

**Klinik für Anästhesiologie**  
**(Prof. Dr. med. M. Quintel)**  
**im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin**  
**der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Einfluss des Oxygenatormembrantyps auf die Plasmakonzentration  
des volatilen Anästhetikums Sevofluran und den Narkoseverlauf  
während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Jan Martin Molder

aus

Braunschweig

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Priv. Doz. Dr. med. S. Kazmaier

II. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. F. A. Schöndube

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2016

## Inhaltsverzeichnis

• Inhaltsverzeichnis.....	I
• Tabellenverzeichnis.....	III
• Abbildungsverzeichnis.....	IV
• Abkürzungsverzeichnis.....	V
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Patienten, Material und Methoden.....</b>	<b>8</b>
2.1 Patienten .....	8
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.2 Biometrische Patientendaten .....	8
2.3 Studienablauf.....	9
2.3.1 Präoperatives Vorgehen .....	11
2.3.2 Durchführung und Aufrechterhaltung der Narkose .....	12
2.3.3 Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine.....	13
2.4 Studienbezogene Datenerhebung .....	17
2.4.1 Datenakquisition.....	17
2.4.2 Kontinuierliche Messung der Sevoflurankonzentration.....	18
2.5 Studienbezogene Blutentnahme und gaschromatographische Analyse .....	21
2.6 Statistische Verfahren .....	23
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1 Demographische Patientendaten.....	25
3.2 Operationsdaten .....	25
3.3 Sevoflurankonzentration im Blut.....	26
3.3.1 Gruppenvergleich .....	26
3.3.2 Zeitlicher Verlauf .....	27
3.4 Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass.....	28
3.4.1 Gruppenvergleich .....	28
3.4.2 Zeitlicher Verlauf .....	28
3.5 Sevoflurankonzentration am venöse Reservoir der Herz-Lungen- Maschine.....	29
3.6 Narkosemittelverbrauch .....	29
3.7 Bispektralindex.....	30
3.7.1 Gruppenvergleich .....	30
3.7.2 Zeitlicher Verlauf .....	30
3.8 Hämodynamische Parameter, Sauerstoffsättigung und Temperatur .....	31
3.8.1 Gruppenvergleich .....	31
3.8.2 Zeitlicher Verlauf .....	33
3.9 Postoperative Daten.....	34
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>35</b>
4.1 Methodenkritik der studienbezogenen Datenerhebung.....	36
4.1.1 Messung der Sevoflurankonzentration.....	36
4.1.2 Studienbezogene Blutentnahme .....	38
4.1.3 Erfassung der Narkosetiefe .....	38
4.2 Diskussion der Ergebnisse .....	40
4.2.1 Permeabilität der Oxygenatoren.....	40

4.2.2	Einflussfaktoren auf die Sevofluranplasmakonzentration während der EKZ.....	46
4.2.3	Vergleich der beiden Oxygenatorgruppen hinsichtlich Bispektralindex und Narkosemittelverbrauch der additiv intravenös verabreichten Anästhetika während der EKZ.....	51
4.2.4	Postoperativer Verlauf.....	53
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>56</b>
5.1	Klinische Problemstellung .....	56
5.2	Zielsetzung .....	57
5.3	Patienten, Material und Methoden .....	57
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	57
5.5	Schlussfolgerung .....	58
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>59</b>
6.1	Anlage 1: §12 Abs. 12.MPG-ÄndG (Europäische Union, 1993).....	59
6.2.	Anlage 2: Anhang I Nr. 9.1. des 2.MPG-ÄndG (Europäische Union, 1993).....	59
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>60</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Biometrische Patientendaten .....	9
<b>Tabelle 2:</b> Einstellungen und verwendete Lösungen der gaschromatographischen Analyse.....	23
<b>Tabelle 3:</b> Operationsdaten.....	25
<b>Tabelle 4:</b> Narkosemittelverbrauch .....	30
<b>Tabelle 5:</b> Der mittlere arterielle Druck, der zentrale Venendruck und die Temperatur für die gesamte Dauer der EKZ .....	32
<b>Tabelle 6:</b> Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie systolischer und diastolischer Druck fünf Minuten vor und zehn Minuten nach Beendigung der EKZ .....	33
<b>Tabelle 7:</b> Postoperative Daten.....	34

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Zeitlicher Ablauf der perioperativen Datenerhebung.....	11
<b>Abbildung 2:</b> Schematische Darstellung eines geschlossenen Systems der EKZ .....	13
<b>Abbildung 3:</b> HILITE® 7000 LT .....	15
<b>Abbildung 4:</b> Schemazeichnung eines HILITE® 7000 bzw. HILITE® 7000 LT .....	16
<b>Abbildung 5:</b> Bildschirmaufnahme der automatische Speicherung mittels ViPaD-Software.	17
<b>Abbildung 6:</b> Schemazeichnung der EKZ .....	18
<b>Abbildung 7:</b> Darstellung des Kardiotomiereservoirs sowie des Oxygenators .....	19
<b>Abbildung 8:</b> Datenerhebung der Sevoflurankonzentration .....	21
<b>Abbildung 9:</b> Sevoflurankonzentration im Blut.....	27
<b>Abbildung 10:</b> Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass .....	29
<b>Abbildung 11:</b> Bispektralindex .....	31

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACVB</b>	aortokoronare Venenbypassoperation
<b>A/D-Wandler</b>	Analog/Digital-Wandler
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BIS</b>	bispektraler Index
<b>CE-Kennzeichnung</b>	Conformité Européenne-Kennzeichnung/ Übereinstimmung mit EU-Richtlinien
<b>CSV-Dateiformat</b>	Comma separated values - Dateiformat. Beschreibt den Aufbau einer bestimmten Textdatei zur Speicherung einfach strukturierter Daten
<b>DGAI</b>	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
<b>DIA_ART</b>	diastolischer arterieller Blutdruck
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EKZ</b>	extrakorporale Zirkulation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
<b>FID</b>	Flammenionisationsdetektor
<b>HF_EKG</b>	Herzfrequenz, ermittelt über das EKG
<b>HF_SO2</b>	Pulsfrequenz, ermittelt über das Pulsoxymeter
<b>HLM</b>	Herz-Lungen-Maschine
<b>i.v.</b>	Intravenös
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>LOS</b>	Anzahl der Tage im Krankenhaus
<b>LOS ICU</b>	Anzahl der Stunden mit intensivmedizinischer Betreuung
<b>MAC</b>	minimale alveoläre Konzentration
<b>MAP</b>	mittlerer arterieller Druck
<b>MEKZ</b>	minimales extrakorporales Zirkulationssystem
<b>2. MPG-ÄndG</b>	2. Gesetz zur Änderung des Medizinproduktegesetzes
<b>OP-Feld</b>	Operationsfeld
<b>PMP</b>	Polymethylpenten
<b>PPL</b>	Polypropylen
<b>PSIG</b>	Pound-force per square inch gauge. In den USA gebräuchliche Maßeinheit des Drucks, die bei dem verwendeten Trägergas in dem hier angewendeten Gaschromatographen herangezogen wird
<b>SO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung

<b>SUV-</b>	Bescheinigung zur sicherheitstechnisch unbedenklichen Verwendbarkeit
<b>Bescheinigung</b>	
<b>SYS_ART</b>	systolischer arterieller Blutdruck
<b>TEMP1</b>	Temperatur
<b>TÜV</b>	Technischer Überwachungsverein
<b>ZVD</b>	zentraler Venendruck



# 1 Einleitung

---

Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems sind in der Bundesrepublik Deutschland nach wie vor mit Abstand die häufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt 2012). Aufgrund der weltweit zunehmenden Industrialisierung und den dadurch bedingten veränderten Lebensgewohnheiten geht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) davon aus, dass degenerative Herz-/Kreislauf-Erkrankungen im Jahre 2011 weltweit Todesursache Nummer eins waren (World Health Organization 2011). Dem aktuellen Herzbericht zufolge (Bruckenberg 2011) gehörten 2010 ischämisch bedingte Herzkrankheiten zu den häufigsten während eines stationären Krankenhausaufenthalts gestellten Diagnosen. Dies bezieht sich sowohl auf männliche (439.629 Diagnosen) als auch auf weibliche Patienten (224.467 Diagnosen). Am Ende der Behandlung von Herz-/Kreislauf-Erkrankungen steht häufig der herzchirurgische Eingriff. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland an 79 Herzzentren insgesamt 166.621 Herzoperationen durchgeführt. Davon erfolgte die Hälfte (50,8 %) dieser Operationen mittels einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ), die unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt wird. Von den Herzoperationen waren ein großer Teil der Eingriffe aortokoronare Bypassoperationen aufgrund einer KHK. Diese Operationen wurden zum überwiegenden Teil mittels EKZ durchgeführt. Die koronare Bypassoperation unter Einsatz der EKZ gehört nicht nur in Deutschland, sondern weltweit zu den häufigsten operativen Eingriffen des fortgeschrittenen Lebensalters (Schalis 2010). Das zeigt den enormen Stellenwert dieser Operation. Es veranschaulicht auch, dass einer Optimierung des Einsatzes der EKZ bei Herzoperationen und einer Minimierung der Risiken in diesem Bereich weltweit eine große klinisch-relevante Bedeutung zukommt. Es könnte global ein großes Patientenkollektiv profitieren.

Die Bypassoperation dient der Überbrückung des verschlossenen Herzkranzgefäßes und der Reperfusion des Herzmuskelgewebes. Auf diese Weise wird ein Fortschreiten der Zellschäden am Myokard durch eine Ischämie langfristig verhindert. Daher ist ein herzchirurgischer Eingriff oft unumgänglich. Allerdings besteht auch bei koronarchirurgischen Eingriffen mit EKZ grundsätzlich ein nicht zu unterschätzendes perioperatives Risiko für reversible und irreversible Organschädigungen, speziell der Niere, des Zerebrums und des Myokards (Ferdinandy et al. 2007, Honda et al. 2005, Lim et al. 2007, Piper et al. 1998, Vinten-Johansen 2004).

Protektiven Strategien zur Verhinderung oder Minimierung der Induktion weiterer Schäden am Herzen während des Eingriffs mit EKZ kommt deshalb eine große klinisch-relevante Bedeutung zu. Diese protektiven Strategien sind daher Gegenstand intensiver Forschung

(Jović et al. 2010, Landoni et al. 2008, Pasqualin und Auler 2008, Poldermans et al. 1999, POISE Study Group 2008, Piper et al. 1998). Ein Fokus vieler Studien liegt dabei auf den kardioprotektiven Eigenschaften von Inhalationsanästhetika, für die es sowohl experimentelle als auch klinische Evidenz gibt (Fang et al. 2010, Frässdorf et al. 2009). So konnten experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Gabe von Inhalationsanästhetika, insbesondere von Sevofluran, die ischämiebedingten myokardialen Zellschäden reduzieren beziehungsweise vermeiden kann (De Hert et al. 2009 a, Weber und Schlack 2008, Chiari et al. 2005, De Hert 2004 a, Müllenheim et al. 2003, Ebel et al. 2002, Preckel et al. 2002, Martini et al. 2001, Preckel et al. 1999, Siegmund et al. 1997, Schlack et al. 1996).

Für die Kardioprotektion der Inhalationsanästhetika auf zelluläre Prozesse ließen sich drei verschiedene Zeitfenster identifizieren, während derer, durch teilweise unterschiedliche Mechanismen, ein myokardprotektiver Effekt erreicht wird. Erstens löst die Gabe volatiler Anästhetika vor der Ischämie eine pharmakologische Präkonditionierung aus, welche eine deutliche Kardioprotektion hervorruft. Dieses geschieht unter anderem über die Öffnung ATP-sensitiver Kaliumkanäle (Wang et al. 2010, Weber et al. 2005, Kato und Foex 2002, Ebel und Schlack 2004, De Hert et al. 2004 b, De Hert et al. 2005, Tanaka et al. 2004, Zaugg et al. 2003a, Zaugg et al. 2003b). Zweitens hat die Gabe volatiler Anästhetika während der Ischämie einen geringen antiischämischen Effekt. Dieses wird damit erklärt, dass die Gabe des Inhalationsanästhetikums durch Reduktion des Sauerstoffverbrauchs eine direkte antiischämische Wirkung entfaltet und so einen gewissen Zellschutz gewährleistet (Kato und Foex 2002, Tarnow et al. 1986). Drittens hat die Gabe volatiler Anästhetika während der Reperusionsphase eine stark kardioprotektive Wirkung, vor allem aufgrund der Interaktion volatiler Anästhetika mit dem Ryanodinrezeptor in der frühen Reperfusion (Fang et al. 2010, Krolkowski et al. 2005, Preckel et al. 1998, Schlack et al. 1997). Zusätzlich wird eine mögliche Zellschädigung in der späten Reperusionsphase hauptsächlich durch Verminderung der Adhäsion der neutrophilen Granulozyten im reperfundierten Myokard vermindert (Preckel und Schlack 2002, Ladilov et al. 1995). In Tierversuchen führte eine Kombination von präischämischer und postischämischer Applikation der volatilen Anästhetika zu einem additiven Effekt (Obal et al. 2005).

Klinische Studien ergaben auch eindrucksvoll, dass Inhalationsanästhetika einen deutlichen myokardprotektiven Effekt während der herzchirurgischen Eingriffe mit EKZ haben. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gabe von volatilen Anästhetika im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit intravenösen Anästhetika zu einer verminderten myokardialen Schädi-

gung im Sinne einer verminderten Plasmakonzentration von Troponin sowie Kreatininkinase führt (Tritapepe et al. 2007, Kawamura et al. 2007, Conzen et al. 2003, Bein et al. 2005, Guarracino et al. 2005). Es ergaben sich niedrigere inflammatorische Marker im Blut des Patientenkollektivs, welches während der EKZ mit volatilen Anästhetika narkotisiert wurde (Kawamura et al. 2007, Nader et al. 2006, Nader et al. 2004). Auch fand sich im Vergleich eine bessere postoperative kardiale Funktion (Lucchinetti et al. 2007, Nader et al. 2004).

Die Arbeitsgruppe um De Hert konnte zeigen, dass die Verwendung von volatilen Anästhetika, insbesondere von Sevofluran, gegenüber total-intravenösen Anästhesien zu einer verkürzten Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus führte (De Hert et al. 2004 b, De Hert et al. 2005). Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass bei der Patientengruppe mit Inhalationsanästhetika wie Sevofluran ein postoperatives Vorhofflimmern seltener auftrat (Cromheecke et al. 2005). Zudem konnte das seltenere Vorkommen eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses innerhalb eines Jahres (Garcia et al. 2005) sowie eine niedrigere Einjahressterblichkeit bei dem Patientenkollektiv mit volatilen Anästhetika im Vergleich zu der Gruppe, die mit intravenös applizierten Anästhetika versorgt worden war, beobachtet werden (De Hert et al. 2009 b).

Drei Meta-Analysen klinischer Studien ergaben schließlich einen niedrigeren Troponinanstieg, einen niedrigeren intraoperativen Katecholaminverbrauch sowie ein selteneres Auftreten von perioperativen Myokardinfarkten. Dieselben Untersuchungen ergaben eine niedrigere maschinelle Beatmungsdauer sowie einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus für Patienten, die während einer Operation mit einer EKZ mit Inhalationsanästhetika behandelt wurden (Landoni et al. 2007, Symons und Myles 2006, Yu und Beattie 2006).

De Hert et al. konnten zeigen, dass die Patienten von der Narkoseführung mit Sevofluran am meisten profitierten, wenn das volatile Anästhetikum sowohl vor, während als auch nach der Ischämiephase bei der EKZ verwendet wurde (De Hert et al. 2004 a). In der In-Vivo-Studie an insgesamt 200 Patienten beobachtete die Arbeitsgruppe, dass die Applikation von Sevofluran im Vergleich mit dem intravenös applizierten Anästhetikum Propofol zu einer Verminderung myokardialer Ischämie marker führte. Dieser Effekt war deutlich abgeschwächt, wenn das Inhalationsanästhetikum entweder nur vor oder nur nach der EKZ verabreicht wurde (De Hert et al. 2004 a).

Abgesehen von den myokardprotektiven zellulären Prozessen im Sinne einer pharmakologischen Konditionierung, lassen sich für nahezu alle volatilen Anästhetika vasodilatierende Effekte auf die Koronargefäße nachweisen (Crystal et al. 1995, Tomiyasu et al. 1999, Crystal et al. 2000). Die koronare Vasodilatation scheint hierbei ähnlich wie die pharmakologische Präkonditionierung über eine Aktivierung ATP-sensitiver Kalium-Kanäle vermittelt zu sein. Dieses zeigt sich dadurch, dass die gleichzeitige Gabe von Glibenclamid, einem Inhibitor dieser Kanalproteine, die vasodilatierende Wirkung der volatilen Anästhetika aufhebt (Cristal et al. 2000).

Die aktuellen Erkenntnisse über die Kardioprotektion volatiler Anästhetika haben bei Operationen mit einer EKZ zu einem Paradigmenwechsel geführt (Rödig et al. 1997, Toller 2004). Vor einigen Jahren galt die Empfehlung, Inhalationsanästhetika bei Patienten mit einer KHK in Hinblick auf mögliche kardiodepressive Wirkungen zurückhaltend einzusetzen (Belhomme et al. 1999, Rödig et al. 1997). Diese Empfehlung wurde in den folgenden Jahren aufgrund der nachgewiesenen kardioprotektiven Eigenschaften durch die neue Empfehlung zur Verwendung volatiler Anästhetika während der EKZ ersetzt (Toller 2004).

Ein praktisches sowie medikolegales Problem stellte jedoch die Applikation der volatilen Anästhetika über die HLM während der EKZ dar. Da die Perfusion der Lunge ausgeschaltet ist, können die Inhalationsanästhetika nicht über die Beatmung zugeführt werden. Dieses Problem wurde anfänglich dadurch gelöst, dass die volatilen Anästhetika während der EKZ über die HLM appliziert wurden (De Hert et al. 2009 a). Dies war eine sowohl im Inland als auch im Ausland praktizierte und etablierte Methode (Jović et al. 2010, Landoni et al. 2008, Wiesenack et al. 2002, Van der Linden et al. 2003). Nach dem Inkrafttreten von §12 Abs. 1 des zweiten Gesetzes zur Änderung des Medizinproduktegesetz (§12 Abs.1 2.MPG-ÄndG, siehe Anhang, Anlage 1) im Jahre 2002 war diese bislang übliche Einspeisung des volatilen Anästhetikums über Vaporen (Narkosemittelverdunster) in den Frischgasfluss des Oxygenators rechtlich nicht zweifelsfrei geklärt (Schlack et al. 2006, Tassani-Prell und Wiesner 2005). Die ungeklärte medikolegale Situation hatte daher bei den Kliniken zu großer Verunsicherung geführt und viele Häuser dazu veranlasst, die Aufrechterhaltung der Narkose während der Phase der EKZ durch i.v.-Anästhetika zu überbrücken bzw. wieder auf total-intravenöse Anästhesietechniken umzustellen (Schlack et al. 2006). Eine Applikation von volatilen Anästhetika über die gesamte Zeit der EKZ war dadurch allerdings ausgeschlossen (Tassani-Prell und Wiesner 2005).

Die Möglichkeit der Verabreichung von Inhalationsanästhetika über die HLM war zwar von mehreren Herstellern bei der Konstruktion ihrer Geräte bereits vorgesehen (Gebrauchsanweisung HLM 20; Jostra 1995, Madison 2003). Auch waren die einzelnen Komponenten, die für eine Kombination des Vapors mit der HLM nötig waren, damals von einigen Herstellern angeboten worden. Entscheidend war jedoch, dass die Verwendung von Vaporen in Kombination mit Oxygenatoren an einer HLM, da durch den Hersteller nicht als „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ deklariert, als „In-Haus-Herstellung von Medizinprodukten“ anzusehen ist (§12 Abs.1 2.MPG-ÄndG, siehe Anhang, Anlage 1). Nach der allgemeinen Rechtsprechung greifen die besonderen Vorschriften des Produkthaftungsgesetzes auch bei den Medizinprodukten aus der "In-Haus-Herstellung". Daraus folgt u.a., dass bei Fehlfunktion auch nur eines Teils der durch Kombination von Vapor und HLM entstandenen Anordnung die Klinik als Hersteller und Betreiber zur Haftung herangezogen werden könnte (Schlack et al. 2006.) Die einzelne Klinik, die eine entsprechende Gerätekombination in Betrieb nahm, stand damit unmittelbar in der Verantwortung.

Für eine Gerätekombination im Rahmen einer „In-Haus-Herstellung“ müssen außerdem vor allem zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Zum einen wird bei der "In-Haus-Herstellung" eines Medizinproduktes, das aus CE-gekennzeichneten Medizinprodukten mit anderer Zweckbestimmung hergestellt ist, eine klinische Prüfung des Nutzens für den Patienten gefordert. Der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI sieht diese erste Forderung als erfüllt an. Denn der Nutzen für den Patienten erscheint aufgrund der Myokardprotektion volatiler Anästhetika entsprechend der aktuellen wissenschaftlichen Literatur in überzeugender Weise gegeben (Wang et al. 2010, De Hert et al. 2009 a, Frässdorf et al. 2009, Jović et al. 2010, Weber und Schlack 2008). Außerdem konnte eine kardioprotektive Wirkung in diesem Umfang für intravenöse Anästhetika wie Propofol nicht gezeigt werden (De Hert et al. 2009 b, Tritapepe et al. 2007, Kawamura et al. 2007). Als zweite wichtige Voraussetzung für die "In-Haus-Herstellung" eines Medizinproduktes müssen die grundlegenden Anforderungen an eine Gerätekombination aus HLM und Narkosemittelverdunster (Vapor) gemäß des Anhangs I Nr.9.1 der europäischen Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte erfüllt sein (siehe Anhang, Anlage 2).

Die Umsetzung dieser Anforderungen verlangt von den Kliniken einen hohen technischen, organisatorischen und finanziellen Aufwand (Schlack et al. 2006). Angesichts des Nutzens volatiler Anästhetika für die Patienten und fehlender Alternativen gab es seitens einiger Kliniken Bemühungen, sich aufgrund der unsicheren Rechtslage bestmöglich bezüglich der Gabe von Inhalationsanästhetika über die HLM abzusichern. So strebte Tassani-Prell eine Lösung des Problems an, indem er die in seinem Hause gebräuchliche Gerätekombination aus

Vapor und HLM durch TÜV-Gutachten beurteilen lies (Tassani-Prell und Wiesner 2005). Dieses Vorgehen wurde auch von der Arbeitsgruppe Kardioanästhesie der DGAI empfohlen und ist seither gängige Praxis. Ob die Prüfung der Gerätekombination durch ein TÜV-Gutachten bei einer juristischen Auseinandersetzung allerdings gerichtlich Bestand hätte, kann laut Schlack et al. (2006) nicht abschließend beurteilt werden.

Dass trotz des enormen Aufwands ein Weg gesucht wurde, eine über den Zeitraum der EKZ anhaltende Exposition von Inhalationsanästhetika zu realisieren, zeigt das starke Interesse an volatilen Anästhetika während kardiochirurgischer Eingriffe. Andererseits macht die oben geschilderte medikolegale Problematik verständlich, weshalb es Bestrebungen gibt, nach Alternativen zu forschen. So besteht nach Tassani-Prell und Wiesner der Wunsch vieler Kliniker, einerseits einen höchstmöglichen myokardialen Schutz für HLM-Patienten zu erreichen, andererseits die Einspeisung volatiler Anästhetika über den Oxygenator zu umgehen (Tassani-Prell und Wiesner 2005). Ein alternativer Ansatz wäre es, eine anhaltende Inhalationsanästhetikaexposition zu gewährleisten, ohne die volatilen Anästhetika über die HLM einspeisen zu müssen.

Die vorliegende Untersuchung geht daher von dem alternativen Ansatz aus, vor dem Einsatz der HLM verabreichte Sevofluranplasmaspiegel während der EKZ zu erhalten. Hierdurch könnte eine möglichst kontinuierliche Myokardprotektion gewährleistet werden, ohne die volatilen Anästhetika während der EKZ über die HLM einspeisen zu müssen. Grundlage hierfür bieten die neueren Polymethylpenten-(PMP)-Membranoxygenatoren, da sie, wie Wiesenack et al. (2002) und Philipp et al. (2002) zeigen konnten, für volatile Anästhetika nahezu undurchlässig sind. Dieses unterscheidet sie von den bisher verwendeten Oxygenatoren, die für Inhalationsanästhetika permeabel sind (Bein et al. 2005, Smul et al. 2011, De Hert et al. 2004 a, De Hert et al. 2004 b, Lockwood et al. 1999, Rödiger et al. 1996, Hickey et al. 1996, Nussmeier et al. 1989, Tarr und Snowdon 1991, Stern et al. 1989, Henderson et al. 1988, Price et al. 1988, Nussmeier et al. 1988).

Die Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war es, mögliche Unterschiede in der Abflutkinetik von Sevofluran über die in der klinischen Routine verwendeten Oxygenatoren - den neueren Hilite LT®7000 mit Polymethylpenten-Membran (PMP-Membran) einerseits und den Hilite®7000 mit herkömmlicher Polypropylen-Membran (PPL-Membran) andererseits - während der EKZ zu untersuchen. Dabei wurde auch überprüft, ob an anderer Stelle der EKZ - wie etwa dem Kardiotomiereservoir - ein relevanter Verlust von Sevofluran auftritt. Es wurde des Weiteren geprüft, ob mithilfe der PMP-Membran höhere anästhesierelevante Sevo-

fluranplasma Spiegel über den Zeitraum der EKZ erhalten bleiben können. Diese könnten dann, neben einer ausreichenden Narkosetiefe, auch die beschriebene myokardiale Protektion durch volatile Anästhetika während der EKZ bewirken.

## 2 Patienten, Material und Methoden

---

### 2.1 Patienten

Die Durchführung der Studie wurde von der örtlichen Ethik-Kommission befürwortet. Alle Patienten wurden ausführlich über Inhalt und Zweck der Studie informiert. Im Anschluss erfolgte die mündliche und schriftliche Einwilligung des Patienten in die Teilnahme an der Studie.

In die vorliegende Untersuchung wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich aufgrund einer koronaren Herzerkrankung einer elektiven isolierten aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Insgesamt wurden zwanzig Patienten beiderlei Geschlechts in die Studie eingeschlossen. Es waren zwei Untersuchungsgruppen mit je 10 Patienten vorgesehen, die sich jeweils durch den verwendeten Membranoxygenatortyp unterschieden. In der einen Gruppe kam der Hilite LT® 7000 Oxygenator mit Polymethylpenten-Membran zum Einsatz (PMP-Kollektive), in der zweiten Gruppe der Hilite® 7000 Oxygenator mit Polypropylen-Membran (PPL-Kollektiv). Die Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Untersuchungsgruppen erfolgte durch Randomisierung am Operationstag.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten beiderlei Geschlechts ab dem 18. Lebensjahr in die Studie einbezogen. Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, eine Notfalloperation und die geplante Durchführung von Kombinationseingriffen.

### 2.2 Biometrische Patientendaten

In der Tabelle 1 (siehe unten) sind die biometrischen Daten der Patienten in Bezug auf Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Körperoberfläche sowie präoperativer Ejektionsfraktion dargestellt. Die Tabelle zeigt, dass sich das PMP-Kollektive aus sechs männlichen und vier weiblichen Patienten zusammensetzte. Demgegenüber bestand das PPL-Kollektiv ausschließlich aus männlichen Patienten.

Es bestand hinsichtlich der erhobenen und in der Tabelle 1 dargestellten Parameter kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.



**Tabelle 1:** Biometrische Patientendaten

<b>Gruppe</b>	<b>Hilite LT</b>	<b>Hilite</b>
Geschlecht [m/w]	6/4	10/0
Alter [Jahre]	69 ( 49 – 75 )	64,5 ( 55 – 82 )
Gewicht [kg]	79 (69 – 102 )	78,5 ( 65 – 107 )
Größe [cm]	172 ( 160 – 182 )	176 ( 154 – 1,80 )
Körperoberfläche[m <sup>2</sup> ]	1,96 ( 1,72 – 2,22 )	1,93 ( 1,63 – 2,24 )
präoperative Ejektionsfraktion [%]	50 ( 49 – 65 )	55 ( 40 – 70 )

Biometrische Patientendaten, dargestellt als Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend)

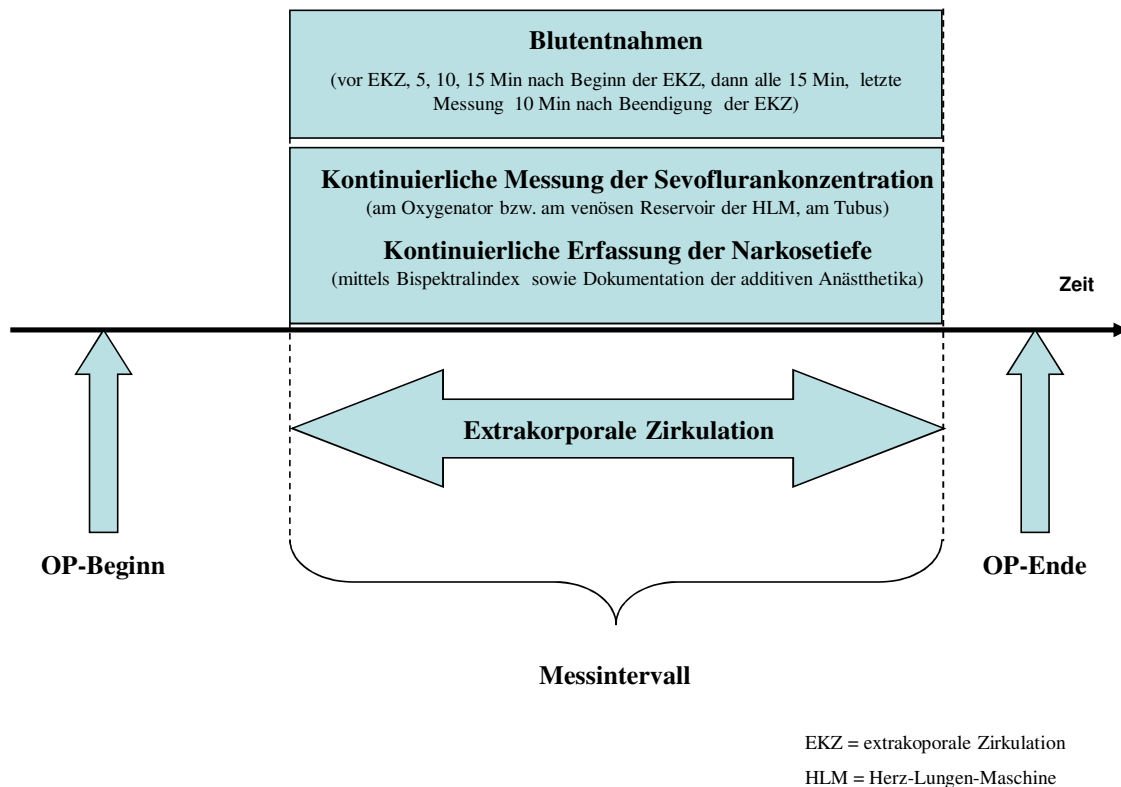
### 2.3 Studienablauf

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche Unterschiede in der Abflutkinetik von Sevofluran über die beiden unterschiedlichen Membranoxygenatortypen - den Hilite®7000 einerseits und den neueren Hilite LT®7000 andererseits - während der EKZ zu erfassen. Zusätzlich wurde überprüft, ob an anderer Stelle der EKZ, wie dem Kardiotomiereservoir, ein relevanter Verlust von Sevofluran auftritt. Es wurde ermittelt, inwiefern, mithilfe der PMP-Membran, höhere Sevofluranplasmaspiegel über die Dauer der EKZ erhalten blieben, die dann, neben einer ausreichenden Narkosetiefe, auch eine myokardiale Protektion durch volatile Anästhetika während der EKZ bewirken könnten.

Um die möglichen Unterschiede in der Abflutkinetik von Sevofluran über die Membranoxygenatoren erfassen zu können, wurde zu vorgegebenen Messzeitpunkten während des gesamten Messzeitraums die Konzentration des volatilen Anästhetikums im arteriellen Blut während der EKZ gemessen. Zusätzlich wurde die Konzentration ebenfalls im Endotrachealtubus, in der Luft des venösen Reservoirs und im Gasauslass des Oxygenators bestimmt. Um mögliche Unterschiede in der Narkosetiefe zwischen den beiden Patientengruppen zu ermitteln, wurde die Narkosetiefe der Patienten im Verlauf der EKZ mittels Bispektralindex erfasst. Des Weiteren wurde dokumentiert, wie viele additive intravenöse Anästhetika den

einzelnen Patienten während des Eingriffs verabreicht werden mussten, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erhalten.

Der zeitliche Ablauf dieser Messungen ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Die erste studienbezogene Blutentnahme erfolgte, wie in der Abbildung ersichtlich, unmittelbar vor Beginn der EKZ aus dem arteriellen Zugang des Patienten. Weitere Blutentnahmen erfolgten 5, 10, 15 Minuten und anschließend jede Viertelstunde nach Beginn der EKZ aus dem arteriellen Schenkel der HLM. Zehn Minuten nach Beendigung der EKZ erfolgte die letzte Blutentnahme erneut aus dem arteriellen Zugang des Patienten. Während der EKZ wurde kontinuierlich im Wechsel von 20 Sekunden die Konzentration von Sevofluran im Endotrachealtubus, im Gasvolumen des venösen Kardiotomiereservoirs und im Gasauslass des Oxygenators gemessen. Die Narkosetiefe wurde ebenfalls kontinuierlich mittels des in der klinischen Routine üblichen EEG-Monitorings (BIS, bispektraler Index) überwacht. Parallel zur Messung der Sevoflurankonzentration erfolgte die fortlaufende Aufzeichnung des mittleren arteriellen Drucks, des zentralen Venendrucks sowie der Körpertemperatur im Abstand von einer Minute. Die Aufzeichnungen begannen unmittelbar vor dem Start der extrakorporalen Zirkulation und endeten zehn Minuten nach dem Abgang von der Herz-Lungen-Maschine. Die Messungen der Herzfrequenz (ermittelt durch das EKG), der Pulsfrequenz (gemessen durch das Pulsoxymeter), des systolischen arteriellen Blutdrucks, des diastolischen arteriellen Blutdrucks sowie der Sauerstoffsättigung erfolgten zehn Minuten vor und zehn Minuten nach Beendigung der EKZ.



**Abbildung 1:** Zeitlicher Ablauf der perioperativen Datenerhebung (aus dem Ethikantrag für die hier vorliegende Studie)

### 2.3.1 Präoperatives Vorgehen

Die Patienten erhielten ihre notwendige Dauermedikation in gewohnter Dosierung bis zum Morgen des Operationstages. Die Prämedikation erfolgte am Vorabend sowie am Morgen der Operation mit jeweils 1 bis 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, D). Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurden eine pulsoxymetrische Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und ein EKG zur Überwachung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus angelegt. Die blutige Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte nach Katheterisierung der Arteria radialis am Handgelenk der nicht dominanten Hand (20 G, Arterien-Katheter-Set, ARROW Deutschland GmbH, Erdingen, D). Die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) erfolgte über einen Venenkatheter (ARROW Deutschland GmbH, Erdingen, D), der über eine Einführungsschleuse (ARROW Deutschland GmbH, Erdingen, D) in die rechte Vena jugularis interna bis zur Einmündung der Vena cava in den rechten Vorhof vorgeschoben wurde. Gleichzeitig erfolgte das Einbringen einer Schleuse, um im Falle einer hämodynamischen Komplikation einen Pulmonalarterienkatheter einschwen-

men zu können. Zur Messung der arteriellen und zentralvenösen Drücke wurde jeweils ein elektronischer Druckwandler (Combitrans Monitoring-Set, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, D) verwendet. Die Ermittlung der Körperkerntemperatur erfolgte über die Messung der Blasen­temperatur über einen Blasendauerkatheter (Mallinckrodt Medical, Hennef, D). Alle gemessenen Werte wurden auf einem OP-Monitor (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck, D) registriert und aufgezeichnet.

Um die Narkosetiefe der Patienten während der EKZ kontinuierlich überwachen zu können, erfolgte die Anlage eines in der klinischen Routine üblichen EEG-Monitorings (BIS, bispektraler Index, A 1000, Aspect Medical Systems, Inc. Framingham MA, USA ). Der Monitor verfügte über eine Software, welche die Roh-EEG-Daten spezifisch in Bezug auf die Narkosetiefe auswertet (Lehmann et al. 2007, Forestier et al. 2003, Bauer et al. 2004). Nach dem Reinigen der Stirnhaut des Patienten mit einem alkoholgetränkten Gewebetupfer wurden die elektronischen Ableitungen durch Klebeelektroden (Ag/AgCl-Klebelektroden, Aspect Medical Systems, Inc. Framingham MA, USA) auf der Stirn befestigt. Anhand des Impedanztests am BIS-Monitor wurde die korrekte Funktion der Elektroden überprüft. Mit dem BIS-Monitoring wurde unmittelbar vor Beginn der Operation begonnen.

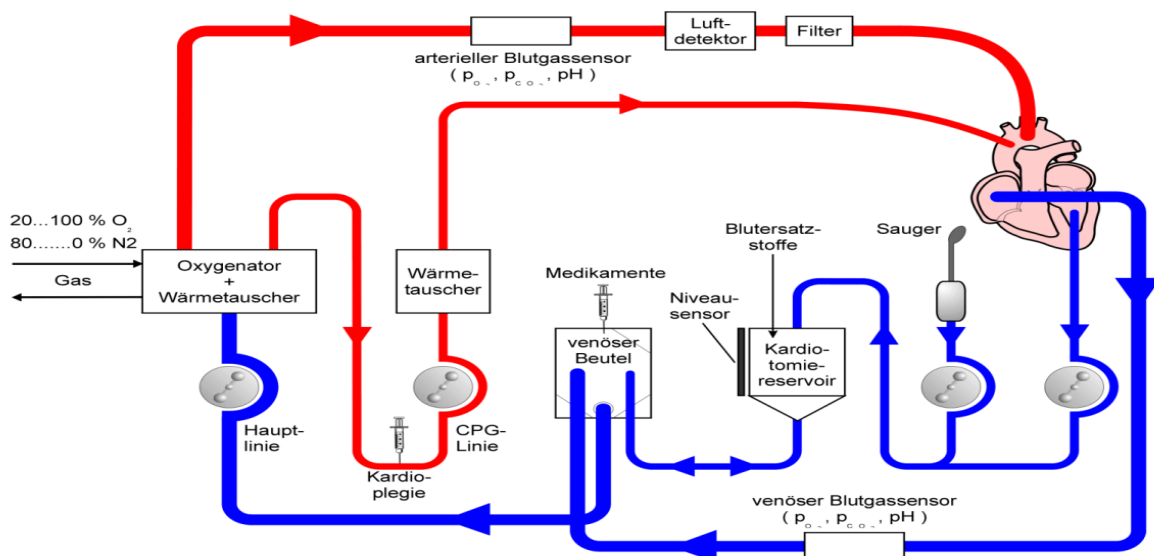
### **2.3.2 Durchführung und Aufrechterhaltung der Narkose**

Zur Narkoseeinleitung erhielten alle Patienten 1-3 mg kg<sup>-1</sup> Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag, Neuss, D). Zur Erleichterung der endotrachealen Intubation und intraoperativen Muskelrelaxation wurden einmalig 0,1 mg kg<sup>-1</sup> Pancuronium (Pancuronium-Organon®, Organon Technika GmbH, Oberschleißheim, D) appliziert. Nach orotrachealer Intubation wurden die Patienten mit einem volumengesteuerten, drucklimitierten Narkoserespirator mit dem Ziel einer Normokapnie und Normoxämie beatmet. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch balancierte Anästhesietechnik mit Sevofluran und Sufentanil. Der Sevofluran-Behälter wurde vor und nach der Operation mithilfe einer Waage (Sartorius AG, Göttingen, D) gewogen, um die Menge des verwendeten Sevoflurans während der Operation zu ermitteln. Als Narkoserespirator kam das Gerät Cicero® (Dräger Medizintechnik GmbH, Lübeck, D) zum Einsatz. Es wurde mit einem standardisierten Frischgasfluss von 2 l/min beatmet. Während der EKZ wurde die zuvor eingestellte Sevoflurankonzentration am Respirator nicht mehr reduziert, um mögliche Diffusionsverluste von Sevofluran über die Lunge zu vermeiden. Im Rahmen der bekannten Ziele der Narkoseführung wurden 1-2 µg kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> Sufentanil kontinuierlich intravenös appliziert. Die Narkosetiefe wurde, wie bereits

erwähnt, mittels BIS-Monitoring überwacht. Bei Anzeichen einer zu flachen Anästhesie während der EKZ erhielten die Patienten additive Boli von jeweils 25-50 $\mu$ g Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag, Neuss, D) oder 1,5 mg Midazolam (Dormicum® Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, D).

### 2.3.3 Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine

Der Zugang zum Operationssitus erfolgte über eine mediale longitudinale Sterno- und Perikardiotomie. Anschließend wurde das Schlauchset der EKZ, wie in Abbildung 2 schematisch dargestellt, mit einer arteriellen Kanüle (Stöckert, München, D) in der Aorta ascendens und mit einer Zweistufenkanüle (Medtronik, Düsseldorf, D) im rechten Vorhof bzw. in der Vena cava inferior angeschlossen. Als Herz-Lungen-Maschine wurde die Jostra HL 20® von Maquet (MAQUET GmbH & Co. KG, Rastatt, D) eingesetzt. Für die EKZ wurde standardmäßig die Schlauchsetkonzeption des geschlossenen Systems angewendet. Im Gegensatz zum offenen System, bei dem das Blut über das Kardiotomie-reservoir in das venöse Beutelreservoir läuft, kann bei dem geschlossene System die Verbindung zwischen Kardiotomie-reservoir und venösem Beutelreservoir geschlossen werden. Hierdurch kann der Blut-Luft-Kontakt innerhalb des Systems auf ein Minimum reduziert werden, was u.a. auch einem möglichen Verlust von Sevofluran durch Diffusion in die Luft entgegenwirkt.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung eines geschlossenen Systems der EKZ (Reinhard 2011, Abbildung 2 mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags)

Das Primingvolumen bestand aus 1000 ml Ringer-Lactat (RI-Lac®, B. Braun Medical, Melsungen, D), 500 ml Gelofundin® 4%ig (B. Braun Medical, Melsungen, D), 100 ml

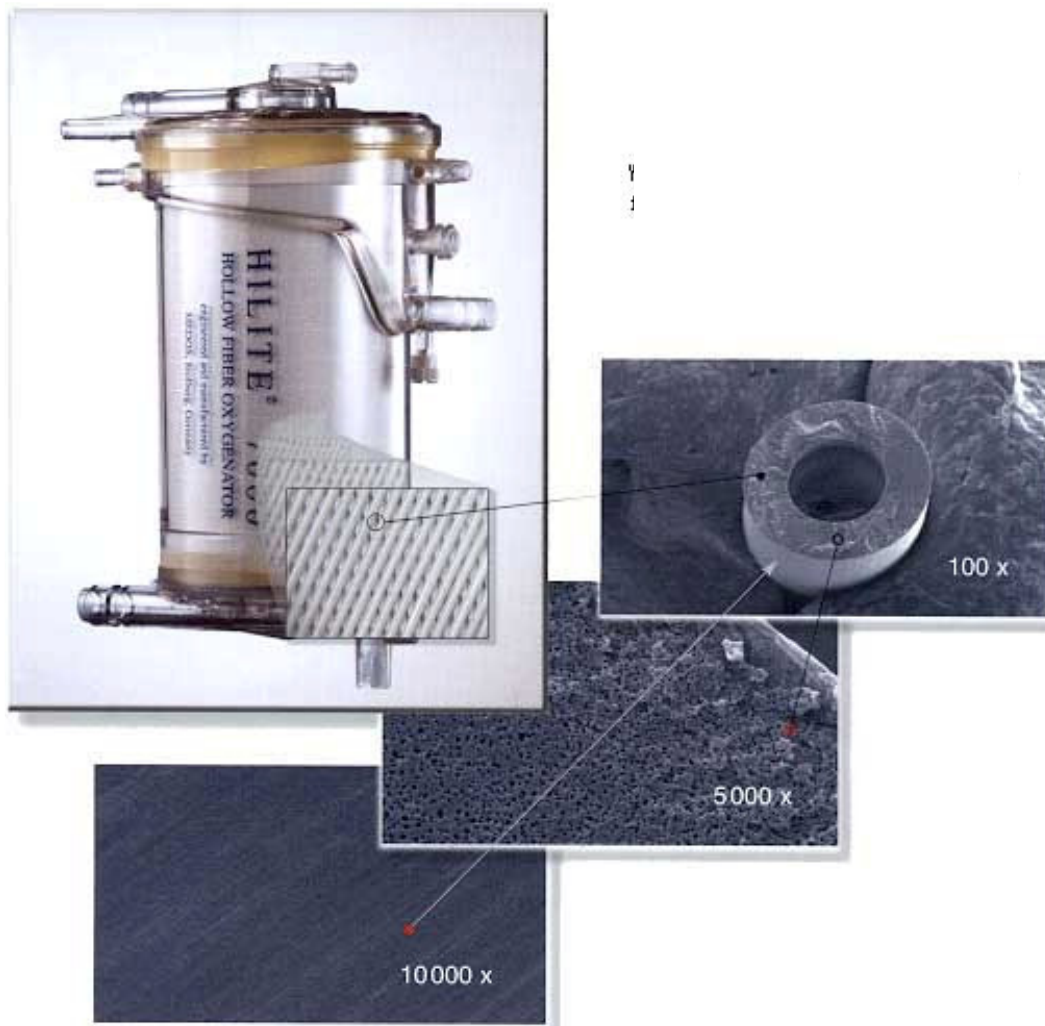
Mannitollösung 15%ig (Thomaemannit®, Delta-Pharma GmbH, Pfullingen, D) und 7500 I.E. Heparin (Liquemin N®, Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen, D). Dabei wurde, unmittelbar nach dem Start der EKZ, ein Hämatokrit des Patienten von 20% akzeptiert.

Während der EKZ floss das venöse Blut schwerkraftbedingt in das venöse Beutelreservoir (siehe Abb. 2). Die Zentrifugalpumpe (Rotaflow, MAQUET GmbH & Co. KG, Rastatt, D) pumpte das Blut weiter zum Oxygenator. Während der Passage durch den Oxygenator erfolgte die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff unter gleichzeitiger Elimination von Kohlendioxid. Die Oxygenierung des Blutes erfolgte in den beiden verschiedenen Untersuchungsgruppen mit jeweils unterschiedlichen Oxygenatortypen, die unten genauer beschrieben werden. Wie in Abbildung 2 dargestellt, strömte das Blut aus dem Oxygenator, nach Passieren eines arteriellen Filters (Quart, Maquet, Hirrlingen, D), in die Aorta ascendens. Das im Operationsgebiet anfallende Blut wurde durch die Koronarsauger mithilfe zweier Rollerpumpen (MAQUET GmbH & Co. KG, Rastatt, D) in das Kardiotomiereservoir HILITE® MC 4030 (MEDOS Medizintechnik AG, Stolberg, D) befördert. Bei Bedarf konnte die Verbindung zwischen Kardiotomiereservoir und dem venösen Beutelreservoir geöffnet werden, so dass das Blut aus dem Kardiotomiereservoir dem Kreislauf wieder zu Verfügung stand.

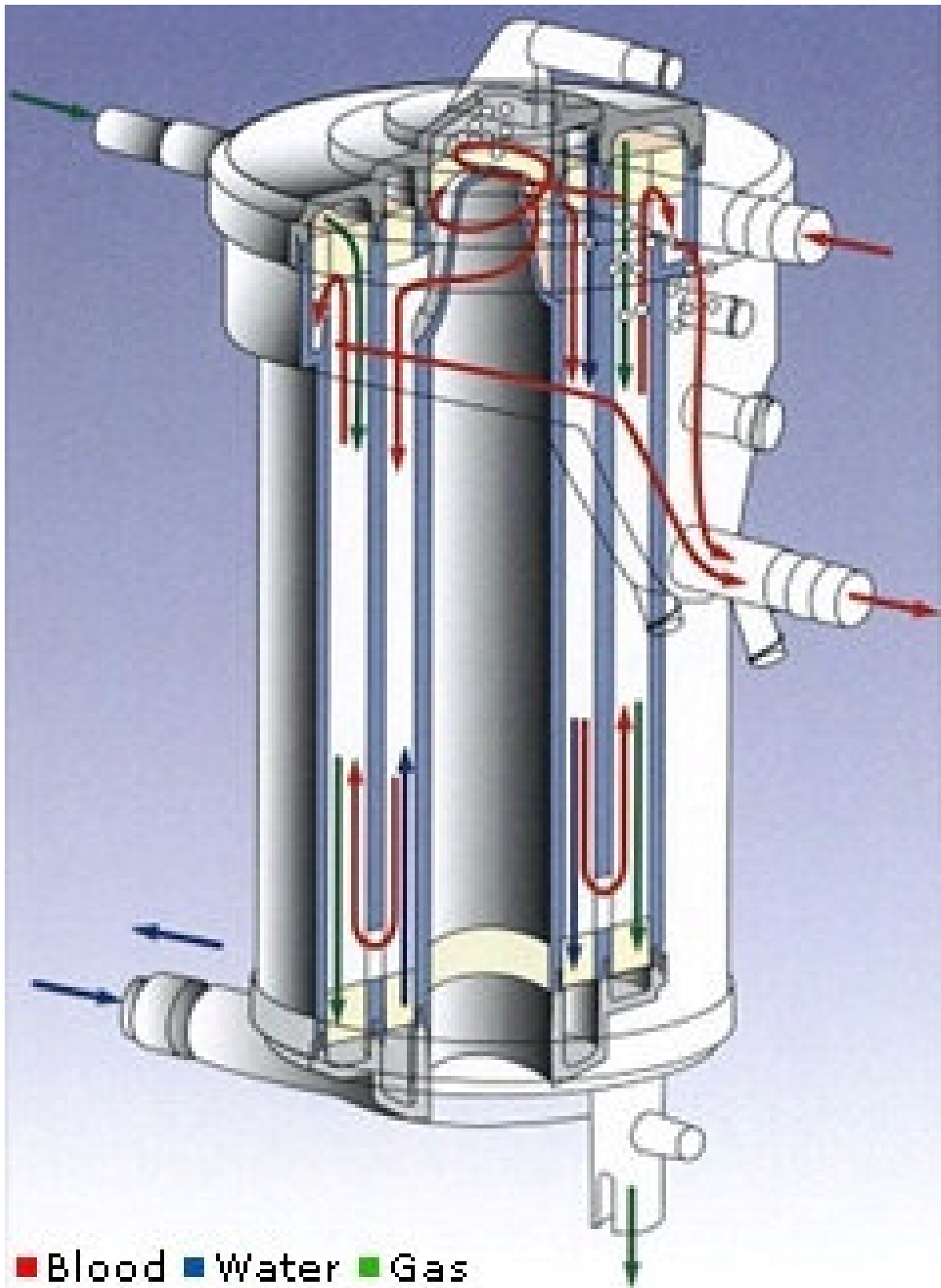
Nach vollständiger Übernahme des Körperkreislaufes durch die HLM wurde die Aorta abgeklemmt. Anschließend wurde eine 6-8°C kalte kardioplegische Lösung nach Buckberg (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein) initial in die Aortenwurzel bzw. retrograd in den Sinus coronarius infundiert und der Herzstillstand induziert. Dieser Vorgang wurde alle 20 min wiederholt. Für die Bypässe wurden die Vena saphena magna bzw. die Arteria mammaria interna verwendet. Nach Revaskularisierung wurde die extrakorporale Zirkulation beendet und die physiologische Kreislauffunktion wieder hergestellt.

Die Oxygenierung des Blutes erfolgte, je nach Untersuchungsgruppe, entweder mit dem mikroporösen Kapillarmembranoxygenator HILITE® 7000 oder mit dem plasmadichten Diffusionsmembranoxygenator HILITE® 7000 LT. Beide Oxygenatoren sind Hohlfaser-Membranoxygenatoren der Firma Medos (MEDOS Medizintechnik AG, Stolberg, D) und enthalten einen integrierten Wärmetauscher, der die Abkühlung oder Erwärmung des Perfusates ermöglicht (siehe Abbildung 4). Hierdurch kann die Körpertemperatur der Patienten zu Beginn der EKZ herabgesetzt und während der Reperfusionphase wieder langsam erhöht werden. In der vorliegenden Studie wurde das gesamte Patientenkollektiv unter milder Hypothermie (32-34°C) operiert. Beide HILITE bestehen im Wesentlichen aus

zwei zylindrischen, ineinander angeordneten Kammern mit Membranpaketen. In der inneren Kammer sind Hohlfasern des Wärmetauschers aus Polyester in Matten angeordnet. In der äußeren Kammer sind, wie in Abbildung 3 dargestellt, ausschließlich Oxygenierungsfasern enthalten. Die Oxygenierungsfasern bestehen bei dem HILITE® 7000 aus Polypropylen (PPL) mit einer Porengröße von weniger als  $0,2\ \mu\text{m}$ , bei dem HILITE® 7000 LT aus Polymethylpenten (PMP), das keine Poren enthält, sondern eine Diffusionsmembran (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3:** HILITE® 7000 LT mit einem Ausschnitt aus einer Membranmatte bzw. einem Membranpaket mit Oxygenierungsfasern makroskopisch sowie in 100-facher, 5000-facher und 10.000-facher Vergrößerung (Abbildung 3 mit freundlicher Genehmigung der Xenios AG).



**Abbildung 4:** Schemazeichnung eines HILITE® 7000 bzw. HILITE® 7000 LT (Abbildung 4 mit freundlicher Genehmigung der Xenios AG)

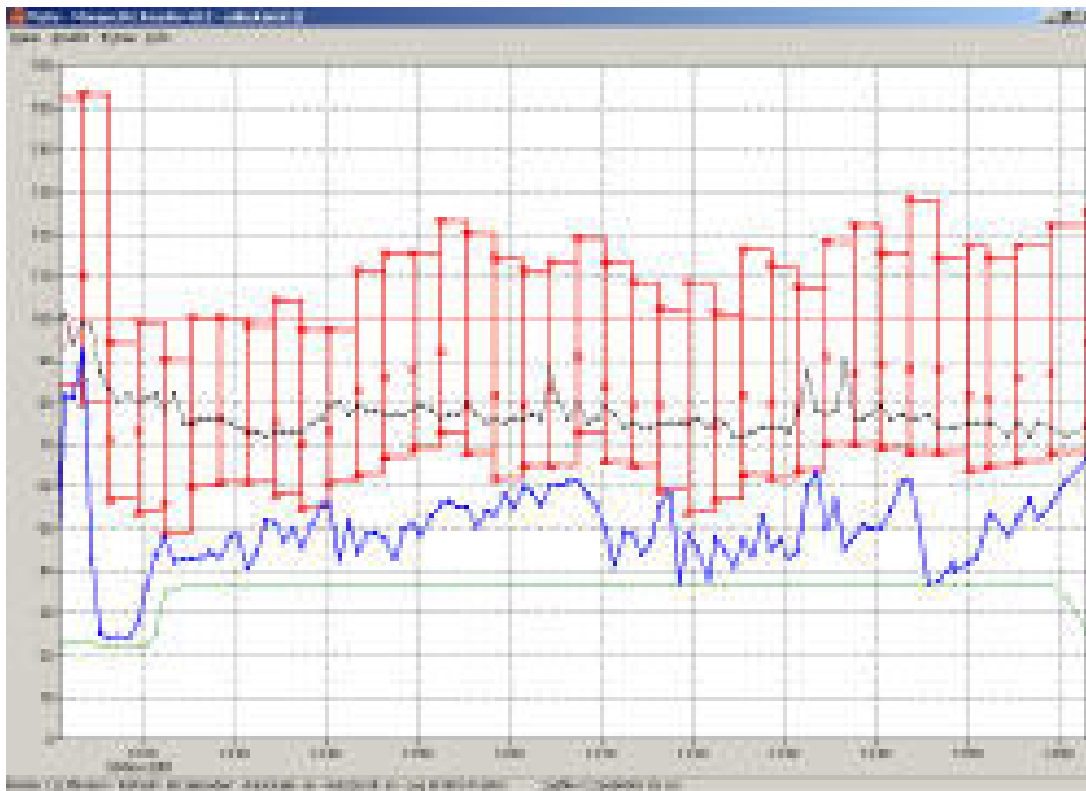
Flussrichtungen des Gasmisches (Grün), des Wassers (Blau) zwecks Wärmetauschung sowie des Blutflusses (Rot) im Oxygenator.



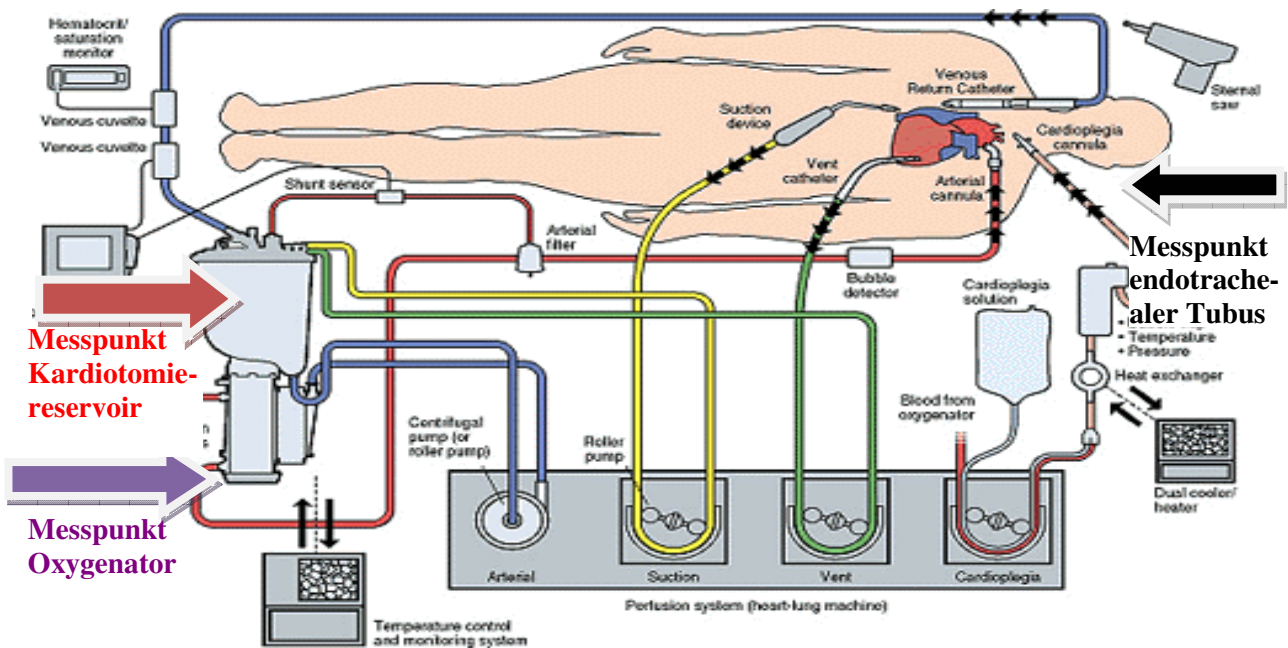
## 2.4 Studienbezogene Datenerhebung

### 2.4.1 Datenakquisition

Die auf dem OP-Monitor dargestellten Daten der hämodynamischen Parameter, der Sauerstoffsättigung und der Körperkerntemperatur sowie die auf dem BIS-Monitor abgeleiteten EEG-Daten wurden mithilfe der ViPaD-Software (ViPaD, Vital Parameter Display) direkt auf einem Notebook gespeichert und auf dem Notebookmonitor visualisiert (siehe Abbildung 5). Die Software (ViPaD, Version 0.4, Dr. Radke, Göttingen, D) gewährleistete eine kontinuierliche Übernahme der auf den Monitoren dargestellten Messungen (Radke et al. 2006). Die Daten wurden als CSV-Datei (Comma Separated Values) gespeichert. Das CSV-Dateiformat konnte direkt in Microsoft Excel® importiert werden.



**Abbildung 5:** Bildschirmaufnahme der automatischen Speicherung der hämodynamischen Parameter, der Sauerstoffsättigung und der Körperkerntemperatur sowie des Bispektralindex mittels ViPaD-Software.



**Abbildung 6:** Schemazeichnung der EKZ (Abbildung 6 mit freundlicher Genehmigung der TERUMO GmbH, leicht modifiziert). Schematische Darstellung der Messpunkte der Sevoflurankonzentrationen.

#### 2.4.2 Kontinuierliche Messung der Sevoflurankonzentration

Während der EKZ wurden jede Minute für jeweils 20 Sekunden die Konzentrationen von Sevofluran im endotrachealen Tubus (siehe Abbildung 6), im Gasvolumen des venösen Kardiotomiereservoirs (siehe Abbildung 6 und 7) und im Gasauslass des Oxygenators (siehe Abbildung 6 und 7) gemessen. Diese drei Messstellen waren über einen programmierbaren Messstellenumschalter samt integriertem Analog-Digital-Wandler mit dem DATEX Capnomac Ultima® (DATEX Capnomac Ultima, Fa. Datex Helsinki, Finnland) verbunden (siehe Abbildung 8). Der DATEX Capnomac Ultima ist ein Gasanalysator, der in der vorliegenden Studie die jeweilige Sevofluran-Konzentration ermittelte.



**Abbildung 7:** Darstellung des Kardiotomiereservoirs sowie des Oxygenators (Abbildung 7 mit freundlicher Genehmigung der Xenios AG, leicht modifiziert). Der rote Pfeil markiert den Messpunkt der Sevoflurankonzentration am venösen Kardiotomiereservoir. Der violette Pfeil markiert den Messpunkt der Sevoflurankonzentration im Gasauslass des Oxygenators.

Zusätzliche Informationen darüber, an welcher Messstelle gerade Daten ermittelt wurden, wurden von einem A/D-Wandler an einen PC geleitet. Dort wurden die Daten von dem Datenakquisitionsprogramm (Radke et al. 2006) gespeichert und auf dem Monitor des PC angezeigt (siehe Abbildung 8).

Auf der Frontplatte des programmierbaren Messstellenumschalters (Abb. 8) befanden sich vier Eingänge zu jeweils einem 2/2-Wege-Klein-Magnetventil (Type 6013, Bürkert GmbH & Co.KG, Ingelfingen, D), so dass maximal vier Gasprobenschläuche (Anesthesia Gas Sampling Line, 3m/10 ft, Datex-Ohmeda Division, Finnland) an das Gerät angeschlossen werden konnten. Die Magnetventile wurden zeitgesteuert elektrisch geöffnet, derart, dass für eine festgelegte Zeitdauer jeweils nur ein Ventil geöffnet war und den Gaszustrom zum Gasanalysator ermöglichte. Leuchtdioden zeigten an, welches Ventil gerade geöffnet war. Ein weiteres Bedienungselement war ein Regler, mit dessen Hilfe die Zeitintervalle, in denen jeweils ein Ventil geöffnet bzw. geschlossen war, eingestellt werden konnten. Des Weiteren war ein Tastknopf zum Setzen eines Markers vorhanden. Mithilfe des Markers ließen sich auf dem Display des PC und simultan in der Registrierung Zeitpunkte markieren, beispielsweise den einer Blutentnahme oder das Ende der EKZ. Das Gerät verfügte über eine serielle Schnittstelle, über die der Messstellenumschalter mit dem Computer verbunden war.

An der rechten Seite des Gerätes war ein Verbindungsschlauch angebracht (siehe Abb. 8), der gewährleistete, dass die Gasproben über den programmierbaren Messstellenumschalter zum Gasanalysator gelangten. Die Gasproben (200 ml/min) wurden durch eine interne Pumpe durch die Messkammer des Gasanalysators gesaugt und mittels Infrarot-Absorptionstechnik analysiert. Das Gerät wurde von der Herstellerfirma vor Beginn der Messreihe mit einem definierten Testgas kalibriert. Während der Messung wurde alle 30 min der Nullpunkt durch Vergleich mit Raumluft überprüft.

Der Gasanalysator (siehe Abb. 8) war ebenfalls über eine Schnittstelle mit dem Computer verbunden. Die Datenakquisition erfolgte mit einer von der Anästhesie-Technik (Anästhesie-Technik, Georg-August-Universität, Göttingen, D) entwickelten Software namens Aquis. Sie zeichnete mithilfe des im Messstellenumschalter integrierten A/D-Wandlers (Serimax S®, ZSK-Systemtechnik GbR, Katlenburg, D) drei Messkanäle auf. Auf Kanal 1 wurde die Sevoflurankonzentration vom Gasanalysator registriert. Auf Kanal 2 wurden die Schaltzustände der Magnetventile aufgezeichnet. Die Ventilkennung erfolgte über unterschiedliche Spannungspegel. Kanal 3 war mit dem Ereignismarker für Besonderheiten während der Datenaufzeichnung belegt. Der A/D-Wandler hatte eine Auflösung von 12 Bit und arbeitete mit einer Abtastrate von 1 Hz. Die Messdaten wurden von der Datenaufnahmesoftware Aquis als CSV-Datei (Comma Separated Values) gespeichert und in Microsoft Excel® (Excel 11.0, Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) importiert.



**Abbildung 8:** Datenerhebung der Sevoflurankonzentration. Die farbig markierten Gasprobenschläuche leiteten das Gasgemisch von den jeweiligen Messpunkten zu dem Messstellenumschalter und damit zum Gasanalysator. Gelb markierter Gasprobenschlauch = Gasgemisch des endotrachealen Tubus, rot markierter Gasprobenschlauch = Gasgemisch des Gasauslass des Oxygenators, blau markierter Gasprobenschlauch = Gasgemisch des venösen Kardiotomiereservoirs.

## 2.5 Studienbezogene Blutentnahme und gaschromatographische Analyse

Unmittelbar vor Beginn der EKZ erfolgte die erste studienbezogene Blutentnahme von 5 ml Vollblut aus dem arteriellen Zugang des Patienten (siehe Abb. 1). Diese Probe stellte den Ausgangswert der Sevoflurankonzentration zu Beginn der EKZ dar. Weitere Blutentnahmen von jeweils 5 ml Vollblut erfolgten 5, 10, 15 Minuten und anschließend jede Viertelstunde nach Beginn der EKZ (siehe Abb. 1). Die Blutentnahme erfolgte aus dem arteriellen Schenkel



der HLM, dem der Oxygenator vorgeschaltet war. Zehn Minuten nach Beendigung der EKZ erfolgte die letzte Blutentnahme, ebenfalls über den arteriellen Zugang. Alle studienbezogenen Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme bei ca.  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tiefgekühlt. Die zur Überwachung der Narkose routinemäßig vorgenommenen Blutentnahmen wurden ebenfalls für die Studie herangezogen.

Nachdem die Proben im Labor wieder auf eine Temperatur von  $0\text{-}4\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt worden waren, wurde jeweils 1 ml Vollblut entnommen und in ein Eppendorfcup zu  $250\text{ }\mu\text{l}$  Tetrachlorkohlenstoff mit  $0,01\mu\text{l}$  Halothan als internen Standard gegeben. Das Eppendorfcup wurde anschließend für 10 Minuten in einem Overheadspacer gedreht, bis man eine homogene Suspension erhielt. Das Eppendorfcup wurde nun für 15 Minuten zentrifugiert und daraufhin auf ca.  $0\text{-}4\text{ }^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt. Anschließend wurden  $100\mu\text{l}$  aus der Tetrachlorkohlenstoff-Phase palettiert und hiervon  $1\mu\text{l}$  in den Gaschromatographen (Varian 3600; Varian Deutschland GmbH Darmstadt, D) injiziert. Das Analysat wurde im Injektor (1077 Splitt-Splittless, Orga Lab GmbH, Zirndorf, D) vergast und in eine von Helium als Trägergas durchströmte Säule (BPX-5,  $48\text{m} \times 0,32\text{ mm ID}$ ,  $1\mu\text{m}$ ) eingespeist. Aufgrund der unterschiedlichen Affinität der zu analysierenden Stoffe zur stationären Phase der Säule, wurde die Lösung aufgetrennt und die verschiedenen Moleküle gelangten, zeitlich versetzt, in den Flammenionisationsdetektor (FID). Der Messvorgang erfolgte isotherm bei  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Säule),  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Injektor) und  $250\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Detektor). Der FID registrierte die Spannungsveränderungen entlang der Zeitachse. Zu den sich hieraus ergebenden Kurven wurden die Peakflächen durch Integration berechnet.

Eine qualitative Stoffzuordnung erfolgte über die Retentionszeit, d. h. die Zeitdifferenz zwischen Injektion und Detektion des zu analysierenden Stoffes. Sie lag für Sevofluran bei  $3,52\text{ min}$  und für den internen Standard bei  $4,32\text{ min}$  (siehe Tabelle 2). Ein angeschlossener Rechner ermittelte automatisch die Sevoflurankonzentration, indem er die Peakfläche des Sevoflurans in Relation zur Fläche des internen Standards setzte. Die Nachweisgrenze für Sevofluran betrug  $0,001\mu\text{l/ml}$ . Tabelle 2 fasst die Einstellungen sowie die verwendeten Lösungen zusammen.

**Tabelle 2:** Einstellungen und verwendete Lösungen der gaschromatographischen Analyse

Bezeichnungen	Material/Zeit
Trärgas	Helium bei einem Fluss von 1,8 ml/min und einem Druck von 14,5 PSIG
Split	He 1:12
Make-up-Gas	Stickstoff
Retentionszeit Sevofluran	3,52 min
Retentionszeit interner Standard	4,32 min
Interner Standard	250µl Tetrachlorkohlenstoff (CCl <sub>4</sub> ) mit 0,01µl Halothan
Eichmischung (Halothan und Sevofluran in CCl <sub>4</sub> )	1µl % $\cong$ 0,01µl //Halothan und Sevofluran

## 2.6 Statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurde das Programm STATISTICA verwendet. Als statistische Untersuchungsverfahren wurden zweiseitige nicht-parametrische Tests angewandt, wobei das Signifikanzniveau für die Tests auf  $p = 0,05$  festgelegt wurde. Zum Nachweis der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten diente die Friedman'sche Rangvarianzanalyse. Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten wurden dann mithilfe des Wilcoxon-Tests, zwischen beiden Gruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests validiert. Zusätzlich wurden von allen gemessenen und errechneten Werten der Median, der Mittelwert sowie die Streubreite ermittelt.

Die primären Zielvariablen waren: "Sevofluranplasmakonzentration", „Sevoflurankonzentration im Oxygenator der Herz-Lungen-Maschine“, „Sevofluran-Konzentration in der Gasphase des venösen Blutreservoirs der Herz-Lungen-Maschine“, „Sevoflurankonzentration in der In- und Expirationsluft (Steady state)“.

Zu den sekundären Zielvariablen zählten: „intraoperatives EEG-Monitoring (bispektraler Index)“, „Verbrauch an intravenös verabreichten Sedativa (Midazolam, Sufenta®) im Intervall der HLM“, „Verbrauch an intravenös verabreichten Sedativa (Midazolam, Sufenta®) während der gesamten Operationsdauer“, „hämodynamische Parameter“ („Pulsfrequenz“, „systolischer arterieller Blutdruck“, „diastolischer arterieller Blutdruck“, „mittlerer arterieller

Blutdruck“, „zentraler Venendruck“), „Sauerstoffsättigung“, „Temperatur“, „Länge der intensivmedizinischen Betreuung“, „Länge des Aufenthalt im Krankenhaus insgesamt“.

Als unabhängige Variablen wurden „Geschlecht“, „Gewicht“, „Größe“, „Alter“, „Körperoberfläche“, „präoperative Ejektionsfraktion“, „Operationsdauer“, „Ischämiezeit“, „Perfusionszeit“, „Reperfusionzeit“, „Anästhesiezeit“ sowie „Typ der Oxygenatormembran (Hilite vs. Hilite LT bzw. PPL- vs. PMP-Membran)“ eingesetzt.



### 3 Ergebnisse

Es wurden 20 Patienten beiderlei Geschlechts untersucht, die sich aufgrund einer koronaren Herzkrankheit einer aortokoronaren Bypassoperation (ACVB) unterziehen mussten.

#### 3.1 Demographische Patientendaten

In Bezug auf Alter, Gewicht, Größe, Körperoberfläche sowie präoperativer Ejektionsfraktion waren die Werte der Patienten beider Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 1).

#### 3.2 Operationsdaten

Operationsdauer sowie Ischämie-, Perfusions-, Reperfusions- und Anästhesiezeit waren bei der Hilite-Gruppe nur tendenziell im Median länger als bei der Hilite LT-Gruppe. Es bestand für diese Parameter aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Operationsdaten

Gruppe	Hilite LT	Hilite
OP-Dauer [min]	194 ( 145 – 256 )	234 ( 187 – 252 )
Ischämiezeit [min]	70 ( 30 – 99 )	83,5 ( 63 – 111 )
Perfusionszeit [min]	101 ( 46 – 152 )	127 ( 105 – 151 )
Reperfusionszeit [min]	27,5 ( 13 – 53 )	37 ( 30 – 47 )
Anästhesiezeit [min]	279 ( 200 – 330 )	302,5 ( 255 – 430 )

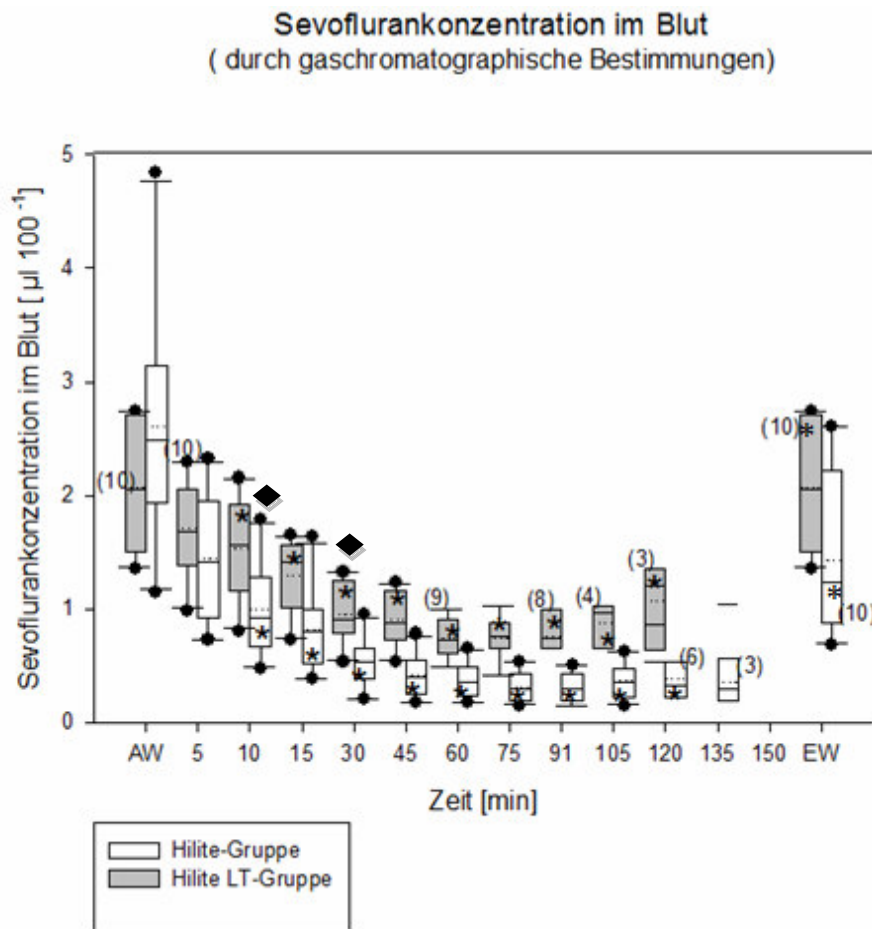
Operationsdaten in Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend).

Die Erhebung der Parameter erfolgte über die gesamte Perfusionszeit, d.h. über die gesamte Dauer der EKZ. Da dieser Zeitraum von Patient zu Patient variierte, ergaben sich zu den verschiedenen Zeitmesspunkten unterschiedliche Anzahlen von Probanden, die gemessen werden konnten. Wenn sich die Anzahl änderte, so ist dieses in den grafischen Darstellungen durch die Zahl in Klammern bei dem entsprechenden Boxplot angegeben (Abb. 9, Abb.10 und Abb. 11, siehe unten).

### **3.3 Sevoflurankonzentration im Blut**

#### **3.3.1 Gruppenvergleich**

Die Abbildung 9 veranschaulicht, dass es hinsichtlich der Sevofluranplasmakonzentration sowohl beim ermittelten Ausgangswert fünf Minuten vor Beginn der EKZ als auch fünf Minuten nach Beginn der EKZ im Vergleich zwischen den beiden verwendeten Oxygenator-membrantypen keinen signifikanten Unterschied gab. Doch bereits 10 Minuten nach Beginn der EKZ fiel die Sevofluranplasmakonzentration in der Gruppe, bei der PPL-Membranoxygenatoren (Hilite) verwendet wurden, im Vergleich zu der Gruppe mit PMP-Membranoxygenatoren (Hilite LT) auf signifikant niedrigere Werte ab. Dieser Unterschied in der Sevofluranplasmakonzentration zwischen diesen beiden Gruppen blieb bis zur letzten Messung, zehn Minuten nach Beendigung der EKZ, signifikant.



**Abbildung 9:** Sevoflurankonzentration im Blut.

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Patientengruppe mit Hilite- zu der mit Hilite LT-Oxygenatoren zum gleichen Messzeitpunkt. Die Raute zeigt an, ab wann innerhalb der jeweiligen Gruppe die Sevofluranplasmakonzentration im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erniedrigt ist. Die in Klammern angegebenen Zahlen stehen für die Gruppengröße der Hilite oder Hilite LT-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. Wenn sich die Anzahl der Patienten änderte, so ist dieses, in den grafischen Darstellungen, durch die Zahl in Klammern bei dem entsprechenden Boxplot angegeben. Die durchgezogene Linie im Boxplot steht für den Mittelwert, die gestrichelte Linie steht für den Median.

### 3.3.2 Zeitlicher Verlauf

Bereits zehn Minuten nach Beginn der EKZ zeigte sich die Sevofluranplasmakonzentration der Hilite-Patientengruppe im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erniedrigt. Im Median sank die Sevofluranplasmakonzentration vom Ausgangswert  $2,5 \mu\text{l } 100\text{ml}^{-1}$ , nach einer Stunde bis auf einen Wert von  $0,4 \mu\text{l } 100\text{ml}^{-1}$  ab (Abb. 9). Im weiteren Verlauf fiel dieser Wert nur noch wenig und stieg nach Beendigung der EKZ wieder an. Bei der letzten Messung lag er jedoch noch signifikant unter dem Ausgangswert.

Auch in der Hilite LT-Gruppe sank die Sevofluranplasmakonzentration während der EKZ (Abb. 9). Der Wert war allerdings zehn Minuten nach Beginn der EKZ im Vergleich zum

Ausgangswert noch nicht signifikant erniedrigt. Ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert wurde erst eine halbe Stunde nach Beginn der EKZ erreicht. Eine Stunde nach Beginn der EKZ lag die Plasmakonzentration noch bei  $0,7 \mu\text{l } 100\text{ml}^{-1}$  und zeigte bereits zehn Minuten nach Beendigung der EKZ keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert mehr.

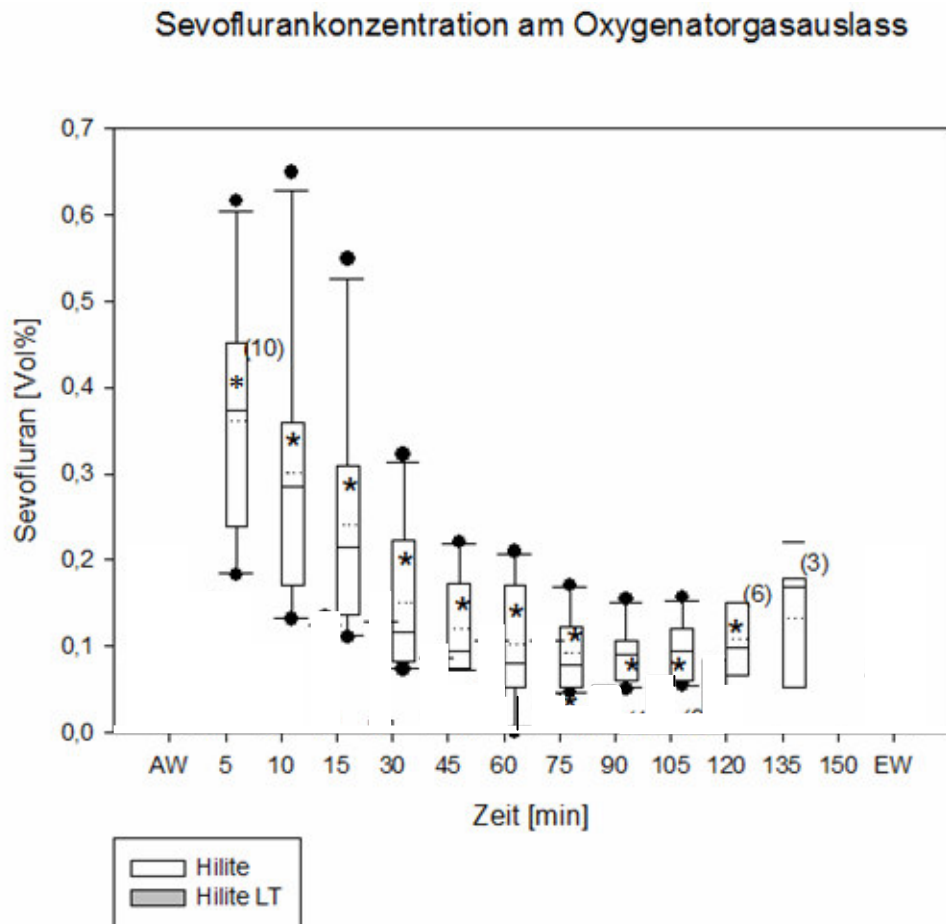
### **3.4. Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass**

#### **3.4.1 Gruppenvergleich**

Aus der Grafik (Abb.10) lässt sich entnehmen, dass die Sevoflurankonzentration, die an dem jeweiligen Oxygenatorgasauslass ermittelt wurde, also die Menge an Sevofluran, die über die zwei unterschiedlichen Membranen an die Umwelt freigesetzt wurde, zu jedem Zeitpunkt während der EKZ zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich war. Die Sevoflurankonzentration, die am PPL-Membranoxygenatorgasauslass (Hilite) gemessen wurde, war während der gesamten EKZ signifikant höher als die Sevoflurankonzentration hinter der PMP-Membran des Hilite LT, bei der die Werte während der gesamten Zeit unter der Nachweisgrenze lagen.

#### **3.4.2 Zeitlicher Verlauf**

Fünf Minuten nach Beginn der EKZ lag der Median der Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass bei der Hilite-Gruppe bei 0,4 Vol%. Über die Zeit nahm die am Hilite-Oxygenatorgasauslass gemessene Sevoflurankonzentration ab, unterschritt den Medianwert von 0,1 Vol% aber nicht. Die Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass der Hilite-Gruppe war im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor der EKZ über die gesamte Messzeit signifikant erhöht. Ein Verlust von Sevofluran über den Oxygenator der Hilite-Gruppe war somit während der gesamten Zeit der EKZ nachweisbar. Dagegen lag der Medianwert bei der Hilite LT-Gruppe zu keiner Zeit über der Nachweisgrenze von 0,05 Vol%.



**Abbildung 10:** Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass

\*signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Patientengruppe mit Hilite- zu der mit Hilite LT-Oxygenatoren zum gleichen Messzeitpunkt ( $p \leq 0,05$ ). Die in Klammer angegebenen Zahlen stehen für die Gruppengröße der Hilite oder Hilite LT-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. Wenn sich die Anzahl der Patienten änderte, so ist dieses in den grafischen Darstellungen durch die Zahl in Klammern bei dem entsprechenden Boxplot angegeben. Die durchgezogene Linie im Boxplot steht für den Mittelwert, die gestrichelte für den Median.

### 3.5 Sevoflurankonzentration am venösen Reservoir der Herz-Lungen-Maschine

Der Verlust von Sevofluran über das venöse Reservoir der HLM lag in beiden Gruppen während der gesamten Zeit der Messung unter der Nachweisgrenze von 0,05 Vol%.

### 3.6 Narkosemittelverbrauch

Bei unzureichender Narkosetiefe wurden die intravenösen Anästhetika Sufenta® und Midazolam additiv verabreicht. Die Mengen an verabreichtem Sufenta® und Midazolam sind im Median in Tabelle 4 für beide Untersuchungsgruppen dargestellt. Dabei wurde zwischen der Verabreichung insgesamt, also über die Dauer der gesamten Operation, und der Verab-

reichung der Anästhetika zur Zeit der EKZ unterschieden. Beim Vergleich des additiven Narkosemittelverbrauchs zwischen den beiden Patientengruppen fällt auf, dass der Verbrauch der Gruppe mit PPL-Membranoxygenator-Verwendung (Hilite) im Vergleich zur Gruppe mit PMP-Membranoxygenator-Verwendung (Hilite LT) höher ausfällt. Für Sufenta® ist dieser Unterschied sowohl im Vergleich über die gesamte Operation als auch während der Zeit der EKZ signifikant.

**Tabelle 4: Narkosemittelverbrauch**

<b>Gruppen</b>	<b>Narkoseverbrauch Hilite</b>	<b>Narkoseverbrauch Hilite LT</b>
Sufenta® ges. [ $\mu\text{g/kg/h}$ ]	1,4 (1,21 – 1,75)*	1 (0,7 – 1,6)*
Sufenta®EKZ [ $\mu\text{g/kg/h}$ ]	1,3 (1 – 1,5)*	1 (0,5 – 1,2)*
Midazolam ges. [mg]	11,25 (0 – 18)*	5,3 (0 – 21)*
Midazolam EKZ [mg/h]	3,3 (0 – 7,8)*	1 (0,5 – 1,2)*

Narkosemittelverbrauch in Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend); \*signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Hilite- zu der mit Hilite LT-Oxygenatoren zum gleichen Messzeitpunkt, ges.=gesamt.

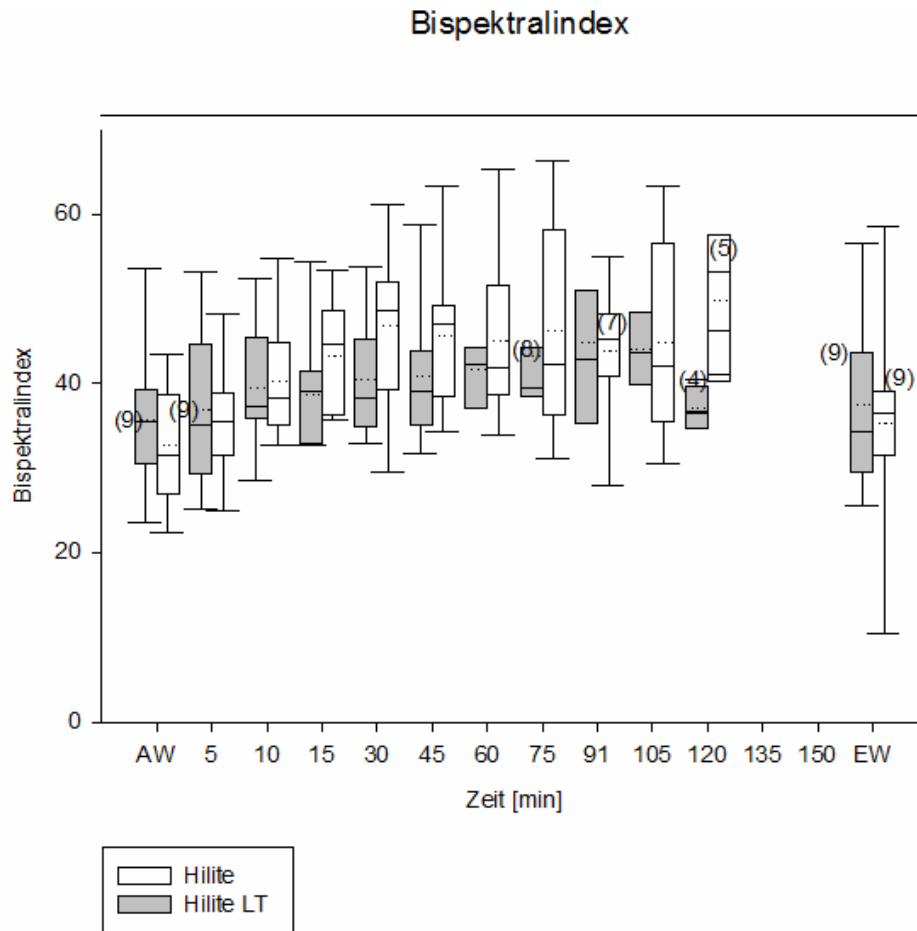
### 3.7 Bispektralindex

#### 3.7.1 Gruppenvergleich

Die Werte des Bispektralindex der beiden Patientengruppen unterschieden sich zu allen Messzeitpunkten nicht signifikant. Der Bispektralindex der Hilite-Gruppe lag ab der fünfzehnten Minute nach Beginn der EKZ tendenziell, aber nicht signifikant, über den BIS-Werten der Hilite LT-Gruppe (Abb. 11).

#### 3.7.2 Zeitlicher Verlauf

Im Vergleich zum Ausgangswert war der Bispektralindex der Hilite-Gruppe zehn Minuten nach Beginn der EKZ tendenziell, aber nicht signifikant, erhöht. Bei der Hilite LT-Gruppe dauerte es dagegen fünfzehn Minuten, bis der Bispektralindex im Vergleich zum Ausgangswert ebenfalls lediglich tendenziell, jedoch nicht signifikant, anstieg. Nach Ende der EKZ erreichten beide Gruppen im Median wieder nahezu den Ausgangswert.



**Abbildung 11:** Bispektralindex

Die in Klammer angegebenen Zahlen stehen für die Gruppengröße der Hilite oder Hilite LT-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. Wenn sich die Anzahl der Patienten änderte, so ist dieses in den grafischen Darstellungen durch die Zahl in Klammern bei dem entsprechenden Boxplot angegeben. Die durchgezogene Linie im Boxplot steht für den Mittelwert, die gestrichelte für den Median.

### 3.8 Hämodynamische Parameter, Sauerstoffsättigung und Temperatur

Der mittlere arterielle Druck sowie der zentrale Venendruck und die Temperatur konnten über die gesamte Zeit der EKZ ermittelt werden. Für die übrigen Parameter, die Pulsfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie für den systolischen und diastolischen Blutdruck wurden die Werte fünf Minuten vor und zehn Minuten nach Beendigung der EKZ gemessen.

#### 3.8.1 Gruppenvergleich

Wie in den Tabellen 5 und 6 zu erkennen ist, zeigen die hämodynamischen Parameter sowie die Sauerstoffsättigung und die Temperatur zwischen der Hilite- und der Hilite LT-Gruppe zu allen Messzeitpunkten keinerlei signifikante Unterschiede.

**Tabelle 5:** Der mittlere arterielle Druck, der zentrale Venendruck und die Temperatur für die gesamte Dauer der EKZ

<b>Hilite</b>	Ausgangswert	5 min	10 min	15 min	30 min
MAP	57 (45 – 80)	58 (38 – 79)	64 (40 – 67)	64 (43 – 79)	70 (56 – 105)
ZVD	8 (4 – 13)	7 (1 – 13)	5 (1 – 20)	5 (2 – 16)	4 (1 – 14) #
TEMP	36 (35 – 36)	35 (35 – 35) #	35 (34 – 36) #	34 (34 – 36) #	34 (32 – 36) #

<b>Hilite</b>	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min
MAP	71 (39 – 95)	61 (53 – 82)	59 (17 – 76)	61 (43 – 87)	55 (41 – 82)
ZVD	4 (0 – 14)	5 (1 – 12) #	5 (1 – 19) #	7 (2 – 21)	7 (4 – 15)
TEMP	33 (32 – 36) #	35 (31 – 37) #	36 (32 – 37) #	37 (33 – 37) #	37 (35 – 37)

<b>Hilite</b>	120 min	135 min	Nach EKZ
MAP	66 (65 – 74)	53 (53 – 53)	62 (51 – 107)
ZVD	6 (6 – 12)	6 (6 – 6)	8 (5 – 13)
TEMP	37 (37 – 37)	37 (37 – 37)	37 (36 – 37)

<b>Hilite LT</b>	Ausgangswert	5 min	10 min	15 min	30 min
MAP	64 (54 – 87)	56 (33 – 74)	54 (37 – 72)	55 (43 – 83)	61 (49 – 73)
ZVD	8 (36 – 36)	10 (2 – 26)	5 (0 – 35) #	4 (1 – 54)	4 (1 – 26)
TEMP	36 (36 – 36)	35 (34 – 36) #	35 (33 – 35) #	34 (33 – 36) #	33 (32 – 36) #

<b>Hilite LT</b>	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min
MAP	65 (54 – 69)	64 (45 – 81)	63 (38 – 77)	58 (51 – 73)	56 (42 – 68)
ZVD	4 (0 – 9) #	5 (1 – 10)	8 (1 – 17)	6 (0 – 11)	5 (0 – 9)
TEMP	33 (32 – 37) #	34 (32 – 36) #	35 (32 – 37)	36 (33 – 37) #	35 (34 – 37)

<b>Hilite LT</b>	120 min	135 min	Nach EKZ
MAP	57 (53 – 71)	62 (56 – 68)	63 (56 – 83)
ZVD	5 (3 – 7)	5 (2 – 8)	11 (2 – 83)
TEMP	37 (37 – 37)	37 (37 – 37)	36 (35 – 37) #

**Tabelle 5:** Mittlerer arterieller Druck, zentraler Venendruck und Temperatur für die gesamte Dauer der EKZ in Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend).

**MAP** = mittlerer arterieller Druck in mmHg, **TEMP** = Temperatur in °C, **ZVD** = zentraler Venendruck in mmHg, **EKZ** = extrakorporale Zirkulation, # = signifikanter Unterschied gegenüber Messpunkt I (Ausgangsmesspunkt fünf Minuten vor Beginn der EKZ).



**Tabelle 6:** Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung sowie systolischer und diastolischer Druck fünf Minuten vor und zehn Minuten nach Beendigung der EKZ

<b>Hilite</b>	Vor EKZ	Nach EKZ
SYS_ART	81 (67 – 112)	96 ( 68 – 137)
DIA_ART	44 (40 – 63)	49 (40 – 102)
SO2	99 (87 – 100)	99 (92 – 100)
HF	69 (45 – 93)	91 (72 – 108)#

<b>Hilite LT</b>	Vor EKZ	Nach EKZ
SYS_ART	93 (76 – 124)	99 (79 – 117)
DIA_ART	53 (40 – 63)	49 (40 – 62)
SO2	98 (94 – 100)	97 (93 – 100)
Puls	67 (53 – 86)	93 (67 – 101)#

**Tabelle 6:** Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, systolischer und diastolischer Druck in Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend). **SYS\_ART** = systolischer arterieller Blutdruck in mmHg, **DIA\_ART** = diastolischer arterieller Blutdruck in mmHg, **SO2** = Sauerstoffsättigung in %, **Puls** = Pulsfrequenz in der Maßeinheit Schläge/min # Signifikanter Unterschied gegenüber Messpunkt I (Ausgangsmesspunkt fünf Minuten vor Beginn der EKZ).

### 3.8.2 Zeitlicher Verlauf

Der zentrale Venendruck war bei der Hilite-Gruppe in der 30, 60. und 75. Minute und bei der Hilite LT-Gruppe in der 10. und 45. Minute nach Beginn der EKZ, im Vergleich zum Ausgangswert (Messpunkt 1), signifikant erniedrigt (siehe Tabelle 5).

Die Körperkerntemperatur lag bei der Hilite-Gruppe 5 Minuten nach Start der EKZ bis zur 90. Minute nach Beginn der EKZ im Vergleich zum Ausgangswert signifikant niedriger. Für die Hilite LT-Gruppe galt dieses von 5 Minuten nach Beginn der EKZ bis zur 60. Minute nach Start der EKZ (siehe Tabelle 5).

Bei den Parametern, bei denen die Werte fünf Minuten vor und zehn Minuten nach Beendigung der EKZ ermittelt wurden (Herz- und Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, systolischer und diastolischer Druck), waren bei der Hilite-Gruppe die Pulsfrequenz, bei der Hilite LT-Gruppe nur die Pulsfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht (Tabelle 6). Die Sauerstoffsättigung, sowie der systolische bzw. diastolische Druck zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messzeitpunkten.

### 3.9 Postoperative Daten

Bei dem postoperativen Verlauf wurde beobachtet, dass die Patienten in der Hilite LT-Gruppe im Vergleich einer tendenziell, aber nicht signifikant kürzeren intensivmedizinischen Betreuung bedurften (Tabelle 7). Gleiches galt für den Aufenthalt im Krankenhaus.

**Tabelle 7:** Postoperative Daten

Postoperativer Verlauf	Hilite LT	Hilite
LOS ICU [Stunden]	21,8 ( 16,1 – 201,2)	44,4 ( 20,4 – 142,6 )
LOS [Tage]	12 ( 6 – 25)	13,5 ( 10 – 26 )

**LOS ICU**= Anzahl der Stunden mit intensivmedizinischer Betreuung, **LOS** = Anzahl der Tage im Krankenhaus. Postoperative Daten in Median (frei stehender Wert) und Streubreite (in Klammern stehend)

## 4 Diskussion

---

Die Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war es, mögliche Unterschiede in der Abflutkinetik von Sevofluran über die beiden Membranoxygenatortypen (PMP- vs. PPL-Membran) während der EKZ zu erfassen. Zudem wurde ermittelt, ob an anderer Stelle über den Zeitraum der EKZ ein relevanter Verlust von Sevofluran auftritt. Es wurde überprüft, ob mithilfe der PMP-Membran höhere Sevofluranplasmaspiegel über den Zeitraum der EKZ erhalten blieben. Dieses könnte neben einer ausreichenden Narkosetiefe eine myokardiale Protektion durch volatile Anästhetika während der EKZ bewirken.

Die Studie wurde intraoperativ bei zwei Gruppen mit jeweils zehn Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 1), die sich aufgrund einer koronaren Herzerkrankung einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten.

Um zu ermitteln, inwiefern die Permeabilität der beiden Oxygenatormembrantypen für Sevofluran einen Einfluss auf die Plasmakonzentration der Patienten während der EKZ hat, wurde die Sevoflurankonzentration am Oxygenatorgasauslass gemessen. Auf diese Weise wurde erfasst, wie viel des volatilen Anästhetikums über die jeweilige Oxygenatormembran verloren geht. Dieses wurde dem Verlauf der intermittierend gemessenen Sevoflurankonzentration im Plasma der Patienten gegenübergestellt. Daneben wurde durch fortlaufende Messung an verschiedenen Orten im Kreislauf der EKZ, nämlich im endotrachealen Tubus und im Gasvolumen des venösen Kardiotomiereservoirs, kontrolliert, ob über diese Stellen signifikante Mengen an Sevofluran verloren gehen. Parallel zur Bestimmung der Sevoflurankonzentrationen wurde der Unterschied in der Narkosetiefe mittels BIS und die Menge der während der EKZ additiv verabreichten intravenösen Anästhetika zwischen den beiden Gruppen erfasst. Im Anschluss waren Aussagen über die Narkosetiefe und Narkoseführung in Abhängigkeit von den Sevofluranplasmaspiegeln möglich.

## **4.1 Methodenkritik der studienbezogenen Datenerhebung**

### **4.1.1 Messung der Sevoflurankonzentration**

Mithilfe eines Gasanalysators wurde die Konzentration von Sevofluran kontinuierlich während des Einsatzes der EKZ an den Stellen erfasst, an denen das Entweichen von Sevofluran gemessen werden kann: am Gasauslass des Oxygenators, in der Luft des venösen Kardiotomiereservoirs und im endotrachealen Tubus. Über die Sevoflurankonzentration am Gasauslass des Oxygenators wurde ermittelt, wie permeabel die jeweilige Oxygenatormembran für Sevofluran ist. Als zweiter Messort wurde das venöse Kardiotomiereservoir gewählt, da es während der EKZ u.a. als Volumendepot für im Kreislauf der EKZ nicht benötigtes Patientenblut diente. So sollte gemessen werden, ob signifikante Mengen an Sevofluran aus dem Blut in die Luft des Reservoirs diffundieren. Nach EKZ-Beginn wurde die zuvor eingestellte Sevoflurankonzentration am Respirator nicht mehr reduziert, um Diffusionsverluste über die Lunge zu vermeiden. Um sicherzustellen, dass diese Sevoflurankonzentration in diesem Bereich konstant blieb, wurde sie am distalen Ende des endotrachealen Tubus kontinuierlich gemessen.

Auf die vollständige Erfassung der vor Beginn der EKZ verabreichten Sevoflurankonzentration wurde verzichtet. Da die Sevofluranplasmakonzentration sowohl im Inter- als auch im Intragruppenvergleich zu Beginn der EKZ nicht signifikant unterschiedlich war, ist davon auszugehen, dass sich auch die Menge von Sevofluran, mit der die Patienten vor Beginn der EKZ behandelt wurden, nicht signifikant unterschied.

Die Messung der Inhalationsanästhetikakonzentration am Oxygenatorgasauslass mit dem Ziel, Aussagen über die Membranpermeabilität von Oxygenatoren für volatile Anästhetika zu erhalten, ist eine in der Literatur häufig beschriebene Methode (Wiesenack et al. 2002, Philipp et al. 2002, Rödiger et al. 1996, Hickey et al. 1996, Nussmeier et al. 1988). Dabei werden die Anästhetikakonzentrationen intermittierend oder kontinuierlich gemessen. Nussmeier et al. (1988) entnahmen in einer In-Vitro-Studie intermittierend Gasproben über einen Sperrhahn direkt am Oxygenatorgasauslass und analysierten die Proben gaschromatographisch. Für diese Methode muss die Abnahme am Oxygenatorgasauslass luftdicht erfolgen, so dass der Auslass kurzzeitig blockiert ist. Wichtig ist es dabei, einen Überdruck im Oxygenator zu vermeiden (Nussmeier et al. 1988). Bei der kontinuierlichen Messung wird eine Apparatur zur Erfassung der Inhalationsanästhetikakonzentration, zum Beispiel ein Gasanalysator, mit dem Oxygenatorgasauslass verbunden (Wiesenack et al. 2002, Rödiger et al. 1996, Philipp et al. 2002). In der Regel dient zur Verbindung zwischen dieser Apparatur und dem Oxygenatorgasauslass ein Gasprobenschlauch (Hickey et al. 1996). Während der Messung läuft das Gas dabei direkt

vom Auslass über den Schlauch zur Messstelle. Wird nicht gemessen, wird das Gasgemisch über den Oxygenatorgasauslass an die Umgebung abgegeben. Ein möglicher Nachteil ist, dass sich unter Umständen ein geringer Teil Raumluft der Gasprobe beimischen kann. Ein Überdruck im Oxygenator kann bei dieser Methode nicht entstehen. Im Vergleich zur intermittierenden Gasmessung bietet die Messung über einen Gasprobenschlauch die Möglichkeit einer stetigen Aufzeichnung der Messdaten. Dieses und die sehr praktikable sowie ungefährliche Anwendung macht die Methode insbesondere für eine Langzeitmessung sehr gut geeignet. Bei dem Gerät zur Erfassung der effektiven Narkosegaskonzentration handelte es sich in der hier vorliegenden Studie um den Gasanalysator Capnomac Ultima® von DATEX Ultima©. Die Messung von volatilen Anästhetika mithilfe des Capnomac Ultima® ist eine in der Literatur oft beschriebene Methode (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002). Die Ermittlung der Sevoflurankonzentration in der Luft des venösen Kardiotomie-reservoirs und am distalen Ende des endotrachealen Tubus erfolgte, analog zur Messung am Oxygenatorgasauslass, über den mit einem Gasprobenschlauch verbunden Gasanalysator. Auch um die genaue Konzentration am endotrachealen Tubus zu erfassen, ist die gewählte Methode gut geeignet (Ginder 2000). In der vorliegenden Studie waren die drei oben angegebenen Messstellen über Gasprobenschläuche mit einem programmierbaren Messstellenumschalter verbunden. Dieser stand wiederum mit dem Gasanalysator in Verbindung. Einer der Vorteile bei dieser Anordnung ist, dass man auf diese Weise nur einen Gasanalysator verwendet und daher nur ein systematischer Messfehler berücksichtigt werden muss. An jeder der drei Messstellen wurde die Sevoflurankonzentration für 20 Sekunden pro Minute gemessen. Da es bei dem Umschalten von einer Messstelle zur nächsten zu einer Verunreinigung der Gasprobe kam, wurden jeweils die ersten fünf Sekunden jeder Probenmessung nicht verwertet. Aufgrund dieser zeitlichen Verzögerung (Delayzeit), bis die reine Probe über das Gasanalysator angesaugt und erfasst werden konnte, wurde die Sevoflurankonzentration an jeder Messstelle effektiv jede Minute für fünfzehn Sekunden erfasst. Die Messdaten wurden von der Datenaufnahmesoftware Aquis, die in der Technik der Abteilung für Anästhesie entwickelt wurde, als CSV-Datei (Comma Separated Values) gespeichert und in Microsoft Excel® importiert. Die Vorgehensweise zur kontinuierlichen Messung der Sevoflurankonzentration ist im Abschnitt 2.4.2 beschrieben. Die hier vorliegende Studie ist die einzige, die die Konzentration des volatilen Anästhetikums an mehreren Stellen der EKZ gemessen hat. Alle anderen Studien haben die Anästhetikakonzentration jeweils nur an einer Stelle, dem Oxygenatorgasauslass, gemessen (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002).

#### **4.1.2 Studienbezogene Blutentnahme**

Um die Sevofluranplasmaspiegel während der EKZ in der jeweiligen Patientengruppe erfassen zu können, wurden intermittierend Blutproben entnommen und die Sevoflurankonzentration gaschromatographisch hieraus bestimmt. Diese Methode wurde u. a. bereits von Wiesenack et al. (2002) und Nussmeier et al. (1988) beschrieben. Unmittelbar vor Beginn der EKZ erfolgte die erste studienbezogene Blutentnahme von 5 ml heparinisiertem Vollblut aus dem arteriellen Zugang des Patienten. Weitere Blutentnahmen wurden in definierten Zeitabständen (Abbildung 1) am arteriellen Schenkel der HLM entnommen. Zehn Minuten nach Beendigung der EKZ erfolgte die letzte Blutentnahme, ebenfalls über den arteriellen Zugang. Bei der Präparation für die gaschromatographische Analyse waren die Blutproben für sehr kurze Zeit der Raumluft ausgesetzt, so dass Sevofluran, insbesondere bei unsachgemäßem Arbeiten, in die umgebende Luft hätte verdampfen könnte. Durch rasches Arbeiten und schnelles gasdichtes Verschließen der Probe wurde diese Fehlerquelle so gering wie möglich gehalten. Die gaschromatographischen Arbeitsbedingungen sind im Abschnitt 2.5 beschrieben.

Aufgrund ihrer großen Genauigkeit und Empfindlichkeit erfuhr die Gaschromatographie mit ihrer Einführung 1956 (Domange 1956) rasch eine weite Verbreitung. Seither wurden gaschromatographische Untersuchungen von volatilen Anästhetika mehrfach beschrieben (Uyanik 1997, Miyano et. al 1993, Flynn et. al 1989, Toner et. al 1977, Miller und Gandolfi 1979).

#### **4.1.3 Erfassung der Narkosetiefe**

Die Narkosetiefe wurde in erster Linie mittels kontinuierlichem EEG-Monitoring unter Verwendung des BIS überwacht. Die abgeleiteten EEG-Daten auf dem BIS-Monitor sowie die bei der Operation routinemäßig aufgenommenen und auf dem OP-Monitor dargestellten Daten (hämodynamische Parameter, Sauerstoffsättigung und Körperkerntemperatur) konnten mithilfe der ViPaD-Software (Radke et al. 2006) kontinuierlich auf einem Notebook in einer CSV-Datei gespeichert werden.

Die Erfassung der Narkosetiefe durch den BIS ist ein in der klinischen Routine übliches Verfahren (Lehmann et al. 2007, Bestas et al. 2004, Forestier et al 2003, Bauer et al. 2004, Hirschi et al. 2000, Puri und Murthy 2003, Lehmann et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass durch den BIS genauere Aussagen über die Narkosetiefe zu treffen sind als über die Erfassung des mittleren arteriellen Drucks oder der Herzfrequenz (Forestier et al 2003). Nach Bauer et al. (2004) kann mithilfe des BIS eine präzisere Anästhesie und darüber hinaus die Einsparung von Narkotika erreicht werden. Mithilfe des BIS-Monitorings konnten in der

vorliegenden Studie somit exaktere Angaben zur Narkosetiefe insgesamt und insbesondere in Bezug auf Unterschiede zwischen beiden Gruppen getroffen werden. Zusätzlich konnten auch geringste Anzeichen einer möglicherweise reduzierten Anästhesietiefe besser erkannt werden, um adäquat gegenzusteuern.

Einige Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass bei Bypass-Patienten, die wie in der aktuellen Studie unter hypothermen Bedingungen operiert wurden, die BIS-Werte niedriger liegen als bei Operationen unter Normothermie bzw. milder Hypothermie (Honan et al. 2006, Schmidlin et al. 2001, Mathew et al. 2001). Schmidlin et al. (2001) zeigten bei einer Untersuchung an 28 Patienten, dass bei gleichen Bedingungen und gleicher Narkoseführung unter Fentanyl-Propofol-Anästhesie die Werte des BIS zu jeder Zeit der Operation signifikant niedriger lagen als bei der normothermen Kontrollgruppe. Nicht geklärt werden konnte, ob für diese deutlich niedrigeren Werte das Herunterkühlen des Gehirns oder der Anstieg der Propofolkonzentration aufgrund der langsameren Pharmakokinetik während der Hypothermie ursächlich war. Eine andere Arbeitsgruppe unter Mathew untersuchte 100 Patienten, die sich einer Operation mit einer HLM unterziehen mussten, wobei eine Narkose mit Fentanyl, Midazolam und Isofluran gewählt wurde. Das Team konnte nachweisen, dass mit dem Absinken der Körpertemperatur um ein Grad Celsius der BIS um ungefähr 1.12 Einheiten abfiel (Mathew et al. 2001). Auch Honan et al. (2006) konnten in einer Studie mit 30 Bypass-Patienten und einer Anästhesie, die über die OP mit Enfluran aufrecht erhalten wurde, zeigen, dass der BIS bei der Gruppe mit moderater Hypothermie (28-30°C) niedriger war als bei der Gruppe mit milder Hypothermie (32-34°C).

Diese Beobachtungen müssen in der vorliegenden Studie bei der Betrachtung der Narkosetiefe und insbesondere in ihrem zeitlichen Verlauf über den Zeitraum der EKZ berücksichtigt werden. Dies insbesondere deshalb, da die Körpertemperatur der Patienten großen Schwankungen unterlag. Zu Beginn der Operation lag sie im Median bei 36°C und sank innerhalb der ersten 15 Minuten auf 34°C im Median. Diese Temperatur wurde bis 45 Minuten nach Operationsbeginn konstant gehalten und stieg dann langsam wieder, bis sie in der 90. Minute 37°C erreichte. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der oben zitierten Autoren (Honan et al. 2006, Schmidlin et al. 2001, Mathew et al. 2001) kann die Schlussfolgerung erlaubt sein, dass die BIS-Werte vor allem zwischen der 15. und der 45. Minute unter normothermen Bedingungen etwas höher gelegen hätten. Dieses gilt jedoch nicht für die BIS-Werte zu Beginn der EKZ und ab der 75. Minute, da diese unter annähernd normothermen Bedingungen abgeleitet wurden. Im zeitlichen Verlauf sind die einzelnen BIS-Werte während der EKZ demnach nur bedingt vergleichbar. Da die Patienten beider Gruppen

in der vorliegenden Studie gleichermaßen unter milder Hypothermie operiert wurden, sind die Werte des BIS im Gruppenvergleich für beide Gruppen, unter Berücksichtigung desselben systematischen Fehlers, jedoch gut einander gegenüberzustellen.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Permeabilität der Oxygenatoren**

Die Permeabilität verschiedener Typen von Oxygenatoren für volatile Anästhetika sowie die Pharmakokinetik dieser Anästhetika während der EKZ waren bereits Gegenstand zahlreicher Studien (Bein et al. 2005, De Hert et al. 2004 a, De Hert et al. 2004 b, Prasser et al. 2008, Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Lockwood et al. 1999, Hickey et al. 1996, Rödig et al. 1996, Nussmeier et al. 1989, Tarr und Snowdon 1991, Stern et al. 1989, Henderson et al. 1988, Price et al. 1988, Nussmeier et al. 1988). Dieses verdeutlicht das große Interesse an dem Gebrauch volatiler Anästhetika bei Operationen mit EKZ im Allgemeinen und an dem Einfluss von Oxygenatoren auf die Pharmakokinetik dieser Anästhetika im Speziellen. Es wurden unterschiedliche Faktoren identifiziert, die das An- und Abfluten über die verschiedenen Oxygenatoren beeinflussen bzw. die Plasmakonzentration während der EKZ verändern. Bei der Diskussion des Einflusses der Oxygenatoren mit PPL- bzw. PMP-Membran auf die Abflutkinetik von vor der EKZ appliziertem Sevofluran gilt es, diese und neu identifizierte Faktoren zu berücksichtigen und zu diskutieren.

Mit Ausnahme einer Studie (Prasser et al. 2008), auf die weiter unten eingegangen wird, wurde bei allen bisher zu diesem Thema publizierten Arbeiten das volatile Anästhetikum während einer definierten Zeitspanne über die Frischgaszufuhr des Oxygenators zugeführt. Es wurde überprüft, wie viel des entsprechenden Inhalationsanästhetikums während der Anflutphase aus der Gasphase durch die Membran in das Blut überging (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Hickey et al. 1996, Henderson et al. 1988). Einige dieser Studien, bei denen das volatile Anästhetikum über den Oxygenator appliziert wurde, untersuchten auch die Abflutkinetik der volatilen Anästhetika über die Oxygenatoren. Die Untersuchung erfolgte dabei lediglich über einen begrenzten Zeitraum, nicht jedoch über die gesamte Zeit der EKZ (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002).

In der vorliegenden Studie wurde die Abflutkinetik eines vor der EKZ applizierten volatilen Anästhetikums über die gesamte Zeit der extrakorporalen Zirkulation untersucht. Es wurde geprüft, wie viel von dem Inhalationsanästhetikum über den Oxygenator verloren ging.



Die vorliegende Studie untersuchte, als bisher einzige Arbeit, inwieweit an bestimmten Stellen im Bereich der konventionellen EKZ, wie etwa dem Kardiotomiereservoir, volatile Anästhetika an die Umwelt verloren gehen. Zudem untersuchte die vorliegende Studie erstmals, ob mithilfe der plasmadichten PMP-Membran narkoserelevante Sevofluranplasma-spiegel über den Verlauf der EKZ erhalten blieben, die dann, neben einer ausreichenden Narkosetiefe, eventuell auch eine mögliche myokardiale Protektion bewirken könnten. Diese Erkenntnis wäre zum einen aufgrund der Kardioprotektion von volatilen Anästhetika während der EKZ bedeutsam (Jović et al. 2010, Landoni et al. 2008, De Hert et al. 2009 a, Frässdorf et al. 2009, Wang et al. 2010, Fang et al. 2010, Weber und Schlack 2008, Chiari et al. 2005, De Hert et al. 2004 a, De Hert et al. 2004 b, Ebel et al. 2002, Preckel et al. 2002). Zum anderen ist das Ergebnis wegen der unklaren medikolegalen Situation und des großen finanziellen, technischen und organisatorischen Aufwandes bezüglich der Applikation von volatilen Anästhetika über Frischgaszufuhr der Oxygenatoren (Schlack et al. 2006) von besonderem Interesse (Tassani-Prell und Wiesner 2005).

Außer bei der vorliegenden Studie war die Permeabilität des PMP-Membranoxygenators im Vergleich zu einem PPL-Membranoxygenator für volatile Anästhetika in drei weiteren Studien Gegenstand der Untersuchung (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Prasser et al. 2008). Das Studiendesign der drei Studien ist, bezogen auf die Prüfung der Permeabilität, in wichtigen Punkten vergleichbar (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Prasser et al. 2008). Die Inhalationsanästhetikakonzentrationen wurden jeweils am Oxygenatorgasauslass mittels Gasanalysator DATEX Capnomac Ultima® gemessen. Unter den verwendeten PPL-Membranoxygenatoren befand sich auch der in der vorliegenden Studie verwendete Hilite 7000® (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Prasser et al. 2008). Bei Wiesenack et al. sowie Philipp et al. wurde als PMP-Membranoxygenator u.a. auch der Hilite 7000LT® eingesetzt. Prasser et al. (2008) verwendeten ausschließlich den Quadrox D (Jostra, Hirrlingen, D).

Anders als in der vorliegenden Studie, in der die Auswirkung der unterschiedlich hohen Durchlässigkeit der Oxygenatoren auf die Konzentrationsverläufe der Sevofluranplasma-konzentration des vor der EKZ applizierten Inhalationsanästhetikums ermittelt wurde, lag der Schwerpunkt der Arbeiten von Philipp et al. (2002) und Wiesenack et al. (2002) ausschließlich in der Überprüfung der Permeabilität der untersuchten Membranen. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums - in beiden Studien wurde Isofluran verwendet -

wurde sowohl bei Philipp et al. als auch bei Wiesenack et al. über fünfzehn Minuten über den Vapor der HLM appliziert. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums wurde in beiden Studien am Oxygenatorgasauslass, bei Wiesenack et al. zusätzlich auch im Plasma, erfasst.

Philipp et al. (2002) und Wiesenack et al. (2002) ermittelten auch nicht, über welche weiteren Stellen in der EKZ Inhalationsanästhetika verlorengehen könnten. Ferner wurde in beiden Studien auf die genaue Erfassung der Narkosetiefe mittels Bispektralindex verzichtet, obgleich insbesondere Philipp et al. vor den Risiken einer intraoperativen Wachheit bei Oxygenatoren mit fehlender Durchlässigkeit für volatile Anästhetika warnen (Philipp et al. 2002). Des Weiteren gingen die beiden Arbeitsgruppen nicht auf den quantitativen Unterschied der additiv verabreichten i.v.-Anästhetika aufgrund der unterschiedlichen Permeabilität ein.

Darüber, ob es sich bei der angewandten HLM um ein offenes oder ein geschlossenes System handelt, lassen sich weder in der Arbeit von Philipp et al. noch bei Wiesenack et al. Angaben finden. Wie im Kapitel „Patienten, Material und Methoden“ der hier vorliegenden Arbeit beschrieben, kann, im Gegensatz zum offenen System, bei dem das Blut über das Kardiotomiereservoir in das venösen Beutelreservoir läuft, beim geschlossenen System die Verbindung zwischen Kardiotomiereservoir und venösem Beutelreservoir geschlossen werden. Hierdurch kann der Blut-Luft-Kontakt innerhalb des geschlossenen Systems auf ein Minimum reduziert werden, was u.a. auch einem möglichen Verlust von volatilen Anästhetika durch Diffusion in die Luft entgegenwirken kann. Insofern wäre der Hinweis, ob es sich in den jeweiligen Arbeiten von Wiesenack et al. und Philipp et al. bei der HLM um ein geschlossenes System oder ein offenes System handelte, von Interesse.

Im Rahmen ihrer Untersuchungen ermittelten Philipp et al. (2002) und Wiesenack et al. (2002), welche Menge des über den Oxygenatorgaseinlass applizierten Isoflurans wieder über den Oxygenatorgasauslass abgeblasen wurde. Das heißt, sie ermittelten, wie viel des Isoflurans sie über den Oxygenatorgaseinlass applizierten und zogen davon die Menge ab, die aus dem Oxygenatorgasauslass wieder abgegeben wurde. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten beschrieben sie als den Anteil, der über die Oxygenatormembran aufgenommen wurde und somit in das Blut des Patienten übergang. In der Gruppe mit PPL-Membran wurde die Hälfte des applizierten Isoflurans am Oxygenatorgasauslass gemessen. Bei der Gruppe mit PMP-Membran wurden nahezu 100% des applizierten Isofluran am Oxygenatorgasauslass gemessen. Philipp et al. folgerten daraus, dass es somit keinen Transfer des Inhalationsanästhetikums über die PMP-Membran gäbe.

Anders als bei Philipp et al. (2002) und Wiesenack et al. (2002) wurde in der vorliegenden Studie ermittelt, welcher Anteil des volatilen Anästhetikums, das vor der EKZ über den Tubus dem Patienten appliziert wurde, während der gesamten EKZ über den Oxygenatorgasauslass verlorengeht.

Unabhängig und zeitgleich zu der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Prasser et al. (2008) die Differenz der Sevofluranplasmakonzentration in zwei Patientengruppen. Dabei wurde die eine Gruppe unter Verwendung des PMP-Membranoxygenators operiert, während bei der anderen Gruppe der PPL-Membranoxygenator verwendet wurde. In beiden Gruppen wurde das volatile Anästhetikum vor Beginn der EKZ über den Narkoserespirator zugeführt. Des Weiteren untersuchten Prasser et al., inwiefern in dem Patientenkollektiv mit PMP-Membranoxygenator Sevofluran über den Oxygenatorgasauslass verlorengeht.

Prasser et al. (2008) schlossen in ihre Studie 20 Patienten ein, die sich einer elektiven ACVB unterzogen. Randomisiert wurden sie einer der Membranoxygenatorgruppen zugeordnet. Wie bereits oben erwähnt, stimmt das Fabrikat des verwendeten PPL-Membranoxygenators mit dem in der vorliegenden Studie überein (Hilite® 7000). Dagegen wurde für den PMP-Membranoxygenator der Quadrox D® der Firma Jostra eingesetzt. Der wesentliche Unterschied im Aufbau zwischen den zwei verschiedenen PMP-Membranoxygenatoren, dem in der hier vorliegenden Studie verwendeten Hilite LT® und dem Quadrox D®, ist die Anordnung der Membranpakete, in denen sich die PMP-Membranen befinden. Während bei dem Hilite®-Oxygenator die Kammern mit den Membranpaketen zylindrisch ineinander angeordneten sind (siehe Abbildung 3 und 4 im Kapitel Patienten, Material und Methoden), sind die Membranpakete der Quadrox®-Oxygenatoren quadratisch und hintereinander angeordnet.

Neben der Verwendung eines anderen PMP-Membranoxygenators war ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Studie, dass Prasser et al. ein minimales extrakorporales Zirkulationssystem (MECC System, Jostra AG, Hirrlingen, Deutschland) nutzten, welches jedoch ebenfalls ein geschlossenes System darstellt (Prasser et al. 2008). In Übereinstimmung mit der hier vorliegenden Studie wurde auf eine Applikation von volatilen Anästhetika über Vaporen in den Frischgasfluss des Oxygenators während der EKZ verzichtet. Allerdings wurde bei der Studie von Prasser et al. die Sevofluranapplikation über den Narkoserespirator nach Beginn der EKZ vollständig gestoppt, während in der vorliegenden Studie die zuvor eingestellte Sevoflurankonzentration während der EKZ am Respirator nicht mehr reduziert wurde, um mögliche Diffusionsverluste von Sevofluran über die Lunge zu vermeiden.

Auch Prasser et al. (2008) analysierten die Sevofluranplasmakonzentration über die Zeit der EKZ mittels Gaschromatograph und ermittelten die Sevoflurangkonzentration am Oxygenatorgasauslass mit einem Gasanalysator.

Die Ergebnisse von Prasser et al. stimmen im entscheidenden Punkt mit denen der vorliegenden Arbeit überein. Denn es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Gruppe mit PPL-Membranoxygenator signifikant höhere Sevofluranplasmaspiegel in der PMP-Membran-Gruppe erhalten bleiben.

In Übereinstimmung mit der aktuellen Studie sehen Prasser et al. (2008) in der Undurchlässigkeit der PMP-Membranoxygenatoren einen möglichen Ansatzpunkt, die myokardprotektiven Eigenschaften der Inhalationsanästhetika über den gesamten Verlauf der EKZ zu gewährleisten und daher auf eine Applikation über den Oxygenator zu verzichten (Prasser et al. 2008).

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Studie von Prasser et al. (2008) muss berücksichtigt werden, dass Prasser et al. ein minimales extrakorporales Zirkulationssystem (MEKZ) verwendeten. Dieses System hat, im Vergleich zur konventionellen EKZ, ein ca. dreimal geringeres Primingvolumen und ein kürzeres Schlauchsystem (Puehler et al. 2010, Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2004). Zudem verzichtet das MEKZ auf ein Kardiotomiereservoir (Puehler et al. 2010, Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2004). Da für diese drei Faktoren ein Einfluss auf die Plasmakonzentration der Inhalationsanästhetika diskutiert wird (Suzuki et al. 2005, Zhou und Liu 2002, Zhou und Liu 2001, Yu et al. 2001, Lerman et al. 1987), bleibt bei Prasser et al. die Frage unbeantwortet, ob die Verwendung eines PMP-Membranoxygenators auch im Verlauf einer konventionellen EKZ zu signifikant höheren Sevofluranplasmakonzentrationen führen würde.

Die vorliegende Studie untersucht erstmals den Sachverhalt unter Verwendung der konventionellen EKZ. Dieses ist bedeutsam, da in Deutschland die überwiegende Zahl aller ACVB mithilfe einer konventionellen EKZ durchgeführt werden (Bruckenberger 2011, Gummert et al. 2008, Gummert et al. 2007, Kalmár und Irrgang 2002). Zudem behandelt die Studie erstmals die Fragestellung, an welchen Stellen im Bereich der konventionellen EKZ, wie etwa dem Kardiotomiereservoir, Sevoflurankonzentrationen verlorengehen.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie verzichtet die Arbeitsgruppe Prasser et al. (2008) auf die Erfassung der quantitativen Unterschiede der additiv verabreichten i.v.-Anästhetika, die

nötig sind, um eine adäquate Narkosetiefe beider Patientengruppen (PPL- vs. PMP-Membran) zu gewährleisten. Zudem evaluiert die Arbeitsgruppe nicht den postoperativen Verlauf der beiden Patientenkollektive. Während Prasser et al. die klinische Relevanz der Verwendung der PMP-Membran, im Vergleich zu den herkömmlichen Membranoxygenatoren, nicht beurteilen kann, zeigt die vorliegende Studie, dass die PMP-Membran im Vergleich höhere narkoserelevante Sevofluranplasmaspiegel gewährleistet.

Der Unterschied in der Permeabilität der beiden Oxygenortypen für volatile Anästhetika scheint in Material und Aufbau der beiden Membranen begründet zu sein. Die PMP-Membran wurde entwickelt, da es, aufgrund der mikroporösen Struktur der PPL-Membran, besonders bei Langzeit-EKZ, zu Plasmaleckagen kommen kann (Lim 2006, Meyns et al. 2005, Musch et al. 1996, Montoya et al. 1992, Mottaghy et al. 1989). Mehrere Autoren zeigten, dass die PMP-Membran nahezu vollständig plasmaundurchlässig ist. Die Wandung der Membran besteht aus einer mikroporösen Matrix und einer dünnen ( $<1\mu\text{m}$ ) nicht porösen Membran auf der Blutseite der Matrix (siehe Abbildung 3). Diese Membran bildet eine solide Barriere zwischen Blut und Gas. Sie verhindert daher Plasmaübertritte und scheint der Grund für die nahezu vollständige Undurchlässigkeit der PMP-Membranoxygenatoren für Inhalationsanästhetika zu sein.

Bei dem mikroporösen PPL-Hohlfaser-Membranoxygenator ist die freie Diffusion von Gasmolekülen durch die Mikroporen der Kapillaren das Prinzip des Gasaustausches. Das treibende Element des Gastransfers ist dabei der Unterschied des Partialdruckes von Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid und dem volatilen Agens zwischen der Gas- und der Blutseite der Membran. Wiesenack et al. (2002) und Philipp et al. (2002) vermuten, dass im Gegensatz dazu der Gasaustausch via PMP-Membran das physiologische Prinzip der Diffusion von Gasmolekülen durch eine dichte gaspermeable Zellmembran nach dem Model von Nunes und Peinemann imitiert (Nunes und Peinemann 2001). Eine mögliche Erklärung für die extrem reduzierte Permeabilität ist ein sehr geringer Diffusionskoeffizient des volatilen Anästhetikums (Wiesenack et al. 2002). Die PMP-Membranoxygenatoren sind damit die einzigen Oxygenatoren, die nahezu undurchlässig für Inhalationsanästhetika sind (Prasser et al. 2008, Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002). Alle anderen bisher überprüften Oxygenatoren sind für volatile Anästhetika permeabel (Hickey et al. 1996, Nussmeier et al. 1989, Stern et al. 1989, Henderson et al. 1988, Nussmeier et al. 1988), auch wenn sich die An- und Abflutgeschwindigkeiten der volatilen Anästhetika bei den einzelnen Oxygenatoren unterscheiden (Hickey et al. 1996, Stern et al. 1989).

#### **4.2.2 Einflussfaktoren auf die Sevofluranplasmakonzentration während der EKZ**

Um die Plasmakonzentrationsverläufe der beiden Oxygenatorgruppen während der EKZ besser deuten und diskutieren zu können, müssen zunächst die verschiedenen Faktoren genauer betrachtet werden, die die Konzentrationsverläufe in beiden Gruppen während der EKZ in gleicher Weise beeinflussen. Hierbei spielen Verdünnungseffekte durch Blutdilution, Veränderungen des Löslichkeitskoeffizienten des volatilen Anästhetikums, Frischgas- und Blutfluss sowie der Verlust des Inhalationsanästhetikums an verschiedenen Stellen der HLM eine Rolle.

Das Primingvolumen, welches in der vorliegenden Studie aus 1600 ml kristalloider Lösung besteht, verursacht zu Beginn der EKZ einen Verdünnungseffekt der Inhalationsanästhetika im Plasma (Mets 2000). Weitere Blutdilution wurde im Verlauf der EKZ bei Bedarf verabreicht und ein Hämatokrit bis 20 % toleriert. Es gab keinen signifikanten Unterschied des Hämatokrits zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Neben dem Verdünnungseffekt wird durch die Hämodilution der Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizient herabgesetzt, da sich volatile Anästhetika in salinischen Lösungen schlechter lösen als im Blut mit Lipidkomponenten (Zhou und Liu 2002, Zhou und Liu 2001, Yu et al. 2001, Lerman et al. 1987). Nussmeier et al. (1988) konnten in einer In-Vitro-Studie zeigen, dass aus einem größeren Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten des volatilen Anästhetikums eine höhere Anflutgeschwindigkeit resultiert.

Ein Herabsetzen des Löslichkeitskoeffizienten könnte im Rückschluss ein schnelleres Abfluten volatiler Anästhetika über einen permeablen Oxygenator begünstigen. Auch der Verlust von Inhalationsanästhetika an anderen Stellen der HLM wie dem venösen Kardiotomiereservoir oder dem OP-Feld könnte sich dadurch erhöhen. Einen gegensätzlichen Effekt auf den Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten hat dagegen die Abnahme der Temperatur während einer hypothermen EKZ, da sich Gase bei niedrigen Temperaturen besser im Blut lösen können (Yu et al. 2001, Lockwood et al. 1997, Hendrickx und De Wolf 2008, Eger und Eger 1985). Nussmeier et al. (1988), ermittelten zunächst die Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten von Isofluran, Enfluran und Halothan in hämodilutiertem normothermem Patientenblut. Anschließend erfolgte die Untersuchung unter hypothermen Bedingungen. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass sich die gegensätzlichen Effekte (Hämodilution versus Hypothermie) aufheben, so dass der Löslichkeitskoeffizient der volatilen Anästhetika in ihrer Studie nahezu konstant blieb.

Der Einfluss des Körpergewebes auf die Plasmakonzentration des vor der EKZ verabreichten Inhalationsanästhetikums hängt von der Löslichkeit im Gewebe, der Organperfusion, der Zeitkonstanten sowie der Partialdruckdifferenz zwischen dem Blut und dem Gewebe ab (Mets 2000). Der Löslichkeitskoeffizient verschiedener Gewebe unterscheidet sich voneinander. So können sich Inhalationsanästhetika z.B. im Fettgewebe, das einen höheren Löslichkeitskoeffizienten besitzt, besser anreichern (Mets 2000). Während der hypothermen Phase des kardiopulmonalen Bypasses vergrößert sich die Gewebekapazität für volatile Anästhetika weiter (Nussmeier et al. 1989). Nussmeier et al. (1989) untersuchten in einer In-Vivo-Studie die Pharmakokinetik von Isofluran über einen Bubbleoxygenator während einer hypothermen kardiopulmonalen Bypassoperation. Sie beobachteten, dass das Anfluten des volatilen Anästhetikums über den Oxygenator unter Hypothermie deutlich langsamer verlief als über die Lunge bei normothermen Patienten. Dem gegenüber verlief die Elimination, die mit der Aufwärmphase zusammenfiel, genauso schnell wie über die Lunge unter normothermen Bedingungen. Die Autoren mutmaßten, dass der verspätete Anstieg des arteriellen Partialdrucks des volatilen Anästhetikums aus einer erhöhten Aufnahme von Isofluran im Gewebe resultierte. Den Anstieg der Gewebekapazität für volatile Anästhetika erklärten sie sich zum einen aus dem erhöhten Löslichkeitskoeffizienten, zum anderen aus einer Erhöhung der Zeitkonstante bezüglich der Aufnahme durch das Gewebe. Die erhöhte Zeitkonstante ergab sich aus der erhöhten Löslichkeit in Verbindung mit dem verminderten Blutfluss durch das Gewebe im Verlauf der EKZ. Während der Aufwärmphase wurde ein Teil der volatilen Anästhetika aus dem Gewebe wieder freigegeben (Nussmeier et al. 1989).

Neben dem Einfluss der Temperatur und der Hämodilution auf die Plasmakonzentrationsverläufe der Inhalationsanästhetika wurde in verschiedenen Studien untersucht, inwiefern die An- und Abflutgeschwindigkeit volatiler Anästhetika durch die Membran vom Blut- und Gasfluss während der EKZ beeinflusst wird. So stellten Nussmeier et al. (1989) in einer In-Vitro-Studie fest, dass sich die Höhe des Frischgasflusses, im Gegensatz zum Blutfluss, auf die Anflutgeschwindigkeit bzw. die Elimination auswirkt. Stern et al. (1989) kamen in einer weiteren In-Vitro-Studie zu einem vergleichbaren Ergebnis. Unter In-Vivo-Bedingungen kann jedoch aufgrund eines größeren Zirkulationsvolumens nicht ausgeschlossen werden, dass der Blutfluss die Geschwindigkeit von Aufnahme und Elimination durch die Membran beeinflusst (Nussmeier et al. 1989). In der vorliegenden Studie wurden daher die Blut- und Gasflüsse während der EKZ möglichst konstant gehalten, jedoch den klinischen Erfordernissen der Patienten angepasst.

Eine mögliche Stelle der HLM, bei der Inhalationsanästhetika dem Kreislauf entzogen werden könnten, stellt die Oxygenatormembran selbst dar. In einer In-Vitro-Studie konnte eine Arbeitsgruppe um Stern zeigen, dass über einen silikonbeschichteten Membranoxygenator (Scimed, Model #1-35002A) große Mengen des Inhalationsanästhetikums absorbiert und in der Silikonmembran gebunden wurden, die dann dem Kreislauf der HLM nicht mehr zur Verfügung standen (Stern et al. 1989). Hierzu sind jedoch keine In-Vivo-Untersuchungen bekannt. Wiesenack et al. (2002) konnten zeigen, dass weder bei Oxygenatoren mit PPL- noch mit PMP-Membran nennenswerte Mengen an volatilen Anästhetika absorbiert und in der Membran gebunden werden.

Die Absorption von volatilen Anästhetika in das PVC- und Silikon-Schlauchsystem der EKZ könnte einen weiteren Verlust des Inhalationsanästhetikums bewirken. Aus einer In-Vitro-Studie von Suzuki et al. (2005) ergeben sich deutliche Hinweise darauf, dass ein Verlust volatiler Anästhetika über ein PVC- und Silikon-Schlauchsystem stattfinden kann. Da in der vorliegenden In-Vivo-Studie jedoch ein um ein Vielfaches höherer Blutfluss und ein höheres zirkulierendes Blutvolumen besteht, spielt der Einfluss des Schlauchsystems auf die Inhalationsanästhetikakonzentration bei der konventionellen EKZ vermutlich eine deutlich geringere Rolle (Prasser et al. 2008).

Außer den Verlusten volatiler Anästhetika über permeable Oxygenatoren gibt es möglicherweise weitere Stellen während der EKZ, über die volatile Anästhetika eventuell entweichen könnten. Zu diesen Stellen gehören die Lunge, der Oxygenator, das venöse Kardiotomie-reservoir und das OP-Feld beziehungsweise die Wundfläche. Während der EKZ sind die Lungen insofern vom Kreislauf abgekoppelt, als der Blutfluss über die Pulmonalarterie unterbrochen ist, wobei die Blutversorgung über die Bronchialarterie intakt bleibt. Ein gewisser Diffusionsverlust volatiler Anästhetika über die relativ große Lungenoberfläche ist anzunehmen. Um dem entgegenzuwirken, wurde in der vorliegenden Studie die vor Beginn der EKZ eingestellte Sevoflurankonzentration am Oxygenator beibehalten. Die Konstanz der Sevofluranvolumenkonzentration wurde am Tubus des Patienten überprüft. Während des gesamten Verlaufs der EKZ konnte, bezogen auf die Sevofluranvolumenkonzentration am Tubus, in beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert ermittelt werden. Daher ist davon auszugehen, dass kein nennenswerter Verlust von Sevofluran über die Lunge stattfand.



In der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass ein Verlust von volatilen Anästhetika über das venöse Reservoir der HLM nicht stattfand, obgleich an dieser Stelle eine relativ große Oberfläche des Patientenbluts direkt mit der Raumluft in Verbindung stand. Bei beiden Gruppen lag während der gesamten Zeit der EKZ die Volumenkonzentration von Sevofluran an dieser Stelle unter der Nachweisgrenze von 0,05 Vol %.

Ein möglicher Verlust von Sevofluran über das OP-Feld, der eventuell dadurch entsteht, dass Sevofluran aus dem Blut bzw. aus dem freiliegenden Gewebe im Bereich des offenen Situs in die Raumluft diffundiert, konnte mit der zur Verfügung stehenden Methode nicht gemessen werden, da sonst eine inakzeptable Behinderung des Operationsablaufes entstanden wäre. Die Frage, ob aus der Tatsache, dass am venösen Reservoir der HLM keine nennenswerten Verluste von Sevofluran gemessen wurden, Rückschlüsse auf Verluste von Sevofluran über das OP-Feld möglich sind, kann nicht abschließend geklärt werden. Dafür spräche, dass in beiden Fällen ein relativ großes Blutvolumen im Kontakt mit der Raumluft stand. Allerdings befand sich das Blut im Reservoir in relativer Ruhe, im Bereich des OP-Feldes dagegen in Bewegung.

Auf die Verluste von Sevofluran über die Oxygenatoren wurde bereits eingegangen. Während der Verlust der Inhalationsanästhetika über den Oxygenator mit PMP-Membran unterhalb der Nachweisgrenze blieb, wurden beim Oxygenator mit PPL-Membran deutliche Verluste nachgewiesen (siehe Abbildung 10).

Der Verlauf der Sevofluranplasmakonzentration unter der Verwendung der zwei unterschiedlichen Membranen während der EKZ ist unter Berücksichtigung der oben erläuterten Faktoren zu betrachten. Der Einfluss der Oxygenatormembran spielt dabei eine entscheidende Rolle. Innerhalb der ersten fünf Minuten nach Beginn der EKZ war, unabhängig von der verwendeten Oxygenatormembran, ein deutlicher Abfall der Sevofluranplasmakonzentration zu erkennen, der im Wesentlichen auf den Verdünnungseffekt des Blutes durch das Primingvolumen in der HLM zurückzuführen war (Mets et al. 2001, Mets 2000). Doch bereits zehn Minuten nach Beginn der Perfusionszeit war die Sevofluranplasmakonzentration in der Gruppe mit PMP-Membran, im Vergleich zur Gruppe mit PPL-Membran, signifikant höher. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen blieb bis über das Ende der EKZ hinaus bestehen (siehe Abbildung 9). Die Unterschiede zwischen den beiden Plasmakonzentrationen variierten jedoch im Verlauf der

EKZ. In der ersten halben Stunde war in beiden Gruppen ein deutlicher Konzentrationsabfall zu erkennen, der anschließend abnahm und zwischen der 45. und 90. Minute stagnierte. Der Abfall bei der Gruppe mit PMP-Membranoxygenator war jedoch wesentlich geringer und der Unterschied zwischen den beiden Konzentrationen vergrößerte sich innerhalb der ersten 30 Minuten stetig. Der fortlaufende Abfall der Plasmakonzentration des volatilen Anästhetikums innerhalb dieses Zeitraums lag, neben der Hämodilution, in der Abnahme des Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten des volatilen Anästhetikums in salinischen Lösungen begründet (Zhou und Liu 2001, Yu et al. 2001, Nussmeier et al. 1988, Lerman et al. 1987). Zudem sank in diesem Zeitraum die Körpertemperatur von anfangs 36°C auf 33°C. Dieses begünstigte im Zusammenspiel mit der Verringerung des Blutflusses während der EKZ die Umverteilung des volatilen Anästhetikums aus dem Blut in das Gewebe, was ein weiterer Grund für die Abnahme der Sevofluranplasmakonzentration sein könnte (Mets et al. 2001, Mets 2000, Nussmeier et al. 1989). Die Hypothermie erhöhte jedoch auch den Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten (Yu et al. 2001, Lockwood et al. 1997, Eger und Eger 1985) und wirkte so dem Abfluten des volatilen Anästhetikums entgegen (Mets 2000, Nussmeier et al. 1989). Dies könnte unter anderem auch den sich verlangsamenden Abfall der Sevofluranplasmakonzentration ab der 30. Minute und die Stagnation ab der 60. Minute erklären, da sich die gegensätzlichen Effekte der salinischen Lösungen und der Hypothermie auf die Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizienten, ähnlich der Studie von Nussmeier et al. (1988), kompensiert haben könnten (Mets et al. 2001, Mets 2000, Nussmeier et al. 1989, Nussmeier et al. 1988).

Insgesamt ist jedoch die Hämodilution als Hauptfaktor des Rückgangs der Plasmakonzentration in beiden Patientengruppen während der ersten halben Stunde zu sehen. In der Gruppe mit PPL-Membranoxygenator spielte zusätzlich der Verlust über den Oxygenatorgasauslass eine maßgebliche Rolle. Der Vergleich der Sevofluranplasmakonzentration mit der Sevofluranvolumenkonzentration am Oxygenatorgasauslass macht deutlich, dass der Verlust des Inhalationsanästhetikums über die PPL-Membran parallel zur Abnahme der Sevofluranplasmakonzentration in dieser Gruppe verlief. In der 60. Minute erreichte die Sevofluranplasmakonzentration beider Gruppen ihren niedrigsten Wert, wobei er bei der PMP-Gruppe fast doppelt so hoch lag wie bei der PPL-Gruppe. Von der 60. bis zur 90. Minute blieben die Konzentrationen innerhalb der jeweiligen Gruppe und die Differenz zwischen den Plasmakonzentrationen beider Gruppen nahezu konstant.

Insgesamt gesehen ist auch ein gewisser Verlust von Sevofluran über das OP-Feld, insbesondere zu Beginn der EKZ, nicht auszuschließen. Da die Sevofluranplasmakonzentrationen in

beiden Gruppen zwischen der 60. und 90. Minute nahezu konstant blieben, ist ein größerer Verlust über die Wundfläche des Patienten in diesem Zeitraum jedoch nicht anzunehmen.

Ab der 90. Minute wurde die Differenz in der Sevofluranplasmakonzentration zwischen den beiden Gruppen immer größer. Die Sevofluranplasmakonzentration nahm ab diesem Zeitpunkt in der Gruppe mit PMP-Membran erst langsam, dann deutlich zu und lag 10 Minuten nach Beendigung der EKZ beim Ausgangswert vor der EKZ. Dem gegenüber blieb die Sevo-fluranplasmakonzentration in der Gruppe mit PPL-Membran während dieser Zeit auf konstant niedrigem Niveau und lag 10 Minuten nach Beendigung der EKZ knapp bei der Hälfte des Ausgangswertes. In diesem Zeitraum wurde wieder verstärkt Sevofluran durch die PPL-Membran eliminiert, wie der Anstieg der Volumenkonzentration von Sevofluran am Oxygenatorgasauslass zeigte. Die Plasmakonzentrationsverläufe beider Gruppen im letzten Abschnitt der EKZ lassen sich hauptsächlich dadurch erklären, dass die Lunge allmählich wieder ihre Funktion übernahm und damit zunehmend Sevofluran über die Lunge ins Blut aufgenommen bzw. in der Folge bei der Gruppe mit PPL-Membranoxygenator über den Oxygenatorgasauslass eliminiert wurde. Auch die allmähliche Erhöhung der Körpertemperatur, die zum einen den Übertritt von Sevofluran aus dem Gewebe ins Blut der Patienten (Mets et al. 2001, Mets 2000, Nussmeier et al. 1989), zum anderen eine erhöhte Abflugeschwindigkeit über die PPL-Membran begünstigt (Zhou und Liu 2001, Lockwood et al. 1997, Nussmeier et al. 1989), könnte einen Einfluss auf die Plasmaverläufe während der Reperfusionphase gehabt haben.

#### **4.2.3 Vergleich der beiden Oxygenatorgruppen hinsichtlich Bispektralindex und Narkosemittelverbrauch der additiv intravenös verabreichten Anästhetika während der EKZ**

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass die signifikant höhere Sevofluranplasmakonzentration in der PMP-Gruppe narkoserelevant ist. Den Patienten der Gruppe mit PPL-Membranoxygenator mussten, im Vergleich zur Gruppe mit neueren PMP-Membranen, im Verlauf der EKZ sowie während der gesamten Bypassoperation signifikant höhere Dosen Sufentanil und Midazolam verabreicht werden (siehe Tabelle 4), um eine suffiziente Anästhesie aufrecht zu erhalten. Da frühzeitig bei einem Anstieg des BIS-Wertes mittels intravenöser Anästhetika gegengesteuert wurde, um eine unzureichende Narkosetiefe zu verhindern, waren die BIS-Werte zwischen den beiden Gruppen sowie innerhalb einer Gruppe zu keiner Zeit signifikant unterschiedlich.

Somit handelt es sich bezogen auf die Verläufe des Bispektralindex, wie in Abbildung 11 ersichtlich, nur um tendenzielle, jedoch nicht um signifikante Unterschiede zwischen beiden

Gruppen. Daher ist eine Interpretation dieser Unterschiede ausdrücklich mit der nötigen Zurückhaltung zu betrachten.

Parallel zur Erniedrigung der Sevofluranplasmakonzentration in beiden Oxygenator-Gruppen kam es zehn Minuten nach Beginn der EKZ zu einer tendenziellen, aber nicht signifikanten Erhöhung des BIS-Wertes in beiden Gruppen. Dies könnte sich durch den Verdünnungseffekt und die Veränderungen in der Pharmakokinetik der Anästhetika zu Beginn der EKZ erklären. Fünfzehn Minuten nach Beginn der EKZ blieb der BIS-Wert in der Gruppe mit PMP-Membran für eine Dreiviertelstunde konstant, wogegen der BIS-Wert in der PPL-Gruppe in dieser Zeit weiter anstieg und im Vergleich zur PMP-Gruppe tendenziell etwas höher lag. Parallel dazu kam es in der Gruppe mit PPL-Membranoxygenator, im Vergleich zu der Gruppe mit PMP-Membranoxygenator, zu einem tendenziellen, aber nicht signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Drucks als mögliches Zeichen einer etwas geringeren Narkosetiefe. Vermutlich aufgrund der Verabreichung signifikant höherer additiver Boli von Sufenta® und Midazolam (Tabelle 4) bei den Patienten der PPL-Gruppe sank der BIS-Wert in diesem Kollektiv mit einiger Verzögerung tendenziell wieder, so dass der Bispektralindex ab der 60. Minute bei beiden Gruppen wieder ungefähr auf gleichem Niveau lag. Auch das langsame Anfluten von Sevofluran über die Lunge ab diesem Zeitpunkt spielte möglicherweise hierbei eine Rolle. Zehn Minuten nach Beendigung der EKZ lag der BIS-Wert bei der Gruppe mit PMP-Membran tendenziell unter dem Ausgangswert vor Beginn der EKZ, der Wert der PPL-Gruppe lag darüber.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der BIS-Wert während der gesamten Bypassoperation maximal bei 45 lag und demnach weit unter der kritischen Marke von 60, bei der von einer zu geringen Narkosetiefe auszugehen ist. Keiner der Patienten der vorliegenden Studie war im Verlauf der Operation der Gefahr einer intraoperativen Wachheit ausgeliefert.

Neben den bereits in der vorliegenden Arbeit diskutierten Auswirkungen der EKZ auf die Konzentration der volatilen Anästhetika wurde in einigen Untersuchungen auch der Einfluss der HLM auf die in der Studie verwendeten i.v.-Anästhetika Sufenta®, und Midazolam geprüft (Mets 2000, Mand'ák et al. 2007, Takizawa et al. 2006, Dawson et al. 1997, Rosen und Rosen 1997, Hammaren et al. 1996, Russel et al. 1989, Flezzani et al. 1987). In einer Studie von Flezzani et al. (1987) wurde nach Beginn der EKZ eine Abnahme der Konzentration von zuvor appliziertem Sufenta® um 34% ermittelt. Auch eine deutliche Abnahme der totalen Konzentration von Midazolam zu Beginn der EKZ wurde beschrieben (Dawson et al. 1997, Hammaren et al. 1996, Russel et al. 1989). Diese Abnahme der totalen Anästhetika-

konzentration wird im Wesentlichen auf die Verdünnung durch das Primingvolumen der HLM zurückgeführt (Rosen und Rosen 1997, Flezzani et al. 1987). Weiterhin konnten in In-Vitro-Studien nicht unbeträchtliche Ablagerungen der Anästhetika im HLM-System, insbesondere auf der großen Oberfläche der Oxygenatormembran, nachgewiesen werden (Rosow et al. 1993, Rosen et al. 1990). Für diese Befunde sind jedoch keine klinischen Daten bekannt. Weder für die PMP- noch für die PPL-Membran konnte eine Absorption bzw. Speicherung von i.v.- oder volatilen Anästhetika ermittelt werden (Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Hickey et al. 1996, Nussmeier et al. 1989, Stern et al. 1989, Henderson et al. 1988, Nussmeier et al. 1988).

Aus der Tatsache, dass der Patientengruppe ohne PMP-Oxygenator signifikant höhere additive Boli von i.v.-Anästhetika appliziert werden mussten, um eine suffiziente Narkosetiefe zu gewährleisten, ergibt sich ein weiterer interessanter Aspekt. Denn es gibt Hinweise auf einen potentiell neutralisierenden Effekt einiger i.v.-Anästhetika auf die kardioprotektiven Eigenschaften von Inhalationsanästhetika (Smul et al. 2011, Müllheim et al. 2001). So zeigten Smul et al. (2011) in einer experimentellen Untersuchung an insgesamt 52 Kaninchen, dass das Ausmaß eines Myokardinfarktes deutlich reduziert wurde, wenn eine Präkonditionierung mit dem volatilen Anästhetikum Desfluran erfolgte. Die Myokardprotektion des volatilen Anästhetikums fiel in dem Kollektiv, in dem zusätzlich das intravenös verabreichte Anästhetikum Propofol verwendet wurde, geringer aus. Die Arbeitsgruppe folgerte daraus, dass Propofol den myokardprotektiven Effekt von Desfluran zum Teil blockiert (Smul et al. 2011). Es wäre daher denkbar, dass Patienten, die unter der Verwendung eines PMP-Membranoxygenators geringere Mengen von i.v.-Anästhetika während der EKZ erhalten, zusätzlich in größerem Maße von den kardioprotektiven Eigenschaften volatiler Anästhetika profitieren, da die Myokardprotektion weniger stark durch i.v.-Anästhetika gehemmt werden.

#### **4.2.4 Postoperativer Verlauf**

Die Untersuchung des postoperativen Verlaufs für die einzelnen Patientengruppen war nicht Ziel der vorliegenden Studie. Für eine Beurteilung dieser postoperativen Parameter ist die Teststärke dieser Studie aufgrund der vielen Kovariablen nicht ausreichend. Möglicherweise könnte das Fehlen einer statistischen Signifikanz u.a. auf dem zu kleinen Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie beruhen. Insofern sind die folgenden Beobachtungen mit der nötigen Zurückhaltung zu bewerten.

Die Patienten der PMP-Gruppe bedurften im Vergleich zur PPL-Gruppe einer im Median, aber nicht statistisch signifikanten, halb so langen intensivmedizinischen Betreuung (Tabelle 7). Auch war der Aufenthalt im Krankenhaus bei der Gruppe mit PMP-Membran im Median, jedoch nicht statistisch signifikant, um einen Tag kürzer (Tabelle 7).

Hinweise dafür, dass es sich bei den Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf den postoperativen Verlauf um mehr als einen Zufallsbefund handeln könnte, ergeben sich aus den Untersuchungen von De Hert (De Hert et al. 2004 b, De Hert et al. 2005).

Die Arbeitsgruppe um De Hert konnte zeigen, dass die Verwendung volatiler Anästhetika, insbesondere von Sevofluran, gegenüber total-intravenösen Anästhesien zu einer verkürzten Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus insgesamt führte (De Hert et al. 2004 b, De Hert et al. 2005).

Es wäre wünschenswert, den Einfluss der unterschiedlichen Membranoxygenatortypen auf die genannten Parameter (Länge der intensivmedizinischen Betreuung und Krankenhausverweildauer) zum Gegenstand weiterer Studien zu machen.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass bei Verwendung von PMP-Membranoxygenatoren der Verlust von Sevofluran signifikant geringer ist als bei PPL-Membranoxygenatoren, die hier stellvertretend für herkömmliche Oxygenatoren stehen. Es konnte gezeigt werden, dass die daraus resultierende über die gesamte Zeit der EKZ signifikant höhere Inhalationsanästhetikaexposition in der Patientengruppe mit PMP-Membranoxygenator zu einem signifikant niedrigeren Verbrauch von additiv intravenös verabreichten Anästhetika in dieser Patientengruppe führt. Diese eindeutigen und narkose-relevanten Unterschiede der Sevofluranplasmakonzentration zwischen den beiden Oxygenatorgruppen erhärten die Vermutung, dass sich mithilfe des PMP-Membranoxygenators myokardial protektive Plasmaspiegel während der EKZ aufrechterhalten lassen, ohne dass Sevofluran über den Oxygenator zugeführt werden muss. Auch die tendenziell, jedoch nicht signifikant kürzere intensivmedizinische Betreuung und Krankenhausverweildauer in der Gruppe mit PMP-Membranoxygenatoren in der aktuellen Studie könnten unter Umständen darauf hindeuten.

In allen bisherigen Studien zur Myokardprotektion volatiler Anästhetika wurden diese während der EKZ über die HLM appliziert. Die Menge der zu applizierenden volatilen Anästhetika, die für einen myokardprotektiven Effekt notwendig ist, wurde dabei in MAC

(Minimale alveoläre Konzentration) angegeben (Bein et al. 2005, Smul et al. 2011, De Hert et al. 2004 a, De Hert et al. 2004 b, Philipp et al. 2002, Wiesenack et al. 2002, Lockwood et al. 1999, Hickey et al. 1996, Nussmeier et al. 1989, Tarr und Snowdon 1991). Die Angaben in MAC sind aber für die Aussage der vorliegenden Studie und ihren neuen vielversprechenden Ansatz hinsichtlich einer Myokardprotektion unbrauchbar, da sie sich auf die Applikation von Inhalationsanästhetika über den Tubus bzw. die HLM und nicht auf die Plasmakonzentration beziehen. Daher wurde in der vorliegenden Studie auf die Angabe der applizierten Menge verzichtet, da die Angabe in MAC die Sevofluranplasmakonzentration nicht abbildet. Eine Angabe eines Richtwerts für die Plasmakonzentration, bei dem der myokardprotektive Effekt von Inhalationsanästhetika besteht, wäre für die weitere Beurteilung der vorliegenden Studie sowie auch für die klinische Praxis wichtig.

Aus den Untersuchungen von De Hert et al. (2004 a, 2004 b), die zeigen konnten, dass die kontinuierliche Gabe von Sevofluran über die gesamte Zeit vor, während und nach der EKZ eine größtmögliche Myokardprotektion bewirkt und außerdem zu einer verkürzten Krankenhausverweildauer führt, ergibt sich die Forderung nach einem so genannten *All-Conditioning-Konzept* für alle Patienten mit EKZ. Mit *All-Conditioning-Konzept* ist die dauerhafte Applikation von Inhalationsanästhetika gemeint. Die Applikation von Inhalationsanästhetika über den Vapor ist aber, wie bereits oben erörtert, rechtlich schwierig (§12 Abs.1 2. MPG-ÄndG, siehe Anhang, Anlage 1) und mit einem hohen technischen, organisatorischen und finanziellen Aufwand verbunden (Tassani-Prell und Wiesner 2005). Deshalb könnten die Kliniken nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu urteilen womöglich mit dem Gebrauch von PMP-Membranoxygenatoren einerseits die Applikation von Inhalationsanästhetika über den Vapor umgehen, andererseits dem *All-Conditioning-Konzept* mit Inhalationsanästhetika nachkommen. Weitere Studien zu diesem neuen und erfolgversprechenden Ansatz, wie z.B. über die zur Myokardprotektivität erforderliche Höhe der Plasmakonzentration von volatilen Anästhetika oder über den Einfluss des Einsatzes von PMP-Membranoxygenatoren auf die Krankenhausverweildauer, wären wünschenswert.

## 5 Zusammenfassung

---

### 5.1 Klinische Problemstellung

Die koronare Bypassoperation unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) gehört zu den weltweit am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffen des fortgeschrittenen Lebensalters. Hierbei wird medikamentös eine Kardioplegie induziert. Die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation sowie die Oxygenierung des Blutes werden mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM) sichergestellt. Als mögliche Komplikationen kann es unter der Kardioplegie am Herzen zu Schäden wie Nekrosen, Arrhythmien oder perioperativen Myokardinfarkten kommen. In-Vitro und In-Vivo-Studien konnten eindrucksvoll belegen, dass die Gabe von Inhalationsanästhetika, insbesondere von Sevofluran, den myokardialen Zellschaden während einer EKZ deutlich reduzieren kann. Hierbei profitieren die Patienten am deutlichsten, wenn das volatile Anästhetikum während des gesamten Operationszeitraums seine Wirkung entfalten kann. Dieses Vorgehen führte in mehreren Studien zu einer Verkürzung des Aufenthalts auf der Intensivstation und zu einer Reduktion der Krankenhausverweildauer.

Ein praktisches Problem stellte die Applikation der volatilen Anästhetika während der EKZ dar. Einerseits ist die Perfusion der Lunge ausgeschaltet, so dass volatile Anästhetika nicht über die Beatmung zugeführt werden können. Andererseits war die Zulässigkeit der Applikation von volatilen Anästhetika über Vaporen in den Frischgasfluss des Oxygenators gemäß §12 des Medizinproduktegesetzes nicht zweifelsfrei geklärt. Mittlerweile sind die meisten Kliniken dazu übergegangen, ihre gebräuchliche Gerätekombination aus Vapor und HLM durch ein TÜV-Gutachten beurteilen zu lassen, was einen zusätzlichen finanziellen Aufwand bedeutet. Teilweise wurden jedoch von den Kliniken Bedenken geäußert, ob die Prüfung der Gerätekombination durch ein TÜV-Gutachten bei einer juristischen Auseinandersetzung gerichtlich Bestand hätte. Die vorliegende Untersuchung geht daher von dem alternativen Ansatz aus, vor dem Einsatz der HLM verabreichte Sevofluranplasmaspiegel während der EKZ zu erhalten und gleichzeitig auf eine Applikation von volatilen Anästhetika über einen Vapor während der EKZ zu verzichten. Dies könnte möglicherweise eine kontinuierliche Myokardprotektion durch Sevofluran für den Zeitraum der EKZ gewährleisten. Grundlage für diesen alternativen Ansatz bieten die neueren Polymethylpenten-(PMP)-Membranoxxygenatoren, da sie für volatile Anästhetika nahezu undurchlässig sind. Dieses unterscheidet sie von den bisher verwendeten Oxygenatortypen.



## 5.2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mögliche Unterschiede in der Abflutkinetik von Sevofluran über die in der klinischen Routine verwendeten Oxygenatoren, den neuen Polymethylpenten-(PMP)-Membranoxygenator Hilite LT®7000 und einen herkömmlichen Membranoxygenator (Hilite®7000 mit Polypropylen-Membran), während des Einsatzes der EKZ zu untersuchen. Außerdem wurde ermittelt, ob an anderer Stelle im Kreislauf der EKZ, wie dem Kardiotomiereservoir, ein relevanter Verlust von Sevofluran auftritt. Es wurde überprüft, inwiefern mithilfe der neuen PMP-Membran höhere, für die Narkose relevante Sevofluranplasmakonzentrationen über den Zeitraum der EKZ erhalten bleiben. Diese könnten, neben einer ausreichenden Narkosetiefe, ggf. auch eine myokardiale Protektion durch volatile Anästhetika während der EKZ bewirken.

## 5.3 Patienten, Material und Methoden

Insgesamt wurden 20 Patienten untersucht, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch balancierte Anästhesietechnik mit Sevofluran und Sufentanil. Bei Zeichen einer unzureichenden Narkosetiefe erhielten die Patienten additive Boli eines Opioids und/oder eines Benzodiazepins. Die Konzentration des volatilen Anästhetikums Sevofluran wurde intermittierend im arteriellen Blut und kontinuierlich im endotrachealen Tubus, in der Luft des venösen Reservoirs und im Gasauslass des Oxygenators erfasst. Die Narkosetiefe wurde konstant mittels eines in der klinischen Routine üblichen EEG-Monitorings (BIS, Bispektralindex) überwacht. Der sonstige intraoperative Behandlungsablauf wurde durch die Studie weder geändert noch beeinflusst.

## 5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die Sevofluranplasmakonzentration in der Gruppe mit PPL-Membranoxygenatoren im Vergleich zu der Gruppe mit PMP-Membranoxygenatoren im Verlauf der EKZ auf signifikant niedrigere Werte abfiel. Zeitweise lag die Konzentration der Sevofluranplasmakonzentration in der Gruppe mit PMP-Membranoxygenator doppelt so hoch wie in der mit PPL-Membranoxygenator.

Es konnte gezeigt werden, dass die signifikant höhere Sevofluranplasmakonzentration in der PMP-Gruppe narkoserelevant war. Dies zeigte sich u.a. daran, dass der Verbrauch von additiv intravenös verabreichten Anästhetika in dieser Patientengruppe signifikant geringer war. Da frühzeitig bei einem Anstieg des BIS-Wertes mittels intravenösen Anästhetika gegengesteuert

wurde, um eine unzureichenden Narkosetiefe zu verhindern, waren die BIS-Werte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Zusätzlich konnte in der vorliegenden Studie kein Verlust von Sevofluran über das venöse Reservoir der HLM gezeigt werden

Bei den Patienten der PMP-Gruppe zeigte sich im Median eine kürzere intensivmedizinische Betreuung und eine kürze Krankenhausverweildauer, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Evaluation dieser beiden postoperativen Parameter nicht Ziel der vorliegenden Studie war. Für eine Beurteilung dieser Einflussgrößen war die Teststärke dieser Studie nicht ausreichend.

## **5.5 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die in der klinischen Routine zum Einsatz kommenden PMP-Membranoxygenatoren im Gegensatz zu den ebenfalls gebräuchlichen PPL-Membranoxygenatoren zu signifikant geringeren Verlusten von Sevofluran führen. Es konnte gezeigt werden, dass daher über die gesamte Zeit der EKZ eine signifikant höhere Inhalationsanästhetikakonzentration im Patientenblut der Gruppe mit PMP-Membranoxygenator besteht. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die signifikant höheren Sevofluranplasmakonzentrationen in der PMP-Gruppe narkoserelevant sind.

Möglicherweise wirken sich die signifikant höheren Sevofluranplasmaspiegel während der EKZ in der Gruppe mit PMP-Membranoxygenatoren myokardial protektiv aus. Hinsichtlich der notwendigen Plasmakonzentration volatiler Anästhetika für eine myokardial protektive Wirkung sollten weitere Studien erfolgen.

## 6 Anhang

### 6.1 Anlage 1: §12 Abs.1 2.MPG-ÄndG (Europäische Union, 1993)

#### § 12 2. MPG-ÄndG

##### **Sonderanfertigungen, Medizinprodukte aus In-Haus-Herstellung,**

Medizinprodukte zur klinischen Prüfung oder für  
Leistungsbewertungszwecke, Ausstellen

(1) Sonderanfertigungen dürfen nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn die Grundlegenden Anforderungen nach § 7, die auf sie unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind, erfüllt sind und das für sie vorgesehene Konformitätsbewertungsverfahren nach Maßgabe der Rechtsverordnung nach § 37 Abs. 1 durchgeführt worden ist. Der Verantwortliche nach § 5 ist verpflichtet, der zuständigen Behörde auf Anforderung eine Liste der Sonderanfertigungen vorzulegen. Für die Inbetriebnahme von Medizinprodukten aus In-Haus-Herstellung finden die Vorschriften des Satzes 1 entsprechende Anwendung.

### 6.2 Anlage 2: Anhang I Nr.9.1 des 2.MPG-ÄndG (Europäische Union, 1993)

#### Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG

##### Grundlegende Anforderungen

9. Eigenschaften im Hinblick auf die Konstruktion und die Umgebungsbedingungen
- 9.1. Wenn ein Produkt zur Verwendung in Kombination mit anderen Produkten oder Ausrüstungen bestimmt ist, muss die Kombination einschließlich der Anschlüsse sicher sein, und sie darf die vorgesehene Leistung der Produkte nicht beeinträchtigen. Jede Einschränkung der Anwendung muss auf der Kennzeichnung oder in der Gebrauchsanweisung angegeben werden.

## 7 Literaturverzeichnis

---

Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S, Brandt A, Adams HA, Hoff G, Larsen R (2004): Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 101 (5), 1096-104

Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH (2005): Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 100 (3), 610-6

Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P (1999): Evidence for Preconditioning by Isoflurane in Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 100 [19 suppl]:II-340-4

Bestas A, Yasar MA, Bayar MK, Inalkac S (2004): The effects of two different anaesthesia techniques on bispectral index values and awareness during off-pump coronary artery bypass grafting. *J Clin Monit Comput* 18 (5-6), 347-51

Bruckenberg E: Herzbericht 2010. Eigenverlag Dr. E. Bruckenberg, Hannover 2011

Chiari P, Bouvet F, Piriou V (2005): Anaesthetic-induced myocardial preconditioning: fundamental basis and clinical implications. *Ann Fr Anesth Reanim* 24 (4), 383-96

Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K (2003): Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 99 (4), 826-33

Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, Meeus R, De Hert SG (2005): Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesthesiol Belg* 56 (2), 147-54

Crystal GJ, Khoury E, Gurevicius J, Salem MR (1995): Direct effects of halothane on coronary blood flow, myocardial oxygen consumption, and myocardial segmental shortening in in situ canine hearts. *Anesth Analg* 80 (2), 256-62

Crystal GJ, Zhou X, Gurevicius J, Czinn EA, Salem MR, Alam S, Piotrowski A, Hu G (2000): Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology* 92 (4), 1103-13

Dawson PJ, Bjorksten AR, Blake DW, Goldblatt JC (1997): The effects of cardiopulmonary bypass on total and unbound plasma concentrations of propofol and midazolam. *Cardiothorac Vasc Anesth* 11 (5), 556-61

De Hert SG (2004): Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol* 17 (1), 57-62

De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2002): Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97, 42-49

De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE, Van der Linden PJ (2003): Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99 (2), 314-23

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 (2004a): Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101, 299-310

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 (2004 b): Choice of Primary Anesthetic Regimen Can Influence Intensive Care Unit Length of Stay after Coronary Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology* 101, 9-20

De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF (2005): Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 100 (6), 1584-93

De Hert SG, Preckel B, Hollmann MW, Schlack WS (2009 a): Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 26 (12), 985-95

De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, Demeere JL, Mulier J, Wouters P (2009 b): A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 64 (9), 953-60

Domange L (1956): Gas-phase chromatography: its use in drug analysis. *Sven Farm Tidskr* 60 (33): 770-5

Ebel D, Schlack SW (2004): Was muss der Anästhesist wissen? *AnästH Intensiv Notf* 9, 501-504

Ebel D, Preckel B, You A, Müllenheim J, Schlack W, Thämer V (2002): Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia. *Br J Anaesth* 88 (6), 828-35

Eger RR, Eger El 2nd (1985): Effect of temperature and age on the solubility of enflurane, halothane, isoflurane, and methoxyflurane in human blood. *Anesth Analg* 64 (6), 640-2

Europäische Union:

[http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/technical\\_harmonisation/l21010b\\_en.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/technical_harmonisation/l21010b_en.htm) o.J., zuletzt geprüft am 05.01.2014

Fang NX, Yao YT, Shi CX, Li LH (2010): Attenuation of ischemia-reperfusion injury by sevoflurane postconditioning involves protein kinase B and glycogen synthase kinase 3 beta activation in isolated rat hearts. *Mol Biol Rep* 37 (8), 3763-9

Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF (2007): Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 59 (4), 418-58

Flezzani P, Alvis MJ, Jacobs JR, Schilling MM, Bai S, Reves JG (1987): Sufentanil disposition during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 34 (6), 566-9

Flynn J, Masud S, O'Keeffe JD, Wren WS, Shanahan IM (1989): Gas chromatographic determination of volatile anaesthetic agents in blood. Part 2. Clinical studies. *Analyst* 114 (10), 1211-3

Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitrasse B, Girard C, Lehot JJ, Du Gres B, Sellin M, Depoix JP, Janvier G, Longrois D (2003): Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 99 (2), 334-46

Frässdorf J, De Hert S, Schlack W (2009): Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth* 103 (1), 89-98

Ginder M: Erprobung eines Inhalationskreissystems mit vorgeschaltetem bzw. integriertem Verdampfer für Isofluran unter Minimal-Flow-Bedingungen bei der Ratte. *Vet. Med. Diss. München* 2000

Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M (2005): Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 94 (2), 159-65

Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, Scandroglio AM, Maselli D, De Luca M, Marchetti C, Crescenzi G, Zangrillo A (2006): Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20 (4), 477-83

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Krian A (2007): Cardiac surgery in Germany during 2006: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 55 (6), 343-50

Gummert JF, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A (2008): Cardiac surgery in Germany during 2007: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 56 (6), 328-36

Hammaren E, Yli-Hankala A, Rosenberg PH, Hynynen M (1996): Cardiopulmonary bypass-induced changes in plasma concentrations of propofol and in auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 77 (3), 360-4

Henderson JM, Nathan HJ, Lalande M, Winkler MH, Dube LM(1988): Washin and washout of isoflurane during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 35 (6), 587-90

Hendrickx JF, De Wolf A (2008): Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* (182), 159-86

Hickey S, Gaylor JD, Kenny GN (1996): In vitro uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10 (3), 352-5

Hirschi M, Meistelman C, Longrois D (2000): Effects of normothermic cardiopulmonary bypass on bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 17 (4), 499-505

Honan D, Doherty D, Frizelle H (2006): A comparison of the effects on bispectral index of mild vs. moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 23 (5), 385-90

Honda HM, Korge P, Weiss JN (2005): Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci* 1047, 248-58

Jostra (1995): Gebrauchsanweisung HLM 20

Jović M, Krivokapić B, Babić M, Nezić D, Dukanović B, Stevanović P (2010): Prospects of cardioprotection by volatile anesthetics. *Med Pregl* 63 (5-6), 393-8



Kalmár P, Irrgang E (2002): Cardiac surgery in Germany during 2001: a report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 50 (6), 30-5

Kato R, Foex P (2002): Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 49 (8), 777-91

Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, Wei J, Inada K (2006): Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20 (4), 503-8

Krolikowski JG, Bienengraeber M, Weihrauch D, Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS (2005): Inhibition of mitochondrial permeability transition enhances isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion: the role of mitochondrial KATP channels. *Anesth Analg* 101 (6), 1590-6

Ladilov YV, Siegmund B, Piper HM. (1995): Protection of reoxygenated cardiomyocytes against hypercontracture by inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *Am J Physiol* 268 (4 Pt 2), H1531-9

Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G (2007): Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21 (4), 502-11

Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, Zangrillo A (2008): Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol* 75 (5), 269-73

Lehmann A, Karzau J, Boldt J, Thaler E, Lang J, Isgro F (2003): Bispectral index-guided anesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Anesth Analg* 96 (2), 336-43

Lehmann A, Schmidt M, Zeitler C, Kiessling AH, Isgro F, Boldt J (2007): Bispectral index and electroencephalographic entropy in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol* 2007 24 (9), 751-60

Lerman J, Gregory GA., Eger EI 2nd. (1987): Effects of anaesthesia and surgery on the solubility of volatile anaesthetics in blood. *Can J Anaesth* 34 (1), 14-6

Lim MW (2006): The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia* 61 (10), 984-95

Lim SY, Davidson SM, Hausenloy DJ, Yellon DM (2007): Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* 75 (3), 530-5

Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA (1997): Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth* 79 (4), 517-20

Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Adams S (1999): A comparison of anaesthetic tensions in arterial blood and oxygenator exhaust gas during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 54 (5), 434-6

Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, Hersberger M, Feng J, Zhu M, Furrer L, Schaub MC, Tavakoli R, Genoni M, Zollinger A, Zaugg M (2007): Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: inhalational versus intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 106 (3), 444-57

Madison WI: Cardiopulmonary Anesthesia Vaporizer Bracket (CAB). Datex-Ohmeda Marketing Bulletin, 2003

Mand'ák J, Pojar M, Maláková J, Lonsk V, Palicka V, Zivný P (2007): Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass – amicrodialysis study. *Perfusion* 22 (2), 129-36

Martini N, Preckel B, Thämer V, Schlack W (2001): Can isoflurane mimic ischaemic preconditioning in isolated rat heart? *Br J Anaesth* 86 (2), 269-71

Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG (2001): Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 13 (4), 301-5

Mets B (2000): The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 44, 261-273

Mets B, Reich NT, Mellas N, Beck J, Park S (2001): Desflurane pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15 (2), 179-82

Meyns B, Vercaemst L, Vandezande E, Bollen H, Vlasselaers D (2005): Plasma leakage of oxygenators in ECMO depends on the type of oxygenator and on patient variables. *Int J Artif Organs* 28 (1), 30-4

Miller MS, Gandolfi AJ (1979): A rapid, sensitive method for quantifying enflurane in whole blood. *Anesthesiology* 51 (6), 542-4

Miyano K, Tanifuji Y, Obata T (1993): The determination of a new inhalational anaesthetic, sevoflurane, using an internal standard, xenon, by gas chromatography/mass spectrometry/selected ion monitoring. *Biomed Chromatogr* 7 (2), 116-7

Montoya JP, Shanley CJ, Merz SI, Bartlett RH (1992): Plasma leakage through microporous membranes. Role of phospholipids. *ASAIO J* 38 (3), M399-405

Mottaghy K, Oedekoven B, Starmans H, Muller B, Kashefi A, Hoffmann B, Bohm S (1989): Technical aspects of plasma leakage prevention in microporous capillary membrane oxygenators. *ASAIO Trans* 35(3), 640-3

Müllenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Frässdorf J, Preckel B, Schlack W (2003): Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 99 (3), 624-31

Musch G, Verweij M, Bombino M, Banfi G, Fumagalli R, Pesenti A (1996): Small pore size microporous membrane oxygenator reduces plasma leakage during prolonged extracorporeal circulation: a case report. *Int J Artif Organs* 9(3), 177-80

Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL (2004): Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18 (3), 269-74

Nader ND, Karamanoukian HL, Reedy RL, Salehpour F, Knight PR (2006): Inclusion of sevoflurane in cardioplegia reduces neutrophil activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20 (1), 57-62

Nunes SP, Peinemann K-V: *Membrane Technology. Gas Separation with Membranes*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2001

Nussmeier NA, Moskowitz GJ, Weiskopf RB, Cohen NH, Fisher DM, Eger EI 2nd (1988): In vitro anesthetic washin and washout via bubble oxygenators: influence of anesthetic solubility and rates of carrier gas inflow and pump blood flow. *Anesth Analg* 67 (10), 982-7

Nussmeier NA, Lambert ML, Moskowitz GJ, Cohen NH, Weiskopf RB, Fisher DM, Eger EI 2nd (1989): Washin and washout of isoflurane administered via bubble oxygenators during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 71 (4), 519-25

Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W (2005): The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 101 (5), 1252-60

Pasqualin RC, Auler JO Jr. (2008): Myocardial protection by pre- and post-anesthetic conditioning. *Rev Bras Anesthesiol*.58 (5), 512-9, 506-12

Philipp A, Wiesenack C, Behr R, Schmid FX, Birnbaum DE (2002): High risk of intraoperative awareness during cardiopulmonary bypass with isoflurane administration via diffusion membrane oxygenators. *Perfusion* 17, 175-178

Piper HM, García-Dorado D, Ovize M (1998): A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 38 (2), 291-300

Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, Baars HF, Yo TI, Trocino G, Vigna C, Roelandt JR, van Urk H (1999): The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341 (24), 1789-94

POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P (2008): Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371 (9627), 1839-47

Prasser C, Zelenka M, Gruber M, Philipp A, Keyser A, Wiesenack C (2008): Elimination of sevoflurane is reduced in plasma-tight compared to conventional membrane oxygenators. *Eur J Anaesthesiol* 25 (2), 152-7

Preckel B, Schlack W (2002): Effect of anesthetics on ischemia-reperfusion injury of the heart. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin Springer, 165-176

Preckel B, Schlack W, Comfère T, Obal D, Barthel H, Thämer V (1998): Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 81 (6), 905-12

Preckel B, Thamer V, Schlack W (1999): Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest. *Can J Anaesth* 46 (11), 1076-1081

Preckel B, Müllenheim J, Schlack W (2002): Myocardial protection by volatile anesthetics. *Anaesthesiol Reanim* 27 (5), 116-23

Price SL, Brown DL, Carpenter RL, Unadkat JD, Crosby SS (1988): Isoflurane elimination via a bubble oxygenator during extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Anesth* 2 (1), 41-4

Puehler T, Haneya A, Philipp A, Camboni D, Hirt S, Zink W, Lehle K, Rupprecht L, Kobuch R, Diez C, Schmid C (2010): Minimized extracorporeal circulation in coronary artery bypass surgery is equivalent to standard extracorporeal circulation in patients with reduced left ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surg* 58 (4), 204-9

Puri GD, Murthy SS (2003): Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 20 (6), 451-6

Radke O, Kazmaier S, Mielck F, Quintel M (2006): Inexpensive, yet powerful patient data acquisition via Ethernet. *Eur J Anaesthesiol* 23 (5), 446-8

Reinhard L: *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Auflage 8, Springer-Verlag, Berlin 2011

Rödig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbhahn J (1996): Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. *Br J Anaesth* 76 (1), 9-12

Rödig G, Keyl C, Kaluza M, Kees F, Hobbhahn J (1997): Effects of rapid increases of desflurane and sevoflurane to concentrations of 1.5 MAC on systemic vascular resistance and catecholamine response during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 87 (4), 801-7

Rosen DA, Rosen KR (1997): Elimination of drugs and toxins during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11, 337-340

Rosen DA, Rosen KR, Silvasi DL (1990): In vitro variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 4 (3), 332-5

Rosow CE: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of cardiopulmonary bypass, Cardiopulmonary Bypass - Principles and Practice*. Williams & Wilkins, Baltimore 1993

Russell GN, Wright EL, Fox MA, Douglas EJ, Cockshott ID (1989): Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 44 (3), 205-

Schalis P: Metformineinnahme vor einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine - Risiko einer Laktatazidose? Med. Diss. Düsseldorf 2010

Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thämer V (1996): Effect of halothane on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 76 (6), 860-7

Schlack W, Preckel B, Barthel H, Obal D, Thämer V (1997): Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 79 (1), 88-96

Schlack W, Biermann E, Graf M, Kazmaier S, Obermayer A, Werner C, Zink W, Züchner K, Dietrich W, Schirmer U (2006): Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen. *Anästh Intensivmed* (47), 482-489

Schmidlin D, Hager P, Schmid ER (2001): Monitoring level of sedation with bispectral EEG analysis: comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 86 (6), 769-76

Siegmund B, Schlack W, Ladilov YV, Balser C, Piper HM (1997): Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. *Circulation* 96 (12), 4372-9

Smul TM, Stumpner J, Blomeyer C, Lotz C, Redel A, Lange M, Roewer N, Kehl F (2011): Propofol Inhibits Desflurane-Induced Preconditioning in Rabbits. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 25(2):276-81

Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html;jsessionid=B589028D1A36866EB0095361FF8A63BF.cae4>, zuletzt geprüft am 05.01.2014

Stern RC, Weiss CI, Steinbach JH, Evers AS (1989): Isoflurane uptake and elimination are delayed by absorption of anesthetic by the Scimed membrane oxygenator. *Anesth Analg* 69 (5), 657-62

Suzuki T, Uchida I, Mashimo T (2005): Sorptive loss of volatile and gaseous anesthetics from in vitro drug application systems. *Anesth Analg* 100 (2), 427-30

Symons JA, Myles PS (2006): Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 97 (2), 127-36

Takizawa E, Hiraoka H, Takizawa D, Goto F (2006): Changes in the effect of propofol in response to altered plasma protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 96 (2), 179-85

Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC (2004): Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 100 (3), 707-21

Tarnow J, Marksches-Hornung A, Schulte-Sasse U (1986): Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 64, 147-156

Tarr TJ, Snowdon SL (1991): Blood/gas solubility coefficient and blood concentration of enflurane during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5 (2), 111-5

Tassani-Prell P, Wiesner G (2005): Einbau von Narkosegasvaporen in der Herz-Lungen-Maschine. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 46, 146-155

Tomiyasu S, Hara T, Hasuo H, Ureshino H, Sumikawa K (1999): Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane- and isoflurane-induced hypotension in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 33 (5), 741-7

Toller W: Volatile Anästhetika - Von der Kardiodepression zur Kardioprotektion. Neues aus der Anästhesiologie und Intensivmedizin. 2004.

[http://www.arztwww.at/2003\\_04/intensiv.htm](http://www.arztwww.at/2003_04/intensiv.htm), zuletzt geprüft am 16.11.2013

Toner W, Howard PJ, Scott MG, Black GW, Dundee JW (1977): Estimation of blood enflurane concentrations by gas-liquid chromatography. *Br J Anaesth* 49 (9), 871-3



Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, De Luca M, Fochi O, D'Avolio S, Bignami E, Calabrò MG, Zangrillo A (2007): Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 24 (4), 323-31

Uyanik A (1997): Gas chromatography in anaesthesia. I. A brief review of analytical methods and gas chromatographic detector and column systems. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 693 (1), 1-9

Van der Linden PJ, Daper A, Trenchant A, De Hert SG (2003): Cardioprotective effects of volatile anesthetics in cardiac surgery. *Anesthesiology* 99, 826-33

Vinten-Johansen J (2004): Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 61 (3), 481-97

Wang C, Xie H, Liu X, Qin Q, Wu X, Liu H, Liu C (2010): reperfusion. *Eur J Anaesthesiol* 27 (8), 747-56

Weber NC, Schlack W (2008): Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb Exp Pharmacol* 182, 187-207

Weber NC, Preckel B, Schlack W (2005): The effect of anaesthetics on the myocardium--new insights into myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 22 (9), 647-57

Wiesenack C, Wiesner G, Keyl C, Gruber M, Philipp A, Ritzka M, Prasser C, Taeger K (2002): In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 97 (1), 133-8

Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, Keyl C (2004): Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 28 (12), 1082-8

World Health Organization: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>. 2011, zuletzt geprüft am 05.01.2014

Yu CH, Beattie WS (2006): The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 53 (9), 906-18

Yu RG, Zhou JX, Liu J (2001): Prediction of volatile anaesthetic solubility in blood and priming fluids for extracorporeal circulation. *Br J Anaesth* 86 (3), 338-44

Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC (2003 a): Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 91 (4), 551-65

Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC (2003 b): Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth* 91 (4), 566-76

Zhou JX, Liu J (2001): The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg* 93 (1), 234-8

Zhou JX, Liu J (2002): Tissue solubility of four volatile anesthetics in fresh and frozen tissue specimens from swine. *Am J Vet Res* 63 (1), 74-7