

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Klinikdirektoren:  
Prof. Dr. med. A. E. Goetz  
Prof. Dr. med. C. Zöllner

## **Verlauf der Sevofluranplasmakonzentration während Operationen an der Herz-Lungen-Maschine. Vergleich einer konstanten, klinisch bewährten Applikation und einer mittels Bispektralindex gesteuerten Titration.**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Joana Franziska Neppert geb. Wilgusch  
aus Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.05.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Matthias Göpfert**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rainer Böger**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Oxygenatoren zur Narkosegasapplikation .....	9
1.2 Veränderung der Blutlöslichkeit .....	13
1.3 Kardioprotektion durch IA .....	15
1.4 Der Bispektralindex .....	16
1.4.1 Der BIS und Awareness .....	17
1.4.2 Der BIS unter 40 .....	18
1.5 Zielsetzung und Hypothese .....	19
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
2.1 Aufbau der Studie .....	21
2.2 Patientendaten .....	21
2.3 2.3 Anästhesiologisches Management .....	22
2.4 2.4 Kardiopulmonaler Bypass .....	24
2.5 2.5 Studienprotokoll .....	26
2.6 2.6 Gaschromatographische Analyse der SPK .....	27
2.6.1 Herstellung einer Sevofluran- und Halothan-Stammlösung ..	30
2.6.2 Erstellung einer Eichgerade .....	30
2.6.3 Vorbereitung und Auswertung der Proben .....	33
2.7 Postoperatives Outcome .....	33
2.8 Statistische Auswertung .....	34
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1 Ergebnisse Studienteil 1 .....	36
3.1.1 Studienpopulation .....	36
3.1.2 Verlauf der SPK bei konstanter Applikation .....	36
3.1.3 Verlauf des BIS bei konstanter Applikation .....	39
3.1.4 Verlauf der Temperatur, des Hämatokrits, der Plasmaalbumin-, Plasmagesamteiweißkonzentration und des Frischgasfluss am Oxygenator .....	41
3.1.5 Korrelation der Parameter Hämatokrit, Plasmaalbumin- und Plasmagesamteiweißkonzentration .....	42
3.1.6 Messung von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators .....	45
3.2 Ergebnisse Studienteil 2 .....	47
3.2.1 Beschreibung der Studienpopulation .....	47
3.2.2 Vergleich des Verlaufs der SPK .....	49

3.2.3	Verlauf des BIS im Vergleich .....	52
3.2.4	Norepinephrin- und Sevoflurangesamtmenge im Vergleich ...	53
3.2.5	Postoperatives Outcome .....	56
3.2.6	Awareness und Brice Fragebogen .....	57
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>58</b>
4.1	Sevoflurankonzentration bei konstanter Applikation.....	58
4.2	Messung der Narkosegaskonzentration in der Abluft des Oxygenators.....	63
4.3	Dosierung von Sevofluran während des kardiopulmonalen Bypass	64
<b>5</b>	<b>Zusammenfassungen .....</b>	<b>68</b>
5.1	Zusammenfassung.....	68
5.2	Abstract.....	70
<b>6</b>	<b>Aus dieser Arbeit hervorgegangene Publikationen .....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>80</b>
9.1	Verwendeter Brice Fragebogen zur Detektion einer Awareness ....	80
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>81</b>
<b>12</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>82</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Schematische Darstellung: Einspeisung eines Narkosegasvapors in den Oxygenator der HLM
- Abbildung 2** Oxygenator mit Narkosegasabsaugung und Messung der Narkosegaskonzentration im Nebenstromprinzip
- Abbildung 3** In die HLM eingebauter Narkosegasvapor
- Abbildung 4** Membranoxygenator der HLM.
- Abbildung 5** Messung der Sevoflurankonzentration im Nebenstromprinzip in der Abluft des Oxygenators.
- Abbildung 6** Beispiel eines Gaschromatogramms
- Abbildung 7** Beispiel einer Eichgeraden
- Abbildung 8** Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran
- Abbildung 9** Verlauf des BIS bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran
- Abbildung 10** Korrelation der Parameter Hämatokrit, Plasmagesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration
- Abbildung 11** Graphische Darstellung des Einfluss der Parameter Temperatur, Frischgasfluss und Hämatokrit auf die SPK
- Abbildung 12** Zusammenhang zwischen der SPK und der Konzentration von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators
- Abbildung 13** Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran im Vergleich zur BIS gesteuerten Applikation
- Abbildung 14** Vergleich der Sevoflurangesamtmenge und Norepinephringsamtdosis der beiden Patientengruppen
- Abbildung 15** Korrelation der Sevoflurangesamtmenge und Norepinephringsamtdosis

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Pipettierschema von Eichgerade und Qualitätskontrollen
<b>Tabelle 2</b>	Verlauf der SPK zu den verschiedenen Messzeitpunkten
<b>Tabelle 3</b>	Verlauf des BIS zu den verschiedenen Messzeitpunkten
<b>Tabelle 4</b>	Intraoperativer Verlauf der Temperatur, der Hämodilutionsparameter und des Frischgasflusses
<b>Tabelle 5</b>	Multivariater Einfluss der Parameter Temperatur, Hämatokrit und des Frischgasflusses auf die SPK
<b>Tabelle 6</b>	Vergleich der demographischen und präoperativ erhobenen Daten der beiden Patientengruppen
<b>Tabelle 7</b>	Vergleich der intraoperativ erhobenen Daten der beiden Patientengruppe
<b>Tabelle 8</b>	Vergleich der inspiratorischen Sevoflurankonzentration und der SPK der beiden Patientengruppen
<b>Tabelle 9</b>	Vergleich des BIS der beiden Patientengruppen

## 1 Einleitung

In der Herzchirurgie werden Operationen, wie aortokoronare Bypass- und Herzklappenoperationen oftmals unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Da hierzu eine überwiegende Umgehung des Lungenkreislaufes stattfindet, ist eine übliche Applikation von Narkosegasen über die Lunge nicht mehr möglich. Allerdings kann die Anwendung von Inhalationsanästhetika (IA) zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei kardiochirurgischen Eingriffen einen Benefit für den Patienten bedeuten. So ist für halogenierte Narkosegase, wie Sevofluran, ein kardioprotektiver Effekt besonders für herzchirurgische Patienten nachgewiesen (Cromheeke et al. 2006, De Hert et al. 2006, De Hert et al. 2009, Frässdorf et al. 2009, Landoni et al. 2007, Landoni et al. 2008). Da dieser Effekt mit der Dauer der Applikation des Narkosegases zunimmt (De Hert et al. 2004), sprach sich der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) für die Verwendung von IA auch während der Zeit an der HLM aus (Schlack et al. 2006). Um dieses zu ermöglichen muss die Applikation des Narkosegases während des kardiopulmonalen Bypass (CPB) über die künstliche Lunge der HLM, den Oxygenator, erfolgen. Jedoch stellt die Dosierung des Narkosegases den Anästhesiologen vor neue Herausforderungen. Die Dosierung von Narkosegasen erfolgt herkömmlicherweise mittels der altersadjustierten minimalen alveolären Konzentration (aaMAC). Die aaMAC ist die Konzentration an Narkosegas in den Alveolen, bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen chirurgischen Schmerzreiz reagieren. Diese kann über die endexpiratorische Konzentration abgeschätzt werden (Striebel 2013). Für die Applikation von Narkosegasen über einen Oxygenator ist bisher keine zuverlässige Dosierungshilfe validiert. Gleichzeitig ist dieser Applikationsweg in seiner Qualität und Kapazität noch nicht vollständig erschlossen.

Eine weitere Herausforderung bei der Dosierung von Inhalationsanästhetika ergibt sich durch zusätzliche Besonderheiten des CPB. Da vor Inbetriebnahme der HLM diese flüssigkeitsgefüllt ist, kommt es mit Beginn des CPB zu einer erheblichen

Hämodilution. Außerdem wird häufig während des CPB eine kalkulierte Hypothermie angewandt. Dieses Absenken der Körpertemperatur hat das Ziel der Organprotektion auf der Grundlage eines verminderten Sauerstoffverbrauchs (Ensminger et al. 2006). Hämodilution und Hypothermie könnten aufgrund ihres physikochemischen Einflusses auf die Löslichkeit von Narkosegasen ebenfalls die Dosierung von IA erschweren.

Zusammenfassend ergeben sich spezielle Anforderungen während der Applikation von Narkosegasen über den Oxygenator der HLM, die noch nicht vollständig erschlossen sind und somit die Gefahr von Über- und Unterdosierungen bergen. Die Applikation von Sevofluran über den Oxygenator einer HLM besser zu verstehen und zu quantifizieren ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

## 1.1 Oxygenatoren zur Narkosegasapplikation

Während des CPB wird die Funktion des pulmonalen Gasaustausches von einem Oxygenator übernommen. An diesem finden die Oxygenierung des Blutes und die Elimination von Kohlendioxid statt. Bestimmte Ausführungen der heutzutage üblichen Membranoxygenatoren sind auch für die Applikation von Narkosegasen geeignet. Namensgebend für Membranoxygenatoren ist, dass Blut- und Gasseite durch eine Membran getrennt sind. Prinzipiell unterscheidet man zwei Hauptgruppen von Membranen, dichte Polymethylpenten- (PMP) Membranen und mikroporöse Polypropylen- (PPL) Membranen (Iwahashi et al. 2004). Der Stofftransport durch porenlose PMP Membranen erfolgt durch die Membran selbst. Hierzu ist es notwendig, dass die zu transportierenden Moleküle sich zunächst in der Membran lösen und dann entlang eines Konzentrationsgradienten zwischen Blut- und Gasseite diffundieren. Voraussetzung ist die Löslichkeit des Moleküls in der Membran. Für die Narkosegase aus der Gruppe der Flurane konnte nur ein limitierter Narkosegasttransfer über dichte PMP-Membranen gezeigt werden. Sie scheinen also für die Narkosegasapplikation weniger geeignet (Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2002). Die für den meist kurzzeitigen operativen CPB gebräuchlicheren Oxygenatoren sind mit mikroporösen PPL Membranen hergestellt und erreichen ihre Stofftransporteigenschaften durch kleinste Poren (ca. 0,2  $\mu\text{m}$ ) in der Membran. Sofern das Molekül klein genug ist, kann ein ungehinderter Transfer über diese Poren erfolgen. Für Narkosegase konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass ein qualitativer Narkosegasttransfer über PPL Membranen stattfindet. Untersucht wurde dies indem die Narkosegaskonzentration in der Gaszuluft und Gasabluft experimentell bestimmt wurde. Von einer bestehenden Differenz in den Gaskonzentrationen schloss man auf einen vorhandenen Narkosegasttransfer (Hickey et al. 1996, Prasser et al. 2008).

Jedoch ist zu beachten, dass ein quantitativer Nachweis des Narkosegasttransfers für Sevofluran durch die Membranen von Oxygenatoren bislang nicht vorliegt. In Anbetracht der sehr viel kleineren Gasaustauschfläche der Oxygenatoren

gegenüber der Lunge, birgt dieses die Gefahr einer veränderten Pharmakokinetik. Nur wenige Studien befassten sich bislang mit dem quantitativen Narkosegasttransfer über Oxygenatormembranen und führten auch Messungen zur Blutkonzentration durch. Weiterhin wurden diese Messungen lediglich zu beschränkten Zeitpunkten während des CPB durchgeführt und nicht mit Blutkonzentrationen und Diffusionskapazitäten während der Applikation von IA über die Lunge verglichen (Hickey et al. 1996, Lockwood et al. 1999, Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2002). Da Blutkonzentrationen von IA im klinischen Alltag jedoch nicht gemessen werden, erlauben diese Studien nur den Vergleich der Stofftransporteigenschaften der verschiedenen Oxygenatoren untereinander. Ein quantitativer Vergleich mit der Applikation von IA über die Lunge ist bislang ausstehend.

Es existieren einzelne Hinweise, dass von der Narkosegaskonzentration am Gasauslass des Oxygenators direkt auf die Konzentration im Blut geschlossen werden kann (Lockwood et al. 1999). Wenn aber die etablierten baulichen Voraussetzungen einer HLM mit einem Oxygenator zur Narkoseapplikation betrachtet (vgl. Abbildung 1 und 2) werden, scheint dieses nur im experimentellen Gebrauch der Fall zu sein. Ein Narkosegasvapor wird in die Zuluft des Oxygenators der HLM eingebaut, sodass neben dem Sauerstoff-Luft-Gemisch über einen Regler individuelle Mengen Narkosegas zugemischt werden können (vgl. Abbildung 3). Um durch freies Ausströmen der Narkosegasreste aus dem Gasaulass der Oxygenators eine hohe Konzentration von Narkosegasen im Operationssaal zu vermeiden, ist aus arbeitssicherheitsrechtlichen Aspekten die Installation einer Narkosegasabsaugung am Auslass des Oxygenators notwendig.

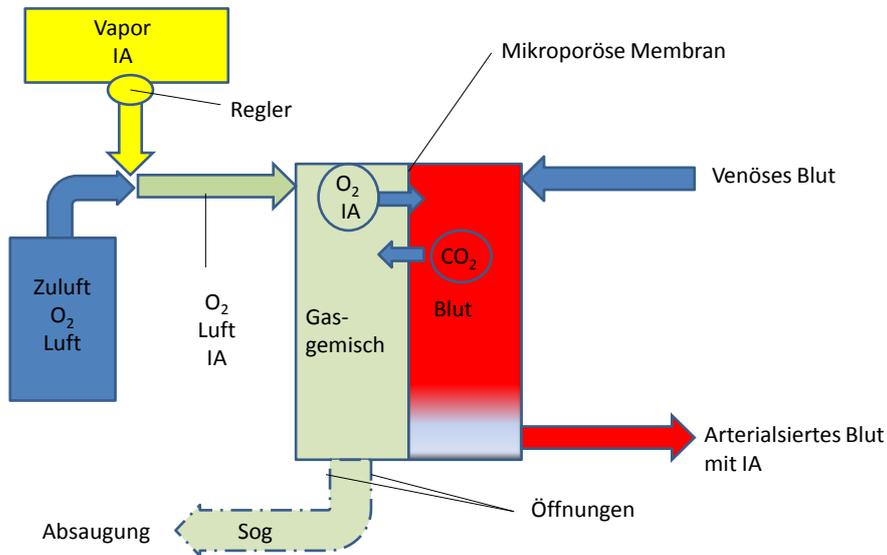


Abb. 1. Schematische Darstellung: Einspeisung eines Narkosegasvapors in den Oxygenator der HLM. IA: Inhalationsanästhetikum

Da zum Erhalt der Oxygenatorfunktion und Membranintegrität keinesfalls ein Sog an der Membran des Oxygenators entstehen darf, muss der Gasauslass des Oxygenators zum Druckausgleich mit der Umgebung durch Druckausgleichsöffnungen geöffnet bleiben und mit ausreichend hohem Gasfluss in der Narkosegasabsaugung eine Arbeitsplatzbelastung verhindert werden (Tassani et al. 2005). Hierzu muss unweigerlich auch Umgebungsluft in die Abluft des Oxygenators angesaugt werden. So scheint ein verfälschen der Konzentration des Narkosegases in der Abluft unumgänglich.

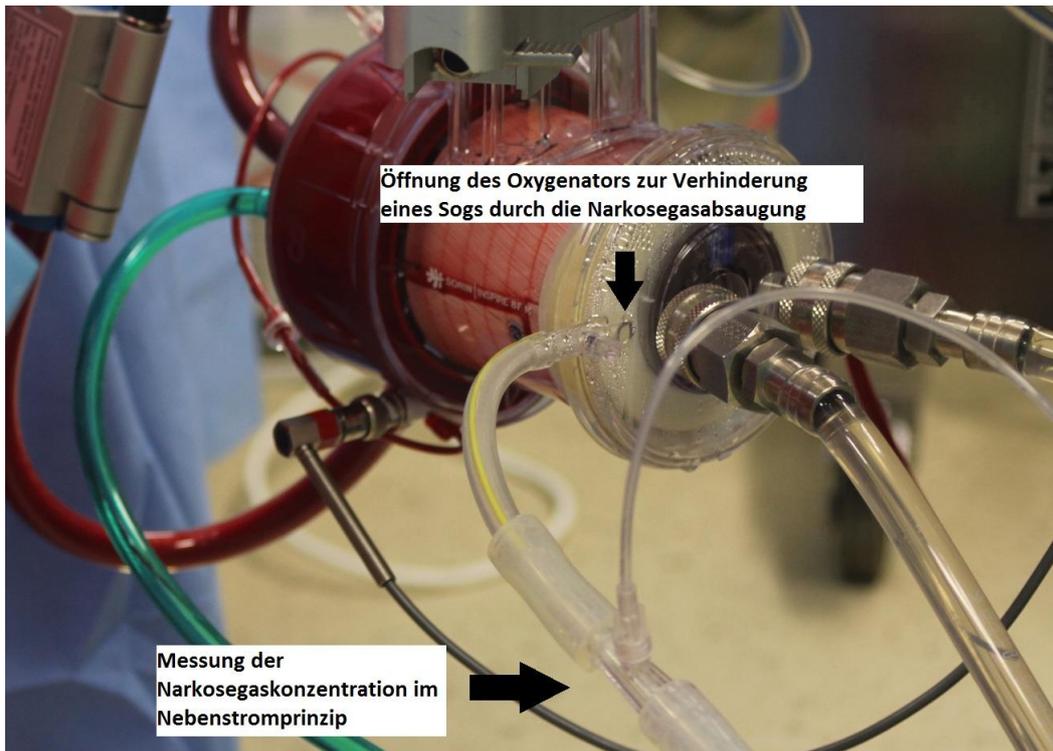


Abb. 2. Oxygenator mit Narkosegasabsaugung und Messung der Narkosegaskonzentration im Nebenstromprinzip. Oxygenator Inspire® (Sorin Group, Mailand, Italien) mit Narkosegasabsaugung und Gasprobenschlauch, der im Nebenstromverfahren über ein T-Stück in der Gasabsaugung des Oxygenators Gas zum Infrarot Anästhesiegasmonitor führt.



Abb. 3. In die HLM eingebauter Narkosegasvapor. Dräger Vapor® 2000 (Dräger, Lübeck, Deutschland) zur Einspeisung von Sevofluran in die Zuluft des Oxygenators der HLM.

## 1.2 Veränderung der Blutlöslichkeit

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient eines Inhalationsanästhetikums gibt die Löslichkeit eines Inhalationsanästhetikums im Blut an. Die physikalische Grundlage hierzu liefert das Henry-Daltonsche Gesetz: Die Löslichkeit eines Gases ist direkt proportional zum ausgeübten Partialdruck des Gases über der Flüssigkeit. Die Proportionalitätskonstante, Henry-Konstante, ist dabei charakteristisch für das zu lösende Gas und das jeweilige Lösungsmittel.

$$C_s = K(T) \cdot p$$

$C_s$ : Sättigungskonzentration eines Gases in einer Flüssigkeit  $p$ : Partialdruck;  $K(T)$ : Löslichkeitskonstante des Gases in einer definierten Flüssigkeit bei einer spezifischen Temperatur (Seibt 2003).

Für die Löslichkeit von Sevofluran im Blut wird ein Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,69 angegeben. Dieser gilt bei einer Temperatur von 37 °C und einer spezifischen, allgemeinen Zusammensetzung des Blutes als Lösungsmittel (Striebel 2013).

### Temperaturabhängigkeit des Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten

Im Rahmen einer herzchirurgischen Operation unter Verwendung einer HLM erfolgt häufig eine Kühlung des Patienten, Hypothermie, zur Senkung des Sauerstoffbedarfs und damit zur Organprotektion. Heutzutage erfolgt häufig die Durchführung einer milden Hypothermie mit Kühlung der Körpertemperatur auf ca. 34 °C (Striebel 2012). Die Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit ist temperaturabhängig. Mit sinkender Temperatur nimmt die Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit zu. Analog gilt dieses auch für die Löslichkeit von IA im Blut (Meister 2012, Striebel 2013). Eine Temperaturdifferenz zur Normothermie könnte somit die Löslichkeit von Sevofluran im Blut während des CPB beeinflussen. In bisherigen Studien konnte bereits ein Anstieg der Löslichkeit von IA unter

experimentellen Bedingungen der Hypothermie beobachtet werden (Lockwood et al. 1997, Zhou et al. 2002).

## **Hämodilution und Blutlöslichkeit von IA**

Die Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit ist weiterhin von der Eigenschaft der Flüssigkeit selbst als Lösungsmittel abhängig. Für jedes Gas ergibt sich ein spezifischer Löslichkeitskoeffizient in einem definierten Lösungsmittel (Meister 2012). Daraus folgend ist die Löslichkeit von IA im Blut eine andere als in kristalloider oder kolloidaler Lösung. Eine HLM ist bereits vor Beginn des CPB mit dem sogenannten Priming Volumen gefüllt. Beim Erwachsenen beträgt es 1,5-2l und besteht überwiegend aus kristalloider und kolloidaler Lösung (Kochs et al. 2008a). Das Starten der HLM bewirkt somit eine starke und plötzliche Verdünnung des zirkulierenden Blutvolumens, eine Hämodilution. Eine Abnahme der Löslichkeit von IA im Rahmen der Hämodilution mit kristalloiden und kolloiden Lösungen ist bereits mehrfach beschrieben worden (Yu et al. 2001, Zhou et al. 2001). Die Hämodilution während kardiochirurgischer Operationen unterliegt einer differenzierten Dynamik. Neben dem anfänglichen großvolumigen Priming werden kontinuierlich kristalloide und kolloide Lösungen im Rahmen der Infusionstherapie appliziert, um eine Normovolämie des Kreislaufsystems aufrechtzuerhalten. Zusätzlich verbleiben vor allem kristalloide Lösungen nur zu einem Teil langfristig im Intravasalraum, sie verteilen sich auf den gesamten Extrazellularraum (Kochs et al. 2008b). Daher ist es von Bedeutung Parameter zu identifizieren, die das Ausmaß der Hämodilution messen können. Idealerweise sind es Parameter, die nicht in den zugeführten Infusionslösungen enthalten sind, die den Intravasalraum nicht verlassen und deren Bestimmung wenig aufwendig ist. Ein hierfür geeigneter Hämodilutionsparameter ist der Hämatokrit, der den korpuskulären Anteil am Gesamtblutvolumen bestimmt. So bestehen bereits Hinweise, dass der Blutlöslichkeitskoeffizient von IA mit dem Hämatokrit in Zusammenhang steht (Lerman et al. 1984a, Zhou et al. 2002).

### 1.3 Kardioprotektion durch IA

Während herzchirurgischer Operationen unter Verwendung einer HLM wird über eine venöse Kanüle das Blut vor dem rechten Herzen drainiert und über eine arterielle Kanüle in der Aorta ascendens dem Patienten wieder zugeführt. Ist zur Operation zusätzlich die Induktion eines kardioplegen Herzstillstandes erforderlich, so erfordert dieses das Trennen der Koronarperfusion von der systemischen Zirkulation. Hierzu erfolgt das Klemmen der Aorta ascendens. Proximal der Aortenklemme kann dem Herzen nun isoliert kardioplege Lösung zugeführt werden und damit der Sauerstoffverbrauch des Herzens vermindert werden. Herz und Lunge werden vollständig von der Blutzirkulation umgangen, ein kardiopulmonaler Bypass entsteht und damit auch eine kardiale Ischämiezeit. Zwar sollen Hypothermie und Kardioplegie zum Erhalt der myokardialen Funktion beitragen, dennoch stellt eine eingeschränkte myokardiale Funktion nach koronaren Bypass- und Klappenoperationen ein relevantes Problem dar (Ahmed et al. 2009, Breisblatt et al. 1990). Diese Funktionseinschränkung kann das Outcome der Patienten maßgeblich beeinflussen. Ziel ist es deswegen die Herzfunktion nach Operationen an der HLM zu erhalten bzw. zu verbessern. Der Erhalt der Herzfunktion ist dabei nicht nur von der erfolgreichen chirurgischen Wiederherstellung der Koronardurchblutung, sondern auch dem intraoperativen Schutz des Myokards abhängig. Ein anästhesiologischer Ansatzpunkt zum Erhalt der myokardialen Funktion ist die Wahl des Anästhetikums.

Erste Hinweise auf eine Kardioprotektion durch IA ergaben sich Mitte der 90er Jahre im Tierversuch. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine Kardioprotektion durch IA feststellen. Dabei wurde eine kardiale Ischämie durch Verschluss einer Koronararterie herbeigeführt und die entstehende Infarktgröße verglichen, wenn die Tiere vor Beginn der Ischämie ein Inhalationsanästhetikum erhielten oder dieses nicht der Fall war. Die Größe des Infarktes fiel dabei geringer aus, wenn ein Inhalationsanästhetikum verabreicht wurde. Wegen der zeitlichen Applikation vor Beginn der Ischämie sprach man von einer Kardioprotektion im Sinne einer sogenannten Präkonditionierung. Bei den verwendeten IAs handelte es sich um

Narkosegase aus der Gruppe der Flurane. Sevofluran, Isofluran, Enfluran und Halothan kamen zum Einsatz (Cason et al. 1997, Cope et al.1997, Toller et al.1999). Am Menschen konnte der kardioprotektive Effekt im Sinne einer Präkonditionierung bestätigt werden. Hierzu wurden nach herzchirurgischen Operationen mit CPB laborchemische Marker eines Kardiomyozytenschadens, wie Troponin und die kardiale Funktion gemessen (Buchinger et al. 2005, Julier et al. 2003). Hiernach ließen sich ein geringerer Kardiomyozytenschaden und eine besser erhaltene Herzfunktion feststellen, wenn ein Inhalationsanästhetikum vor Beginn des CPB verabreicht wurde. Dass es sich bei der Kardioprotektion durch IA nicht nur um akademisch messbare Effekte handelte, sondern dieser auch von klinischer Relevanz ist, konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Garcia et al. 2005, Julier et al. 2003, Landoni et al. 2007, Yu et al. 2006). Die Verwendung von IA während kardiochirurgischer Operationen mit CPB führte wiederholt zu einem besseren Patientenoutcome. Postoperative Beatmungsdauer, Intensivliegedauer, das Auftreten von postoperativen Myokardinfarkten und die Mortalität konnten im Vergleich mit einer total intravenösen Anästhesie reduziert werden. Zwar gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Dauer der Applikation von IA auf deren kardioprotektive Eigenschaften beschäftigt haben, diese kamen aber überwiegend zu dem Schluss, dass mit zunehmender Applikationsdauer auch der kardioprotektive Effekt ansteigend sei (De Hert et al. 2004, Frässdorf et al. 2009). Heutzutage werden deswegen IA bei kardiochirurgischen Operationen während der gesamten Operationsdauer, auch während des CPB, verabreicht.

#### **1.4 Der Bispektralindex (BIS)**

Mitte der neunziger Jahre wurden Geräte auf dem Markt zugelassen, die zur Bestimmung der Narkosetiefe ein digital prozessiertes EEG verwenden. Eines der etabliertesten ist der BIS Monitor. Dieser ermittelt aus dem Roh-EEG und einigen Subparametern eine dimensionslose Zahl zwischen 0 (keine elektrische

Hirnaktivität) und 100 (absolute Wachheit), den BIS. Ein BIS zwischen 40 und 60 gilt dabei als ausreichende Sedierungstiefe im Rahmen einer Allgemeinanästhesie.

#### **1.4.1 Der BIS und Awareness**

Primäres Ziel einer Narkosetiefeüberwachung mittels BIS ist die Verhinderung einer intraoperativen Wachheit, Awareness. Awareness ist eine relativ seltene, aber schwerwiegende Komplikation während einer Allgemeinanästhesie, die in einer posttraumatischen Belastungsstörung münden kann (Kent et al. 2013). Sie wird in der Literatur mit einer allgemeinen Wahrscheinlichkeit von 0,1-0,2% angegeben (Sebel et al. 2004). Eine besondere Bedeutung hat das Narkosetiefemonitoring in der Kardiochirurgie. Die Inzidenz der Awareness steigt bei Hochrisikokollektiven, wie kardiochirurgischen Patienten auf bis zu 1% an (Avidan et al. 2011). Ein Grund dafür ist, dass während kardiochirurgischer Eingriffe die klassischen Steuerungsmechanismen der Sedierungstiefe nicht anwendbar sind. Herzfrequenz und Blutdruckanstieg können aufgrund des CPB nicht mehr als Prädiktoren einer fehlenden Narkosetiefe herangezogen werden. Es wird ein kardiopleger Herzstillstand induziert und der Blutdruck multifaktoriell, vor allem aber von dem Blutfluss der HLM bestimmt. Ebenso werden in der Herzchirurgie aufgrund der fatalen Folgen einer intraoperativen Bewegung des Patienten, zumeist hohe Dosen Muskelrelaxanzien angewendet, sodass auch dieses kein Vorhersageparameter einer mangelnden Hypnose darstellt (Kertai et al. 2012).

Dennoch wächst, spätestens seit einer von der Arbeitsgruppe um Avidan 2008 veröffentlichten Studie, die Kritik am BIS. Diese verglich erstmals die Narkosetiefeüberwachung mittels BIS mit der Messung der endtidalen Konzentration des Narkosegases bei nicht kardiochirurgischen Patienten, statt nur mit der Standardüberwachung mittels Herzfrequenz, Blutdruck und intraoperativer

Bewegungen des Patienten (Avidan et al. 2008). Das Ergebnis, dass der BIS einer gemessenen endtidalen Konzentration von 0,7-1,3 MAC zur Verhinderung einer Awareness nicht überlegen ist, konnte dieselbe Arbeitsgruppe auch an einem größeren Kollektiv wiederholen (Avidan et al. 2011).

Dennoch scheint die Überwachung der Narkosetiefe bei kardiochirurgischen Patienten besonders sinnvoll zu sein, da die in diesen Untersuchungen angewendeten Parameter zur Einschätzung der Narkosetiefe nicht zur Verfügung stehen. Wie bereits beschrieben, erfordert die Applikation von Narkosegasen über den Oxygenator der HLM eine zur Raumluft geöffnete Narkosegasabsaugung um einen Sog an der Oxygenatormembran zu vermeiden. Die Absaugleistung übersteigt dabei den Gasfluss am Oxygenator um ein vielfaches, damit eine möglichst geringe Belastung des Arbeitsplatzes mit Narkosegas besteht. So kann es zur Beimischung von Raumluft in der Abluft des Oxygenators kommen und damit zu einer durch Raumluft verdünnten Narkosegaskonzentration in der Abluft des Oxygenators. Ob unter diesen technischen Voraussetzungen eine Bestimmung der Narkosegaskonzentration in der Abluft des Oxygenators mit der Konzentration des Narkosegases im Blut, oder dem Partialdruck im Hirngewebe korreliert und so ebenfalls eine Möglichkeit zur Vermeidung von Awareness bietet, scheint fraglich und ist Bestandteil der vorliegenden Untersuchung.

#### **1.4.2 Der BIS unter 40**

Der Hersteller des BIS Monitors gibt nicht nur eine Obergrenze als Maß einer angemessenen Allgemeinanästhesie, sondern mit 40 auch eine Untergrenze an. Primäres Ziel dieser Untergrenze ist die Vermeidung langer Aufwachzeiten, protrahierter Überwachungszeiten und eines erhöhten Narkotikaverbrauchs (Bruhn 2006). Verschiedene klinische Studien konnten eine Reduktion des Narkotikaverbrauchs und schnellere Aufwachzeiten bei BIS-gesteuerter Narkoseführung nachweisen (Punjasawadwong 2014). Unklar war zunächst, ob neben der Kostensenkung noch weitere positive Effekte von der Senkung des

Narkotikaverbrauchs zu erwarten waren. Neuere Studien weisen darauf hin, dass eine BIS-gesteuerte Narkose ebenso seltener zu postoperativen neurologischen Komplikationen, wie dem Delir (Radtke et al. 2013) und der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) führt (Chan et al. 2013). Des Weiteren bestehen sogar Hinweise auf eine Assoziation zwischen Mortalität und niedrigen BIS-Werten unter 40 während einer Allgemeinanästhesie in der Herzchirurgie (Kertai et al. 2010, Leslie et al. 2010). So scheint auch die Vermeidung einer Narkotikaüberdosierung durch Narkosetiefemonitoring potenziell das Outcome der Patienten positiv zu beeinflussen.

## **1.5 Zielsetzung und Hypothese**

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Studienabschnitte. In einem ersten Studienabschnitt erfolgte eine konstante Applikation von Sevofluran während kardiochirurgischer Eingriffe unter Verwendung einer HLM. Vor und nach dem CPB erfolgte die IA Applikation über die Lunge, während des CPB über den Oxygenator der HLM. Zu definierten Messzeitpunkten wurden Blutproben entnommen und die Sevofluranplasmakonzentration (SPK) mittels Gaschromatographie bestimmt. Damit wurde erstmals der quantitative Narkosegastransfer von Sevofluran über die Oxygenatormembran der HLM evaluiert und mit der herkömmlichen Applikation über die Lunge verglichen. Die Hypothese lautet, dass die Narkosegasapplikation über den Oxygenator der HLM funktioniert und mit der Applikation über die Lunge vergleichbar ist.

Weiterhin wurden in der Literatur benannte Marker, sowie physikalische Einflussfaktoren auf die Löslichkeit von Narkosegasen gemessen und ihre Veränderungen zum Verlauf der SPK in Beziehung gesetzt. Ziel ist es das Löslichkeitsverhalten von Sevofluran bei den üblichen Gegebenheiten des CPB

näher zu verstehen und mögliche Einflussfaktoren oder Marker einer veränderten Löslichkeit zu identifizieren und quantitativ zu proportionalisieren.

In einem zweiten Studienteil erfolgte in einem gesonderten Patientenkollektiv eine BIS-gesteuerte Applikation von Sevofluran während des gesamten kardiochirurgischen Eingriffs. Bei diesem Patientenkollektiv wurde die SPK zu denselben definierten Messzeitpunkten bestimmt und mit den Patienten aus dem ersten Studienteil verglichen. Hier lautet die Hypothese, dass eine konstante Applikation, die sich an altersadjustierten MAC-Werten orientiert, zu einer höheren applizierten Sevofluranmenge und damit auch zu höheren SPKs führt. Aufgrund der hämodynamischen Wirksamkeit von Sevofluran ist eine zweite Hypothese im zweiten Studienteil, dass eine zielgerichtete, BIS-gesteuerte, IA Applikation auch zu vergleichsweise erhöhter hämodynamischer Stabilität mit einem geringeren Katecholaminbedarf führt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Aufbau der Studie**

Die Studie gliederte sich in zwei Teile. Im ersten Studienteil wurde ein Kollektiv von 33 Patienten untersucht, mit dem Ziel die SPK im Verlauf zu beurteilen und mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren. Hierzu wurden die SPKs bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran vor, während und nach der extrakorporalen Zirkulation miteinander verglichen.

Im zweiten Studienteil erfolgte ein Gruppenvergleich. Die Patienten aus Studienteil 1 dienten als Kontrollgruppe (Gruppe I). Eine weitere Gruppe, bestehend aus 34 Patienten (Gruppe II) erhielt anstelle einer konstanten, eine BIS gesteuerte Dosierung von Sevofluran. Ziel dieses Studienteils war es, die SPKs und die notwendige Norepinephrindosis zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden arteriellen Blutdrucks in beiden Gruppen miteinander zu vergleichen, sowie mögliche Unterschiede im Outcome der Patienten zu identifizieren.

### **2.2 Patientendaten**

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurden 67 Patienten, die sich einer elektiven kardiochirurgischen Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, prospektiv in die Studie eingeschlossen. An Studienteil I nahmen 33 Patienten, an Studienteil II nahmen 34 Patienten teil. Die Datenerhebung erfolgte vom 11.05.2011 bis zum 14.09.2011.

Einschlusskriterium war eine bevorstehende elektive kardiochirurgische Operation unter Verwendung der HLM bei Patienten mit einem ASA-Status III – IV. Patienten mit einem ASA-Status <III und >IV, einer Kontraindikation für die Verwendung von Sevofluran, einer schweren neurologischen Vorerkrankung, sowie einer akuten Infektion mit einer Körpertemperatur über 38° C wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.3 Anästhesiologisches Management**

Alle Patienten in beiden Studienteilen wurden mit 7,5 mg Midazolam per os 30 Minuten vor Narkosebeginn prämediziert. Präoperativ wurde weiterhin ein 5-Kanal-EKG, eine Pulsoxymetrie mittels Fingerclip, eine invasive Blutdruckmessung in der Radialarterie, sowie ein BIS Monitoring (BIS Vista<sup>®</sup>, Fa. Covidien) etabliert.

Zur Narkoseeinleitung wurden 0,7 µg/kgKG Sufentanil als Analgetikum, 1,3 - 2 mg/kgKG Propofol oder 0,15-0,3 mg/kgKG Etomidate als Hypnotikum und 0,1 mg/kgKG Pancuronium zur Muskelrelaxation verwendet. Nach der Intubation erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters mit drei 18 Gauge Lumen zur Medikamentenapplikation und zum hämodynamischen Monitoring und einer 9 F Schleuse zur schnellen Volumenapplikation jeweils in der rechten Vena jugularis interna. Zur Erweiterung des hämodynamischen Monitorings wurde eine Sonde zur transösophagealen Echokardiographie (TEE) eingeführt. Außerdem erfolgte die Anlage eines Urindauerkatheters mit Stundenurimeter zur Messung der Urinausscheidung.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte mit 0,7 µg/kgKG/h Sufentanil und der Applikation von Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>; Fa. Abbot, Wiesbaden, Deutschland) über

das Beatmungsgerät (Zeus<sup>®</sup>; Fa. Dräger, Lübeck, Deutschland) vor und nach dem CPB, sowie über die Oxygenatormembran der HLM während des CPB. In Studienteil I bzw. Gruppe 1 aus Studienteil II wurden konstant 1,8 Vol. % Sevofluran inspiratorisch appliziert. In Gruppe 2 erfolgte eine BIS gesteuerte Titration der Sevofluranapplikation mit einem Zielbereich von 40-60, wobei eine Untergrenze für die Applikation von Sevofluran von 0,3 Vol. % gewählt wurde, um die kardioprotektiven Effekte von Sevofluran in diesem Kollektiv zu erhalten.

Die intravasale Flüssigkeits- und Volumenterapie wurde mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer Normovolämie echokardiographisch gesteuert. Die intravasale Flüssigkeitsstherapie erfolgte mit einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO<sup>®</sup>; Fa. Braun, Melsungen, Deutschland). Volumendefizite wurden mit einer kolloidalen Lösung (Voluven<sup>®</sup> 6%, (HES 130/0,4); Fa. Fresenius Kabi, Graz, Österreich) ausgeglichen. Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks über 60 mmHg wurde Norepinephrin über einen Perfusor zentralvenös appliziert.

Die Patienten erhielten zur Vermeidung einer Thrombenbildung während des CPB vor Kanülierung der Aorta und nach Ansage der Operateure einen Bolus von 300 IE/kgKG Heparin über den zentralen Venenkatheter. Die Heparinwirkung wurde durch Messung der Activated Clotting Time (ACT) kontrolliert. Bei einer ACT über 480 Sekunden konnte mit dem CPB begonnen werden, ansonsten erfolgte eine ACT gesteuerte weitere Bolusapplikation des Heparins. Zeitgleich erfolgten zur Vermeidung einer Hyperfibrinolyse eine Bolusapplikation von 1 g Tranexamsäure, sowie die anschließende kontinuierliche Verabreichung von 300 mg/h über einen Perfusor.

## 2.4 Kardiopulmonaler Bypass

Das Füllungsvolumen der HLM betrug 1461 ml und bestand aus 1300 ml Ringerlösung, 100 ml 20 % Mannitol, 60 ml 8,4 % Natriumhydrogenkarbonat und 1ml entsprechend 5000 IE Heparin.

Nach Abklemmen der Aorta wurde kardioplege Lösung zur Protektion des Myokards verwendet und bei Bedarf wiederholt proximal der Aortenklemme in die Aortenwurzel, oder in Einzelfällen direkt in die Koronarostien appliziert.

Für den kardiopulmonalen Bypass wurde ein übliches HLM-System verwendet. Die Drainage des venösen Blutes erfolgte über eine Zweistufenkanüle, die in den rechten Vorhof vorgeschoben wurde. Daneben wurde über eine Ventrikeldrainage im linken Ventrikel und einen Sauger im OP-Gebiet weiteres Blut drainiert und über Luftfallen und Filter gereinigt. Der Blutfluss wurde über ein Rollerpumpen-System (Stöckert Instrumente<sup>®</sup>, München, Deutschland) aufrechterhalten. In einem Reservoir wurde das Blut gesammelt und einem Oxygenator mit mikroporöser Hohlfasermembran aus Polypropylen (PPL) (Compactflo Evolution<sup>®</sup>; Sorin Group, Mailand, Italien) zugeführt (vgl. Abbildung 4). Der Zuluft des Oxygenators bestehend aus einem Sauerstoff/Luft Gemisch wurde über einen Narkosegasvapor (Dräger Vapor<sup>®</sup> Version 19.3 und Version 2000, Dräger, Lübeck, Deutschland) Sevofluran zugesetzt (vgl. Abbildung 3). Der Gasfluss wurde mit dem Ziel der Normokapnie ( $CO_2 = 35-45$  mmHg) von einem Kardiotechniker gesteuert. Die Sevoflurankonzentration wurde in der Zuluft und in der Abluft des Oxygenators mit einem mobilen Anästhesiegasmonitor (Vamos<sup>®</sup>; Dräger, Lübeck, Deutschland) im Nebenstrom-Verfahren mit einer Gasprobenansaugung von 200 ml/min bestimmt (vgl. Abbildung 5). Mithilfe eines Wärmetauschers konnte das Blut und damit die Patiententemperatur kontrolliert werden. Während des kardiopulmonalen Bypass erfolgte eine Senkung der Körpertemperatur auf moderate Hypothermie (32-34°C), zum Ende des CPB erfolgte eine langsame

Wiedererwärmung bis zum Erreichen der Normothermie. Das decarboxylierte und oxygenierte Blut wurde dem Patienten über eine Kanüle in der Aorta ascendens wieder zugeführt.

Nach Beendigung des CPB und Entfernung der Kanülen erfolgte die Wiederherstellung der Blutgerinnung des Patienten durch Antagonisierung der Heparinwirkung mit Protamin. Hierzu wurden zunächst 400 IE/kgKG Protamin in 100 ml Natriumchloridlösung appliziert. Anschließend erfolgte gegebenenfalls eine ACT-gesteuerte Nachinjektion von Protamin bis zum Erreichen einer ACT im Normbereich.



Abb. 4. Membranoxygenator der HLM. Membranoxygenator Compactflo Evolution® (Sorin Group, Mailand, Italien) mit einer Membran aus PPL.

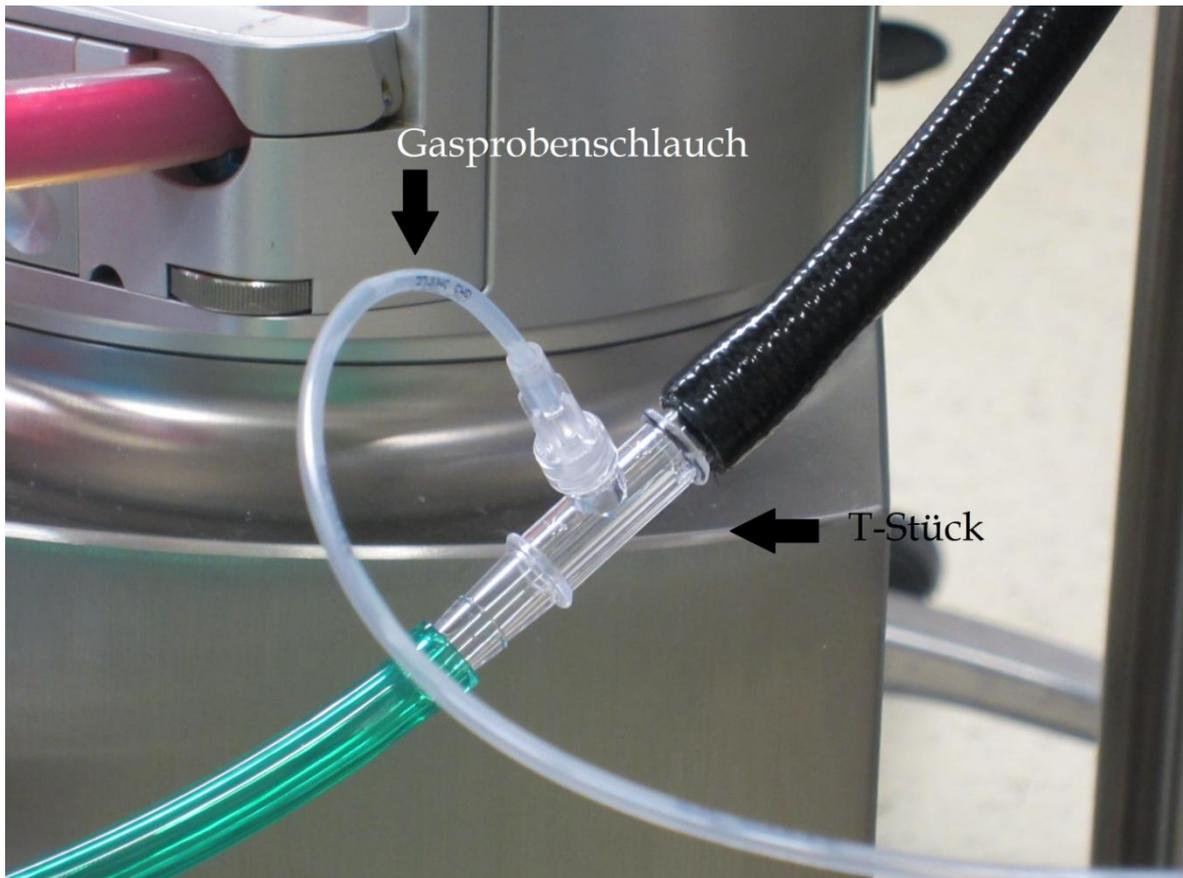


Abb. 5. Messung der Sevoflurankonzentration im Nebenstromprinzip in der Abluft des Oxygenators. Über ein T-Stück erfolgt die Initialisierung des Nebenstromprinzips, sodass ein Gasprobenschlauch dem volatilen Anästhesiemittelmonitor zugeführt werden kann.

## 2.5 Studienprotokoll

Zur Bestimmung der SPK, des Hämatokrits, der Plasmagesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration wurden zu definierten Messzeitpunkten Blutproben über einen Katheter in der A. radialis entnommen. Die erste Blutentnahme (T0) erfolgte als Kontrollmessung vor Beginn der Applikation von Sevofluran beim wachen Patienten vor der Anästhesieeinleitung. Eine zweite Blutentnahme (T1) erfolgte während der konstanten Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran über das Narkosegerät, unter der Annahme, dass zu diesem Zeitpunkt eine Sättigung des Blutes mit Sevofluran erfolgt sei. Diese Blutentnahme wurde zur Definition des

Zeitpunktes gleichzeitig mit der Applikation von Heparin vor dem Anschließen des kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. Weitere Blutentnahmen erfolgten nach Beginn des CPB während der Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran über die Oxygenatormembran der HLM. Nach 2 Minuten extrakorporaler Zirkulation erfolgte die dritte Blutentnahme (T2), weitere fünf Minuten später die vierte (T3) und weitere zehn Minuten später die fünfte (T4) Blutentnahme. Die Zeitintervalle wurden zunächst kürzer gewählt, um den Effekt der Hämodilution nach Beginn des CPB detektieren zu können. Danach wurden in 15 minütigen Abständen 3 weitere Blutproben entnommen (T5 - T7). Ab dem Messzeitpunkt T8 erfolgten die Blutentnahmen in 30 minütigen Abständen. Je nach Dauer des CPB wurden bei den Patienten so eine unterschiedliche Anzahl Blutproben gesammelt. Bei allen Patienten erfolgten unmittelbar vor (TX-1) und nach (TX) Beendigung des CPB die letzten Blutentnahmen.

Zur Analyse der Plasmaalbumin- und Gesamteiweißkonzentration wurden die gesammelten Blutproben ins Labor gebracht und dort ausgewertet. Der Hämatokrit wurde unmittelbar nach der Blutentnahme mittels Blutgasanalyse als Bedside-Test im OP bestimmt.

Zu jedem Messzeitpunkt wurde die Körpertemperatur des Patienten erfasst. Aufgrund des schnellen Angleich mit der Temperatur des Blutes des Patienten wurde die Temperatur am Trommelfell des Patienten mithilfe eines Ohrthermometers bestimmt.

## **2.6 Gaschromatographische Analyse der SPK**

Nach Beendigung der Probenentnahmen des jeweiligen Studientages erfolgte die Messung der SPK im Institut für Rechtsmedizin im Arbeitsbereich Forensische Toxikologie und Alkohologie des UKE. Die Gaschromatographie ist ein Analyseverfahren zur quantitativen und qualitativen Bestimmung flüchtiger Stoffe. Prinzipiell erfolgt die Analyse mithilfe einer stationären und einer mobilen Phase.

Die zu analysierenden Moleküle werden, wenn nicht bereits gasförmig vorliegend, in einen gasförmigen Zustand gebracht, an die mobile Phase, ein Trägergas, gebunden und mit diesem über die stationäre Phase transportiert. Je nach Affinität des zu analysierenden Moleküls zur stationären und mobilen Phase ergibt sich die Zeit, die das Molekül braucht um über die stationäre Phase transportiert zu werden. Diese sogenannte Retentionszeit ist für das entsprechende Molekül spezifisch [48]. Bei der Headspace-Methode können flüchtige Stoffe analysiert werden, die sich in einer nicht flüchtigen Matrix, wie Plasma, befinden. Hierzu wird die Probe in ein Gefäß gebracht, dessen Fassungsvermögen die Probe um ein Vielfaches übersteigt und anschließend mit einem Gummistopfen luftdicht verschlossen. Durch Erhitzung werden nun die flüchtigen zu analysierenden Verbindungen in einen gasförmigen Zustand überführt und sammeln sich im Kopfraum, Headspace, des Gefäßes. Eine Injektionsnadel des Gerätes durchsticht den Gummistopfen des Probengefäßes und speist ein definiertes Probenvolumen in den Gaschromatographen ein (Kolb u. Ettre 2006). Es folgt der beschriebene Transport der Moleküle mithilfe eines Trägergases über eine Säule, die die stationäre Phase beinhaltet. Am Ende der stationären Phase steht der Detektor. Verschiedene Detektoren stehen für die gaschromatographische Analyse zur Auswahl. Für kohlenwasserstoffhaltige Verbindungen ist der Flammenionisationsdetektor die gängigste Variante. Seine Messmethode beruht auf der Verbrennung des zu analysierenden Moleküls in einem Gemisch aus Wasserstoff und Luft. Dabei entstehen Kohlenwasserstoffradikale, die in der Flamme Elektronen freisetzen. Die Menge der freigesetzten Elektronen zu einem definierten Retentionszeitpunkt ist direkt proportional zur jeweiligen Molekülkonzentration und wird an einer gegenüberliegenden Sammelelektrode detektiert und in ein digitalisiertes Signal als Chromatogramm umgesetzt (Harris et al. 2014). Dabei ist die Fläche unter der Kurve (AUC) zu der Molekülkonzentration proportional, aber noch dimensionslos. Zur Messung einer numerischen Molekülkonzentration ist daher die Erstellung einer Eichgerade erforderlich. Zum Erreichen einer höheren Genauigkeit bei der Erstellung der Eichgerade wurde zusätzlich zu definierten Sevoflurankonzentrationen den Proben der Eichgerade und später auch den Patientenproben eine definierte Menge interner Standardlösung zugeführt. Als interner Standard wurde Halothan verwendet. Den

definierten Sevoflurankonzentrationen wurden bei der gaschromatographischen Messungen nicht die Flächen der Sevoflurankurven zugeordnet, sondern der Quotient aus der Fläche der Sevofluran- und Halothankurve. Zweck dieser Technik ist, dass Ungenauigkeiten beim Pipettieren weniger ins Gewicht fallen und somit ein hohes Bestimmtheitsmaßes der Eichgerade erreicht wird. Halothan war dabei als interne Standardlösung besonders geeignet, da sich die Retentionszeiten von Halothan und Sevofluran zwar ähneln, die entstehenden Kurven sich jedoch nicht überschneiden. In Abbildung 6 ist ein solches Gaschromatogramm mit den bereits zugeordneten Kurven für Sevofluran (SEVOFL, Retentionszeit 4,6 min), Aceton (ACETO, Retentionszeit 5,09 min) und Halothan (HALOTH, Retentionszeit 5,77 min) dargestellt. Das Auftreten einer Acetonkurve ist dadurch bedingt, dass Aceton als Lösungsmittel bei der Herstellung einer Halothan- und Sevofluranstammlösung verwendet wurde.

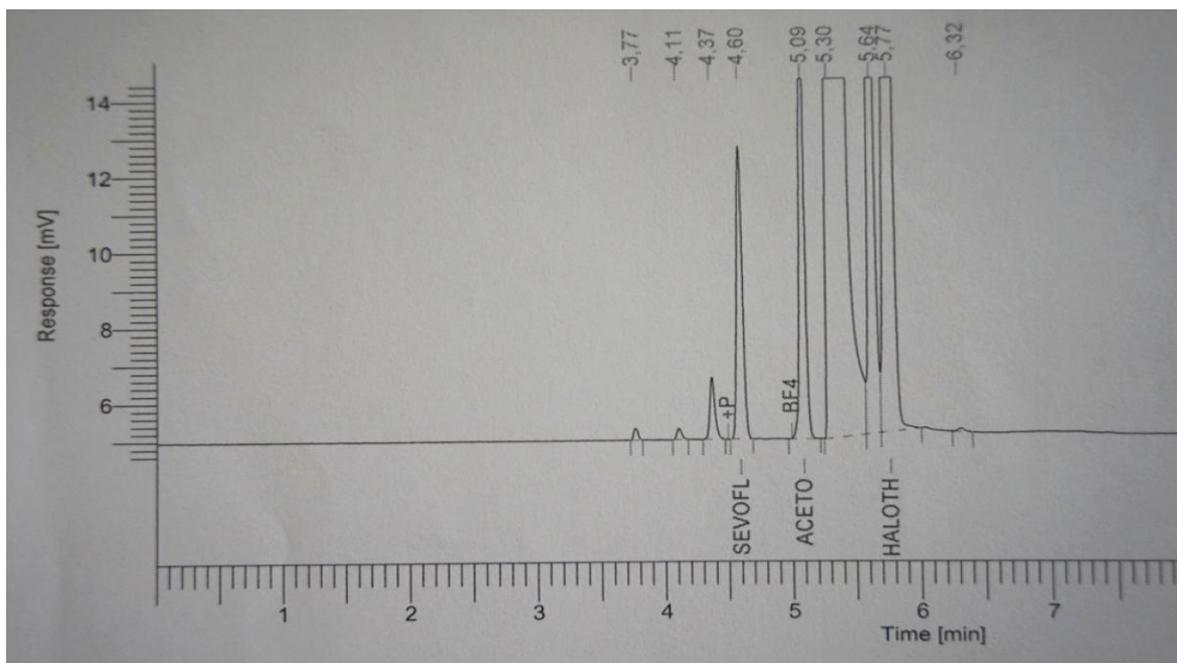


Abb. 6 Beispiel eines Gaschromatogramms. Dargestellt ist ein Gaschromatogramm mit Peaks zu den spezifischen Retentionszeiten von Sevofluran (SEVOFL), Aceton (ACETO) und Halothan (HALOTH)

### **2.6.1 Herstellung einer Sevofluran- und Halothan-Stammlösung**

Zur Erstellung einer Eichgerade wurden zunächst Proben mit bekannten Sevofluran- und Halothankonzentrationen benötigt. Die erstellte Eichgerade sollte Konzentrationen abbilden, die im Bereich der zu erwartenden Sevoflurankonzentration liegen. Die jeweiligen Reinsubstanzen sind entsprechend hochkonzentriert und würden ein sehr geringes Pipettivolumen erfordern. Daher wurden Stammlösungen mit einer jeweiligen Konzentration von 1 mg/ml hergestellt. Bei einer Dichte von Sevofluran von 1,52 g/ml wurden 16,5 µl Sevofluran in 25 ml des Lösungsmittels gelöst. Die Dichte von Halothan beträgt 1,87 g/ml, sodass 5,34 µl in 10 ml Lösungsmittel gelöst wurden. Als Lösungsmittel wurde Aceton verwendet, da sowohl Sevofluran als auch Halothan hydrophobe Stoffe sind und damit in Aceton gut lösbar sind. Ein weiterer Vorteil von Aceton ist, dass es sich in seiner Retentionszeit der gaschromatographischen Analyse von Sevofluran und Halothan unterscheidet und somit kaum Überlappungen der jeweiligen Kurven im Gaschromatogramm entstehen.

### **2.6.2 Erstellung einer Eichgerade**

An jedem Studientag wurde eine neue Eichgerade erstellt. Für diese Eichgerade wurden 6 Proben nach folgendem Schema pipettiert (siehe auch Tabelle 1). Jede Probe enthielt 500 µl Leerserum (Serum, das zuvor nicht mit Sevofluran oder Halothan in Kontakt gekommen ist), 50 µl der Halothan-Stammlösung und eine definierte Menge der Sevofluran-Stammlösung. Die erste Probe enthielt kein Sevofluran, in die zweite wurden 10 µl, in die dritte 20 µl, in die vierte 30 µl, in die fünfte 40 µl und in die sechste 50 µl der Sevofluran-Stammlösung hinzu pipettiert. Außerdem erfolgte die Erstellung von zwei Qualitätskontrollen mit der gleichen Menge Leerserum und Halothan, sowie mit 25 µl und 45 µl Sevofluran-Stammlösung. Daraus ergaben sich Proben mit definierten

Sevoflurankonzentrationen von 0 µg/ml, 20 µg/ml, 40 µg/ml, 60 µg/ml, 80 µg/ml, 100 µg/ml und die Qualitätskontrollen mit einer Konzentration von 50 µg/ml und 90 µg/ml. Alle Proben wurden in jeweils ein Headspace-Gefäß pipettiert und sofort im Anschluss mit Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappen luftdicht verschlossen, um ein Verflüchtigen der Stoffe zu verhindern.

<b>Sevoflurankonzentration µg/ml</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>60</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>50 QC 1</b>	<b>90 QC 2</b>
<b>Leerserum µl</b>	500	500	500	500	500	500	500	500
<b>Halothan µl</b>	50	50	50	50	50	50	50	50
<b>Sevofluran µl</b>	0	10	20	30	40	50	25	45

Tabelle 1 Pipettierschema von Eichgerade und Qualitätskontrollen.

In der gaschromatographischen Analyse dieser Proben zeigten sich nun für die verschiedenen Stoffe (Sevofluran, Halothan und Aceton) Kurven, die anhand des Zeitpunktes, der stoffspezifischen Retentionszeit, den einzelnen Stoffen zugeordnet werden konnten (vgl. Abbildung 6). Zur Auswertung wurden die Flächen unter der Kurve (AUC) der Sevofluran- und Halothan-Kurven computerbasiert bestimmt. In Abbildung 6 ist ein Gaschromatogramm mit den Kurven für Sevofluran, Halothan und Aceton exemplarisch dargestellt. Das Verhältnis der AUC von Sevofluran und Halothan wurde gegen die Sevoflurankonzentration, die pipettiert wurde, aufgetragen, sodass eine Eichgerade aus sechs Punkten mit einer zugehörigen Geradengleichung entstand (siehe Abbildung 7). Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  wurde berechnet. Ein  $R^2$  größer 0,99 wurde als akzeptabel definiert.

Konzentration (Sevofluran) µg/ml	AUC (Sevofluran)	AUC (Halothan)	AUC (Sevo/Halothan)
0	119,05	101243,54	0,001175877
20	27806,47	107145,12	0,259521572
40	57215,75	110546,64	0,517571136
60	92761,44	111144,25	0,834604039
80	112203,83	107279,06	1,045906163
100	156149,68	109056,17	1,43182802

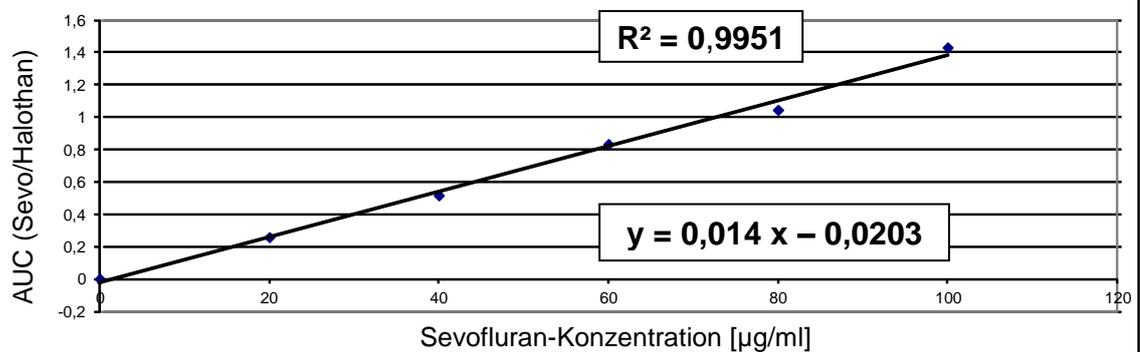


Abb. 7 Beispiel einer Eichgeraden. AUC (Sevofluran): Kurvenfläche Sevofluran; AUC (Halothan): Kurvenfläche Halothan; AUC (Sevo/Halothan): Verhältnis der Kurvenflächen von Sevofluran und Halothan;  $R^2$ : Bestimmtheitsmaß; y: Geradengleichung der Eichgerade

Zur weiteren Güte dieser Methode wurden die Qualitätskontrollen mit Konzentrationen von 50 µg/ml und 90 µg/ml Sevofluran pipettiert, gaschromatographisch gemessen und deren Verhältnis der AUC von Sevofluran und Halothan bestimmt. Durch einsetzen dieses Verhältnisses in die ermittelte Geradengleichung wurde nun eine gemessene Sevoflurankonzentration der Qualitätskontrollen errechnet. Die Abweichung dieser gemessenen Sevoflurankonzentrationen von den tatsächlichen Sevoflurankonzentrationen - 50 µg/ml und 90 µg/ml – galt bei einer Abweichung unter 10 % als akzeptabel.

### **2.6.3 Vorbereitung und Auswertung der Proben**

Die Blutproben für die gaschromatographische Analyse wurden in 2 ml Blutgasanalyse-Spritzen gesammelt und unmittelbar nach der Entnahme gekühlt bei ca. 4°C gelagert. Nach Beendigung der Operation wurden die Proben im Institut für Rechtsmedizin, Abteilung Forensische Toxikologie und Alkohologie vorbereitet und analysiert. Zunächst erfolgte der Transfer der Proben in Zentrifugenröhrchen. Die Proben wurden für 5 Minuten zentrifugiert und 500 µl Patientenserum in ein 20 ml Headspace-Gefäß pipettiert und mit 50 µl interner Standardlösung Halothan ergänzt. Im Anschluss erfolgte analog zu den Proben der Eichkurven die gaschromatographische Analyse der Patientenproben. Entsprechend ergab sich für jede Probe ein eigenes Gaschromatogramm mit den jeweiligen Kurven für Sevofluran, Halothan und Aceton (vgl. Abb. 2). Es wurde der Quotient der AUCs von Sevofluran und Halothan gebildet und die Sevoflurankonzentration durch Einsetzen in die Geradengleichung der Eichgeraden des Studientages berechnet.

### **2.7. Postoperatives Outcome**

Bei allen Patienten aus beiden Studienteilen wurden postoperativ Parameter erhoben, die zur Beurteilung des Outcomes beitragen können. Es erfolgte die Erfassung der postoperativen Laktatkonzentration, der postoperativen Beatmungsdauer und der Intensivliegedauer. Ebenfalls wurden die Patienten gemäß den RIFLE-Kriterien (Bellomo et al. 2004) zum Auftreten eines postoperativen Nierenversagens untersucht. Hierzu wurde das prä- und postoperative Serum-Kreatin der Patienten erhoben und der postoperative Kreatininanstieg bestimmt. Bei einem postoperativen Kreatininanstieg um das 1,5- bis 2-fache lag gemäß der Stadieneinteilung der RIFLE-Kriterien ein „Risk“ für das

Auftreten einer akuten Nierenschädigung vor. Ein Kreatininanstieg um das 2- bis 3-fache zeigte ein „Injury“ an. Bei einem Kreatininanstieg um mehr als das 3-fache oder einem Serum-Kreatinin größer als 4 mg/dl mit einem Anstieg um mehr als 0,5 mg/dl lag das RIFLE-Stadium „Failure“ vor. Die RIFLE Stadien „Loss“ und „End Stage Renal Disease (ESDR)“ wurden aufgrund der Notwendigkeit von Patientendaten außerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht erhoben.

## **2.8. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Zur Analyse wurden die Statistikprogramme SPSS Statistical Software, Version 19.0 und 20.0 (IBM SPSS Statistics Inc., Chicago, Illinois, USA) und R Statistical Environment, Version 2.14.1 und 2.15.3 (R Foundation for Statistical Computing, GNU, Boston, Massachusetts, USA) verwendet. Zunächst wurden die Daten graphisch und mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten sind angegeben als Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle oder im Falle der Tabellen 4,6 und 7 als Mittelwerte und Standardabweichungen. Der Verlauf der SPK und des BIS über die Zeit wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) evaluiert. Um die Individualverläufe der Patienten zu berücksichtigen (Messungen wurden wiederholt bei denselben Patienten durchgeführt), wurde ein lineares gemischtes Modell mit einem einfachen zufälligen Effekt (Varianz-Komponenten-Modell) angepasst. Es wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet inwieweit sich die Messwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten von denen zu den Messzeitpunkten T1 und T4 unterscheiden und als p-Wert dargestellt. Der Messzeitpunkt T1 wurde gewählt, da zu diesem Zeitpunkt Sevofluran über die Lunge appliziert wurde und davon auszugehen war, dass zu diesem Zeitpunkt eine Aufsättigung des Patientenblutes mit Sevofluran erfolgt war. Zum Messzeitpunkt T4 war anzunehmen, dass eine vollständige

Durchmischung des Priming-Volumens der HLM und des Patientenblutes erfolgt war und die Zieltemperatur der milden Hypothermie erreicht worden war. Aufgrund der Notwendigkeit die Studienteile nacheinander durchzuführen, um vor neuen Applikationskonzepten ein genaueres Verständnis der Pharmakokinetik und – dynamik von Sevofluran während des CPB zu erlangen, konnte keine klassische Randomisierung erfolgen. Der Vergleich der Studiengruppen erfolgte daher mit einem linearen gemischten Modell (hierarchischen Kovarianzanalyse (Analysis of covariance, ANCOVA) mit den Patienten als zufälligen Effekten, einer Adjustierung für die individuellen Ausgangswerte und einem propensity score für das Patientenalter, Geschlecht und den individuellen EuroSCORE II (European System for Cardiac Risk Evaluation Score II). Um den Einfluss der Parameter Hämatokrit, Patiententemperatur und Frischgasfluss am Oxygenator der HLM auf die SPK zu quantifizieren, wurde ebenfalls ein lineares gemischtes Modell angewandt. Eine Korrelation nach Pearson erfolgte für die folgenden Parameter: 1. SPK und Konzentration von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators, 2. Den Parametern Hämatokrit, Gesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration untereinander und 3. In Studienteil 2 zwischen der errechneten im Blut gelösten und der applizierten Norepinephringesamtdosis. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der errechneten im Blut gelösten Sevoflurangesamtmenge und der applizierten Norepinephringesamtdosis sind diese Daten im Gruppenvergleich als Median und 95% Konfidenzintervall und graphisch als Median mit Interquartilabstand und Whisker dargestellt. Der Gruppenvergleich erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney Test. Im Falle der Norepinephringesamtdosis erfolgte aufgrund der exponentiellen Verteilung eine logarithmische Darstellung. Als signifikanter Unterschied wurden p-Werte unterhalb von 0,05 angenommen. Aufgrund der besonderen Signifikanz wurden p-Werte unterhalb von 0,01 ebenfalls kenntlich gemacht.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse Studienteil 1**

##### **3.1.1 Studienpopulation**

In Studienteil 1 wurden 33 Patienten eingeschlossen. 4 Patienten wurden während der Datenanalyse ausgeschlossen: Bei einem Patienten wurde während des kontrollierten Herzstillstandes eine ungeplante selektive antegrade cerebrale Perfusion während des Abklemmens der Aorta durchgeführt. In diesem Fall erschienen die Werte des BIS nicht vergleichbar mit der übrigen Studienpopulation. Ein weiterer Patient musste aufgrund von Artefakten in der Messung der SPK mit ungewöhnlich hohen Werten von der Studie ausgeschlossen werden. Bei 2 Patienten konnte die Messung der SPK aufgrund eines technischen Fehlers in der gaschromatographischen Analyse nicht bestimmt werden. Es erfolgte die Analyse von 29 Patienten in Studienteil 1. Die demographischen, präoperativ und intraoperativ erhobenen Daten sind in Studienteil 2 aufgrund der vergleichsweisen Gegenüberstellung mit Gruppe II aus Studienteil 2 dargestellt (vgl. 3.2.1).

##### **3.1.2 Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran**

In der Abbildung 8 ist der Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol.-% Sevofluran über das Beatmungsgerät oder die Oxygenatormembran der HLM dargestellt. Auf der y-Achse ist die SPK in  $\mu\text{g/ml}$  aufgetragen, auf der x-Achse sind

die einzelnen Messzeitpunkte T0-TX dargestellt. Während der Zeit des CPB sind die Messzeitpunkte ebenfalls in Minuten quantifiziert, vor und nach Beginn des CPB waren die Messzeitpunkte nicht zeitlich in Minuten definiert. Der kakifarben eingefärbte Bereich entspricht der Zeit des CPB. Vor Beginn des CPB, bei Applikation von Sevofluran über das Beatmungsgerät (T1) lag die SPK im Mittel bei 54,9 µg/ml (95%KI: 50,6 – 59,1). Bei Applikation über die Oxygenatormembran der HLM erreichte die SPK minimal 39.4 µg/ml (95% KI: 36.6 - 42.3) zum Zeitpunkt T X-1, unmittelbar vor Beendigung des CPB und maximal 49.5 µg/ml (95% KI: 47.0 - 52.1) zum Zeitpunkt T5. Unmittelbar nach Beginn des CPB (T 2) fiel die SPK im Mittel um 21,3 %, von 54,9 µg/ml (95%KI: 50,6 – 59,1) auf 43,2 µg/ml (95% KI: 40,3 – 46,1), ab. Im Folgenden stieg die SPK zu den Zeitpunkten T 3 und T 4 wieder an und erreichte bis zum Zeitpunkt T8 Werte zwischen 44.5 µg/ml (95% KI: 39.9 - 49.2) zum Zeitpunkt T 8 und 49,5 µg/ml (95% KI: 47,0 – 50,2) zum Zeitpunkt T5. Ab dem Zeitpunkt T 9 kam es zu einem erneuten Abfall der SPK auf Werte von minimal 39,4 µg/ml (95% KI: 36,6 – 44,3) zum Zeitpunkt T X-1 und maximal 41,7 µg/ml (95% KI: 36,7 – 46,7) zum Zeitpunkt T 9.

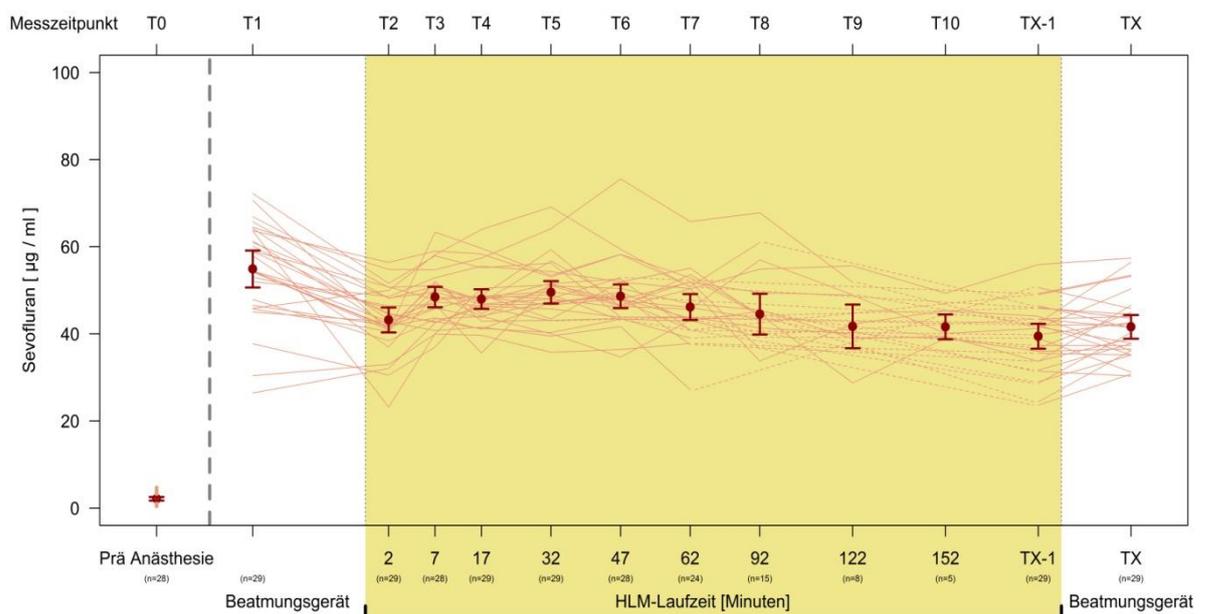


Abb. 8 Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran über das Beatmungsgerät und die Oxygenatormembran der HLM; T0: vor Beginn der Sevofluranapplikation; T1: Applikation von Sevofluran über das Beatmungsgerät; T2-TX-1: Applikation über die Oxygenatormembran der HLM; TX: Applikation über das Beatmungsgerät nach Beendigung des CPB; n: Patientenzahl zum jeweiligen Messzeitpunkt. Während des CPB ist zusätzlich die Laufzeit der HLM angegeben.

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte der SPK numerisch aufgetragen, sowie die Differenzen der Mittelwerte gegenüber den Zeitpunkten T 1 und T4 berechnet und auf deren Unterschied getestet worden. Es zeigten sich vor Beginn des CPB signifikant höhere SPKs als während ( $p < 0,001$  bis  $p = 0,02$ ) und nach ( $p < 0,001$ ) dem CPB. Zum Zeitpunkt T4 erreichte die SPK ein stabiles Niveau, die SPK zum Zeitpunkt T4 unterschied sich nicht signifikant von der SPK zu den Zeitpunkten T3 und T5-T8. Ab dem Zeitpunkt T 9 fiel die SPK erneut signifikant ab. Die SPK war wenigstens  $6,3 \mu\text{g/ml}$  (95% KI:  $11,4 - 1,1$ ;  $p = 0,02$ ) geringer zum Zeitpunkt T9 bis maximal  $8,5 \mu\text{g/ml}$  (95% KI:  $11,8 - 5,3$ ;  $p < 0,001$ ) geringer zum Zeitpunkt T X-1 gegenüber T 4.

Messzeitpunkt	SPK $\mu\text{g/ml}$	Differenz gegenüber T1	p-Wert	Differenz gegenüber T4	p-Wert
T 1 (n = 29)	54.9 (50.6 - 59.1)	-	-	6,9 (2,7 - 11,1)*	0,002*
T 2 (n = 29)	43.2 (40.3 - 46.1)	-11,7 (-15,1 - -8,3)*	<0.001*	-4,8 (-7,5 - -2,1)*	0,001*
T 3 (n = 29)	48.5 (46.1 - 50.8)	-6,4 (-10,4 - -2,5)*	0,002*	0,5 (-1,4 - 2,3)	0,620
T 4 (n = 29)	48.0 (45.7 - 50.2)	-6,9 (-11,1 - -2,7)*	0,002*	-	-
T 5 (n = 29)	49.5 (47.0 - 52.1)	-5,4 (-10,9 - -0,9)*	0,020*	1,5 (-0,4 - 3,5)	0,125
T 6 (n = 28)	48.6 (45.9 - 51.4)	-6,3 (-10,9 - -1,6)*	0,009*	0,6 (-2,0 - 3,3)	0,628
T 7 (n = 24)	46.2 (43.2 - 49.1)	-8,7 (-13,6 - -3,9)*	0,001*	-1,8 (-4,9 - 1,3)	0,239
T 8 (n = 15)	44.5 (39.9 - 49.2)	-10,4 (-16,3 - -4,4)*	0,001*	-3,5 (-8,2 - 1,3)	0,146
T 9 (n=8)	41.7 (36.7 - 46.7)	-13,2 (-19,4 - -7,0)*	<0.001*	-6,3 (-11,4 - -1,1)*	0,020*
T 10 (n = 5)	41.6 (38.8 - 44.5)	-13,3 (-18,0 - -8,6)*	<0.001*	-6,4 (-9,5 - -3,3)*	<0.001*
T X-1 (n= 29)	39.4 (36.6 - 42.3)	-15,4 (-20,3 - -10,6)*	<0.001*	-8,5 (-11,8 - -5,3)*	<0.001*
T X (n = 29)	41.6 (38.9 - 44.3)	-13,3 (-18,1 - -8,5)*	<0.001*	-6,4 (-9,5 - -3,2)*	<0.001*

Tab.2 Verlauf der SPK zu den verschiedenen Messzeitpunkten; Differenzen der Mittelwerte gegenüber den Mittelwerten zu den Zeitpunkten T1 und T4. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert und 95% KI; \* signifikanter Unterschied,  $p < 0,05$ ; n: Patientenanzahl zum jeweiligen Messzeitpunkt.

### 3.1.3 Verlauf des BIS bei konstanter Applikation

In Abbildung 9 ist der Verlauf des BIS bei konstanter Applikation von 1,8 Vol.-% Sevofluran über das Beatmungsgerät oder die Oxygenatormembran der HLM dargestellt. Auf der y-Achse ist der BIS aufgetragen, auf der x-Achse sind die einzelnen Messzeitpunkte T0-TX dargestellt. Während der Zeit des CPB sind die Messzeitpunkte ebenfalls in Minuten quantifiziert, vor und nach Beginn des CPB waren die Messzeitpunkte nicht zeitlich in Minuten definiert. Der kakifarben eingefärbte Bereich entspricht der Zeit des CPB. Vor Beginn des CPB nahm der BIS im Mittel einen Wert von 36,1 (95% KI: 33.9 - 38.4) an und schwankte während des CPB zwischen minimal 35,4 (95% KI: 33.2 - 37.7;  $p=0,136$ ) zum Zeitpunkt T4 und maximal 41,9 (95% KI: 37.7 - 46.1;  $p=0,034$ ) zum Zeitpunkt T 10. Nach dem CPB (T X) lag der BIS im Mittel bei 41,1 (95% KI: 38.9 - 43.4).

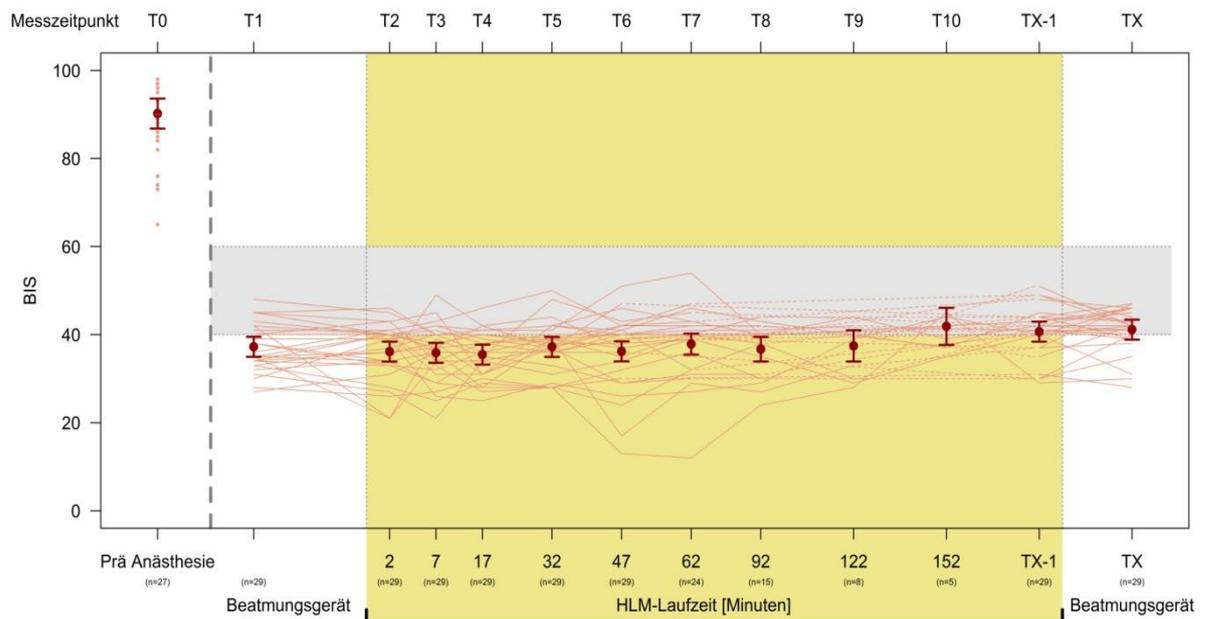


Abb. 9 Verlauf des BIS bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran über das Beatmungsgerät und die Oxygenatormembran der HLM; T0: vor Beginn der Sevofluranapplikation; T1: Applikation von Sevofluran über das Beatmungsgerät; T2-TX-1: Applikation über die Oxygenatormembran der HLM; TX: Applikation über das Beatmungsgerät nach dem CPB.

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte des BIS, sowie die Differenz der Mittelwerte gegenüber den Messzeitpunkten T 1 und T 4 dargestellt. Der BIS zeigte nach Beginn des CPB keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Messzeitpunkt T 1. Erst zum Messzeitpunkt T 10 kam es zu einem signifikanten Anstieg des BIS gegenüber dem Messzeitpunkt T 1 vor Beginn des CPB und dem Zeitpunkt T 4, dem Zeitpunkt an dem die SPK ein erneutes stabiles Niveau erreichte während des CPB. Dieser Anstieg des BIS ging leicht verzögert mit dem oben beschriebenen zweiten Abfall der SPK einher.

Messzeitpunkt	BIS	Differenz gegenüber T1	p-Wert	Differenz gegenüber T4	p-Wert
T 1 (n = 29)	37,2 [35.0 - 39,5]	-	-	-1,6 [-4,1 - 0,9]	0,201
T 2 (n = 29)	36,1 [33.9 - 38.4]	-1,1 [-3,1 - 0,9]	0,282	-0,5 [-2,9 - 1,9]	0,660
T 3 (n = 29)	35,9 [33.6 - 38.1]	-1,4 [-3,7 - 0,9]	0,236	-0,3 [-2,3 - 1,7]	0,772
T 4 (n = 29)	35,4 [33.2 - 37.7]	-1,8 [-4,2 - 0,6]	0,136	-	-
T 5 (n = 29)	37,2 [34.9 - 39.5]	-0,0 [-2,4 - 2,3]	0,977	-1,2 [-3,2 - 0,9]	0,260
T 6 (n = 28)	36,2 [33.9 - 38.5]	-1,0 [-3,4 - 1,4]	0,394	-0,1 [-2,5 - 2,3]	0,934
T 7 (n = 24)	37,8 [35.5 - 40.2]	0,6 [-1,9 - 3,1]	0,636	-1,5 [-4,1 - 1,1]	0,256
T 8 (n = 15)	36,7 [33.9 - 39.5]	-0,5 [-3,4 - 2,4]	0,713	-0,2 [-3,2 - 2,9]	0,918
T 9 (n=8)	37,4 [33.9 - 41.0]	0,2 [-3,4 - 3,8]	0,915	-0,2 [-3,9 - 3,6]	0,934
T 10 (n = 5)	41,9 [37.7 - 46.1]	4,6 [0,3 - 8,9]*	0,034*	- 4,8 [-9,0 - -0,6]*	<0.025*
T X-1 (n= 29)	40,7 [38.4 - 43.0]	3,4 [1,1 - 5,8]*	0,005*	-5,0 [-7,6 - -2,4]*	<0.001*
T X (n= 29)	41,1 [38.9 - 43.4]	3,9 [1,5 - 6,3]*	0,002*	-5,2 [-7,8 - -2,6]*	<0.001*

Tab. 3 Verlauf des BIS zu den verschiedenen Messzeitpunkten; Differenzen der Mittelwerte gegenüber den Mittelwerten zu den Zeitpunkten T1 und T4. Alle Daten angegeben als Mittelwert und 95% KI; \* signifikanter Unterschied,  $p < 0,05$ ; n: Patientenanzahl zum jeweiligen Messzeitpunkt.

### 3.1.4 Verlauf der Temperatur, des Hämatokrits, der Plasmaalbumin-, Plasmagesamteiweißkonzentration und des Frischgasfluss am Oxygenator

In Tabelle 4 ist der Verlauf der Parameter Temperatur, der Hämodilutionsparameter – Hämatokrit, Plasmaalbumin- und Plasmagesamteiweißkonzentration – und des Frischgasflusses am Oxygenator dargestellt.

Messzeitpunkt	Temperatur [°C]	Hämatokrit [%]	Albumin [g/l]	Gesamteiweiß [g/l]	Frischgasfluss Oxygenator [l/min]
T 1 (n=29)	35.4 ± 0.5	36.5 ± 5.1	32.9 ± 3.2	61.4 ± 4.9	-
T 2 (n=29)	34.7 ± 0.8	25.7 ± 4.2	21.2 ± 2.6	39.5 ± 8.9	2.3 ± 0.4
T 3 (n=29)	33.1 ± 1.4	25.5 ± 5.9	21.7 ± 2.5	40.1 ± 8.6	2.3 ± 0.4
T 4 (n=29)	32.5 ± 1.9	27.2 ± 3.0	22.2 ± 2.3	41.7 ± 4.6	2.4 ± 0.7
T 5 (n=29)	32.7 ± 2.0	27.2 ± 3.1	22.2 ± 3.1	41.4 ± 5.6	2.4 ± 0.7
T 6 (n=28)	33.1 ± 2.3	27.3 ± 3.5	22.4 ± 3.1	42.4 ± 5.3	2.5 ± 0.8
T 7 (n=24)	33.5 ± 2.2	27.5 ± 3.1	22.4 ± 2.9	42.6 ± 7.2	2.6 ± 0.9
T 8 (n=15)	34.5 ± 2.6	28.4 ± 4.2	22.7 ± 3.3	42.8 ± 7.4	2.4 ± 0.6
T 9 (n=8)	35.4 ± 1.8	27.0 ± 2.1	22.2 ± 3.6	43.0 ± 7.5	2.1 ± 0.4
T 10 (n=5)	37.0 ± 0.4	26.2 ± 3.1	21.3 ± 4.0	42.0 ± 10.4	2.2 ± 0.4
T X-1 (n=29)	37.2 ± 0.6	28.0 ± 3.0	22.2 ± 3.4	41.5 ± 6.3	2.3 ± 0.4
T X (n=29)	36.7 ± 0.5	29.3 ± 2.7	22.4 ± 2.4	42.6 ± 5.8	-

Tab. 4 Intraoperativer Verlauf der Temperatur, der Hämodilutionsparameter und des Frischgasfluss in der Zuluft des Oxygenators. Hämodilutionsparameter: Hämatokrit, Plasmaalbuminkonzentration und Plasmagesamteiweißkonzentration. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert mit Standardabweichung.

#### Temperatur

Bereits vor Beginn des kardiopulmonalen Bypass (T 1) war die Körpertemperatur im Ohr der Patienten mit 35,4°C ± 0,5°C leicht hypotherm. Während der extrakorporalen Zirkulation wurden die Patienten zusätzlich aktiv moderat gekühlt, sodass eine minimale Temperatur von 32,5°C ± 1,9°C zum Zeitpunkt T 4 erreicht

wurde. Vor Beendigung des kardiopulmonalen Bypass wurden die Patienten mithilfe der HLM wieder aktiv erwärmt, es wurde eine maximale Temperatur von  $37,2^{\circ}\text{C} \pm 0,6^{\circ}\text{C}$  zum Zeitpunkt T X-1 gemessen.

### **Hämatokrit**

Der Hämatokrit sank mit Beginn des kardiopulmonalen Bypass von durchschnittlich  $36,5 \pm 5,1\%$  zum Zeitpunkt T1 auf  $25,7 \pm 4,2\%$  zum Zeitpunkt T2 und blieb auch während und nach der extrakorporalen Zirkulation auf einem niedrigeren Niveau mit Minimalwerten von durchschnittlich  $25,5 \pm 5,9\%$  (T 3) und Maximalwerten von  $29,3 \pm 2,7\%$  (T X).

### **Frischgasfluss**

Der Frischgasfluss in der Zuluft des Oxygenators schwankte während des kardiopulmonalen Bypass zwischen durchschnittlich  $2,1 \pm 0,4$  l/min zum Zeitpunkt T 9 und durchschnittlich  $2,6 \pm 0,9$  l/min zum Zeitpunkt T7.

### **3.1.5 Korrelation der Parameter Hämatokrit, Plasmaalbumin- und Plasmagesamteiweißkonzentration**

Im Rahmen der Initialisierung des CPB kam es zu einer Verdünnung des Blutes durch das Priming der HLM. So kam es zeitgleich auch zu einem Abfall des Hämatokrits, der Plasmaalbumin- und Plasmagesamteiweißkonzentration. Zur Untersuchung, ob diese Parameter von der Hämodilution gleichartig betroffen waren und auch im Verlauf des CPB ein Zusammenhang besteht, wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt.

In Abbildung 10 ist der Zusammenhang der Parameter Hämatokrit und Plasmaalbuminkonzentration (Abbildung 10 A), Plasmagesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration (Abbildung 10 B) und Hämatokrit und Plasmagesamteiweißkonzentration (Abbildung 10 C) graphisch dargestellt. Die Hämodilutionsparameter Hämatokrit, Plasmagesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration zeigten in ihrem Verlauf untereinander eine enge positive Korrelation mit Korrelationskoeffizienten  $r$  zwischen 0,672 und 0,874 (Hämatokrit und Plasmaalbuminkonzentration:  $r=0,689$ ; Plasmagesamteiweiß- und Plasmaalbuminkonzentration:  $r=0,874$ ; Hämatokrit und Plasmagesamteiweißkonzentration:  $r=0,672$ ;  $p$ -Werte jeweils  $<0,01$ ).

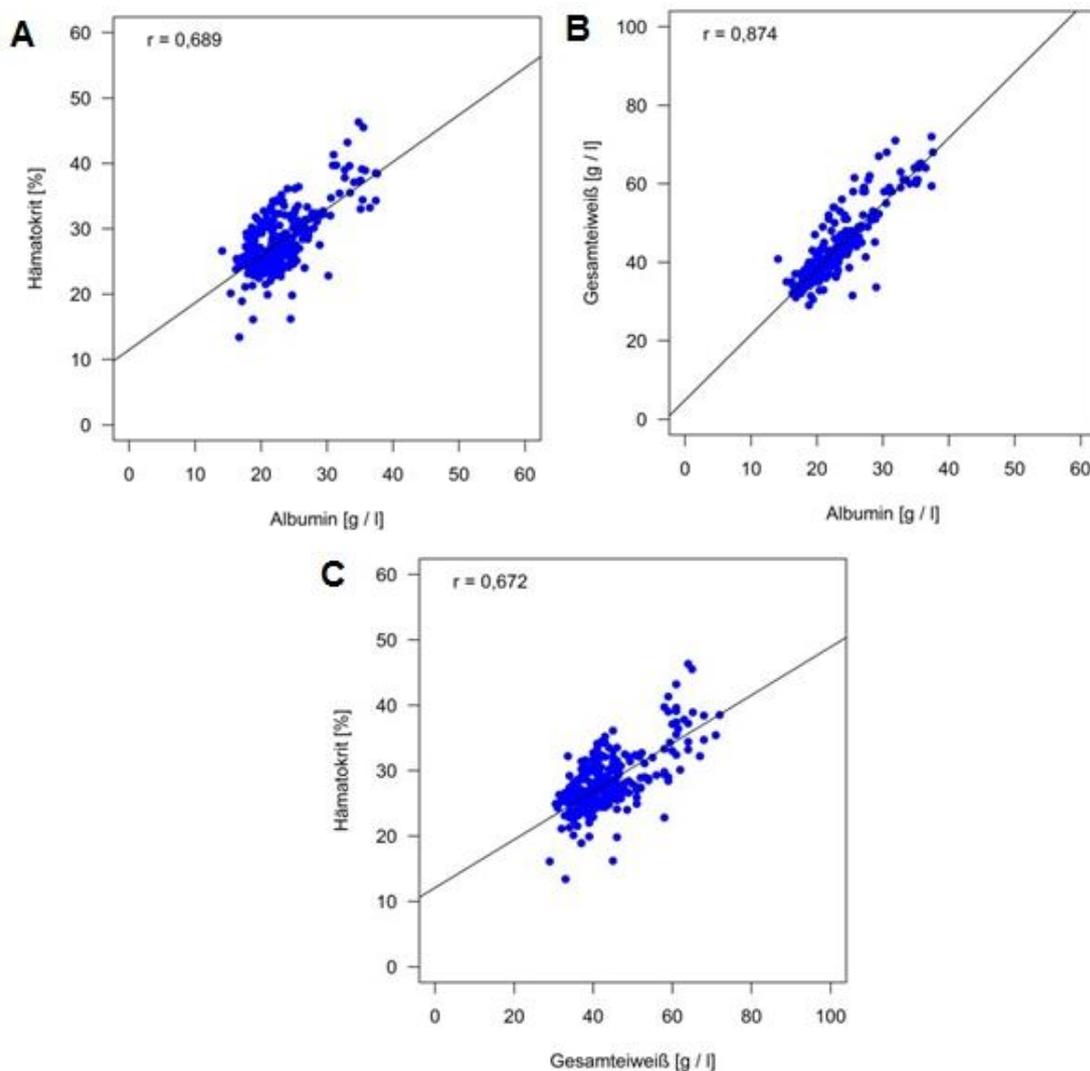


Abb. 10 Korrelation der Parameter Hämatokrit, Plasmagesamteiweiß- (Gesamteiweiß) und Plasmaalbuminkonzentration (Albumin) nach Pearson. Korrelationen sind jeweils signifikant mit  $p < 0,01$ .

Die statistische Analyse des Einflusses mehrerer Parameter auf einen Zielparameter mithilfe eines multivariaten gemischten Modells kann nur den zusätzlichen Nutzen eines Parameters gegenüber den anderen einflussnehmenden Parametern beleuchten, sodass bei engen Korrelationen zwischen den einflussnehmenden Parametern eine Überlagerung der Effekte zu erwarten ist. Da die Parameter Hämatokrit, Plasmaalbumin- und Plasmagesamteiweißkonzentration insbesondere von der Hämodilution abhängig sind und sie eng korrelierten, wurde für die Untersuchung des Einflusses auf die SPK nur einer dieser Parameter herangezogen. Trotz der etwas geringeren Korrelation zu den anderen Parametern wurde hierzu der Hämatokrit gewählt, da dieser als einziger Parameter unmittelbar während der Operation bettseitig mittels Blutgasanalyse bestimmt werden kann.

In einem multivariaten gemischten Modell wurde der Einfluss der Parameter Temperatur, Hämatokrit – stellvertretend für die benannten Hämodilutionsparameter – und Frischgasfluss am Oxygenator bestimmt. Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Parameter, der mithilfe von Steigungsschätzern quantifiziert werden konnte. In Tabelle 5 und Abbildung 11 sind die jeweiligen Steigungsschätzer der Parameter, sowie die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt. Der Steigungsschätzer beschreibt dabei das Ausmaß der Änderung der SPK in  $\mu\text{g/ml}$  pro geänderte Parameter-Einheit. Ein negativer Steigungsschätzer zeigt dabei eine entgegengesetzte Änderung, ein positiver eine gleichgerichtete Veränderung an.

Variable	Steigungs- schätzer	95% KI- Untergrenze	95% KI- Obergrenze	p-Wert
Temperatur pro 0,1°C	-0,19	-0,22	-0,15	<0,001*
Hämatokrit pro 1%	0,32	0,04	0,60	0,027*
Frischgasfluss pro 0,1 l/min	0,21	0,04	0,38	0,015*

**Tab. 5 Multivariater Einfluss der Parameter Temperatur, Hämatokrit, und des Frischgasfluss in der Zuluft des Oxygenators (Frischgasfluss) auf die SPK.**

Mit Abfall der Temperatur um 0,1 °C stieg die SPK um 0,19 µg/ml (95% KI: 0,15 – 0,22; p<0,001) an. Der Hämatokrit und der Frischgasfluss am Oxygenator hatten demgegenüber einen gleichgerichteten Einfluss. Mit Abfall des Hämatokrits um 1%, kam es auch zu einem Abfall der SPK um 0,32 µg/ml (95% KI: 0,04 – 0,60; p=0,027). Mit Verringerung des Frischgasflusses in der Zuluft des Oxygenators um 0,1 l/min, kam es zu einem Abfall der SPK um 0,21 µg/ml (95%KI: 0,04 – 0,38; p=0,015).

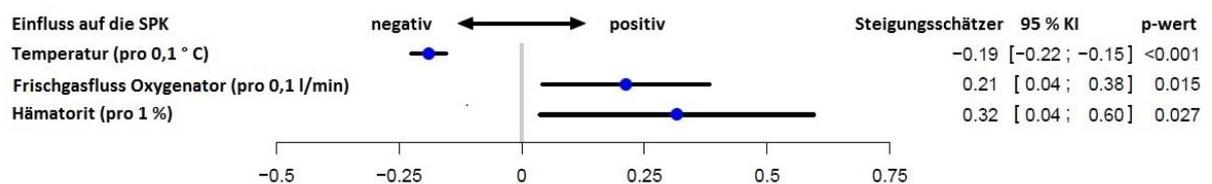


Abb. 11 Graphische Darstellung des Einfluss der Parameter Temperatur, Frischgasfluss in der Zuluft des Oxygenators (Frischgasfluss Oxygenator) und Hämatokrit auf die SPK. Steigungsschätzer geben die Änderung der SPK in µg/ml pro geänderte Parametereinheit an. Bei der Temperatur bezieht sich diese Änderung, aufgrund der besseren Darstellung und der klinischen Realität auf 0,1°C, bei dem Frischgasfluss auf 0,1 l/min. 95 % KI: 95 % Konfidenzintervall.

### 3.1.6 Messung von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators

In Abbildung 12 ist der Zusammenhang zwischen der SPK und der Sevoflurankonzentration in der Abluft des Oxygenators dargestellt. Graphisch lässt sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern erkennen. Sowohl niedrige, als auch hohe SPKs resultierten in niedrigen und hohen gemessenen Konzentrationen in der Abluft des Oxygenators. Auch der Korrelationskoeffizient und dessen Signifikanz lassen keinen näheren Zusammenhang vermuten. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,044$  (95% Konfidenzintervall: [-0,178; 0,093],

p=0,530).

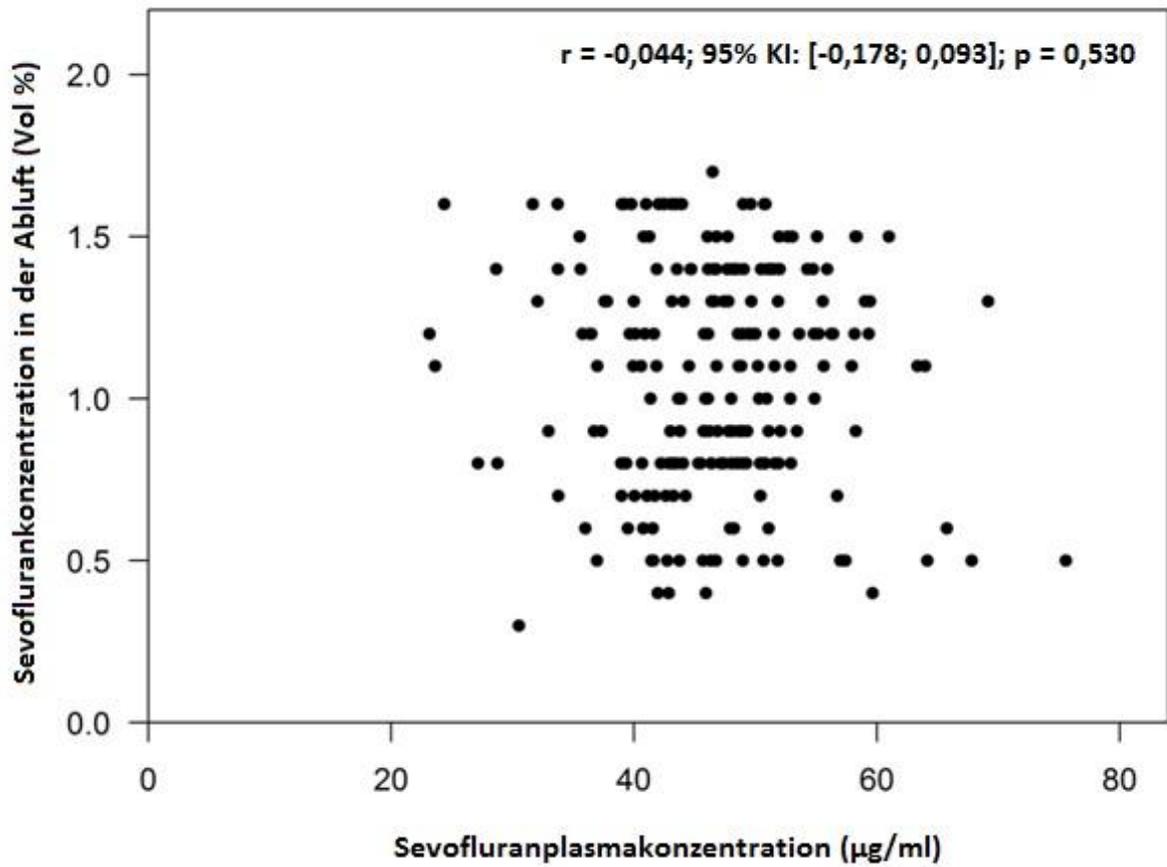


Abb. 12 Zusammenhang zwischen der SPK und der Konzentration von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators. r: Korrelationskoeffizient nach Pearson, 95% KI: 95 % Konfidenzintervall.

## **3.2 Ergebnisse Studienteil 2**

### **3.2.1 Beschreibung der Studienpopulation**

Die beiden Studienteile wurden nacheinander durchgeführt. Als Kontrollgruppe zur BIS-gesteuerten Sevoflurandosierung diente die Studienpopulation aus Studienteil 1 welche eine konstante Zufuhr von Sevofluran erhielt (Gruppe I). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten sind im Abschnitt 3.1.1 dargestellt. Im Anschluss wurden die Daten der Interventionsgruppe erhoben (Gruppe II). In Gruppe II wurden 34 Patienten eingeschlossen. 3 Patienten wurden während der Datenanalyse von der Studie ausgeschlossen: Ein Patient erhielt intraoperativ Midazolam, was einer Abweichung vom Studienprotokoll entsprach. Ein Patient erhielt als zusätzliche operative Prozedur eine Thrombendarteriektomie der Karotis und entsprach damit nicht mehr den Einschlusskriterien. Ein weiterer Patient erlitt intraoperativ einen ischämischen Hirninfarkt mit postoperativer Hemiplegie und Aphasie, weswegen die intraoperativ gemessenen BIS Werte nicht mehr vergleichbar mit der übrigen Studienpopulation erschienen. Die Daten von 31 Patienten wurden in der Interventionsgruppe des Studienteils 2 analysiert.

### **Demographische und präoperative Daten**

In Tabelle 6 sind die demographischen und präoperativen Daten der beiden Patientenkollektive dargestellt. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts oder des Body Mass Index (BMI) festgestellt werden. Die vorhergesagte operative Mortalität wurde mithilfe des Euroscore II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ermittelt und unterschied sich ebenfalls nicht in den beiden Gruppen. Bezüglich der kategorischen Einteilung einer präoperativen normalen, leichtgradig- und

mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion wiesen die Patienten der beiden Gruppen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf.

	Gruppe I (n = 29)	Gruppe II (n=31)	p-Wert
Alter (Jahre)	65,7 (+/- 9,2)	67,0 (+/- 9,8)	0,614
weibliches Geschlecht (n; %)	12 (41,4 %)	11 (35,5 %)	0,791
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29,5 (+/- 6,4)	27,7 (+/- 4,1)	0,203
Euroscore II	1,64 (+/- 1,04)	2,04 (+/- 1,92)	0,328
Linksventrikuläre Funktion:			0,581
- normal (n; %)	23 (79,3 %)	23 (74,2 %)	
- leichtgradig eingeschränkt (n; %)	5 (17,2 %)	4 (12,9 %)	
- mittelgradig eingeschränkt (n; %)	0 (0,0 %)	4 (12,9 %)	

Tabelle 6: Vergleich der demographischen und präoperativ erhobenen Daten der beiden Studiengruppen. Gruppe I: konstante Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran, Gruppe II: BIS-gesteuerte Sevofluranapplikation, n: Anzahl, Euroscore II: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. Numerische Daten sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung; kategoriale Daten als Anzahl und prozentualer Anteil an der Studiengruppe.

## Intraoperative Daten

In Tabelle 7 sind die intraoperativen Daten der beiden Studiengruppen aufgeführt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Dauer des operativen Eingriffs, Dauer der EKZ und Aortenklemmzeit festgestellt werden. Zur Aufrechterhaltung der Blutzirkulation während der EKZ wurde der Blutfluss an der HLM in den beiden Studiengruppen vergleichbar geregelt. Die Patienten beider Studiengruppen unterzogen sich einem gleichartigen Muster operativer Eingriffe.

	Gruppe I (n = 29)	Gruppe II (n = 31)	p-Wert
Operationsdauer (min)	235 (+/- 61)	246 (+/-73)	0,537
HLM-Dauer (min)	126 (+/- 50)	128 (+/- 43)	0,870

Aortenklemmzeit (min)	78 (+/- 32)	85 (+/- 29)	0,392
Mittlerer Blutfluss pro KÖF (l/(min*m <sup>2</sup> ))	2,59 (+/- 0,19)	2,52 (+/- 0,17)	0,123
Art der Operation n (%):			0,474
- Bypassoperation	12 (41,4 %)	16 (51,6 %)	
- Operation am offenen Herzen	11 (37,9 %)	12 (38,7 %)	
- Kombinierte Operation	6 (20,7 %)	3 (9,7 %)	

Tabelle 7: Vergleich der intraoperativ erhobenen Daten der beiden Studiengruppen. Gruppe I: konstante Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran, Gruppe II: BIS-gesteuerte Sevofluranapplikation, min: Minuten, Mittlerer Blutfluss pro KÖF: Blutfluss an der HLM pro Körperoberfläche des Patienten. Numerische Daten sind angegeben als Mittelwert und Standardabweichung; kategoriale Daten als Anzahl und prozentualer Anteil an der Studiengruppe.

### 3.2.2 Vergleich des Verlaufs der SPK

In Abbildung 13 sind die Verläufe der SPKs von Gruppe I (Rot: Kontrollgruppe aus Studienteil 1) und Gruppe II (Blau: Interventionsgruppe mit BIS gesteuertem Sevofluranapplikation aus Studienteil 2) als Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall, sowie die Individualverläufe der Patienten (blaue und rote durchgezogene Linien) graphisch dargestellt. Auf der x-Achse ist die SPK in µg/ml dargestellt, auf der y-Achse sind die einzelnen Messzeitpunkte dargestellt. Der gelb hinterlegte Bereich ist definiert als Zeit des CPB, bis zum Messzeitpunkt T10 ist in diesem zusätzlich die Laufzeit der HLM in Minuten dargestellt. Die zwei Messzeitpunkte TX-1 und TX unterlagen keiner zeitlichen Definition in Minuten. Tabelle 8 zeigt den Verlauf der SPK als Mittelwerte und 95 % Konfidenzintervalle in Gruppe I und II, sowie die mittlere Differenz zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten. Außerdem ist die inspiratorisch applizierte Sevoflurankonzentration aus Gruppe II der konstanten inspiratorischen Sevoflurankonzentration von 1,8 Vol.-% aus Gruppe I gegenübergestellt. Die SPK unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen zu jedem Messzeitpunkt ( $p < 0,01$ ).

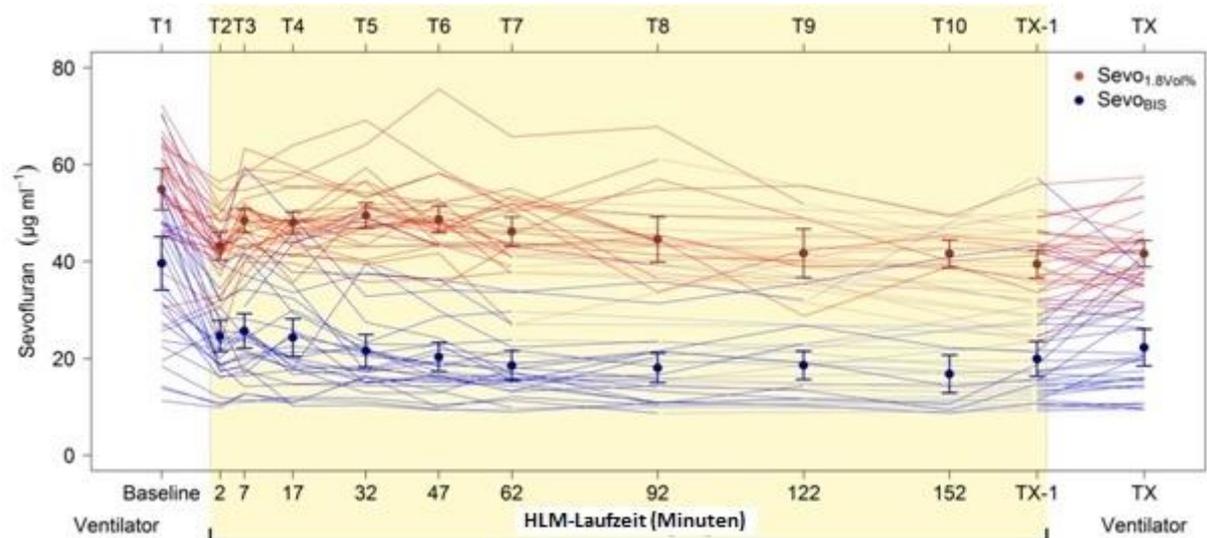


Abb. 13 Verlauf der SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran (rot) im Vergleich zur BIS gesteuerten Applikation (blau); Dargestellt sind baseline-adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle als modellbasierte Randmittel.

In Gruppe I, bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. %, wurden im Mittel zu jedem Messzeitpunkt höhere SPKs gemessen, als in Gruppe II, bei BIS gesteuerter Applikation. Die Mittelwerte der SPK von Gruppe I unterscheiden sich von den Mittelwerten der Gruppe I, die in dieser Arbeit bereits zuvor im Studienteil 1 vorgestellt wurde, da in Studienteil 2 die Rohdaten im Rahmen der Auswertung für den Vergleich der Gruppen sowohl für den individuellen Ausgangswert als auch für die Parameter Patientenalter, Geschlecht und den EuroSCORE II adjustiert wurden (vgl. 2.7). Die inspiratorische Sevoflurankonzentration war bei konstanter Applikation von 1,8 Vol.-% zu jedem Messzeitpunkt höher als bei BIS-gesteuerter Applikation in Gruppe II ( $p < 0,01$ ). Die inspiratorische Sevoflurankonzentration wurde in Gruppe II auf Werte zwischen 0,6 Vol. % (95%KI: 0,5 – 0,7) und 1,0 Vol. % (95%KI: 0,9 – 1,2) titriert um einen BIS-Zielwert von 40-60 zu erreichen.

Messzeitpunkt	Sevoinsp. Gruppe I Vol. %	SPK µg/ml Gruppe I	Sevoinsp. Gruppe II Vol. %	SPK µg/ml Gruppe II	Differenz der SPK zwischen Gruppe I und Gruppe II	p-Wert
T 1 (nl=29; nII=31)	1,8	54,8 [51,6; 57,9]	1,0 [0,9; 1,2]	39,7 [36,6; 42,7]	-15,1 [-19,5; -10,7]	<0,01
T 2 (nl=29; nII=31)	1,8	43,1 [39,9; 46,2]	0,9 [0,7; 1,0]	24,6 [21,6; 27,7]	-18,4 [-22,8; -14,1]	<0,01
T 3 (nl=29; nII=31)	1,8	48,3 [45,1; 51,5]	0,8 [0,6; 0,9]	25,8 [22,8; 28,8]	-22,5 [-26,9; -18,1]	<0,01
T 4 (nl=29; nII=31)	1,8	47,9 [44,7; 51,0]	0,8 [0,6; 0,9]	24,1 [21,4; 27,4]	-23,5 [-27,8; -19,1]	<0,01
T 5 (nl=29; nII=31)	1,8	49,4 [46,3; 52,5]	0,7 [0,6; 0,9]	21,7 [18,6; 24,7]	-27,7 [-32,1; -23,4]	<0,01
T 6 (nl=29; nII=31)	1,8	48,6 [45,4; 51,7]	0,7 [0,6; 0,8]	20,4 [17,4; 23,4]	-28,2 [-32,5; -23,8]	<0,01
T 7 (nl=25; nII=28)	1,8	46,2 [42,9; 49,5]	0,6 [0,5; 0,7]	18,6 [15,5; 21,7]	-27,7 [-32,1; -23,1]	<0,01
T 8 (nl=15; nII=19)	1,8	45,5 [41,6; 49,4]	0,7 [0,5; 0,9]	18,1 [14,6; 21,5]	-27,4 [-32,6; -22,2]	<0,01
T 9 (nl=8; nII=10)	1,8	42,1 [37,2; 47,0]	0,8 [0,6; 0,9]	18,7 [14,3; 23,2]	-23,3 [-30,0; -16,7]	<0,01
T 10 (nl=5; nII=6)	1,8	41,2 [35,3; 47,0]	0,7 [0,4; 1,0]	17,4 [12,0; 22,7]	-23,8 [-31,7; -15,9]	<0,01
T X-1 (nl=29; nII=31)	1,8	39,3 [36,2; 42,5]	0,8 [0,6; 1,0]	20,0 [17,0; 23,0]	-19,3 [-23,7; -14,9]	<0,01
T X (nl=29; nII=31)	1,8	41,4 [38,4; 44,6]	0,8 [0,6; 1,0]	22,4 [19,3; 25,4]	-19,1 [-23,5; -14,8]	<0,01

Tabelle 8 Vergleich der inspiratorischen Sevoflurankonzentration (Sevoinsp.) und der Sevofluranplasmakonzentration (SPK) in Gruppe I (bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran) und Gruppe II (bei BIS-gesteuerter Sevofluranapplikation). Dargestellt sind baseline-adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der modellbasierten geschätzten Randmittel. nl: Anzahl der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt in Gruppe I, nII: Anzahl der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt in Gruppe II. Die Differenz der Mittelwerte ist ebenfalls als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

### 3.2.3 Verlauf des BIS im Vergleich

In Tabelle 9 ist der Verlauf des BIS zu den einzelnen Messzeitpunkten in Gruppe I und Gruppe II, sowie die Differenz der BIS-Werte zwischen Gruppe I und Gruppe II dargestellt.

Messzeitpunkt	BIS Gruppe I	BIS Gruppe II	Differenz zwischen Gruppe I und II	p-Wert
T 1 (nI=29; nII=31)	37,2 [35.1; 39,3]	42,4 [40,4; 44,4]	5,2 [2,3; 8,1]	<0,01
T 2 (nI=29; nII=31)	36,1 [34.0; 38.2]	41,6 [39,6; 43,6]	5,5 [2,6; 8,4]	<0,01
T 3 (nI=29; nII=31)	35,8 [33.7; 37.9]	42,2 [40,2; 44,2]	6,4 [3,5; 9,3]	<0,01
T 4 (nI=29; nII=31)	35,4 [33.3; 37.5]	42,2 [40,2; 44,2]	6,8 [3,9; 9,7]	<0,01
T 5 (nI=29; nII=31)	37,2 [35.1; 39.2]	42,2 [40,2; 44,2]	5,1 [2,2; 8,0]	<0,01
T 6 (nI=29; nII=31)	36,2 [34.1; 38.2]	41,9 [39,9; 43,9]	5,8 [2,9; 8,7]	<0,01
T 7 (nI=25; nII=28)	37,9 [35.6; 40.1]	42,7 [40,6; 44,8]	4,9 [1,8; 7,9]	<0,01
T 8 (nI=15; nII=19)	36,7 [34.0; 39.3]	42,3 [39,9; 44,7]	5,6 [2,0; 9,2]	<0,01
T 9 (nI=8; nII=10)	37,3 [33.8; 40.8]	44,0 [40,9; 47,2]	6,7 [2,0; 11,4]	<0,01
T 10 (nI=5; nII=6)	41,8 [37.5; 46.1]	43,1 [39,1; 47,0]	1,3 [-4,6; 7,1]	0,67
T X-1 (nI=29; nII=31)	40,6 [38.6; 42.7]	43,4 [41,4; 45,4]	2,8 [-0,1; 5,7]	0,06
T X (nI=29; nII=31)	41,1 [39.0; 43.2]	43,8 [41,8; 45,8]	2,7 [-0,2; 5,6]	0,07

Tabelle 9 Vergleich des BIS in Gruppe I (bei konstanter Applikation von 1,8 Vol. % Sevofluran) und Gruppe II (bei BIS-gesteuerter Sevofluranapplikation). Dargestellt sind baseline-adjustierte Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der modellbasierten geschätzten Randmittel. nI: Anzahl der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt in Gruppe I, nII: Anzahl der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt in Gruppe II. Die Differenz der Mittelwerte ist ebenfalls als Mittelwert und 95% Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

Zu den Messzeitpunkten T1 bis T9 wurden in Gruppe II signifikant höhere BIS-Werte erreicht, als in Gruppe I (p-Werte < 0,01). Zu den Messzeitpunkten T 10, T X-1 und T X lagen die BIS-Werte in Gruppe II ebenfalls höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Die BIS-Werte differierten in Gruppe I gegenüber Gruppe II zu den Zeitpunkten T1 – T9 zwischen 4,9 (95%KI : 1,8 - 7,9) und 6,8 (95%KI: 3,9 - 9,7). Der BIS-Wert nahm in Gruppe II signifikant seltener Werte unter 40 an als in Gruppe I (p < 0,01). In Gruppe I wurden in 53,7 % (153 von 285) der Messungen BIS-Werte unterhalb von 40 gemessen, in Gruppe II waren es 14,8 % (46 von 311) der Messungen. In keiner der beiden Gruppen wurden BIS-Werte oberhalb von 60 festgestellt.

### **3.2.4 Norepinephrin- und Sevoflurangesamtmenge im Vergleich**

In Abbildung 14 und 15 sind die berechnete im Blut gelöste Sevoflurangesamtmenge über die Zeit und die notwendige Norepinephringesamtdosis zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldrucks von 50-70 mmHg in Gruppe I und II vor und während des CPB einander gegenübergestellt. Die im Blut gelöste Sevoflurangesamtmenge berechnete sich aus der Fläche unter der Kurve der SPK Verläufe der einzelnen Patienten. Vor Beginn des CPB betrug die berechnete im Blut gelöste Sevoflurangesamtmenge in Gruppe I 3079,19  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  (95% KI: 2722,62 - 3435,75) und in Gruppe II 2180,59  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  (95% KI: 1725,63 - 2635,56) p< 0,01. Die berechnete Sevoflurangesamtmenge war damit in Gruppe I höher als in Gruppe II. Die applizierte Norepinephringesamtdosis betrug vor Beginn des CPB in Gruppe I 3,21  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  (95% KI: [2,48; 4,08]) und in Gruppe II 2,17  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  (95% KI: [1,48; 3,04], p= 0,05). Während des kardiopulmonalen Bypass erreichte die berechnete im Blut gelöste Sevoflurangesamtmenge in Gruppe I Werte von 7622,23  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  (95% KI: 6628,87 - 8615,60) und in Gruppe II 3941,56  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$  (95% KI: 3269,23; 4613,88, p< 0,01). Die applizierte Norepinephringesamtdosis betrug während des CPB in Gruppe I 13,48  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  (95% KI: 10,52 - 17,19) und in Gruppe II 4,06  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  (95% KI: 2,67 - 5,979), p< 0,01. Sowohl die berechnete

Sevoflurangesamtmenge als auch die applizierte Norepinephringesamtdosis war während des CPB signifikant höher in Gruppe I als in Gruppe II.

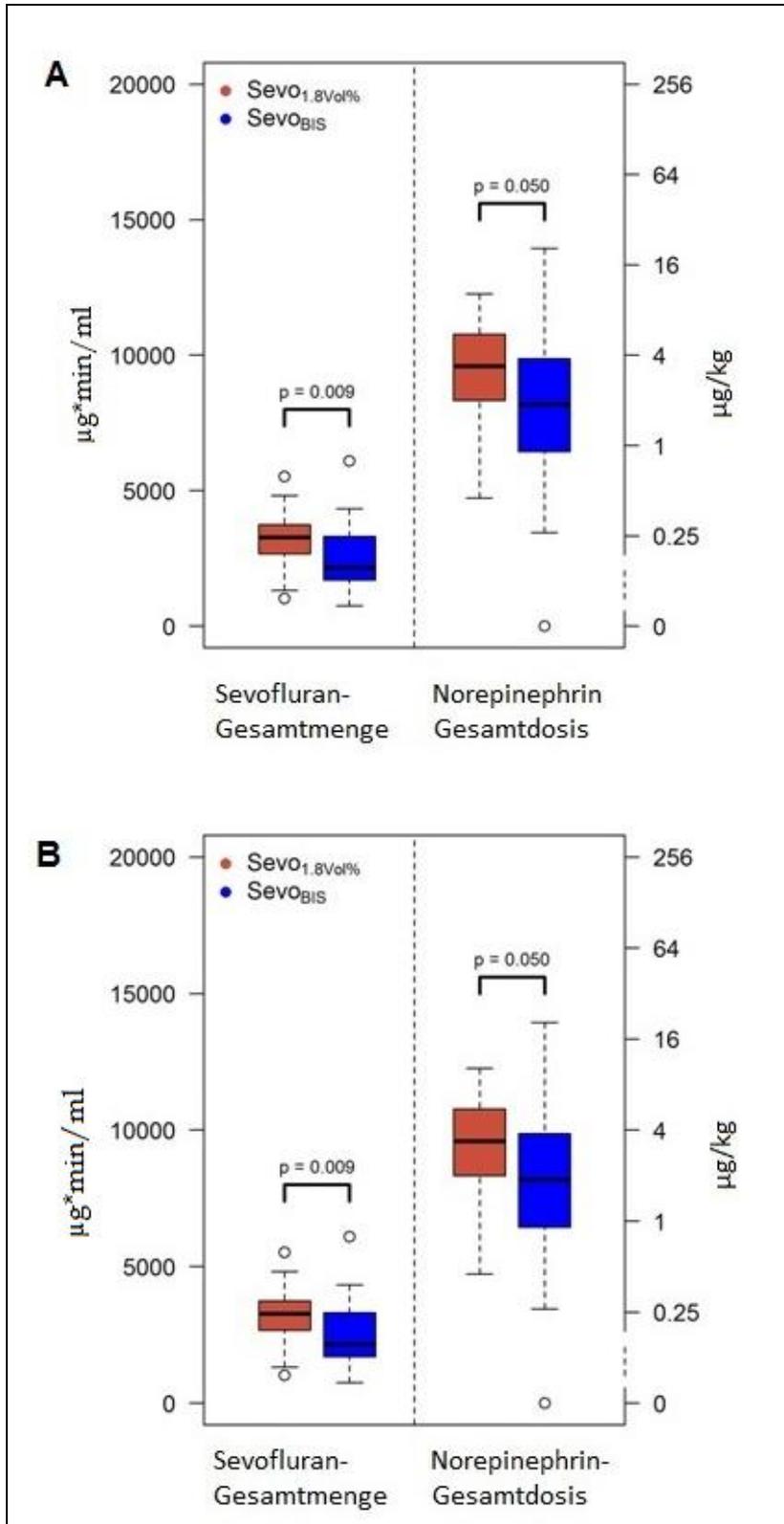


Abb. 14 Vergleich der Sevoflurangesamtmenge und Norepinephringesamtdosis der beiden Patientengruppen. A: Vor Beginn des CPB, B: Während des CPB. Dargestellt sind die im Blut gelöste Sevoflurangesamtmenge und applizierte Norepinephringesamtdosis in Gruppe I (rot) und Gruppe II (blau) vor Beginn des CPB (A) und während des CPB (B). Daten sind in Boxplots dargestellt als geometrisches Mittel (querer schwarzer Strich), Interquartilabstand in dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden (rote und blaue Box) und 1,5 facher Interquartilabstand nach Turkey (Antennen). Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

In Abbildung 15 ist die Beziehung der kumulativen Norepinephringesamtdosis und der kumulativ im Blut gelösten Sevoflurangesamtmenge der Patienten dargestellt. Ein Punkt im Diagramm entspricht dabei den Werten eines Patienten. Die Patienten aus Gruppe I sind rot dargestellt, die aus Gruppe II in blau. Bei Betrachtung aller Patienten aus beiden Gruppen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der applizierten Norepinephringesamtdosis und der im Blut gelösten Sevoflurangesamtmenge (Pearson Korrelationskoeffizient  $r = 0.607$  (95%CI: 0.415 – 0.747;  $p < 0.001$ )).

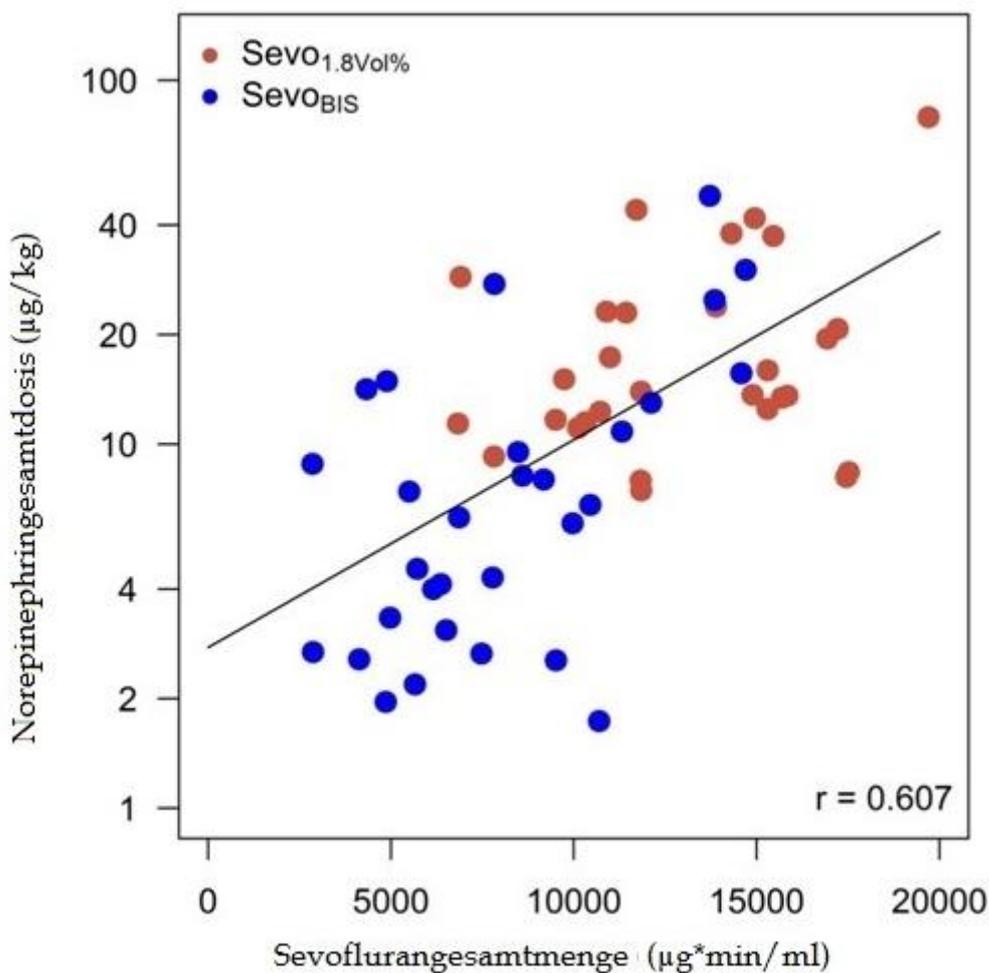


Abb. 15 Korrelation der Sevoflurangesamtmenge und Norepinephringesamtdosis. Norepinephringesamtdosis( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ): applizierte Noradrenalingesamtmenge während der Studiendauer; Sevoflurangesamtmenge ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ ): Sevoflurangesamtmenge berechnet aus der Fläche unter der Kurve der Patientenverläufe der SPK; Gruppe I:Sevo 1,8 Vol % ist in rot und Gruppe II: Sevo BIS in blau dargestellt.

Bei der Differenzierung der beiden Gruppen zeigen sich die Werte der Patienten aus Gruppe II eher im linken unteren Quadranten. Sie erhielten also kumulativ weniger Norepinephrin und Sevofluran. Die Werte der Patienten aus Gruppe I zeigen sich hauptsächlich im rechten oberen Quadranten, sie erhielten also kumulativ sowohl mehr Norepinephrin, als auch Sevofluran.

### 3.2.5 Postoperatives Outcome

Im Gruppenvergleich zeigte sich kein Unterschied bezüglich der vordefinierten Outcome Parameter: postoperative Laktatkonzentration, postoperative Zeit bis zur Extubation, Intensivaufenthaltsdauer und Auftreten eines Nierenversagens. Das postoperative Laktat betrug in Gruppe I 2,17 mmol/l (95% KI: [1,9; 2,49]) und in Gruppe II 2,0 mmol/l (95% KI: [1,81; 2,22],  $p= 0,638$ ). Die postoperative Beatmungsdauer lag in Gruppe I bei 6,1 h (95% KI: [5,3; 7,0] und in Gruppe II bei 7,2 h (95% KI: [6,5; 8,1],  $p= 0,343$ ). Die Intensivaufenthaltsdauer betrug in Gruppe I 45,9 h (95% KI: [39,3; 53,6]) und in Gruppe II 46,1 h (95% KI: [41,8; 50,9],  $p= 0,979$ ). Alle Werte sind angegeben als Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle.

Gemäß den RIFLE-Kriterien zum Auftreten eines akuten Nierenversagens erlitten in Gruppe I 6 von 29 (21%) Patienten ein postoperatives Nierenversagen, in Gruppe II waren es 2 von 31 (7%) Patienten (Odds Ratio 0,27, 95% KI: [0,02; 1,7],  $p= 0,14$ ). Von den 6 Patienten, die in Gruppe I ein akutes Nierenversagen erlitten haben, erlitt ein Patient ein Nierenversagen im Stadium „Injury“, die 5 anderen Patienten erlitten ein Nierenversagen im Stadium „Risk“. In Gruppe II trat bei den beiden Patienten ein Nierenversagen im Stadium „Risk“ auf.

### **3.2.5 Awareness und Brice Fragebogen**

Die 60 Patienten dieser Studien wurden mithilfe eines modifizierten Brice Fragebogens (Brice et al. 1970) nach expliziter intraoperativer Erinnerung befragt (vgl. Anhang). Die Auswertung der Fragebögen ergab in keinem Fall einen Hinweis auf explizite intraoperative Awareness.

Die letzte Erinnerung vor dem Einschlafen, konnte immer einem Zeitpunkt vor Beginn der Narkose zugeordnet werden. Die erste Erinnerung nach dem Erwachen konnte immer einem postoperativen Ereignis zugeordnet werden. Keiner der Patienten konnte sich an einen Inhalt erinnern, der zwischen den Zeitpunkten Einschlafen und Erwachen lag. Ein Patient gab ein positives Traumerlebnis an, das keinen Zusammenhang mit intraoperativen Ereignissen zuließ. Die übrigen 59 Patienten konnten sich an keinen Traum während der Narkose erinnern. Das schlimmste der Operation lag für die Patienten entweder in den Befürchtungen vor der Operation oder postoperativen Schmerzen und Übelkeit. Keiner der Patienten gab ein schlimmes Ereignis an, das mit intraoperativen Wachheitszuständen in Zusammenhang gebracht werden konnte.

## 4 Diskussion

### 4.1. Verlauf der SPK bei konstanter Applikation

Die durchgeführte Studie diente dem näheren Verständnis der Applikation von Sevofluran über den Oxygenator der HLM. Die Notwendigkeit dieses Verständnisses gründet auf den kardioprotektiven Eigenschaften von IA. Dieser Effekt hat insbesondere in der Kardiochirurgie eine besondere Bedeutung. So konnte eine Metaanalyse von Landoni und Kollegen im Jahre 2007 sogar eine Verbesserung des Outcomes im Sinne einer niedrigeren Morbidität und Mortalität durch die Verwendung der IA Sevofluran und Desfluran während kardiochirurgischer Operationen zeigen (Landoni et al. 2007). Mit der Entwicklung moderner Oxygenatoren, die das Einspeisen von Narkosegasen auch während des CPB ermöglichen, stellte sich nun die Frage, ob eine dauerhafte Applikation auch einen stärkeren kardioprotektiven Effekt bewirke. Erste Antwort lieferte die Arbeitsgruppe um de Hert 2004. Verglichen wurden vier Patientengruppen, eine erhielt für die Dauer der Operation nur Propofol, eine erhielt vor dem CPB Sevofluran und ansonsten Propofol, eine weitere erhielt nach dem CPB Sevofluran und ansonsten Propofol, die letzte Gruppe erhielt während der gesamten Dauer der Operation Sevofluran. Die Troponin T Konzentration im Plasma, als Marker des Myokardschadens war zu jedem postoperativ gemessenen Zeitpunkt am geringsten, wenn Sevofluran konstant über die Gesamtdauer der Operation appliziert wurde. Erstmals wurde außerdem die Intensivaufenthaltsdauer, als möglicher Indikator eines besseren Outcomes erfasst und festgestellt, dass diese unter kontinuierlicher Sevoflurananarkose signifikant geringer als unter kontinuierlicher Propofol Narkose war (De Hert et al. 2004).

Der kardioprotektive Effekt von IA scheint also am größten zu sein, wenn die Applikation über die gesamte Operationsdauer erfolgt. Darauf folgende Studien zum Nachweis einer Kardioprotektion durch IA wurden deswegen zumeist mit

kontinuierlicher balancierter Anästhesie verglichen mit einer total intravenösen Anästhesie durchgeführt (Cromheecke et al. 2006, De Hert et al. 2009). Der kardioprotektive Effekt konnte bestätigt werden und teilweise zeigte sich sogar eine Reduktion der Mortalität. Die meisten und vielversprechendsten Untersuchungen wurden hierzu mit Sevofluran durchgeführt (Buchinger et al. 2005, De Hert et al. 2004, De Hert et al. 2009, Landoni et al. 2007, Symons et al. 2006, Yu et al. 2006). Deswegen sprach sich im Jahre 2006 der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI für die Applikation von IA auch während des kardiopulmonalen Bypass anstelle einer intravenösen Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie aus (Schlack et al. 2006).

Jedoch fehlt ein abschließendes Verständnis inwieweit die Applikation von IA, insbesondere von Sevofluran und Desfluran, über die Oxygenatormembran der HLM funktioniert. Die bisherigen Arbeiten zu dieser Fragestellung erbrachten folgende Erkenntnisse: 1. Die Applikation von IA unterscheidet sich je nach Oxygenatortyp. Bei den heutzutage üblicherweise verwendeten Membranoxygenatoren ist vor allem nach Oxygenatoren mit PMP Membranen und PPL Membranen zu differenzieren (Hickey et al. 1996, Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2002). 2. Bei Verwendung von Oxygenatoren mit PMP Membranen ist der Narkosegastransfer limitiert. Sie scheinen für die fortwährende Applikation von IA während des kardiopulmonalen Bypass nicht geeignet. Ist eine Applikation von IA während des CPB nicht möglich, so könnte diesen Oxygenatoren jedoch eine Sonderstellung zukommen, da auch der Abtransport von zuvor applizierten IA limitiert ist (Hickey et al. 1996, Prasser et al. 2008, Wiesenack et al. 2002). 3. Ein qualitativer Narkosegastransfer konnte über Oxygenatoren mit mikroporösen PPL Membranen nachgewiesen werden. Hierzu schloss man einerseits von einer Differenz der Narkosegaskonzentration in der Zu- und Abluft des Oxygenators auf einen stattgehabten Narkosegastransfer und andererseits erfolgten in vitro oder in vivo Messungen der Blutkonzentrationen des Inhalationsanästhetikums während des CPB. Hierbei fanden zwar quantitative Messungen der Blutkonzentration von IA statt, sie wurden jedoch nur zu definierten Zeitpunkten während des CPB bestimmt und nicht mit Messungen der Blutkonzentration bei Applikation des Inhalationsanästhetikums über die Lunge

verglichen (Hickey et al. 1996, Lockwood et al.1999, Prasser et al.2008, Wiesenack et al.2002). Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung bei der die Plasmakonzentrationen von Sevofluran zu verschiedenen Messzeitpunkten während der gesamten kardiochirurgischen Operation bestimmt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Sevofluran über die Oxygenatormembran der HLM funktioniert. Zusätzlich konnte der Verlauf der SPK durch Identifikation von beeinflussenden Parametern näher verstanden werden.

Zwar wurde mit Beginn des CPB eine signifikant niedrigere SPK im Vergleich zur Applikation über die Lunge vor Beginn des CPB gemessen, jedoch zeigte sich der weitere Verlauf stabil bis zum Messzeitpunkt T9, 122 Minuten nach Beginn des CPB.

Der Abfall der SPK scheint jedoch nicht mit einer verminderten Transferkapazität des Oxygenators für Sevofluran in Zusammenhang zu stehen. Vielmehr konnten Hinweise früherer Arbeiten bestätigt werden, dass dieser Abfall den speziellen Umständen von kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung einer HLM geschuldet ist. So existieren bereits mehrere Studien, die eine veränderte Löslichkeit von Sevofluran während Operationen unter Verwendung einer HLM nachweisen konnten (Chandran et al. 2013, Lerman et al. 1984b, Li et al. 2004, Lockwood et al. 1997, Malviya et al. 1990, Nussmeier et al. 1988, Yu et al. 2001, Zhou et al. 2001, Zhou et al. 2002). Mit Beginn des CPB kommt es aufgrund der mit Flüssigkeit vorgefüllten HLM zu einer starken Hämodilution. Diese Flüssigkeit, das Priming, besteht zu einem überwiegenden Anteil aus kristalloider Flüssigkeit. Gemäß den physikalischen Grundlagen ist die Löslichkeit eines Gases abhängig von dem Lösungsmittel in dem es gelöst wird. Dabei wird die Löslichkeit eines Gases in einem Lösungsmittel über den Löslichkeitskoeffizienten ausgedrückt. Dieser ist für das Gas und das Lösungsmittel spezifisch. Yu und Kollegen zeigten bereits 2001, dass die Löslichkeit von IA in den üblicherweise verwendeten Füllungsflüssigkeiten einer HLM abnimmt. Hierzu bestimmten sie die Löslichkeit der IA Desfluran, Isofluran und Halothan im Blut, in Blutprodukten, in kristalloiden und kolloiden Flüssigkeiten. Die Löslichkeit der IA war in Blut größer als in Blutprodukten. Noch geringer war die Löslichkeit in kristalloiden und kolloiden

Flüssigkeiten (Yu et al. 2001). Weitere Arbeiten zeigten eine differierende Löslichkeit von IA in Abhängigkeit von Laborparametern, die im Blut gemessen wurden (Lerman et al. 1984b, Li et al. 2004, Malviya et al. 1990, Zhou et al. 2001, Zhou et al. 2002), der veränderten Körpertemperatur während des CPB (Lockwood et al. 1997, Yu et al. 2001, Zhou et al. 2002) und pharmakokinetischen Veränderungen bei der Applikation von IA über einen Oxygenator der HLM (Nussmeier et al. 1988). Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie, wurde in den bisherigen Arbeiten die veränderte Löslichkeit von IA nur unter in vitro Bedingungen gezeigt. In der hier durchgeführten Arbeit gelang es dagegen erstmals, die veränderte Löslichkeit des Inhalationsanästhetikums Sevofluran unter den klinischen Bedingungen einer kardiochirurgischen Operation zu bettseitig messbaren Parametern in Beziehung zu setzen. Es konnte eine multivariate Korrelation der Parameter Temperatur, Hämatokrit und Frischgasfluss in der Zuluft des Oxygenators mit der SPK identifiziert werden. Dabei korrelierten der Hämatokrit und der Frischgasfluss positiv, mit Abfall dieser Parameter kam es ebenfalls zu einem Abfall der SPK. Die Temperatur war negativ mit der SPK korreliert, mit sinkender Temperatur konnten wir konsekutiv einen Anstieg der SPK nachweisen. Der Hämatokrit fungierte dabei als repräsentativer Surrogatparameter der Hämodilution, der entgegen den ebenfalls bestimmten Parametern Albumin und Gesamteiweiß bettseitig messbar ist. Die Hämodilutionsparameter zeigten außerdem untereinander eine enge positive Korrelation, sodass die Verwendung eines einzelnen Parameters als praktikabler angesehen worden war.

Betrachtet man nun den Verlauf der SPK über die Zeit während der Anästhesieeinleitung und der intraoperativen Zeit vor, während und nach dem CPB, so fällt zunächst ein signifikanter Abfall der SPK als Ausdruck der Hämodilution auf. Anschließend begann die Einleitung einer moderaten Hypothermie und es kam zu einem leichten Anstieg der SPK, sie erreichte mit Erreichen der Zielkörpertemperatur ein stabiles Niveau. Erst zum Zeitpunkt T9, 122 Minuten nach Beginn des CPB kam es zu einem erneuten Abfall der SPK. Zu diesem Zeitpunkt lag die Körpertemperatur im Mittel wieder über der einer moderaten Hypothermie, die Wiedererwärmung hatte begonnen und resultierte in

einer verminderten Blutlöslichkeit von Sevofluran und dadurch zu einem Absinken der SPK.

Für die Sicherheit der Applikation von Sevofluran über den Oxygenator der HLM spricht ebenfalls der Verlauf des BIS. Während des ersten Abfalls der SPK nach Beginn des CPB kam es zu keiner signifikanten Veränderung des BIS. Während des Zeitraumes der konstanten SPK zwischen den Zeitpunkten T 4 und T8 blieben auch die BIS-Werte auf einem konstant niedrigen Niveau. Es konnten keine signifikanten Änderungen des BIS zwischen den Messzeitpunkten T3 und T 9 festgestellt werden. Zum Zeitpunkt T 10 kam es zu einem signifikanten Anstieg des BIS. Dieser Anstieg war verzögert mit dem erneuten Abfall der SPK und der Wiedererwärmung des Patienten einhergehend.

Zu beachten ist, dass auch der BIS im Rahmen des CPB besonderen Einflüssen unterliegen könnte. So beeinflusst die Temperatur mutmaßlich nicht nur die Blutlöslichkeit von Sevofluran, sondern könnte auch direkten Einfluss auf die Narkosetiefe und den BIS nehmen. In der Literatur existieren Hinweise, dass es eine enge Korrelation zwischen dem BIS und der Patiententemperatur während des kardiopulmonalen Bypass gibt (Hayashida et al. 2007, Ziegeler et al. 2010). Ebenso konnte ein gesteigerter Narkosebedarf in der Wiedererwärmungsphase des CPB zur Erhaltung eines konstanten BIS nachgewiesen werden (Chandran et al. 2013, Liu et al. 2005). Offen bleibt die Ursache der Veränderungen des BIS. Die veränderte Pharmakokinetik der Anästhetika könnte für die Veränderungen des BIS verantwortlich sein. Die Temperatur könnte außerdem direkten Einfluss auf den BIS, im Sinne einer verminderten Hirnaktivität durch Hypothermie, nehmen. Oder sind es weitere Umstände des kardiopulmonalen Bypass wie zum Beispiel der laminare Blutfuss der HLM, der eine Veränderung der zerebralen Perfusion und damit auch der zerebralen Aktivität und dem BIS-Index verursacht? Diese Fragen gilt es in weiteren Studien noch zu klären.

#### **4.2. Messung der Narkosegaskonzentration in der Abluft des Oxygenators**

Verschiedene Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren die Konzentration in der Abluft des Oxygenators gemessen, um Aussagen zur Steuerbarkeit von IA machen zu können. Teilweise konnte ein enger Zusammenhang mit der Blutkonzentration der IA bzw. deren Partialdruck hergestellt werden (Chandran et al. 2013, Liu et al. 2005, Lockwood et al. 1999, Mets et al. 2001, Nussmeier et al. 1989, Wiesenack et al. 2002). Da der Einbau von Narkosegasvaporen jedoch nicht vom Hersteller der Herz-Lungen-Maschinen selbst geschieht, sondern dieses in Deutschland in den Kliniken mit anschließender TÜV Abnahme erfolgt, sind nicht zwingend einheitliche bauliche Voraussetzungen gegeben. Um die Arbeitsplatzbelastung mit IA so gering wie möglich zu halten, empfiehlt sich die Verwendung einer Narkosegasabsaugung. Durch die von den Herstellern in das Gehäuse der Oxygenatoren eingebrachten Öffnungen kommt es beim Anschließen einer Narkosegasabsaugung regelhaft zur Zumischung von Raumluft in die Abluft des Oxygenators (vgl. 1.1 und Abb. 2). So lässt sich vermuten, dass in der hier angewendeten Methodik eine Beimischung von Raumluft die Messung der Konzentration von IA in der Abluft verfälschte. Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration von Sevofluran und der gemessenen Konzentration in der Abluft des Oxygenators festgestellt werden. Die Messung von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators scheint somit zumindest bei Anwendung einer Narkosegasabsaugung nicht geeignet, um die Sevofluranapplikation zu steuern.

#### **4.3. Dosierung von Sevofluran während des kardiopulmonalen Bypass**

Die Dosierung von Sevofluran erfolgte in Studienteil 1 mit konstant 1,8 Vol.-% inspiratorisch, orientiert am alters-adjustierten MAC der Patienten. Der MAC-Wert eines Inhalationsanästhetikums entspricht der minimalen alveolären Konzentration, bei der 50 % der Patienten nicht auf einen Schmerzreiz reagieren, ohne ein weiteres Anästhetikum zu erhalten. Die alveoläre Konzentration ist dabei proportional zu der Konzentration des Inhalationsanästhetikums im Blut. Zur Abschätzung der alveolären Konzentration wird üblicherweise die endexpiratorische Konzentration herangezogen (Striebel 2013). Während des kardiopulmonalen Bypass ist die Lungendurchblutung jedoch deutlich vermindert, sodass einerseits die Applikation von Sevofluran über die pulmonale Aufnahme ins Blut nicht mehr sicher gegeben ist und andererseits auch ein Zusammenhang zwischen der Konzentration im Blut und der in der Lunge nicht mehr besteht. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Sevofluran mit einem geringen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten kommt es zu einem schnellen Angleich der Konzentration von Sevofluran im Blut und der Konzentration von Sevofluran in der Zuluft des Oxygenators oder der Inspirationsluft. Dennoch ist der MAC definiert als alveoläre Konzentration, die näherungsweise über die endtidale Konzentration gemessen wird und über die, die arterielle Konzentration von Gasen abgeschätzt werden kann (Striebel 2013). Eine der endtidalen Konzentration entsprechenden Messung ist während der Zeit an der HLM nicht möglich. Es ist also zu beachten, dass mithilfe der inspiratorischen Konzentration bzw. der Konzentration von Sevofluran in der Zuluft des Oxygenators nur von einer orientierenden Dosierung gemäß der minimalen alveolären Konzentration gesprochen werden kann.

Auffallend ist ein dauerhaft sehr niedriger BIS bei einer Sevoflurandosierung orientierend am MAC in Studienteil 1. Vom Hersteller wird ein BIS zwischen 40 und 60 empfohlen. In 53,7% der Messungen aus Studienteil 1 lag der BIS-Wert unterhalb von 40 und damit außerhalb des vom Hersteller empfohlenen Bereichs.

Mit Einführung des Narkosetiefemonitorings wurde jedoch nicht nur die Vermeidung einer intraoperativen Awareness aufgrund einer mangelnden Hypnose propagiert. In den letzten Jahren wurde mit dem Narkosetiefemonitoring ebenfalls die Möglichkeit zur Vermeidung einer Anästhetikaüberdosierung erkannt. Unter anderem zeigte eine große Metaanalyse von Punjasawadwong und Kollegen im Jahr 2007, dass die Verwendung des Bispektral-Index zur Anästhetika-Titration einen geringeren Anästhetika Verbrauch zur Folge hatte. Dieses resultierte in einer kürzeren postoperativen Erholungsphase (Punjasawadwong et al. 2014). Die Metaanalyse unterschied dabei, ob eine Allgemeinanästhesie mit Propofol oder einem Inhalationsanästhetikum aufrechterhalten wurde und zeigte für beide eine Reduktion der Hypnotika bei BIS-gesteuerter Allgemeinanästhesie. Für IA wird diese Reduktion jedoch kontrovers diskutiert. So konnte die Arbeitsgruppe um Avidan 2008 die Ergebnisse, dass eine BIS-gesteuerte balancierte Anästhesie zu einer Reduktion des Narkoseverbrauchs führt, nicht bestätigen (Avidan et al. 2008). In Studienteil 2 dieser Arbeit wurde der Frage nach der Dosierung des Inhalationsanästhetikums Sevofluran am kardiopulmonalen Bypass nachgegangen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Sevofluranapplikation bei BIS-gesteuerter Anästhesie gegenüber der herkömmlichen Dosierung orientierend an der aaMAC. Diese resultierte ebenfalls in signifikant geringeren Sevofluranplasmaspiegeln. So erscheint es durchaus möglich, dass die Orientierung an der aaMAC zu einer deutlichen Überdosierung von Sevofluran während herzchirurgischer Operationen unter Verwendung einer HLM führen kann. Bei einer Dosierung orientierend am aaMAC wird ein BIS unterhalb des Zielbereichs erreicht und eine BIS-gesteuerte Titration von Sevofluran führt im Vergleich dazu zu einer signifikanten Reduktion der Sevofluranapplikation. Zwar darf nicht unerwähnt gelassen werden, dass der BIS zur Steuerung von IA umstritten ist. Jedoch beruht diese Kritik auf einem mangelnden zusätzlichen Nutzen zur Vermeidung einer Awareness, also dem Erkennen einer Unterdosierung im Vergleich zur Steuerung anhand des MAC-Wertes (Bischoff et al. 2015, Escallier et al. 2014). Der BIS scheint bei aktueller Studienlage vielleicht keinen zusätzlichen Nutzen zur Vermeidung einer Awareness bei balancierter Anästhesie gegenüber einer Steuerung anhand der

minimalen alveolären Konzentration zu haben, es kam jedoch auch nicht häufiger zum Auftreten einer intraoperativen Wachheit (Avidan et al. 2008). Vielmehr konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass die BIS-gesteuerte Titration von Allgemeinanästhesien zu einer Reduktion der aufzuwendenden Dosis der Hypnotika führte und im Zuge dessen verschiedene positive Effekte für den Patienten erreicht werden konnten (Chan et al. 2013, Punjasawadwong et al. 2014, Radtke et al. 2013, Recart et al. 2003, White et al. 2004). So ergaben sich Hinweise auf kürzere postoperative Erholungszeiten (Punjasawadwong et al. 2014, Recart et al. 2003, White et al. 2004) und die Vermeidung von postoperativen Delirien (Fritz et al. 2016, Radtke et al. 2013, Whitlock et al. 2014) und kognitiver Dysfunktion (Chan et al. 2013). In dieser Arbeit zeigte sich mit der verminderten Sevofluranapplikation bei BIS-gesteuerter Applikation ein weiterer möglicher positiv zu wertender Effekt. Sevofluran führt, wie die meisten gebräuchlichen Hypnotika, zu einer dosisabhängigen Vasodilatation mit Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und des arteriellen Blutdrucks, sowie zu einer ebenfalls dosisabhängigen negativen inotropen Wirkung (Larsen 2006). So scheint es nicht überraschend, dass bei BIS-gesteuerter Titration von Sevofluran und der resultierenden geringeren Sevoflurangesamtmenge, die den Patienten appliziert wurde, auch ein reduzierter Bedarf an Norepinephrin zur Aufrechterhaltung eines ausreichend hohen Perfusionsdrucks bestand. Trotz dieser deutlich geringeren Norepinephrindosierungen bei BIS-gesteuerter Sevofluranapplikation konnte kein Unterschied der beiden Patientengruppen hinsichtlich der Outcomeparameter postoperatives Lactat, Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation festgestellt werden. Außerdem zeigte sich kein statistisch nachweisbarer Unterschied in der Inzidenz des postoperativen Nierenversagens in unserem Studienkollektiv der Patienten. Die Studie war in ihrer Patientenzahl jedoch nicht darauf ausgelegt, hier einen Unterschied zu detektieren. Zudem endete das Studienprotokoll mit Abschluss des letzten Messzeitpunktes, sodass andere Faktoren nicht auszuschließen sind, die Einfluss auf diese postoperativen Parameter genommen haben könnten. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass eine geringe intraoperative Katecholaminapplikation mit einer verbesserten postoperativen Nierenfunktion und einem besseren Outcome assoziiert ist (Weis et al. 2006, Gomes et al. 2007). Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen

und einem längeren postoperativen Beobachtungszeitraum sollten folgen, um einen Zusammenhang zwischen der Dosisreduktion bei BIS-gesteuerter Allgemeinanästhesie in der Kardiochirurgie, einer geringeren Notwendigkeit von Katecholaminapplikationen und einem verbesserten Outcome näher zu beleuchten.

## **5 Zusammenfassungen**

### **5.1 Zusammenfassung**

Der kontinuierliche Einsatz von IA wie Sevofluran wird aufgrund der kardioprotektiven Eigenschaften auch während Operationen an der HLM empfohlen. Während des kardiopulmonalen Bypass steht der übliche Applikationsweg über die Lunge des Patienten nicht zur Verfügung. Stattdessen können Narkosegase während des CPB über den Oxygenator der HLM appliziert werden. Dieser Applikationsweg ist in seiner Qualität und Kapazität bisher noch nicht vollständig erschlossen. In dieser Arbeit wurden prospektiv 60 Patienten untersucht um weitere Informationen über die Applikation von IA während der HLM zu erlangen. In einem ersten Studienteil mit 29 Patienten wurde die Applikation von Sevofluran über die Lunge mit der Zufuhr über die Oxygenatormembran der HLM verglichen. Hierzu wurde zu verschiedenen Messzeitpunkten vor, während und nach dem kardiopulmonalen Bypass die SPK bei konstanter Applikation von 1,8 Vol.-% Sevofluran über die Lunge und über die Oxygenatormembran der HLM bestimmt. Es zeigte sich, dass die Applikation von Sevofluran über die Oxygenatormembran der HLM mit der Applikation über die Lunge vergleichbar ist. Besondere Vorsicht ist jedoch aufgrund der besonderen Umstände des CPB geboten. Hämodilution und Temperatur konnten als Einflussfaktoren auf die SPK identifiziert werden. Die Messung von Sevofluran in der Abluft des Oxygenators zeigte keine Korrelation mit den gemessenen SPKs.

In einem zweiten Studienteil wurde eine BIS-gesteuerte Applikation von Sevofluran mit der konstanten Applikation von 1,8 Vol.-% Sevofluran während Operationen unter Verwendung einer HLM verglichen. Hierzu wurde bei 31 Patienten Sevofluran BIS-gesteuert titriert und mit dem Patientenkollektiv aus dem ersten Studienteil verglichen. Weiterhin wurde die zu applizierende

Norepinephringesamtdosis zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von 50 – 70 mmHg gruppenweise verglichen. Bei BIS-gesteuerter Applikation von Sevofluran kam es zu einer Reduktion der mittleren applizierten inspiratorischen Sevoflurankonzentration von 1,8 Vol.-% auf 0,8 Vol.-% ( $p < 0,001$ ). Daraus resultierten deutlich geringere SPKs. In Gruppe I betrug die mittlere SPK 42,3  $\mu\text{g/ml}$  (KI: 40,0 - 44,6), in Gruppe II mit 21,0  $\mu\text{g/ml}$  (KI: 18,8 – 23,3) im Mittel 50,2% weniger ( $p < 0,001$ ). Außerdem war bei reduzierter Sevoflurangesamtmenge auch signifikant weniger Norepinephrin zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks notwendig. Während des CPB wurden in Gruppe I im Mittel 13,48  $\mu\text{g/kgKG}$  (KI: 10,52 – 17,19) Norepinephrin appliziert, in Gruppe II waren es nur 4,06  $\mu\text{g/kgKG}$  (KI: 2,67 – 5,97) Norepinephrin ( $p < 0,001$ ). Diese Einsparung von Katecholaminen unter zielgerichteter Narkosetiefe bietet das Potenzial für ein besseres Patientenoutcome. Diese Fragestellung sollte in einer größeren prospektiv randomisierten Untersuchung geklärt werden.

## 5.2 Abstract

Since volatile agents like Sevoflurane have effective cardioprotective properties, it is recommended to use them continuously during cardiac surgery with cardiopulmonary Bypass (CPB). During CPB volatile agents are administered via the oxygenator of the heart-lung machine and not as common throughout the lungs of the patient. This way of delivery is not completely understood in its quantity and quality. In this study 60 patients who underwent cardiac surgery were enrolled to gain a deeper insight into the administration of Sevoflurane during CPB. In the first part of the study we enrolled 29 patients to compare the dispensing of Sevoflurane via the oxygenator of the heart-lung machine with the delivery to the patient by inhalation through the lungs. General anaesthesia for cardiac surgery was maintained by a continuous application of 1,8 Vol. % Sevoflurane in inhaled air before and after CPB and in the freshgas supply of the oxygenator during CPB. The concentration of Sevoflurane in plasma (SPK) was measured at specific intervals during the entire operation with the different ways of dispensery. The application of Sevoflurane via the oxygenator was comparable with the application in inhaled gas via the ventilator. Nevertheless, caution has to be exercised because of the special circumstances of CPB. Hemodilution and patients temperature were identified as factors influencing the SPK. No correlation was found between the SPK and the measurement of Sevoflurane in the exhaust gas of the oxygenator.

In the second part of the study BIS-guided titration of Sevoflurane was compared with the continuous application of 1,8 Vol. % Sevoflurane maintained during on-pump cardiac surgery. 31 patients received BIS-guided titration of Sevoflurane to maintain general anaesthesia for cardiac surgery (Group II). The dose of Sevoflurane to maintain general anaesthesia and the dose of Norepinephrine given to maintain a MAP of 50 to 70 mmHg was compared with the patients in the first part of the study who received 1,8 Vol. % Sevoflurane continuously (Group I).

BIS-guided titration of Sevoflurane effected relevant reduction in the delivery. The mean SPK was 42,3 µg/ml (KI: 40,0 - 44,6) in Group I and 21,0 µg/ml (KI: 18,8 – 23,3) in Group II, representing a 50,2% reduction ( $p < 0,001$ ). Vasopressor requirements with Norepinephrine to preserve aimed MAP could be reduced likewise. During CPB the mean dose of Norepinephrine administered was 13,48 µg/kgKG (KI: 10,52 – 17,19) in Group I and 4,06 µg/kgKG (KI: 2,67 – 5,97) in Group II ( $p < 0,001$ ). This reduction of vasopressor requirements offers the opportunity to improve patients outcomes. Further studies with randomised-controlled trials should investigate this issue.

## 6 Aus dieser Arbeit hervorgegangene Publikationen

1. Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Trepte CJ, Haas SA, Reuter DA, Goetz AE, Goepfert MS (2013) Changes in sevoflurane plasma concentration with delivery through the oxygenator during on-pump cardiac surgery. *Br J Anaesth* 110(6):957-65.
2. Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Trepte CJ, Haas SA, Reuter DA, Goepfert MS (2014) Bispectral index guided titration of sevoflurane in on-pump cardiac surgery reduces plasma sevoflurane concentration and vasopressor requirements: a prospective, controlled, sequential two-arm clinical study. *Eur J Anaesthesiol* 31(9):482-90
3. Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Goepfert MS (2015) Relationship between Sevoflurane Plasma Concentration, Clinical Variables and Bispectral Index Values during Cardiopulmonary Bypass. *PLoS One* 10(8):e0134097.
4. Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Goepfert MS (2016) Measuring Anesthetic Concentrations in the Exhaust Gas of the Oxygenator During Cardiopulmonary Bypass Can Be Unreliable. *Anesth Analg* 122(2):580-1.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bezeichnung</b>
aaMAC	Altersadjustierte minimale alveoläre Konzentration
ACT	Activated Clotting Time
AUC	Fläche unter der Kurve
A. radialis	Radialarterie
BIS	Bispektral Index
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
Euroscore II	Score des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IA	Inhalationsanästhetika
KÖF	Körperoberfläche
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
SPK	Sevofluranplasmakonzentration

## 8 Literaturverzeichnis

Ahmed I, House CM, Nelson WB (2009) Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *J Cardiothorac Surg* 12;4:24.

Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS (2008) Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 358(11):1097-108.

Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA; BAG-RECALL Research Group (2011) Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 365(7):591-600

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8(4):R204-12.

Bischoff P, Rundshagen I, Schneider G (2015) Unerwünschte Wachphänomene („Awareness“) während Allgemeinanästhesie. *Anaesthesist* 64(10):732-9.

Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, Hardesty RL (1990) Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 15(6):1261-9.

Brice DD, Hetherington RR, Utting JE (1970) A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 42(6):535-42.

Bruhn J (2006) BIS-Monitor. In: *Überwachung der Narkosetiefe Grundlagen und klinische Praxis*. W. Wilhelm, J. Bruhn, S. Kreuer (Hrsg.) 2. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 89-106.

Buchinger H, Grundmann U, Ziegeler S (2005) Myokardiale Präkonditionierung durch volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 54:861–70

Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, Lorsomradee S, Ten Broecke PW, Stockman BA, Rodrigus IE, De Hert SG (2006) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 103(2):289-96

Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, Hickey RF (1997) Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 87(5):1182-90.

Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T (2013) BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 25(1):33-42

Chandran Mahaldar DA, Gadhinglajkar S, Sreedhar R (2013) Sevoflurane requirement to maintain bispectral index-guided steady-state level of anesthesia during the rewarming phase of cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27(1):59-62.

Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM (1997) Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 86(3):699-709.

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) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101(2):299-310.

De Hert SG (2006) Volatile anesthetics and cardiac function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 10(1):33-42.

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

Ensminger C, Buchert R, Ensminger SM (2006). Spezielle Pathophysiologie der Extrakorporalen Zirkulation. In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg.). Empfehlung zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Steinkopff Verlag Darmstadt, S. 44-50.

Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS (2014) Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia* 69(8):899-910.

Frässdorf J, Borowski A, Ebel D, Feindt P, Hermes M, Meemann T, Weber R, Müllenheim J, Weber NC, Preckel B, Schlack W (2009) Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137(6):1436-42.

Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS (2016) Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 122(1):234-42.

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.

Gomes RV, Tura B, Mendonça Filho HT, Almeida Campos LA, Rouge A, Matos Nogueira PM, Oliveira Fernandes MA, Rocha Dohmann HF, Cunha AB (2007) A first postoperative day predictive score of mortality for cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 13(3):159-64.

- Harris DC, Werner G, Werner T (Hrsg.) (2014) Lehrbuch der Quantitativen Analyse. 8. Auflage. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, S. 656-659
- Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, Chinzei M, Ogawa M, Arita H, Hanaoka K, Takamoto S (2007) Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21(1):61-7
- Hickey S, Gaylor JD, Kenny GN In vitro uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators (1996) *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10(3):352-5.
- Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y (2004) Development of the oxygenator: past, present, and future *J Artif Organs*. 7(3):111-20.
- Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, Chassot PG, Schmid ER, Turina MI, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M (2003) Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98(6):1315-27.
- Kent CD, Mashour GA, Metzger NA, Posner KL, Domino KB (2013) Psychological impact of unexpected explicit recall of events occurring during surgery performed under sedation, regional anaesthesia, and general anaesthesia: data from the Anesthesia Awareness Registry. *Br J Anaesth* 110(3):381-7.
- Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS (2010) Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 112(5):1116-27.
- Kertai MD, Whitlock EL, Avidan MS (2012) Brain Monitoring with Electroencephalography and the Electroencephalogram-Derived Bispectral Index During Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 114(3): 533–546.
- Kochs E, Adams HA, Spies C (2008a) *Anästhesiologie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 155
- Kochs E, Adams HA, Spies C (2008b) *Anästhesiologie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 973
- Kolb B, Ettre LS (2006) *Static Headspace-Gas Chromatography: Theory and Practice*. 2. Auflage. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, S. 3
- Landoni G, Fochi O, Torri G (2008) Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol* 6(2):108-11.
- 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.

- Larsen R (2006) *Anästhesie*, 8. Auflage, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, S. 43-49
- Lerman J, Gregory GA, Eger EI 2nd (1984a) Hematocrit and the solubility of volatile anesthetics in blood. *Anesth Analg* 63(10):911-4.
- Lerman J, Gregory GA, Willis MM, Eger EI 2nd (1984b) Age and solubility of volatile anesthetics in blood. *Anesthesiology* 61(2):139-43.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT (2010) The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 110(3):816-22.
- Li HF, Wang QY, Yang P, Liu J (2004) Effects of pregnancy and blood components on solubility of fluoride volatile anesthesia. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 35(1):35-8.
- Liu EH, Dhara SS (2005) Monitoring oxygenator expiratory isoflurane concentrations and the bispectral index to guide isoflurane requirements during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19(4):485-7.
- 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.
- Malviya S, Lerman J (1990) The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 72(5):793-6.
- Meister E (2012) *Grundpraktikum Physikalische Chemie. Theorie und Experimente*. 2. Auflage, UTB GmbH, S. 60-62.
- Mets B, Reich NT, Mellas N, Beck J, Park S (2001) Desflurane pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15(2):179-82.
- Muralidhar K, Banakal S, Murthy K, Garg R, Rani GR, Dinesh R (2008) Bispectral index-guided anaesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth* 11(2):105-10.
- 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.

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.

Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A (2014) Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database Syst Rev 17;6:CD003843.

Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD (2013) Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 110 Suppl 1:i98-105

Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A (2003) The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. Anesth Analg 97(6):1667-74.

Schlack W, Werner C, Kazmaier S, Obermayer A, Züchner K, Schirmer U (2006) Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation. Anaesth Intensivmed 47: 482-489

Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB (2004) The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. Anesth Analg 99(3):833-9

Seibt W (2003) Physik für Mediziner. 5., unveränderte Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 203.

Striebel HW (2012) Anästhesie - Intensivmedizin – Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung. 8. Auflage, Schattauer Verlag, S. 334-37

Striebel HW (2013) Die Anästhesie Band I. 3. Auflage, Schattauer Verlag, S. 108-124

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

Tassani P, Bloeckler U, Wiesner G, Lange R (2005) Einbau von Narkosegasvaporen in der Herz-Lungen-Maschine. Anästh Intensivmed 46: 146 – 147

Thiel H, Roewer N (2014) Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 114-16

Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Wartier DC (1999) Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. Anesthesiology 91(5):1437-46.

Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J (2006) Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. Anaesthesia 61(10):938-42.

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

White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R (2004) Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* 100(4):811-7.

Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS (2014) Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg* 118(4):809-17.

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

Zeeck A, Grond S, Papastavrou I, Zeeck SC (2005) *Chemie für Mediziner*. 6. Auflage. Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag, München, S. 65-68

Zhou JX, Liu J (2001) Dynamic changes in blood solubility of desflurane, isoflurane, and halothane during cardiac surgery 15(5):555-9.

Zhou J , Liu Y, Liu J (2002) Combined effect of hypothermia and crystalloid hemodilution on the solubility of volatile anesthetics in human blood. *Chin Med J (Engl)* 115(7):1014-9.

Ziegeler S, Buchinger H, Wilhelm W, Larsen R, Kreuer S (2010) Impact of deep hypothermic circulatory arrest on the BIS index. *J Clin Anesth* 22(5):340-5.

## 9 Anhang

### 9.1 Verwendeter Brice Fragebogen zur Detektion einer Awareness

<b>Brice Fragebogen zur Einschätzung intraoperativer Wachheit mit expliziter Erinnerung</b>											
1.) Was ist das Letzte, an das Sie sich erinnern können, bevor Sie eingeschlafen sind?											
2.) Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern können, nachdem Sie aufgewacht sind?											
3.) Können Sie sich an etwas erinnern, dass zwischen diesen Zeitpunkten lag?											
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>											
Wenn ja, an was können Sie sich erinnern?											
4.) Haben Sie während der Operation geträumt?											
Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>											
Wenn ja, was haben Sie geträumt?											
5.) Was war das Unangenehmste an Ihrer Operation?											

Modifiziert nach Brice et al. 1970

## 10 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Matthias Göpfert für die Überlassung dieser Dissertationsarbeit und die hervorragende Einführung in wissenschaftliches Arbeiten. Außerdem danke ich ihm für die jahrelange Förderung und Unterstützung auch über die vorliegende Arbeit hinaus.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. med. Rainer Nitzschke für seine außerordentliche, unermüdliche und nun schon so lange andauernde Betreuung. Ich danke ihm für seine Motivation, seine Zuverlässigkeit und Zuversicht, dass dieses Projekt einen Abschluss findet. Ausdrücklich danke ich jedoch für die daraus entstandene Freundschaft, ohne die die vielen Stunden im Institut für Biometrie und über den Rechnern am Telefon mir nicht in so guter Erinnerung geblieben wären.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dipl.-Math. oec. Jan-Felix Kersten für die Zusammenarbeit bei der statistischen Analyse und dafür, dass er es geduldig hinnahm „endgültige“ Tabellen in Version 1-x zu erhalten.

Ich danke ebenfalls dem Institut für Rechtsmedizin, im Besonderen Frau PD Dr. rer. nat. Hilke Andresen-Streichert und Herrn Dr. rer. nat. Alexander Müller für die Einführung in Gaschromatographie und der Hilfe bei aufkommenden Problemen.

Den vielen Kollegen im Herz-OP danke ich ebenfalls für die Unterstützung bei dieser Arbeit, sowie der Aufklärung der Patienten. Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. Stefan Diedrichs für die enthusiastische und ausgezeichnete klinische Lehre durch die mir dieses Projekt erst möglich wurde.

Abschließend danke ich meiner Familie, die mir stets Rückhalt und Kraft zugleich waren und sind.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....