

## Kardioprotektion

Martin Damm, A. Hübler, Axel R. Heller

### Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Damm, Martin, A. Hübler, and Axel R. Heller. 2011. "Kardioprotektion." *Der Anaesthesist* 60 (11): 1065–82. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1943-7>.

### Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

**Deutsches Urheberrecht**

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



# Kardioprotektion

## Zusammenfassung

Die demografische Entwicklung zeigt eine Zunahme der älteren Bevölkerung mit zahlreichen Vorerkrankungen. Insbesondere die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung steigt mit zunehmendem Lebensalter rapide an und erhöht das Risiko für eine perioperative Myokardischämie. In den letzten Jahren sind multimodale Therapiekonzepte entwickelt worden, um z. B. schwerwiegende kardiale Ereignisse zu vermeiden und damit das perioperative Risiko zu reduzieren. Zu diesen Therapiekonzepten zählt der Einsatz kardioprotektiv wirkender Medikamente, wie z. B.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker und Statine. Die aktuellen Leitlinien beinhalten im Sinne einer Klasse-I-Empfehlung die perioperative Fortführung, sowohl einer chronischen Therapie mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern als auch mit Statinen. Das Verfahren der Konditionierung ist experimentell gut erforscht und hat auch klinisch tendenzielle Effekte. Neben der klassischen ischämischen und anästhetikainduzierten Präkonditionierung ist das nichtinvasive Verfahren der Fernpräkonditionierung für viele Patienten besonders interessant. Große randomisierte, multizentrische Studien sind hierbei für eine abschließende Aussage notwendig. Obwohl die Studienlage für die Durchführung einer Regionalanästhesie bezüglich Kardioprotektion sehr heterogen ist, hat sie einen besonderen Stellenwert im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie und sollte daher als ein Teil der multimodalen Therapiekonzepte mit genutzt werden.

## Schlüsselwörter

Myokardiale Ischämie ·  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker · Statine, HMG-CoA · Konditionierung · Regionalanästhesie

## Cardioprotection

### Abstract

The demographic change is associated with an increasing number of elderly patients with serious comorbidities. The prevalence of coronary heart disease in particular increases with age and raises the risk of perioperative myocardial ischemia. In the last few years various interventions have been evaluated to lower the perioperative risk for serious cardiovascular events. This includes cardioprotective medical interventions, for example with  $\beta$ -receptor blockers and statins. Current guidelines recommend that patients who are on  $\beta$ -receptor blockers or statins for chronic treatment of cardiovascular diseases should continue this medication throughout the perioperative period. Myocardial conditioning has been assessed to be effective under numerous experimental conditions and clinical trials have also provided evidence for myocardial protection by conditioning. Besides ischemic and anesthetic-induced preconditioning the noninvasive technique of remote preconditioning offers interesting possibilities, especially for patients with serious comorbidities; however, large scale randomized clinical multicentre trials are still needed. Regarding cardioprotective effectiveness, the clinical data for regional anesthesia are very heterogeneous; nevertheless regional anesthesia is very effective in postoperative pain therapy. Therefore regional anesthesia should be used as a part of multimodal therapy concepts to lower the risk of perioperative cardiovascular events.

### Keywords

Myocardial ischemia · beta adrenergic blocking agents · Statins, HMG-CoA · Conditioning · Anesthesia, regional

Ein Hauptziel ist die Reduktion von Komplikationen durch spezifische kardioprotektive Interventionen

Hauptursache für die Entstehung einer perioperativen Myokardischämie ist die weit verbreitete koronare Herzerkrankung

► Sympathikotonus

► Myokardiale Sauerstoffbilanz

Nachdem Sie diese Lerneinheit absolviert haben,

- sollten Sie die multikausale Pathophysiologie der perioperativen Phase verstanden haben.
- wissen Sie, worauf Sie bei der perioperativen Fortführung einer  $\beta$ -Rezeptoren-Blockertherapie zu achten haben.
- wissen Sie, wann eine Prophylaxe mit Statinen angezeigt ist.
- haben Sie das Prinzip der Konditionierung verstanden.
- kennen Sie die Bedeutung, die einer suffizienten Schmerztherapie im Rahmen der Kardioprotektion zukommt.

## Hintergrund

Aufgrund der demografischen Bevölkerungsentwicklung wird die perioperative Gesundheitsversorgung mit immer älteren Patienten konfrontiert. Diese müssen sich trotz zahlreicher Vorerkrankungen auch großen operativen Eingriffen unterziehen. Gerade dieses Patientenkollektiv ist durch ischämische Ereignisse der vitalen Organe Herz und Hirn besonders gefährdet, perioperative Komplikationen zu erleiden. Diese können letztendlich das „outcome“ entscheidend beeinflussen [36]. Ein Hauptziel der anästhesiologischen Patientenbetreuung ist daher die Reduktion dieser Komplikationen, die möglicherweise durch spezifische protektive Interventionen erreicht werden kann. Gegenstand dieses Beitrags ist es, einen Überblick über die wichtigsten kardioprotektiven Interventionen zu geben und diese zu charakterisieren.

Zu den bedeutendsten Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Letalität im Rahmen chirurgischer Eingriffe zählt eine perioperative Myokardischämie [11, 55]. Je nachdem, welche Patientenpopulation untersucht wurde und wie die diagnostischen Kriterien definiert sind, ist ihre Inzidenz mit 4,5 und 78% sehr unterschiedlich. Hauptursache für die Entstehung einer perioperativen Myokardischämie und damit auch für einen perioperativen Myokardinfarkt ist die weit verbreitete koronare Herzerkrankung (KHK). Fünf bis 7% der westlichen Bevölkerung haben eine KHK. Dieser Anteil steigt mit zunehmendem Lebensalter rapide an (■ Abb. 1). In der Altersgruppe der 65-Jährigen, die heute bereits einen Großteil des chirurgisch-anästhesiologischen Patientenguts ausmacht, liegt ihre Prävalenz bei fast 23% [3]. Der chirurgische Eingriff führt perioperativ zu einer Störung der Homöostase, deren Ausmaß das kardiale Risiko mitbestimmt. Eine Myokardischämie ist innerhalb der ersten 48 h nach einer Operation am häufigsten. So führt das chirurgisch ausgelöste Gewebetrauma durch Aktivierung der Nozizeption zur Erhöhung des ► Sympathikotonus. Die Folgen sind Tachykardie und Anstieg des peripheren Widerstands im großen Kreislauf mit konsekutiver arterieller Hypertension. Auch Anämie, intravasale Hypovolämie und Hypothermie führen zur Sympathikusaktivierung und damit zu einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, dem KHK-bedingt nur eine eingeschränkte Koronarreserve gegenübersteht, wodurch es zu einer Ischämie kommt. Da die myokardiale Sauerstoffextraktion bereits unter Ruhebedingungen nahezu ausgeschöpft ist, kann eine Verbesserung der ► myokardialen Sauerstoffbilanz nur durch eine Erhöhung des Sauerstoffangebots oder durch eine Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs realisiert werden (■ Abb. 2; [33]).

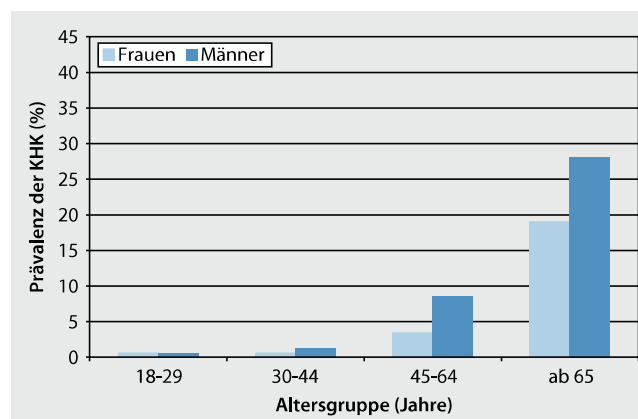
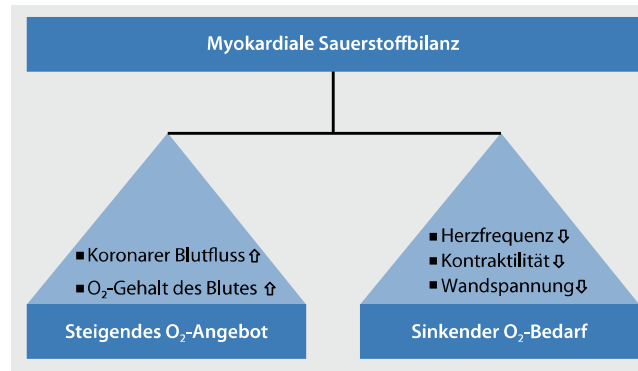


Abb. 1 ◀ Prävalenz der koronaren Herzerkrankung (KHK) in Deutschland (2009; [3])

**Abb. 2** ► Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz. ([33]; mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags)



Daneben führt die Gewebeverletzung zur vermehrten Freisetzung von Gerinnungsfaktoren und damit zur verstärkten Thrombozytenaktivierung und -aggregation bei gleichzeitiger Unterdrückung der Fibrinolyse. Dieser prokoagulatorische Zustand begünstigt die Entstehung koronarer Thrombosen und Stent-Thrombosen. Die pathophysiologische Auswirkung des operativ bedingten kardialen Risikos lässt sich zusammenfassend reduzieren auf:

- Sympathikusaktivierung,
- Inflamationsreaktion und
- Verschiebung der prokoagulatorisch-fibrinolytischen Balance.

Vergegenwärtigt man sich die multikausale Pathophysiologie der perioperativen Phase ist wahrscheinlich eine einzelne Intervention nur eingeschränkt in der Lage, das Risiko für schwerwiegende kardiale Ereignisse zu reduzieren. Demensprechend benötigt es ► **multimodale Therapiekonzepte**, um das perioperative Risiko in größerem Umfang zu senken. In den letzten Jahren sind verschiedene Ansätze entwickelt worden. Hierbei handelt es sich u. a. um:

- Konzepte zur medikamentösen Risikoreduktion,
- Konzepte zur Konditionierung und
- regionalanästhesiologische Konzepte.

## Medikamentöse Risikoreduktion

### β-Rezeptoren-Blocker

#### Wirkung

**β-Adrenozeptoren.** Alle bekannten β-Adrenozeptoren gehören zu der Familie der heterotrimeren G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Diese sind charakteristisch aus 7 Transmembrandomänen aufgebaut, besitzen einen extrazellulären N-Terminus mit Kohlenhydratseitenketten und einen intrazellulären C-Terminus. Insbesondere β-Adrenozeptoren sind über stimulatorische G-Proteine mit dem ► **Adenylatzyklassesystem** verknüpft und steigern über ihre Aktivierung den intrazellulären Gehalt an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). β-Adrenozeptoren weisen extrazelluläre Bindungsstellen für Adrenalin bzw. Noradrenalin auf [1].

Nach heutigem Wissenstand werden 3 ► **Subtypen von β-Rezeptoren** unterschieden (das Vorhandensein eines vierten Subtyps wird kontrovers diskutiert):

- **β<sub>1</sub>-Adrenozeptoren** finden sich u. a. im Herzen; hier sind sie für sympathikoadrenerge Effekte, wie z. B. eine Steigerung der Kontraktilität, verantwortlich. In der Leber beruht ihre Hauptwirkung in der Glucoseproduktion aus verschiedenen Quellen (Glykogenolyse, Glukoneogenese).
- **β<sub>2</sub>-Adrenozeptoren** sind für die katecholamininduzierte Steigerung der Lipolyse des Fettgewebes verantwortlich. Außerdem führen sie zu einer Relaxation der glatten Muskulatur sowohl in den Bronchien als auch in den Blutgefäßen der Skelettmuskulatur.
- **β<sub>3</sub>-Adrenozeptoren** finden sich fast ausschließlich im braunen Fettgewebe; hier sind sie für eine Steigerung der Lipolyse und der Thermogenese verantwortlich.

β-Rezeptoren-Blocker sind eine heterogene Gruppe von antihypertensiv wirkenden Medikamenten. Durch ihre strukturelle Ähnlichkeit zu Katecholaminen können sie die adrenerge Stimulation

Der prokoagulatorische Zustand begünstigt die Entstehung koronarer Thrombosen und Stent-Thrombosen

#### ► Multimodale Therapiekonzepte

#### ► Adenylatzyklassesystem

#### ► β-Rezeptoren-Subtypen

β-Rezeptoren-Blocker sind eine heterogene Gruppe von antihypertensiv wirkenden Medikamenten

β-Rezeptoren-Blocker können das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch zu Sauerstoffangebot günstig beeinflussen

#### ► Pleiotrope Effekte der β-Rezeptoren-Blocker

Eine Reduktion in der kardialen Letalität konnte in klinischen Studien belegt werden

Fortführung einer bestehenden Therapie mit einem β-Rezeptoren-Blocker

Typische Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotension können das Risiko ischämischer Komplikationen erhöhen

#### ► Revised Cardiac Risk Index

von β-Adrenozeptoren kompetitiv antagonisieren. Die bekannten β-Rezeptoren-Blocker weisen dabei bezüglich Rezeptorselektivität, intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität (ISA), vasodilatativer Eigenschaften und metabolischer Aktivität deutliche Unterschiede auf. Durch eine Überzahl an β<sub>1</sub>- gegenüber β<sub>2</sub>-Adrenozeptoren am Herzen wird die überwiegende Bindung einiger β-Rezeptoren-Blocker an β<sub>1</sub>-Adrenozeptoren häufig als „kardioselektiv“ beschrieben. β-Rezeptoren-Blocker der ersten Generation sind nicht selektiv (z. B. Sotalol). Charakteristikum der zweiten Generation ist die überwiegende Bindung an β<sub>1</sub>- gegenüber β<sub>2</sub>-Adrenozeptoren (z. B. Metoprolol). Die dritte Generation unterscheidet sich strukturell von den klassischen β-Rezeptoren-Blockern, blockiert β<sub>1</sub>- und stimuliert β<sub>2</sub>-Adrenozeptoren (z. B. Nebivolol, [29]).

β-Rezeptoren-Blocker können das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch zu Sauerstoffangebot durch mehrere Effekte günstig beeinflussen, indem sie Herzfrequenz bzw. Kontraktilität senken und die kardiale Nachlast reduzieren. Die Verlängerung der Diastole führt zu einem Anstieg der koronaren Füllungszeit und einer Umverteilung der koronaren Durchblutung [16]. Damit können sie sich bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen positiv auswirken. Für β-Rezeptoren-Blocker werden neben ihrer Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck noch folgende Effekte [70] beschrieben:

- antiischämische Effekte,
- Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems,
- Stabilisierung arterieller Plaques durch Reduktion koronarer Scherkräfte,
- antiatherogene bzw. antithrombozytäre Wirkungen und
- Hemmung der catecholamininduzierten Apoptose.

Hierbei handelt es sich um ► **pleiotrope Effekte**, da sie über die eigentliche Wirkung des Medikaments hinausgehen.

Tatsächlich konnte eine starke Reduktion der perioperativen Letalität durch die prä- bzw. postoperative Gabe von β-Rezeptoren-Blockern in verschiedenen Studien an nichtkardiochirurgischen Patienten gezeigt werden [56, 65]. Diese Studien wurden aber aufgrund verschiedener Punkte, insbesondere der sehr kleinen Gruppengröße stark kritisiert. Die große randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie von Devereaux et al. [20] und die Metaanalyse von Bangalore et al. [Perioperative Ischemic Evaluation (POISE) Study, [5]] an jeweils 8351 bzw. 12.306 nichtkardiochirurgischen Patienten belegten zwar eine Reduktion in der kardialen Letalität bzw. Morbidität, jedoch wurde eine erhöhte Rate von Hypotonien, Schlaganfällen und Peritonitiden im Rahmen einer erhöhten Gesamtletalität beobachtet.

### Fortführung der Therapie

In diesem Zusammenhang erscheint die Indikation für die Therapie mit einem β-Rezeptoren-Blocker wichtig. Patienten, die wegen KHK, nach einem Herzinfarkt, arterieller Hypertonie oder Arrhythmien auf einen β-Rezeptoren-Blocker eingestellt sind, sollten diesen auch perioperativ erhalten. Bei dauerhafter β-Blockade zur Herzinsuffizienztherapie liegt für die perioperative Fortführung keine Evidenz vor, die den Nutzen eindeutig belegt. Da das Absetzen einer laufenden β-Rezeptoren-Blockertherapie jedoch mit einem „Rebound“-Phänomen mit konsekutiv erhöhtem Risiko für myokardiale Ischämien assoziiert ist, erscheint auch in dieser Konstellation die perioperative Gabe vorteilhaft. Typische Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotension können die protektive Wirkung aufwiegen und sowohl das Risiko myokardialer als auch zerebrovaskulärer ischämischer Komplikationen erhöhen. Engmaschige Überwachung des Therapieeffekts und ggf. Dosisanpassung mit einer angestrebten Herzfrequenz von 60–70 Schlägen/min sind daher obligater Bestandteil der perioperativen β-Blockade [64].

### Neubeginn der Therapie

Der Neubeginn einer β-Rezeptoren-Blockertherapie im Zusammenhang mit einer geplanten Operation ist in den vergangenen Jahren kontrovers diskutiert worden. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann ein gezielter Einsatz, der das patientenindividuelle Risikoprofil und die Charakteristika des bevorstehenden Eingriffs berücksichtigt, zur Reduktion von Morbidität und Letalität beitragen. Dabei hat sich der ► **Revised Cardiac Risk Index** (RCRI) nach Lee bewährt, bei dem die Inzidenz kardialer Komplikationen mithilfe einer Anzahl von Risikofaktoren mit hoher Wahrscheinlichkeit vorher-

gesagt werden kann [47]. Danach haben Patienten eine 9- bis 11%-ige Inzidenz für kardiovaskuläre Komplikationen, wenn sie mindestens 3 der folgenden Risikofaktoren zeigen:

- koronare Herzkrankheit oder Zustand nach Myokardinfarkt,
- Zustand nach kardialer Dekompensation,
- Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Apoplex,
- Hochrisikookoperation (z. B. intrathorakale bzw. intraperitoneale Gefäßchirurgie),
- Niereninsuffizienz und
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus.

Die Bedeutung des RCRI konnte in einer Studie an 700.000 Patienten demonstriert werden: Positive Effekte einer Therapie mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern zeigten sich nur bei Patienten mit einem RCRI  $\geq 3$  [50]. In Konstellationen mit ohnehin niedrigem kardialen Risiko überwiegen dagegen die potenziell schädlichen Effekte einer Therapie. Die European-Society-of-Cardiology(ESC)-Leitlinie von 2009 empfiehlt die Gabe eines  $\beta$ -Rezeptoren-Blockers bei allen Patienten mit nachgewiesener KHK (z. B. pathologischer Belastungstest) und/oder vor Operationen mit hohem kardialen Risiko. Die US-amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften [American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF)] vertreten in der Aktualisierung ihrer Leitlinie aus dem gleichen Jahr einen deutlich konservativeren Standpunkt. Eine Neueinstellung auf einen  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker ist demnach „vernünftigerweise durchzuführen“, wenn sowohl patienteneigene Risikofaktoren als auch ein erhöhtes operatives Risiko vorliegen, allerdings ohne eindeutige Empfehlung. Der Nutzen einer neu begonnenen  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade ohne kardiale Risikofaktoren wird auch für gefäßchirurgische Eingriffe als „unsicher“ eingestuft [25]. Übereinstimmend fordern beide Leitlinien eine adäquate ► **Titrierung der Dosis anhand der Herzfrequenz**. Zur Vermeidung von Bradykardie und arterieller Hypotonie sollte der Beginn im Optimalfall 30 Tage, mindestens jedoch eine Woche vor dem geplanten Eingriff liegen.

## Statine

Statine greifen durch die Hemmung der Hydroxymethylglutaryl-Koenzym-A(HMG-Co-A)-Reduktase in die Biosynthese des Cholesterins ein, erhöhen die Dichte des „Low-density“-Lipoprotein(LDL)-Cholesterin-Rezeptors in der Zellmembran und senken die Konzentration von LDL-Cholesterin im Plasma [52]. Statine minimieren somit die Anreicherung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand und können eine ► **Arteriosklerose** verhindern oder reduzieren [48]. Daneben zeigen sich auch für Statine folgende pleiotrope Effekte [52]:

- antioxidative Wirkung,
- antiinflammatorische Wirkung,
- antithrombozytäre Wirkung,
- plaquestabilisierende Effekte,
- Verbesserung der endothelialen Funktion und
- Reduktion endothelialer Zellapoptose.

Mehrere große klinische Studien konnten eine signifikante Reduktion des kardialen Risikos in der perioperativen Phase durch den Einsatz von Statinen demonstrieren [49]. Neben den genannten und anderen retrospektiven Studien evaluierten Durazzo et al. [22] in einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studie mit 100 Patienten die präoperative Gabe von Atorvastatin. Die Patienten erhielten Atorvastatin oder ein Placebo unabhängig vom Serumcholesterinspiegel über 45 Tage präoperativ. Bei den mit Atorvastatin behandelten Patienten war 6 Monate postoperativ eine deutliche Reduktion hinsichtlich Letalität, instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt und Schlaganfall nachweisbar. Interessanterweise wurde in einer weiteren Studie festgestellt, dass das Auftreten für ein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis durch eine Statingabe unabhängig von der Serum-LDL-Cholesterin-Konzentration reduziert werden konnte [31].

Daher empfehlen alle einschlägigen Leitlinien (ACC/AHA), eine laufende Therapie mit Statinen perioperativ und unabhängig von der Serum-LDL-Cholesterin-Konzentration fortzuführen (Klasse-I-Empfehlung). Vor gefäßchirurgischen und anderen Hochrisikoeingriffen wird eine Prophylaxe mit Beginn 1 bis 4 Wochen vor der Operation empfohlen (Klasse-IIa-Empfehlung). Für Patienten mit kardialen Risikofaktoren kann dieses Vorgehen auch bei intermediärem Operationsrisiko erwogen

Die ESC-Leitlinie von 2009 empfiehlt die Gabe eines  $\beta$ -Rezeptoren-Blockers bei allen Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit

### ► Titrierung der Dosis anhand der Herzfrequenz

### ► Arteriosklerose

Pleiotrope Effekte der Statine

Eine Reduktion des kardialen Risikos durch eine Statintherapie konnte in klinischen Studien gezeigt werden

Fortführung einer bestehenden Statintherapie (Klasse-I-Empfehlung) bzw. Prophylaxe bei Hochrisikoeingriffen (Klasse-IIa-Empfehlung)

### ► Zubereitungen mit langer Wirkdauer

Eine Empfehlung für die Fortführung einer bestehenden Statintherapie bei kritisch kranken Patienten kann nicht getroffen werden

### ► Mediterrane Kost

Stickstoffmonoxid spielt eine wichtige Rolle in der Gefäßtonuskontrolle

### ► Nitroalkene

$\omega$ 3-,  $\omega$ 6- und  $\omega$ 9-Fettsäuren sind mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert

werden [26]. Da eine Unterbrechung der Therapie möglicherweise mit einem Rebound-Phänomen verbunden ist, sollten perioperativ Wirkstoffe oder ► **Zubereitungen mit langer Wirkdauer** (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin) verwendet werden, wenn mit einer vorübergehenden Störung der enteralen Aufnahme zu rechnen ist [64]. Bedenken, dass die perioperative Störung der Homöostase auf dem Boden einer Statintherapie zu einem verstärkten Auftreten von Myopathien und Rhabdomyolysen führen könnte, haben sich nicht bestätigt. In einer aktuellen retrospektiven Kohortenstudie bei Intensivpatienten mit Sepsis und schwerem septischem Schock war die Fortführung einer bestehenden Statintherapie hinsichtlich der Vermeidung von Organversagen nicht von Vorteil. Die Konzentration der Statine im Plasma von Patienten mit Fortführung der Statintherapie war außerdem deutlich erhöht [58]. Daher kann eine Empfehlung für die Fortführung einer bestehenden Statintherapie bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (z. B. im Rahmen von Sepsis) aufgrund der aktuellen Datenlage nicht getroffen werden. Hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

## Nutrition und Antioxidanzien

Der regelmäßige Genuss von grünem Gemüse, Früchten, Fisch und Wein (sog. ► **mediterrane Kost**) führt zu einer Anreicherung von Nitraten, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Polyphenolen im menschlichen Organismus und kann das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen reduzieren [62]. Im Folgenden soll die Bedeutung von:

- Nitrit, Nitrat, Stickstoffmonoxid (NO),
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren („polyunsaturated fatty acids“, PUFA),
- Polyphenole und
- Antioxidanzien

näher betrachtet werden.

### Nitrit, Nitrat und Stickstoffmonoxid

Obwohl 80% des basalen Plasmanitrits ( $\text{NO}_2^-$ ) der Oxidation von Stickstoffmonoxid (NO) entstammen, kann Nitrit gleichfalls aus der Reduktion von Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) gebildet werden. Grünes Gemüse, wie Spinat, Salat und Kohl, aber auch Rettich, Rüben und Fleisch dienen als Hauptquelle der exogenen Nitratzufuhr. Stickstoffmonoxid spielt z. B. eine wichtige Rolle in der Gefäßtonuskontrolle. Die NO-abhängige Vasorelaxation wird dabei über Wechselwirkungen mit der löslichen Guanylatzyklase vermittelt. Da die Reduktion von  $\text{NO}_2^-$  zu NO ein sauerstoffunabhängiger Prozess ist, kommt dem  $\text{NO}_2^-$  eine besondere Bedeutung bei der hypoxischen Gefäßtonusregulation zu. Die kardioprotektive Effektivität von NO bzw.  $\text{NO}_2^-$  konnte subzellulär, zellulär und auf Organebene in verschiedenen experimentellen Modellen (isolierte kardiale Mitochondrien, isolierte Kardiomyozyten, perfundiertes Herz, in vivo) nachvollzogen werden. Insbesondere die Interaktion mit den einzelnen Komplexen der Atmungskette in den Mitochondrien und mit mitochondrialen Adenosintriphosphat(ATP)-abhängigen Kaliumkanälen scheint die mitochondriale Funktion während Ischämie und Reperfusion zu bewahren. Aus der Reaktion von  $\text{NO}_2^-$  mit verschiedenen ungesättigten Fettsäuren bei niedrigem pH gehen nitrierte Lipide, die sog. ► **Nitroalkene** hervor. Für diese werden z. B. antiinflammatorische Effekte beschrieben [62].

### „Polyunsaturated fatty acids“

Fettsäuren können unterteilt werden in:

- gesättigte (ohne Doppelbindung),
- einfach ungesättigte (eine Doppelbindung),
- mehrfach ungesättigte (mehrere Doppelbindungen) und
- sog. Transfettsäuren.

Je nach Position der Doppelbindung am der Carboxygruppe gegenüberliegenden  $\omega$ -Ende unterteilt man ungesättigte Fettsäuren in  $\omega$ 3-,  $\omega$ 6- oder  $\omega$ 9-Fettsäuren [62]. Gesättigte und Transfettsäuren werden mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht. Demgegenüber positionieren sich einfach ungesättigte Fettsäuren („monounsaturated fatty acids“, MUFA;  $\omega$ 9; in Olivenöl) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA;  $\omega$ 3;  $\omega$ 6; in Fisch, pflanzlichen Ölen, Getreide, Walnüssen), die mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert

sind[24]. Die kardioprotektive Effektivität von PUFA scheint einerseits durch die Struktur der Fettsäuren (z. B. Position der ersten Doppelbindung) und andererseits durch das Verhältnis der Fettsäuren innerhalb einer  $\omega$ -Gruppe bestimmt zu sein [z. B. Eicosapentaensäure-Docosahexaensäure-(EPA-DHA)-Ratio, [62]]. Insbesondere für die Vertreter der  $\omega$ 3-Fettsäuren, Timnodonsäure (EPA) und Cervonsäure (DHA), konnten ausgeprägte kardioprotektive Eigenschaften herausgestellt werden.

Daher stand die Assoziation von  $\omega$ 3-PUFA mit einer möglichen Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen im Fokus zahlreicher klinischer Studien. Zum Beispiel konnten 3 große randomisierte Studien [Diet And Reinfarction Trial (DART) [12], GISSI-Prevention trial [30], Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) [72]] mit insgesamt 130.646 Patienten eine deutliche Reduktion der Letalität nach stattgehabtem Myokardinfarkt durch die Einnahme von 2 bis 3 Portionen Fisch/Woche feststellen, und durch die tägliche Einnahme von 1 Kaps. Fischöl (450 mg EPA/DHA) war die Letalität sogar um 62% reduziert [12]. Aber es existiert auch eine Reihe Studien, die keine Reduktion der Letalität bei Postinfarktpatienten und der Einnahme von  $\omega$ 3-PUFA belegen konnten oder gar eine erhöhte Rate an plötzlichem Herztod bei Patienten mit Angina pectoris nachwiesen [4].

## Polyphenole

Regelmäßiger Konsum von Rot- oder Weißwein ist Bestandteil der mediterranen Kost. Die kardioprotektiven Eigenschaften und hierbei besonders ► **antioxidative Charakteristika** werden vorrangig den darin enthaltenen Polyphenolen zugeschrieben. Zu ihnen gehören: Resveratrol, Quercetin und Catechin. Das wohl am besten untersuchte Polyphenol ► **Resveratrol** triggert ein ganzes Spektrum kardioprotektiver Signalwege[62]:

- Aktivierung mitochondrialer ATP-abhängiger Kaliumkanäle,
- Aktivierung kalziumaktivierter Kaliumkanäle mit hoher Leitfähigkeit,
- Induktion von Autophagie,
- Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2,
- Expression von Hämoxxygenase 2,
- Hochregulation der endothelialen NO-Synthase (eNOS),
- Stimulation der Reduktion von  $\text{NO}_2^-$  zu NO und
- Aktivierung der Sirtuinproteinfamilie (SIRT 1–7).

Damit sind sie für eine Reihe von Effekten verantwortlich; hierzu zählen [4]:

- antiarteriosklerotische Wirkung (z. B. verminderte LDL-Oxidation),
- Schutz gegen atherothrombotische Ereignisse (Thrombozytenaggregation),
- Verbesserung der Endothelfunktion und vermehrte Freisetzung von NO sowie
- Modulation von Inflammation und Lipidstoffwechsel (hypolipidämischer Effekt).

In einigen Studien mit niedrigen Fallzahlen konnten z. B. eine verbesserte Endothelfunktion und eine verbesserte koronare Mikrozirkulation gezeigt werden. Auch wurde die Frage einer reinen Alkoholkwirkung gegenüber tatsächlich vorhandenen polyphenolvermittelten Effekten erörtert. Interessant ist, dass die protektiven Wirkungen der Polyphenole des Granatapfels mit denen des Rot- oder Weißweins vergleichbar sind. Genuss von Granatapfelsaft über einen Zeitraum von 18 bis 36 Monaten verlangsamte die Entwicklung der Arteriosklerose bei Patienten mit KHK und Karotisstenose [62].

## Antioxidanzien

Antioxidanzien haben als Radikalfänger eine große physiologische Bedeutung. Durch die Bindung von z. B. reaktiven Sauerstoffspezies (► **„reactive oxygen species“**, ROS) regulieren sie den im Stoffwechsel entstehenden oxidativen Stress. Antioxidanzien finden sich einerseits in endogener Form als Peptide (Gluthation), Proteine (Transferrin, Albumin, Haptoglobin) und Enzyme (Superoxiddismutase, Katalase) und andererseits exogen z. B. in Form von essenziellen Vitaminen (Vitamin A, C, E) bzw. in den bereits erwähnten polyphenolischen Verbindungen (Resveratrol, Flavonoide). Da ROS und freie Radikale in der Pathogenese der Arteriosklerose eine tragende Rolle spielen, könnte die Supplementation der Vitamine A, C und E die Bildung einer Arteriosklerose und das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung günstig beeinflussen. Tatsächlich weisen epidemiologische Studien darauf hin, dass mit einer Vitamin A, C bzw. E reichen Nahrung die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung reduziert werden kann. Diese Beobachtungen konnten jedoch in den meisten prospektiven, randomisierten Studien zur Supplementation der Vitamine A, C und E nicht nachvollzo-

Untersuchung der Risikoreduktion für kardiovaskuläre Erkrankungen durch  $\omega$ 3-PUFA in klinischen Studien

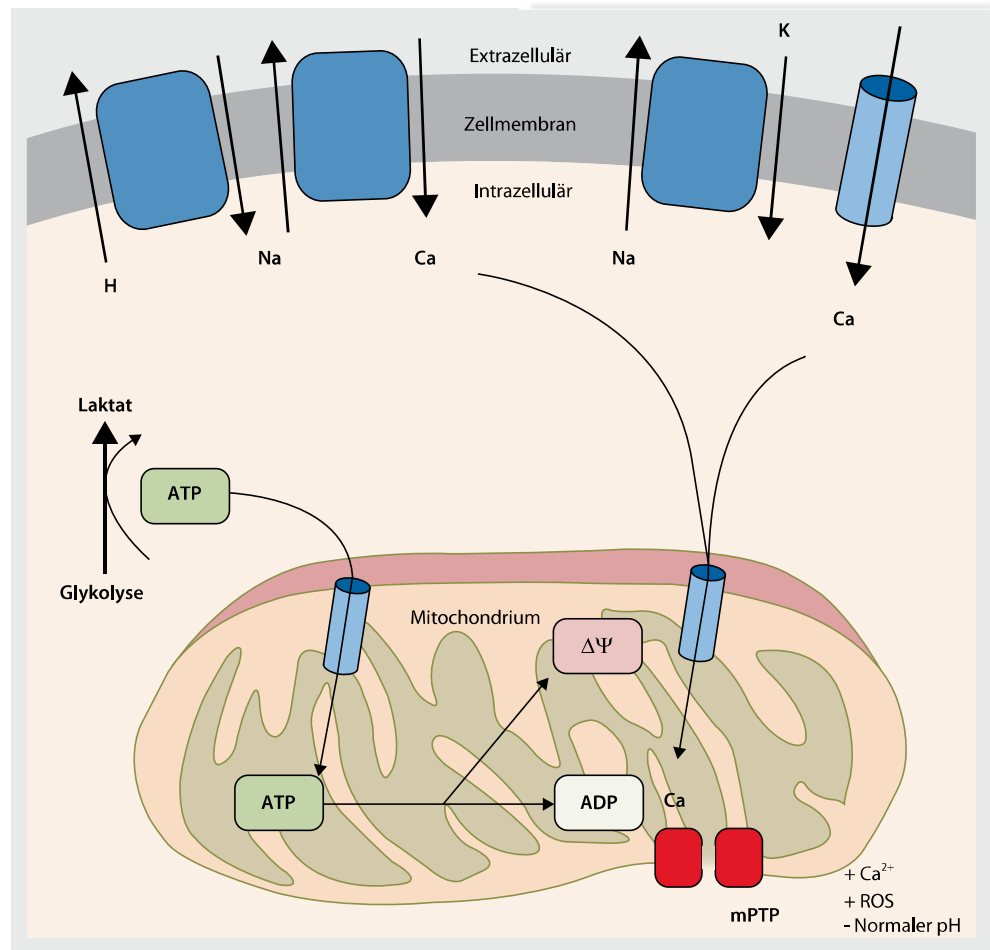
### ► Antioxidative Charakteristika

### ► Resveratrol

Die protektiven Wirkungen der Polyphenole des Granatapfels sind mit denen des Rot- oder Weißweins vergleichbar

### ► „Reactive oxygen species“

Mit einer Vitamin A, C bzw. E reichen Nahrung kann die Inzidenz einer kardiovaskulären Erkrankung reduziert werden



**Abb. 3** ▲ Die ATP-Produktion erfolgt während Ischämie durch anaerobe Glykolyse und dient u. a. zur Aufrechterhaltung des ATP-abhängigen mitochondrialen Membranpotenzials ( $\Delta\Psi$ ). Die dabei frei werdenden Protonen senken den intrazellulären pH-Wert und führen zu einer Aktivierung des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ - und  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Tauschers mit konsekutiver Anreicherung zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ . Dieses wird in die Mitochondrien aufgenommen und aktiviert zusammen mit den während der Reperfusion gebildeten „reactive oxygen species“ (ROS) und der pH-Normalisierung die mPTP. ADP Adenosindiphosphat, ATP Adenosintriphosphat, Ca Kalzium, H Wasserstoff, mPTP „mitochondrial permeability transition pores“, Na Natrium. (Nach [60]; mit freundl. Genehmigung der American Physiological Society)

gen werden. Als mögliche Erklärung werden verschiedene Ursachen genannt: Dosierung, Wahl der richtigen Biomarker, Wechselwirkungen der verschiedenen Vitamine oder Zeitpunkt der Vitamingabe, um nur einige zu nennen [4].

### Konzepte zur Konditionierung

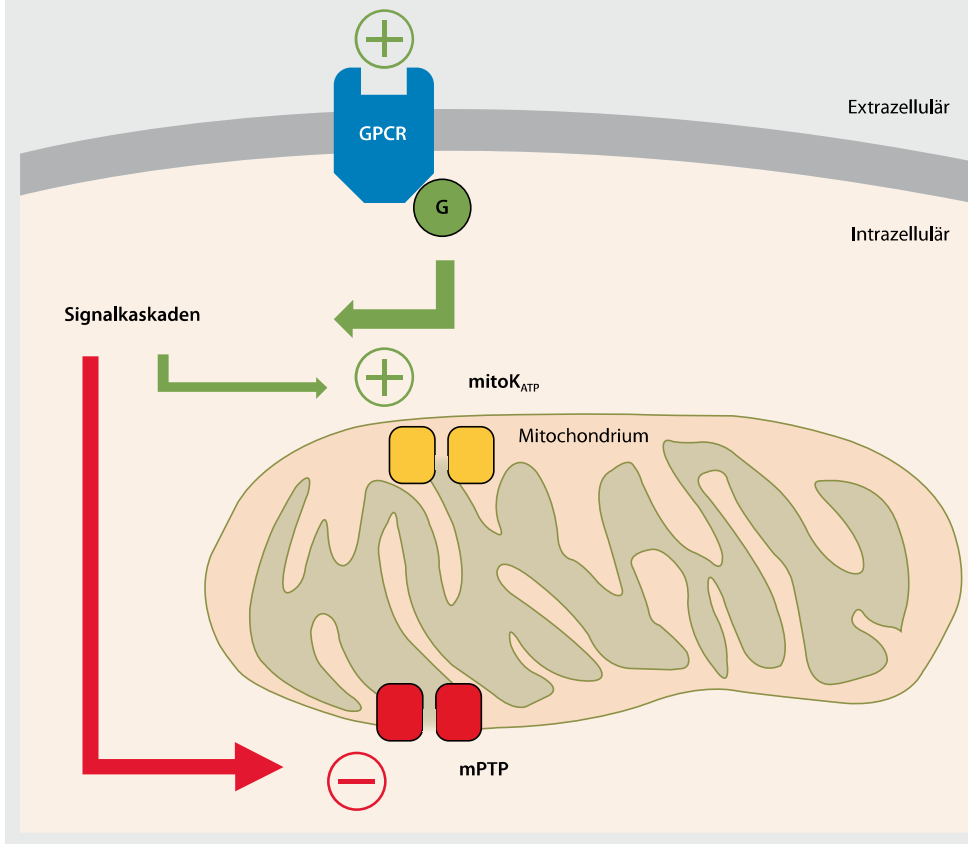
Im Kontext des Beitrags ist es sinnvoll, sich mit den Mechanismen des Zelltods von Kardiomyozyten im Rahmen von Ischämie und Reperfusion zu beschäftigen (■ **Abb. 3**). Während der **Ischämie** wird Energie in Form von ATP durch anaerobe Glykolyse bereitgestellt. Dieses ATP ist für alle energieabhängigen Prozesse, aber u. a. auch für die Aufrechterhaltung des mitochondrialen Membranpotenzials notwendig. Bei anaerober Glykolyse werden Protonen ( $\text{H}^+$ ) frei, und der intrazelluläre pH-Wert sinkt. Intrazelluläre Protonen und intrazelluläres Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) werden durch die membrangebundenen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ - und  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher im Gleichgewicht gehalten. Der glykolysebedingte Anstieg intrazellulärer Protonen führt jedoch zu einer Aktivierung des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauschers mit einem Anstieg des intrazellulären  $\text{Na}^+$  und dies wiederum zu einer Aktivierung des  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschers. Folge ist ein Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Insbesondere zu Beginn der **Reperfusion** kommt es durch den unterbrochenen Elektronentransport innerhalb der mitochondrialen Atmungskette und der Wiederverfügbarkeit von Sauerstoff zu einer starken Bildung von ROS. Die ROS, das während der Ischämie intrazellulär angereicherte Kalzium und die Norma-

#### ► Ischämie

Für die Aufrechterhaltung des mitochondrialen Membranpotenzials ist ATP notwendig

#### ► Reperfusion

Adenosin Acetylcholin Angiotensin II Bradykinin Endothelin Opioide volatile Anästhetika



**Abb. 4** ▲ Durch Konditionierung werden mitoK<sub>ATP</sub> aktiviert und eine Öffnung von mPTP unterbunden. Dadurch werden ein Anschwellen der Mitochondrien und eine Entkopplung der Atmungskette verhindert. Die Energieversorgung der Zelle mit ATP bleibt erhalten. GPCR G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, mPTP „mitochondrial permeability transition pores“, mitoK<sub>ATP</sub> mitochondriale ATP-abhängige Kaliumkanäle

lisierung des intrazellulären pH-Werts öffnen nun spezielle Mikroporen innerhalb der Mitochondrienmembran („mitochondrial permeability transition pores“, mPTP). Diese Öffnung führt zu einer mitochondrialen Schwellung, der Unterbrechung der Atmungskette und der verminderten Produktion energiereicher Substrate in Form von ATP. Der starke Abfall der ATP-Konzentration leitet mitochondriale Apoptosevorgänge ein und resultiert in zahlreichen weiteren Kaskaden schließlich im Verlust der Zellmembranintegrität und im Tod der Zelle [21, 39, 60].

In den folgenden Abschnitten werden Ansätze zur Kardioprotektion durch Konditionierung beschrieben, die den Tod von Kardiomyozyten und damit den Verlust von Herzmuskelgewebe reduzieren sollen.

## Konditionierung

Myokardiale Konditionierung beschreibt die Induktion einer erhöhten Toleranz des Myokards gegenüber Ischämie und Reperfusion. Je nach zeitlichem Zusammenhang zur Phase der Ischämie unterscheidet man:

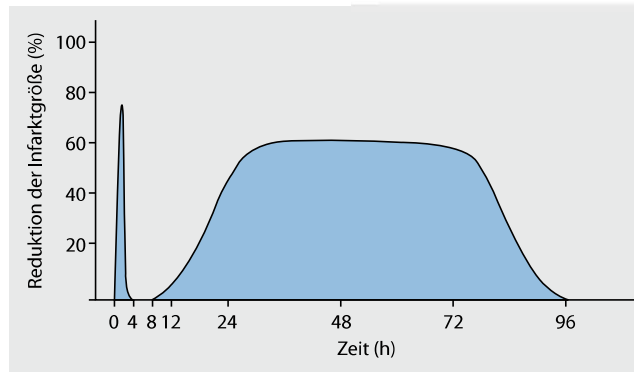
- Präkonditionierung (der Ischämie zeitlich vorangestellt) und
- Postkonditionierung (der Ischämie zeitlich nachgestellt).

Für die Induktion ist die Applikation eines Stimulus notwendig. Dieser Stimulus kann in Form einer kurzzeitigen Phase der Ischämie (ischämische Prä-, Post-, „Remote“-Konditionierung) oder medikamentös durch z. B. Anästhetika (anästhetikainduzierte Prä-, Postkonditionierung) erfolgen. Die verschiedenen Stimuli führen zu einer Freisetzung neurohumoraler Faktoren (► **Trigger**; z. B. Adeno-

Die Öffnung der „mitochondrial permeability transition pores“ führt zu einer mitochondrialen Schwellung

Myokardiale Konditionierung beschreibt die Induktion einer erhöhten Toleranz des Myokards gegenüber Ischämie und Reperfusion

► **Trigger**



**Abb. 5** ◀ Fenster der myokardialen Präkonditionierung: 1. frühes Fenster, entwickelt sich schnell, hält für 2–4 h an, 2. spätes Fenster, entwickelt sich über 12–24 h, für 3 bis 4 Tage anhaltend. (Nach [37] mit freundl. Genehmigung von SAGE Publications)

sin, Bradykinin, Endothelin, Endorphin) und Aktivierung verschiedener zellmembrangebundener Rezeptoren. Zu ihnen zählen:

- Adenosinrezeptoren ( $A_1$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ),
- Bradykininrezeptoren ( $B_2$ ),
- Endothelinrezeptoren ( $ET_2$ ),
- Acetylcholinrezeptoren ( $M_2$ ),
- Angiotensin-II-Rezeptoren ( $AT_1$ ),
- Opioidrezeptoren ( $\delta$ ,  $\kappa$ ) sowie
- $\alpha_1$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren.

Diese sind häufig an sog. G-Proteine gekoppelt und werden daher als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren bezeichnet. Nun wird eine Vielzahl weiterer Signalkaskaden (► **Mediatoren**) aktiviert, u. a.: Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K-Akt), „extracellular signal-regulated kinase“ (Erk 1/2) unter Einbeziehung der Transkriptionsfaktoren „hypoxia-inducible factor-1“ (HIF-1) bzw. dem nukleären Faktor  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) [73].

Zu den vermuteten ► **Endeffektoren** kardialer Konditionierung zählen die Aktivierung mitochondrialer ATP-abhängiger Kaliumkanäle (mitoK<sub>ATP</sub>) und die Hemmung der mPTP (■ **Abb. 4**).

**Mitochondriale ATP-abhängige Kaliumkanäle.** Die Aktivierung von mitoK<sub>ATP</sub> führt zu einer ► **Reduktion des mitochondrialen Membranpotenzials**, und dies verringert u. a. die Aufnahme von Kalzium in Mitochondrien. Damit werden die mitochondriale Schwellung und Entkopplung der Atmungskette verhindert. Weiterhin wird vermutet, dass eine Aktivierung von mitoK<sub>ATP</sub> kleinere Mengen an ROS freisetzt und dies den konditionierenden Effekt verstärkt [73].

**„Mitochondrial permeability transition pores.“** Die mPTP werden als ein Komplex aus mehreren Proteinen vermutet. Sie verbinden sowohl äußere als auch innere Mitochondrienmembran und sind permeabel für Wasser, Ionen und Moleküle bis zu einem Molekulargewicht (MG) von 1500. Hohe mitochondriale Kalziumkonzentration, hohe Konzentrationen von ROS, ein niedriges mitochondriales Membranpotenzial, ein Mangel an ATP, also Bedingungen während Ischämie und Reperfusion, führen zu einer Öffnung der mPTP. Dabei werden sie durch einen niedrigen pH-Wert gehemmt (Ischämie) und durch die Wiederherstellung eines physiologischen pH-Werts aktiviert (Reperfusion). Die Öffnung der mPTP ist mit einer starken Schwellung der Mitochondrien, einer Entkopplung der Atmungskette, der Ruptur der Mitochondrienmembran und letztlich der Einleitung von apoptotischen Zellveränderungen verbunden. Für die Prä- und Postkonditionierung konnte eine Hemmung der mPTP als entscheidender Mechanismus festgestellt werden [21, 40, 60].

Die Beteiligung der vielen verschiedenen Rezeptoren und Signalwege zeigt eine hohe Redundanz und unterstreicht die Bedeutung der myokardialen Konditionierung. Der Stellenwert der einzelnen Rezeptoren und Signalwege hängt dabei stark von der untersuchten Spezies und dem jeweils verwendeten Stimulus ab.

Weiterhin unterscheidet man ein frühes von einem spät auftretenden protektiven Fenster. Das frühe Fenster entwickelt sich sehr schnell, hält jedoch nur für 2–4 h an. Das späte Fenster entwickelt sich über 12–24 h, hält aber für 3 bis 4 Tage an (■ **Abb. 5**). Die Mechanismen und die protektive Effektivität der beiden Phasen sind dabei sehr unterschiedlich. Die frühe Phase wird u. a. durch eine posttranslationelle Modifikation von bereits vorhandenen Proteinen vermittelt und ist bezüglich der

#### ► Mediatoren

#### ► Endeffektoren

#### ► Reduktion des mitochondrialen Membranpotenzials

Die Hemmung der „mitochondrial permeability transition pores“ ist für die Prä- und Postkonditionierung ein entscheidender Mechanismus

Die frühe Phase der Konditionierung wird u. a. durch eine posttranslationelle Modifikation von bereits vorhandenen Proteinen vermittelt

Reduktion des Ischämie-Reperfusion-Schadens (Infarkt) sehr effektiv. Die späte Phase wird durch eine ► **Neusynthese kardioprotektiver Proteine** vermittelt und führt zu einer Verminderung des myokardialen „stunning“ und von Arrhythmien, ist jedoch bezüglich der Infarktgrößenreduktion weniger effektiv [57].

## Ischämische Konditionierung

### Ischämische Präkonditionierung

Im Jahr 1986 machten Murry et al. [61] eine beeindruckende Beobachtung: vier kurze Phasen der Ischämie, unterbrochen durch jeweils 5-min-Reperfusion, reduzierten im Hundeherz die Infarktgröße nach einer 40-minütigen Okklusion der Zirkumflexarterie von 30 auf nur 7%. Dabei war dieses Ergebnis, die erstmalige Beobachtung der ischämischen Präkonditionierung (IPC), für Murry et al. nicht paradox, sondern eher die Bestätigung eigener Vermutungen. Denn nur einige Zeit zuvor hatten Reimer et al. [66] zeigen können, dass nach mehreren Phasen der Ischämie und Reperfusion der intrazelluläre Gehalt an ATP gegenüber nur einer Phase der Ischämie und Reperfusion nicht stärker abnahm, sondern konstant blieb [66]. Seitdem konnte das endogene Phänomen der IPC in vielen Spezies (Schwein, Hund, Ratte, Meerschwein, Maus, Mensch), mit vielen verschiedenen Methoden (in vitro, ex vivo, in vivo) und für viele Organe (Herz, Hirn, Lunge, Nieren, Leber) nachgewiesen werden.

### Ischämische Postkonditionierung

Ein Hauptteil der im Rahmen von Ischämie und Reperfusion getriggerten Effekte, die zur Zellschädigung und letztendlich zum Zelltod führen, wird in den ersten Minuten der Reperfusion hervorgerufen. Sie bilden das Korrelat des sog. ► **Reperfusionsschadens**. Hierbei spielen die eingangs erwähnten Mechanismen (Kalziumüberladung, massive Bildung von ROS, Normalisierung des pH, Öffnung der mPTP) eine tragende Rolle. Daher war es naheliegend, dass eine Beeinflussung des Reperfusionsschadens durch repetitive Ischämie- und Reperusionsphasen nur in den ersten Minuten (60–180 s) der Reperfusion, als sog. ischämische Postkonditionierung (IPOST) möglich ist. Die beteiligten Signalwege sind denen der IPC sehr ähnlich, beinhalten insbesondere den „reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway“ und führen zu einer Hemmung der mPTP [63].

### Klinischer Nachweis

Dem sehr umfassenden experimentellen Nachweis von IPC bzw. IPOST stehen nur sehr wenige klinische Studien gegenüber. Diese beschränken sich bezüglich IPC größtenteils auf die Herz- und Leberchirurgie. Während einige Autoren einen kardioprotektiven Effekt hinsichtlich biochemischer Marker und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen nachweisen konnten [69, 71], zeigten andere Gruppen keinen Unterschied zwischen Interventions- (IPC) und Kontrollgruppe [15].

Der klinische Nachweis einer IPOST gelang an Patienten mit einem erstmaligen Herzinfarkt und nachfolgender Stent-Implantation durch mehrmaliges Auf- und Ablassen des Ballons am Beginn der Reperfusion. Gegenüber der Kontrollgruppe konnte eine um 36% niedrigere ► **Creatinkinase** gemessen werden [68]. Es folgten klinischen Studien zur Postkonditionierung an Patienten aus dem Bereich der Aorten Chirurgie [53] bzw. im Rahmen der Versorgung kongenitaler Herzfehler [54]. Dabei konnten jeweils ein niedrigerer myokardialer Zellschaden und ein reduzierter Bedarf an inotropen Substanzen festgestellt werden.

Dennoch ist die kontrollierte Okklusion bestimmter Gefäßabschnitte (z. B. Aorta, Koronararterien) insbesondere bei pathologisch veränderten Gefäßen (z. B. Plaques) nicht unproblematisch. Weiterhin kann eine Gefährdung von bereits vorgeschädigtem Gewebe durch wiederholte Ischämie- und Reperusionsphasen nicht genau abgeschätzt werden. Daher ist die klinische Anwendung der IPC oder IPOST nahezu auf die Herzchirurgie limitiert und hat sich als Routineverfahren nicht durchsetzen können.

## Anästhetikainduzierte Konditionierung

Neben der Induktion von Bewusstlosigkeit, Analgesie und Muskelrelaxation bewirken volatile Anästhetika eine ausgeprägte Vasodilatation und reduzieren den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Interessanterweise wurde in experimentellen Untersuchungen an Ratten und Schweinen durch eine Blockade ATP-abhängiger Kaliumkanäle die halothan- bzw. isofluraninduzierte koronare Vasodila-

### ► Neusynthese kardioprotektiver Proteine

Nachweis der IPC mit verschiedenen Spezies und Methoden

### ► Reperfusionsschaden

Einige Studien wiesen einen kardioprotektiven Effekt hinsichtlich biochemischer Marker und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen nach

### ► Creatinkinase

Ischämische Prä- und Postkonditionierung haben sich als klinische Routineverfahren nicht durchsetzen können

Für Opiode und die meisten volatilen Anästhetika wurden APC und APOST nachgewiesen

Die überwiegende Mehrzahl klinischer Studien zur APC bzw. APOST wurde in der Herzchirurgie durchgeführt

Zeitpunkt der Intervention, Einnahme von Medikamenten und Patientenalter haben großen Einfluss auf die Effektivität einer Konditionierung

#### ► Klinisches Outcome

#### ► Fernpräkonditionierung

tation stark reduziert bzw. aufgehoben [13, 46]. In weiteren Untersuchungen an Hundeherzen konnten Kersten et al. [42] durch den Einsatz von Isofluran erstmalig eine Verbesserung der postischämischen kontraktiven Funktion und eine Reduktion der Infarktgröße feststellen. In vielen weiteren Studien und für die meisten volatilen Anästhetika (Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran), die Edelgase Xenon bzw. Helium und für Opiate wurden diese sog. anästhetikainduzierte Präkonditionierung (APC) und Postkonditionierung (APOST) nachgewiesen. Im Gegensatz dazu konnte für die i.v.-applizierten Anästhetika Propofol und Ketamin kein Effekt [23] oder sogar eine Blockade festgestellt werden [59]. Für die Vermittlung der APC und APOST wurde eine Reihe von Mechanismen charakterisiert, die denen der IPC bzw. IPOST sehr ähnlich sind. Die zugrunde liegenden intrazellulären Signalwege beinhalten u. a. die Rezeptorvermittelte Aktivierung verschiedener Proteinkinasen (z. B. Proteinkinase C),  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  und Blockade der mPTP. Dennoch gibt es Hinweise, dass sich die anästhetikainduzierte Konditionierung im Vergleich zur ischämischen Konditionierung z. B. bezüglich des Transkriptionslevels verschiedener Proteine wesentlich homogener darstellt [17].

### Klinische Studien

Für die Durchführung der anästhetikainduzierten Konditionierung ergeben sich gegenüber der ischämischen Konditionierung bezüglich der Sicherheit deutliche Vorteile, da weder ein Abklemmen möglicherweise pathologisch veränderter Gefäße noch ein zusätzlicher Zeitaufwand notwendig sind. Der Zeitpunkt der Ischämie- bzw. Reperusionsphase ist bei Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine bekannt, deshalb wurde die überwiegende Mehrzahl klinischer Studien zur APC bzw. APOST in der Herzchirurgie durchgeführt.

Der erste klinische Nachweis eines präkonditionierenden Effekts volatiler Anästhetika gelang Belhomme et al. [7] im Jahr 1999. Danach erfolgten zahlreiche klinische Studien unter Federführung von Stefan de Hert. So wurden in eine Studie von 2004 insgesamt 200 Patienten zur Anlage eines koronarpulmonalen Bypasses aufgenommen. Diese unterteilte de Hert in 4 Gruppen mit jeweils 50 Patienten: Die erste Gruppe erhielt während des gesamten Eingriffs Propofol, die zweite Gruppe erhielt Sevofluran vor der Ischämiephase, die dritte Gruppe während der Reperfusion und die vierte Gruppe für den gesamten Zeitraum der Operation. Der myokardiale Schaden wurde mit der Messung von quantifiziert. Interessanterweise konnte eine signifikante Reduktion von Troponin I nur in der vierten Gruppe gemessen werden.

Eine alleinige Prä- bzw. Postkonditionierung reichte nicht aus, um den Schaden des Herzmuskelgewebes zu reduzieren. Diese Studie demonstrierte neben der sevofluraninduzierten Konditionierung eindrucksvoll, dass auch der Zeitpunkt der Intervention einen großen Einfluss auf die Effektivität einer Konditionierung hat.

Neben einer Modulation des Konditionierungsprotokolls können weiterhin die Einnahme von Medikamenten (z. B.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, orale Antidiabetika) und auch das Alter der Patienten den prä- bzw. postkonditionierenden Effekt empfindlich einschränken [10, 45].

Ein häufiger Kritikpunkt im Rahmen klinischer Studien ist die Messung sog. Surrogatparameter, wie beispielsweise Troponin I. Inwieweit kann jedoch eine Konditionierung mit volatilen Anästhetika das ► **klinische Outcome** beeinflussen? Einige wenige Studien zeigen bei der Verwendung volatiler Anästhetika eine Reduktion der Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus [19] oder auch noch ein Jahr postoperativ eine Reduktion der Inzidenz kardialer Ereignisse [27]. In einer neueren Studie von de Hert et al. [18] an insgesamt 414 Patienten konnte bezüglich Letalität und des myokardialen Zellschadens sogar kein Vorteil für Desfluran bzw. Sevofluran festgestellt werden, obwohl in dieser Studie die Krankenhausverweildauer gleichfalls reduziert war.

Schließlich wurden auch Metaanalysen durchgeführt. Dabei waren die Ergebnisse sehr unterschiedlich und erbrachten z. B. eine signifikante Reduktion kardialer Morbidität und Letalität [8, 44] oder keinen Effekt [38]. Diese Daten demonstrieren trotz tendenzieller benefitärer Effekte volatiler Anästhetika die noch immer bestehende Diskrepanz der Ergebnisse einerseits von experimentellen Studien und andererseits von prospektiv, randomisierten Studien mit konkreten Endpunkten.

### „Remote“-Konditionierung

Die ischämische Remote-Präkonditionierung (RIPC) oder auch ► **Fernpräkonditionierung** beschreibt das Phänomen der Induktion einer erhöhten Toleranz gegenüber letaler Ischämie und Reperfusion eines Organs oder Gewebes durch subletale Phasen der Ischämie und Reperfusion eines

weiter entfernten Organs oder Gewebes. So kann eine myokardiale Infarktgrößenreduktion durch eine kurzzeitige Ischämie der Nieren, des Darms [28] oder der Extremitäten [9] induziert werden. Weiterhin ist eine ischämische Remote-Postkonditionierung möglich [41]. Der genaue Mechanismus der RIPC ist Gegenstand der aktuellen experimentellen und klinischen Forschung. Folgende Mechanismen werden diskutiert [35]:

1. *Humorale Faktoren* [Adenosin, Bradykinin, Angiotensin, Opioide, „calcitonin gene related peptide“ (CGRP), Endokannabinoide] werden im Remote-Organ durch Ischämie/Reperfusion freigesetzt, erreichen über die Blutbahn das Herz und aktivieren über ihre spezifischen Rezeptoren die verschiedenen protektiven Signalkaskaden.
2. *Neuronale Efferenzen*: Die Freisetzung von z. B. Adenosin, Bradykinin oder auch CGRP führt zu einer Stimulation afferenter Nerven. Ein efferenter Impuls wird generiert, der schließlich eine myokardiale Präkonditionierung triggert.
3. Transiente Ischämie und Reperfusion eines Organs induzieren eine *systemische Reaktion* mit antiinflammatorischer und antiapoptotischer Wirkung.

Die weiter beteiligten Mechanismen scheinen denen der IPC und IPOST sehr ähnlich zu sein und beinhalten u. a. die G-Protein vermittelte Aktivierung verschiedener Proteinkinasen und die Veränderung der mitochondrialen Funktion. Gleichfalls wurde für die RIPC ein frühes von einem späteren protektiven Fenster unterschieden [43].

### Klinische Studien

Das Verfahren der RIPC kann durch ► **nichtinvasive Techniken** (wie z. B. das mehrmalige Aufblasen und Ablassen einer Blutdruckmanschette am Arm) durchgeführt werden. Die RIPC könnte daher vielen Patienten, nahezu ohne Nebenwirkungen und Komplikationen, einen perioperativen Schutz wichtiger Organe ermöglichen. Hierzu sind einige wenige klinische Studien bei herzchirurgischen und nichtherzchirurgischen Eingriffen durchgeführt worden, die einen niedrigeren Myokardschaden [14, 34] oder eine niedrigere Inzidenz für Niereninsuffizienz zeigten [2]. Für abschließende Aussagen sind jedoch große, prospektive randomisierte Studien mit konkreten Endpunkten notwendig.

### Regionalanästhesiologische Konzepte

Eine insuffiziente Schmerztherapie kann zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, der perioperativen Stressantwort und der Gerinnungskaskade führen und damit perioperativ die kardiale Morbidität erhöhen. Insbesondere für die ► **thorakale Epiduralanästhesie**, im Gegensatz zu lumbalen Epiduralanästhesie, konnte eine verbesserte myokardiale Sauerstoffbilanz durch eine verminderte Aktivität des Sympathikus belegt werden [67]. Verschiedene Metaanalysen im Rahmen gefäßchirurgischer Operationen belegten eine niedrigere Inzidenz an kardiovaskulären Komplikationen, Myokardinfarkt, respiratorischer Insuffizienz, gastrointestinalen Komplikationen und Niereninsuffizienz durch den Einsatz der thorakalen Epiduralanästhesie [6].

Dennoch erscheint die Studienlage im Rahmen koronarer Bypasschirurgie heterogen. Einerseits wurde die Inzidenz von Myokardinfarkt und Arrhythmien durch den Einsatz der thorakalen Epiduralanästhesie gesenkt [51]. Andererseits konnten die positiven Effekte der thorakalen Epiduralanästhesie auf die kardiale bzw. pulmonale Funktion nicht nachvollzogen werden [32]. Unabhängig von diesen Studienergebnissen konnte sich jedoch die thorakale Epiduralanästhesie aufgrund der perioperativ notwendigen Antikoagulation im Bereich der Kardiochirurgie nicht durchsetzen.

### Fazit für die Praxis

- Das Risiko einer perioperativen Myokardischämie, und damit von Letalität und Morbidität, steigt mit zunehmender Prävalenz der KHK bei einem immer älter werdenden Patientenkollektiv. Vorrangiges Ziel des perioperativen Managements sollte daher die Reduktion von kardialen Komplikationen sein.
- Dafür werden multimodale Therapiekonzepte, mit dem gemeinsamen Ziel der Kardioprotektion diskutiert. Als kardioprotektiv wirkende Medikamente eignen sich sowohl  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker als auch Statine.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker verbessern einerseits das kardiale Outcome, erhöhen aber andererseits die Gesamtletalität. Sie werden daher nur bei einer Klasse-I-Empfeh-

Mutmaßliche Mechanismen der Fernpräkonditionierung

► Nichtinvasive Techniken

► Thorakale Epiduralanästhesie

lung bei spezieller Indikation fortgesetzt. Alternativ stehen die ebenfalls kardioprotektiv wirkenden Statine zur Verfügung. Auch eine chronische Statintherapie sollte im Sinne einer Klasse-I-Empfehlung fortgesetzt werden.

- Die medikamentöse Therapie kann nutritiv durch die kardioprotektiv wirkenden Inhaltsstoffe einer mediterranen Kost ergänzt werden.
- Für die tierexperimentell überzeugend gezeigte Kardioprotektion durch Konditionierung gibt es auch klinisch zahlreiche Hinweise. Die Konditionierung ist dabei ein endogen vorhandener Schutzmechanismus gegenüber Ischämie und Reperfusion, die durch kurze Phasen der Ischämie, aber auch volatile Anästhetika und Opiode ausgelöst werden kann. Je nach zeitlichem Zusammenhang zur Phase der Ischämie unterscheidet man eine Präkonditionierung von einer Postkonditionierung.
- Auch für die Remote-Konditionierung sind tierexperimentell kardioprotektive Effekte nachgewiesen worden. Da sie nahezu frei von Nebenwirkungen und Komplikationen ist und zudem einfach, schnell und billig angewendet werden kann, ist die Remote-Konditionierung besonders im Sinne der Patienten interessant. Hierzu sind jedoch noch große, randomisierte und multizentrische Studien notwendig.
- Als ein Teil der multimodalen Therapiekonzepte zur Reduktion perioperativer Schmerzen sollten die Regionalanästhesie und hierbei speziell die thorakale Epiduralanästhesie genutzt werden.

## Korrespondenzadresse

**Dr. M. Damm**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
martin.damm@uniklinikum-dresden.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Ahmed A (2003) Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 5:709–715
2. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E et al (2007) Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 116:198–105
3. Anonymous (2009) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“. Gesundheitsberichterstattung des Bundes
4. Badimon L, Vilahur G, Padro T (2010) Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. *Cardiovasc Ther* 28: 202–215
5. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S et al (2008) Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 372:1962–1976
6. Beattie WS, Badner NH, Choi P (2001) Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 93:853–858
7. Belhomme D, Peynet J, Louzy M et al (1999) Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 100:11340–11344
8. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G et al (2009) Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23:594–599
9. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA (1997) Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 96:1641–1646
10. Boengler K, Schulz R, Heusch G (2009) Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res* 83:247–261
11. Böttiger BW, Martin E (2000) Prevention of perioperative myocardial ischemia – an update. *Anaesthesist* 49:174–186
12. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2:757–761
13. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF (1994) Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 81:1245–1255; discussion 1227–1228
14. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE et al (2006) Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 47:2277–2282
15. Cremer J, Steinhoff G, Karck M et al (1997) Ischemic preconditioning prior to myocardial protection with cold blood cardioplegia in coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 12:753–758
16. Cruickshank JM (2000) Beta-blockers continue to surprise us. *Eur Heart J* 21:354–364
17. Da Silva R, Lucchinetti E, Pasch T et al (2004) Ischemic but not pharmacological preconditioning elicits a gene expression profile similar to unprotected myocardium. *Physiol Genomics* 20:117–130

18. De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R et al (2009) A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 64:953–960
19. De Hert SG, Van Der Linden PJ, Cromheecke S et al (2004) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101:299–310
20. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1839–1847
21. Di Lisa F, Canton M, Carpi A et al (2011) Mitochondrial injury and protection in ischemic pre- and post-conditioning. *Antioxid Redox Signal* 14:881–891
22. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT et al (2004) Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 39:967–975; discussion 975–966
23. Ebel D, Schlack W, Comfere T et al (1999) Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 83:903–908
24. Erkkila AT, Schwab US, De Mello VD et al (2008) Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. *Eur J Nutr* 47:319–328
25. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE et al (2009) 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. *J Am Coll Cardiol* 54:2102–2128
26. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al (2007) ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 116:e418–e499
27. Garcia C, Julier K, Bestmann L et al (2005) Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 94:159–165
28. Gho BC, Schoemaker RG, Van Den Doel MA et al (1996) Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94:2193–2200
29. Gorre F, Vandekerckhove H (2010) Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol* 65:565–570
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354:447–455
31. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
32. Hansdotter V, Philip J, Olsen MF et al (2006) Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 104:142–151
33. Hanss R, Bein B (2010) Organ protection in cardiac risk patients—rational of perioperative beta-adrenoceptor-antagonists and statins. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:246–252; quiz 253
34. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V et al (2007) Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 370:575–579
35. Hausenloy DJ, Yellon DM (2008) Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 79:377–386
36. Higham H, Sear JW, Neill F et al (2001) Peri-operative silent myocardial ischaemia and long-term adverse outcomes in non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 56:630–637
37. Huffmyer J, Raphael J (2009) Physiology and pharmacology of myocardial preconditioning and postconditioning. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 13:5–18
38. Jakobsen C-J, Berg H, Hindsholm KB et al (2007) The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:664–671
39. Javadov S, Karmazyn M (2007) Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cell Physiol Biochem* 20:1–22
40. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N (2009) Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 330:670–678
41. Kerendi F, Kin H, Halkos ME et al (2005) Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol* 100:404–412
42. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS et al (1997) Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 87:361–370
43. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN (2009) Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet* 374:1557–1565
44. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A et al (2007) Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:502–511
45. Lange M, Smul TM, Blomeyer CA et al (2006) Role of the beta1-adrenergic pathway in anesthetic and ischemic preconditioning against myocardial infarction in the rabbit heart in vivo. *Anesthesiology* 105:503–510
46. Larach DR, Schuler HG (1993) Potassium channel blockade and halothane vasodilation in conducting and resistance coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 267:72–81
47. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100:1043–1049
48. Libby P (2000) Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 86:3J–8J; discussion 8J–9J
49. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K et al (2004) Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 291:2092–2099
50. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K et al (2005) Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 353:349–361
51. Liu SS, Block BM, Wu CL (2004) Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 101:153–161
52. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM et al (2009) Statins and cardioprotection – more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther* 122:30–43

53. Luo W, Li B, Chen R et al (2008) Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:203–208
54. Luo W, Li B, Lin G et al (2007) Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133:1373–1374
55. Mangano DT (1990) Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 72:153–184
56. Mangano DT, Layug EL, Wallace A et al (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335:1713–1720
57. Marber MS, Latchman DS, Walker JM et al (1993) Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88:1264–1272
58. Mekontso Dessap A, Ouane I, Rana N et al (2011) Effects of discontinuing or continuing ongoing statin therapy in severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care* 15:R171
59. Mullenheim J, Frassdorf J, Preckel B et al (2001) Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 94:630–636
60. Murphy E, Steenbergen C (2008) Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 88:581–609
61. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124–1136
62. Nadtochiy SM, Redman EK (2011) Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition* 27:733–744
63. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F et al (2010) Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 87:406–423
64. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 30:2769–2812
65. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al (1999) 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* 341:1789–1794
66. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I et al (1986) Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 251:H1306–H1315
67. Rolf N, Meissner A, Van Aken H et al (1997) The effects of thoracic epidural anesthesia on functional recovery from myocardial stunning in propofol-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 84:723–729
68. Staat P, Rioufol G, Piot C et al (2005) Postconditioning the human heart. *Circulation* 112:2143–2148
69. Teoh LK, Grant R, Hulf JA et al (2002) The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Res* 53:175–180
70. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B et al (2003) Antiatherosclerotic effects of beta-blockers. *Am J Cardiol* 91:25H–29H
71. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E et al (2002) Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 106:3091–3096
72. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369:1090–1098
73. Zaugg M (2003) Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91:551–565

**Welche Aussage zum myokardialen Sauerstoffangebot bzw. -verbrauch trifft nicht zu?**

- ☐ Die myokardiale Sauerstoffextraktion ist bereits unter Ruhebedingungen weitgehend ausgeschöpft.
- ☐ Das myokardiale Sauerstoffangebot kann durch eine Zunahme der koronaren Durchblutung gesteigert werden.
- ☐ Die perioperative Stressreaktion kann den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken.
- ☐ Der myokardiale Sauerstoffverbrauch kann u. a. durch eine Senkung der Herzfrequenz und der Kontraktilität gesenkt werden.
- ☐ Eine KHK kann die koronare Durchblutungszunahme und damit die Herzleistung einschränken.

**Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?**

- ☐ Nach heutigem Wissenstand werden 3 Subtypen von  $\beta$ -Rezeptoren unterschieden; diese gehören zu Familie der GPCR.
- ☐  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker haben eine strukturelle Ähnlichkeit zu Katecholaminen.
- ☐  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker können hinsichtlich Rezeptorselektivität, intrinsischer sympathikomimetischer Aktivität und metabolischer Aktivität unterschieden werden.

- ☐  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker können das Verhältnis von Sauerstoffverbrauch und -angebot günstig beeinflussen.
- ☐ Neben ihrer Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz haben  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker keine weiteren Effekte.

**Welche Aussage zu einer perioperativen  $\beta$ -Blockade trifft nicht zu?**

- ☐ Eine perioperative  $\beta$ -Blockade sollte bereits mehrere Tage bis Wochen vor der Operation begonnen werden.
- ☐ Patienten mit einer chronischen  $\beta$ -Blockade sollten diese auch perioperativ weiter erhalten.
- ☐  $\beta$ -Blocker können das Risiko zerebrovaskulärer Komplikationen bei nichtchirurgischen Operationen erhöhen.
- ☐ Patienten mit einer KHK sollten keinen perioperativen  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker erhalten.
- ☐ Durch eine Verlängerung der Diastolendauer können  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker die myokardiale Durchblutung verbessern.

**Welche der folgenden Aussagen zu einer perioperativen Therapie mit Statinen trifft nicht zu?**

- ☐ Statine sind Hemmstoffe der HMG-CoA-Reduktase.
- ☐ Eine chronische Therapie mit Statinen sollte perioperativ fortgesetzt werden.

- ☐ Statine haben pleiotrope Effekte, die z. B. zu einer Plaquestabilisierung und einer Modulation inflammatorischer Prozesse beitragen.
- ☐ Bei Hochrisikoeingriffen wird eine Prophylaxe mit Beginn 1 bis 4 Wochen vor der Operation empfohlen.
- ☐ Statine haben gegenüber den  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern vergleichbare Effekte auf die myokardiale Kontraktilität und Herzfrequenz.

**Folgende Aussage zu Nutrition bzw. Antioxidationen trifft zu:**

- ☐ Die kardioprotektive Effektivität von Stickstoffmonoxid konnte experimentell noch nicht nachgewiesen werden.
- ☐ Der regelmäßige Genuss einer mediterranen Kost kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen reduzieren.
- ☐ Der Einfluss mehrfach ungesättigter Fettsäuren auf die Letalität wurde klinisch noch nicht untersucht.
- ☐ Insbesondere die Inhaltsstoffe von Rotwein, nicht jedoch die des Granatapfels haben protektive Wirkungen.
- ☐ Antioxidanzien erhöhen den Anteil reaktiver Sauerstoffspezies und führen zu vermehrtem oxidativen Stress.

**Welche Aussage trifft nicht zu?**

- ☐ Eine Konditionierung erhöht die Toleranz eines Organs gegenüber Ischämie und Reperfusion.
- ☐ Die ischämische und anästhetikainduzierte Präkonditionierung werden über ähnliche Mechanismen vermittelt.
- ☐ Bei der Vermittlung der Konditionierung spielen GPCR eine maßgebliche Rolle.
- ☐ Vermutete Endeffektoren der Konditionierung sind z. B. die mPTP.
- ☐ Die experimentelle APC konnte klinisch bislang noch nicht nachgewiesen werden.

**Folgende Aussage zur IPC trifft zu:**

- ☐ Der intrazelluläre Gehalt an ATP nimmt durch mehrere Phasen der Ischämie stärker ab als bei einer einzelnen Phase der Ischämie und Reperfusion.
- ☐ Die IPC kann nur experimentell nachvollzogen werden.
- ☐ Die klinische Anwendung der IPC ist nahezu auf die Herzchirurgie beschränkt und konnte sich in der Routine nicht durchsetzen.
- ☐ Die IPC ist bezüglich Patientensicherheit der anästhetikainduzierten Präkonditionierung deutlich überlegen.
- ☐ Die IPC wird durch mehrere Phasen der Ischämie und Reperfusion nach der eigentlichen Indexischämie induziert.

**Welche Aussage zur APC trifft nicht zu?**

- ☐ Die APC kann durch die Verwendung **volatiler Anästhetika** wie z. B. Halothan, Desfluran oder Sevofluran induziert werden.
- ☐ Bei der Vermittlung der APC unterscheidet man Trigger, Mediatoren und Endeffektoren.
- ☐ Die zugrunde liegenden Signalkaskaden der APC ähneln denen der IPC.
- ☐ Die Effektivität der APC kann durch Medikamente (z. B.  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, orale Antidiabetika) bzw. das Patientenalter beeinflusst werden.
- ☐ Für das Edelgas Xenon ist keine APC nachgewiesen worden.

**Welche Aussage zur RIPC trifft zu?**

- ☐ Die RIPC kann durch eine kurzzeitige Ischämie der Extremitäten, nicht jedoch durch eine kurzzeitige Ischämie von Organen (z. B. Darm, Nieren) ausgelöst werden.
- ☐ Das Verfahren der RIPC kann durch nichtinvasive Techniken (z. B. mehrmaliges Aufblasen einer Blutdruckmanschette am Arm) durchgeführt werden.
- ☐ Im Gegensatz zur IPC und APC spielen GPCR für die Vermittlung der RIPC eine untergeordnete Rolle.

- ☐ Da die RIPC experimentell überzeugend nachgewiesen wurde, sind für die Anwendung bei Patienten keine klinischen Studien notwendig.
- ☐ Die RIPC ist innerhalb perioperativer Behandlungsalgorithmen klinisch fest etabliert.

**Welche Aussage trifft nicht zu?**

- ☐ Eine insuffiziente Schmerztherapie kann zu einer Aktivierung des Sympathikus und der Gerinnungskaskade führen.
- ☐ Eine verbesserte myokardiale Sauerstoffbilanz konnte für die lumbale, nicht jedoch für die thorakale Epiduralanästhesie gezeigt werden.
- ☐ Metaanalysen zeigen durch den Einsatz der thorakalen Epiduralanästhesie im Rahmen gefäßchirurgischer Operationen eine niedrigere Inzidenz kardiovaskulärer und gastrointestinaler Komplikationen bzw. von respiratorischer Insuffizienz und Niereninsuffizienz.
- ☐ Die Studienergebnisse zu protektiven Effekten der thorakalen Epiduralanästhesie bei aortokoronaren Bypassoperationen sind heterogen.
- ☐ Aufgrund der notwendigen perioperativen Antikoagulation konnte sich die thorakale Epiduralanästhesie im Bereich der Kardiochirurgie nicht durchsetzen.