

Die Präkonditionierung des Myokards, eine neue Prospektive der intraoperativen Myokardprotektion

Giuseppe Renda

Zusammenfassung

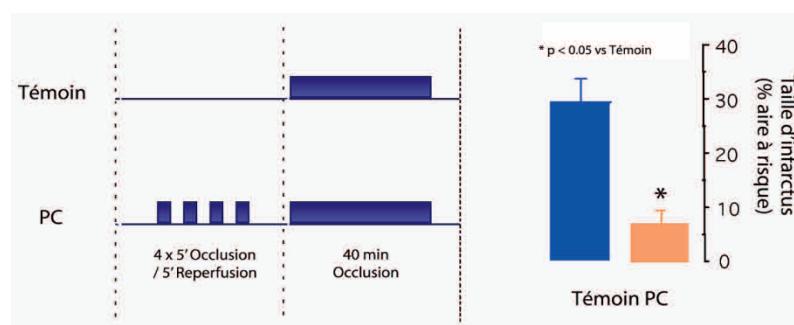
Die Präkonditionierung des Myokards ist ein Konzept, welches seit zwanzig Jahren erforscht wird. In diesem Artikel werde ich die Prinzipien und Wirkmechanismen und deren mögliche Anwendungen vorstellen, welche die letzten Arbeiten und Forschungen untersucht haben.

Einleitung

Zahlreiche Studien in der Herzchirurgie haben erforscht, wie das Herz vor der Myokardischämie, die durch das Abklemmen der Aorta, welches den Blutfluss in die Koronaren unterbindet, geschützt werden kann. Die pharmakologische Präkonditionierung stellt neben vielen anderen Techniken eine interessante Alternative dar. Gerade weil dieses Konzept auch für Koronariker ausserhalb der Kardiochirurgie zur Anwendung gebracht werden kann.

Die Präkonditionierung löst endogene Mechanismen zum Schutz vor der Ischämie aus, welche die Myokardzellen auf den Stress vorbereiten, um schlussendliche die Toleranz der Ischämie-Reperfusion zu erhöhen [8]. Die ersten die dieses Phänomen beschrieben hatten, waren 1986 Murry und Reimer. Sie haben aufgezeigt, dass ganz kurze Sequenzen von Ischämie-Reperfusion (zu kurz um eine Nekrose zu hinterlassen), welche einer längeren Ischämie voran gehen, die endgültige Grösse eines Infarktes um 50 – 70% zu reduzieren vermögen [1] [4]. (Bild 1).

Bild 1 : mykardiale Präkonditionierung.



Geht einer längeren Ischämie eine Präkonditionierung (Abklemmen/Reperfundieren; PC) voraus, kann die Grösse eines Infarktes gegenüber der Kontrollgruppe (Témoins) stark reduziert werden.

„Klinische“ Präkonditionierung

Diese experimentelle Entdeckung ist deckungsgleich mit der Klinik, da wir wissen, dass eine gewisse Anzahl von Patienten Tage und Stunden vor einem Myokardinfarkt Episoden wiederholter Angor oder stiller Ischämien haben. Seit da weiss man, dass Infarkte bei Patienten mit vorhergehender Angina Pectoris, weniger ausgedehnt sind, als bei Patienten mit plötzlich auftretenden Infarkten. Dies weist auf die wahrscheinliche Beteiligung des Phänomens der Präkonditionierung hin [4]. Diese Feststellung ist oftmals schwierig zu quantifizieren, weil Angor stille Episoden ohne Angina Pectoris aufweisen kann [6].

Seit da sind verschiedene Studien zum besseren Verständnis der Mechanismen der Präkonditionierung, deren Applikationsmöglichkeiten und zum quantifizieren der zellulären Antworten gemacht worden.

In der Kardiochirurgie unter extrakorporalem Kreislauf haben mehrere Studien gezeigt, dass die ischämische Präkonditionierung (Abklemmen der Aorta für zwei Minuten gefolgt von einer dreiminütigen Reperfusion, das Ganze zwei Mal wiederholt, anschliessend die kalte Kardioplegie des Blutes, dann das Abklemmen der Aorta) einen kardioprotektiven Effekt bewirkt. Dies zeigten biochemische Daten (freie Radikalen, apoptotische Proteine) oder auch klinische Daten (Arrhythmie, Hämodynamik, Herzenzyme). Das intermittierende Abklemmen der Aorta vor dem definitiven Abklemmen wird in der Kardiochirurgie jedoch eher selten durchgeführt, dies um die Abklemmungs- und Operationszeit so kurz wie möglich zu halten und um das Auftreten von embolischen Komplikationen, die verantwortlich sind für die zerebrale Morbidität, möglichst gering zu halten. Dazu kommt, dass in der Literatur deren Vorteile sehr unterschiedliche beurteilt werden und diese scheinbar wirkungsvollste Anwendungsmethode der ischämischen Präkonditionierung beim Menschen noch unbekannt ist [5].

Diese endogene Myocardprotektion, welche durch eine kurze Ischämie ausgelöst wird, kann ebenfalls durch verschiedene nicht pharmakologische Stimuli, wie Hypoxie, Hitzestress, schnelle Elektrostimulation (Pacing) oder Dehnung des Myokards, in dem die Mechanorezeptoren (stretch) ins Spiel kommen, induziert werden [5].

Frühzeitige Präkonditionierung

Die Präkonditionierung hat zwei Phasen. Die erste Phase erfolgt sofort nach der Stimulation. Sie wird die frühzeitige Präkonditionierung genannt. Ihre Wirkungsdauer beträgt 2-3 Stunden.

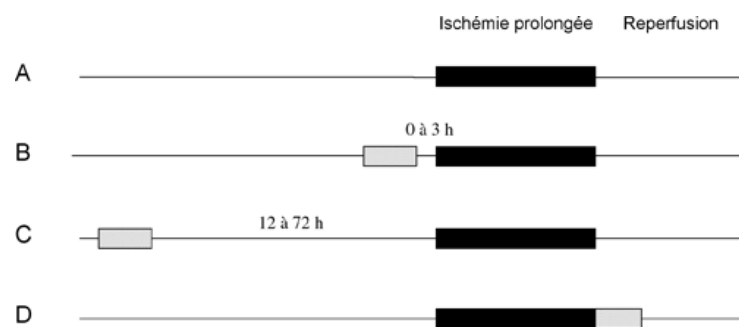
Späte Präkonditionierung

Nach der ersten Phase klingt die Wirkung ab, um nach 24 Stunden wieder zu kommen. Jetzt spricht man von der späten Präkonditionierung. Dieser Schutz ist geringer, trägt aber zur Verringerung der Häufigkeit kardialer Morbidität bei [4] [6] [7].

Postkonditionierung

Andere Studien haben gezeigt, dass die Applikation eines Präkonditionierungsstimulus zu Beginn der Reperfusion sich begünstigend auf eine Reduktion der Größe des Myokardinfarktes auswirkt. Dieses Phänomen nennt man Postkonditionierung (Bild 2)

Bild 2 : Myokardiale Präkonditionierung und Postkonditionierung [1]



Im Vergleich zu der Ischämie(A), die Frühzeitige Präkonditionierung(B), die kurz vor der Ischämie ein Signal auslöst, welches die Toleranz des Myokard auf eine schädliche Ischämie erhöht. Mit der späten Präkonditionierung (C) soll das Signal für die Präkonditionierung 12-72Stunden vor der Ischämie gesetzt werden. Die Postkonditionierung (D) ergibt einen gleichwertigen Schutz, wenn das Signal zum Schutz im ersten Moment der Reperfusion angewendet wird.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der Prä- und Postkonditionierung ist komplex und noch nicht vollumfänglich erforscht. Er umfasst während der Präkonditionierung (ischämisch oder pharmakologisch) freigesetzte endogene Mediatoren, welche Rezeptoren an der Zellmembran stimulieren. Diese Stimulation führt intrazellulär zur Aktivierung von Proteinen. Die Proteinkinase C und die MAP-Kinase scheinen die wichtigsten zu sein. Ihre Aufgabe ist es die Kalziumkanäle der Zellmembran, der Mitochondrien und der Poren des mitochondrialen Permeabilitätsübergangs zu öffnen. Das Resultat ist eine Modifikation des Membranpotentials und eine bessere Erhaltung der Energiereserven. (Bild 3) [1] [2] [3] [4].

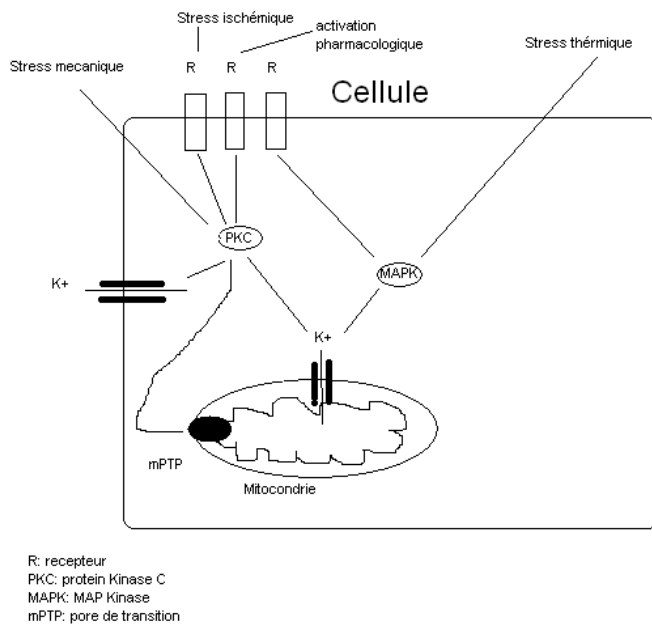


Bild 3 : Ablauf der Signalübertragung während der Präkonditionierung [2]

Pharmakologische Präkonditionierung

Es ist aber auch möglich eine medikamentöse Präkonditionierung durch zu führen. Man nennt dies eine pharmakologische Präkonditionierung. Was die Anästhesie betrifft so kennen wir zwei Agenzien die sich eignen eine Präkonditionierung zu induzieren. Es sind dies die Opioide und die halogenisierten Inhalationsanästhetika [1] [4].

Unter den anästhesierelevanten Medikamenten sind es besonders die halogenisierten Inhalationsanästhetika, welche die Myokardprotektion begünstigen. Sie sind es, die in der Mehrheit der Studien untersucht wurden. Daneben hat es andere Medikamente, die eine Präkonditionierung beeinflussen. Besonders das Trinitrin, die Morphine und Insuline fördern die Kardioprotektion. Midazolam, Sulfonamide und COX-2-Hemmer (Nichtsteroidale Antirheumatika) reduzieren dem Effekt der pharmakologischen Präkonditionierung. Ketamin kann sowohl eine unterstützende, wie auch eine reduzierende Wirkung haben [1]. Schliesslich sind es verschiedene klinische Bedingungen, wie ein alterndes Herz oder die Hyperglykämie (stressbedingt durch die Anästhesie oder ein schlecht eingestellter Diabetes), welche die kardiale Präkonditionierung reduzieren. Dagegen scheint es, dass sie durch Östrogene eher gefördert wird (Bild 4).

Tabelle I: Modulierende Faktoren der Präkonditionierung

Faktoren welche die Präkonditionierung begünstigen	Faktoren welche die Präkonditionierung reduzieren
Östrogen	Alterndes Herz
Trinitrin	Hyperglykämie, Diabetes
Nicorandil	Sulfamide
Insulin	Theophillin
Ciclosporine A	COX-2-Hemmer
Levosimendan	Midazolam
Sildenafil	Ketamin?
Statine	
Morphine	
Flumazenil	
Ketamin?	

Bild 4 : Modulierende Faktoren der Präkonditionierung [4]

Die Studien

Zahlreiche experimentelle Studien haben den Nutzen von halogenisierten Inhalationsanästhetika zur Einleitung bezüglich Kardioprotektion für die Koronarchirurgie aufgezeigt [5]. 2003 hat eine multizentrische Studie aus der Schweiz aufzeigen können, dass im Vergleich Patienten, die mit Sevofluran anästhesiert worden sind, postoperativ die bessere Herz- und Nierenfunktion aufwiesen, als die Placebogruppe die ohne Sevofluran anästhesiert worden ist. Von den insgesamt 72 Patienten, die an der Studie beteiligt waren hat ein einziger aus der Sevoflurangruppe eine Herzinsuffizienz entwickelt, während dem es bei 6 Patienten aus der Placebogruppe zu Komplikationen gekommen ist (3 x Herzinsuffizienz, 3 x Verschluss von Koronararterien) [6]. Andere multizentrische, randomisierte Studien konnten diesen kardioprotektiven Effekt nicht so manifest nachweisen. Höchstens den Benefit hinsichtlich des natriuretischen Peptids Typ B, welches bei Herzinsuffizienz erhöht ist oder auf den Herzindex und auf die Notwendigkeit einer inotropen Unterstützung postoperativ [1].

Auch wenn die positive Wirkung der halogenisierten Inhalationsanästhetika in der Kardiochirurgie gezeigt worden ist, scheint es für die Allgemeinchirurgie nicht das Selbe zu sein. Einzig Patienten mit gefässchirurgischen Eingriffen scheinen von einer Anästhesie mit Volatilen, im Vergleich zur intravenösen Anästhesie zu profitieren. Postoperativ nimmt ihr Troponin ab. Da Sevofluran ebenfalls einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion hat, untersuchte man ob Sevofluran auch eine präkonditionierende Wirkung auf andere Organe habe. Bis jetzt konnte man eine analoge Wirkung auf Leber, Gehirn und Lunge zeigen, aber die Untersuchungen sind nicht so weit fortgeschritten wie jene beim Herz [4].

Schlussfolgerung

Es gibt genügend klinische und experimentelle Beweise um bei koronarer Revaskularisation systematisch halogenisierte Inhalationsanästhetika zu verwenden. In der Klinik beeinflusst die Präkonditionierung die Wahl der

Narkosemittel. Isofluran, Desfluran und Sevofluran zeigen einen klaren kardioprotektiven Effekt, solange die inspiratorische Konzentration unter einem MAC-Wert von 1 liegt und die Substanz mindestens dreissig Minuten vor der eventuellen Ischämie und während mindestens zehn Minuten verabreicht wird [1] [4].

Obwohl zu wenig klinische Resultate vorhanden sind, die den Nachweis positiver Auswirkungen in der allgemeinen Chirurgie erbringen, scheint es logisch, dass die Resultate aus der Kardiochirurgie angesichts des potentiellen Benefits übertragen werden können. Gemäss heutigem Wissensstand, ist die Aussage sicher richtig, dass die Führung der Anästhesie mit halogenisierten Inhalationsanästhetika für Koronariker, unabhängig der Art des Eingriffes mehr Vorteile als Risiken mit sich bringt [4].

Die Resultate von mehreren momentan noch laufenden Studien werden mit grossem Interesse erwartet. Höchstwahrscheinlich werden sie genauere klinische Antworten zur Präkonditionierung liefern, welche wir künftig in unsere tägliche Praxis umsetzen können werden.

Referenzen

- [1]Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. « Preconditioning » with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986 ; 5 : 1124-36.
- [2]Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 2007 ; 99 : 624-31.
- [3] Annales Francaises d'Anesthésie et de réanimation 30 (2011) S2-S16 (S12)

Im Internet

- [4] http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca08/html/ca08_01/ca08_01.htm
- [5] http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05_07/ca05_07.htm
- [6] <http://www.erudit.org/revue/ms/2004/v20/n5/008417ar.html>
- [7] <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre9/Precondition.html>
- [8] <http://www.pfizerforschungspreis.ch/content/pfizerpreis/fr/home/prizewinner/2004/Zaugg.pdf>

Kontakt:

Giuseppe Renda, GIAL Mitglied
Dipl. Experte Anästhesiepflege NDS HF
Spital Wallis, Sion
giurenda12@gmail.com

Übersetzung F/D:

Christine Berger Stöckli