

# Adrenorezeptoren – Aktueller Kenntnisstand und Bedeutung für die perioperative Phase\*

## Adrenergic receptors – Current knowledge and their importance for the perioperative phase

H. Lier<sup>1</sup>, S. Schröder<sup>2</sup> und F. Stüber<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Universität Köln  
(Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dr. K. A. Lehmann, PD Dr. S. Kampe)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Westküstenklinikum Heide (Chefarzt: PD Dr. T. von Spiegel)

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeft)

► **Zusammenfassung:** Die negativen Einflüsse des erhöhten Sympatikotonus auf die perioperative Mortalität kardiovaskulärer Risikopatienten sind seit langem bekannt. Die selektive medikamentöse Beeinflussung adrenerger Rezeptoren zur Modulation des Sympatikotonus gerät zunehmend in den Mittelpunkt des anästhesiologischen Interesses. Diese Übersicht stellt den aktuellen Kenntnisstand über die Adrenorezeptoren sowie die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung in der perioperativen Phase dar. Die Identifikation verschiedener Subtypen der Adrenorezeptoren ermöglicht perioperativ selektive Interventionen und eine gezielte Modulation des sympathischen Systems. Retrospektive klinische Studien zeigen einen bedeutenden Nutzen der  $\beta$ -Blockade und  $\alpha$ -2-Stimulation in der perioperativen Phase hinsichtlich der Senkung von Morbidität und Mortalität. Daten aus großen prospektiven Untersuchungen liegen noch nicht vor. Bislang wird daher die gezielte perioperative medikamentöse Attenuierung des Sympathikus bei Risikokollektiven gefordert.

► **Schlüsselwörter:** Adrenorezeptoren, perioperativ – Beta-Antagonisten – Alpha-Agonisten – Pharmakologische Wirkung.

► **Summary:** The negative impact of elevated sympathetic tone on the perioperative mortality of cardiovascular risk patients is well known. The interest of the anaesthesiologist is therefore increasingly focussed on selective pharmacological modulation of sympathetic tone. This article reviews our current knowledge of the adrenergic receptors and the possibilities of modifying them. The identification of different adrenoceptor subclasses permits selective perioperative intervention and specific modulation of the sympathetic system. Retrospective clinical studies show a significant benefit for  $\beta$ -blockers and  $\alpha$ -2 stimulants in terms of reducing morbidity and mortality. Although data from large prospective studies are still lacking, selective pharmacological attenuation of

the sympathetic tone is recommended in high-risk patients.

► **Keywords:** Adrenergic Receptors, perioperative – Beta Antagonists – Alpha Agonists – Pharmacological Effect.

### Einleitung

Seit über zwei Jahrzehnten sind die negativen Einflüsse eines perioperativ erhöhten Sympatikotonus bekannt. Bereits 1995 notierten Mangano und Goldman für Patienten mit perioperativer Ischämie ein neunfach erhöhtes Risiko, während ihres Krankenhausaufenthaltes ein ernsthaftes kardiales Ereignis zu erleiden, und ein zweifaches Risiko für einen kardialen Tod innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung [1]. Die myokardiale Ischämie ist dabei eng mit einer erhöhten perioperativen Herzfrequenz (HF) korreliert [2]. Bei nicht kardiochirurgischen Patienten muss in 5% mit perioperativen, kardiovaskulären Komplikationen gerechnet werden, für gefäßchirurgische Eingriffe bei Hochrisikopatienten steigt dieser Wert auf bis zu 30% [3]. Etwa 60% der Patienten, die innerhalb eines Monats nach einem operativen Eingriff versterben, leiden an einer koronaren Herzerkrankung [4]. Die optimale Behandlung koronarer Risikopatienten im Umfeld einer Operation ist daher ein häufiges Problem in der klinischen Routine. Auch die teilweise propagierte Durchführung einer koronarchirurgischen Revaskularisierung vor einer elektiven Operation [5] muss zumindest bei Patienten mit stabiler Symptomatik abgelehnt werden [6] und auf Hochrisikofälle beschränkt bleiben, die einen Vorteil durch die koronaren Revaskularisierung unabhängig von der geplanten (Gefäß-) Operation haben [7]. Zunehmend gerät daher die selektive medikamentöse Modifikation adrenerger Rezeptoren in den Mittelpunkt des ärzt-

\* Rechte vorbehalten

► lichen Handelns. Das Wissen über Aufbau und Wirkmechanismus der neun bekannten Adrenorezeptoren (AR) hat sich in den letzten Jahren, vor allem durch Untersuchungen an genetisch modifizierten Mäusen, erheblich vermehrt. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand auf dem Gebiet der Adrenorezeptoren und die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung in der perioperativen Phase.

## Physiologische Grundlagen der Adrenorezeptoren

Noradrenalin (NA) und Adrenalin, die Neurotransmitter des adrenergen Systems, sind die wichtigsten Regulatoren für die kardiovaskuläre und metabolische Anpassung des Organismus auf Belastung (Stress, körperliches Training, Krankheit). Während NA als Hauptneurotransmitter sympathische Neurone vieler Organe und Gewebe beeinflusst, wird Adrenalin – zu einem geringeren Ausmaß auch NA – in der Nebenniere produziert und aus ihr sezerniert (Abb. 1).

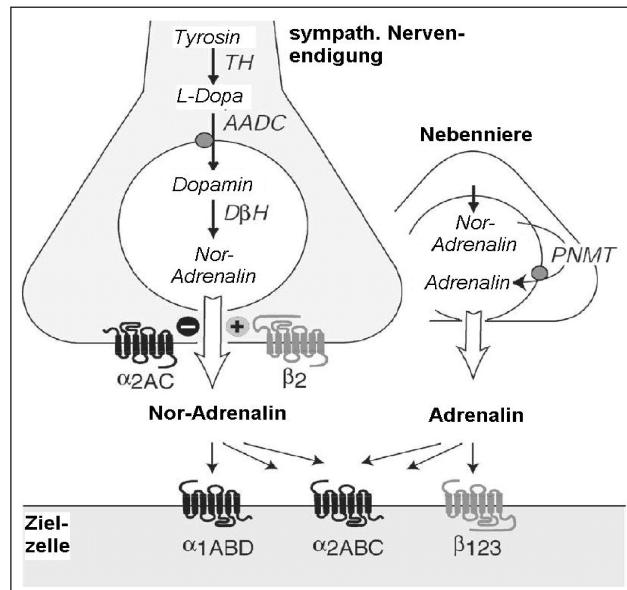


Abb. 1: Synthese und Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin. TH Tyrosinhydroxylase, AADC Aromatische L-aminosäure-Decarboxylase, D $\beta$ H Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, PNMT Phenylethanolamin-N-methyl-Transferase (modifiziert nach [8]; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags).

Daher sind die Wirkungen von NA hauptsächlich auf die Orte der Freisetzung aus den sympathischen Nerven begrenzt; Adrenalin jedoch beeinflusst als Hormon über den Blutweg viele verschiedene Zellen [8]. Die Effekte der beiden Botenstoffe an den Zielzellen werden durch verschiedene Rezeptoren

vermittelt. AR sind in vielen Zellpopulationen des ZNS und in praktisch allen peripheren Geweben anzutreffen [9]. Diese Rezeptoren gehören zu einer großen Gruppe von über 800 Proteinen, die durch eine typische siebenfach transmembranöse Konfiguration mit drei intrazellulären, einer transmembranösen und drei extrazellulären Schleifen [10] gekennzeichnet sind („seven-transmembrane receptors“) und allgemein als G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPKR) bezeichnet werden [11]. Der Name stammt von der Signalübermittlung an der Effektorzelle von extra- nach intrazellulär durch Kopplung an ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein. Neben vielen Neurotransmittern und Hormonen gehören unter anderem auch sensorische Rezeptoren (z.B. süß oder sauer) zu den GPKR. Es gibt drei unterschiedliche Gruppen der GPKR: die größte und sog. „A-Familie“ beinhaltet neben den AR unter anderem auch die Dopamin-Rezeptoren [12].

Der GPKR besteht aus drei Untereinheiten  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ , wobei sich die Bezeichnung des Rezeptors auf die jeweilige  $\alpha$ -Untereinheit bezieht. Für das  $\alpha$ -Protein sind 4 verschiedene Unterfamilien bekannt: die Reizung von  $\alpha_1$  führt zur Stimulierung der Adenylatcyclase; die Reizung von  $\alpha_2$  führt zur Inhibition der Adenylatcyclase und zur Aktivierung von intrazellulär gerichteten K $^+$ -Kanälen; die Reizung von  $\alpha_3$  führt zur Aktivierung der Phospholipase C $\beta$  und die Reizung von  $\alpha_{12}$  führt zur Aktivierung eines Rho-Guanin-Nukleotid-Austausch-Faktors. Die  $\alpha$ -Untereinheit und der  $\beta\gamma$ -Dimer führen vermutlich unabhängig voneinander zur Aktivierung oder Hemmung einer Vielzahl von Effektoren. Dabei kommt es zu einer Interaktion zwischen dem aktivierte Rezeptor und dem G-Protein, die eine Dissoziation von Guanosin-diphosphat (GDP) und Aktivierung von Guanosin-5'-triphosphat (GTP) bewirkt [11]. Die  $\alpha_1$ -stimulierte Proteinkinase A und die  $\alpha_2$ -gebundene Proteinkinase C beeinflussen beide die Expression von Genen im Zellkern über die mitogen-aktivierten Proteinkinasen [13].

Die Herz-Kreislauf-Wirkung aller AR beruht letztendlich vor allem auf einer Modulation der Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zirkuläres Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit einer Änderung der intrazellulären Ca $^{++}$ -Konzentration. Bei der Steuerung der kardiovaskulären Parameter sind mehrere unterschiedliche Rezeptorgruppen beteiligt, unter anderem kardiale  $\beta_1$ -AR zur Kontrolle des kontraktilen Apparates, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zur Blutdruckregulation oder natriuretische Peptide zur Beeinflussung des zirkulierenden Volumens, ebenso wie muskarinerge Acetylcholinrezeptoren oder Endothelin / NO. Die Metaboliten dieser Gruppen stehen in intensiver ►

► gegenseitiger Beziehung. Dabei können kurzfristige Ereignisse durch Veränderungen der  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration zur Beeinflussung der Kontraktilität oder der Gefäßweite führen, während chronische Stimuli durch geänderte Genstimulation oder -expression eine Adaptation (z.B. linksventrikuläre Hypertrophie) ermöglichen [14]. Die Regulation dieser Signalkaskaden erfolgt vor allem auf Ebene des G-Proteins und der Proteinkinasen; allein im menschlichen Herz-Kreislaufsystem sind mindestens 16  $\alpha$ -, 11  $\beta$ - und 5  $\gamma$ -Untereinheiten des G-Protein bekannt [15]. So sind mindestens drei Möglichkeiten gefunden worden, die cAMP-Synthese zu erhöhen: direkt durch Kopplung an  $\text{G}_{\alpha_s}$ , über die Proteinkinase C und  $\text{Ca}^{++}$  via  $\text{G}_{\alpha_q}$  oder über die  $\beta\gamma$ -Untereinheit von  $\text{G}_{\alpha_i}$  [14]. Durch molekulares Klonen wurden neun verschiedene AR identifiziert [16]: drei  $\alpha_1$ -adrenerge ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ), drei  $\alpha_2$ -adrenerge ( $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ) und drei  $\beta$ -adrenerge ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). Bei mehreren dieser Rezeptor-Subtypen sind genomische Varianten (nicht-synonyme Polymorphismen) nachgewiesen worden, deren Bedeutung derzeit intensiv erforscht wird [17]. Untersuchungen an Mäusen, bei denen Gene, die einzelne Untergruppen der adrenergen Rezeptoren kodieren, deletiert wurden, führten in den letzten Jahren zu einer erheblichen Zunahme der Kenntnis einzelner Rezeptoren und ihrer Funktionen. Allerdings muss bei Untersuchungen mit Knockout-Tieren immer berücksichtigt werden, dass das Fehlen eines Rezeptors von der Empfängnis an, durch bestimmte Anpassungen ggf. kompensiert wird und daher Ergebnisse eventuell beeinflusst werden können [18].

**Abbildung 2** stellt die Signalweiterleitung der adrenergen GPKR dar.

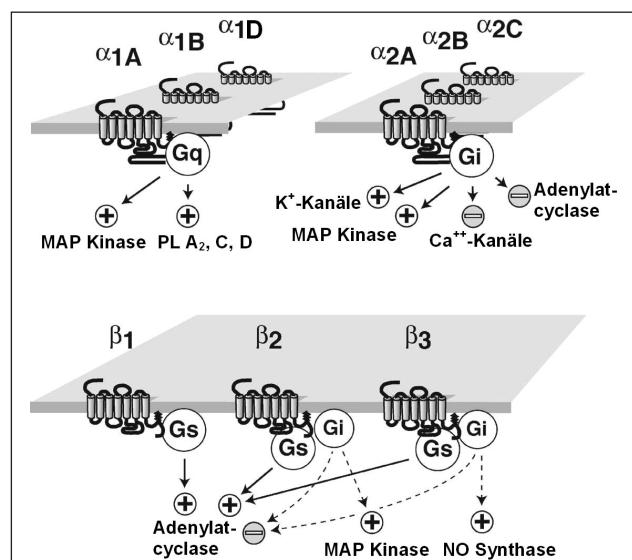


Abb. 2: Adrenerge G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und ihre Signaltransduktion. Nach Bindung eines Agonisten entsteht am Rezeptor ein kurzzeitig hoch-affiner Komplex aus Agonist, aktiviertem Rezeptor und G-Protein. GDP wird am Rezeptor freigesetzt und durch GTP ersetzt. Dadurch dissoziiert das G-Protein in die  $\alpha$ -Untereinheit und den  $\beta\gamma$ -Dimer.  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren binden über  $\text{G}_{\alpha_q}$ -Proteine an verschiedene intrazelluläre „second messenger“, während  $\alpha_2$ -Rezeptoren die  $\text{G}_{\alpha_i}$ -Familie zur Übermittlung von Signalen benutzen.  $\beta$ -Rezeptoren binden abhängig vom Subtyp an  $\text{G}_{\alpha_s}$ - und/oder  $\text{G}_{\alpha_i}$ . MAP Kinase mitogen-aktivierte Proteinkinase; PL A<sub>2</sub>, C, D Phospholipasen A<sub>2</sub>, C und D (modifiziert nach [8]; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags).

Die **Tabelle 1** zeigt den Ablauf der Signalfortleitung nach Bindung eines Agonisten an den  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - bzw.  $\beta$ -Rezeptor.

Tab. 1: Signalfortleitung nach Bindung eines Agonisten an den  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - bzw.  $\beta$ -Rezeptor.

Rezeptor	Signalfortleitung
$\alpha_1$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{G}_{\alpha_q}</math>-Proteine <math>\rightarrow</math> <math>\uparrow</math> Phosphatidyl-inosit spez. Phospholipase A2, C<math>\beta</math> und D <math>\rightarrow</math> Umwandlung von Phosphatidylinositol-biphosphat (PIP) zu Inositol-triphosphat (IP3) + Diacylglycerol (DAG) (<math>\rightarrow</math> 2 „second messenger“) [8]</li> <li>- IP3 [9] <math>\rightarrow</math> <math>\uparrow</math> <math>\text{Ca}^{++}</math> aus dem sarkoplasmat. Retikulum <math>\rightarrow</math> <math>\uparrow</math> <math>[\text{Ca}^{++}]_c</math> <math>\rightarrow</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{Ca}^{++}</math> + Troponin C / Aktin / Myosin <math>\Rightarrow</math> Kontraktion und hypertropes Wachstum der glatten Muskulatur, <math>\uparrow</math> Inotropie, <math>\downarrow</math> Chronotropie</li> <li>- <math>\text{Ca}^{++}</math> + Kalmodulin <math>\Rightarrow</math> <math>\uparrow</math> hepatischen Glycogenolyse = <math>\uparrow</math> <math>[\text{Glc}]_{\text{Blut}}</math> + <math>\uparrow</math> Phospho-diesterase III (negatives Feedback)</li> <li>- <math>\uparrow</math> cGMP <math>\rightarrow</math> ...</li> </ul> </li> <li>- DAG [9] + <math>\text{Ca}^{++}</math> <math>\rightarrow</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\uparrow</math> membranständige Proteinkinase C <math>\rightarrow</math> neg. Feedback zum G-Protein</li> <li>- intrazell. pH-Regulation, Zellproliferation, ...</li> </ul> </li> <li>- Immunstimulation durch Aktivierung von NF<math>\kappa</math>B [29]</li> </ul>
$\alpha_2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{G}_{\alpha_i}</math>-Proteine <math>\rightarrow</math> <math>\downarrow</math> Adenylylzyklase und / oder Inhibition spannungs-abhängiger <math>\text{Ca}^{++}</math>-Kanäle = <math>\downarrow</math> <math>[\text{Ca}^{++}]_c</math> und / oder <math>\uparrow</math> <math>\text{K}^{+}</math>-Efflux = <math>\downarrow</math> <math>[\text{K}^{+}]_c</math> und weitere intrazelluläre Pfade (z.B. <math>\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}</math>-Austausch oder die Phospholipasen A<sub>2</sub>, C und D) [18]</li> </ul>
$\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{G}_{\alpha_s}</math>-Proteine <math>\rightarrow</math> <math>\uparrow</math> Adenylylzyklase <math>\rightarrow</math> <math>\uparrow</math> cAMP (second messenger) + <math>\uparrow</math> Protein-Kinase A</li> <li>- Proportional stärkster <math>\uparrow</math> <math>[\text{Ca}^{++}]_c</math> aller pos. Inotropika [14];</li> </ul>

- Die Tabelle 2 listet die Mechanismen, Lokalisation und Wirkung der AR-Subtypen auf.  
Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Lokalisation und wichtigsten Effekte der  $\alpha_1$ - bzw.  $\alpha_2$ -AR.

## Veränderungen der Adrenorezeptoren bei Krankheit

Schon bei gesunden Probanden in Ruhe ist der linksventrikuläre Sauerstoffverbrauch sehr hoch (~ 60  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ ), mit einer hohen Sauerstoffausschöpfung (~ 75%) und niedrigem koronar-venösen Sauerstoffgehalt (~ 18 Torr) [21]. Die Existenz verschiedener Isoformen und Subtypen der G-Protein gekoppelte Rezeptoren ermöglichen dem Körper bei Erkrankungen und Belastungen eine Vielzahl von Anpassungen [14]. Insbesondere im Herz-Kreislauf- ►

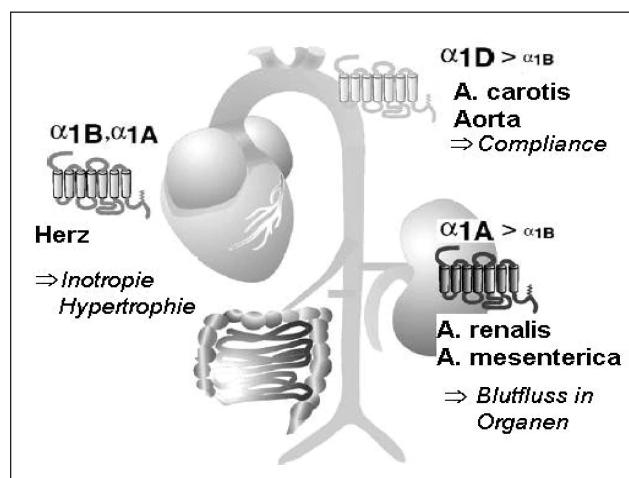


Abb. 3: Lokalisation und wichtigste Effekte der  $\alpha_1$ -AR (modifiziert nach [19]; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags).

Tab. 2: Aktivierung, Lokalisation und Wirkung der  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren.

Mechanismus	Lokalisation	Effekt
$\alpha_{1A}$ aktiviert $G\alpha_q \rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{++}]_{\text{ic}} +$ $\uparrow$ spannungsabhängige $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle	Hirn, Prostata, Vas deferens, Herz (häufigste Form $\alpha_1$ -kardialer Rezeptoren [26]), Blutgefäße (besonders Arterien [18])	Kontraktion und hypertropes Wachstum von glatter Muskulatur (primär Kontrolle des Blutflusses im Organ [18]) und Myokard [8]
$\alpha_{1B}$ aktiviert $G\alpha_q \rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{++}]_{\text{ic}} +$ $\uparrow$ spannungsabhängige $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle	Milz, Niere, Hirn, Herz, Blutgefäße	Kontraktion und hypertropes Wachstum der glatten Muskulatur [8]; Beeinflussung des Verhaltens; "Empfänglichkeit" für Sucht [8]
$\alpha_{1D}$ aktiviert $G\alpha_q \rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{++}]_{\text{ic}} +$ $\uparrow$ spannungsabhängige $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle	Hirn, große Blutgefäße	Kontraktion von glatter Muskulatur (primär Gefäß-Compliance [18])
$\alpha_{2A}$ aktiviert $G\alpha_i \rightarrow$ $\downarrow$ Adenylatzyklase $\rightarrow$ $\downarrow \text{cAMP} +$ $\downarrow$ spannungsabhängiger $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle + $\uparrow \text{Ca}^{++}$ -abhängiger $\text{K}^+$ -Kanäle	Thrombozyten (ausschließlich $\alpha_2A$ [18]), Fettzelle, Arteriolen und venöse Gefäße [18], Niere, Milz, Gehirn (vorherrschender $\alpha_2$ -Rezeptor [59]), Gastrointestinaltrakt	beteiligt an Hypotension, Sedation, Analgesie, Anästhesie (locus ceruleus) [20,59]; lang anhaltende Vasodilatation [8]; primärer präsynaptischer Feedback-regulator der Noradrenalin-freisetzung [19]; Inhibition des zentralen sympathischen Reizes [19]; Hemmung der gastrointestinalen Motilität [8]
$\alpha_{2B}$ aktiviert $G\alpha_i \rightarrow$ $\downarrow$ Adenylatzyklase $\rightarrow$ $\downarrow \text{cAMP} +$ $\downarrow$ spannungsabhängiger $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle + $\uparrow \text{Ca}^{++}$ -abhängiger $\text{K}^+$ -Kanäle	Leber, Milz, Herz	direkte initiale Vasokonstriktion [20]; Gefäßentwicklung in der Plazenta [19]
$\alpha_{2C}$ aktiviert $G\alpha_i \rightarrow$ $\downarrow$ Adenylatzyklase $\rightarrow$ $\downarrow \text{cAMP} +$ $\downarrow$ spannungsabhängiger $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle + $\uparrow \text{Ca}^{++}$ -abhängiger $\text{K}^+$ -Kanäle	Hirn, Hinterhorn, Herz, Lunge, Aorta, Neben-Niere Keine down-Regulation durch anhaltende Stimulation [18]	unbekannt; Beeinflussung antinozizeptiver Wirkung von Noradrenalin [59], Kälte-induzierte Vasokonstriktion; Freisetzung von Adrenalin [19];

$\beta_1$	Aktivierung von $G\alpha_s$ → ↑ Adenylatzyklase → ↑ cAMP (second messenger) + ↑ Protein-Kinase A → ↑ $[Ca^{2+}]_{ic}$ [9]	Herz (60-80% der $\beta$ -Rezeptoren auf kardialen Myozyten [8]); Niere	positiv ino-, chrono- und dromotrop (primärer Effekt [19]; durch Adrenalin und NA [26]); ↑ Reninsekretion; ↑ Lipolyse
$\beta_2$	Aktivierung von $G\alpha_s$ → ↑ oder ↓ Adenylatzyklase (geringerer ↑ cAMP als durch $\beta_1$ [13])	Trachea; Uterus; Herz (25-30% der $\beta$ -Rezeptoren auf kardialen Myozyten [8]); Leber; Skelettmuskulatur; Pankreas; Thrombozyten; Immunsystem	Relaxation glatter Muskulatur (primär vasodilatierend [18]); positiv ino- und chronotrop (Atrium ~ 30 %, Ventrikel ~ 20 % der $\beta$ -Rezeptoren auf kardialen Myozyten; nur durch Adrenalin [26]); ↑ Glykogenolyse fi ↑ Blutzucker; ↑ Insulinproduktion [8]; Thrombozytenaggregation; Immunsuppression (durch Blockierung von NF $\kappa$ B bedingte Hemmung von TNF $\alpha$ oder IL-1 $\beta$ und Stimulation von IL-8 und Lymphozytose [78])
$\beta_3$	Aktivierung von $G\alpha_{i/s}$ [9]	Fettgewebe > Gallenblase > Dünndarm > Magen = Prostata > linker Vorhof (<10% der $\beta$ -Rezeptoren auf kardialen Myozyten [24])	↑ Lipolyse [13]; glattmuskuläre Relaxation [31]; negativ inotrop (durch NO-Freisetzung [8])

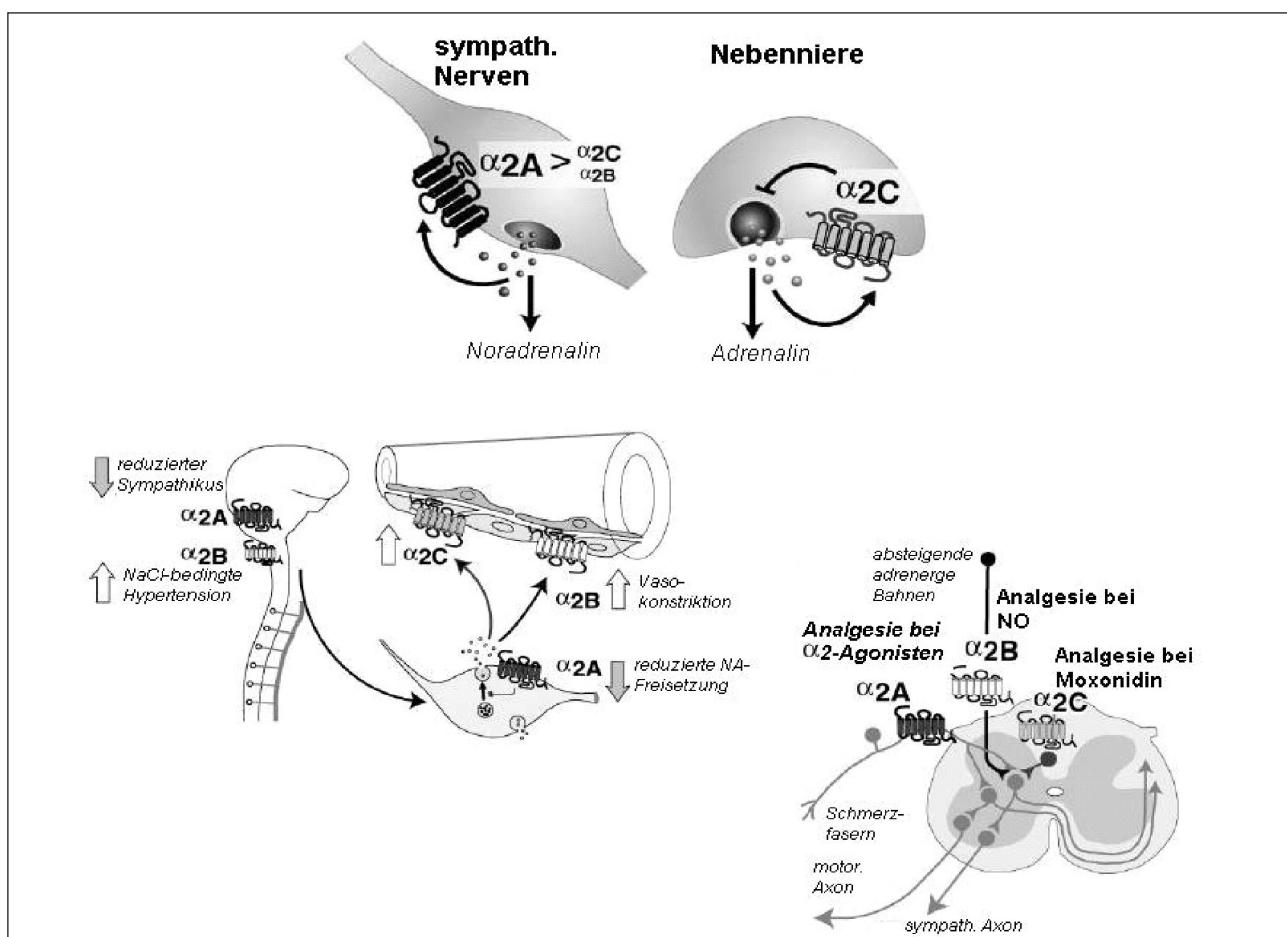


Abb. 4: Lokalisation und wichtigste Effekte der  $\alpha_2$ -AR (modifiziert nach [19] und [20]; mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags und der American Physiological Society).

► System führt eine Stimulation von AR immer auch zu Veränderungen der Signalfortleitung anderer Regulatoren wie z.B. Angiotensin-, Endothelin- oder Azetylcholin- Rezeptoren sowie der NO-Synthase [22]. Während der pulmonale Blutfluss beim Gesunden durch Dominanz der  $\beta$ - über die  $\alpha$ -AR zugunsten einer Vasodilatation und Unterdrückung der Zellproliferation gekennzeichnet ist, überwiegt bei alveolarer Hypoxie die  $\alpha$ -Vasokonstriktion und bewirkt so die geringere Durchblutung hypoventilierter Bezirke [23]. Bei myokardialer Ischämie oder Hypoxie anderer Genese kommt es zu einem 1000-fachen Anstieg endogener NA-Konzentration. Die NA-Erhöhung im Plasma korreliert dabei eng mit der Schwere und Prognose des Herzversagens [24]. NA hat über die Beeinflussung der Proteinkinasen A und C einen direkten Hypertrophie-erzeugenden Einfluss auf Kardiomyozyten ohne Beeinflussung der Nachlast [22]. Bei anhaltender sympathischer Stimulation durch Herzinsuffizienz oder Schock kommt es zu einer Herabregulation der kardialen  $\beta_1$ -AR, die über Wochen anhalten kann [25]. Die Anzahl der  $\beta_2$ -AR nimmt nicht ab, wohl aber die Stärke ihrer kontraktile Antwort. Allerdings steigt bei Herzversagen der relative  $\beta_2$ -Anteil an allen  $\beta$ -Rezeptoren auf etwa 40% [24]. Diese Desensitivierung („desensitization“) geschieht einerseits über einen negativen Feedback-Mechanismus durch Umwandlung von cAMP in AMP durch die Phosphodiesterase III (Calmodulin-abhängig) und andererseits durch Phosphorylierung des C-terminalen Endes des Rezeptors durch die Proteinkinase A [24]. Auch bei  $\beta_3$ -Rezeptoren [24] und den  $\text{G}\alpha$ -Proteinen ist eine solche Hochregulation feststellbar [14]. Die Beobachtung einer kausalen Verbindung zwischen der Reduzierung der  $\beta_1$ -AR und / oder der verringerten Empfindlichkeit der  $\beta_2$ -AR einerseits und der Hochregulation der  $\alpha_1$ -Rezeptoren andererseits betont die Wichtigkeit der  $\alpha$ -AR bei der adaptiven Regelung der Kontraktilität als Antwort auf ein Herzversagen [14]. Bei isoliertem rechtsventrikulärem Versagen infolge einer primären pulmonalen Hypertonie kommt es zu einer Herabregulation der  $\beta$ -AR nur in der rechten Kammer [26].

Im Ruhezustand werden die Gefäße kaum durch zirkulierende Katecholamine beeinflusst. Bei Belastung kommt es jedoch zu einer erhöhten endogenen Katecholaminkonzentration, die erheblichen Einfluss auf die vaskuläre Compliance nimmt. Die Reaktion des Hirnstammes auf Hypotension wird über  $\alpha_{2A}$ - und  $\alpha_{2C}$ -AR gesteuert. Bei hypertensiven Patienten wurde eine veränderte Reagibilität insbesondere bei  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -AR beobachtet. Während humane  $\alpha_{2C}$ -AR bei chronischer Stimulation vermutlich keiner Herabregulation unterliegen, ist diese bei den Subtypen  $\alpha_{2A}$  und  $\alpha_{2B}$  beobachtet worden. Ein  $\alpha_{2A/C}$ -

Mimetikum, das selektiv genug wäre, eine  $\alpha_{2B}$ -Stimulation zu vermeiden, sollte den antihypertensiven Effekt verstärken [18].

Die Schlüsselrolle des nuklearen Faktors  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) auf die Immunantwort macht aus  $\beta$ -Agonisten stark immunsuppressive und aus  $\alpha$ -Agonisten stark Immunstimulierende Medikamente. Dabei scheint es eine organspezifische adrenerge Regulation der Zytokinfreisetzung zu geben. Ein  $\alpha$ -adrenerg bewirkter Anstieg der kardialen Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-spezifischen mRNA wurde bei akuter Blutung nachgewiesen [27]. Dem gegenüber steht bei chronisch adrenerger Stimulation des Herzens (z.B. kongestive Herzinsuffizienz) die  $\beta$ -adrenerge Zytokinstimulation im Vordergrund [28].

Im Blut septischer Patienten ist die Katecholaminbedingte Beeinflussung der Expression von TNF- $\alpha$ , Interleukin (IL)-6 und IL-10 geringer ausgeprägt als bei gesunden Probanden. Dabei korreliert die Abschwächung positiv mit der Schwere der Erkrankung. In den Zellen septischer Patienten scheint ein post-Rezeptor-Defekt der  $\beta$ -adrenergen Signalfortleitung vorzuliegen [29]. Ein intestinaler septischer Stimulus bewirkt eine anhaltende NA-Erhöhung, durch die eine  $\alpha_2$ -gesteuerte Funktionsstörung der Leber auftritt [30]. Zukünftig könnten  $\beta$ -Mimetika mit ihrer Immunsuppression möglicherweise zur Dämpfung der Hyperinflammation der Sepsis benutzt werden, während  $\alpha$ -Mimetika die bakterielle Translokation im Darm durch verbesserte Clearance beeinflussen könnten [29].

## Klinische Folgerungen

Die Durchblutung des Myokards sowie seine Aktivität bedingt die Balance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (Abb. 5).

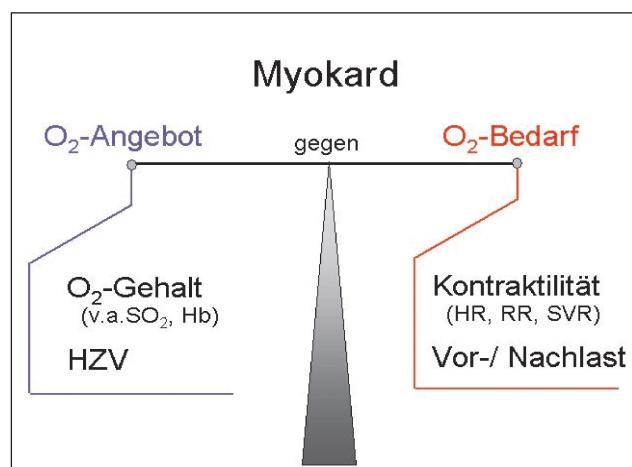


Abb. 5: Hauptdeterminanten des myokardialen Gleichgewichtes zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf.

► Das Herzzeitvolumen muss Blut mit ausreichendem O<sub>2</sub>-Gehalt anbieten, um dem Myokard eine angepasste Kontraktilität bei optimalem Verhältnis von Vor- und Nachlast zu ermöglichen. Die kardiale Kontraktilität ist wesentlich von der intrazellulären Ca<sup>++</sup>-Verfügbarkeit in den Myozyten abhängig [24]; daher ist eine Beeinflussung der Kontraktilität des Myokards über AR sehr effektiv. Sympathikusaktivierung bewirkt eine β-AR-bedingte Vasodilation in kardialen Arteriolen. Da die Arteriolen der Hauptort zur Steuerung des Gefäßwiderstandes sind, ist der Nettoeffekt eine Abnahme des koronaren Gefäßwiderstandes und ermöglicht so etwa 25% der belastungsabhängigen Erhöhung des koronaren Blutflusses. Die gleichzeitige α-Vasokonstriktion mittlerer und großer Koronararterien sichert den subendokardialen Blutfluss [21]. Bereits 1995 notierten Mangano und Goldman für Patienten mit perioperativer Ischämie ein neunfach erhöhtes Risiko, während ihres Krankenhausaufenthaltes ein ernsthaftes kardiales Ereignis zu erleiden, und ein zweifaches Risiko für einen kardialen Tod innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung [1]. Die myokardiale Ischämie ist dabei eng mit einer erhöhten perioperativen Herzfrequenz (HF) korreliert [2]. Die HF ist linear zur Diastolendauer und diese verlängert sich besonders unterhalb von 75 Schlägen pro Minute. Da die linksventrikuläre Koronarperfusion vor allem diastolisch erfolgt, bewirkt eine reduzierte HF einen erhöhten koronaren Blutfluss, insbesondere distal einer Stenose und im metabolisch aktiven Subendokard. Zusätzlich führt eine erniedrigte HF durch Umkehr des Bowditch-Effektes (zunehmende HF = zunehmende Inotropie) direkt zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch des Myokards [31]. Tachykardie und Hypertension sind als unabhängige Prädiktoren für perioperative, kardiale Komplikationen bekannt [32].

In den letzten Jahren hat sich der Zeitpunkt und der Charakter perioperativer Herzinfarkte geändert: vom typischen Q-Wellen-Infarkt am 3. postoperativen Tag mit bis zu 50%iger Mortalität zum früher (innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden mit einer Häufung unmittelbar am Ende des chirurgischen Eingriffes [33]) auftretenden Infarkt ohne veränderte Q-Welle mit geringerer Sterblichkeit. Dieser Typ ist charakterisiert durch anhaltend erhöhte HF, fehlenden Thoraxschmerz und veränderte ST-Segmente vor dem Ereignis [31]. Auch befindet sich der Ursprung des perioperativen Myokardinfarktes nur in 50% der Fälle im Bereich einer bekannten koronaren Hauptläsion oder kritischen Koronarstenose [34]. Die meisten, unabhängig von Operationen auftretenden Myokardinfarkte werden durch koronare Atherosklerose mit folgender Thrombosierung und Akti-

vierung verschiedenster Mediatoren bedingt; perioperativ kommt als dynamische Komponente eine stress-bedingte, anhaltende Dysbalance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des KHK-geschädigten Herzens hinzu [35,36].

## Perioperative β-Blockade

Die vorteilhafte Reduktion der perioperativen Herzfrequenz wurde Ende der 90er Jahre erstmals im größeren Umfang untersucht: Die McSPI (Multicenter Study of Perioperative Ischemia)-Gruppe um Mangano untersuchte 1996 randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert die Effekte von Atenolol bei 200 nichtkardiochirurgischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) [37]. Sie notierten eine signifikante Abnahme von Mortalität und kardiovaskulären Komplikationen vor allem innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung aus dem Krankenhaus (3% versus 14% bei Placebo, p=0,005) mit positiven Folgen für bis zu 2 Jahre (10% gegen 21%, p=0,019). Die multivariate Analyse ergab zwei unabhängige Variablen, welche signifikant mit dem Langzeitüberleben verbunden sind: Diabetes mellitus als negativer Einfluss und β-Blockade (hier mit Atenolol) als protektive Variable. 1999 untersuchten Poldermans und Mitarbeiter den β-Blocker Bisoprolol an 846 Patienten, die sich abdominalen gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten [3]. Ein kardial bedingter Tod bzw. nicht letaler Herzinfarkt trat bei 2 Patienten der Verum-Gruppe (3,4%), aber bei 9 Patienten der Vergleichsgruppe (17%, p=0,02) auf; dieses eindeutige Ergebnis führte zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Eine Nachfolgeuntersuchung von 101 Überlebenden über zwei Jahre registrierte ein kardiales Ereignis bei 12% der Bisoprolol-Patienten, aber bei 32% der Placebogruppe (p=0,025). Die Odds Ratio (OR) für einen Herzinfarkt nach gefäßchirurgischer Intervention betrug bei dieser Hochrisikogruppe unter Bisoprolol 0,3 (0,11-0,83) [38].

In den folgenden Jahren wurde die Thematik intensiver bearbeitet. Auerbach und Goldman führten eine Meta-Analyse von fünf randomisierten Untersuchungen durch und notierten bezüglich der Verhinderung einer myokardialen Ischämie eine „Number-Needed-To-Treat (NTT“ von 2,5 bis 6,7; für kardiale oder allgemeine Mortalität eine NTT von 3,2 bis 8,3. Wesentlich profitieren Hochrisikopatienten von der perioperativen β-Blockade [39]. Ein Vergleich 11 unterschiedlicher Untersuchungen mit 866 Patienten, die 6 verschiedene β-Blocker erhielten (Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Labetalol, Metoprolol, Oxprenolol, Propranolol), wurde 2003 von Stevens et al. durchgeführt [40]. Als Ergebnis ergab sich ein ►

► reduziertes Risiko für intraoperative Ischämie von 20,2% auf 7,6% (OR 0,32; 95% Confidence Interval CI 0,17-0,58; NTT 8), für postoperative Ischämie von 27,9% auf 15,2% (OR 0,46; 95% CI 0,26-0,81; NTT 8), für einen perioperativen, nicht-tödlichen Infarkt bei Hochrisiko-Patienten von 5,2% auf 0,9% (OR 0,19; 95% CI 0,08-0,48; NTT 23) und für einen kardialen Tod von 3,9% auf 0,8% (OR 0,25; 95% CI 0,09-0,73; NTT 32). Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass von 100 Patienten, die  $\beta$ -blockiert werden, bei 13 (NTT 8) eine perioperative Ischämie, bei vier (NTT 23) ein Herzinfarkt und bei dreien (NTT 32) der Tod verhindert wird. An 4.302 ausgewerteten Patienten, die sich in 70 Krankenhäusern aus 17 Ländern einem aortokoronalen Bypass unterzogen, untersuchten Wallace et al. den Einfluss anti-ischämischer Medikamente ( $\beta$ -Blocker,  $\text{Ca}^{++}$ -Kanal-Blocker, Nitrate und  $\alpha_2$ -Agonisten) auf Morbidität und Mortalität (McSpi Epi2 Studie). Fehlende  $\beta$ -Blockade führte zu einer erhöhten Inzidenz eines kardialen Todes (OR 1,70 [CI 1,05-2,75];  $p=0,03$ ) [41]. Pa-

tienten, die trotz perioperativer  $\beta$ -Blockade einen perioperativen Myokardinfarkt erlitten, hatten in einer retrospektiven Studie von Lindenauer und Mitarbeitern eine deutlich geringere Mortalität als solche, die einen Infarkt ohne  $\beta$ -Blockade hatten [42]. Das Auftreten einer Plaqueruptur in den Koronarien hat einen Häufigkeitsgipfel in den Morgenstunden. Auch diese zirkadiane Rhythmisierung wird durch  $\beta$ -Blocker aufgehoben [33].

**Abbildung 6** zeigt die möglichen Wirkungen einer perioperativen  $\beta$ -Blockade auf.

Wenngleich einzelne dieser Studien durchaus Kritikpunkte aufweisen (siehe z.B. [43] sowie die Antwort bei [44]), kann der vorteilhafte Einfluss einer perioperativ neu begonnenen  $\beta$ -Blockade bei Risikogruppen als gesichert angesehen werden und entspricht den ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)-Empfehlungen (Klasse IIa). Dies gilt auch bei geringem Risiko für eine perioperative Ischämie [45]. Bei mittlerem perioperativem Risiko, d.h. Vorliegen von 1-2 Risikofaktoren, ▶

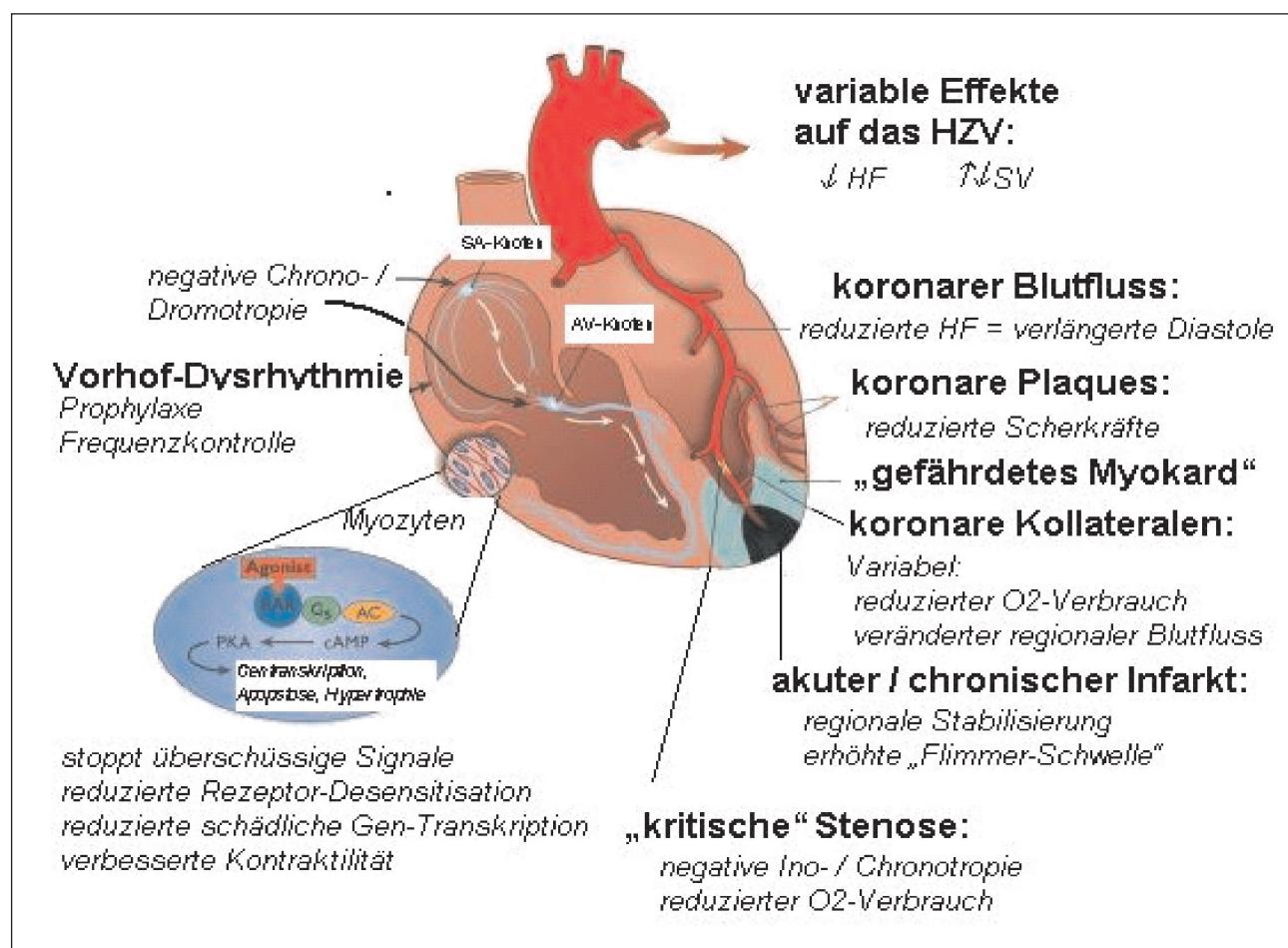


Abb. 6: Mögliche kardiovaskuläre Effekte einer perioperativen  $\beta$ -Blockade. AC Adenylatcyclase, cAMP zyklisches Adenosin-Monophosphat, G<sub>s</sub> stimulierende Untereinheit des G-Protein, HF Herzfrequenz, PKA Proteinkinase A, SV Schlagvolumen (modifiziert nach [31]; mit freundlicher Genehmigung von Lippincott, Williams & Wilkins).

► benötigen  $\beta$ -blockierte Patienten keine weiteren präoperativen Untersuchungen [7]. Die Indikationen für die perioperative  $\beta$ -Blockade werden in [Tabelle 3](#) aufgelistet.

Für die Risikoeinteilung wird die Belastbarkeit in Abhängigkeit vom Sauerstoffverbrauch benutzt. Dabei entspricht der Sauerstoffverbrauch eines 40-jährigen, 70 kg schweren Mannes in Ruhe 3,5 ml/kg/min oder einem metabolischen Äquivalent (MET=1); 4 MET's ergeben sich bei einer Belastung von 1 Etage Treppensteigen. Ein nachgewiesen erhöhtes perioperatives und Langzeitrisiko sehen die Richtlinien der ACC/AHA bei Patienten, die nicht in der Lage sind, sich in der täglichen Routine mit mehr als 4 MET's zu belasten [46].

Der Beginn der  $\beta$ -Blockade sollte so früh wie möglich und titrierend bis zu einer Herzfrequenz von 50-60/min erfolgen (ACC/AHA Klasse I Empfehlung) [45, 47]. Intraoperativ wird von einigen Autoren durch  $\beta$ -Blockade eine HF von 80/min [3] und ein systolischer Blutdruck von mindestens 100 mmHg (Anpassung bei anamnestischer Hypertonie notwendig!) [31] angestrebt. Allerdings erscheinen in der klinischen Praxis auch niedrigere HF-Werte tolerabel und als Folge der  $\beta$ -Blockade auch regelhaft. Durch selektive Antagonisierung von  $\beta_1$ -AR (z.B. durch Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol, Esmolol) werden primär kardiale Wirkungen mit negativer Ino- und Chronotropie erreicht. Diese Selektivität ist allerdings dosisabhängig [31]. Nicht selektive  $\beta$ -Blocker (z.B. Propranolol) beeinflussen über die  $\beta_2$ -Wirkung unter anderem auch die bronchiale glatte Muskulatur, was für Patienten

mit chronisch obstruktiven Erkrankungen problematisch sein kann. Auch Insulinsekretion und Glykogenolyse sind adrenerg gesteuert; die  $\beta_2$ -Beeinflussung kann durch verringerte Insulinfreisetzung zur Hyperglykämie und durch behinderte Glykogenolyse zur verlangsamten Erholung nach Hypoglykämie führen. Ebenso können die Warnzeichen einer Unterzuckerung unterdrückt werden. Von weiterer Bedeutung bei der Auswahl sind Lipidlöslichkeit (weniger lipophile  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol oder Atenolol scheinen besser vertragen zu werden), die intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA führt zu einer Abnahme des Schutzes nach Myokardinfarkt, kann aber vorteilhaft bei Diabetikern sein [13]) und membran-stabilisierende Einflüsse (bedeutend für die antiarrhythmische Wirkung) [46]. Wenngleich die häufigsten perioperativen Infarkte in den ersten 48 Stunden erfolgen, so treten dennoch weiterhin verzögerte Myokardischämien auf. Daher muss die intraoperativ begonnene Therapie postoperativ weiter geführt werden [48].  $\beta$ -Blocker können auch unabhängig von der reduzierten HF kardioprotektiv wirken: durch Beeinflussung der Genexpression und Rezeptoraktivität, durch Schutz vor Apoptose und durch antiarrhythmische Effekte [31]. Die Kontraindikationen für eine perioperative  $\beta_1$ -Blockade sind in letzter Zeit relativiert worden [45], da  $\beta_1$ -selektive Antagonisierung die  $\beta_2$ -bedingte Inotropie belässt oder sogar steigert [25] und somit weniger kardiodepressiv und vasokonstriktorisch wirkt [13]. Gerade ältere Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion kleiner 20%, „Non-Q-Wave“-Infarkt, ►

Tab. 3: Eignungskriterien für perioperative  $\beta$ -Blockade. PTCA perkutane transluminale Koronarangioplastie, CABG koronarerarterielle Bypassoperation (modifiziert nach [48]).

**Vorliegen von mindestens einem der folgenden Punkte („Revised Cardiac Risk Criteria“):**

- Chirurgischer Eingriff mit hohem Risiko (intrathorakal, intraperitoneal, suprainguinal vaskulär)
- KHK definiert als
  - Zustand nach Myokardinfarkt
  - Gegenwärtige Angina pectoris
  - Benutzung von Nitro-Spray
  - Positive Belastungstests
  - Q-Welle im EKG
  - KHK-typische Beschwerden bei Zustand nach PTCA oder CABG
- Zerebrovaskuläre Erkrankung definiert als
  - Zustand nach temporärer ischämischer Attacke (TIA)
  - Zustand nach Apoplex
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Chronische Niereninsuffizienz definiert als Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl

**Vorliegen von zwei der folgenden Punkte:**

- Alter  $\geq 65$  Jahre
- Hypertonie
- Gegenwärtiger Raucher
- Cholesterin  $\geq 240$  mg/ml
- Nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus

► Diabetes oder chronisch obstruktiver Lungen-erkrankung profitieren besonders. Zur „Testung“ der Wirkung eignen sich insbesondere sehr kurz wirksame,  $\beta_1$ -selektive Medikamente wie Esmolol [13]. Eine als Nebenwirkung auftretende Bradykardie kann mit Atropin in gewohnter Dosierung behandelt werden; alternativ ist die Therapie mit 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Glukagon iv. zur Steigerung der Chronotropie möglich [13]. Eine  $\beta$ -Blocker-induzierte, kardiale Dekompensation kann durchaus durch Adrenalin behandelt werden (cave: zunächst überwiegende  $\beta_2$ -Effekte möglich bei  $\beta_1$ -selektiver Blockade). Allerdings behalten Phosphodiesteraseinhibitoren (PDI) wie Milrinon auch unter  $\beta$ -Blockade vollständig ihre hämodynamischen Effekte, da ihre Wirkung unterhalb der  $\beta$ -AR an der Phosphodiesterase III am sarkoplasmatischen Retikulum ansetzt. Durch partielle Aktivierung der Proteinkinase G in bronchialen glatten Muskeln können PDI auch die durch  $\beta$ -Blockade bewirkte Bronchokonstriktion abschwächen. Die Kombination von  $\beta$ -Blockern und PDI führt additiv zu vorteilhaften Wirkungen bei reduziertem Nebenwirkungsprofil (Tab. 4) [13].

Liegen absolute Kontraindikationen wie hochgradige AV-Überleitungsstörungen oder schweres Asthma bronchiale vor, kann die HF alternativ durch  $\alpha_2$ -Agonisten reduziert werden [45].

Trotz bekannter Wirksamkeit der perioperativen  $\beta$ -Blockade hat sich ihre Anwendung in der Praxis bislang nicht durchgesetzt [36,42,45,49]; die Dauer und Wahl der Medikation wird von den meisten Ärzten

individuell und ohne klinikinterne Richtlinien durchgeführt [50].

Giles und Mitarbeiter führten eine Metaanalyse von 18 Studien durch, die sich mit dem Einfluss chronischer, also vorbestehender  $\beta$ -Blockade auf perioperative kardiale Komplikationen befassten [51]. Wenngleich die Studien heterogen waren, so ergab der Vergleich dennoch ein erstaunliches Ergebnis: die einzige Korrelation zwischen chronischer  $\beta$ -Blockade und dem Outcome war das erhöhte Risiko eines postoperativen Infarktes ( $p<0,05$ ; OR 2,14 [CI 1,29-3,56]). Dies überrascht umso mehr, als  $\beta$ -Blocker bekanntermaßen effektiv in der sekundären Prävention nach Myokardinfarkt sind. Eine mögliche Ursache könnte die bekannte Up-Regulation sein. Eine Zunahme der Anzahl oder der Empfindsamkeit der  $\beta$ -AR würde die Wirksamkeit der chronischen  $\beta$ -Blockade verringern und somit eine Schädigung infolge perioperativer Tachykardie und Hypertonie ermöglichen. Die große McSpi Epi2-Studie [41] widerspricht dieser Arbeit: eine Fortführung der Therapie mit  $\beta$ -Blockern reduzierte bei kardiochirurgischen Patienten die Inzidenz kardialer Todesfälle (OR 0,22 [CI 0,1-0,49];  $p=0,00004$ ) während das Absetzen ein deutlich erhöhtes Risiko bewirkte (OR 1,89 [CI 1,20-2,97];  $p=0,005$ ). Aufgrund der auftretenden Entzugssymptomatik muss ein abruptes (nicht nur) präoperatives Absetzen von  $\beta$ -Blockern vermieden werden [13].

Abbildung 7 zeigt die Odds Ratio für die Inzidenz kardialer Todesfälle bei perioperativ neu angesetzter, ▶

Tab. 4: Hämodynamische Wirkung von  $\beta$ -Blocker, Phosphodiesteraseinhibitoren (PDI) und ihrer Kombination (modifiziert nach [13]).

Parameter	$\beta$ -Blocker	PDI	$\beta$ -Blocker + PDI
Herzfrequenz	↓	↑	↓
Systolische Funktion (Auswurfleistung)	↓ dann ↑	↑	↑
Diastolische Funktion (Füllungsverhalten)	↔ oder ↑	↑	↑
End-diastolischer Druck	↔ dann ↓	↓	↓
Myokardialer O <sub>2</sub> -Verbrauch	↓	↔ oder ↑	↓
Arrhythmieschwelle	↓	↑	↔

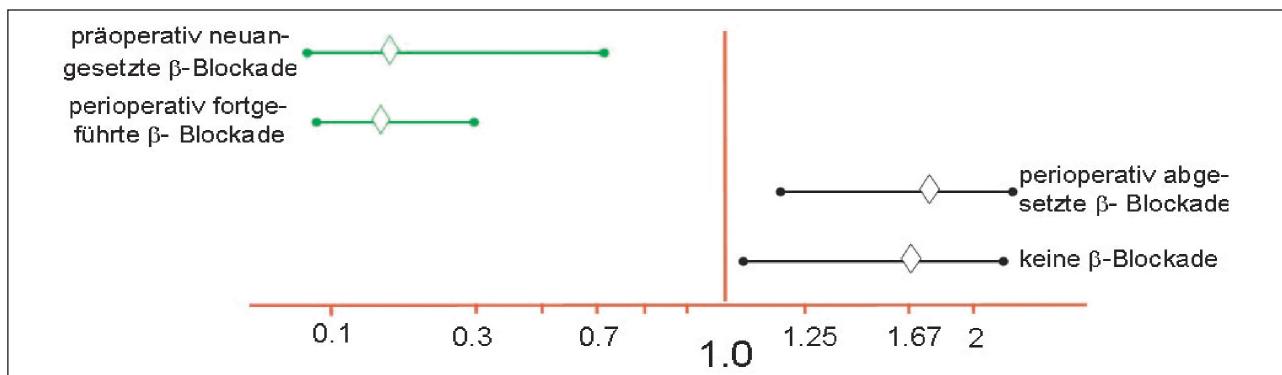


Abb. 7: Odds Ratio und 95% Confidence Intervall für die Inzidenz kardialer Todesfälle bei perioperativ neu angesetzter (Daten bei [40]), fortgeführter, abgesetzter oder fehlender  $\beta$ -Blockade (Daten bei [41]). Das präoperative Absetzen einer vorbestehenden Medikation mit  $\beta$ -Blockern bewirkt demnach ein höheres Risiko für kardiale Todesfälle als eine nie begonnene  $\beta$ -Blockade.

- fortgeführter, abgesetzter oder fehlender  $\beta$ -Blockade.

## Perioperative $\alpha_2$ -Agonisten

Die zweite große Medikamentengruppe, die bezüglich Reduktion der perioperativen HF untersucht wurde, sind die  $\alpha_2$ -Agonisten. Im Jahre 2000 veröffentlichten Apitzsch und Mitarbeiter durch die perioperative Gabe des hoch  $\alpha_2$ -selektiven Mivazerol (1,5  $\mu$ g/kg/h) die Senkung der frühpostoperativen Herzfrequenz und der Plasmakatecholaminspiegel ohne Veränderung anderer hämodynamischer Parameter, des Temperaturverlaufes oder der Inzidenz von Shivering [52]. Stevens et al. zeigten an 2.614 Patienten durch Clonidin oder Mivazerol eine signifikante Abnahme des Risikos einer intraoperativen Ischämie von 32,8% auf 19,4% (OR 0,47; 95% CI 0,33-0,68; NTT 7) und eines kardialen Todes von 2,3% auf 1,1% (OR 0,50; 95% CI 0,28-0,91; NTT 83). Kein signifikanter Effekt ergab sich für perioperative nicht tödliche Infarkte und postoperative Ischämie [40]. Von 100 Patienten, die perioperativ  $\alpha_2$ -Agonisten erhalten, werden knapp 1,5 Tote verhindert; die NTT von 73 ist damit deutlich schlechter als die von  $\beta$ -Blockern. 3.395 Patienten in 23 Untersuchungen wurden in der Metaanalyse von Wijeysundera et al. verglichen [53]. Allgemein bewirkte die Medikation eine signifikant reduzierte Mortalität (relatives Risiko [RR] 0,64; 95% CI 0,42-0,99;  $p=0,05$ ) und Ischämiehäufigkeit (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,91;  $p=0,003$ ); bei gefäßchirurgischen Patienten eine verringerte Mortalität (RR 0,47; 95% CI 0,25-0,90;  $p=0,02$ ) und Infarkthäufigkeit (RR 0,66; 95% CI 0,46-0,94;  $p=0,02$ ). In einer weiteren Metaanalyse wurde durch perioperative Gabe von Clonidin eine verringerte Häufigkeit kardialer ischämischer Episoden nachgewiesen [54]. Die präoperative Absetzung einer vorbestehenden Therapie mit  $\alpha_2$ -Agonisten führte bei den kardiochirurgischen Patienten der Epi2-Studie von Wallace zu Vorhof-Flimmern (OR 2,77 [CI 1,57-4,88];  $p=0,0005$ ), Herzinfarkt (OR 2,82 [CI 1,10-7,2];  $p=0,04$ ), Schlaganfall (OR 3,44 [CI 1,60-7,43];  $p=0,005$ ) oder Nierenversagen (OR 2,63 [CI 1,45-4,77];  $p=0,003$ ) [41].

Für die Wirksamkeit der  $\alpha_2$ -Agonisten bezüglich Reduktion der perioperativen kardiovaskulären Mortalität ist zur Zeit weniger Evidenz nachzuweisen, als für die  $\beta$ -Blocker; ihr günstiger Einfluss ist jedoch zweifelsfrei [25]. Auch sollte die potenzierende Wirkung von Clonidin auf die vasopressorischen Effekte von Katecholaminen berücksichtigt werden [25].

Die Übersicht von Stevens und Mitarbeitern [40] verglich auch die Nebenwirkungen der Gabe von  $\beta$ -

Blockern bzw.  $\alpha_2$ -Agonisten. Erstere bewirkten häufiger eine Bradykardie (24,5% verglichen mit 9,1% der Kontrollgruppe; OR 3,76; 95% CI 2,45-5,77; Number-Needed-to-Harm NTH 6), Lungenödeme und AV-Blockierungen traten nicht signifikant öfter auf. Letztere führten nicht signifikant häufiger zu Bradykardie (4,8% verglichen mit 3,6% der Kontrollgruppe) und Hypotension (16,4% gegen 10%).

## Weitere perioperative Indikationen

Neben der Prävention perioperativer Ischämien werden die Erkenntnisse der AR-Wirkungen zunehmend auch in anderen Zusammenhängen angewandt: Vasoaktive Eigenschaften der  $\alpha$ -AR ermöglichen den Einsatz spezifischer Agonisten in der Therapie der Migräne, bei der die Dilatation kranialer, extrazerebraler Gefäße eine wichtige Bedeutung für den Kopfschmerz hat [55].

Eine hypoxiebedingte pulmonale Hypertonie lässt sich durch  $\alpha_1$ -Blockade in Kombination mit Sauerstoff praktisch vollständig beheben. Der vorteilhafte Einfluss von Prazosin, einem selektiven  $\alpha_1$ -Antagonisten, bei der Kontrolle der pulmonalen Hypertonie ist in mehreren Studien nachgewiesen worden [23]. Die analgetischen Ergebnisse nach rückenmarksnahe Applikation von  $\alpha_2$ -Agonisten ist seit langem bekannt. Die antinoizeptiven Eigenschaften von Clonidin werden durch prä- und postsynaptische  $\alpha_{2A}$ -AR an den oberflächlichen Schichten des spinalen Hinterhorns vermittelt. Dabei korreliert die Schmerzreduktion mit der Konzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit, nicht jedoch mit der im Serum. Die Gabe von Clonidin führt unter anderem auch zu einer deutlich längeren Analgesie [56], die additiv zu Opiaten ist [57]. Insbesondere bei neuropathischer Komponente ist die zusätzliche Gabe von Clonidin auch in der Therapie chronischer Schmerzen effektiv [58]. Allerdings werden auch die sedierenden und hypotonen Nebenwirkungen der  $\alpha_2$ -Agonisten über  $\alpha_{2A}$  vermittelt [59]. Mit Moxonidin, einem gemischten  $\alpha_2$ - und Imidazol-Rezeptoragonisten, ist ein Mittel vorhanden, welches ohne Aktivierung des  $\alpha_{2A}$ -Subtyps, daher mit deutlich geringeren Nebenwirkungen (Hypotension, Bradykardie) als Clonidin und zudem synergistisch mit Opiaten wirkt [60].

Die zunehmende Kenntnis des Einflusses der AR auf die Expression bestimmter Gene führt zu ersten Versuchen der Beeinflussung durch genetische Manipulation, beispielsweise bei Herzinsuffizienz durch Initiierung einer Überexpression von  $\beta_2$ -AR [61,62].

Mit Carvedilol steht ein nicht selektiver  $\beta$ -Blocker zur Verfügung, der zusätzlich auch  $\alpha_1$ -antagonistisch wirkt. Carvedilol blockt gesteigerte Sympathikus- ►

► aktivität vollständiger als bisherige  $\beta$ -Blocker, dies gilt auch für die präsynaptische  $\beta_2$ -gesteuerte NA-Freisetzung; es bewirkt keine metabolischen Veränderungen oder solche von Anzahl / Empfindlichkeit kardialer  $\beta$ -AR und hat vasodilatierende Eigenschaften. Zusätzlich sind antioxidative, antiarrhythmische, antiapoptotische und antiproliferative Effekte nachgewiesen. Aufgrund eines stereoselektiven hepatischen Metabolismus überwiegen allerdings nach iv-Gabe die  $\beta$ - über die  $\alpha$ -Effekte, während beide bei oraler Applikation etwa gleich sind [13]. Mehrere große Studien wiesen signifikante Prognoseverbesserungen bei der Therapie chronischer Herzinsuffizienz, auch bei Diabetikern, nach [63]. Die Folgen einer perioperativen Gabe sind bisher nicht systematisch untersucht worden.

## Exogene Katecholamine

Unterhalb eines bestimmten mittleren arteriellen Druckes ist die vaskuläre Autoregulation der meisten Organe außer Kraft gesetzt [64]. Bei Schockzu-

ständen unterschiedlicher Genese sollen Vasopressoren und Inotropika durch Anheben des arteriellen Mitteldruckes und einer somit verbesserten Durchblutung den Sauerstoffmangel der Organe begrenzen. Exogene Katecholamine wie Dobutamin und Noradrenalin sind die am häufigsten benutzten Substanzen in diesem Kontext [65]. Das Ziel der Herzkreislauftherapie sollte dabei immer die Erreichung eines optimalen Füllungszustandes des Gefäßsystems sein, bevor es zum Katecholamineinsatz kommt [66]. Als Richtgrößen für die ersten 6 Stunden gelten gemäß der „early goal-directed therapy“ nach Rivers et al. [67] folgende Parameter: Zentralvenöser Druck 8-12 mmHg, mittlerer arterieller Druck  $\geq 65$  mmHg, Urinproduktion  $\geq 0,5$  ml/kg/h und zentral- bzw. gemischtvenöse O<sub>2</sub>-Sättigung  $\geq 70\%$  [64].

Dosisabhängig auf verschiedene AR wirken folgende Medikamente: die natürlichen Tyrosin-Abkömmlinge Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin sowie die künstlich hergestellten Dobutamin und Dopexamin. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die dosisab-

Tab. 5: Überblick über die rezeptorspezifische Wirkungen der exogenen Katecholamine. Die angegebenen Dosisbereiche sind als Orientierungsgröße und nicht als absolute Werte anzusehen. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass es keine gesicherten Hinweise auf eine Therapieverbesserung durch den Einsatz von Dopamin gibt [70]. COMT Catechol-O-Methyltransferase, DA Dopamin-Rezeptoren, MAO Monoaminoxidase, t<sub>1/2</sub> iv. Halbwertszeit nach einmaliger iv-Bolusgabe.

<b>Adrenalin (Suprarenin®):</b> natürlich (NebenNierenMark), Abbau: COMT + MAO, t <sub>1/2</sub> iv. = 1-3 Min.		
0,01-0,05 µg/kg/min ( $\approx 1$ -4 µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_2 \Rightarrow$	glattmuskul. Dilatation ( $\downarrow$ Nachlast) + $\uparrow$ Lipolyse + $\uparrow$ Laktat
0,05-0,2 µg/kg/min ( $\approx 4$ -14 µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_1 \Rightarrow$	pos. inotrop + pos. chronotrop + pos. dromotrop, $\uparrow$ Leberglykolyse, Cave: arrhythmogen
> 0,2 µg/kg/min	$\rightarrow \alpha \Rightarrow$	Vasokontraktion
<b>Noradrenalin (Arterenol®):</b> natürlich (NebenNierenMark), Abbau: COMT + MAO, t <sub>1/2</sub> iv. = 1-3 Min.		
linear ab 0,05 µg/kg/min ( $\approx 4$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \alpha \Rightarrow$	Vasokontraktion (Cave: $\uparrow$ Nachlast)
bis 0,5 µg/min ( $\approx 35$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_1 \Rightarrow$	pos. inotrop + pos. chronotrop + pos. dromotrop
<b>Dopamin:</b> natürlich (NebenNierenMark), t <sub>1/2</sub> iv. = 1-3 Min.		
bis 3-4 µg/kg/min ( $\approx 200$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \text{DA}_1 \Rightarrow$	renale + Splanchnicusdilatation
bis 15 µg/kg/min ( $\approx 1000$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_1 \Rightarrow$	pos. inotrop + pos. chronotrop + pos. dromotrop Cave: arrhythmogen
ab 5 µg/kg/min ( $\approx 400$ µg/min/70kg) zunehmend,		
ab 15 µg/kg/min ( $\approx 1000$ µg/min/70kg) ausschließlich	$\rightarrow \alpha_1 \Rightarrow$	Vasokontraktion
<b>Dobutamin (Dobutrex®):</b> künstlich, Racemat aus R(+) und S(-); Abbau: COMT (nicht MAO), t <sub>1/2</sub> iv. = 2 Min.; Cave: Tachykardie, am stärksten arrhythmogen, $\downarrow$ Thrombo-Aggregation, fraglich $\uparrow$ R-L-Shunt,		
linear ab 2 µg/kg/min ( $\approx 200$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_1 \Rightarrow$	pos. inotrop + pos. chronotrop + pos. dromotrop
linear ab 7 µg/kg/min ( $\approx 600$ µg/min/70kg) bis		
30 µg/kg/min ( $\approx 2000$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_2 \Rightarrow$	glattmuskul. Dilatation ( $\downarrow$ Nachlast) + $\uparrow$ Lipolyse + $\uparrow$ Laktat
ab 30 µg/kg/min ( $\approx 2000$ µg/min/70kg)	$\rightarrow \alpha \Rightarrow$	Vasokontraktion
<b>Dopexamin (Dopacard®):</b> künstlich, Abbau: Leber (Ausscheidung 50% renal, 50% hepatisch) t <sub>1/2</sub> iv. = 5-7 Min. (verlängert bei $\downarrow$ HZV); „je höher die Dosis, desto peripherer die Wirkung“		
0,3-4 µg/kg/min ( $\approx 20$ -300 µg/min/70kg)	$\rightarrow \text{DA}_1 \Rightarrow$	Vasodilatation, besonders von Niere ( $\downarrow$ Na <sup>+</sup> -Rückresorption $\approx$ Furosemid-Effekt) und Splanchnikus; nur 15% der DA <sub>2</sub> -Wirkung von Dopamin, $\downarrow$ NA-Aufnahme am synapt. Spalt = Re-Uptake-Hemmung $\Rightarrow$ $\uparrow$ HZV + $\downarrow$ Nachlast bei chronischer Herzinsuffizienz
0,3-4 µg/kg/min ( <sup>a</sup> 20-300 µg/min/70kg)	$\rightarrow \beta_2 \Rightarrow$ $\beta_1:\beta_2 = 1:10$	glattmuskul. Dilatation ( $\downarrow$ Nachlast) + $\uparrow$ Lipolyse + $\uparrow$ Laktat

- ▶ häufig rezeptorspezifische Wirkung der exogenen Katecholamine.

Die Wiederherstellung eines ausreichenden kardialen und cerebralen Perfusionsdruckes ist das primäre Ziel einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR). Seit über 40 Jahren ist **Adrenalin** das Mittel der ersten Wahl: seine  $\alpha_2$ - und  $\beta_2$ - vermittelten vasodilatatorischen Effekte bewirken die benötigte Steigerung der Organdurchblutung; die  $\alpha_1$ - und  $\beta_1$ -Wirkung erzeugt die positive Ino- und Chronotropie und ist damit aber auch für den erhöhten kardialen Sauerstoffbedarf verantwortlich. Obwohl der koronare Blutfluss erhöht wird, werden so die kardialen Sauerstoffreserven reduziert [68]. Trotz initial erfolgreicher Wiederbelebung sterben 7 von 8 Patienten in den folgenden 72 Stunden an Herzversagen aufgrund von Hypotonie und rezidivierender, ventrikulärer Ektopie [69]. **Noradrenalin** stimuliert primär vaskuläre  $\alpha_1$ - sowie  $\alpha_2$ -, weniger auch  $\beta_2$ -AR und führt zu einem signifikanten Anstieg des systemvaskulären Widerstandes [66]. Wegen der geringeren positiven Ino- und Chronotropie ist der myokardiale Sauerstoffverbrauch signifikant kleiner als bei Adrenalin. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich des Überlebens nach Reanimation nicht besser [68]. Im ischämischen Myokard kommt es sehr schnell zu einer verminderen Empfindsamkeit der  $\alpha_1$ -Rezeptoren, ein reiner  $\alpha_1$ -Agonist wird die ischämische Schädigung durch starke Vasokonstriktion zudem verstärken [68]. Die  $\alpha_2$ -bedingte koronare Vasokonstriktion wird durch postsynaptisch  $\alpha_2$ -gesteigerte endotheliale NO-Produktion ausgeglichen. Ein  $\alpha_{2B}$ -selektiver Vasopressor könnte daher bei Herzversagen effektiver sein, wenn die zentralen  $\alpha_{2A+C}$ -AR nicht aktiviert würden [68]. Mit diesem Prinzip der selektiven  $\alpha_{2B}$ -Stimulation konnten Pellis und Mitarbeiter durch die Kombination von Adrenalin mit  $\alpha_1$ - und  $\beta$ -Blockade die kardiale und neurologische Erholung nach Reanimation signifikant verbessern [69].

Im Gegensatz zur  $\alpha$ - und  $\beta_1$ - gesteuerten myokardialen Durchblutung und Funktion, werden metabolische Effekte des Herzens hauptsächlich über  $\beta_2$ -AR gesteuert. Eine Abnahme der Rezeptorempfindsamkeit und -dichte im septischen Schock bewirkt eine reduzierte cAMP-Bereitstellung mit der Folge einer kardialen Hyporeagibilität auf Katecholamine. So bewirkt Adrenalin zwar eine hämodynamische Stabilisierung, beeinträchtigt aber die regionale Durchblutung insbesondere im Bereich Leber und Splanchnikus am stärksten und führt neben einem Anstieg des Blutglukosespiegels unter anderem zu einer Laktazidose, die als Hinweis auf eine beeinträchtigte Gewebeoxygenierung gewertet werden kann. Adrenalin senkt nicht nur den hepatischen und gastrointestinalen Blutfluss sowie Sauerstoffaus-

tausch, es reduziert auch die dortige Laktat-Clearance [65]. NA ist deutlich weniger metabolisch wirksam, steigert hepatischen Blutfluss und O<sub>2</sub>-Aufnahme ohne veränderte lebervenöse O<sub>2</sub>-Sättigung und wird für septische Patienten daher als erste Wahl angesehen [64]. Eine mögliche Indikation für Adrenalin ist neben der akuten Reanimation die refraktäre Hypotension und die schwere Herzinsuffizienz [66].

Obwohl das amerikanische „Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee“ die Anwendung von **Dopamin** als Vasopressor bei septisch bedingter Hypotension noch vorschlägt [64], sprechen viele Fakten gegen jegliche Anwendung dieses Medikamentes. Auch in sog. „Nierendosis“, also < 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , bei der vorwiegend dopaminerge DA<sub>1</sub>-Rezeptoren stimuliert werden [66], erreicht Dopamin keinen signifikanten Schutz vor renaler Dysfunktion [70]. Zudem werden die splanchnische Oxygenation (Umverteilung des nutritiven Blutflusses von der besonders hypoxiegefährdeten Mukosa zur Muscularis), die gastrointestinale Funktion und das endokrine / immunologische System (Unterdrückung der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Nebenniere und der Schilddrüse) negativ beeinträchtigt sowie der Atemantrieb gebremst [70]. Somit kann aus heutiger Sicht die Anwendung von Dopamin im perioperativen Umfeld überhaupt nicht mehr empfohlen werden.

**Dobutamin** ist ein künstliches Racemat aus einem R(+)- und einem S(-) Enantiomer mit überwiegend  $\beta_{1+2}$ -agonistischer Wirkung. Der hepatische Abbau geschieht ausschließlich über die Catechol-O-Methyl-Transferase (nicht zusätzlich über die Monoaminoxidase wie bei natürlichen Katecholaminen). Dobutamin ist das Inotropikum der ersten Wahl bei persistierendem „low-output“ mit einem indizierten Herzzeitvolumen  $\leq 2,5 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$  trotz adäquater Volumetherapie [66]. Im septischen Schock steigert Dobutamin den regionalen Blutfluss mit gleichzeitiger Zunahme des O<sub>2</sub>-Angebotes und der lebervenösen O<sub>2</sub>-Sättigung bei reduzierter endogener Glukoseproduktion [71]. Die Kombination von Dobutamin und Noradrenalin bewirkt die vorteilhaftesten Veränderungen von Hämodynamik, O<sub>2</sub>-Transport und Metabolismus bei geringster anatomischer Schädigung von Lunge, Leber und Darm [64,71,72]. Die nach Reanimation auftretende linksventrikuläre Dysfunktion („myocardial stunning“) lässt sich durch Dobutamin positiv beeinflussen. Die Applikation von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  führte zu andauernder, signifikanter Verbesserung der ventrikulären systolischen und diastolischen Funktion. Die auftretende Tachykardie beeinträchtigt den myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauch aber erst bei höherer Dosierung (7,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) signifikant [73].

► **Dopexamin** stimuliert ausgeprägt die  $\beta_2$ - und auch die Dopamin (DA<sub>1</sub>)-Rezeptoren. Dem Medikament wurde lange ein protektiver Effekt auf den Splanchnikus durch positive Beeinflussung der Mikrozirkulation zugesprochen. Diese Hoffnungen konnten nicht bestätigt werden, da kein positiver Einfluss auf gastrointestinale Perfusion, Intaktheit der Darmbarriere, Kreatinin-Clearance oder Organ-dysfunktion nachgewiesen werden konnte [74]. Beim Einsatz von Dopexamin sind in der klinischen Praxis ein veränderter Glukosestoffwechsel und erhöhte Laktatkonzentrationen zu beobachten. Diese speziell bei Dopexamin ausgeprägte Nebenwirkung beruht auf der selektiven Stimulation von  $\beta_2$ -Rezeptoren, die in der Leber zu einem Anstieg der Glykogenolyse und im Skelettmuskel zu einer Steigerung der anaeroben Glykolyse führt [75]. In geringerer Ausprägung ist dieser Effekt bei allen  $\beta_2$ -stimulierenden Katecholaminen vorhanden.

Eine Blockade der  $\alpha$ -AR bewirkt eine verringerte Aktivierung von NF $\kappa$ B, eine  $\beta$ -Blockade eine verstärkte Aktivierung. Da eine Immunsuppression für die meisten kritisch Kranken unvorteilhaft ist, könnte man schlussfolgern, eine  $\beta$ -betonte adrenerge Stimulation sei zu vermeiden [29]. In der Praxis erweist sich die Anwendung von  $\beta$ -Mimetika in der Therapie der septischen Kardiomyopathie als unvermeidlich. Gerade für Patienten mit septischem Schock wird von den europäischen Fachgesellschaften die Kombination von Dobutamin und Noradrenalin empfohlen, welche die günstigsten Effekte auf die Organperfusion haben [73].

## Schlussfolgerung und Ausblick

Die letzten Jahre führten zu einem enormen Zuwachs der Kenntnisse über die Adrenozeptoren und die Folgen ihrer Aktivierung. Selektiv auf einzelne Rezeptoren wirkende Medikamente werden zunehmend zur Beeinflussung verschiedener Krankheiten benutzt. Insbesondere die Modulation des Sympathikotonus in der perioperativen Phase tritt heute für den Anästhesisten in den Vordergrund. So ist die perioperative  $\beta$ -Blockade nicht mehr aus Konzepten der perioperativen kardiovaskulären Protektion wegzudenken und wird in den revidierten Empfehlungen der American Heart Association und des American College of Cardiology über die perioperative Evaluation von Patienten für nichtkardiochirurgische Eingriffe ausdrücklich empfohlen [46]. Zweifelsfrei nachgewiesen (d.h. AHA/ACC Evidenzklasse I) ist der Nutzen für chronisch  $\beta$ -blockierte Patienten und solche mit etablierter koronarer Herzerkrankung bei größeren (Gefäß-) Eingriffen. Die Hinweise für den positiven Einfluss bei anderen Patienten mehren sich

kontinuierlich [76], wenngleich größere randomisierte Studien (teilweise angekündigt sind, zumindest die Endergebnisse [77] aber) noch fehlen.

## Literatur

1. **Mangano D, Goldman L.** Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1750-1756.
2. **Mangano D, Wong M, London M, Tubau J, Rapp J.** Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing non-cardiac surgery-II: Incidence and severity during the 1<sup>st</sup> week after surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:851-857.
3. **Poldermans D, Boersma E, Bax J, Thomson I, van de Ven L, Blankensteijn J, et al.** The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1789-1794.
4. **Zaugg M, Schaub MC, Foex P.** Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth* 2004;93:21-33.
5. **Pierpont GL, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Ward HB, et al.** Disparate opinions regarding indications for coronary artery revascularization before elective vascular surgery. *Am J Cardiol* 2004;94:1124-1128.
6. **McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, et al.** Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
7. **Kertai M, Klein J, Bax J, Poldermans D.** Predicting perioperative cardiac risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:240-257.
8. **Engelhardt S, Hein L.** Adrenergic System. In: **Hein L, Offermanns S (eds.)**. Transgenic Models in Pharmacology. Handbook of Exp. Pharmacol. Heidelberg: Springer-Verlag;2003:34-63.
9. International Union of Pharmacology (IUPHAR). IUPHAR Receptor Database. Erreichbar unter: <http://iuphar-db.org/iuphar-rd/index.html>. Betrachtet am 19.06.2004.
10. **Piascik M, Perez D.** Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:403-410.
11. **Pierce K, Premont R, Lefkowitz R.** Seven-Transmembrane Receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:R287-R295.
12. **Jose P, Eisner G, Felder R.** Regulation of Blood Pressure by Dopamine Receptors. *Nephron Physiol* 2003;95:19-27.
13. **Zaugg M, Schaub M, Pasch T, Spahn D.** Modulation of beta-adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 2002;88:101-123.
14. **Dzimiri N.** Receptor crosstalk. *Eur J Biochem* 2002;269:4713-4730.
15. **Hurowitz E, Melnyk J, Chen Y, Kourous-Mehr H, Simon M, Shizuya H.** Genomic characterization of the human heterotrimeric G protein alpha, beta, and gamma subunit genes. *DNA Res* 2000; 28:111-120.
16. **Bylund DB, Bond RA, Clarke DE, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, et al.** Adrenoreceptors. The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification. IUPHAR 1998:58-74.
17. **Zaugg M, Schaub MC.** Genetic modulation of adrenergic activity in the heart and vasculature: implications for perioperative medicine. *Anesthesiology* 2005;102:429-446.
18. **Guimaraes S, Moura D.** Vascular Adrenoreceptors: An Update. *Pharmacol Rev* 2001;53:319-356.
19. **Philipp M, Hein L.** Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2004;101:65-74.
20. **Philipp M, Brede M, Hein L.** Physiological significance of alpha(2)-adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R287-R295.
21. **Tune J, Gorman M, Feigl E.** Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol* 2004;97:404-415.
22. **Yamazaki T, Yazaki Y.** Molecular basis of cardiac hypertrophy. *Z Kardiol* 2000;89:1-6.

- **23. Salvi S.** Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. *Chest* 1999;115:1708-1719.
- 24. Leone M, Albanese J, Martin C.** Positive inotropic stimulation. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:395-403.
- 25. Wacker J, Pasch T, Schaub MC, Zaugg M.** Perioperative Strategien zur Regulation des Sympatikotonus. *Anaesthesist* 2005;54:303-318.
- 26. Brodde O, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T.** Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001;96:528-538.
- 27. Shahani R, Klein L, Marshall J, Nicholson S, Rubin B, Walker P, et al.** Hemorrhage-induced alpha-adrenergic signaling results in myocardial TNF-alpha expression and contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H84-H92.
- 28. Murray D, Prabhu S, Chandrasekar B.** Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000;101:2338-2341.
- 29. Bergmann M, Sautner T.** Immunomodulatory effects of vasoactive catecholamines. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:752-761.
- 30. Yang S, Zhou M, Chaudry I, Wang P.** Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of alpha2-adrenoceptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1014-G1021.
- 31. London M, Zaugg M, Schaub M, Spahn D.** Perioperative beta-Adrenergic Receptor Blockade. Physiologic Foundations and Clinical Controversies. *Anesthesiology* 2004;100:170-175.
- 32. Reich D, Bennett-Guerrero E, Bodian C, Hossain S, Winfree W, Krol M.** Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg* 2002;95:273-277.
- 33. Priebe HJ.** Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.
- 34. Dawood M, Gutpa D, Southern J, Walia A, Atkinson J, Eagle K.** Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol* 1996;57:37-44.
- 35. Grayburn P, Hillis L.** Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: shifting the paradigm from noninvasive risk stratification to therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:506-511.
- 36. Thompson J.** Ideal perioperative management of patients with cardiovascular disease: the quest continues. Editorial. *Anesthesia* 2004;59:417-421.
- 37. Mangano D, Layug E, Wallace A, Tateo I.** Effect of Atenolol on Mortality and Cardiovascular Morbidity after Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713-1720.
- 38. Poldermans D, Boersma E, Thomson I, Paelinck B, van de Ven L, Scheffer M, et al.** Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001;22:1353-1358.
- 39. Auerbach A, Goldman L.** beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002;287:1435-1444.
- 40. Stevens R, Burri H, Tramer M.** Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97:623-633.
- 41. Wallace A, Fontes M, Mathew J, Sonntag H, Scholz J.** Association of Different Patterns of Use of Anti-Ischemic Agents on Mortality and Morbidity after Coronary Artery Bypass Surgery. *Anesthesiology* 2003;99:A255.
- 42. Lindenauer P, Fitzgerald J, Benjamin E.** The potential preventability of postoperative myocardial infarction: underuse of perioperative beta-adrenergic blockade. *Arch Intern Med* 2004;164:762-767.
- 43. Hübler M, Stehr, SN, Koch T.** Leserbrief zu Anästh Intensivmed 2004;45:607-619. Anästh Intensivmed 2005;46:388-389.
- 44. Möllenheim J, Schlack W.** Stellungnahme zu Leserbrief zu Anästh Intensivmed 2004;45:607-619. Anästh Intensivmed 2005;46:389-390.
- 45. Kertai M, Bax J, Klein J, Poldermans D.** Is there any reason to withhold beta blockers from high-risk patients with coronary artery disease during surgery? Editorial view. *Anesthesiology* 2004;100:4-7.
- 46. Eagle K, Berger P, Calkins H, Chaitman B, Ewy G, Fleischmann K, et al.** ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesthesia & Analgesia* 2002;94:1052-1064.
- 47. Mukherjee D, Eagle K.** Perioperative cardiac assessment for noncardiac surgery: eight steps to the best possible outcome. *Circulation* 2003;107:2771-2774.
- 48. Akhtar S, Silverman D.** Assessment and management of patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med* 2004;32 (Suppl):S126-S136.
- 49. Siddiqui A, Ahmed S, Delbeau H, Conner D, Mattana J.** Lack of physician concordance with guidelines on the perioperative use of beta-blockers. *Arch Intern Med* 2004;164:664-667.
- 50. London M, Itani K, Perrino AJ, Guarino P, Schwartz G, Cunningham F, et al.** Perioperative beta-blockade: a survey of physician attitudes in the department of Veterans Affairs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:14-24.
- 51. Giles J, Sear J, Foex P.** Effect of chronic beta-blockade on peri-operative outcome in patients undergoing non-cardiac surgery: an analysis of observational and case control studies. *Anesthesia* 2004;59:574-583.
- 52. Apitzsch H, Othoff D, Thieme V, Vetter B, Wiegel M.** Die Auswirkungen der perioperativen Gabe des alpha2-Adrenozeptor-Agonisten Mivazerol auf frühpostoperative Hämodynamik und Plasmakatecholaminspiegel nach großen chirurgischen Eingriffen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35:515-522.
- 53. Wijeysundera D, Naik J, Beattie W.** Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis. *Am J Med* 2003;114:742-752.
- 54. Nishina K, Mikawa K, Uesugi T, Obara H, Maekawa M, Kamae I, et al.** Efficacy of clonidine for prevention of perioperative myocardial ischemia: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Anesthesiology* 2002;96:323-329.
- 55. Willems E, Valdivia L, Villalon C, Saxena P.** Possible role of alpha-adrenoceptor subtypes in acute migraine therapy. *Cephalalgia* 2003;23:245-257.
- 56. Pitkanen M, Rosenberg P.** Local anaesthetics and additives for spinal anaesthesia--characteristics and factors influencing the spread and duration of the block. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:305-322.
- 57. Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G.** Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:31-57.
- 58. Walker S, Goudas L, Cousins M, Carr D.** Combination spinal analgesic chemotherapy: a systematic review. *Anesth Analg* 2002;95:674-715.
- 59. Maze M, Fujinaga M.** Alpha2 adrenoceptors in pain modulation: which subtype should be targeted to produce analgesia? Editorial View. *Anesthesiology* 2000;92:934-936.
- 60. Stone L, Fairbanks C, Wilcox G.** Moxonidine, a mixed alpha(2)-adrenergic and imidazoline receptor agonist, identifies a novel adrenergic target for spinal analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1009:378-385.
- 61. Thompson R, Rungwerth K, Koch W.** Gene therapy for heart failure. *Ann Med* 2004;36 (Suppl1):S106-S115.
- 62. Hata J, Williams M, Koch W.** Genetic manipulation of myocardial beta-adrenergic receptor activation and desensitization. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:11-21.
- 63. Stroe A, Gheorghiade M.** Carvedilol: beta-blockade and beyond. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:S18-S27.
- 64. Dellinger R, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.** Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
- 65. Traeger K, Rademacher P, Levere X.** The adrenergic

- Coin: perfusion and metabolism. Editorial. *Intensive Care Med* 2004;29:150-153.
- 66. Weigand M, Bardenheuer H, Böttiger B.** Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* 2003;52:3-22.
- 67. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.** The Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
- 68. Huang L, Tang W.** Vasopressor agents: old and new components. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:183-187.
69. Pellis T, Weil M, Tang W, Sun S, Xie J, Song L, et al. Evidence favouring the use of an alpha2-selective vasopressor agent for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2003;108:2716-2721.
- 70. Holmes C, Walley K.** Bad medicine: low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003;123:1266-1275.
- 71. Traeger K, DeBacker D, Rademacher P.** Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:271-278.
- 72. Sun Q, Tu Z, Lobo S, Dimopoulos G, Nagy N, Rogiers P, et al.** Optimal adrenergic support in septic shock due to peritonitis. *Anesthesiology* 2003;98:888-896.
- 73. Vasquez A, Kern K, Hilwig R, Heidenreich J, Berg R, Ewy G.** Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004;61:199-207.
- 74. Ralph C, Tanser S, Macnaughton P, Sinclair D.** A randomised controlled trial investigating the effects of dopexamine on gastrointestinal function and organ dysfunction in the critically ill. *Intensive Care Med* 2002;28:884-890.
- 75. Frojse R, Lehtipalo S, Bergstrand U, Biber B, Winso O, Johansson G, et al.** Local metabolic effects of dopexamine on the intestine during mesenteric hypoperfusion. *Shock* 2004;21:241-247.
- 76. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al.** How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;331:313-321.
- 77. Yang H, Raymer K, Butler R, Parlow J, Roberts R.** Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS). *Can J Anesth* 2004;51:A7
- 78. Elenkov I, Wilder R, Chrousos G, Vizi E.** The Sympathetic Nerve - An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Heiko Lier  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
 Operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Köln  
 Kerpener Straße 62  
 D-50937 Köln  
 Tel.: 0221 478 5001 oder 5009, Funk: 1097  
 Fax: 0221 478 6093  
 E-Mail: heiko.lier@uk-koeln.de

### Fortbildung zum OP-Manager/in

Zertifiziert durch den Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA)  
 den Berufsverband der Deutschen Chirurgen (BDC)  
 in Zusammenarbeit mit dem Malik Managementzentrum St. Gallen

Krankenhäuser und medizinische Abteilungen stehen in Zukunft unter steigendem Qualitäts- und Kostendruck. Insbesondere in den personal- und kostenintensiven Bereichen werden demnächst Ressourcen und Kernprozesse einer kritischen Analyse unterzogen und professionelle Managementstrukturen und -strategien zunehmend von den Akteuren eingefordert.

Erfahrungen zeigen, dass die verbesserte Nutzung der Ressource OP einen der entscheidenden Standortvorteile für Krankenhäuser in der Zukunft darstellen wird. Professionelles OP-Management ist daher erforderlich, um diesen Bereich zu planen, zu entwickeln, zu steuern und letztlich profitabel zu gestalten.

<b>Termine:</b>	<b>Modul 1:</b> (13.03.2007 ab 20.00 Uhr) 14.- 15.03.2007	<b>Modul 4:</b> 05. – 06.09.2007
	<b>Modul 2:</b> 16. – 17.03.2007	<b>Modul 5:</b> 07. – 08.09.2007
	<b>Modul 3:</b> 15. – 16.06.2007	

**Veranstaltungsort:** ArabellaSheraton Hotel Carlton, Nürnberg (alle 5 Module)

**Teilnehmerzahl:** max. 18 Personen

**Kosten:** 3.590,- € für BDA/BDC/DGAI-Mitglieder  
 3.690,- € für Nicht-Mitglieder  
 (Seminarunterlagen inkl. Mittag- und Abendessen sowie Tagungsgetränken)

**Weitere Informationen und Anmeldung:** Tel.: 0911 933780 · Fax.: 0911 3938195 · [www.bda.de](http://www.bda.de) · [www.dgai.de](http://www.dgai.de)

BERUFSVERBAND  
DEUTSCHER  
ANÄSTHESISTEN

PaSOS Basis-Schulung  
 für PaSOS-Verantwortliche  
 (Patientensicherheits-Optimierungs-System)

**Veranstalter:** Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA)  
 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

**Referenten:** Dr. med. Angela Möllemann  
 Dr. med. Marcus Rall  
 Dr. phil. Dipl.-Psych. Peter Dieckmann  
 Dipl.-Ing. (FH) Eric Stricker

**Termine und Ort:** auf Anfrage.

**Seminargebühr:** € 150,-

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