

İZOLE SIÇAN FRENİK SİNİR-HEMİDİYAFRAGMA KAS PREPARATLARINDA REMİFENTANİL VE MORFİNİN ETKİLERİ

Hakkı ÜNLÜGENÇ, Mustafa İTEĞİN, Murat GÜNDÜZ, Geylan IŞIK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji (HÜ, MG, GI) ve
Biyofizik (Mİ) Anabilim Dalları

ÖZET

Çalışmamızda izole siçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında morfin ve remifentanilin neden olduğu kasılma ve gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Fakülte etik kurul onayı alınarak, ağırlıkları 220-260 gr. arasında değişen 40 adet Wistar türü siçan dekapite edilerek öldürüldükten sonra, 70-80 mg ağırlığında frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatları Kelsen ve Nochomovitz tarafından tanımlanan yöntemle göre çıkarılıp hazırlandı. İzole organ banyosunda bir saatlik termoregülasyon ve dengelenme periyodundan sonra supramaksimal uyarı voltajı ve optimum kas boyu (maksimum kas gerimini veren boy) hem direkt hem de indirekt yolla belirlendi. Kasılma parametreleri elde edilmeden önce preparatlar rastgele iki gruba ayrıldı. Kontrol kasılma parametreleri kaydedildikten sonra, birinci grupta (n= 20) morfin (0.1, 1, 10 ve 100 µM), ikinci grupta ise remifentanil (0.001, 0.01, 0.1 ve 1 µM) (n=20) banyo ortamına kümülatif dozlarda ilave edilerek kasılma parametreleri (kasılma kuvveti (KK), kasılma süresi (KS) ve yarı-gevşeme süreleri (YGS) yeniden kaydedildi.

İzole siçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında supramaksimal uyarılarla direkt ve indirekt olarak ölçülen kontrol kasılma parametrelerinden KK, KS ve YGS'nin her iki grupta benzer olduğu saptandı. Banyo ortamına morfin ve remifentanilin kümülatif ilavesiyle kasılma parametrelerinin değişiklik göstermediği ve her iki grupta benzer olduğu saptandı.

Sonuç olarak; izole siçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında uyguladığımız dozlarda remifentanil ve morfinin ne presinaptik (indirekt) ne de postsinaptik (direkt) depolarizasyonu etkilediği ve dolayısıyla nöromusküler kavşakta relaksasyon oluşturmadıkları kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Morfin, remifentanil, nöromusküler kavşak, nöromusküler blok

SUMMARY

THE EFFECTS OF MORPHINE AND REMIFENTANIL IN ISOLATED RAT PHERENIC NERVE-HEMIDIAPHRAGMA MUSCLE

In our study, we aimed to investigate the effect of remifentanil and morphine on neuromuscular junction in isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragma muscle preparation.

Following approval the protocol by animal ethic committee of Çukurova University, forty Wistar rats (220-260 gr.) were killed by decapitation and phrenic nerve-hemidiaphragma muscle (70-80 mg weight) were isolated carefully according to the method described by Kelsen and Nochomovitz. After the thermoregulation and equilibration period for 60 minutes, the voltage of supramaximal stimulation and optimal muscle strength were determined by both direct and indirect stimulations. Specimens were divided randomly into two groups before the contraction responses were recorded. After control contraction responses were recorded, morphine (0.1, 1, 10 and 100 µM) in group I (n=20) and remifentanil (0.001, 0.01, 0.1 and 1 µM) in group II (n=20) were added to the bath solution cumulatively and contraction responses (contraction power: KK), contraction time: KS) and 1/2-relaxation time (YGS) were recorded again.

In isolated phrenic nerve-hemidiaphragma muscle, control contraction responses contraction power (KK), contraction time (KS) and 1/2-relaxation time (YGS) determined by direct and indirect supramaximal stimulations were found similar in morphine and remifentanil group. Contraction responses did not change and were found similar with the cumulative addition of opioids (morphine and remifentanil).

It is concluded that remifentanil and morphine did not effect neither presynaptic (indirect) nor postsynaptic (direct) depolarization in isolated phrenic nerve-hemidiaphragma muscle produced any relaxation in neuromuscular junction.

KEY WORDS: Morphine, remifentanil, neuromuscular junction and neuromuscular block

GİRİŞ

Günümüzde bir çok cerrahi operasyonda trakeal entübasyon için yeterli şartların nöromusküler bloker kullanmadan hipnotik + opioid kombinasyonu ile sağlanabildiği bildirilmiştir (1). Bu amaçla potent opioidler sıklıkla kullanılmaktadır (2). Son yıllarda daha potent ve kısa etki süreli olması, uygulama sonrasında hızla elimine olması nedeniyle remifentanil tercih edilen opioid haline gelmiştir (3,4). Remifentanil, mü opioid reseptörlerde selektif agonistik aktivite gösteren anilopiperidin türevi bir opioid analjeziktir (5).

Remifentanil uygulaması sonrasında verilmiş hızı ve dozu ile ilişkili olarak musküler rijidite (özellikle 1-20 mg kg⁻¹ dozlarda %37) gelişebileceği ve bu durumun nöromusküler blokerlerle önlenebileceği bildirilmiştir (6). Nöromusküler bloker kullanmadan endotrakeal entübasyon gerçekleştirilen çalışmalarda remifentanil (4 mg kg⁻¹) ile musküler rijidite bildirilmemiş olmasına karşın bu hastalarda ventilasyon kolaylığı, çene gevşekliği, vokal kordların pozisyonu ve entübasyona öksürük yanıtın nöromusküler bloker kullanılan gruptan daha iyi olduğu bildirilmiştir (3). Bu bulgular bizlere remifentanilin analjezik etkisinin yanında nöromusküler kavşakta ek bir etki oluşturabileceğini düşündürdü. Bunun da ötesinde izole kas preparatlarında remifentanilin nöromusküler kavşak üzerine etkisi daha önce gösterilmemiştir.

Morfinin nöromusküler bileşke üzerine etkileri konusunda farklı görüşler bildirilmesine karşın günümüzde morfinin nöromusküler iletim üzerine önemli etkilerinin bulunmadığı bildirilmiştir (7,8).

Çalışmamızda remifentanilin nöromusküler iletimi bloke edebileceği hipotezi araştırıldı. Bu nedenle izole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında morfin ve remifentanilin neden olduğu kasılma ve gevşeme yanıtlarının karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Fakülte etik kurul onayı alınarak, ağırlıkları 220-260 gr. arasında değişen 40 adet Wistar türü sıçan kullanıldı. Servikal dislokasyon ile sıçanlar dekapite edilerek öldürüldükten sonra 70-80 mg ağırlığında frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatları Kelsen ve Nochomovitz tarafından tanımlanan yonteme göre çıkarılıp hazırlandı (9). Preparatlar içerisinde 10 mL Krebs' çözeltisi bulunan, pH'ı 7.35-7.45, sıcaklığı 30 °C olan ve içerisinde % 95 O₂ + % 5 CO₂ gaz karışımı geçirilen izole organ banyosuna yerleştirildi. İzole organ banyosundaki Krebs' çözeltisinde, mM L⁻¹ olarak 113 NaCl, 4.7 KCl, 1.2 MgSO₄·7H₂O, 1.9 CaCl₂·2H₂O, 1.2 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃ (Sigma chemical Co) ve 11.5 glukoz bulunmaktadır.

Bir saatlik termoregülasyon ve dengelenme periyo-

dundan sonra supramaksimal uyarı voltajı ve optimum kas boyu (maksimum kas gerimini veren boy) hem direkt (15-20 V) hem de indirekt (12-15 V) yolla belirlendi. İndirekt uyarıları 1.5 saniye aralıklarla direkt uyarılar izledi. Kas bu gerim altında 10 dakika bekletildikten sonra 0.5 milisaniye (ms) süreli ve 0.1 Hz frekanslı kare pulslarla supramaksimal olarak 10 dakika boyunca uyarılarak (Nihon Kohden SEN 3301 electronic stimulator ve. SS-102J isolator unit) hazırlık dönemi tamamlandı. İzometrik kuvvetler, izometrik kuvvet transduseri (Harvard isometric transducer-50 g) aracılığıyla osilograf (Harvard 2-channel modular Universal Oscillograph) ve digital depolama osiloskopuna (Hitachi Digital Storage Oscilloscope VC-6045) aktararak kayıt edildi.

Kasılma parametreleri elde edilmeden önce preparatlar rastgele iki gruba ayrıldı. Kontrol kasılma parametreleri kaydedildikten sonra, birinci grupta (n= 20) morfin hidroklorür (Galen İlaç San) (0.1, 1, 10 ve 100 µM), ikinci grupta ise remifentanil hidroklorid (Upjohn Co) (0.001, 0.01, 0.1 ve 1 µM) (n=20) banyo ortamına kümülatif dozlarla ilave edilerek kasılma parametreleri ölçülerek kaydedildi.

İzole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında kasılma parametrelerinden kasılma kuvveti (KK), kasılma süresi (KS) ve yarı-gevşeme süreleri (YGS) ölçüldü. Kas kasılma kuvvetleri gram cinsinden, kasılma ve yarı-gevşeme süreleri milisaniye (ms) cinsinden ölçüldü. Banyo ortamına kümülatif dozlarla ilave edilen morfin ve remifentanil ile elde edilen yanıtlar hem kontrol kasılma parametreleriyle hem de birbirleri ile karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 9.0 paket program ile gerçekleştirildi. Gruplar arası değerlendirmelerde student's-t test, grup içi karşılaştırmalarda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nöromusküler bloğa ait parametrelerdeki veriler ortalama ± standart sapma (SS) şeklinde gösterildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

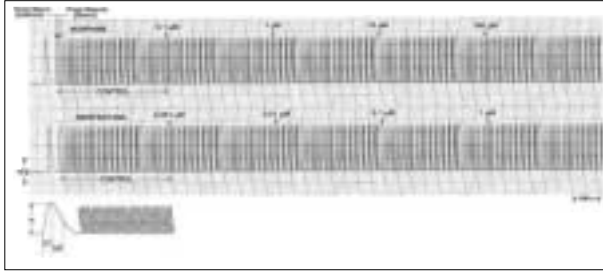
İzole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında supramaksimal uyarılarla direkt ve indirekt olarak ölçülen kontrol kasılma parametrelerinin (kasılma kuvveti (KK), kasılma süresi (KS) ve yarı-gevşeme sürelerinin (YGS) morfin ve remifentanil gruplarında benzer olduğu ve istatistiksel fark göstermediği saptandı (Tablo I).

Banyo ortamına kümülatif dozlarla ilave edilen morfin ve remifentanilin hem direkt hem de indirekt ölçümlerde oluşturduğu yanıtlar kontrol kasılma değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadığı tespit edildi (Tablo I).

Tablo 1. İzole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında direkt ve indirekt yoldan uyarılarla oluşan kontraksiyona morfin ve remifentanilin etkisi (ort±SS) (KK, kasılma kuvveti; KS, kasılma süresi; YGS yarı-gevşeme süreleri; g,gram; ms, milisaniye)

	KK (g)		KS (ms)		YGS (ms)	
	Direkt	İndirekt	Direkt	İndirekt	Direkt	İndirekt
Morfin (n=20)						
Kontrol	22,8±2,1	22,8±2,1	64,2±3,8	64,2±3,8	88,2±4,2	88,2±4,2
0.1 µM	22,6±2,4	22,6±2,4	64,5±3,5	64,5±3,5	88,5±3,8	88,6±4,0
1 µM	22,0±2,6	22,0±2,8	64,9±4,0	64,9±4,2	88,9±4,1	88,8±4,3
10 µM	21,7±2,7	21,7±2,5	65,3±4,4	65,4±4,7	90,3±4,6	90,5±3,7
100 µM	21,1±2,1	21,0±2,3	65,9±3,7	65,9±3,7	90,9±5,2	91,3±6,0
Remifentanil(n=20)						
Kontrol	22,8±1,7	22,8±2,1	64,2±4,2	64,2±3,8	88,2±5,2	88,2±4,2
0.001 µM	22,6±2,1	22,6±2,4	64,5±4,1	64,5±3,5	88,5±4,3	88,6±4,0
0.01 µM	22,0±1,8	22,0±2,8	64,9±5,0	64,9±4,2	88,9±4,1	88,8±4,3
0.1 µM	21,7±2,7	21,7±2,5	65,3±4,7	65,4±4,7	90,3±4,4	90,5±3,7
1 µM	21,1±2,9	21,0±2,3	65,9±3,7	65,9±3,7	90,9±5,7	91,3±6,0

Morfin ve remifentanil grupların eş potensdeki dozları birbirleri ile karşılaştırıldığında, direkt ve indirekt olarak ölçülen kasılma parametrelerinin (kasılma kuvveti (KK), kasılma süresi (KS) ve yarı-gevşeme sürelerinin (YGS) iki grup arasında benzer olduğu ve istatistiksel bir farkın bulunmadığı tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. İzole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatının direkt ve indirekt yoldan uyarılarak oluşturulan kasılma mekanogramı.

TARTIŞMA

Opioid reseptörleri ve etki mekanizmaları hakkında yeterli bilgi bulunmasına karşın opioidlerin nöromusküler iletimdeki etkileri hakkındaki bilgilerimiz fazla değildir. Ancak günümüzde opioidlerin nöromusküler iletim üzerine önemli etkilerinin olmadığı, kas gerginliği reseptörleri ile ilgili monosinaptik reflekslerde yalnızca minimal bir depresyona neden oldukları kabul edilmektedir (7,8). Çalışmamızda izole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında presinaptik (indirekt) ve postsinaptik (direkt) supramaksimal uyarıların banyo ortamına kümülatif olarak ilave edilen remifentanil ve morfinin kasılma parametrelerinde değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır.

Morfinin nöromusküler bileşke üzerine etkileri konusunda farklı görüşler bildirilmiştir. Duke ve Bixby ça-

lışmalarında morfinin presinaptik asetilkolinin salınımını azalttığını belirtmişlerdir (10,11). Buna karşılık Fredrickson ve Pinsky ise morfinin nöromusküler bileşimde asetilkolin salınımını azalttığını ancak postsinaptik sahada asetilkolinin etkisini artırdığını bildirmişlerdir (12,13). Sim ve arkadaşları ise morfinin nikotinik bölgede asetilkolin reseptörlerini bloke etmek için asetilkolin ile yarıştığını ve asetilkolin reseptör kompleksinde opioidlerin bağlandığı olası bir bölgenin bulunduğunu bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda banyo ortamına kümülatif olarak ilave edilen morfinin kasılma parametrelerinde değişiklik oluşturmaması, morfinin bağlanacağı olası bir reseptör bölgesinin bulunmaması ile açıklanabilir.

Opioid reseptörleri farmakolojik özelliklerine, beyin ve dokulardaki dağılımlarına ve değişik opioid peptidlere afinitelerine göre birbirlerinden farklılık gösterir. Başta serebral ve limbik korteks, hipotalamus, medial talamus, orta beyin, ekstrapiramidal saha, substansiya jelatinoza ve sempatik pregangliyonik nöronlarda olmak üzere santral sinir sisteminde bir çok sahada bulunur (15,16). Analjezi esas olarak mü ve delta reseptörler aracılığı ile sağlanırken kappa, sigma ve epsilon reseptörlerinin endojen opioid iletiminde aracı rol oynadıkları bildirilmiştir (15).

Opioidlerdeki analjezi oluşum mekanizmasına benzer olarak remifentanilin analjezik etkisini açıklayan mekanizmalardan birisinin presinaptik eksitator nörotransmitter salınımını inhibe etmesi olduğu bildirilmiştir (17-19). Nöronal presinaptik bölgelerde oluşturduğu bu inhibitör etkiye karşın periferde özellikle diğer nonopioid reseptör gruplarında iletimi etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir. Dickenson ve Stein kappa agonistlerinin Ca⁺⁺ kanallarını kapatarak etki ettikleri ve opioid reseptörlerin periferik etkilerini bu yolla göster-

diklerini bildirmişlerdir (20,21). Fizyolojik olarak transmitter salınımı için gerekli olan kalsiyum iyonlarının salınımını ve transportunu engelleyen ajanların presinaptik veziküllerden asetilkolin salınımı ve postsinaptik depolarizasyonu önlediği belirtilmiştir (22). Nöromusküler preparatlarda indirekt ölçümlerde presinaptik sinir uçlarının depolarizasyonu, elektron akışını hızlandırarak normal iyonik bir ortamda senkronik olarak yaklaşık 50 asetilkolin kuantumunun salınımına neden olur. Salınan bu asetilkolin, postsinaptik membranın depolarizasyonu ile kas kontraksiyonunu sağlayan olaylar zincirinin başlamasına neden olur (22). Çalışmamızda ortama morfin veya remifentanil ilavesi, indirekt ölçümlerde kasılma parametrelerinde değişiklik oluşturmamıştır. Bu sonuçtan hareket ile remifentanil ve morfinin presinaptik alanda nörotransmitter salınımı üzerine etkili olmadığı düşünülmüştür.

Opioidlerdeki analjezi oluşum mekanizmasına benzer olarak remifentanilin postsinaptik siklik adenosin monofosfatı inhibe eden, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını suprese eden ve potasyum iletimini artırarak postsinaptik membranın hiperpolarizasyonuna neden olan guanin nükleotid bağlayan proteine (G-protein) bağlanarak analjezik etki oluşturduğu bildirilmiştir (17-19). Mü reseptörlerinin aktivasyonu K⁺ iletkenliğini artırarak merkezi nöronları ve primer afferentleri hiperpolarize ederken kappa (k) ve delta (d) reseptörlerinin aktivasyonu Ca⁺⁺ kanallarını kapatır (23). Çalışmamızda nöromusküler preparatlarda direkt olarak postsinaptik bölgelerdeki kasılma yapıları da uyarılmıştır. Ancak ne morfin ne de remifentanil ilavesinin kasılma parametrelerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlarımızın remifentanilin mü opioid reseptörlere selektif afinite göstermesi ve diğer nonopioid reseptör gruplarına önemli derecede bağlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Morfin ve remifentanil için nöromusküler kavşakta etkili dozları gösteren çalışmalar yoktur. Bu nedenle çalışmamızda morfin ve remifentanilin analjezik etkilerini araştıran çalışmalarda kullanılan dozları ile başlayan geniş bir doz aralığında çalışılmıştır. İki grup arasında doz eşdeğerliği belirlenirken analjezi potensleri göz önüne alınmıştır. Remifentanilin analjezik potensinin morfinden 100 kat fazla olduğu bildirildiğinden çalışmamızda remifentanile karşılık morfinin 100 kat yüksek olan eş potensdeki dozları tercih edilmiştir (24).

Sonuç olarak; izole sıçan frenik sinir-hemidiyafragma kas preparatlarında uyguladığımız dozlarda remifentanil ve morfinin ne presinaptik (indirekt) ne de postsinaptik (direkt) depolarizasyonu etkilemediği ve dolayısıyla nöromusküler kavşakta relaksasyon oluşturmamaları kanısına varılmıştır.

Yazışma Adresi: Yard. Doç. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji AD. 01330
Balcalı-ADANA
Tel: (322) 3386742
E-posta: unlugenc@cu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:465-9.
2. Robinson DN, O'Brien K, Kumar R, Morton NS. Tracheal intubation without neuromuscular blockade in children: a comparison of propofol combined either with alfentanil or remifentanil. *Paediatr Anaesth* 1998;8:467-71.
3. Klemola UM, Hiller A. Tracheal intubation after induction of anesthesia in children with propofol-remifentanil or propofol-rocuronium. *Can J Anaesth* 2000 ;47:854-9.
4. Woods AW, Grant S, Harten J, Noble JS, Davidson JA. Tracheal intubating conditions after induction with propofol, remifentanil and lignocaine. *Eur J Anaesthesiol* 1998 ;15:714-8.
5. James MK, Feldman PL, Schuster SV, et al. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712-8.
6. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996; 52:417-27.
7. Gergis SD, Hoyt JL, Sokol MD: Effects of Innovar and Innovar plus nitrous oxide on muscle tone and "H" reflex. *Anesth Analg*. 1971; 50:743.
8. Sokol MD, Hoyt JL, Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide, and narcotic analgesic agents. *Anesth Analg* 1972; 51:1620.
9. Kelsen SG, Nochmovitz WL: Fatigue of the mammalian diaphragm in vitro. *J Appl Physiol*. 1982;53:444-7.
10. Duke PC, Johns CH, Pinsky C, Goertzen P. The effect of morphine on human neuromuscular transmission. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26:201-5.
11. Bixby JL, Spitzer NC. Enkephalin reduces quantal content at the frog neuromuscular junction. *Nature* 1983;301:431-2.
12. Frederickson RC, Pinsky C. Morphine impairs acetylcholine release but facilitates acetylcholine action at a skeletal neuromuscular junction. *Nat New Biol* 1971;31:93-4.
13. Pinsky C, Frederickson RC. Morphine and nalorphine impair neuromuscular transmission. *Nat New Biol* 1971;231:94-6.
14. Sim MK, Ramabadran K. Effects of opioids on the ACh-induced contraction of the toad rectus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985;12:481-7.
15. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opioid receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 245:447.
16. Franz DN, Hare BD, McClosky KL. Spinal sympathetic neurons; possible sites of opiate withdrawal suppression by clonidine. *Science* 1982; 215: 1643.
17. Atechson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth* 1994; 73:132-4.
18. Yaksh TL. The postinjury state. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6:250-6.
19. Bürkle H, Dunbar S, Aken HV. Remifentanil: A novel, short-acting, m-opioid. *Anesth Analg* 1996;83:646-51.
20. Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *British Medical Bulletin* 1991; 47: 690-702.

21. Stein C. Peripheral analgesic actions of opioids. Journal of pain symptom management 1991; 6: 119-24.
22. Bowman WC. The neuromuscular Junction: Basic physiology and pharmacology. In Anaesthesia, Nimmo WS, Rowbotham DJ, Smith G. 2nd ed. Oxford: The Alden Press;1994. p. 371-95.
23. Ganong WF. Synapsis and neuromuscular transmission. 16th ed. Appleton&Lange 1995; 88-121.
24. Freye E. Behandlung akuter und chronisc her schmerzen mit opioiden. In:Frey E. (eds). Opioid in der medizin. Berlin Heidelberg, Springer-Verlog 1999, 54-63.

ULUSLARARASI KONGRE TAKVİMİ

77th Clinical and Scientific Congress of the International Anesthesia Research Society

New Orleans Marriott, New Orleans,
Louisiana, USA March 22-26, 2003
Contact: International Anesthesia Research
Society 2 Summit Park Drive, Suite 140,
Cleveland, Ohio 44131-2553, USA
Phone: 216 642 1124 Fax: 216 642 1127
Email: iarshq@iars.org
<http://www.iars.org>

German Congress of Anaesthesiology

9 -13 April 2003, International Congress
Center, Muenchen, Germany
Contact: Olivia Lindig, MCN
Medizinische Congressorganisation
Nuernberg AG. Zerzabelshofstrasse 29,
90478 Nuernberg, Germany.
Phone : 49 911 3 93 16 23
Fax: 49 911 3 93 16 78
Email : lindig@mcn-nuernberg.de
[http:// www.mcn-nuernberg.de](http://www.mcn-nuernberg.de)

9th International Congress on

Ambulatory Surgery

8 - 11May 2003, Boston, Massachusetts
Contact: Carol Beeler Secretary FASA
Johnson and Johnson Health Care System
7237 Cincinnati, Dayton Road,
Suite 203A, West Chester Ohio 45069, USA

Annual Meeting of the European

Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists

25 –28 May 2003 Prague Congress Centre,
Prague, Czech Republic
Contact: Jarka Krizkova. Guarant Ltd.
Opletalova 22; Prague 1; Czech Republic
Phone : +420 2 8400 1444
Fax : +420 2 8400 1448
Email : eacta@guarant.cz
[http:// www.guarant.cz/eacta2003](http://www.guarant.cz/eacta2003)

Euroanaesthesia 2003 - 11th Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiologists with the European Academy of Anaesthesiology and hosted by the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

31 May -3 June 2003, Glasgow, Scotland
Contact: 32 Ave de Tervuren bte 30, 1040
Brussels, Belgium
Phone : 32 2 743 32 90
Fax : 32 2 743 32 98
Email : ecretariat.esa@euronet.be
[http:// www.euroanesthesia.org](http://www.euroanesthesia.org)

6th International Symposium on Paediatric Pain

5 - 19 June 2003 The Sydney Convention
Centre, Darling Harbour
Contact: DC Conferences Pty Ltd. PO Box 571,
Crows Nest, NSW 1585
Phone : 61 2 9439 6744
Fax : 61 2 9439 2504
Email : ISPP2003@dcconferences.com.au
[http:// www.sydneykidz.net](http://www.sydneykidz.net)

27th Congress of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI 2003)

16-20 August 2003. Marina Congress Center,
Helsinki, Finland
Contact: Congrex/Blue and White
Conferences Oy. PO Box 81,
FIN-00371 Helsinki, Finland
Email : ssai2003@congrex.fi
<http://www.congrex.fi/ssai2003>

ASA Annual Meeting

11-15 October 2004, San Francisco,
California, USA
Contact: ASCCA. 520 N Northwest Highway,
Park Ridge, IL 60068 2573, USA
Phone: 847 825 5586
Fax: 847 825 5658
Email: ASCCA@ASAhq.org