e	Frage 4 : c	Frage 7 : d	Frage 10 : a
Frage 2 : e	Frage 5 : d	Frage 8 : c	
Frage 3 : b	Frage 6 : e	Frage 9 : c	

Führungskompetenz Anästhesie (3. Fortbildung)

Zertifiziert durch Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA)
 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und Managementzentrum St. Gallen

Mit dieser Veranstaltung für Anästhesisten bieten Berufsverband Deutscher Anästhesisten und Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Zusammenarbeit mit dem Management Zentrum St. Gallen eine fokussierte, qualitativ hochwertige und praxisbezogene Fortbildung für Führungskräfte und -nachwuchs in der Anästhesie an.

Modul 1:	12. – 13.11.2004	Wirksames Management
Modul 2:	28. – 29.01.2005	Führen von Mitarbeitern
Modul 3:	01. – 02.04.2005	Management von Veränderungen
Modul 4:	13. – 14.05.2005	Management von Konflikten.

Veranstaltungsort: Nürnberg (alle 4 Module)

Teilnehmerzahl: max. 16 Personen

Kosten: 2.760,- € pro Teilnehmer (inkl. Mittagessen, Tagungsgetränken, Teilnahmeunterlagen)
 2.980,- € für Nicht-Mitglieder BDA / DGAI

Weitere Informationen und Anmeldung:

Dr. A. Schleppers · Roritzerstraße 27 · D-90419 Nürnberg · Tel.: 0911 / 933780 · Fax.: 0911 / 3938195 · www.bda.de

Multiple-Choice-Fragen (CME 9/04)

1. **Welche klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass die myokardiale Präkonditionierung ein bedeutender endogener Protektionsmechanismus beim koronarkranken Patienten ist?**
 1. „Warm-up“-Phänomen
 2. Reduzierte Letalität bei Präinfarktangina
 3. Letalitätsreduktion durch Glukose-Insulin-Behandlung beim Herzinfarkt
 4. Abnahme der Beschwerden nach mehrfacher Ballon-Dilatation.
 - a) nur 1 ist richtig
 - b) nur 3 ist richtig
 - c) 1 und 2 sind richtig
 - d) 1, 2, 4 sind richtig
 - e) alle sind richtig.
2. **Präkonditionierung kann am Herzen folgende Effekte haben**
 1. Verzögerung der Myokardinfarktstehung
 2. Reduktion von Arrhythmiehäufigkeit
 3. Verbesserte postischämische Erholung der kontraktilen Funktion
 4. metabolische Veränderungen.
 - a) alle sind falsch
 - b) nur 1 und 2 sind richtig
 - c) nur 2 und 4 sind richtig
 - d) nur 1, 3 und 4 sind richtig
 - e) nur 2, 3 und 4 sind richtig
 - f) alle sind richtig.
3. **Ischämische Präkonditionierung führt nicht zu einer Protektion des Gefäßendothels (Aussage 1), weil ischämische Präkonditionierung am Herzen nur einen Effekt auf die Kardiomyozyten hat (Aussage 2)**
 - a) Aussagen 1 und 2 sind richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
 - c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
 - d) Aussagen 1 und 2 sind falsch
 - e) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
4. **Welche Aussage ist richtig?**
 - a) Frühe und späte ischämische Präkonditionierung sind zwei Begriffe für das gleiche Phänomen.
 - b) Die frühe Präkonditionierung schützt das Herz für mehrere Tage vor den Folgen einer Ischämie.
 - c) Die späte Präkonditionierung schützt das Herz nur für wenige Stunden vor den Folgen einer Ischämie.
 - d) Bei der frühen Präkonditionierung spielt die Proteinneusynthese eine wichtige Rolle.
 - e) Es handelt sich bei der ischämischen Präkonditionierung um ein „Alles-oder-Nichts-Phänomen“.
5. **Welche Rezeptoren triggern die frühe ischämische Präkonditionierung?**
 1. Adenosinrezeptoren
 2. Benzodiazepinrezeptoren
 3. α -adrenerge Rezeptoren
 4. Dopaminrezeptoren
 5. Bradykininrezeptoren
 6. Muskarinische Rezeptoren
 7. Opioidrezeptoren.
 - a) 2, 4, 7 sind richtig
 - b) 1, 3, 4, 5 sind richtig
 - c) 1, 3, 5, 6, 7 sind richtig
 - d) 1, 2, 3, 5, 6, 7 sind richtig
 - e) alle sind richtig.
6. **Welche Aussage ist richtig?**
Folgende Substanzen können eine späte Präkonditionierung induzieren
 1. Betarezeptorenblocker
 2. Nitroglycerin
 3. Adenosin
 4. Endotoxin
 5. Opiate
 6. Calciumantagonisten.
 - a) alle sind falsch
 - b) nur 1, 3 und 5 sind richtig
 - c) nur 2, 4 und 6 sind richtig
 - d) 2, 3, 4 und 5 sind richtig
 - e) alle sind richtig.
7. **Welche Aussage ist richtig?**
 - a) Der präkonditionierende Effekt von volatilen Anästhetika ist bislang nur in vitro (im isolierten Organ), nicht aber in vivo nachgewiesen.
 - b) Es gibt bislang keine klinischen Untersuchungen zu den kardioprotektiven Wirkungen von Inhalationsanästhetika.
 - c) Der präkonditionierende Effekt von Opiaten ist bereits klinisch nachgewiesen.
 - d) Opiate können über die Aktivierung von δ_1 -Rezeptoren frühe Präkonditionierung auslösen.
8. **Welche Aussage ist richtig?**
 1. Bei der Protektion durch ischämische Präkonditionierung wird in eine frühe Phase und eine späte Phase unterschieden (frühe und späte Präkonditionierung).
 2. Die frühe Präkonditionierung ist im Gegensatz zur späten Präkonditionierung durch eine Neusynthese von Proteinen gekennzeichnet.
 3. Bei der späten Präkonditionierung spielt die Aktivierung von Proteinkinase C, Tyrosinkinasen, Mitogen-aktivierte Kinasen und Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle.
 4. Der genaue Mechanismus, über den die Protektion durch frühe und durch späte Präkonditionierung vermittelt wird, ist bislang ungeklärt.
 - a) nur 1 ist richtig
 - b) nur 2 ist falsch
 - c) nur 1 und 3 sind richtig
 - d) nur 3 und 4 sind richtig
 - e) alle sind richtig
 - f) alle sind falsch.
9. **Es liegen keine Erkenntnisse zur Interaktion von Anästhetika und Präkonditionierung in anderen Organsystemen außer dem Herzen vor (Aussage 1), weil alles darauf hindeutet, dass es den präkonditionierenden Effekt von Anästhetika nur am Herzen gibt (Aussage 2).**
 - a) Aussagen 1 und 2 sind richtig
 - b) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
 - c) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
 - d) Aussagen 1 und 2 sind falsch
 - e) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
10. **Welche Aussage ist falsch? Ischämische Präkonditionierung wurde bislang an folgenden Geweben nachgewiesen:**
 - a) Knochen
 - b) Herz
 - c) Niere
 - d) Leber
 - e) Lunge.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 9/04) (aus Heft 9/2004)

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

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 Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen: <http://cme.anaesthesisten.de>

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

Einsendeschluss ist der **31.10.2004**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 393 81 95)** zurück.

Fragen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Antwortfeld	a									
	b									
	c									
	d									
	e									
	f									

MUSTER

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

↑
Mitgliedsnummer

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg

Tel.: 0911/93 37 80, Fax: 0911/393 81 95,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de / <http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de / <http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz
Dr. med. Alexander Schleppers (Ärztl. Geschäftsführer)
Sekretariat:
Alexandra Hisom, M.A. 0911/933 78 12
Monika Gugel 0911/933 78 11
E-Mail: dgai@dgai-ev.de

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann / Ass. iur. Evelyn Weis
Sekretariat:
Ingeborg Pschorn (L - Z) 0911/933 78 17
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911/933 78 27
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher 0911/933 78 16
Helga Gilzer 0911/933 78 15
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: DGAI.Buchhaltung@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Buchhaltung@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 / 933 78 17 oder 27, Fax: 0911 / 393 81 95
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Sossenheimer Weg 19
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 / 58 04 41, Fax: 06196 / 58 04 42
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 / 401 85 33, Fax: 0241 / 401 85 34
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)