

麻酔薬の虚血心筋保護作用 —分子機序と臨床応用—

田中克哉*, 大下修造*

はじめに

近年、吸入麻酔薬は、可逆的または非可逆的な心筋の虚血傷害に対して保護的に作用するという報告が急増している。このような吸入麻酔薬による心筋保護効果の一部には、吸入麻酔薬による血行動態の変化による心筋酸素需給バランスの改善、冠動脈血流増加などが関与しているのかもしれない。しかし、吸入麻酔薬による心筋代謝や冠灌流の変化だけで虚血に対する心筋保護効果を説明することはできない。現在、ATP感受性 K^+ (K_{ATP})チャンネル、reactive oxygen species (ROS)などがこの反応に関与し、複数の細胞内伝達経路が関与していることが明らかである。ここでは、吸入麻酔薬による心筋プレコンディショニング (APC) の作用機序と臨床研究の最近の知見を紹介する。

Anesthetic preconditioning (APC) の作用機序

A. K_{ATP} チャンネル

APC の作用機序は短時間の虚血によるプレコンディショニング (IPC) のそれと非常に似ていることが知られている。現在、アデノシン A1 受容体¹⁾、プロテインキナーゼ C (PKC)^{2,3)}、ROS^{4,5)}、ミトコンドリアまたは細胞膜 K_{ATP} チャンネル^{6~9)} が APC の作用機序に関与していることが報告されている (図1)。

イソフルランとセボフルランは虚血モデルでの心筋細胞の生存を温存し、その効果はミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの選択的なブロッカーである 5-hydroxydecanoate (5-HD) で抑制され、細胞膜 K_{ATP}

チャンネルの選択的ブロッカーである HMR-1098 では抑制されない¹⁰⁾。イソフルラン¹¹⁾、セボフルラン¹²⁾、デスフルラン¹³⁾ はヒトの単離心房筋束での虚血再酸素化後の収縮力の改善を増強し、非選択的 K_{ATP} チャンネルブロッカーであるグリベンクラミドや 5-HD でその作用が抑制された。また HMR-1098 はセボフルランでのこの保護効果を抑制した¹²⁾。イヌにおいてイソフルランにより心筋梗塞サイズが減少し、グリベンクラミドでその効果は消失する⁶⁾。5-HD はラット¹⁴⁾ やウサギ⁷⁾ でイソフルランによる APC を抑制する。5-HD と HMR-1098 はともにイヌでデスフルランの心筋虚血再灌流傷害に対する保護効果を抑制した⁸⁾。これは APC にミトコンドリア、細胞膜両方の K_{ATP} チャンネルの活性が必要であることを示唆しているが、対照的にヒトの心房筋束を使用した研究ではデスフルランによる保護効果は HMR-1098 で抑制されない¹³⁾ という報告もある。このように、細胞膜 K_{ATP} チャンネルとミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの貢献度についてはいくつかの論争が存在する。

パッチクランプ法を用いた研究で吸入麻酔薬は細胞膜 K_{ATP} チャンネルが一度活性化して開いているのを増強させる作用があることがわかった^{15,16)}。イソフルランは whole cell パッチクランプ法により細胞膜 K_{ATP} チャンネル活性を測定した研究で、ミトコンドリアのアンカップラーや K_{ATP} チャンネル開口薬の存在下でチャンネル活性を増強する¹⁵⁾。イソフルランは虚血中に起こると考えられるアシドーシスの状態で直接細胞膜の K_{ATP} チャンネルを開く¹⁷⁾。これらの結果から吸入麻酔薬は直接細胞膜の K_{ATP} チャンネルを開く作用はないが、細胞膜 K_{ATP} チャンネル活性に影響を及ぼす何か別の要素に影響を与えている可能性が考えられる。

*徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
病態情報医学講座侵襲病態制御医学分野

吸入麻酔薬にミトコンドリアの K_{ATP} チャネルを活性化する能力があるかについても研究されている。イソフルランとセボフルランは、モルモット心筋で、ミトコンドリアの K_{ATP} チャネル活性の指標とされるミトコンドリアのフラボプロテイン酸化を増強し、その効果は 5-HD で抑制された¹⁸⁾。この興味深い知見と対照的に、イソフルランもセボフルランもラットの心筋細胞ではフラボプロテインの酸化に直接影響を及ぼさないが、これらの吸入麻酔薬はミトコンドリアの K_{ATP} チャネルの選択的開口薬であるジアゾキシドで誘発される蛍光強度を増強する働きがあるという報告もある¹⁰⁾。これらの結果は、吸入麻酔薬はミトコンドリアの K_{ATP} チャネルを直接活性化するのではなく、開口薬に反応してチャネルを開きやすくする働きがある可能性を示唆している。以上述べてきたように、多くの研究結果をまとめると、吸入麻酔薬は細胞膜およびミトコンドリアの K_{ATP} チャネルにおいて、必ずしも直接チャネルを活性化するのではなく、これらのチャネルの活性を前もって準備し、チャネル開口の刺激により活性を増強する作用があると示唆する報告が優勢である。

B. プロテインキナーゼ

数多くのプロテインキナーゼの細胞内移動やリン酸化が、虚血再灌流傷害後の細胞死に対する心筋保護のシグナル伝達経路に含まれている。特にプロテインキナーゼ C (PKC) は細胞保護に関するシグナル伝達経路の重要な一因である。最近の報告は、吸入麻酔薬で誘発される PKC 活性化が K_{ATP} チャネルを開き、保護を形成する可能性を強く示唆している。例えば、非選択的 PKC 拮抗薬である chelerythrine は、ラットの心筋細胞でセボフルランによるミトコンドリア K_{ATP} チャネル活性化を消失させ、細胞保護を抑制する¹⁰⁾。パッチクランプの実験では、イソフルランは exercised inside-out パッチ法では K_{ATP} チャネルを活性化しないが、whole cell パッチ法で PKC により刺激するとイソフルランは K_{ATP} チャネルを活性化する¹⁶⁾。このように PKC は吸入麻酔薬による APC で重要な役割を果たしている。

PKC は protein tyrosine kinase (PTK) や mitogen-activated protein kinases (MAPKs) を活性化する。IPC や薬物によるプレコンディショニングは PKC、

PTK や MAPK の活性化によりもたらされることが知られている。PTK 拮抗薬であるラベンダスティン A は、ラットで、イソフルランで誘発される APC を抑制する³⁾。これらの結果は、吸入麻酔薬は 1 つまたはそれ以上の細胞内キナーゼを活性化させ、APC を形成しており、PKC の活性化は APC による心筋保護の重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

C. Reactive Oxygen Species (ROS)

大量の ROS が心筋虚血再灌流中に発生し、それによって細胞内の恒常性が障害され、心収縮機能が抑制され、さらに細胞膜障害が発生する¹⁹⁾。ハロタン、イソフルラン、エンフルランは摘出された心臓で、ROS の左室圧抑制効果を減弱する²⁰⁾。イソフルランはラットの虚血心でヒドロキシラジカルの発生を抑制し²¹⁾、ハロタンはイヌにおいて同様の効果を示す²²⁾。これらの結果は、吸入麻酔薬が冠動脈閉塞と再灌流に伴う非常に大量の ROS 放出を抑制するという仮説を支持する。

大量な ROS の有害な作用と対照的に、様々なプレコンディショニング刺激(短時間の虚血、ミトコンドリア K_{ATP} チャネル開口薬、オピオイド、吸入麻酔薬など)は少量の ROS を一時的に発生し、その少量の ROS が下流のシグナル伝達経路の出発点となり、その後の虚血傷害に対して保護効果を作り出すことも知られている²³⁾。例えば低濃度の ROS を前処置しておくことと虚血によるプレコンディショニングと似たような保護効果が観察できる。ROS スカベンジャーはウサギでイソフルランによる心筋梗塞サイズの減少効果を減弱する⁴⁾。スーパーオキシドに選択的に反応する蛍光プローブであるジヒドロエチジウムとレーザー共焦点顕微鏡を用いたウサギの *in vivo* モデルで、イソフルランは虚血のエピソードとは無関係にスーパーオキシドの形成を増強することが直接示されている⁴⁾(図2)。これらの結果は、吸入麻酔薬が少量の ROS を産生し、その ROS が長時間の虚血後の心筋梗塞サイズ減少に関与している可能性を示唆している。

ROS は、酸化ストレスに対して細胞を保護する様々なシグナル伝達経路で、調節性メディエーターとして働いている。ROS で誘発される PKC や MAPK の活性化は IPC あるいは薬物によるプレコンディショニングに関与している。セボフルラン

で誘発される ROS は PKC の抑制で影響を受けないが²⁴⁾, ROS スカベンジャーはイソフルランによる PKC の細胞内移動を抑制する³⁾. これらの結果は吸入麻酔薬によって誘発される ROS がその後プロテインキナーゼを活性化し, この一連の反応が吸入麻酔薬による APC のシグナル伝達経路の一部であることを示唆している.

吸入麻酔薬によるミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの活性化は ROS 産生の前なのか後なのか不明である. ウサギの *in vivo* 実験モデルで, 5-HD または ROS スカベンジャーをイソフルラン投与前に処置すると ROS の産生が消失する²⁵⁾. 対照的に 5-HD をイソフルラン投与後で冠動脈虚血の前に投与すると ROS 産生は部分的に抑制されるだけであった²⁵⁾. これはミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの活性化が ROS を産生し, APC のトリガーとしての役割を果たしている可能性を示唆している. 一方, モルモットの摘出心を使った別の研究では, セボフルランで誘発される ROS 産生は 5-HD で抑制されなかった²⁶⁾. したがって, ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口は吸入麻酔薬による APC のトリガーであるという仮説は支持しながらも論争点も存在している.

ミトコンドリアの呼吸鎖由来の ROS が IPC や薬物によるプレコンディショニングに重要な役割を果たしている. 吸入麻酔薬によって産生される ROS がどこ由来なのか正確なことは解っていないが, 吸入麻酔薬は心筋のミトコンドリアの電子伝達系複合体 I と II を抑制することが示されている^{27,28)}. 対照的に複合体 I ではなく複合体 III を抑制する物質がイソフルランによる心筋梗塞サイズ減少効果と ROS 産生効果を抑制したとする報告もある²⁹⁾. この結果は, ミトコンドリア電子伝達系複合体 III がイソフルランによって産生される ROS の産生場所であることを示唆する. 以上より, 吸入麻酔薬は電子伝達系の複数の箇所を直接的にまたは ROS によるフィードバック機構によって間接的に調節している可能性がある.

D. ミトコンドリア機能保持

ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル活性化の結果として惹き起こされるミトコンドリアの生体力学的機能保持が虚血に対する心筋保護に非常に重要である. 選択的ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口薬ジ

アズキシドはミトコンドリア内の Ca²⁺ の恒常性を保ち, 細胞内における Ca²⁺ 過負荷を抑制する³⁰⁾. ミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの開口によってミトコンドリアにおける酸化還元バランスが変化し, その変化が細胞保護を推進しているのかもしれない³⁰⁾. 膜の脱分極, マトリックスの膨張, ATP 合成のアンカップリングがミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口によって惹き起こされる. ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口はミトコンドリア内膜を脱分極し, ミトコンドリアのマトリックスを一時的に膨張させ, 結果としてイオンのバランスをシフトする. これらの反応は最初は ATP 産生を減少させる³⁰⁾が, その結果呼吸が代償的に刺激され, マトリックス体積調節機構も一部関与しながら酸化的リン酸化の効果が最適になるように変化する³¹⁾. したがって, ミトコンドリア K_{ATP} チャンネルの活性化に伴う軽度のミトコンドリア恒常性障害がその後の虚血傷害に対して Ca²⁺ 過負荷を減少したり³⁰⁾, ネクローシスやアポトーシスの活性経路活性化を予防したり³²⁾, さらに酸化ストレスを減弱したりする³³⁾ (図3).

セボフルランは, 虚血後の再灌流早期の心臓から分離したミトコンドリアで ATP 合成能を温存し, この効果は ROS スカベンジャーの前処置で消失することが報告されている³⁴⁾. セボフルランによる APC はモルモットの摘出心でミトコンドリア K_{ATP} チャンネル活性化を通してミトコンドリアの生体力学を改善する³⁵⁾. このように, 吸入麻酔薬によるミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口は再灌流中のミトコンドリア機能を温存し, さらに, このミトコンドリアのパフォーマンスの維持が心筋保護に貢献していると考えられる.

虚血再灌流中の細胞内またはミトコンドリアの Ca²⁺ 過負荷は, ミトコンドリア障害と心筋細胞死に関与する. IPC またはセボフルランによる APC は細胞内 Ca²⁺ 過負荷を減少させ, 再灌流時の収縮力の回復を改善する³⁶⁾. 虚血後にセボフルランを投与しても細胞内 Ca²⁺ と心筋障害は減少する³⁷⁾. APC はモルモットの心臓で虚血中のミトコンドリアにおける Ca²⁺ 過負荷を軽減し, この効果は 5-HD で消失する³⁸⁾. これらの結果は, ミトコンドリア K_{ATP} チャンネルを介した作用機序による, 細胞内およびミトコンドリア内 Ca²⁺ 過負荷の軽減が, 吸

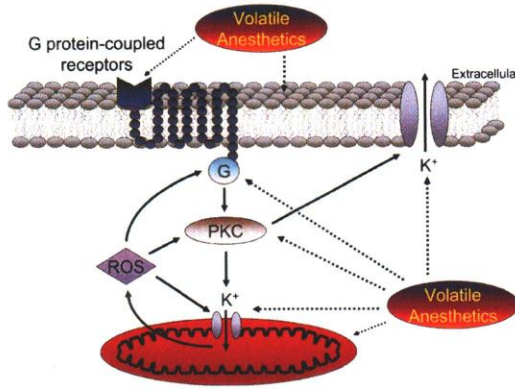


図1 APCのメカニズム

吸入麻酔薬による心筋保護作用のメカニズム。吸入麻酔薬はアデノシンやオピオイド受容体などのG蛋白結合受容体、G蛋白、PKC、ミトコンドリアおよび細胞膜KATPチャネルを活性化し、ミトコンドリアからROSを産生する。

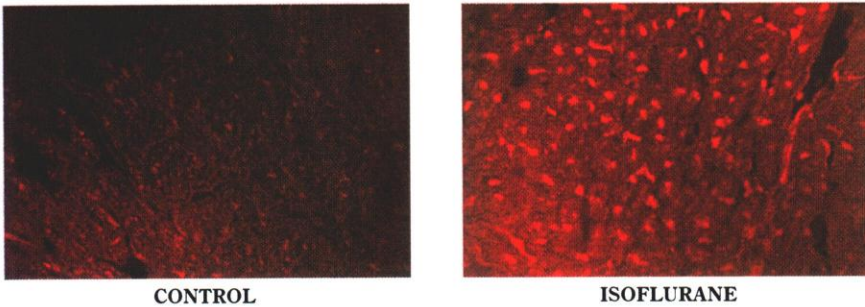


図2 イソフルラン吸入によって産生されたROS

ジヒドロエチジウムがスーパーオキシドと反応して核のDANの蛍光強度を増強している代表的な写真。右側のイソフルランを吸入して摘出したウサギの心筋は、左側のイソフルランを吸入せずに摘出した心筋よりも核の蛍光強度が大きい。これはイソフルラン吸入によりスーパーオキシドが発生したことを示唆する。

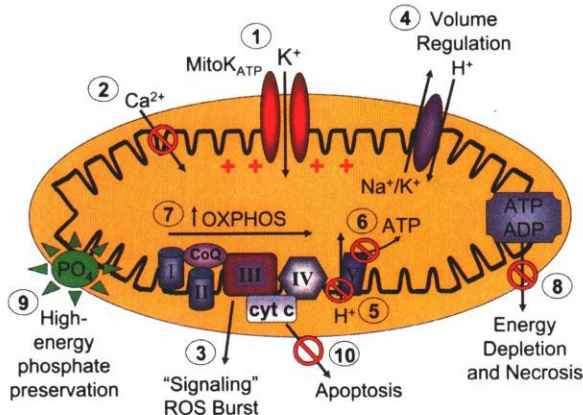


図3 ミトコンドリア KATP チャンネル開口によるミトコンドリア機能維持のメカニズム

ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口によってミトコンドリア機能が温存され、虚血再灌流傷害に対し細胞が保護される機序。①ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口で内膜が脱分極する。②イオンのバランスがシフトしてCa²⁺ 過負荷を防止。③内膜に存在する電子伝達系から電子がリークしてROSが産生され、保護効果のシグナルを伝達する。④マトリックスの体積調節機能が働きプロトンの勾配が減少し、⑤ATP合成のアンカップルも生じ、⑥ATP合成が一時的に低下する。⑦これに対し代償的に呼吸が促進され酸化リン酸化が最大となり酸化ストレスが減少。⑧ミトコンドリア K_{ATP} チャンネル開口は膜の透過性を安定させ、ATP/ADPを維持しネクロシス予防し、⑨ATPおよびADPの移動も保持する。⑩さらに膜の安定化はチトクロームCの流出も防止しアポトーシスを防ぐ。

入麻酔薬による心筋虚血再灌流に対する保護効果の少なくとも一部分に關与していることを示唆する。吸入麻酔薬は小胞体からの Ca^{2+} 放出を抑制し^{39,40)}、心筋フィラメントの Ca^{2+} 感受性も抑制する⁴⁰⁾。すなわち、小胞体の調節で細胞内 Ca^{2+} 過負荷が減少すること、 Ca^{2+} が過剰状態で心筋フィラメントの感受性が変化することが心筋保護に關与している。

臨床での吸入麻酔薬による心筋保護効果

いくつかの研究で冠動脈患者における APC の強力な効果が示されている。これらの研究の解釈は、吸入麻酔薬による血行動態の変化、患者の合併症、薬物治療などによりしばしば複雑なものになる。しかし、臨床試験では、吸入麻酔薬による APC がヒトでも起こりうるという、似たような結果が多く報告されている。冠動脈バイパス術患者で心筋収縮力障害のマーカーがセボフルランの APC で減少した⁴¹⁾。この結果は PKC の心筋細胞膜への細胞内移動と關連していた。この研究ではセボフルラン群とプラセボ群で不整脈の発生と心筋トロポニン T 放出に有意差はなかった。しかし、術後 6 および 12 ヶ月後の心イベントを追跡調査した研究では、セボフルラン群はプラセボ群に比して不整脈や心筋壊死に伴う心イベントが有意に減少していた⁴²⁾。セボフルラン群の患者では血小板-内皮細胞接着因子 I (抗保護マーカー蛋白) とカタラーゼ (保護マーカー蛋白) の遺伝子発現の減少と増加がそれぞれ認められた。静脈麻酔薬ではなく、セボフルランは冠動脈バイパス患者で心機能を改善しトロポニン I 放出を抑制した⁴³⁾。また最近、同グループは、セボフルランを人工心肺前だけや人工心肺後だけに投与するのではなく、手術中ずっと投与するのが心機能の改善やトロポニン I 放出を強力に抑制し、ICU 滞在時間や入院期間が減少すると報告している⁴⁴⁾。このように臨床においても APC 効果があることが示されている。

ま と め

最近 10 年間で、吸入麻酔薬による APC が心筋虚血再灌流傷害に対して保護的に働き、その作用機序が動物実験によって示されてきた。近年、この現象についての総説^{45,46)} も多く記述されている

ので興味のある方は読んでみて欲しい。臨床でも吸入麻酔薬に心筋保護作用の報告がされている。今後は大規模、無作為、前向き臨床試験が行われるべきであろう。

文 献

- 1) Kersten JR, Orth KG, Pagel PS, et al: Role of adenosine in isoflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 1997; 86: 1128-39.
- 2) Toller WG, Montgomery MW, Pagel PS, et al: Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: role for protein kinase C? *Anesthesiology* 1999; 91: 713-22.
- 3) Ludwig LM, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Protein kinase C translocation and Src protein tyrosine kinase activation mediate isoflurane-induced preconditioning in vivo: potential downstream targets of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004; 100: 532-9.
- 4) Tanaka K, Weihrauch D, Kehl F, et al: Mechanism of preconditioning by isoflurane in rabbits: a direct role for reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2002; 97: 1485-90.
- 5) Novalija E, Varadarajan SG, Camara AK, et al: Anesthetic preconditioning: triggering role of reactive oxygen and nitrogen species in isolated hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H44-52.
- 6) Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, et al: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-70.
- 7) Piriou V, Chiari P, Knezynski S, et al: Prevention of isoflurane-induced preconditioning by 5-hydroxydecanoate and gadolinium: possible involvement of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium and stretch-activated channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 756-64.
- 8) Toller WG, Gross ER, Kersten JR, et al: Sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels: mechanism of desflurane-induced cardioprotection. *Anesthesiology* 2000; 92: 1731-9.
- 9) Ismaeil MS, Tkachenko I, Gamperl AK, et al: Mechanisms of isoflurane-induced myocardial preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 90: 812-21.
- 10) Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al: Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K (ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97: 4-14.
- 11) Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C, 3rd: Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine

- triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92: 1692-701.
- 12) Yvon A, Hanouz JL, Haelewyn B, et al: Mechanisms of sevoflurane-induced myocardial preconditioning in isolated human right atria *in vitro*. *Anesthesiology* 2003; 99: 27-33.
 - 13) Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, et al: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria *in vitro*. *Anesthesiology* 2002; 97: 33-41.
 - 14) Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, et al: Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 2003; 98: 705-11.
 - 15) Kwok WM, Martinelli AT, Fujimoto K, et al: Differential modulation of the cardiac adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by isoflurane and halothane. *Anesthesiology* 2002; 97: 50-6.
 - 16) Fujimoto K, Bosnjak ZJ, Kwok WM: Isoflurane-induced facilitation of the cardiac sarcolemmal K(ATP) channel. *Anesthesiology* 2002; 97: 57-65.
 - 17) Stadnicka A, Bosnjak ZJ: Isoflurane decreases ATP sensitivity of guinea pig cardiac sarcolemmal KATP channel at reduced intracellular pH. *Anesthesiology* 2003; 98: 396-403.
 - 18) Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, et al: Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology* 2001; 95: 1435-340.
 - 19) Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML: Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 1404-7.
 - 20) Tanguay M, Blaise G, Dumont L, et al: Beneficial effects of volatile anesthetics on decrease in coronary flow and myocardial contractility induced by oxygen-derived free radicals in isolated rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 863-70.
 - 21) Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, et al: Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth* 1999; 46: 470-5.
 - 22) Glantz L, Ginosar Y, Chevion M, et al: Halothane prevents postischemic production of hydroxyl radicals in the canine heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 440-7.
 - 23) Ambrosio G, Tritto I, Chiariello M: The role of oxygen free radicals in preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1035-9.
 - 24) Novalija E, Kevin LG, Camara AK, et al: Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology* 2003; 99: 421-8.
 - 25) Tanaka K, Weihsrauch D, Ludwig LM, et al: Mitochondrial adenosine triphosphate-regulated potassium channel opening acts as a trigger for isoflurane-induced preconditioning by generating reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2003; 98: 935-43.
 - 26) Kevin LG, Novalija E, Riess ML, et al: Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesth Analg* 2003; 96: 949-55.
 - 27) Hanley PJ, Ray J, Brandt U, et al: Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J Physiol* 2002; 544: 687-93.
 - 28) Riess ML, Eells JT, Kevin LG, et al: Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. *Anesthesiology* 2004; 100: 498-505.
 - 29) Ludwig LM, Tanaka K, Eells JT, et al: Preconditioning by isoflurane is mediated by reactive oxygen species generated from mitochondrial electron transport chain complex III. *Anesth Analg* 2004; 99: 1308-15.
 - 30) Holmuhamedov EL, Jovanovic S, Dzeja PP, et al: Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 275: H1567-76.
 - 31) Garlid KD: On the mechanism of regulation of the mitochondrial K⁺/H⁺ exchanger. *J Biol Chem* 1980; 255: 11273-9.
 - 32) Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
 - 33) Ozcan C, Bienengraeber M, Dzeja PP, et al: Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H531-9.
 - 34) Novalija E, Kevin LG, Eells JT, et al: Anesthetic preconditioning improves adenosine triphosphate synthesis and reduces reactive oxygen species formation in mitochondria after ischemia by a redox dependent mechanism. *Anesthesiology* 2003; 98: 1155-63.
 - 35) Riess ML, Novalija E, Camara AK, et al: Preconditioning with sevoflurane reduces changes in nicotinamide adenine dinucleotide during ischemia-reperfusion in isolated hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesthesiology* 2003; 98: 387-95.
 - 36) An J, Varadarajan SG, Novalija E, et al: Ischemic and anesthetic preconditioning reduces cytosolic [Ca²⁺] and improves Ca(2⁺) responses in intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H1508-23.
 - 37) Varadarajan SG, An J, Novalija E, et al: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing myoplasmic Ca(2⁺) loading in intact hearts. *Anesthesiology* 2002; 96: 125-33.
 - 38) Riess ML, Camara AK, Novalija E, et al: Anesthetic preconditioning attenuates mitochondrial Ca²⁺ overload during ischemia in Guinea pig intact hearts: reversal by 5-hydroxydecanoic acid. *Anesth Analg* 2002; 95:

- 1540-6.
- 39) Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, et al: Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. *Circulation* 1997; 96: 4372-9.
 - 40) Davies LA, Gibson CN, Boyett MR, et al: Effects of isoflurane, sevoflurane, and halothane on myofilament Ca²⁺ sensitivity and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 2000; 93: 1034-44.
 - 41) Julier K, da Silva R, Garcia R, et al: Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-27.
 - 42) Garcia R, Julier K, Bestmann L, et al: Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-65.
 - 43) De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, et al: Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-9.
 - 44) De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101: 299-310.
 - 45) Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, et al: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004; 100: 707-21.
 - 46) Bienengraeber MW, Weihrauch D, Kersten JR, et al: Cardioprotection by volatile anesthetics. *Vascul Pharmacol* 2005; 42: 243-52.