

Volatile Anästhetika an der Herz-Lungen-Maschine

Fördern volatile Anästhetika nur den Schlaf – oder auch die Gesundheit?

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erkrankungen des kardiozirkulatorischen Systems sind als sogenannte „Volkskrankheiten“ weiter im Ansteigen begriffen. Deshalb gewinnt die Optimierung der perioperativen Phase mit dem Ziel, die operationsbedingte Morbidität und Mortalität zu senken, zunehmend an Bedeutung, zumal operative Eingriffe mit hohem Risiko zusehends auch auf Patienten mit hohem Lebensalter ausgedehnt werden. „Kardioprotektion“ im weitesten Sinne meint den Schutz vor negativen kardiovaskulären Ereignissen. Einer dieser effektiven Mechanismen, der in Laborversuchen in vielfältiger Weise mit Blick auf seine Effektivität belegt wurde, ist die sogenannte „ischämische Präkonditionierung“: Eine kurze ischämische Episode führt hier zu einem relativen Schutz vor den deletären Auswirkungen eines nachfolgenden längeren ischämischen Ereignisses. Im Gefolge dieser Entdeckung wurden andere Interventionen, darunter auch die Zufuhr volatiler Anästhetika, ebenfalls mit protektiven Effekten hinsichtlich der negativen Auswirkungen ischämischer Ereignisse in Verbindung gebracht. Die Anästhetika-induzierte Präkonditionierung ist mittlerweile in Tierversuchsmodellen gut belegt und untersucht. Offen sind jedoch nach wie vor die genauen Mechanismen dieser Art der Präkonditionierung und die Bewertung der Übertragbarkeit der laborexperimentellen Ergebnisse auf die klinischen Prozesse. Die vorliegende Übersichtsarbeit gibt jüngste Forschungsergebnisse zur Anästhetika-induzierten Präkonditionierung wieder und beschreibt klinische Anwendungsoptionen dieser Form der Kardioprotektion im perioperativen Setting.

SCHLÜSSELWÖRTER

Kardioprotektion, ischämische Präkonditionierung, Anästhetika-induzierte Kardioprotektion, Anästhetika-induzierte Präkonditionierung, volatile Anästhetika, Kardioanästhesie

ABSTRACT

Since cardiovascular diseases continue to rise, optimizing the perioperative course

of patients with pre-existing cardiovascular morbidity in order to reduce perioperative morbidity and mortality represents an important goal in any healthcare system. These efforts to decrease the risk of cardiovascular morbidity and mortality can be termed “cardioprotection”. An effective endogenous mechanism of cardioprotection, the so-called ischemic preconditioning, was detected in a laboratory setting: A brief ischemic episode is able to protect against a subsequent prolonged ischemic attack. Since this observation, other interventions have been demonstrated to mimic ischemic preconditioning. Anesthetic-induced preconditioning paralleled that of ischemic preconditioning and describes the fact that a short course of inhalational anesthesia administered to animals is also able to decrease the consequences of a subsequent prolonged ischemic attack. This fact may constitute an advantage of inhalational agents (volatile anesthetics) over intravenous anesthetics. However, the mechanisms as well as transferring experimental results into the clinical setting are far from being clear. This review highlights the recent findings on the cardioprotective effects of volatile anesthetics and explores possible clinical areas of application.

KEY WORDS

Cardioprotection, ischemic preconditioning, anesthetic-induced cardioprotection, anesthetic-induced preconditioning, volatile anesthetics, cardiac anesthesia

Stille, nicht das gewohnte, unerträgliche Schreien des schmerzgepeinigten Patienten, herrschte am 16.10.1846 im Hörsaal des Massachusetts General Hospital. Das sprachlose Auditorium war Zeuge einer Operation, die erstmals erfolgreich vor großem Publikum unter Narkose stattfand. William Morton hatte den Patienten Äther inhalieren lassen, sodass dieser den Eingriff schmerzfrei und unbeschadet überstand. [1] Die Verwendung von Äther als Anästhetikum, bereits zuvor erfolgreich von Crawford Williamson Long für Amputationen, Tumorentfernungen und Entbindungen eingesetzt, markierte eine Zeiten-

wende, denn mit Einführung der Anästhesie hatte die Ära der schmerzfreien Chirurgie begonnen.

Inzwischen wurde Äther durch modernere volatile Anästhetika abgelöst, die weit aus sicherer und kontrollierter anwendbar sind. Zu den heute in den Industrienationen am häufigsten verwendeten volatilen Anästhetika gehören Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Sie ermöglichen durch ihr rasches Anfluten ein zügiges und sanftes Einschlafen der Patienten, sie verhindern bei adäquater Dosierung zuverlässig intraoperative Wachheitsphänomene, ohne die hämodynamische Situation des Patienten wesentlich zu kompromittieren, und sie fluten nach dem Abstellen rasch ab, so dass der Patient am Ende des Eingriffs zügig und sanft zur Spontanatmung zurückgeführt werden kann.

Weltweit werden volatile Anästhetika zur Aufrechterhaltung einer Narkose seit langem auch im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) verwendet. [2] Die Verwendung von Narkosegasverdampfern an Herz-Lungen-Maschinen (HLM) ist jedoch rechtlich nicht unbedenklich, da Herz-Lungen-Maschinen mit integrierten Narkosegasverdampfern bisher nicht kommerziell erhältlich sind und die von den Kliniken selbst hergestellten Kombinationen von der zuständigen Begutachtungsstelle vor Ort abgenommen werden müssen, sofern ihr Aufbau und ihre Konfiguration nicht bereits getesteten und begutachteten Systemen entsprechen. [3] Eine rechtlich unbedenkliche Alternative zur Verwendung volatiler Anästhetika an der HLM wäre eine totale intravenöse Anästhesieführung (TIVA) während des gesamten Eingriffs, bei der auf die Verabreichung volatiler Anästhetika durchgehend verzichtet wird. Gleichwohl ist die Anwendung intravenöser Anästhetika (z. B. Propofol) während der EKZ keineswegs trivial oder unproblematisch. [4]

In der Diskussion um die optimale Narkoseführung während EKZ darf ein besonderer Aspekt volatiler Anästhetika nicht außer Acht gelassen werden: Volatile Anästhetika können bedeutend mehr bewirken, als nur Schlaf zu induzieren. Eine Vielzahl

von in den letzten Jahren publizierten Studien lieferte überzeugende Hinweise darauf, dass Isofluran, Sevofluran und Desfluran organprotektiv wirken. [5–8] Dies bedeutet, dass die Toleranz verschiedener Gewebe und Organe gegenüber schädigenden Einflüssen (z. B. Sauerstoffmangel) während oder nach Applikation volatiler Anästhetika deutlich und über einen längeren Zeitraum hinweg erhöht ist. Beispielsweise können die negativen Auswirkungen einer zerebralen Minderdurchblutung, wie sie im Rahmen von kardio- oder gefäßchirurgischen Eingriffen auftreten können, durch die Gabe volatiler Anästhetika deutlich abgemildert werden. [9] Besonders gut untersucht ist die protektive Wirkung volatiler Anästhetika auf das Herz. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß eines experimentell herbeigeführten Herzinfarkts um bis zu 80 % reduziert werden kann, wenn vor dem Beginn der Koronararterienokklusion ein volatiles Anästhetikum appliziert wird (sog. Anästhetika-induzierte Präkonditionierung). [10] Volatile Anästhetika wirken aber auch dann kardioprotektiv, wenn sie nur während der Ischämie [11] oder erst ab dem Beginn der Reperfusion (sog. Anästhetika-induzierte Postkonditionierung) gegeben werden. [12, 13] Ob die Kombination von prä- und postischämischer Applikation volatiler Anästhetika zu einem additiven Effekt führt, ist noch nicht abschließend geklärt. [12–14]

Die aktuelle experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Anästhetika-induzierten Prä- und Postkonditionierung konzentriert sich v. a. auf die Beantwortung der Frage, über welche intrazellulären Mechanismen volatile Anästhetika ihre protektiven Eigenschaften vermitteln. Einige der beteiligten Signaltransduktionswege konnten bereits identifiziert werden (vgl. Abb. 1). Ihre Berechtigung erhalten diese Arbeiten aber erst dann, wenn sie ein Phänomen zum Gegenstand haben, welches auch beim Menschen existiert und ihm zugeute kommen kann. Lange Zeit war jedoch unklar, ob die kardioprotektive Wirkung volatiler Anästhetika beim Menschen überhaupt nachweisbar ist und ob sie ähnlich stark ausgeprägt ist wie im Tierversuch.

Eine erste Antwort auf diese Frage konnten De Hert und Mitarbeiter in einer 2002 veröffentlichten Untersuchung geben. [15] Im Rahmen dieser Studie erhielten Patienten, die sich einer Bypassoperation unterzogen, während des Eingriffs entweder eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol oder eine balancierte Anäs-

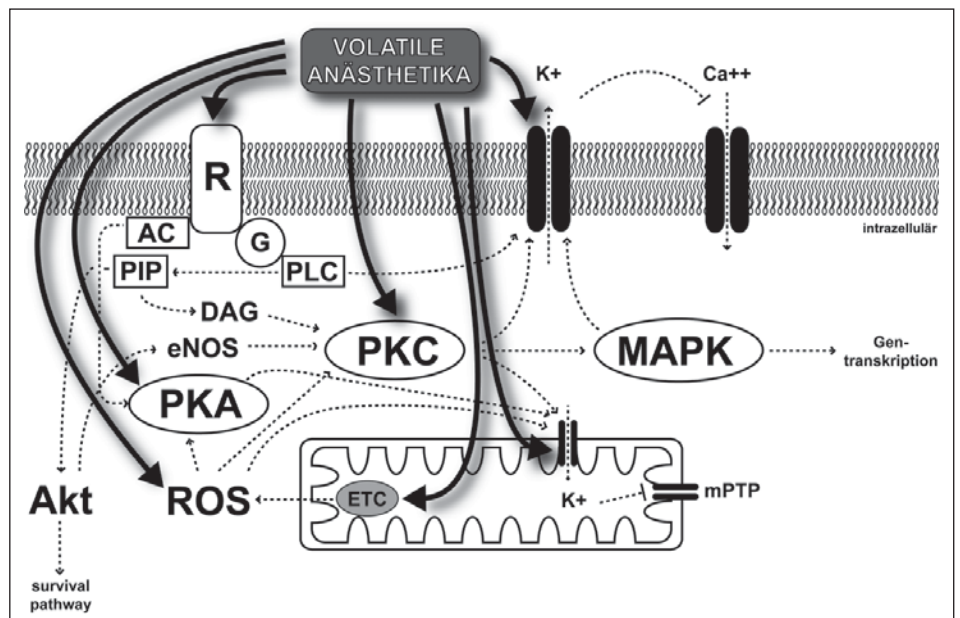


Abb. 1: Schematischer Überblick über die an der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung beteiligten Mechanismen

An der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung sind zahlreiche, äußerst komplexe intrazelluläre Signaltransduktionswege beteiligt, von denen hier nur einige schematisch herausgegriffen und abgebildet sind.

Es ist bekannt, dass die APC über Adenosin- und beta-adrenerge Rezeptoren (R) vermittelt wird. Diese sog. G-Protein-gekoppelten Rezeptoren aktivieren über die Phospholipase C (PLC), Phosphatidylinositoltriphosphat (PIP), Diacylglycerol (DAG) und die Adenylatcyclase (AC) verschiedene Proteinkinasen, darunter die Proteinkinasen A (PKA), B (PKB, Akt) und C (PKC). PKA, Akt und PKC aktivieren ihrerseits, z. B. über NO-Synthasen, eine Vielzahl von Proteinen, die eine erhöhte Toleranz der Zelle gegenüber schädigenden Einflüssen bewirken. Solche Proteine können in der Zellmembran (Kalium-Kanäle), im Zytosol (Mitogen-aktivierte Proteinkinasen, MAPK, die durch eine veränderte Gentranskription eine protrahierte Veränderung der Proteinexpression in der Zelle bewirken), aber auch in der Mitochondrienmembran lokalisiert sein. Eine verbesserte mitochondriale Energiehomöostase während Zellschädigung im Sinne einer Erhaltung der Zellatmung an der Elektronen-Transport-Kette (ETC) und einer Verhinderung der mitochondrialen Permeabilitätstransition (mPTP) durch einen vermehrten K^+ -Einstrom in das Mitochondrium wird als End-Effektor der APC diskutiert. In diesem Zusammenhang sind auch vermehrt gebildete reaktive Sauerstoff-Radikale (ROS) von Bedeutung, die ihrerseits Proteinkinasen und K^+ -Kanäle aktivieren können.

Ob volatile Anästhetika ihre zytoprotektiven Eigenschaften durch Modifikation aller oder einzelner dieser Signaltransduktionswege vermitteln, ist noch nicht abschließend geklärt und ist Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

thesie mit Sevofluran. Es zeigte sich, dass Patienten, die Sevofluran erhalten hatten, post-EKZ im Vergleich zu TIVA-Patienten eine verbesserte Ventrikelfunktion und eine signifikant verminderte Troponin-I-Freisetzung, also eine verminderte myokardiale Schädigung, aufwiesen. Damit war ein erster Nachweis erbracht, dass volatile Anästhetika beim Menschen tatsächlich kardioprotektiv wirken. Um die Frage zu klären, ob Sevofluran während des gesamten Eingriffs gegeben werden sollte oder ob eine Applikation vor und nach EKZ ausreichend ist, um die kardioprotektiven Effekte von Sevofluran zu erzielen, führten die Autoren eine Folgestudie durch. Es zeigte sich, dass die Gabe von Sevofluran über die gesamte Dauer des Eingriffs einen stärkeren kardioprotektiven Effekt hat als die Sevoflurangabe nur vor oder nur nach EKZ. [16]

Inzwischen wurden die kardioprotektiven Eigenschaften volatiler Anästhetika am Menschen in mehreren Studien bestätigt [17–19] und konnten von einer kürzlich publizierten Metaanalyse, die 27 klinische Studien zu diesem Thema analysiert, nochmals untermauert werden. [20] Diese Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass durch die Gabe volatiler Anästhetika im Vergleich zu einem Propofol-basierten Narkoseregime bei Patienten zur Herz-Bypassoperation das Cardiac Output erhöht, der Bedarf inotroper Substanzen erniedrigt und die Beatmungsdauer sowie der Krankenhausaufenthalt verkürzt werden kann (Tab. 1). [20]

Zusammengefasst zeigt die aktuelle Datenlage also einen klaren Vorteil für die Verwendung volatiler Anästhetika gegenüber total intravenösen Narkoseregimes bei herzchirurgischen Eingriffen. Der Zell-

Variable	Anzahl Volatile (%)	Anzahl Non-Volatile (%)	OR oder WMD (95 % CI)	p-Wert
Letalität	16/1208 (1,32)	11/613 (1,79)	0,68 (0,32 bis 1,47)*	0,33
Myokardinfarkt	51/1569 (3,25)	28/840 (3,33)	0,98 (0,61 bis 1,58)*	0,94
Ischämie	284/995 (28,54)	119/499 (23,85)	1,07 (0,82 bis 1,38)*	0,63
Bedarf an Inotropika	294/893 (32,92)	309/692 (44,65)	0,50 (0,31 bis 0,80)*	0,004
Intensiverweildauer (h)			-3,87 (-8,76 bis 1,03)†	0,12
Cardiac Index			0,22 (0,06 bis 0,38)†	0,006
Troponin I (ng/ml)			-1,44 (-2,34 bis -0,55)†	0,002
Beatmungsdauer (h)			-2,71 (-5,30 bis -0,12)†	0,04
Krankenhausverweildauer (Tage)			-1,05 (-1,68 bis -0,43)†	0,0009

* OR = odds ratio; † WMD = weighted mean difference; CI = confidence interval

Tab. 1: Ergebnisse der zusammenfassenden Analyse klinischer Studien zum Vergleich volatiler gegenüber nicht-volatiler Narkoseregimes im Rahmen der koronaren Bypasschirurgie [20]

schaden ist geringer, die postoperative Ventrikelfunktion ist verbessert und die Verweildauer im Krankenhaus ist verkürzt.

Allerdings muss festgehalten werden, dass bisher keine Studie eine Reduktion der Infarktrate, der Krankenhausletalität und des Langzeitüberlebens nachweisen konnte. Auch in der zusammenfassenden Analyse der hierzu bisher vorliegenden klinischen Studien konnten diese Effekte nicht nachgewiesen werden. [20] Eine Erklärung für die im Vergleich zu tierexperimentellen Untersuchungen geringer ausgeprägte Organprotektion durch volatile Anästhetika im klinischen Bereich könnte darin liegen, dass bestehende Begleiterkrankungen, bestehende Begleitmedikationen oder das fortgeschrittene Alter vieler kardiochirurgischen Patienten die organprotektive Wirksamkeit volatiler Anästhetika möglicherweise einschränken. Es ist beispielsweise bekannt, dass der Effekt der ischämischen Präkonditionierung (ein der Anästhetika-induzierten Präkonditionierung vergleichbarer Mechanismus zur Organprotektion) im hohen Alter [21, 22] oder bei Diabetes mellitus [23] abgeschwächt ist. Überraschenderweise heben β -Blocker, die von vielen herzchirurgischen Patienten eingenommen werden und deren positive Auswirkungen auf die Letalität von herzkranken Patienten bekannt sind, die Präkonditionierung durch volatile Anästhetika im Tierversuch auf. [24]

Die Optimierung der operativen Versorgung herzkranker und multimorbider Patienten zählt zu den größten Herausforderungen der modernen Medizin.

Volatile Anästhetika haben im Tierversuch bewiesen, dass sie ein bedeutendes Potenzial bergen, die z. T. deletären Folgen intraoperativer Myokardischämien zu minimieren. Ihre Anwendung während kardiochirurgischer Eingriffe am Menschen ist nach der aktuellen Studienlage als vorteilhaft gegenüber rein intravenös geführten Narkoseregimes einzuschätzen. Auch wenn die Fragen nach dem optimalen Anästhetikum, nach der optimalen Dosierung und nach dem optimalen Applikations-Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet sind, ist nach derzeitiger Studienlage davon auszugehen, dass die Gabe volatiler Anästhetika während der Gesamtdauer kardiochirurgischer Eingriffe, also auch während EKZ, Vorteile gegenüber intravenös geführten Narkoseregimes bringt.

LITERATUR

- [1] Desbarax P: Morton's design of the early ether vaporisers. *Anaesthesia* 2002; 57: 463–469
- [2] Wiesenack C, Wiesner G, Keyl C, Gruber M, Philipp A, Ritzka M, Prasser C, Taeger K: In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 2002; 97: 133–138
- [3] Schlack W, Biermann E, Graf BM, Kazmaier S, Obermayer A, Werner C, Zink W, Züchner K, Dietrich W, Schirmer U: Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen. *Anaesth Intensivmed* 2006; 47: 482–489
- [4] Schlack W: Kommentar zu dem Beitrag von P. Tassani-Prell und G. Wiesner. *Anaesth Intensivmed* 2005; 46: 146–155

- [5] Bienengraeber MW, Weihrauch D, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC: Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascul Pharmacol* 2005; 42: 243–252
- [6] Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiol* 1997; 87: 361–370
- [7] Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, Bienengraeber MW, Bosnjak ZJ: Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. *J Anesth* 2007; 21: 212–219
- [8] De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF: Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584–1593
- [9] Clarkson AN: Anesthetic-mediated protection/preconditioning during cerebral ischemia. *Life Sci* 2007; 80: 1157–1175
- [10] Redel A, Lange M, Jazbutyte V, Lotz C, Smul T, Roewer N, Kehl F: Activation of mitochondrial large-conductance calcium-activated K⁺ channels via protein kinase A mediates desflurane-induced preconditioning. *Anesth Analg* 2008; in press
- [11] Tarnow J, Marksches-Hornung A, Schulte-Sasse U: Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. *Anesthesiol* 1986; 64: 147–156
- [12] Feng J, Lucchinetti E, Ahuja P, Pasch T, Perriard JC, Zaugg M: Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3beta. *Anesthesiol* 2005; 103: 987–995
- [13] Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W: The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005; 101: 1252–1260
- [14] Deyhimy DI, Fleming NW, Brodtkin IG, Liu H: Anesthetic preconditioning combined with postconditioning offers no additional

benefit over preconditioning or postconditioning alone. *Anesth Analg* 2007; 105: 316–324

[15] De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiol* 2002; 97: 42–49

[16] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiol* 2004; 101: 299–310

[17] De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiol* 2003; 99: 314–323

[18] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE:

Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 2004; 101: 9–20

[19] Samarkandi AH, Mansour AK: Induced preconditioning of cardiac performance in coronary bypass surgery – sevoflurane vs propofol. *Middle East J Anesthesiol* 2004; 17: 833–844

[20] Symons JA, Myles PS: Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127–136

[21] Bartling B, Friedrich I, Silber RE, Simm A: Ischemic preconditioning is not cardioprotective in senescent human myocardium. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 105–111

[22] Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Madrid A, Bianco S, Calabrese C, Napoli C, Scognamiglio P, Bollella O, Cioppa A, Longobardi G, Rengo F: Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 947–954

[23] Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H: Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1007–1011

[24] Lange M, Redel A, Roewer N, Kehl F: beta-blockade abolishes anesthetic preconditioning: impact on clinical applicability. *Anesthesiol* 2007; 106: 1062

Dr. med. Andreas Redel
Universität Würzburg
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum Operative Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
E-Mail: Redel_A@klinik.uni-wuerzburg.de