

QU'EST-CE QUE LE « PRECONDITIONING » ? Y A-T-IL DES IMPLICATIONS EN ANESTHÉSIE INHALATOIRE ?

Karine Nouette-Gaulain, Matthieu Biais, François Sztark
Pôle d'anesthésie Réanimation, CHU Bordeaux, INSERM U688, Université Bordeaux 2

INTRODUCTION

Le préconditionnement est la capacité d'un organe à développer et à mettre en place des mécanismes de protection vis-à-vis des différentes conséquences de l'ischémie cellulaire. Le préconditionnement ischémique myocardique se définit par une exposition du tissu myocardique à des périodes brèves et répétées d'occlusion vasculaire dans l'objectif de retarder les effets délétères d'une ischémie ultérieure prolongée. D'abord étudié dans le tissu myocardique, ce phénomène a ensuite été observé dans d'autres organes : foie, intestins, poumons, reins, cerveau [1, 2].

Les nombreux médiateurs impliqués dans la signalisation du préconditionnement semblent partager des voies communes, malgré l'existence de particularités dues aux modèles et aux espèces [2]. Ainsi, nous allons successivement aborder les mécanismes impliqués dans l'ischémie-reperfusion au niveau cellulaire, puis les propriétés cytoprotectrices des agents anesthésiques vis-à-vis de ce phénomène.

1. LÉSIONS D'ISCHÉMIE-REPERFUSION

Les lésions d'ischémie-reperfusion sont le résultat des réponses cellulaires multiples induites par une diminution d'apport en oxygène. Les effecteurs cellulaires liés à l'inflammation et les voies métaboliques impliquées dans la genèse de ces lésions sont activés.

1.1. L'INFLAMMATION

L'ischémie d'un organe in vivo est secondaire à une insuffisance d'apport en oxygène au tissu. Le débit vasculaire local est alors altéré et des phénomènes cellulaires prennent place immédiatement au sein même des vaisseaux. Des anomalies structurelles et morphologiques (modifications du cytosquelette,

altérations des lésions jonctionnelles, « blebbing ») sont associées à des anomalies de perméabilité vasculaire et au passage vers un état procoagulant. L'expression de nouveaux marqueurs de surface tels que le CD40L, le CD54 (ICAM 1), le CD106 (VCAM), les sélectines, le facteur tissulaire, le facteur Von Willebrand et le relargage de cytokines inflammatoires (IL1, IL8) initient une cascade d'événements aboutissant au recrutement des cellules inflammatoires : plaquettes, monocytes, macrophages et lymphocytes.

Par ailleurs, lors d'une agression tissulaire, une libération d'adénosine est observée. En conditions physiologiques, l'ATP et l'ADP sont rapidement catabolisés en adénosine par des enzymes nucléotidases : ENTPD1 ou ectonucléotidase-triphosphate-diphosphohydrolase-1 = CD39, et l'ecto-5'nucléotidase ou CD73. Ce métabolisme permet de ne garder que de faibles concentrations d'adénosine dans l'espace extra-cellulaire. En conditions pathologiques, la libération d'adénosine devient massive et des réponses cellulaires sont déclenchées via les récepteurs à l'adénosine. L'emploi d'antagonistes non sélectifs des récepteurs à l'adénosine inhibe l'effet du préconditionnement [3].

L'équipe de Lee a démontré, dans un modèle murin d'ischémie rénale, que la protection induite par l'activation pharmacologique des récepteurs A1 diminuait les lésions tubulaires en impliquant la voie de signalisation dépendante de PI3 kinase [4]. Les récepteurs A1 activés étaient également responsables d'une surexpression de HSP27, protéine chaperonne impliquée dans les mécanismes de défense cellulaire. Parallèlement, la même équipe a pu identifier que l'activation endogène des récepteurs A1 secondaire à une ischémie hépatique réduisait l'incidence des lésions d'apoptose des hépatocytes ainsi que l'infiltration des polynucléaires neutrophiles [5].

2. LES VOIES MÉTABOLIQUES

Dans une revue récente, Yellon et Hausenloy ont décrit l'ensemble des médiateurs aujourd'hui impliqués dans la genèse des lésions de reperfusion [6].

Le stress oxydatif joue un rôle clé. Dans les conditions physiologiques, 95 % de l'oxygène est réduit par la chaîne respiratoire mitochondriale après liaison covalente. Les 5 % restants sont source de dérivés actifs comme l'anion superoxyde O_2^- . Lors de l'acidose induite par l'ischémie, la forme protonée H_2O_2 est favorisée. Elle conduit à l'oxydation des acides gras saturés et à des lésions des membranes cellulaires. L'eau oxygénée produite en quantité supraphysiologique est alors source de radical hydroxyl OH [7].

La chaîne respiratoire de la mitochondrie est essentiellement à l'origine de la production de ces radicaux libres par l'inhibition des complexes enzymatiques I et III de la chaîne mitochondriale. Cette production de ROS peut être associée à l'inhibition de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (ou mPTP) mais pourrait également jouer un rôle de protection cellulaire en interagissant avec le canal potassique mitochondrial ATP sensible (ou mitoKATP) [8].

Ces deux dernières structures mitochondriales jouent un rôle essentiel dans le préconditionnement. Le mitoKATP en est un acteur indispensable. Il reste en revanche à clairement définir son mode d'implication en tant que déclencheur, médiateur et/ou effecteur terminal. En clinique, la protection myocardique induite par le préconditionnement se caractérise par une réduction de la taille de la nécrose myocardique et par une meilleure récupération de la fonction

contractile [9]. Le préconditionnement diminue l'incidence de la mort cellulaire durant les deux ou trois premières heures post-ischémiques. Ce phénomène se poursuit avec des effets décrits plus tardivement entre 12 et 24 heures voire jusqu'à 72 heures (préconditionnement tardif).

Le canal mitoKATP a été mis en évidence au niveau de la membrane mitochondriale interne [10]. La structure moléculaire du canal mitoKATP n'est pas encore connue. La plupart des informations sur la structure de ces canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) font référence au canal KATP du sarcolemme dont la purification et l'étude en patch clamp sont plus faciles. La première purification et reconstitution du canal mitoKATP ont été réalisées en 1990 [10]. Le canal mitoKATP comprendrait deux types de sous-unités situées dans la membrane interne mitochondriale, une sous-unité de 55 kDa (mitoKIR) et une sous-unité de 63 kDa (mitoSUR) [11]. La sous-unité mitoKIR appartient à la famille des protéines « canal au potassium » tandis que la sous-unité mitoSUR est un récepteur des sulfonylurées et appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette). L'ouverture de ce canal provoque une entrée d'ions potassium dans la matrice mitochondriale entraînant une baisse du potentiel mitochondrial d'une part et un gonflement de la matrice d'autre part par entrée d'eau osmotiquement liée aux ions potassium.

Les canaux mitoKATP sont exprimés dans plusieurs tissus dont le cerveau, le rein, le foie et le cœur. L'assemblage des sous-unités KIR et SUR donne la spécificité biochimique et pharmacologique du canal. Devant l'absence de description précise de la structure moléculaire de ce canal, le mitoKATP est caractérisé essentiellement par ses propriétés pharmacologiques. In vitro sur préparation de mitochondries isolées, l'activité du mitoKATP est régulée par les nucléotides. En présence de magnésium, l'ATP, l'ADP et les esters CoA à longue chaîne inhibent le canal et entraînent sa fermeture. En revanche, le GTP et le GDP ouvrent le canal [12]. En pharmacologie, en présence de magnésium et d'ATP, ce canal est un récepteur avec une affinité élevée pour les molécules qui ouvrent les canaux potassiques, comme le diazoxide et le cromakalim, et entraînent un gonflement matriciel. Si le canal est en configuration ouverte suite à l'action d'un agoniste biochimique ou pharmacologique, il devient sensible aux effets des bloqueurs du canal comme le glyburide ou le 5-hydroxydécanoate, agents qui entraînent à leur tour la fermeture du canal et inhibent le gonflement matriciel [12]. Ainsi, en suivant l'effet de ces agents pharmacologiques sur le volume matriciel, il est possible de caractériser la présence et l'activité du canal mitoKATP. In vivo, le canal mitoKATP est fermé à l'état basal et son ouverture peut être provoquée par un signal calcique ou de brèves périodes d'ischémie suivies de reperfusion.

La mitochondrie occupe aussi une place centrale dans le processus de mort cellulaire par apoptose. La transition de perméabilité de la membrane mitochondriale est une étape clef de ce processus. La membrane mitochondriale interne, normalement imperméable à la plupart des métabolites et des ions, peut devenir perméable de façon non sélective à des molécules de moins de 1500 Daltons. L'entrée de petites molécules dans la mitochondrie et en particulier de protons et d'eau provoque la dépolarisation de la mitochondrie et le découplage des oxydations phosphorylantes, le gonflement de la mitochondrie et la rupture de la membrane mitochondriale externe ainsi que la libération de cytochrome c. Ces

événements conduisent à une déplétion en ATP et à l'activation de la cascade apoptotique.

Cette transition de perméabilité est due à l'ouverture d'un canal non spécifique, le pore de transition de perméabilité (PTP). Ce canal, normalement fermé, s'ouvre en présence d'une augmentation de la concentration matricielle de calcium ou de phosphates inorganiques, d'un stress oxydatif [13]. En revanche, le pore est inhibé par la cyclosporine A, le magnésium, les inhibiteurs de phospholipase et un pH acide inférieur à 7 [13].

La structure du PTP est complexe et encore débattue. L'hypothèse dominante consiste à définir le PTP comme un canal transmembranaire composé de protéines situées au niveau de la matrice et des membranes mitochondriales. Ce complexe protéique serait constitué par la translocase (ANT) située dans la membrane mitochondriale interne, la cyclophiline D matricielle et le canal à anions voltage-dépendant (VDAC) (ou porine) situé sur la membrane mitochondriale externe [14, 15]. D'autres protéines pourraient intervenir dans la constitution du PTP : l'hexokinase, la créatine kinase, le récepteur périphérique aux benzodiazépines et des protéines de la famille des Bcl2, pro ou anti-apoptotiques comme Bax [13].

Ce canal non spécifique est un acteur central dans la mort cellulaire. In vitro, l'ouverture de ce pore diminue la force protomotrice et provoque un gonflement cellulaire. La déplétion en ATP secondaire au découplage des oxydations phosphorylantes favorise la mort de la cellule par nécrose. Mais, l'ouverture du PTP entraîne la libération du cytochrome c et d'autres protéines pro-apoptotiques contenues dans l'espace inter-membranaire mitochondrial. Le mécanisme responsable de cette libération reste encore débattu entre l'hypothèse de la formation d'un canal spécifique dans la membrane mitochondriale externe ou celle de la rupture de la membrane externe suite au gonflement de la mitochondrie [13, 16]. Le cytochrome c ainsi libéré dans le cytosol active, en présence d'ATP, la caspase 9 qui, à son tour, active la caspase 3 et d'autres caspases déclenchant la partie effectrice de la cascade apoptotique. Les caspases sont des protéases qui, une fois activées, activent à leur tour un grand nombre de protéines capables de dégrader divers éléments de la cellule dans le cytoplasme, le noyau et les membranes. Ces atteintes multiples sont responsables des modifications histologiques décrites au cours de l'apoptose.

L'ouverture du PTP est à l'origine à la fois du processus d'apoptose mais aussi de nécrose (Figure 1). La différence majeure entre les deux phénomènes est que le premier nécessite de l'énergie sous forme d'ATP et pas le second. Une des hypothèses toujours discutées serait que l'ouverture du PTP provoquerait la libération de cytochrome c puis le PTP se refermerait. Cette fermeture permettrait d'atteindre une concentration cellulaire d'ATP suffisante à la cellule pour évoluer vers l'apoptose. En revanche, si l'ouverture du PTP se prolongeait, la déplétion en ATP deviendrait majeure et le processus évoluerait plutôt vers la nécrose [17].

Dans tous les cas, l'ouverture du PTP est un événement impliqué dans de nombreux processus pathologiques comme dans l'ischémie-reperfusion et son inhibition constitue actuellement une cible thérapeutique de choix.

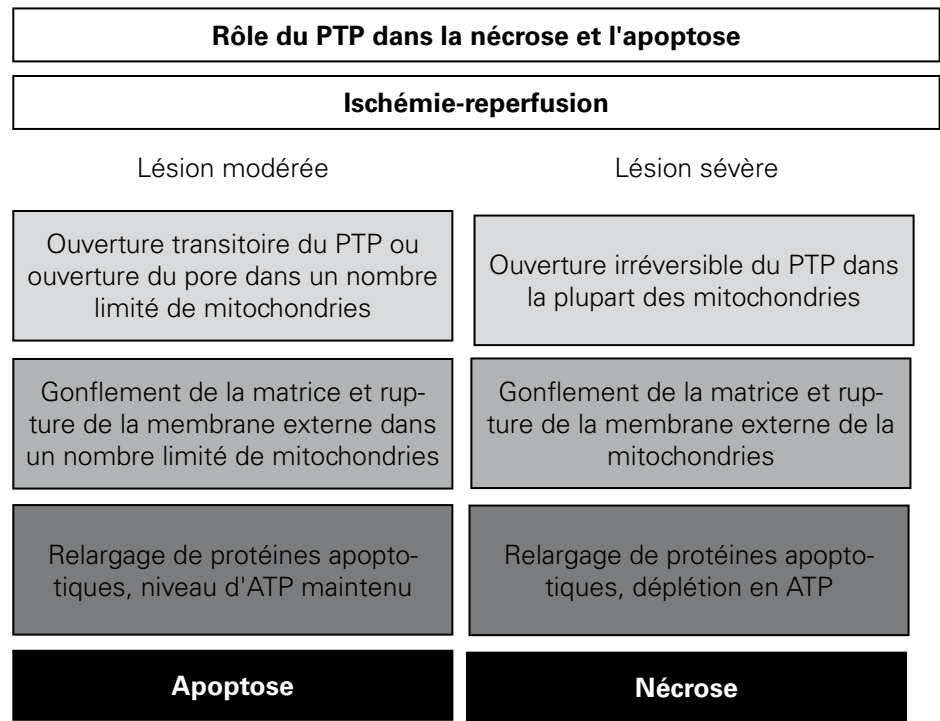


Figure 1 : rôle du PTP dans la nécrose et l'apoptose

2. LE PRÉCONDITIONNEMENT PHARMACOLOGIQUE

En pratique clinique, les interactions des agents volatils halogénés (AVH) avec le métabolisme mitochondrial rendent essentiellement compte des phénomènes de preconditionnement, l'inhibition du complexe I ayant été essentiellement mise en évidence sur cardiomyocytes isolés avec des concentrations élevées (> 2 MAC) ou chez des patients porteurs atteint d'une maladie mitochondriale [18, 19].

2.1. PROTECTION MYOCARDIQUE PAR LES AVH

Depuis une dizaine d'années, les AVH sont décrits comme des agents cardioprotecteurs, permettant, selon un mécanisme différent de celui des β -bloquants, de diminuer l'incidence des ischémies myocardiques postopératoires. Cet effet serait secondaire au preconditionnement induit par les agents halogénés et ferait intervenir la mitochondrie. L'effet cardioprotecteur s'observe lorsque les AVH sont administrés avant l'ischémie (preconditionnement anesthésique ou pharmacologique) mais également lorsqu'ils sont administrés lors de la reperfusion (post-conditionnement) [20, 21]. Les mécanismes conduisant les AVH à réduire la taille de l'infarctus du myocarde et à préserver la contractilité myocardique sont multiples et complexes [22]. De nombreux stimuli induisant un preconditionnement ischémique ont été mis en évidence comme l'adénosine, l'acétylcholine, l'angiotensine II, la bradykinine, les catécholamines, l'exercice physique et l'hypoxie chronique [23-29]. Ces stimuli sont responsables successivement de l'activation de récepteur à protéine G, de la protéine kinase C (PKC) et des MAP kinases. Les effecteurs terminaux du preconditionnement ne

sont pas encore clairement identifiés mais font intervenir le canal mitoKATP et certainement le PTP [30, 31].

En effet, la protection myocardique induite par les halogénés et les morphiniques dépend de l'activation du canal mitoKATP [32]. Sur des cardiomyocytes de cœur de mini-porc, les AVH favorisent l'ouverture du canal mitoKATP [33, 34]. L'abolition de l'effet protecteur des halogénés par le 5 hydroxydécanoate confirme l'action des AVH au niveau mitochondrial [35]. De même *in vivo*, le canal mitoKATP paraît être la cible ultime des halogénés et l'ouverture du canal permet de diminuer la taille de la nécrose myocardique induite [36, 37]. Sur le myocarde de rat et de lapin, l'isoflurane permet de réduire la taille de l'infarctus tandis que le 5 hydroxydécanoate inhibe cet effet [38, 39]. En revanche, cet effet cardioprotecteur des AVH est aboli en cas d'hyperglycémie associée, et il n'est restauré qu'en présence de ciclosporine A, inhibiteur de l'ouverture du PTP [40]. Donc ces phénomènes sont étroitement liés au terrain (hyperglycémie, antioxydants, âge), et l'interaction mitoKATP et mPTP est probablement très étroite.

2.2. CARDIOPROTECTION PAR LES HALOGÉNÉS EN PRATIQUE CLINIQUE

Chez l'animal, la cardioprotection induite par les halogénés fait l'objet de nombreuses publications [2, 20]. Chez le lapin, l'administration d'halogénés 30 minutes avant une occlusion coronarienne de 30 minutes suivie d'une période de reperfusion de trois heures permet de diminuer la taille de la zone myocardique infarctée [41]. Dans cette étude, la cardioprotection dépend des propriétés physico-chimiques de l'agent halogéné. Toujours chez le lapin, le sévoflurane permet un préconditionnement tardif, phénomène décrit également chez l'homme [42]. En effet chez l'homme, l'équipe de De Hert et al. a mis en évidence le bénéfice d'une anesthésie par sévoflurane ou desflurane chez des malades bénéficiant d'une chirurgie coronarienne avec circulation extracorporelle [43, 44]. Les malades bénéficiant d'une anesthésie par AVH avaient une meilleure fonction ventriculaire gauche après CEC avec une moindre élévation de la troponine I durant les 36 premières heures postopératoires et des besoins en amines vasopressives réduits. De même, l'administration de sévoflurane à 2 MAC durant uniquement 10 minutes avant le début de la circulation extracorporelle permet une diminution du taux de proBNP les 72 premières heures postopératoires et une protection de la filtration glomérulaire postopératoire comme en témoigne le dosage de la cystatine c [45]. Finalement, le post-conditionnement pharmacologique responsable de cardioprotection a été essentiellement décrit chez l'animal [46]. Par exemple, l'administration de sévoflurane entre 1 et 1,5 MAC au cours des 15 premières minutes de la période de reperfusion permet de réduire significativement la taille de la nécrose myocardique [47]. Une méta-analyse récente rassemble 22 études, soit 1922 patients, ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec ou sans halogénés [48]. Dans cette étude, l'incidence des infarctus du myocarde intra-hospitaliers est significativement plus faible dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une administration d'agents halogénés (desflurane, sévoflurane) (24/45 patients). De même, le nombre de décès intra-hospitalier est significativement plus faible dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une administration d'agents halogénés (desflurane, sévoflurane) (4/14 patients). En revanche, les auteurs précisent que ces résultats s'appliquent uniquement dans le cas d'une chirurgie cardiaque coronarienne [49]. Pour la chirurgie cardiaque valvulaire et la chirurgie non cardiaque du patient à risque coronarien, les résultats du préconditionnement pharmacologique restent controversés.

2.3. PRÉVENTION DES LÉSIONS D'ISCHÉMIE-REPERFUSION DES AUTRES ORGANES

Cet effet protecteur est actuellement en cours d'évaluation sur d'autres organes. Ainsi, au niveau cérébral, les agonistes du canal mitoKATP pourraient prévenir ou limiter les lésions d'ischémie-reperfusion [11, 50]. Ce type d'évaluation a été réalisé chez des rats âgés de 7 jours. L'administration de sévoflurane 1,5 % et/ou de Xénon 75 % durant 120 min, 4 heures avant une occlusion de la carotide D, permet de diminuer la surface de l'ischémie cérébrale des rats à J7, et un meilleur développement neurologique fonctionnel à J30 est observé [51]. Dans ce cas, il est probable que la voie de signalisation HIF-1alpha soit impliquée dans la neuroprotection par le Xénon [52]. En revanche, les propriétés de préconditionnement par les halogénés sont à opposer aux propriétés pro-apoptotiques des halogénés dans le contexte néonatal. En effet, en absence de phénomène d'ischémie, les agents halogénés seraient plutôt proapoptotiques avec une augmentation de l'activation de caspase 3 [53]. Une diminution des capacités d'apprentissage associée a été décrite uniquement chez les murins [54]. Sur le rein, les effets protecteurs des AVH seraient plutôt expliqués par les propriétés anti-oxydantes des halogénés [55]. Cet effet protecteur rénal est également décrit pour le Xénon, toujours via la voie métabolique de HIF-1alpha [56]. Chez l'homme, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier ces données.

CONCLUSION

Le préconditionnement pharmacologique par les agents halogénés est bien décrit en recherche expérimentale mais reste à être validé dans la plupart de nos pratiques cliniques. Les voies de signalisation sont nombreuses, mais le métabolisme mitochondrial paraît jouer un rôle central.

Le préconditionnement pharmacologique par les agents halogénés dépend non seulement de la dose et de la durée d'application de l'agent mais également du terrain, comme l'hyperglycémie par exemple. Ainsi, l'existence de nombreuses interactions entre agent du préconditionnement, terrain, et mitochondrie explique probablement les résultats hétérogènes observés en pratique clinique et les implications cliniques difficiles à identifier.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ambros JT, Herrero-Fresneda I, Borau OG, Boira JM. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transpl Int* 2007;20:219-29.
- [2] De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesthesia and analgesia* 2005;100:1584-93.
- [3] Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM. Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *The American journal of physiology* 1998;275:H1542-7.
- [4] Joo JD, Kim M, Horst P, et al. Acute and delayed renal protection against renal ischemia and reperfusion injury with A1 adenosine receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1847-57.
- [5] Kim J, Kim M, Song JH, Lee HT. Endogenous A1 adenosine receptors protect against hepatic ischemia reperfusion injury in mice. *Liver Transpl* 2008;14:845-54.
- [6] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *The New England journal of medicine* 2007;357:1121-35.
- [7] Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovascular research* 2004;61:461-70.
- [8] Kevin LG, Novalija E, Riess ML, Camara AK, Rhodes SS, Stowe DF. Sevoflurane exposure generates superoxide but leads to decreased superoxide during ischemia and reperfusion in isolated hearts. *Anesthesia and analgesia* 2003;96:949-55, table of contents.

- [9] Nakano A, Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning: from basic mechanisms to clinical applications. *Pharmacol Ther* 2000;86:263-75.
- [10] Inoue I, Nagase H, Kishi K, Higuti T. ATP-sensitive K⁺ channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 1991;352:244-7.
- [11] Bajjar R, Seetharaman S, Kowaltowski AJ, Garlid KD, Paucek P. Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain. *J Biol Chem* 2001;276:33369-74.
- [12] Garlid KD, Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the K(+) cycle. *Biochim Biophys Acta* 2003;1606:23-41.
- [13] Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:463-70.
- [14] Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ. Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2001;89:29-46.
- [15] Tsujimoto Y, Shimizu S. The voltage-dependent anion channel: an essential player in apoptosis. *Biochimie* 2002;84:187-93.
- [16] De Giorgi F, Lartigue L, Bauer MK, et al. The permeability transition pore signals apoptosis by directing Bax translocation and multimerization. *Faseb J* 2002;16:607-9.
- [17] Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res* 2004;61:372-85.
- [18] Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology* 2002;96:1268-70.
- [19] Hanley PJ, Ray J, Brandt U, Daut J. Halothane, isoflurane and sevoflurane inhibit NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) of cardiac mitochondria. *J Physiol* 2002;544:687-93.
- [20] Chiari P, Bouvet F, Piriou V. Préconditionnement myocardique induit par les agents anesthésiques halogénés: bases fondamentales et implications cliniques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:383-96.
- [21] Weber NC, Schlack W. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19:429-43.
- [22] Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100:707-21.
- [23] Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. Adenosine primes the opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels: a key step in ischemic preconditioning? *Circulation* 2000;102:800-5.
- [24] Oldenburg O, Qin Q, Sharma AR, Cohen MV, Downey JM, Benoit JN. Acetylcholine leads to free radical production dependent on K(ATP) channels, G(i) proteins, phosphatidylinositol 3-kinase and tyrosine kinase. *Cardiovasc Res* 2002;55:544-52.
- [25] Fryer RM, Auchampach JA, Gross GJ. Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002;55:520-5.
- [26] Domenech R, Macho P, Schwarze H, Sanchez G. Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. *Cardiovasc Res* 2002;55:561-6.
- [27] Wang QD, Pernow J, Sjoquist PO, Ryden L. Pharmacological possibilities for protection against myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2002;55:25-37.
- [28] Neckar J, Szarszoi O, Kotten L, et al. Effects of mitochondrial K(ATP) modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. *Cardiovasc Res* 2002;55:567-75.
- [29] Eells JT, Henry MM, Gross GJ, Baker JE. Increased mitochondrial K(ATP) channel activity during chronic myocardial hypoxia: is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? *Circ Res* 2000;87:915-21.
- [30] Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91:551-65.
- [31] Zaugg M, Schaub MC, Foex P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth* 2004;93:21-33.
- [32] Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002;97:4-14.
- [33] Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, Bosnjak ZJ. Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology* 2001;95:1435-340.
- [34V] Nakae Y, Kwok WM, Bosnjak ZJ, Jiang MT. Isoflurane activates rat mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels reconstituted in lipid bilayers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1865-71.

- [35] Hanouz JL, Massetti M, Guesne G, et al. In vitro effects of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in isolated human right atria. *Anesthesiology* 2000;92:116-24.
- [36] Piriou V, Ross S, Pigott D, Evans R, Foex P. Beneficial effect of concomitant administration of isoflurane and nicorandil. *Br J Anaesth* 1997;79:68-77.
- [37] Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 2003;91:566-76.
- [38] Ludwig LM, Patel HH, Gross GJ, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Morphine enhances pharmacological preconditioning by isoflurane: role of mitochondrial K(ATP) channels and opioid receptors. *Anesthesiology* 2003;98:705-11.
- [39] 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.
- [40] Huhn R, Heinen A, Weber NC, Hollmann MW, Schlack W, Preckel B. Hyperglycaemia blocks sevoflurane-induced postconditioning in the rat heart in vivo: cardioprotection can be restored by blocking the mitochondrial permeability transition pore. *Br J Anaesth* 2008;100:465-71.
- [41] Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, et al. Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002;89:486-91.
- [42] Mullenheim J, Ebel D, Bauer M, et al. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2003;99:624-31.
- [43] De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-23.
- [44] 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.
- [45] Julier K, da Silva R, Garcia C, 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.
- [46] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-88.
- [47] Ebel D, Preckel B, You A, Mullenheim J, Schlack W, Thamer V. Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia. *Br J Anaesth* 2002;88:828-35.
- [48] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:502-11.
- [49] Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. *Ann Card Anaesth* 2009;12:4-9.
- [50] Domoki F, Perciaccante JV, Veltkamp R, Bari F, Busija DW. Mitochondrial potassium channel opener diazoxide preserves neuronal-vascular function after cerebral ischemia in newborn pigs. *Stroke* 1999;30:2713-8.
- [51] Luo Y, Ma D, leong E, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008;109:782-9.
- [52] Limatola V, Ward P, Cattano D, et al. Xenon preconditioning confers neuroprotection regardless of gender in a mouse model of transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 2010;165:874-81.
- [53] Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, et al. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal Rhesus Macaque brain. *Anesthesiology* 2010;112:834-41.
- [54] Satomoto M, Satoh Y, Terui K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice. *Anesthesiology* 2009;110:628-37.
- [55] Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 2004;101:1313-24.
- [56] Ma D, Lim T, Xu J, et al. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1 α activation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:713-20.