

Organprotektion durch volatile Anästhetika*

Organ protection by volatile anaesthetics

F. Kehl, T. Smul, M. Lange, A. Redel und N. Roewer

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. N. Roewer)



Die Zertifizierung der 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 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. 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:** Ischämische Präkonditionierung ist ein endogener Schutzmechanismus, der in verschiedenen Organen und bei allen untersuchten Spezies nachweisbar ist. Durch kurze Ischämiephasen wird die Resistenz der Zellen gegen länger andauernde Ischämien mit der Folge geringerer Infarktgröße und Funktionsverbesserung erhöht. Im Herz und am Gehirn können Inhalationsanästhetika diesen Schutzmechanismus induzieren. Der Verlauf der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung (APC) ist biphasisch mit einer kurzzeitigen (2 bis 3 Stunden, „erstes Fenster“) und einer länger anhaltenden Protektion (48 bis 72 Stunden „zweites Fenster“), getrennt von einer Phase ohne Schutz. Volatile Anästhetika unterdrücken zudem den Reperfusionsschaden, wenn sie während der Reperfusion gegeben werden. Alle volatilen Anästhetika sind effektiv im Hinblick auf die Induzierung der APC. Diabetes mellitus und passagere Hyperglykämien können die APC unterdrücken. Die APC wird über komplexe intrazelluläre Signaltransduktionswege, unter anderem durch Beteiligung von Adenosin- und Beta-rezeptoren, Proteinkinase C, freien Sauerstoffradikalen und K_{ATP} -Kanälen, vermittelt. Klinische Untersuchungen haben die APC bei kardiochirurgischen Patienten bestätigt und weisen auf einen Vorteil der Anästhesie mit volatilen Anästhetika gegenüber intravenösen Anästhesieverfahren bei kardialen Risikopatienten hin.

► **Schlüsselwörter:** Volatile Anästhetika – Myokardiale Ischämische Präkonditionierung – Myokardiale Reperfusion – Hyperglykämie.

► **Summary:** Ischaemic preconditioning is an endogenous protective mechanism that is effective in various organs and in all the species investigated. Short periods of ischaemia increase the cellular resistance to prolonged ischaemia, thus reducing infarct size and preserving function. In the heart and brain, volatile anaesthetics can induce

preconditioning. Anaesthetic-induced preconditioning (APC) is a biphasic phenomenon, encompassing an initial short first window (2 to 3 h) and a longer lasting protective second window (48 to 72 h), which are separated by a period of no protection. Furthermore, volatile anaesthetics suppress reperfusion injury when applied during reperfusion. All volatile anaesthetics effectively induce PC. Diabetes mellitus and transient hyperglycaemia can block APC. The phenomenon of APC is mediated by complex intracellular signal transduction pathways, including adenosine and beta receptors, protein kinase C, reactive oxygen species and K_{ATP} -channels. Results from clinical studies in cardiac patients undergoing surgery are encouraging, and suggest that, in comparison with intravenous anaesthesia, APC is of benefit in cardiac high-riskpatients.

► **Keywords:** Volatile Anaesthetics – Ischaemic Preconditioning, Myocardial – Myocardial Reperfusion – Hyperglycaemia.

1. Einführung

1.1. Ischämische Syndrome

Die komplexen pathophysiologischen ischämischen Prozesse des Herzens, die in der Regel durch einen Koronararterienverschluss (Koronarokklusion) hervorgerufen werden, umfassen eine Vielzahl von metabolischen, funktionellen und strukturellen Beeinträchtigungen und Schädigungen. Im Herzen definieren das Ausmaß und die Dauer der ischämischen Periode die unterschiedlichen Folgen (Abb. 1):

- Myokardinfarkt: Zelluntergang als Folge einer lang anhaltenden kompletten Koronarokklusion.
- Stunning: Bei Reperfusion vollständig reversible, prolongierte myokardiale Dysfunktion nach kurzzeitiger Ischämie.

* Rechte vorbehalten

- Hibernation: Reversibler Prozess der gestörten myokardialen Kontraktilität, bedingt durch einen reduzierten koronaren Blutfluss.
- Präkonditionierung: Verbesserung der Resistenz der Myozyten gegen längere Ischämien durch vorausgehende kurzzeitige Ischämiephasen (ischämische Präkonditionierung) oder medikamentöse Interventionen, z.B. Anästhetika-induzierte Präkonditionierung.

Diese Syndrome können sich auch überlappen, und es können z.B. gleichzeitig ein Stunning und eine Präkonditionierung vorhanden sein [1].

1.2. Der Ischämie- / Reperfusionsschaden

Die tierexperimentelle Erforschung der Präkonditionierung beschreibt immer einen kombinierten Prozess aus Ischämie und Reperfusion. Die günstige Wirkung der Präkonditionierung kann also dadurch zustande kommen, dass die schädigende Wirkung der Ischämie oder der Reperfusion (sog. Reperfusionsschaden) abgemildert wird. Der Reperfusionsschaden manifestiert sich dabei als Arrhythmie, mechanische Dysfunktion, Degradation von kontraktilen Proteinen (Troponin I) oder durch Induktion von nekrotischem und apoptotischem Zelltod. Zumindest einige der verschiedenen endogenen protektiven metabolischen und Signaltransduktionsmechanismen werden während der Reperfusion getriggert, andere während oder vor der ischämischen Phase.

1.3. Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung

Ischämische Präkonditionierung (IPC) am Herzen wurde 1986 von Murry et al. [2] beschrieben. In dieser bahnbrechenden Untersuchung wurde gezeigt, dass vier Episoden einer jeweils 5 Minuten langen koronaren Okklusion und Reperfusion vor einer lang anhaltenden Koronarokklusion die Herzinfarktgröße im Tierexperiment drastisch verringern (Abb. 2). IPC wird als der wirkungsvollste bisher identifizierte Mechanismus zur Kardioprotektion angesehen und wurde in allen bisher untersuchten Tierspezies nachgewiesen [3]. Die Mechanismen, die dem protektiven Effekt von IPC zugrunde liegen, wurden eingehend untersucht und umfassen das Zusammenspiel und die kaskadenartige Aktivierung verschiedener extra- und intrazellulärer Mediatoren. Die bisher gewonnenen Daten sprechen für eine besondere Beteiligung von verschiedenen intrazellulären Proteinkinasen entweder in Form einer Aktivitätssteigerung oder deren Aktivierung durch intrazelluläre Translokation, der Bildung freier Sauerstoffradikale (ROS) und der Öffnung von ATP-regulierten Kalium-(K_{ATP} -) Kanälen.

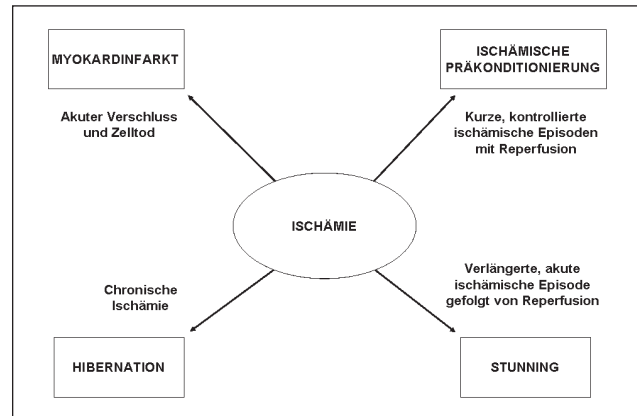


Abb. 1: Neue ischämische Syndrome. Je nach Dauer und Ausmaß der ischämischen Schädigung kommt es zu vier verschiedenen Syndromen. In der oberen Hälfte sind diejenigen mit irreversiblen Schäden, in der unteren diejenigen mit reversiblen zellulären Schäden verbundenen Syndromen abgebildet.

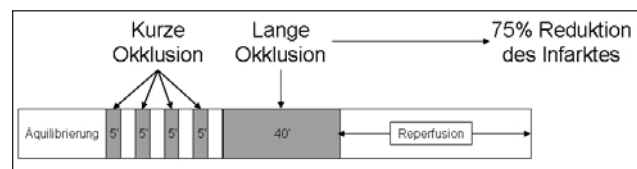


Abb. 2: Ischämische Präkonditionierung. Protokoll des Experiments, das zur erstmaligen Beschreibung des Phänomens der ischämischen Präkonditionierung am Herzen führte. Vier Episoden einer jeweils 5-Minuten langen koronaren Okklusion und Reperfusion vor einer lang anhaltenden Koronarokklusion verringern die Herzinfarktgröße im Tierexperiment um ca. 75 %. Nach [2].

1.4. Entdeckung der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika

Schon zur Zeit der Entdeckung der ischämischen Präkonditionierung wurde erkannt, dass volatile Anästhetika die Erholung von reversibel geschädigtem Myokard beschleunigen und somit das Stunning günstig beeinflussen können [4]. Die Hypothese, dass volatile Anästhetika auch eine Kardioprotektion für irreversible ischämische Schädigung im Sinne der IPC hervorrufen können, wurde erst rund 10 Jahre später untersucht. Hinweisend waren Beobachtungen, dass Halothan und Isofluran [5, 6] eine koronare Vasodilatation durch die Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen hervorrufen können, denselben Kanälen, die für das Zustandekommen von IPC wesentlich sind. Zunächst wurde gezeigt, dass die Isofluran-induzierte Verbesserung der funktionalen Erholung von „Stunning“ durch die Gabe von nichtselektiven K_{ATP} -Kanal-Antagonisten blockiert wird [7, 8]. Kurz darauf wurde gezeigt, dass Isofluran eine ausgeprägte Präkonditionierung zur Verminderung der Herzinfarktgröße bewirkt. Die Präkonditionierung mit Isofluran ist in ihrer Effektivität der IPC vergleich-

bar [9] und wird durch den nichtselektiven K_{ATP} -Kanal-Blocker Glibenclamid blockiert. Diese Daten wiesen damit auf die bedeutende Rolle der Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen auch bei der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung (APC) hin.

2. Präkonditionierung durch volatile Anästhetika am Herzen

2.1. Dosis-Wirkungsbeziehung

Die Anästhetika-induzierte Präkonditionierung ist nach bisherigen Untersuchungen genauso effektiv wie die ischämische Präkonditionierung und vermindert im Experiment die Herzinfarktgröße gleichermaßen um 50 bis 70% [2, 10, 11]. Ob die durch die ischämische Präkonditionierung hervorgerufene Verminderung der Infarktgröße durch einen Schwelleneffekt oder durch dosisabhängige Effekte vermittelt wird, ist nicht abschließend geklärt. Es ist eine minimale Dauer des präkonditionierenden ischämischen Stimulus („Dosis“) von 5 Minuten Länge als Schwellendosis notwendig, um überhaupt kardioprotektive Signaltransduktionswege zu aktivieren [12]. Eine einmalige Episode einer 5 Minuten langen Koronarokklusion reduziert den resultierenden Infarkt um den gleichen Grad wie 2- bis 12-malige Episoden der Präkonditionierung bei Hunden, Kaninchen und Ratten [8, 13, 14]. Andererseits wurde in einer Studie an Kaninchen gezeigt, dass eine einfache Episode IPC die Herzinfarktgröße um nur 40% reduziert, während eine dreifache Episode die Herzinfarktgröße um 90% reduziert [15].

Die Dosisabhängigkeit der APC wurde für Isofluran bereits untersucht [16]. Konzentrationen von nur 0.25 MAC reichen aus, um das Myokard gegen einen Herzinfarkt zu präkonditionieren. Eine Anhebung der Konzentration von Isofluran auf 0.5, 1.0 und 1.25 MAC führte zu keiner statistisch signifikanten weiteren Verminderung der Herzinfarktgröße (Abb. 3). Allerdings ließ sich eine dosisabhängige Beziehung zwischen Herzinfarktgröße und Kollateralblutfluss nachweisen. Die Infarktgröße betrug ca. 10% bei einer Präkonditionierung mit 1.25 MAC Isofluran bei koronaren Kollateralblutflüssen, die zwischen 0.02 und 0.07 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ variierten, wohingegen Konzentrationen von 0.25 oder 0.5 MAC Isofluran die Infarktgröße „nur“ auf 18% reduzierten (Abb. 4 und 5). Niedrige Konzentrationen von Isofluran sind also ausreichend, um das Herz gegen einen Myokardinfarkt zu präkonditionieren. Konzentrationen von 0.25 oder 0.5 MAC Isofluran können aber bei einem niedrigen myokardialen Kollateralblutfluss, wie er z.B. bei einigen koronarkranken Risikopatienten ▶

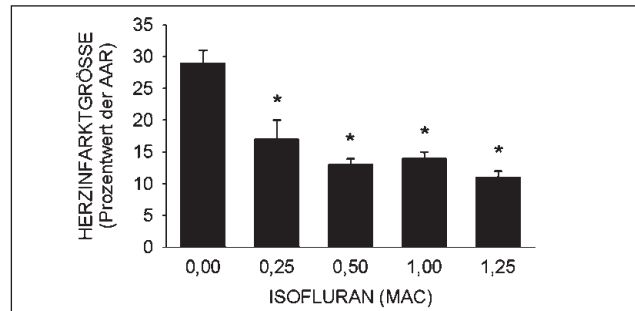


Abb. 3: Herzinfarktgröße ausgedrückt als Prozentwert der ischämischen Zone [area at risk (AAR)] bei Hunden, die mit Isofluran präkonditioniert wurden [0.25, 0.5, 1.0 oder 1.25 minimale alveoläre Konzentration (MAC)]. *Signifikant ($P < 0.05$) von Kontrollexperimenten verschieden (0.0 MAC). Mit Genehmigung des Verlags aus [16].

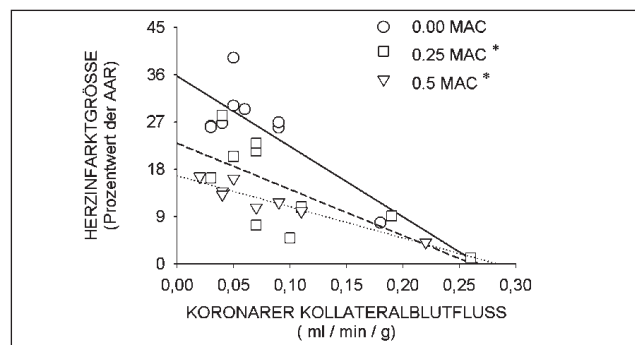


Abb. 4: Beziehung zwischen Herzinfarktgröße und koronarem Kollateralblutfluss bei Hunden, die Isofluran erhielten [0.0, 0.25 oder 0.5 minimale alveoläre Konzentration (MAC)]. Eine umgekehrt proportionale Regressionsgerade wurde in jeder Gruppe ermittelt. Die Regressionsgerade wurde von 0.25 oder 0.5 MAC Isofluran nach unten verschoben. *Signifikant ($P < 0.05$) verschieden von Kontrollexperimenten (0.0 MAC). Mit Genehmigung des Verlags aus [16].

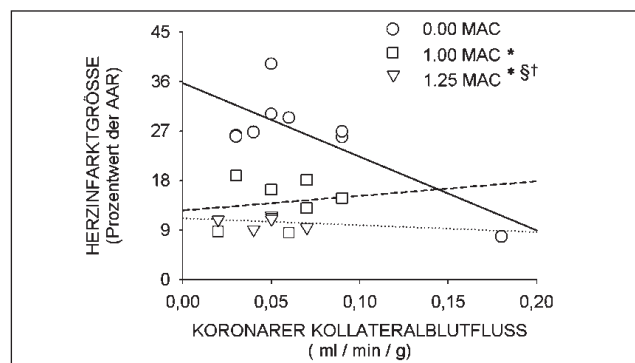


Abb. 5: Beziehung zwischen Herzinfarktgröße und koronarem Kollateralblutfluss bei Hunden, die mit Isofluran präkonditioniert wurden [0.0, 1.0 oder 1.25 minimale alveoläre Konzentration (MAC)]. Die Regressionsgerade wurde durch Isofluran dosisabhängig nach unten verschoben. * Signifikant ($P < 0.05$) verschieden von Kontrollexperimenten (0.0 MAC). † Signifikant ($P < 0.05$) verschieden von 0.25 MAC Isofluran. § Signifikant ($P < 0.05$) verschieden von 0.5 MAC Isofluran. Mit Genehmigung des Verlags aus [16].

vorliegt, nicht so effektiv präkonditionieren wie höhere Konzentrationen. Höhere Konzentrationen von 1.0 oder 1.25 MAC Isofluran haben eine so ausgeprägte kardioprotektive Wirkung, dass die Reduktion des Ausmaßes eines Herzinfarktes unabhängig von dem zugrunde liegenden Kollateralblutfluss wird.

2.2. Memory-Phase und zweites Fenster der Präkonditionierung

Bei verschiedenen Versuchen zur Anästhetika-induzierten Präkonditionierung in unterschiedlichen Laboratorien [9-11, 17-19] wurde Isofluran 10 - 30 Minuten vor dem Beginn der Koronarokklusion abgeflutet bzw. ausgewaschen und somit eine sog. Memory-Phase nachgewiesen. Die Memory-Phase bezeichnet die Zeitspanne zwischen Ende der Applikation des Anästhetikums und dem Zeitpunkt der Koronarokklusion. Dies bedeutet, dass Isofluran z.B. mittels endtidaler Konzentrationsmessung zum Zeitpunkt der Koronarokklusion nicht mehr nachweisbar ist und trotzdem eine Präkonditionierung ausgelöst wird. In den meisten bisher veröffentlichten Studien wurde die Memory-Phase für volatile Anästhetika auf nicht mehr als 30 Minuten im Großtierversuch und nicht mehr als 15 Minuten im Kleinterversuch ausgedehnt. Für die ischämische Präkonditionierung wurden jedoch kardioprotektive Effekte auch Tage nach einem präkonditionierenden Stimulus nachgewiesen, und die kardioprotektive Wirkung der IPC zeigt eine bemerkenswerte Abhängigkeit von der Memory-Phase, während derer das Herz widerstandsfähig gegen einen Herzinfarkt bleibt. Eine frühe Präkonditionierungsphase hält ca. 2 Stunden bei Kaninchen und 3 Stunden bei Hunden an [2, 12, 20]. Interessanterweise tritt nach 24 Stunden eine zweite Phase der gesteigerten Widerstandsfähigkeit des Herzmuskelgewebes gegen einen Myokardinfarkt auf. In der dazwischenliegenden Zeitspanne (2-3 bis 24 Stunden) ist keine Kardioprotektion nachzuweisen, d.h. es handelt sich um einen biphasischen Verlauf mit einer zwischengeschalteten Periode der Unwirksamkeit der ischämischen Präkonditionierung. Die zweite Phase der Präkonditionierung tritt nach 24 Stunden auf und hält für weitere 48 bis 72 Stunden an [20-22]. Dieses zweite Fenster der Präkonditionierung kann unter anderem auch durch K_{ATP} -Kanal-Agonisten hervorgerufen werden [27].

Da volatile Anästhetika wie Isofluran in der Lage sind, myokardiale K_{ATP} -Kanäle zu aktivieren [9, 10, 24], könnte auch Isofluran in der Lage sein, ein zweites Fenster der Präkonditionierung zu induzieren. Bei einer tierexperimentellen Untersuchung an Hunden, die 1.0 MAC Isofluran über 6 Stunden erhalten hat-

ten, ließ sich nach einer Memory-Phase von 24 Stunden nach einstündiger Koronarokklusion und anschließender dreistündiger Reperfusion kein Unterschied der Herzinfarktgröße zwischen präkonditionierten und Kontrolltieren feststellen. Isofluran ruft also nach dieser Untersuchung kein zweites Fenster der Präkonditionierung hervor [25]. Dagegen wurde sowohl an neonatalen als auch an adulten Kaninchen [26, 27] bei einer Exposition von 1.0 MAC Isofluran von 2 Stunden Dauer ein zweites Fenster der Präkonditionierung 24 Stunden nach Exposition nachgewiesen. In einer neueren Untersuchung an Kaninchen konnte die Dauer des zweiten Fensters der Präkonditionierung, induziert durch 1.0 MAC Desfluran, genauer definiert werden. Der protektive Effekt ist 24, 48 und 72 Stunden nach der Gabe von Desfluran vorhanden und nach 96 Stunden nicht mehr nachweisbar [28] (Abb. 6). Obwohl somit möglicherweise Speziesunterschiede im Hinblick auf Dauer und Ausprägung des zweiten Fensters der Präkonditionierung bestehen, kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage inzwischen davon ausgegangen werden, dass die Präkonditionierung durch volatile Anästhetika am Herzen ein erstes und zweites Fenster der Präkonditionierung induziert.

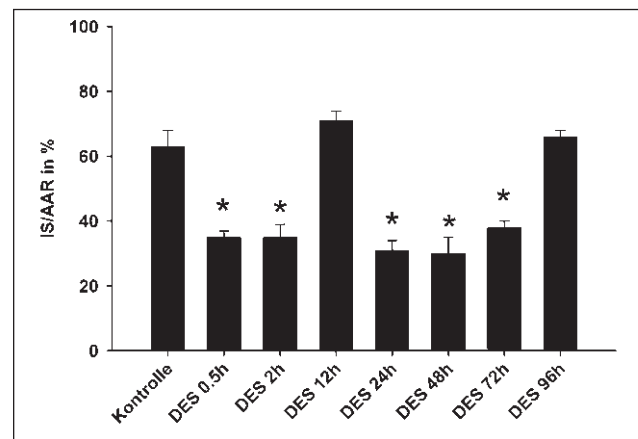


Abb. 6: Erstes und zweites Fenster der Präkonditionierung, Herzinfarktgröße ausgedrückt als Prozentwert der ischämischen Zone [area at risk (AAR)] bei Kaninchen, die mit 1.0 MAC Desfluran präkonditioniert wurden. *Signifikant ($P < 0.05$) von Kontrolleexperimenten verschieden (0.0 MAC). In der Untersuchung zeigt sich der typische biphasische Verlauf mit einem ersten und einem zweiten Fenster der Präkonditionierung.

2.3. Spezifität der volatilen Anästhetika

Mit Ausnahme von Lachgas konnte für alle klinisch relevanten volatilen Anästhetika, d. h. Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Enfluran und Halothan, im Tiermodell ein präkonditionierender kardioprotektiver Effekt nachgewiesen werden. Es ist wahrscheinlich, dass erhebliche Unterschiede in der Wirkstärke ▶

► und in der Dauer der Memory-Phase zwischen den verschiedenen Anästhetika bestehen. Indirekt weist die Tatsache, dass unterschiedlich lange Memory-Phasen bei der Untersuchung verschiedener volatiler Anästhetika angewandt wurden, in diese Richtung. Untersuchungen über die Wirkung von Desfluran wurden ohne [29], von Sevofluran mit 15 Minuten [30] und von Isofluran mit 30 Minuten [9] Memory-Phase am Großtiermodell durchgeführt. Inzwischen konnten direkte Hinweise für Unterschiede in der Wirksamkeit von APC zwischen den verschiedenen Anästhetika in einer direkt vergleichenden systematischen Untersuchung am Kaninchen in vivo demonstriert werden [31]. Hierbei wurden Desfluran, Sevofluran, Isofluran und Halothan jeweils bei 1.0 MAC für 30 Minuten angewendet und 15 Minuten vor einer dreißigminütigen Okklusion und dreistündiger Reperfusion ausgewaschen. Unter diesen experimentellen Bedingungen konnte kein präkonditionierender Effekt für Sevofluran, aber dagegen für Isofluran, Halothan und Desfluran nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bedürfen zwar der weiteren Bestätigung durch andere Untersuchungen, sind aber bedeutsam, da hiermit erstmals direkt vergleichend ein Unterschied der Effektivität der Präkonditionierung durch die verschiedenen volatilen Anästhetika nachgewiesen werden konnte.

2.4. Modulation durch Krankheitszustände

Die alleinige Hyperglykämie, unabhängig davon, ob gleichzeitig ein Diabetes mellitus besteht, erhöht das postoperative Risiko für einen Myokardinfarkt [32, 33]. Eine Hyperglykämie ist ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Mortalität [34-36]. Die genauen Mechanismen, weswegen Hyperglykämien das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, sind nicht bekannt. Diabetes mellitus und Hyperglykämie beeinträchtigen die Aktivierung mitochondrialer K_{ATP} -Kanäle [37]. Da volatile Anästhetika ihren kardioprotektiven Effekt auch durch die Aktivierung von K_{ATP} -Kanälen ausüben [29], könnte eine Hyperglykämie die Präkonditionierung mit Isofluran beeinträchtigen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde im Großtiermodell während der Präkonditionierung mit 0.5 oder 1.0 MAC Isofluran der Blutglukosewert auf 300 oder 600 mg/dl durch eine Glukoseinfusion erhöht [17]. Eine Memory-Phase von 30 Minuten wurde angeschlossen, und die Blutzuckerwerte erreichten Normalwerte noch vor Beginn der Koronarokklusion. Eine Präkonditionierung mit 0.5 MAC Isofluran wurde von einer Hyperglykämie von 300 mg/dl blockiert, aber nicht bei Präkonditionierung mit 1.0 MAC. Die Präkonditionierung mit 1.0 MAC Isofluran wurde dagegen erst bei einer Hyperglykämie von 600 mg/dl blockiert [17]. Die Resultate zeigen, dass eine Hyperglykämie wäh-

rend der Exposition mit Isofluran die Isofluran-induzierte Präkonditionierung in einer dosisabhängigen Weise abschwächt oder sogar ganz verhindert. Die Interaktion zwischen der Höhe der Hyperglykämie und der Isoflurankonzentration deutet auf eine gegensätzliche Beeinflussung der durch K_{ATP} -Kanäle vermittelten Kardioprotektion in vivo hin.

Um der Frage nachzugehen, ob eine chronische Erhöhung der Blutzuckerwerte bei Diabetes mellitus andere Effekte hervorruft als eine akute Erhöhung des Blutzuckers durch Zufuhr von Glukose, wurde die Isofluran-induzierte Präkonditionierung auch an Tieren untersucht, die durch Streptozocin-Gabe einen Diabetes mellitus für 3 Monate aufwiesen [38]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen qualitativ gleiche Resultate wie die Versuche mit akuter Hyperglykämie: Die Isofluran-induzierte Präkonditionierung wird durch einen bestehenden Diabetes mellitus beeinträchtigt und die Anästhetika- und Blutzucker-Konzentrationen stellen interaktive Determinanten der Herzinfarktgröße beim diabetischen Tiermodell dar. Ob durch eine Blutzuckernormalisierung bei diabetischen Tieren durch Insulin die Isofluran-induzierte Präkonditionierung wiederhergestellt werden kann ist bisher ungeklärt. In einer Studie an diabetischen Kaninchen wurde diese Frage allerdings im Hinblick auf die ischämische Präkonditionierung untersucht [39]. Die Resultate zeigen, dass durch eine kurzzeitige Insulingabe die Kardioprotektion durch ischämische Präkonditionierung nicht wiederherstellbar ist. Ob dieses Resultat auch auf die Anästhetika-induzierte Präkonditionierung übertragbar ist bleibt ungeklärt.

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Resultate, dass ein Diabetes mellitus die Isofluran-induzierte Präkonditionierung beeinträchtigt. Die resultierende Größe eines Herzinfarktes ist sowohl von der Blutglukosekonzentration als auch von der Konzentration von Isofluran, also von zwei interaktiven Determinanten abhängig.

2.5. Mechanismen

Als Erklärung für den Mechanismus der kardioprotektiven Wirkung der volatilen Anästhetika auf ischämisches Myokard wurde bisher die günstige Beeinflussung des Verhältnisses von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch angeführt. Volatile Anästhetika haben eine negativ inotrope Wirkung, vermindern das linksventrikuläre Afterload und wirken negativ chronotrop auf den Sinusknoten, was zusammengenommen zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauches führt. Volatile Anästhetika führen damit bei limitiertem Sauerstoffangebot (ischämisches Myokard) zu einer verbesserten Sauerstoffbilanz. Aus diesen Gründen kann ein ►

► Teil der kardioprotektiven Wirkung der volatilen Anästhetika einer Abnahme des Energiebedarfs und einer daraus resultierenden besseren Erhaltung lebenswichtiger zellulärer energieverbrauchender Prozesse zugeschrieben werden. Allerdings wurde nachgewiesen, dass Halothan auch kardioprotektiv wirkt, wenn es während der Kardioplegie oder sogar erst während der Reperfusionphase [40, 41] angewendet wird. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Abnahme des Sauerstoffverbrauchs nicht der einzige Mechanismus der kardioprotektiven Wirkung volatiler Anästhetika ist. Die Ergebnisse der Forschung zum Thema der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika werfen ein neues Licht auf die Erklärung der günstigen Beeinflussung von ischämischen Myokard. Volatile Anästhetika haben demnach eine kardioprotektive Wirkung durch die Aktivierung einer spezifischen Signaltransduktionskette. Auch wenn noch nicht alle Einzelheiten erschöpfend erforscht sind, ähneln die verschiedenen identifizierten Signaltransduktionswege denen der ischämischen Präkonditionierung. Die Aktivierung von Adenosin-, Alpha- und Betarezeptoren [42-44], von Proteinkinase C [10, 45], von inhibitorischen Guanin-regulierten Proteinen [46], und von mitochondrialen und sarkolemmalen Adenosintriphosphat-regulierten Kalium (K_{ATP})-Kanälen [9, 19, 29] sind beim Zustandekommen der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung beschrieben worden (Abb. 7). Viele dieser endogenen Mediatoren wirken über Gi/o-Proteine und Proteinkinase C (PKC) und bewirken vermutlich die Aktivierung von myokardialen K_{ATP} -Kanälen [47, 50], die als Endeffektor der Präkonditionierung angesehen werden. Für Desfluran wurde eine Beteiligung von mitochondrialen und sarkolemmalen K_{ATP} -Kanälen tierexperimentell nachgewiesen [29]. Andere Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Öffnung der K_{ATP} -Kanäle möglicherweise nicht am Ende der Signaltransduktionskette der Präkonditionierung lokalisiert ist [51].

Stickstoffmonoxid (NO) kann, wie in Patch-clamp-Untersuchungen von ventrikulären Herzmuskelzellen gezeigt wurde, K_{ATP} -Kanäle potenzieren, und NO spielt auch eine Rolle bei der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika [52-54]. Diese Resultate legen eine wechselseitige Beeinflussung von NO und K_{ATP} -Kanälen nahe und könnten auch der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung zugrunde liegen.

Neben NO können auch Prostaglandine, die aus Arachidonsäure über Cyclooxygenase 2 (COX 2) synthetisiert werden, die Aktivität von K_{ATP} -Kanälen beeinflussen. Tatsächlich kann durch Blockade der COX 2 das frühe und das späte Fenster der

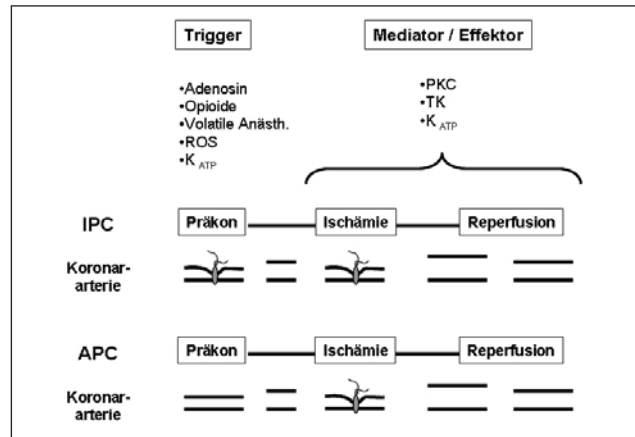


Abb. 7: Ischämische Präkonditionierung (IPC) und Präkonditionierung durch volatile Anästhetika (APC). Während bei einer IPC die Koronararterie als Trigger verengt, bzw. verschlossen werden muss, wird bei der APC eine Präkonditionierung ausgelöst, ohne eine myokardiale Ischämie zu erzeugen. In der oberen Bildhälfte sind Substanzen aufgeführt, die im Rahmen der APC als Trigger oder Mediatoren identifiziert wurden. ROS=freie Sauerstoffradikale; K_{ATP} =ATP-regulierte Kaliumkanäle; PKC=Protein Kinase C; TK=Tyrosinkinase; Präkon=Präkonditionierung.

Präkonditionierung unterdrückt werden [27, 55].

Bisherige Ergebnisse belegen die wichtige Rolle der Proteinkinase C (PKC) in der Vermittlung der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung [11, 56]. Die blockierende Wirkung von Colchicin auf die protektive Wirkung von Isofluran beruht vermutlich auf der Verhinderung einer intrazellulären Translokation von Proteinkinase C entlang zytoplasmatischer Mikrotubuli [57]. Sowohl IPC [58] als auch Isofluran- [11, 59], Sevofluran- [60] und Desfluran- [56] induzierte APC führen zu einer Translokation von Isoenzymen der PKC in mitochondriale und sarkolemmale Membranen. Die Translokation der Isoenzyme δ und ϵ der PKC durch volatile Anästhetika wurde in isolierten Zellen und im Tiermodell nachgewiesen. Allerdings liegen zu Bedeutung und Lokalisation der einzelnen Isoenzyme der PKC im Signaltransduktionsweg der APC widersprüchliche Resultate vor [51, 56, 59-62]. Eine zunehmende Zahl von Veröffentlichungen zeigt, dass freie Sauerstoffradikale (ROS) eine potenzielle Rolle als Mediatoren bei der Vermittlung kardioprotektiver Effekte von ischämischer und pharmakologischer [63-66] Präkonditionierung spielen. ROS werden auch bei der Anwendung von Isofluran gebildet, wie bei der Vermittlung vasokonstriktiver Effekte von Isofluran nachgewiesen wurde [67]. ROS sind auch an der Vermittlung der kardioprotektiven Wirkung volatiler Anästhetika beteiligt, und die Aktivierung sarkolemmaler K_{ATP} -Kanäle durch ROS wurde bereits nachgewiesen [54, 68]. Ein Abfangen der während der Isoflurangabe generierten ROS durch Radikal-

► fänger blockiert die Anästhetika-induzierte Präkonditionierung [18, 69]. Mittels konfokaler Laserfluoreszenzmikroskopie konnte eine direkte Rolle für die Beteiligung von ROS als Bestandteil des Signaltransduktionsweges der Isofluran-induzierten Präkonditionierung impliziert werden, da durch die Isoflurangabe selbst ROS erzeugt werden [69, 70]. Dieser Hinweis wird durch Studien am isolierten Meerschweinchenherzen untermauert, in denen die Sevofluran-induzierte Präkonditionierung durch die Koadministration der ROS-Fänger Superoxiddismutase, Katalase oder Glutathion verhindert wurde [54]. Intrazellulärer Ort der ROS-Synthese ist möglicherweise der Komplex III (Cytochrom-C-Reduktase) der mitochondrialen Atmungskette, da die spezifische Blockade des Komplex III die Isofluran-induzierte Infarktgrößenreduktion verhindert [71]. Alternativ kommt auch die Hemmung der Aktivität am Komplex I (NADH-Ubiquinon-Oxidoreduktase) der Atmungskette als Ursache für eine vermehrte ROS-Bildung in Frage, wie für Sevofluran an isolierten Mitochondrien aus Kardiomyozyten gezeigt werden konnte [72].

Zusammenfassend ist für bestimmte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Proteinkinase C, freie Sauerstoffradikale, K_{ATP} -Kanäle, Stickstoffmonoxid und Cyclooxygenase 2 eine Beteiligung an der intrazellulären Vermittlung der APC gezeigt worden. Zudem könnte eine durch Inhalationsanästhetika veränderte Genexpression für die APC von Bedeutung sein [73]. Die komplexe Interaktion der einzelnen, am Signaltransduktionsweg der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung beteiligten Moleküle, zeigt zusammenfassend **Abbildung 8**.

3. Kardioprotektion durch volatile Anästhetika während Reperfusion

Eine günstige Beeinflussung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens kann auch durch Abmilderung des Reperfusionsschadens erreicht werden. Der Reperfusionsschaden ist in der Ära der Reperfusionstherapie durch Thrombolyse und Angioplastie zur Behandlung eines Myokardinfarktes in den Mittelpunkt des Interesses geraten. Die experimentellen Daten sprechen für die vermehrte Bildung von freien Sauerstoffradikalen durch Zufuhr von Sauerstoff in der Reperusionsphase, die zur weiteren Schädigung beitragen. In der Tat konnte die Verminderung der Bildung von freien Sauerstoffradikalen (ROS) während der Reperusionsphase nach Präkonditionierung mit Sevofluran nachgewiesen werden [74]. Zudem kann durch die Anwendung von volatilen Anästhetika nur während der Reperusionsphase,

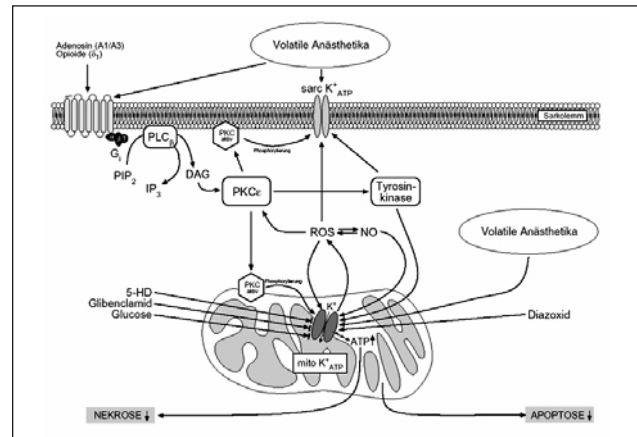


Abb. 8: Schematische Darstellung der Mechanismen der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika. Volatile Anästhetika aktivieren endogene Schutzmechanismen über die Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und von K_{ATP} -Kanälen. Über eine Aktivierung von Proteinkinase C und Tyrosinkinasen kommt es zur Signalamplifizierung und der Öffnung von mito K_{ATP} -Kanälen, die auch direkt von volatilen Anästhetika aktiviert werden können. Als mögliche Erklärung für die protektive Wirkung der Präkonditionierung ist die mitochondriale ATP-Produktion besser erhalten, wodurch Vorgänge wie Nekrose und Apoptose aufgehalten werden. Zusätzlich dargestellt sind verschiedene Pharmaka, die den mito K_{ATP} modulieren. PIP=Phosphoinositolphosphat; PLC=Phospholipase; DAG=Diacylglycerol; PKC= Protein Kinase C; TK=Tyrosinkinase; ROS=freie Sauerstoffradikale; NO=Stickstoffmonoxid; 5-HD=5-Hydroxydecanoat; K_{ATP} =ATP-regulierte Kaliumkanäle; mito K_{ATP} = mitochondriale ATP-regulierte Kaliumkanäle; sarc K_{ATP} =Sarkomemmale ATP-regulierte Kaliumkanäle.

d. h. erst nach der ischämischen Schädigung, die Herzinfarktgröße im Experiment vermindert werden. In einer Studie am In-vivo-Kaninchen-Modell konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Halothan während der ersten 15 Minuten der Reperfusion zu einer signifikanten Abnahme des resultierenden Herzinfarktes führte [41]. In einer Folgestudie im gleichen Tiermodell wurden Isofluran, Enfluran, Desfluran und Sevofluran verglichen [75]. Die volatilen Anästhetika wurden jeweils für die ersten 15 Minuten während der Reperusionsphase bei einer Konzentration von 1.0 MAC gegeben. Hierbei zeigten sich unterschiedlich ausgeprägte Effekte der Kardioprotektion für die verschiedenen volatilen Anästhetika. Isofluran führte zu keiner Veränderung der Infarktgröße gegenüber Kontrolltieren, während Enfluran und Sevofluran die Infarktgröße nicht signifikant und Desfluran diese statistisch signifikant verminderte [75]. Von der gleichen Arbeitsgruppe konnte bei Ratten im In-vivo-Modell eine Kardioprotektion während Reperfusion für Sevofluran nachgewiesen werden, wobei schon eine kurzzeitige Applikation von nur 2 Minuten ausreichend war, die Infarktgröße signifikant zu senken [76, 77].

► Wenn volatile Anästhetika über längere Zeit angewendet werden, d. h. während der gesamten Dauer einer Ischämie-/Reperfusionphase, könnte die Anästhetika-induzierte Kardioprotektion durch zwei günstige Effekte hervorgerufen werden, die sich eventuell gegenseitig verstärken: die Präkonditionierung und die Verminderung des Reperfusionsschadens. Wenn sich diese Vermutung als richtig erweist, wäre dies eine Erklärung dafür, dass klinische Studien zum Nachweis der Präkonditionierung keinen Unterschied in der kardialen Troponinfreisetzung feststellen konnten, wenn mit einem Präkonditionierungsprotokoll gearbeitet wurde [78], wohingegen bei Einsatz des Anästhetikums über die gesamte Dauer der Operation (Präkonditionierungs- und Reperfusionphase) eine Reduktion der Troponinfreisetzung festgestellt werden konnte [79].

4. Präkonditionierung durch volatile Anästhetika an anderen Organen

4.1. Gehirn

Die ischämische Präkonditionierung des Gehirns wurde noch vor der Erstbeschreibung der ischämischen Präkonditionierung des Herzens publiziert [80, 81]. Die Präkonditionierung des Gehirns involviert ebenso die Aktivierung von K_{ATP} Kanälen [82, 83] und es wurde bei Ratten gezeigt, dass mitochondriale K_{ATP} -Kanäle im Gehirn sechsmal höher konzentriert sind als im Herzen [84]. Diazoxid, das mitochondriale K_{ATP} -Kanäle aktiviert, induziert eine Neuroprotektion [85]. Für verschiedene volatile Anästhetika konnte inzwischen im Tierexperiment eine präkonditionierende Wirkung nachgewiesen werden. Isofluran, Halothan und Desfluran [86-88] induzieren eine Präkonditionierung gegen temporäre und permanente fokale zerebrale Ischämie bei Ratten. Für Sevofluran konnte im Hippocampuspräparat eine Neuroprotektion nach In-Vitro-Hypoxie und nach globaler Hirnischämie nach 7-minütigem Herz-Kreislauf-Stillstand nachgewiesen werden [89, 90]. Die Gabe von 5-Hydroxydecanoat, einem mitochondrialen K_{ATP} -Kanal-Antagonisten, blockierte dabei die durch Sevofluran hervorgerufene Neuroprotektion. Somit scheinen im Gehirn ähnliche Signaltransduktionsvorgänge durch eine Präkonditionierung mit volatilen Anästhetika tierexperimentell aktivierbar zu sein wie im Herzen. Klinische Daten zur APC am Gehirn fehlen bisher.

4.2. Andere Organe

Die bisherigen Ergebnisse der Erforschung des Phänomens der ischämischen Präkonditionierung lassen vermuten, dass es sich hierbei um einen angebore-

nen endogenen Schutzmechanismus gegenüber Phasen einer Hypoxie bzw. Ischämie handelt. Diesen Umstand versucht man sich in der Transplantationsmedizin, z.B. bei Lebertransplantationen, zunutze zu machen. Volatile Anästhetika können dieses „Schutzprogramm“ effektiv aktivieren, ohne selbst eine Ischämie auslösen zu müssen. Bisherige publizierte Daten beschränken sich auf den Nachweis der Präkonditionierung des Herzens und des Gehirns. Es ist zu vermuten, dass eine durch volatile Anästhetika induzierte Präkonditionierung auch in der Lunge, der Niere, dem Intestinum und der Leber nachweisbar ist.

5. Präkonditionierung bei Menschen

5.1 In-vitro-Ergebnisse

Auch durch Versuche an menschlichem Herzmuskelgewebe (Herzohr) in vitro konnten präkonditionierende Effekte von Inhalationsanästhetika nachgewiesen werden [43, 44]. Die Präkonditionierung durch Isofluran kann durch Gabe von Glibenclamid, einem unspezifischen K_{ATP} -Kanal-Blocker, verhindert werden [48]. In dieser Untersuchung wurde damit die Beteiligung von K_{ATP} -Kanälen bei der Isofluran-induzierten Präkonditionierung im menschlichen Herzmuskelgewebe in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studienergebnissen erstmals nachgewiesen. Im gleichen In-vitro-Modell konnte die wichtige Rolle von mitochondrialen K_{ATP} -Kanälen bei der Präkonditionierung durch Desfluran und Sevofluran ebenso demonstriert werden [44, 91]. Dies bedeutet, dass die tierexperimentellen Forschungsergebnisse zu APC für die klinische Situation relevant sind. In weiterer Übereinstimmung zwischen tierexperimenteller und klinischer Forschung konnte an atrialem Herzmuskelgewebe von diabetischen Patienten keine Präkonditionierung mit Diazoxid ausgelöst werden; dies kann als Hinweis auf die Dysfunktionalität mitochondrialer K_{ATP} -Kanäle [92] bei Diabetes mellitus interpretiert werden.

5.2 Klinische Studien

Anästhetika-induzierte Präkonditionierung menschlicher Herzen konnte nicht nur in vitro, sondern auch in klinischen Untersuchungen bei Patienten zur koronaren Bypassoperation gezeigt werden. So konnte nachgewiesen werden, dass eine fünfminütige Gabe von Isofluran während extrakorporaler Zirkulation in einem signifikant niedrigeren Anstieg von Troponin I und CK-MB als Marker kardialer Zellschäden im postoperativen Verlauf resultierte [93]. Bei Patienten, die eine Sevofluran- oder Desflurananästhesie erhalten hatten, verbesserten sich die hämodynami- ►

► schen Parameter nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation deutlich schneller als bei Patienten, deren Narkose mit Propofol aufrechterhalten wurde. Zudem war der Verbrauch an vasoaktiven Substanzen in den Gruppen, die volatile Anästhetika erhalten hatten, im peri- und postoperativen Verlauf deutlich geringer [79]. Die positivsten Effekte in Bezug auf die myokardiale Schädigung und die Erholung der ventrikulären Funktion bei herzchirurgischen Patienten werden, zumindest bei der Verwendung von Sevofluran, dann erreicht, wenn das Inhalationsanästhetikum über die gesamte Dauer der Operation verabreicht wird [94]. Im Follow-up einer Studie, die ebenfalls einen geringeren Anstieg biochemischer Marker renaler und kardialer Schäden im postoperativen Verlauf durch eine Präkonditionierung mit Sevofluran zeigen konnte [78], wurde aktuell auch erstmalig eine Outcome-Verbesserung nach einem Jahr postoperativ beobachtet. Die Patienten, die während der extrakorporalen Zirkulation eine Präkonditionierung mit Sevofluran über zehn Minuten erhalten hatten, erlitten signifikant seltener kardiale Komplikationen wie plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder Herzrhythmusstörungen (3% vs. 17%) [95].

Diese Ergebnisse sind somit hinweisend auf die Existenz einer klinisch nutzbaren Anästhetika-induzierten Präkonditionierung bzw. Kardioprotektion. Die Anzahl der untersuchten Patienten in den klinischen Studien ist allerdings gering und muss an größeren Patientenkollektiven überprüft werden.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Präkonditionierung des Gehirns oder des Herzens gegen einen hypoxischen oder ischämischen Schaden könnte eine Strategie zur Reduktion der Mortalität und Morbidität von Patienten mit hohem Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt darstellen, insbesondere in der Gefäßchirurgie oder, wenn ischämische Episoden antizipiert werden wie z.B. in der Neuro- oder Kardiochirurgie. Die pharmakologische Präkonditionierung mit schon zugelassenen und in klinischem Gebrauch befindlichen Medikamenten oder Substanzen ist zur Erreichung dieses Ziels besonders geeignet. Volatile Anästhetika können ischämische oder hypoxische Schädigungen prophylaktisch und therapeutisch beeinflussen und sie könnten in der perioperativen Phase zur Kardio- und Zerebroprotektion gezielt eingesetzt werden. Experimentell kann eine Präkonditionierung inzwischen sogar durch die intravenöse Applikation von Inhalationsanästhetika in speziellen Formulierungen erreicht werden [96]. Diese neue Anwendungsform

eröffnet faszinierende neue Möglichkeiten im Hinblick auf zukünftige Strategien der Kardioprotektion. Der potenziell sehr bedeutende Nutzen der volatilen Anästhetika könnte zudem die Diskussion um die „beste“ Narkosetechnik und damit die Wahl des am besten geeigneten Hypnotikums, insbesondere bei Patienten mit kardialen oder neuronalen Vorerkrankungen neu entfachen.


Literatur

1. Opie LH: The multifarious spectrum of ischemic left ventricular dysfunction: relevance of new ischemic syndromes. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28: 2403-14
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36
3. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104: 2981-9
4. Warltier DC, al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT: Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988; 69: 552-65
5. Larach DR, Schuler HG: Potassium channel blockade and halothane vasodilation in conducting and resistance coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 72-81
6. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF: Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 1994; 81: 1245-55
7. Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Mechanism of myocardial protection by isoflurane. Role of adenosine triphosphate-regulated potassium (KATP) channels. *Anesthesiology* 1996; 85: 794-807
8. Kersten JR, Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Glyburide, a KATP channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth Analg* 1996; 83: 27-33
9. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-70
10. Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF: Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997; 87: 1182-90
11. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 86: 699-709
12. Van Winkle DM, Thornton JD, Downey DM, Downey JM: The natural history of preconditioning: Cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. *Coronary Artery Dis* 1991; 2: 613-19
13. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR: Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82: 609-19
14. Fryer RM, Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ: Importance of PKC and tyrosine kinase in single or multiple cycles of preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: 1229-35
15. Sandhu R, Diaz RJ, Mao GD, Wilson GJ: Ischemic preconditioning: differences in protection and susceptibility to blockade with single-cycle versus multicycle transient ischemia. *Circulation* 1997; 96: 984-95
16. Kehl F, Krolkowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Is isoflurane-induced preconditioning dose related? *Anesthesiology* 2002; 96: 675-80
17. Kehl F, Krolkowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002; 96: 183-8

- 18. Mullenheim J, Ebel D, Frassdorf J, Preckel B, Thamer V, Schlack W: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via release of free radicals. *Anesthesiology* 2002; 96: 934-40
19. Piriou V, Chiari P, Knezynski S, Bastien O, Loufoua J, Lehot JJ, Foex P, Annat G, Ovize M: Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 756-64
20. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M: Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993; 72: 1293-9
21. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM: Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-72
22. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM: Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: time course and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol* 1997; 92: 159-67
23. Ockaili R, Emami 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* 1999; 277: H2425-H2434
24. Nakae Y, Kohro S, Hogan OH, Bosnjak ZJ: Intracellular mechanism of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation with isoflurane. *Anesth Analg* 2003; 97: 1025-32, table
25. Kehl F, Pagel PS, Krolikowski JG, Gu W, Toller W, Warltier DC, Kersten JR: Isoflurane does not produce a second window of preconditioning against myocardial infarction in vivo. *Anesth Analg* 2002; 95: 1162-8, table
26. 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 Heart Circ Physiol* 2002; 283: H61-H68
27. Tanaka K, Ludwig LM, Krolikowski JG, Alcindor D, Pratt PF, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Isoflurane produces delayed preconditioning against myocardial ischemia and reperfusion injury: role of cyclooxygenase-2. *Anesthesiology* 2004; 100: 525-31
28. Smul, T., Stumpner, J., Lange, M., Roewer, N., and Kehl, F. A short stimulus of 30-min Desflurane induces both early and delayed preconditioning against myocardial infarction. *Anesth Analg* 100(2S). 2005.
29. Toller WG, Gross ER, Kersten JR, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 1731-9
30. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC: Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91: 1437-46
31. Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, Bastien O, Loufoua J, Raïsky O, et al.: Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002; 89: 486-91
32. Palda VA, Detsky AS: Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1997; 127: 313-28
33. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Heller AC: **Hyperglycemia**: A predictor of mortality following CABG in diabetics. *Circulation* 1999; 100(Suppl I): I-591
34. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al.: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-46
35. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S: Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 612-9
36. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin- Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32
37. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, Warltier DC: Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1744-H1750
38. Tanaka K, Kehl F, Gu W, Krolikowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2018-H2023
39. Ebel D, Mullenheim J, Frassdorf J, Heinen A, Huhn R, Bohlen T, et al.: Effect of acute hyperglycaemia and diabetes mellitus with and without short-term insulin treatment on myocardial ischaemic late preconditioning in the rabbit heart in vivo. *Pflugers Arch* 2003; 446: 175-82
40. Lochner A, Harper IS, Salie R, Genade S, Coetzee AR: Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. *Anesth Analg* 1994; 79: 226-33
41. Schlack W, Preckel B, Barthel H, Obal D, Thamer V: Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1997; 79: 88-96
42. Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, Mei DA, Gross GJ, Warltier DC: Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997; 86: 1128-39
43. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C, III: Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92: 1692-701
44. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, et al.: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2002; 97: 33-41
45. Toller WG, Montgomery MW, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC, Kersten JR: Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: role for protein kinase C? *Anesthesiology* 1999; 91: 713-22
46. Toller WG, Kersten JR, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC: Isoflurane preconditions myocardium against infarction via activation of inhibitory guanine nucleotide binding proteins. *Anesthesiology* 2000; 92: 1400-7
47. Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ: Blockade of ischaemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist sodium 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 1054-62
48. Hu K, Nattel S: Mechanisms of ischemic preconditioning in rat hearts. Involvement of alpha 1B-adrenoceptors, pertussis toxin-sensitive G proteins, and protein kinase C. *Circulation* 1995; 92: 2259-65
49. Kirsch GE, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM: Coupling of ATP-sensitive K+ channels to A1 receptors by G proteins in rat ventricular myocytes. *Am.J.Physiol* 1990; 259: H820-H826
50. Rohmann S, Weygandt H, Schelling P, Kie SL, Verdouw PD, Lues I: Involvement of ATP-sensitive potassium channels in preconditioning protection. *Basic Res Cardiol* 1994; 89: 563-76
51. Ludwig LM, Wehrauch D, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: potential downstream targets of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004; 100: 532-9
52. Shinbo A, Iijima T: Potentiation by nitric oxide of the ATP-sensitive K+ current induced by K+ channel openers in guinea-pig ventricular cells. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1568-74
53. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97: 4-14
54. Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK, An J, Chen Q, Riess ML, et al.: Anesthetic preconditioning: triggering role of ►

- reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H44-H52
55. Alcindor D, Krolkowski JG, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR: Cyclooxygenase-2 mediates ischemic, anesthetic, and pharmacologic preconditioning in vivo. *Anesthesiology* 2004; 100: 547-54
56. Toma O, Weber NC, Wolter JI, Obal D, Preckel B, Schlack W: Desflurane preconditioning induces time-dependent activation of protein kinase C epsilon and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 in the rat heart in vivo. *Anesthesiology* 2004;101:1372-80
57. Ismaeil MS, Tkachenko I, Hickey RF, Cason BA: Colchicine inhibits isoflurane-induced preconditioning. *Anesthesiology* 1999;91:1816-22
58. Ping P, Zhang J, Qiu Y, Tang XL, Manchikalapudi S, Cao X, Bolli R: Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms epsilon and eta in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity. *Circ Res* 1997; 81: 404-14
59. Obal D, Weber NC, Zacharowski K, Toma O, Dettwiler S, Wolter JI, et al.: Role of protein kinase C-epsilon (PKCepsilon) in isoflurane-induced cardioprotection. *Br J Anaesth* 2005;94:166-73
60. Bouwman RA, Musters RJ, Beek-Harmsen BJ, de Lange JJ, Boer C: Reactive oxygen species precede protein kinase C-delta activation independent of adenosine triphosphate-sensitive mitochondrial channel opening in sevoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2004;100:506-14
61. 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;99:138-47
62. Aizawa K, Turner LA, Weihrauch D, Bosnjak ZJ, Kwok WM: Protein kinase C-epsilon primes the cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel to modulation by isoflurane. *Anesthesiology* 2004;101: 381-9
63. Tritto I, D'Andrea D, Eramo N, Scognamiglio A, De Simone C, Violante A, Esposito A, Chiariello M, Ambrosio G: Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1997; 80: 743-8
64. Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, Li C, Schumacker PT: Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998;273:18092-8
65. Das DK, Maulik N, Sato M, Ray PS: Reactive oxygen species function as second messenger during ischemic preconditioning of heart. *Mol Cell Biochem* 1999;196:59-67
66. McPherson BC, Yao Z: Morphine Mimics Preconditioning via Free Radical Signals and Mitochondrial K(ATP) Channels in Myocytes. *Circulation* 2001; 103:290-5
67. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Darvish A, Sellke FW: Oxygen-derived free radicals mediate isoflurane-induced vasoconstriction of rabbit coronary resistance arteries. *Anesth Analg* 1995;80:1163-7
68. Zhang DX, Chen YF, Campbell WB, Zou AP, Gross GJ, Li PL: Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Circ Res* 2001;89:1177-83
69. Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, Ludwig LM, LaDisa JF, Jr., Kersten JR, et al.: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2002; 97: 1485-90
70. Tanaka K, Weihrauch D, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2003;98:935-43
71. Ludwig LM, Tanaka K, Eells JT, Weihrauch D, Pagel PS, Kersten JR, Warltier DC: Preconditioning by isoflurane is mediated by reactive oxygen species generated from mitochondrial electron transport chain complex III. *Anesth Analg* 2004;99:1308-15
72. Riess ML, Kevin LG, McCormick J, Jiang MT, Rhodes SS, Stowe DF: Anesthetic preconditioning: the role of free radicals in sevoflurane-induced attenuation of mitochondrial electron transport in Guinea pig isolated hearts. *Anesth Analg* 2005;100:46-53
73. Sergeev P, da Silva R, Lucchinetti E, Zaugg K, Pasch T, Schaub MC, et al.: Trigger-dependent gene expression profiles in cardiac preconditioning: evidence for distinct genetic programs in ischemic and anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2004;100:474-88
74. 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;96:949-55, table
75. Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal D, Barthel H, Thamer V: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998; 81:905-12
76. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, Mullenheim J, Hoterkes F, Thamer V, Schlack W: One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Br J Anaesth* 2001;87:905-11
77. Obal D, Scharbatke H, Barthel H, Preckel B, Mullenheim J, Schlack W: Cardioprotection against reperfusion injury is maximal with only two minutes of sevoflurane administration in rats: [La cardioprotection contre les lesions de reperfusion est maximale apres deux minutes seulement d'administration de sevoflurane chez des rats]. *Can J Anaesth* 2003;50:940-5
78. 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;98:1315-27
79. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al.: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-23
80. Dahl NA, Balfour WM: Prolonged Anoxic Survival Due to Anoxia Pre-Exposure - Brain Atp Lactate + Pyruvate. *Am J Physiol* 1964;207:452-6
81. Schurr A, Reid KH, Tseng MT, West C, Rigor BM: Adaptation of adult brain tissue to anoxia and hypoxia in vitro. *Brain Res* 1986;374:244-8
82. Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M: Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K+ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1995;92:4666-70
83. Perez-Pinzon MA, Born JG: Rapid preconditioning neuroprotection following anoxia in hippocampal slices: role of the K+ ATP channel and protein kinase C. *Neuroscience* 1999;89:453-9
84. Bajjar R, Seetharaman S, Kowaltowski AJ, Garlid KD, Paucek P: Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain. *J Biol Chem* 2001;276:33369-74
85. Shimizu K, Lacza Z, Rajapakse N, Horiguchi T, Snipes J, Busija DW: MitoK(ATP) opener, diazoxide, reduces neuronal damage after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283: H1005-H1011
86. 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;33:1889-98
87. Xiong L, Zheng Y, Wu M, Hou L, Zhu Z, Zhang X, Lu Z: Preconditioning with isoflurane produces dose-dependent neuroprotection via activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 2003;96:233-7, table
88. Haelewyn B, Yvon A, Hanouz JL, MacKenzie ET, Ducouret P, Gerard JL, et al.: Desflurane affords greater protection than halothane against focal cerebral ischaemia in the rat. *Br J Anaesth* 2003;91:390-6
89. Kehl F, Payne RS, Roewer N, Schurr A: Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Res* 2004;1021:76-81
90. Payne RS, Akca O, Roewer N, Schurr A, Kehl F: ►

- Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. *Brain Res.* 2005;1034:147-52
91. Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, Terrien X, Massetti M, Babatasi G, et al.: Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria in vitro. *Anesthesiology* 2003;99:27-33
92. Ghose S, Standen NB, Galianes M: Is blockade of KATP channels the cause for the failure to precondition the diabetic heart? *Circulation* 1999;100(Suppl I):I-718
93. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;100:II340-II344
94. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van R, et al.: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299-310
95. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, et al.: Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:159-65
96. Chiari PC, Pagel PS, Tanaka K, Krolkowski JG, Ludwig LM, Trillo RA, Jr., et al.: Intravenous emulsified halogenated anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. *Anesthesiology* 2004;101:1160-6



ANTWORTEN CME

6 | 05 HEFT 6/2005

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

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Franz Kehl
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
 Universitätsklinikum Würzburg
 Zentrum Operative Medizin
 Oberdürrbacher Straße 6
 D-97080 Würzburg
 Tel.: 0931 201-30010
 Fax: 0931 201-30013
 E-Mail: franz.kehl@mail.uni-wuerzburg.de

Bewerbertraining: Vorbereitung auf Auswahl-situationen für Führungskräfte

Lernen Sie in diesem zweitägigen Seminar die häufigst eingesetzten Auswahlkriterien kennen und erfahren Sie, worauf es bei den angewandten Methoden (Bewerberinterviews, Assessment-Übungen) ankommt. Ermitteln Sie Ihr Stärkenprofil und lernen Sie Ihre Wirkung auf potentielle Entscheidungsträger kennen.

Datum: 27./28.01.2006 **Ort:** Nürnberg **Teilnehmer:** max. 14. Personen
Gebühr: Euro 800,- für BDA/DGAI-Mitglieder (inkl. Seminarunterlagen, Mittagessen, Tagungsgetränke).
 Euro 850,- für Nichtmitglieder.

Weitere Informationen: Dr. A. Schleppers, Ärztlicher Geschäftsführer DGAI/BDA, Tel.: 0911 / 9337811, www.bda.de, www.dgai.de

Konfliktmanagement

– Intensivseminar für Anästhesisten und Anästhesistinnen –

Berufsverband Deutscher Anästhesisten und Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
 in Kooperation mit dem Malik Management Zentrum St. Gallen

Termin: Modul 1 8./9. Februar 2006 Modul 2: 15./16. März 2006 **Ort:** Nürnberg

Um Sie für den Umgang mit Konflikten im besonderen Kontext Krankenhaus auszubilden, lernen Sie in diesem 2 x 2-tägigen Intensivseminar Methoden und Instrumente zur Konfliktlösung kennen. Darüber hinaus reflektieren Sie Ihr persönliches Kommunikationsverhalten, lernen Ihren Konfliktstil kennen und leiten daraus für sich persönliche Handlungsoptionen ab, um Ihr individuelles Handlungsrepertoire im Umgang mit Konflikten zu erweitern.

Weitere Informationen: Geschäftsstelle BDA / DGAI (Tel.: 0911 / 9337811) www.bda.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 11/2005)

1. Welche der folgenden Aussagen zu ischämischen Syndromen des Myokards ist richtig?
 - a. Stunning ist eine irreversible Dysfunktion.
 - b. Ischämische Präkonditionierung blockiert Hibernation.
 - c. Hibernation ist immer irreversibel.
 - d. Stunning ist eine reduzierte Myokardfunktion als Folge reduzierten koronaren Blutflusses.
 - e. Ischämische Präkonditionierung führt zu einer Verringerung der Infarktgröße.
2. Welches der folgenden Inhalationsanästhetika besitzt keine präkonditionierende Wirkung?
 - a. Desfluran
 - b. Halothan
 - c. Isofluran
 - d. Lachgas
 - e. Sevofluran.
3. Welche der folgenden Aussagen zur Anästhetika-induzierten Präkonditionierung (APC) ist richtig?
 - a. Inhalationsanästhetika müssen mindestens 3 Stunden vor einer Ischämie gegeben werden, um präkonditionierend zu wirken.
 - b. Das Inhalationsanästhetikum muss während der Ischämie endexpiratorisch messbar sein, um präkonditionierend wirken zu können.
 - c. APC kann einen infarktbedingten Zelluntergang vollständig verhindern.
 - d. APC ist genauso wirksam wie ischämische Präkonditionierung.
 - e. Inhalationsanästhetika müssen mit mindestens 1 MAC appliziert werden, um präkonditionierend zu wirken.
4. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind an der intrazellulären Vermittlung der APC beteiligt:
 1. Freie Sauerstoffradikale (ROS)
 2. K_{ATP} -Kanäle
 3. Proteinkinase C
 4. N-Acetylcystein
 - a. Nur 1 ist richtig
 - b. Nur 1 und 2 sind richtig
 - c. Nur 1, 2 und 3 sind richtig
 - d. Nur 2 und 4 sind richtig
 - e. Alle sind richtig.
5. Welche der folgenden Aussagen zum zeitlichen Verlauf der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung (APC) ist nicht richtig?
 - a. Der Verlauf der APC ist biphasisch.
 - b. Das erste Fenster der Präkonditionierung hält 2-3 Stunden an.
 - c. Die APC ist 12 Stunden nach Isoflurangabe am stärksten ausgeprägt.
 - d. Das zweite Fenster der Präkonditionierung kann durch K_{ATP} -Kanal Agonisten hervorgerufen werden.
 - e. Desfluran induziert ein zweites Fenster der Präkonditionierung.
6. NO gilt als Endeffektor der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung, weil volatile Anästhetika das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch verbessern.
 - a. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig.
 - b. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - c. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - d. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - e. Beide Aussagen sind falsch.
7. Volatile Anästhetika müssen immer vor der Ischämie gegeben werden, weil eine Anwendung während der Reperfusion in jedem Fall wirkungslos ist.
 - a. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig.
 - b. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - c. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - d. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - e. Beide Aussagen sind falsch.
8. Welche volatilen Anästhetika induzieren vermutlich eine APC am Gehirn?
 1. Desfluran
 2. Halothan
 3. Isofluran
 4. Sevofluran
 - a. Nur 1 ist richtig
 - b. Nur 1 und 2 sind richtig
 - c. Nur 1, 2 und 3 sind richtig
 - d. Nur 2 und 4 sind richtig
 - e. Alle sind richtig.
9. Welche Aussagen zur APC beim Menschen sind richtig?
 1. K_{ATP} -Kanäle spielen keine Rolle.
 2. Sevofluran reduziert den Anstieg von Ischämie markern.
 3. Propofol bewirkt eine bessere Erholung der hämodynamischen Parameter nach extrakorporaler Zirkulation als Sevofluran.
 - a. Nur 1 ist richtig
 - b. Nur 2 ist richtig
 - c. Nur 1 und 3 sind richtig
 - d. Nur 2 und 3 sind richtig
 - e. Alle sind richtig.
10. Passagere Hyperglykämien schwächen die APC ab, weil der Sulfonylharnstoff Glibenclamid K_{ATP} -Kanäle blockiert.
 - a. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig.
 - b. Aussage 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch.
 - c. Nur Aussage 1 ist richtig.
 - d. Nur Aussage 2 ist richtig.
 - e. Beide Aussagen sind falsch.

AUSWERTUNGSBOGEN (CME 11/2005)

▼ An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen.

Name:	<input type="text"/>
PLZ, Ort:	<input type="text"/>

▼ Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei Angabe der Mitgliedsnummer möglich.

Tragen Sie hier Ihre Mitgliedsnummer ein:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

▼ Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile. Hier eine Beispielsabbildung des Aufklebers:

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B2330	Entgeld bezahlt
01 / 02	▶ 012345 ◀	000

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert.

Tragen Sie hier Ihre Lösung ein:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
b	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
c	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
d	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
e	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

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 den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.



Einsendeschluss: 31.12.2005

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

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780
Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel 0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A. 0911 9337812
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
E-Mail: bda@dgai-ev.de

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorn (L - Z) 0911 9337817
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K) 0911 9337827
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher 0911 9337816
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@t-online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)