

**Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**Die Aufnahme und Elimination von Desflurane und
Enflurane an fünf verschiedenen Membranoxygenatoren.
Eine In-Vitro Untersuchung**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

**vorgelegt von Uwe Haupt
aus Fritzlar**

Marburg 2007

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg am 19.04.2007
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch
Referent: Prof. Dr. H. Wulf
Coreferent: Prof. Dr. T. Gudermann**

Inhaltsverzeichnis

1. Fragestellung und Einleitung	5
2. Methodik	9
2.1 Versuchsaufbau	9
2.1.1. Herz-Lungen-Maschine	9
2.1.2 Reservoir	9
2.1.3 Bypasssystem	9
2.1.4 Sauerstoff und Kohlendioxid	9
2.1.5 Inhalationsgaszufuhr	9
2.1.6 Schemazeichnung	10
2.1.7 Säure/Basen Haushalt	12
2.1.8 Membranoxygenatoren	14
2.2 Inhalationsanästhetika	17
2.2.1 Enflurane	17
2.2.2 Desflurane	22
2.3 Minimale Alveoläre Konzentration von Inhalationsanästhetika	25
2.4 Versuchsbeschreibung	27
2.5 Blutspiegelbestimmungen	30
2.6 Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1 Inhalationsanästhetikum	32
3.1.1 Aufnahme	32
3.1.2 Elimination	35

3.2	Membranoxygenatoren	38
3.2.1	Aufnahme	38
3.2.2	Elimination	38
3.3	Temperatur	39
3.3.1	Aufnahme	39
3.3.2	Elimination	39
3.4	Elimination (Minute 1 – 3)	39
3.4.1	Inhalationsanästhetikum	39
3.4.2	Membranoxygenatoren	39
3.4.3	Temperatur	40
4.	Diskussion	41
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Abbildungsverzeichnis	57
7.1.1	Desflurane Aufnahme und Elimination bei 28°C	56
7.1.2	Desflurane Aufnahme und Elimination bei 37°C	58
7.2.1	Enflurane Aufnahme und Elimination bei 28°C	59
7.2.2	Enflurane Aufnahme und Elimination bei 37°C	60
8.	Tabellen	61
8.1.1	Desflurane Oxygenatoren	61
8.1.2	Desflurane Varianz	66
8.2.1	Enflurane Oxygenatoren	67
8.2.2	Enflurane Varianz	72
9.	Abkürzungsverzeichnis	73
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	75
11.	Danksagung	76

1. Fragestellung und Einleitung

Inhalationsanästhetika sind in der modernen Anästhesie, insbesondere in der Kardioanästhesie, fester Bestandteil von Anästhesiekonzepten. Während noch vor einem Jahrzehnt überwiegend die negativen hämodynamischen Eigenschaften der Inhalationsanästhetika die wissenschaftliche Diskussion beherrschte, stehen heute Fragen nach den kardioprotektiven Eigenschaften der verschiedenen Inhalationsanästhetika im Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses. Dies insbesondere unter Aspekten des so genannten „ischemic preconditioning“, d.h. des besseren Schutzes der Myokardzellen vor Ischämien oder der Regeneration nach Ischämien, dem so genannten Reperfusionsschaden. Nachgewiesene und diskutierte Mechanismen reichen dabei von verminderter Adhäsion der neutrophilen Granulozyten im reperfundierten Myocard, der verminderten Produktion von freien Radikalen, der Aktivierung Adenosin-triphosphat (ATP)-abhängiger Kalium-Kanäle, der Interaktion mit dem Ryanodinrezeptor bis hin zu genotypischen Expressionen. Dabei soll die Protektion zumindest durch das volatile Anästhetikum Sevoflurane so stark sein, dass es trotz anti-ischämischer Vorbehandlung mit kardioplegischer Lösung zu einem zusätzlichen Schutz kommen soll. **(81, 33, 44)**

Da Inhalationsanästhetika bei kardiochirurgischen Eingriffen auch während der extrakorporalen Zirkulation und damit während der iatrogenen Ischämiephase benutzt werden, erscheint die Fragestellung nach dem Einfluss des Membranoxygenators auf Aufnahme und Elimination der beiden Inhalationsanästhetika Desfluran und Enfluran von Interesse. Dazu wurden im Rahmen einer in-vitro-Studie verschiedene Membranoxygenatoren untersucht. Unter klinischen Gesichtspunkten werden davon Aspekte einer möglichen Über- oder Unterdosierungen (Hämodynamische Instabilität vs. intraoperative Wachheit), aber auch die Frage einer optimalen Dosierung im Rahmen des „ischemic preconditioning“ - die hier nicht diskutiert wird - tangiert.

Medizinhistorischer Rückblick

Die junge Geschichte der **Herzchirurgie** ist geprägt von technischen Innovationen. Erste Perfusionssysteme (1885) - die die Beatmung isolierter Organe ermöglichten -, die Entwicklung des Elektrokardiogramms (1895) und die Entdeckung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von Heparin (1916) durch *Howell*, schufen die Grundvoraussetzung für die extrakorporale Zirkulation und die Überwachung von Ischämieparametern. **(32, 24, 40)**

Während *Souttar* seine Mitralklappenkommissurotomien (1925) noch ohne entsprechende mechanische Kreislaufunterstützung und extrakorporale Zirkulation durchführte, konnte erst *Gibbon* (1937) durch die Umleitung des Blutes aus den Hohlvenen und durch künstliche Oxygenierung die Herz- und Lungenfunktion vorübergehend ersetzen. **(77, 78)** Er verschloss 1943 erstmals unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine einen Vorhofseptum-Defekt. **(51)** Die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen mit einer Herz-Lungen-Maschine in Deutschland wurde 1958 von Rudolf Zenker in Marburg durchgeführt. Erst 1968 gelang weltweit die erste aortokoronare Bypassoperation durch *Favaloro* in der Cleveland Clinic, USA. **(28)** Bedingt durch die damit notwendigen Verlängerungen der Operations- und Perfusionszeiten, war eine Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschinen und ihrer Technik unerlässlich.

Der Hauptbestandteil der heute auch noch verwendeten Herz-Lungen-Maschinen ist der Oxygenator, dessen Grundprinzip (Permeabilität über Membranen) *Frey und Gruber* wie folgt beschrieben: “ [...] wir lösten diese Aufgabe, indem wir das Blut in dünner Schicht an den Wänden eines abgeschlossenen Luftraumes ausbreiteten, aus dem es Sauerstoff aufnehmen konnte und in den es Kohlensäure abgeben konnte [...]“. **(32)** Die ersten Oxygenatoren, sogenannte Filmoxygenatoren, waren komplex in der Handhabung, schwer bedienbar und zeitaufwendig in Hinblick auf Reinigung und Sterilisation. **(90)** Der von *De Wall und Lillehei* (1955) entwickelte Bubble- oder auch Bläschenoxygenator dagegen war einfacher zu bedienen und vor allem preiswerter in der Produktion. **(90)** Damit war der Weg für eine sich weltweit ausbreitende Herzchirurgie bereitet. Aber erst der von *Bramson* konstruierte Membranoxygenator (1965) ermöglichte auch eine bessere Oxygenation und geringere Zellschädigung. **(90)**

Es ließen sich jetzt auch neue Indikationen erschließen, wie zum Beispiel die extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) beim Lungenversagen oder komplexer Ventrikelunterstützungssysteme.

All diese Fortschritte wären ohne eine entsprechende Entwicklung der **Anästhesie** undenkbar. Exemplarisch für den skizzierten Zeitrahmen sei hierfür nur der eigentliche Vater der endotrachealen Intubation, der Kasseler Chirurg *Kuhn*, erwähnt. In seiner 1911 erschiene Monographie „Die perorale Intubation“ beschreibt er die erste Intubationsnarkose via Tracheostomie (1869) durch *Trendelenburg* sowie die erste orale Intubationsnarkose beim Menschen (1880) durch *Macewen* (**12, 47, 8**), eine Monographie, die auch in Zeiten des „Difficult Airway Managements“ durchaus lesenswert erscheint.

Die pharmakologische Entwicklung der Anästhesie führte vom intravenös anwendbarem Barbituratnarkotikum („Veronal“) und dem Opiat Morphin zu den heute gebräuchlichen kurzwirksamen Benzodiazepinen und Hypnotika sowie den synthetischen Opioiden Fentanyl, Sufentanil (**82**) und den kurzwirksamen Remifentanyl und Alfentanil. (**73, 35**) Das über Jahre allgemein gebräuchliche Monoanästhetikum Äther wurde dagegen erst 1930 durch die Entwicklung von Cyclopropan langsam abgelöst. Die neuen Inhalationsanästhetika wie Halothan (1956) und in Folge Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane sowie Desflurane (**42, 25, 66**), haben auch heute einen festen Stellenwert im Anästhesiekonzept. Dies bezieht sich weniger auf den Einsatz im Rahmen reiner Inhalationsanästhesien, als auf supplementierte Verfahren mit Opiaten, Sedativa und Muskelrelaxantien im Sinne einer „Balanced Anesthesia“ (**54**) und den Gebrauch von sog. „Minimal Flow Verfahren“. (**4**)

In den Anfängen der Kardioanästhesie waren die Inhalationsanästhetika wegen ihrer dosisabhängigen, kardiodepressiven Wirkung quasi aus dem Portfolio verbannt. Dem entsprechend galten über einen langen Zeitraum Hochdosis-Opioidanästhesie (Fentanyl), gelegentlich durch Lachgas (N₂O) oder Benzodiazepine supplementiert, als „Goldstandard“. Die sich entwickelnden Konzepte der Frühextubation nach kardiochirurgischen Eingriffen sowie die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den positiven Eigenschaften der Inhalationsanästhetika, wie Abnahme des peripheren Widerstandes, Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauches, gute Steuerbarkeit

während der extrakorporalen Zirkulation sowie insbesondere die kardioprotektiven Eigenschaften haben zu einer Neubewertung geführt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es daher, den Einfluss verschiedener Membranoxygenatoren auf die Aufnahme und Elimination zweier Inhalationsanästhetika (Enflurane und Desflurane) zu bestimmen und unter Einbeziehung der neueren Literatur zu diskutieren sowie mögliche Konsequenzen für die Narkoseführung aufzuzeigen.

2. Methodik

2.1. Versuchsaufbau und Bestandteile

2.1.1. Herzlungenmaschine (HLM)

Jostra HL20 mit
Hypo-Hyperthermiegerät (HCU 20-600)
Jostra Medizintechnik, Hirrlingen Deutschland

2.1.2 Reservoir

800 ml Füllvolumen,
zwischen HLM und Oxygenator angeordnet

2.1.3. Bypasssystem

insgesamt 80 cm Verbindungschläuche aus
Polyvinylchlorid (PVC),

in der HLM 65 cm Pumpenschlauch aus Silikon
insgesamt 4 Dreiwegehähne (3 pro Oxygenator,
1 pro Reservoir)

2.1.4. Sauerstoff Kohlendioxid

über externe Gasflaschen

2.1.5 Inhalations- gaszufuhr

erfolgte über die den Inhalationsanästhetikum
entsprechenden Vaporen.

Desflurane : Vapor Devapor,
Drägerwerke, Lübeck, Deutschland

Enflurane : Vapor 19.1,
Drägerwerke, Lübeck, Deutschland

2.1.6. Schemazeichnung und Foto der Versuchsanordnung

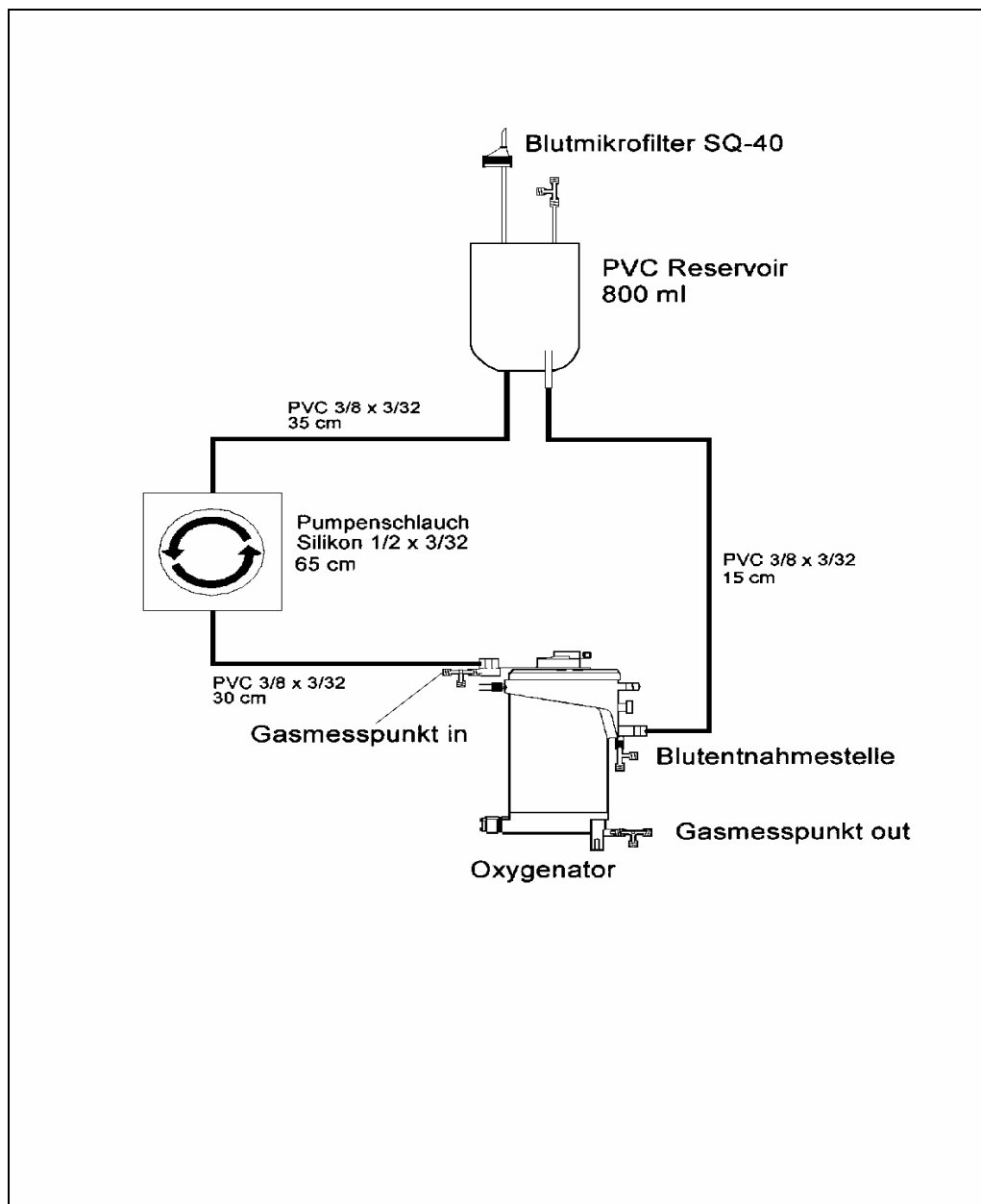


Abbildung 1

Das Schlauchsystem zwischen der HLM (☉), dem Oxygenator und dem Reservoir bestand aus insgesamt 80 cm PVC Schlauch; in der HLM befand sich ein 65 cm langer Pumpenschlauch aus Silikon. Das Reservoir hatte ein Füllvolumen von 800ml. Die Wärmetauscher waren in die Oxygenatoren integriert. Die Gasmesspunkte und die Blutentnahmestelle befanden sich direkt an den Oxygenatoren.

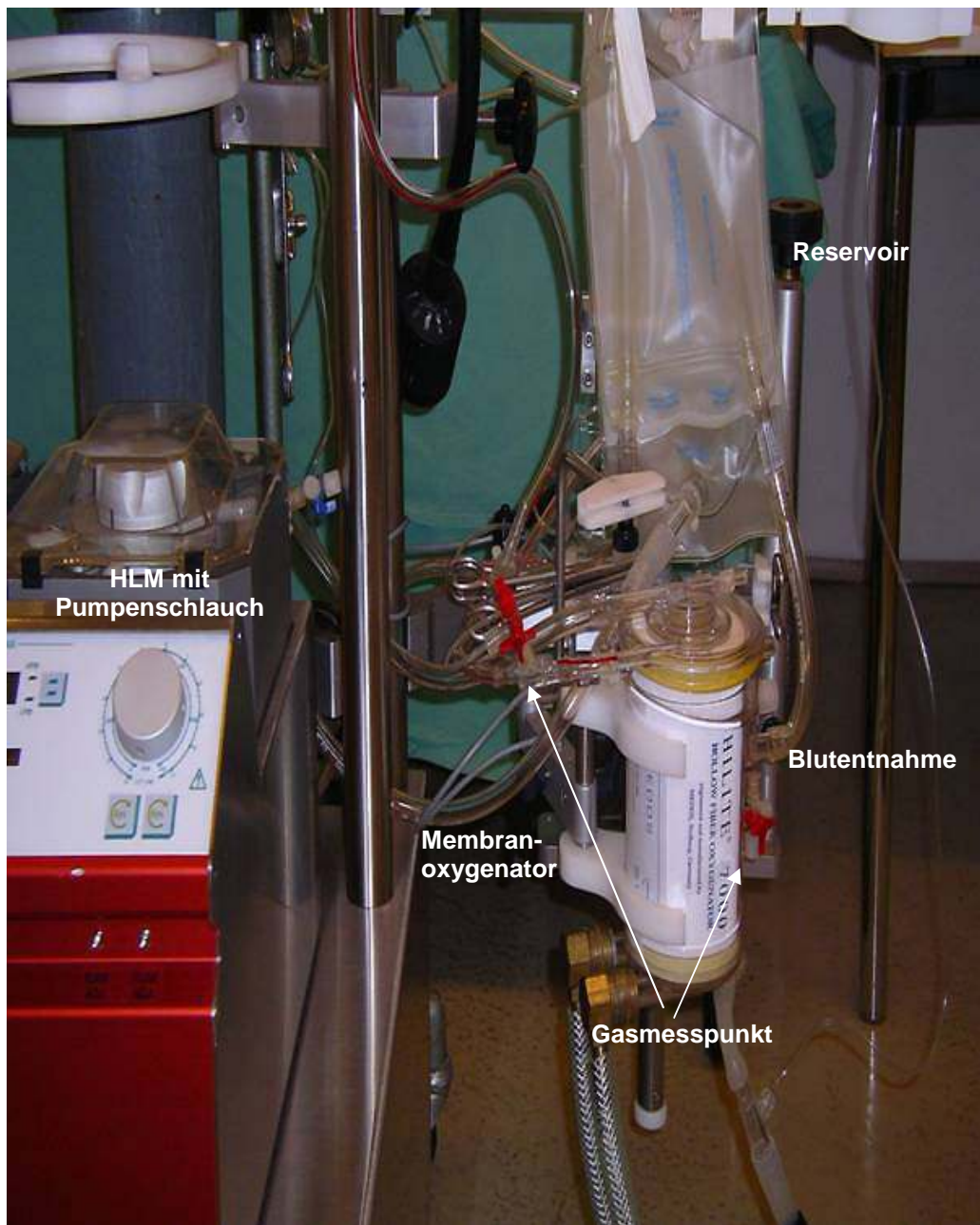


Abbildung 2

Aufbau der HLM zur Versuchsdurchführung. Beschriftung in Anlehnung an Schemazeichnung (vgl. Abb. 1)

2.1.7 Säure Basen Haushalt

Da während Hypothermie der Sauerstoffbedarf reduziert ist, werden annähernd alle Operationen mit Hilfe der HLM in leichter Hypothermie (rektal bis 32° C) durchgeführt. In Hypothermie nimmt die Löslichkeit von Sauerstoff (O₂) und Kohlendioixd (CO₂) zu, die Partialdrücke (pa) nehmen ab. Die Bindungsaffinität zwischen O₂ und Hämoglobin (Hb) nimmt zu, sodass trotz der niedrigeren p_aO₂ Werte O₂ zur Bindung an Hb vorhanden ist. Bei fallender Temperatur nimmt der paCO₂ ab, der pH-Wert verhält sich umgekehrt. Er steigt um 0,0147 Einheiten pro Grad Celsius fallender Temperatur.

Zur Bestimmung der Blutgase, des pH-Wertes sowie der daraus ermittelten Größen, werden für die Zeit der extrakorporalen Zirkulation während herzchirurgischer Eingriffe z. Zt. zwei Messverfahren angewandt. Diese wurden als Alpha-stat und als pH-stat beschrieben und unter Aspekten der cerebralen Perfusion bereits im Jahr 1965 beschrieben. (2, 3)

Alpha-stat bezeichnet dabei ein Verfahren, bei dem die Blutgase und der pH-Wert bei 37° C gemessen und berechnet werden, das heißt, sie werden nicht auf die Körpertemperatur des Patienten korrigiert. Dieses Vorgehen basiert auf der Annahme, dass ein pH-Wert von 7,4 nur für eine Körpertemperatur von 37° C als „normal“ gilt und bei tieferen Temperaturen eine entsprechende Anzahl weiterer „normaler“ pH-Werte existiert. Die unkorrigierten Werte sollen dann während der Hypothermie im Normbereich von 37° C gehalten werden. Um Alpha-stat während eines hypothemen kardiopulmonalen Bypasses zu erreichen, ist eine relative Hyperventilation nötig. (74)

pH-stat bezeichnet ein Verfahren, bei dem die Blutgase und der pH-Wert bei 37° C gemessen werden. Im Weiteren werden diese Werte mit Hilfe von Nomogrammen für jede beliebige Temperatur auf die Normalwerte bei Normothermie (37° C), d.h. pH = 7,4 und paCO₂ = 40 mmHg, angeglichen und korrigiert. Um diese Bedingungen zu erfüllen ist es notwendig, dem Frischgas zum Oxygenator CO₂ beizumischen, denn die Löslichkeit von CO₂ nimmt mit fallender Temperatur zu und die CO₂ Produktion ab.

Um pH-stat während eines hypothermen kardiopulmonalen Bypasses zu erreichen, sind eine relative Hypoventilation und wie beschrieben die Zugabe von CO₂ in das Frischgasgemisch zum Oxygenator erforderlich. **(34)**

2.1.8 Membranoxygenatoren

In die Untersuchung wurden folgende Membranoxygenatoren einbezogen: Medos Hilite 7000, Avecor Affinity, Jostra Quadrox, Dideco Module 7500 sowie Medtronic Maxima Plus. Dabei handelt sich um Standardausführungen, die aus laufender Produktion für den klinischen Gebrauch bestimmt waren.

Als Material zur Membranherstellung wird bei allen Oxygenatoren Polypropylen (Akzo Nobel GmbH Membrana, Wuppertal und Hoechst AG, Frankfurt) verwandt. Unterschiede bestehen in Bezug auf Membranoberfläche, Membrandicke, Porengröße, benötigtem Füllvolumen und Membrantyp.

Tabelle 1 Eigenschaften der Membranoxygenatoren (60)

	Medos Hilite 7000	Avecor Affinity	Jostra Quadrox	Dideco Module 7500	Medtronic Maxima Plus
Membranoberfläche (m²)	1,8	2,5	1,8	1,7	2,3
Membrandicke (µm)	280-380	30	50	50	30
Porengröße (µm)	0,2	0,05-0,15	<0,2	0,2	0,03
Membranmaterial	Polypropylen	Polypropylen	Polypropylen	Polypropylen	Polypropylen
Füllvolumen (ml)	270	270	250	270	480
Typ	Kapillär	Hohlfaser	Kapillär	Hohlfaser	Kapillär
Membranhersteller	Membrana	Hoechst	Membrana	Membrana	Hoechst

Die Membranoberfläche liegt zwischen minimal 1,7 m² (Dideco Module 7500) und maximal 2,5 m² (Avecor Affinity). Die Membrandicke beträgt für alle Oxygenatoren 30 – 50 µm, mit Ausnahme des Medos Hilite 7000, wo die Membrandicke bei 280 µm Innendurchmesser und 380 µm Außendurchmesser liegt. Die Porengröße liegt zwischen minimal 0,03 µm (Medtronic Maxima Plus) und maximal 0,2 µm (Medos Hilite 7000). Das Füllvolumen liegt bei allen Oxygenatoren bei 270 ml, mit Ausnahme des Medtronic Maxima Plus, wo das Füllvolumen bei maximal 480 ml liegt. (vgl. **Tab. 1**)

Das bei allen fünf Oxygenatoren zur Membranherstellung verwendete Material Polypropylen gehört zur Gruppe der Polyolefine, die Herstellung erfolgt durch Polymerisation. Die Polyolefine gelten als physiologisch unbedenklich, biokompatibel und gut gewebeverträglich, die Polypropylenmembranen sind kostengünstig und reproduzierbar zu fertigen. Das hydrophobe Polypropylen wird nicht vom Plasma benetzt und stellt in der Membran eine sichere Trennung zwischen Blut und Gasseite dar, so dass die Porenstruktur der mikroporösen Hohlfasern für die Operation trocken und hochdurchlässig für Sauerstoff und Kohlendioxid bleibt.

Ihr potentieller Nachteil liegt jedoch in der Gefahr eines so genannten Plasma-Lecks. Damit werden der Übergang von Plasmabestandteilen auf die Gasseite und der sichtbare Austritt aus dem Oxygenator bezeichnet. **(34)** In der klinischen Praxis macht sich dies, nach längerer Betriebsdauer, als Austritt eines gelblichen Schaumes am Gasauslass bemerkbar. Zunächst hat dieser Schaumaustritt keinen messbaren Einfluss auf die Oxygenation und die CO₂-Elimination, der Vorgang ist jedoch progredient und innerhalb einiger Stunden kommt es zum Oxygenatorversagen.

Der Zeitpunkt, zu dem dieses Phänomen auftritt, ist nicht vorhersagbar und die möglicherweise auslösenden Ursachen sind vielfältig.

Als mögliche auslösende Faktoren für ein Plasma-Leck werden angeführt:

- Temperaturdifferenz zwischen Blut und Oxygenatorgas
- Niedrige Strömungsgeschwindigkeit des Oxygenatorgases
- Hoher Perfusionsdruck des Blutes
- Inhomogener Porendurchmesser der Kapillaren
- Rauigkeit der Kapillaren
- Erniedrigte Oberflächenspannung des Blutes, z. B. durch Medikamente oder Stoffwechselprodukte. **(13)**

Im klinischen Einsatz kann es bereits nach wenigen Stunden, aber auch erst nach mehr als einer Woche, zu diesem Phänomen kommen. Je nach Schweregrad wird dann ein Austausch des Oxygenators mit all den damit verbundenen Risiken erforderlich. Trotz dieser beschriebenen Risiken sind Membranen aus

Polypropylen als Standard für Kapillarmembranen in der „künstlichen Lunge“ anzusehen.

Die in die Untersuchung eingeschlossenen Oxygenatoren besitzen einen integrierten Wärmeaustauscher. Dieser ist fest mit dem Gehäuse des Oxygenators verbunden und befindet sich vor der Oxygenatoreinheit oder im Oxygenatormodul. In Verbindung mit dem Hypo-Hyperthermie-Aggregat hat er die Aufgabe, die Bluttemperatur in die angestrebten Bereiche zu bringen und zu halten. Um eine thermische Schädigung des Bluteiweißes zu vermeiden, sollte dabei eine maximale Wassertemperatur von 42° C nicht überschritten werden. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass Temperaturunterschiede von mehr als 10° C vermieden werden, um der möglichen Ausgasung von Blut (Mikroembolien) vorzubeugen. **(11)**

Der Wärmeaustausch erfolgt über dünnwandige Rohrsysteme, die den Wärmeaustauscher in zwei Gebiete teilen. Das blutdurchströmte Röhrenbündel wird außen von einer Temperierflüssigkeit, meist Wasser, umströmt. Konstruktionstechnisch kann dieses optimal gelöst werden, indem man den Blutstrom auffächert und durch mehrere dünnwandige Rohre weiter fließen lässt. Eine andere Technik ist der Ringspalt-Wärmeaustauscher, welcher im Wesentlichen aus drei Rohren besteht, die ineinander geschoben werden. Durch den mittleren Hohlraum, den Ringspalt zwischen dem ersten und zweiten Rohr, fließt das Blut; der innere Hohlraum und der äußere Mantel werden vom Temperiermedium durchströmt. Das Blut wird hierbei von innen nach außen temperiert, so dass der Ringspalt-Wärmeaustauscher eine große Leistungsfähigkeit besitzt. **(90)**

2.1. Inhalationsanästhetikum

2.2.1. Enflurane

Chemische und physikalische Eigenschaften

Enflurane ist ein 2-Chloro-1,1,2-Trifluoroethyl Difluoromethyl Äther. Es ist eine klare, farblose und nicht entzündbare Flüssigkeit mit einem leicht süßlichen Geruch. Enflurane ist eine sehr stabile Substanz, greift weder Aluminium noch Zinn, Messing, Eisen oder Kupfer an, ist dagegen in Gummi löslich. **(58)**

Biotransformation

Die Biotransformationsrate liegt für Enflurane bei etwa 2%. Über 80% des verabreichten Enflurane werden unverändert über die Atemwege abgegeben, der Rest wird durch das mikrosomale Enzymsystem (CytochromP4502E1) der Leber metabolisiert. **(16, 10)**

Die bislang identifizierten Abbauprodukte sind 2-Difluormethoxy-2,2-Difluor-Essigsäure sowie anorganisches Fluorid. **(57)** Anorganisches Fluorid ist bei überschreiten einer Serumkonzentration von $50\mu\text{mol/L}$ nephrotoxisch. Die aus dem Abbau von Enflurane resultierenden Fluoridspiegel liegen beim Menschen zwischen $15\text{-}20\mu\text{mol/L}$ und damit deutlich unter dem nephrotoxischen Grenzwert. **(7)**

Auch bei vorbestehender Nierenerkrankung kommt es unter Enflurane-Narkosen zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion. Die renale Ausscheidung der durch Biotransformation anfallenden Fluoridionen erfolgt durch glomeruläre Filtration. Etwa 40 bis 60% der Fluoride werden mit dem Urin ausgeschieden, der Rest wird im Skelett abgelagert. **(14)**

Allgemeine Kennzeichen

Die physikalischen Eigenschaften von Enflurane versprechen, dass Einleitung und Wiedererwachen sowie Anpassung der Narkosetiefe sanft und rasch verlaufen. Die Einleitung der Enflurane-Narkose kann per inhalationem oder in Kombination mit intravenös zu verabreichenden Anästhetika erfolgen. Im Allgemeinen sind für eine ausreichende Narkosetiefe inspiratorische Konzentrationen zwischen 2 bis 4,5 Vol. % bei Verwendung als Mononarkotikum erforderlich. (52)

Genauso wie bei anderen Inhalationsanästhetika erreicht die Alveolar-konzentration mit der Zeit die Inspirationskonzentration, so das letztere im weiteren Narkoseverlauf reduziert werden kann. Laryngeale und pharyngeale Effekte werden frühzeitig vermindert und Erregungszustände während der Einleitung werden selten beobachtet. Die Pupillen werden eng und Augenbewegungen sind nicht bekannt. Die Atmung wird reduziert, so dass eine Atemassistenz bzw. Beatmung notwendig ist. Enflurane verursacht eine milde Salivation und gesteigerte Sekretion des Tracheobronchialsystems. Ähnlich wie bei anderen Inhalationsanästhetika wird die Narkosetiefe am Wechsel des Blutdruckes, der Herzfrequenz und Bewegungen als Antwort auf chirurgische Stimuli beurteilt.

Kreislauf

Unter Enflurananästhesie kommt es zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung, die durch Reduktion der Enflurankonzentration, durch Gabe vasoaktiver Substanzen bzw. Volumen rasch reversibel ist. Diese blutdrucksenkende Wirkung beruht im Wesentlichen auf einer peripheren Vasodilatation. Die negativ inotrope Wirkung ist im Vergleich zu Halothan geringer ausgeprägt. (6)

Die induzierte Hypotension wird durch Kalziumantagonisten und Beta-Blocker verstärkt. Die Koronardurchblutung und der koronare Widerstand nehmen unter

Enfluraneanästhesie ab. Die koronardilatierende Wirkung führt zu einer Zunahme der Sauerstoffsättigung im koronarvenösen Blut bzw. zu einer Abnahme der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz. **(83)** Die Tendenz zu auftretenden Arrhythmien unter Enflurane ist im Vergleich zu Halothan deutlich reduziert. **(47)**

Enflurane interferiert nicht mit dem Reizleitungssystem, sensibilisiert das Herz nicht gegenüber Katecholaminen. Hyperkapnie und der Gebrauch von Epinephrin zur Blutstillung bzw. zur verlängernden Wirkdauer von Lokalanästhetika verursachen keine durch Enflurane verstärkte Arrhythmien.

Atmung

Enflurane führt zu einer dosisabhängigen Atemdepression, welche im Wesentlichen auf einer Abnahme des Atemzugvolumens beruht. **(9)** Im Gegensatz zu Halothan tritt eine Tachypnoe aber seltener auf. Bei einer Konzentration von 1 MAC ist die Unterdrückung der Antwort auf Hypoxie und Hyperkapnie größer als bei Halothan.

Niere

Die Reduktion des renalen Blutflusses, der glomerulären Filtration und des Urinvolumens unter Enfluraneanästhesie sind bei equipotenter Dosis mit der unter Halothan vergleichbar. Die Veränderungen sind nach Beendigung der Zufuhr rasch rückläufig. Auch bei vorbestehender Nierenerkrankung kommt es unter Enflurane Anwendung nicht zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. **(91)**

Leber und Gastrointestinaltrakt

Ungewöhnlich Effekte auf den Gastrointestinaltrakt sind bislang nicht bekannt. Die Leberdurchblutung ist proportional zum Blutdruck reduziert, ohne Beeinträchtigung der Sauerstoffzufuhr. Über Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase wird bei 3-15% der Patienten berichtet. Wegen der Gefahr von aufgetretenen Leberzellschädigungen nach wiederholten Narkosen mit Enflurane – worüber in der Literatur jedoch nur Fallberichte zu finden sind - sollte bei entsprechenden Patienten auf erneute Enflurane Exposition verzichtet werden. **(36)**

Muskulatur

Unter Enfluranenarkose kommt es zu einer, der Narkosetiefe proportionalen, Skelettmuskelrelaxation, die größer ist als bei Halothan. Muskelrelaxantien sind daher in Gegenwart von Enflurane in ihrer Wirkung verstärkt und können somit in reduzierter Dosis verabreicht werden. **(68)** Die muskelrelaxierende Wirkung von Enflurane hat mehrere Ursachen, wobei aber nur die Wirkung an der motorischen Endplatte wichtig erscheint, alle übrigen Komponenten spielen eine deutlich untergeordnete Rolle. Enflurane vermindert die Depolarisation an der motorischen Endplatte. In der Regel bleibt dieser postsynaptische Effekt unbemerkt, klinisch bemerkbar wird dies erst bei verabreichten inspiratorischen Enfluranekonzentrationen von 2,5-3 Vol. %. Die Wirkung ist außer durch Reduktion der Enfluranekonzentration nicht antagonisierbar.

Nervensystem

In der Anfangszeit der Enfluranenarkosen wurden bei einer kleinen Anzahl Patienten tonisch-klonische Krämpfe beobachtet. **(18)** Später konnte demonstriert werden, dass bei höheren Konzentrationen und gleichzeitiger Hypokapnie ein charakteristisches Elektroenzephalogramm (EEG)-Muster

auftritt (Spikes mit hoher Spannung), als Zeichen einer erhöhten Irritabilität des Zentralnervensystem (ZNS). Die EEG-Veränderungen können von tonisch-klonischen Krämpfen sowie erhöhter muskulärer Aktivität begleitet sein, die im Wesentlichen aus Zuckungen im Gesicht und Halsbereich sowie der Extremitäten bestehen. Die Anfälle sind von kurzer Dauer, selbstlimitierend und vermeidbar, indem zu hohe inspiratorische EnfluraneKonzentrationen (> 3 Vol. %) und Hyperventilation vermieden werden.

Der zerebrale Sauerstoffverbrauch ist bei Enfluranenarkosen reduziert. Aufgrund der Vasodilatation kann es zu einem ansteigendem zerebralen Blutfluss und nachfolgend zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes kommen. Sollen intrakranielle Druckanstiege vermieden werden oder besteht bereits eine intrakranielle Druckerhöhung, muss diese Eigenschaft von Enflurane beachtet werden und gegebenenfalls auf Enflurane verzichtet werden. **(80)**

Nebenwirkungen und Einschränkungen

Tiefe Enfluraneanästhesien sind verbunden mit Atem- und Kreislaufdepressionen. Krampfanfälle können unter hohen EnfluraneKonzentrationen und Hypokapnie auftreten, so dass bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese darauf verzichtet werden sollte. Wegen der uterusrelaxierenden Wirkung ist die Verwendung von Enflurane in der Schwangerschaft zu vermeiden. Enflurane gehört zu den möglichen Triggersubstanzen einer malignen Hyperthermie und sollte im Zweifelsfall bei gefährdeten Patienten (z.B. bei Muskel- und Skeletterkrankungen, Myoglobinurie und bei auffälliger Familienanamnese) nicht eingesetzt werden. **(15)**

2.2.2. Desflurane

Chemische und physikalischen Eigenschaften

Desflurane ist ein Difluormethyl 1-Fluo-2,2,2-Trifluorethyl Äther. Desflurane ist nicht entzündbar, stabil im Atemkalk und greift Metalle nicht an. Die Löslichkeit in Gummi und Plastik ist unbedeutend. Da der Siedepunkt nahe der Raumtemperatur liegt, eine Eigenschaft die Desflurane von allen anderen Inhalationsanästhetika unterscheidet, sind spezielle Wärmeverdampfer notwendig. (26)

Biotransformation

Die chemische Struktur von Desflurane sorgt für eine hervorragende biologische Stabilität, nur 0,02% der Inspirationskonzentration werden als metabolische Produkte wieder gefunden.

Allgemeine Kennzeichen

Desflurane zeichnet sich durch eine Blutlöslichkeit aus, die annähernd der von Lachgas entspricht. Dadurch wäre eine sehr schnelle Einleitung zu erwarten. Bei inspiratorischen Konzentrationen größer 6 Vol. % kann es jedoch wegen des unangenehmen Geruches zu Husten, Atemanhalten, Speichelfluss und Laryngospasmus kommen. Die Atemwegsirritation ist stärker ausgeprägt als bei Isofluran. Daher empfiehlt es sich, die Narkose mit einem intravenösen Anästhetikum einzuleiten und nach der Intubation mit Desflurane fortzuführen.

Im Gegensatz zu Halothan, Enflurane und Isoflurane beträgt die alveolare Konzentration 5 Minuten nach Beginn der Desfluranzufuhr etwa 80% der inspiratorischen Konzentration. Umgekehrt ist Desflurane, bedingt durch den geringen Blutlöslichkeitskoeffizienten, nach Beendigung der Zufuhr rasch über die Atmung eliminiert.

Die Wiedererlangung des Bewusstseins ist dadurch schneller als bei den anderen Inhalationsanästhetika und die Patienten sind 5-10 Minuten nach Gasunterbrechung in der Lage Kommandos zu befolgen. **(84)**

Kreislauf

Der Blutdruck fällt dosisabhängig, hauptsächlich durch den abfallenden systemischen Widerstand. Das Herzzeitvolumen bleibt erhalten, solange exzessive Dosen vermieden werden. Durch abrupte Konzentrationserhöhung während der Einleitung oder der Aufrechterhaltungsphase kann es zu Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen kommen. **(88)** Diese Wirkung ist nur von kurzer Dauer.

Ähnlich wie andere halogenierte Äther provoziert Desflurane keine ventrikulären Arrhythmien. Die Verteilung des systemischen Blutflusses ändert sich unter einer Desfluraneanästhesie kaum. Der Blutfluss im Gastrointestinaltrakt, in der Niere, den Koronargefäßen und der zerebrale Blutfluss bleiben in Abwesenheit einer Hypotension erhalten. Die Leberdurchblutung nimmt hingegen etwas ab. Eine Koronargefäßdilatation im Sinne eines Stealphänomens ist bei Tiermodellen nicht beobachtet wurden. **(89)**

Atmung

Desflurane dämpft die Ventilation, verringert das Atemzugvolumen, setzt die Antwort auf Kohlendioxidrückatmung herab und lässt die arterielle Kohlendioxidspannung ansteigen. Diese Veränderungen sind denen der anderen Inhalationanästhetika ähnlich. **(53)**

Niere

Nach längeren oder wiederholten Desfluranenarkosen ergaben histologische Untersuchungen keine Hinweise für Nierenschädigungen, ein Anstieg der Fluoride im Urin konnte bislang nicht beobachtet werden. Desflurane ist – nach jetzigem Kenntnisstand - somit nicht kontraindiziert bei Nierenerkrankungen. **(26)**

Leber und Gastrointestinaltrakt

Unter Desfluraneanästhesie kann es zu einem Abfall des Blutflusses in der Vena Portae kommen, dabei bleibt die arterielle Leberdurchblutung erhalten. Ein Leberversagen unter Desfluranenarkose ist bislang nicht beobachtet worden. Die Anwendung von Desflurane bei Patienten mit Lebererkrankungen ist – nach jetzigem Kenntnisstand – somit nicht kontraindiziert. **(26)**

Muskulatur

Mit Desflurane allein kann eine Muskelrelaxation erreicht werden, die eine Intubation erlaubt. Die Wirkung der Muskelrelaxantien wird durch Desflurane verstärkt, so dass sie in der Dosis reduziert werden können. Eine maligne Hyperthermie ist unter Desfluraneanästhesie bislang nicht beobachtet worden. **(36)**

Nervensystem

Desflurane vermindert den zerebralen Gefäßwiderstand und die zerebrale Stoffwechselrate. Die Autoregulation des zerebralen Blutflusses bleibt erhalten. Es kann, ähnlich wie bei den anderen Inhalationsanästhetika, zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes kommen. Veränderungen auf das EEG sind denen mit Isoflurane ähnlich, Krampfpotentiale wurden bei Desflurane bislang nicht beobachtet. **(36)**

2.1. MAC-Werte von Inhalationsanästhetika

Von *Merkel* und *Eger* wurde 1963 die „minimale alveoläre Konzentration oder MAC“ eingeführt. Die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalations - anästhetikums ist die alveoläre Konzentration, bei der 50% aller Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Sie wird in Prozent von 1 Atmosphäre angegeben und ist somit ein Maß für den Partialdruck des Anästhetikums in den Alveolen und – Partialdruckgleichheit vorausgesetzt – im Gehirn. (22)

Bezogen auf die Wirkungsstärke der einzelnen Inhalationsanästhetika besitzen diese somit auch unterschiedliche MAC-Werte. Vereinfacht kann festgestellt werden: Je niedriger der MAC Wert eines Inhalationsanästhetikums ist, desto größer ist seine Wirkungsstärke.

Andere MAC-Definitionen wie MAC-BAR (Blocks Adrenic Response), oder MAC-EI (Endotracheal Intubation) berücksichtigen auch die kardiovaskulären Reaktionen auf Larynkoskopie, endotracheale Intubation und Hautschnitt. Bei Anwendung von MAC-BAR oder MAC-EI werden so Konzentrationen von Inhalationsanästhetika vermieden, die von herzkranken Patienten schlechter toleriert werden. Eine Kombination mit anderen Anästhetika im Sinne einer „Balanced Anesthesia“ ist daher sinnvoll. (50)

Table 2 MAC Werte verschiedener Inhalationsanästhetika unter 100% O₂ und 70 % N₂O (58, 26, 50, 55).

1 MAC	Halothan	Isoflurane	Sevoflurane	N ₂ O	Enflurane	Desflurane
In O ₂ (100 %)	0,75	1,15	1,71-2,05	110	1,68	6,0
In N ₂ O (70 %)	0,29	0,50	0,66		0,57	2,83 in 50-60% N ₂ O

Nach *Schulte-Sasse* besteht eine ausreichende Narkosetiefe bei etwa 1,25 – 1,3 x MAC; die Blockade adrenerger Reaktionen auf Schmerz wird dagegen erst bei etwa 1,5 x MAC erzielt. **(70)**

Die MAC-Werte sind altersabhängig, d. h. mit zunehmendem Alter nimmt der Bedarf an Anästhetika ab. Sie werden auch von anderen Anästhetika beeinflusst. So reduzieren die im Rahmen der „Balanced Anesthesia“ verabreichten Opiode und N₂O die MAC Werte deutlich. Die Gabe von 3µg/kg KG Fentanyl reduziert den MAC-Wert von Desflurane in 100% O₂ von 6,3% auf 2,0 - 3,2%; eine Erhöhung auf 6µg/kg KG Fentanyl führt zu einer weiteren Reduktion auf 1,5 - 2,1%. **(71)**

Zum Vergleich der Reduktion der MAC-BAR-Werte durch Opiode zeigte *Weiskopf et al.*, dass 1,5µg/kg KG Fentanyl den MAC-BAR für Desflurane in 60% N₂O auf 0,22 - 0,58 MAC reduziert; eine Erhöhung auf 3,0µg/kg KG Fentanyl führte dagegen nicht zu einer weiteren Reduktion des MAC-BAR. Der MAC-BAR-Wert ohne Fentanyl betrug in dieser Untersuchung in 60% N₂O 0,96 - 1,64 MAC, korreliert damit gut mit den von *Schulte-Sasse* angegebenen Werten. **(19)**

Dass sich auch durch neuere Opiode eine Reduktion der erforderlichen MAC-Werte erreichen lässt, konnte *Lang et al.* zeigen. Er beschreibt eine MAC-Reduktion von 50% für Isoflurane, wenn dem Patienten eine Remifentanyl-Blutkonzentration von 1,37ng/ml zugeführt wird. **(49)**

2.4. Versuchsbeschreibung

Zur Untersuchung wird ein künstliches Bypasssystem, entsprechend dem klinischen Gebrauch, aufgebaut. Es besteht aus einem Oxygenator, zwei Rollerpumpen, Schlauchsystem, Reservoir, Atemgasmonitor, Narkosegasverdampfer, Druck- und Temperatursensoren.

Das Bypasssystem wird mit frischem Schweineblut gefüllt. Zur Antikoagulation wird dem Schweineblut sofort bei der Abholung 5.000 IE/Liter unfraktioniertes Heparin (Liquemin N, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) zugegeben. Eine ausreichende Antikoagulation wird mit der Activted Cloting Time (ACT) kontrolliert (Hemotec, Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Dabei wird, wie im klinischen Gebrauch üblich, als Zielgröße eine ACT > 400 Sekunden (sec) festgesetzt. Anschließend wird das System mit 600-1000 ml Ringerlactat (Ringer-Lactat DAB 7, B. Braun, Melsungen, Deutschland) auf einen Hämatokrit von 30 – 40% hämodiluiert.

Das Bypasssystem wird mit einer Förderleistung von 3 Litern pro Minute (virtuelles Herzzeitvolumen) gesteuert. Zum Erzielen der Abkühlung (28° C) bzw. Wiedererwärmung (36° C) wird ein Hypo-Hyperthermiegerät (HCU 20-600, Jostra Medizintechnik, Hirrlingen, Deutschland) eingesetzt. Sauerstoff und Kohlendioxid werden mit Hilfe von Gasflaschen mit einem Fluss von 3 l/ min. beigefügt. Der Kohlendioxidpartialdruck wird durch Regulierung des Gasflusses zwischen 35 – 44 mm Hg gehalten. Zielgröße des Säure-Basenhaushaltes ist ein pH von 7,35 - 7,45. Der Säure-Basenhaushalt per Blutgasanalyse wird mit der alpha-Stat Methode (BGA Gerät Analyzer Model 5300, Mallinckrodt Sensor Systems Inc., Ann Arbor, USA, jetzt Instrumentation Laboratory, München, Deutschland) kontrolliert und gegebenenfalls durch Gabe von Natriumhydrogenkarbonat ausgeglichen (Natriumhydrogenkarbonat 8,4%, B.Braun, Melsungen, Deutschland).

Nach Erreichen von stabilen Versuchsbedingungen (Temperatur 28° C, pH-Wert 7,35 - 7,45) werden dem Frischgas definierte Konzentrationen von Enflurane (1,2 Vol. %) oder Desflurane (3,6 Vol. %) beigemischt. Die Kontrolle erfolgt

am Oxygenatoreinlass mittels Atemgasmonitor PM8050 (Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Messungen erfolgen, im Sinne einer inspiratorischen Gasmessung, im Hauptstrom. Als Zeitpunkt 0 (Startpunkt) wird hierbei das Erreichen definierter Zielkonzentrationen (Enflurane 1,2 Vol. %; Desflurane 3,6 Vol. %) festgelegt. Für die gaschromatographischen Untersuchungen werden zum Zeitpunkt 1 Min. und an den weiteren festgelegten Zeitpunkten (3, 5, 8, 12, 20 Minuten) jeweils 2 ml Blut mit einer frischen Spritze am Oxygenatorauslass entnommen. Die Proben werden sofort in einen 4 ml fassenden, luftdicht verschlossenen Headspace-Glasbehälter gegeben. Die Gaskonzentrationen werden mittels Atemgasmonitor PM8050 (Dräger, Lübeck, Deutschland) gemessen und protokolliert.

Nach Beendigung dieser Messreihe wird die weitere Beimischung des Inhalationsanästhetikums gestoppt. Die Beendigung der Beimischung entspricht gleichzeitig dem erneuten Zeitpunkt 0. Es erfolgt eine neue Messreihe. Zu den Zeitpunkten 1, 3, 5, 8, 12, 20 Minuten wird erneut jeweils 2 ml Blut für gaschromatographische Untersuchungen am Oxygenatorauslass entnommen und in einen 4 ml fassenden, luftdicht verschlossenen Headspace-Glasbehälter gegeben.

Nach der letzten Blutentnahme wird mittels des Hypo-Hyperthermiegeräts (HCU, Jostra Medizintechnik, Hirrlingen, Deutschland) das gesamte System auf 37° C erwärmt.

Nach Erreichen von stabilen Versuchsbedingungen (Temperatur 37° C, pH-Wert 7,35 - 7,45), werden dem Frischgas erneut definierte Konzentrationen von Enflurane (1,2 Vol. %) oder Desflurane (3,6 Vol. %) beigemischt. Die Kontrolle erfolgt am Oxygenatoreinlass mittels Atemgasmonitor PM8050 (Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Messungen erfolgen, im Sinne einer inspiratorischen Gasmessung, im Hauptstrom. Als Zeitpunkt 0 (Startpunkt) wird hierbei das Erreichen definierter Zielkonzentrationen (Enflurane 1,2 Vol. %; Desflurane 3,6 Vol. %) festgelegt. Für die gaschromatographischen Untersuchungen werden zum Zeitpunkt 1 Min. und an den weiteren festgelegten Zeitpunkten (3, 5, 8, 12, 20 Minuten) jeweils 2 ml Blut mit einer frischen Spritze am Oxygenatorauslass

entnommen. Die Proben werden sofort in einen 4 ml fassenden, luftdicht verschlossenen Headspace-Glasbehälter gegeben. Die Gaskonzentrationen werden mittels Atemgasmonitor PM8050 (Dräger, Lübeck, Deutschland) gemessen und protokolliert.

Nach Beendigung dieser Messreihe wird die weitere Beimischung des Inhalationsanästhetikums gestoppt. Das entspricht gleichzeitig dem erneuten Zeitpunkt 0. Es erfolgt eine neue Messreihe. Zu den Zeitpunkten 1, 3, 5, 8, 12, 20 Minuten wird erneut jeweils 2ml Blut für gaschromatographische Untersuchungen am Oxygenatorauslass entnommen und in einen 4 ml fassenden, luftdicht verschlossenen Headspace-Glasbehälter gegeben.

Alle Blutproben werden bis zum Transport in das Labor in einem Kühlschrank bei 4° C aufbewahrt. Der Transport ins Labor erfolgt sofort nach Beendigung der Versuchsreihen unter Fortsetzung der Kühlung. Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgen innerhalb der nächsten 24 – 72 Stunden (Labor für Umweltanalytik UmLab, Kassel).

Zum allgemeinen Prinzip der Gaschromatographie wird auf die gängige Literatur verwiesen. **(31)**

In unserer Versuchsanordnung wurde die „Pulse-heating gas chromatographic-mass spectrometric method“ verwandt. Die Methode basiert auf dem Prinzip, wonach, ausgelöst durch Hochfrequenz-Erwärmung mittels ferromagnetischer Konduktoren (Curie Points 160° C und 235° C), volatile Anästhetika aus biologischen Materialien verdampfen. Biologische Substanzen wie Plasma und Zellkomponenten werden bei diesen Temperaturen nicht pyrolysiert.

2.5. Blutkonzentrationbestimmung (Labor, Messmethode)

Labor für Umweltanalytik UmLab GmbH, Kassel, Deutschland

Für die Bestimmung von Enflurane und Desflurane im EDTA-Blut wurde im Labor für Umweltanalytik Kassel eine Untersuchungsmethode entwickelt.

Probenvorbereitung

Der automatische Probengeber CombiPal des Gaschromatograph-Massenselektiver Detektor (GC-MS) Systems transportiert die Probe in einen Inkubator. Nach 20 min Inkubationszeit bei 80° C wird 1 ml Headspace-Gasvolumen der Probe in das GC-MS injiziert.

Dabei beschreibt die GC-MS Analytik die gaschromatographische Trennung über eine 30 m DB 624 ID 0,32 Kapillarsäule. Als Temperaturprogramm steht ein Bereich von 60° C - 250° C mit jeweils 5° C Schritten pro Minute zur Verfügung.

Geräteangaben: Split / Splitless Injektor bei 200° C
Gas Chromatograph 6890 Systems von Agilent
Massenselektiver Detektor (MSD) 5973 von Agilent

Die Auswertung erfolgt über das Chromatographiesystem HP Chemstation von Agilent. Der MSD wird im Scan Modus betrieben mit einem Massenbereich von 40 - 500 Masseneinheiten und die Auswertung erfolgt mittels externer Kalibrierung.

2.6. Statistik

In der Versuchsplanung wurden, zum besseren Vergleich und in Übereinstimmung mit der in der Literatur beschriebenen Anzahl von Versuchen sowie angesichts der hohen Untersuchungskosten, jeweils 3 Versuchsdurchgänge pro Oxygenator, Inhalationsanästhetikum und für die beiden Temperaturbereiche durchgeführt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mittels eines beschreibenden statistischen Ansatzes (Mittelwerte) wiedergegeben und diskutiert. Auf Korrelations- und Signifikanzberechnungen wurde bewusst verzichtet, da diese einer wissenschaftlich verlässlichen, teststatistischen Auswertung nicht genügen würden.

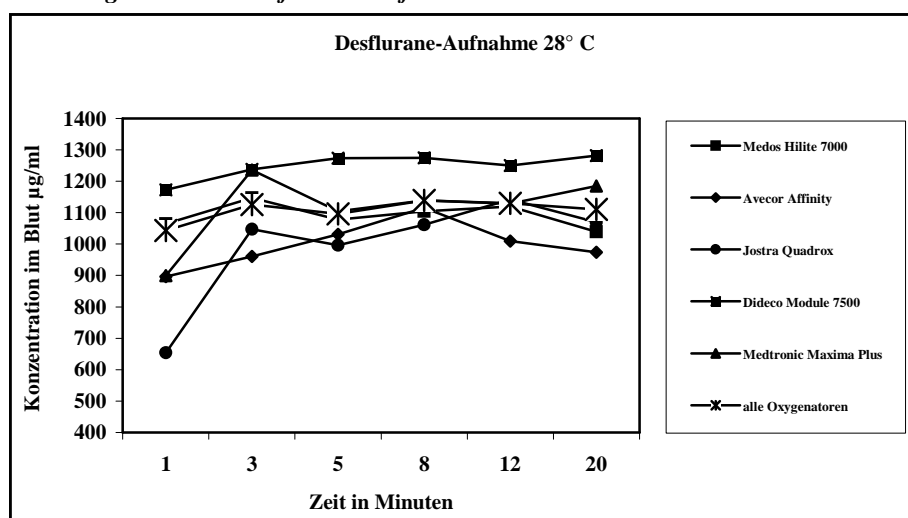
3. Ergebnisse

3.1. Inhalationsanästhetikum

3.1.1 Aufnahme

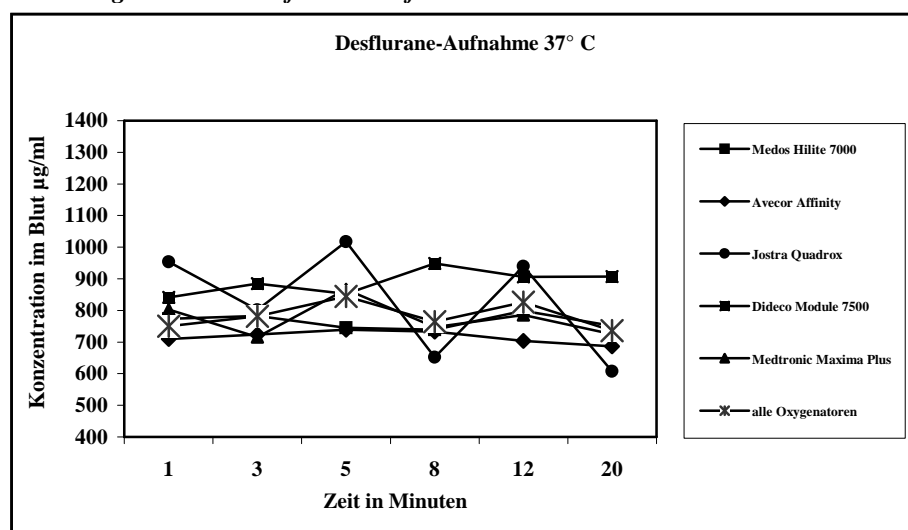
Unter Berücksichtigung der Temperaturbereiche liegen die gemessenen Konzentrationen bei der Aufnahme beider Inhalationsanästhetika bei 28° C deutlich höher als bei 37° C.

Abbildung 3 Desflurane Aufnahme bei 28° C



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

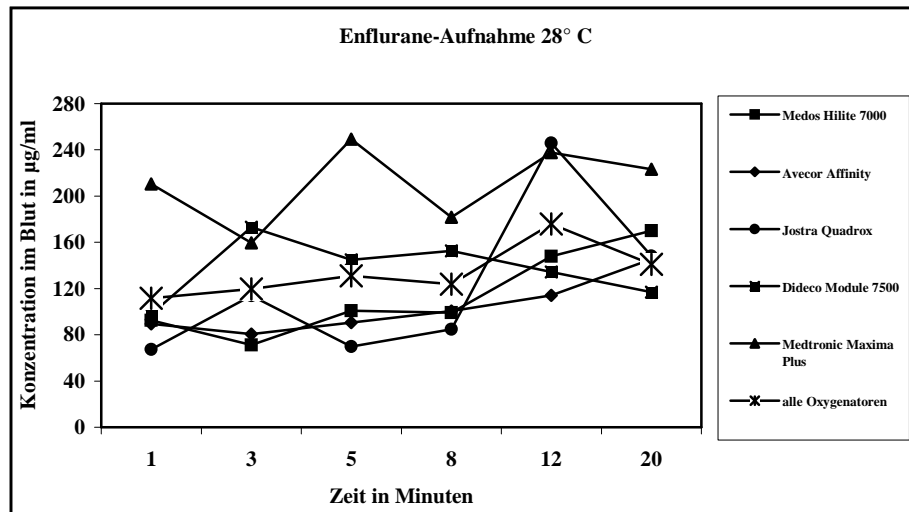
Abbildung 4 Desflurane Aufnahme bei 37° C



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

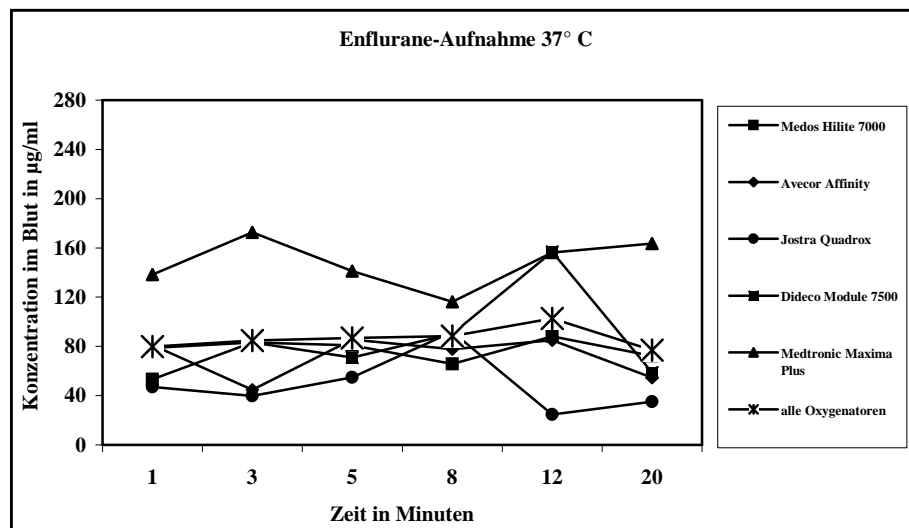
Die gemessenen Konzentrationen (Mittelwerte aller Oxygenatoren) liegen dabei für Desflurane von 1043 µg/ml bis maximal 1139 µg/ml bei 28° C bzw. von 750 µg/ml bis maximal 844 µg/ml bei 37° C. Für Enflurane liegen sie von 111 µg/ml bis maximal 175 µg/ml bei 28° C bzw. von 79 µg/ml bis maximal 102 µg/ml bei 37° C.

Abbildung 5 *Enflurane Aufnahme bei 28° C*



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

Abbildung 6 *Enflurane Aufnahme bei 37° C*



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

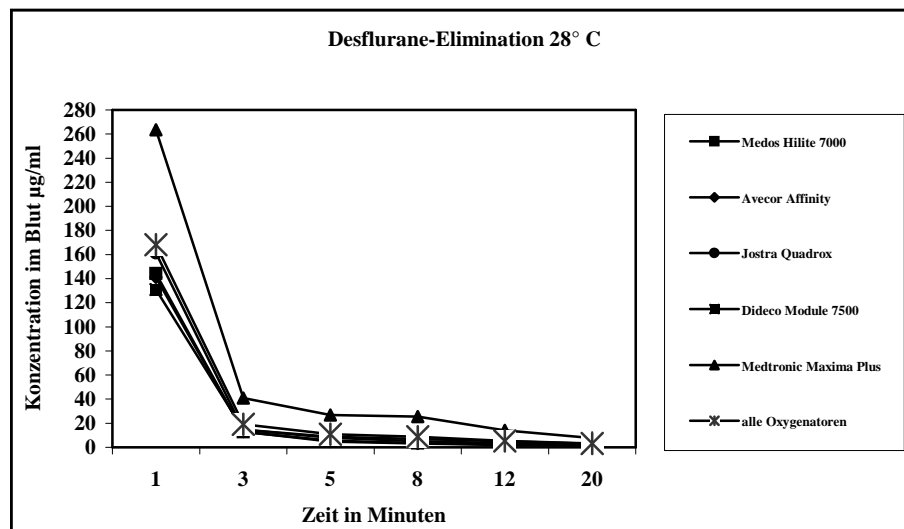
Prozentual ausgedrückt findet sich somit für Desflurane eine Reduktion um 30 % von im Mittel 1108 µg/ml bei 28° C auf im Mittel 784 µg/ml bei 37° C und für Enflurane eine Reduktion um 35 % von 134 µg/ml bei 28° C um, auf 80 µg/ml bei 37° C.

Bezogen auf die Mittelwerte der gemessenen Konzentrationen beider Inhalationsanästhetika erkennt man bei Desflurane von Beginn der Untersuchungsperiode an ein Steady State, während bei Enflurane ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist.

3.1.2 Elimination

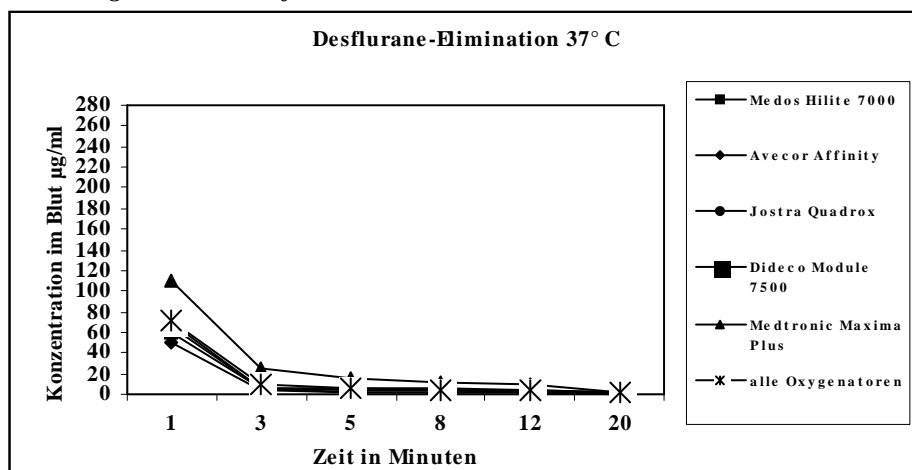
Unter Berücksichtigung der Temperaturen liegen die gemessenen Konzentrationen bei der Elimination beider Inhalationsanästhetika bei 28° C deutlich höher als bei 37° C.

Abbildung 7 *Desflurane Elimination bei 28° C*



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

Abbildung 8 *Desflurane Elimination bei 37° C*

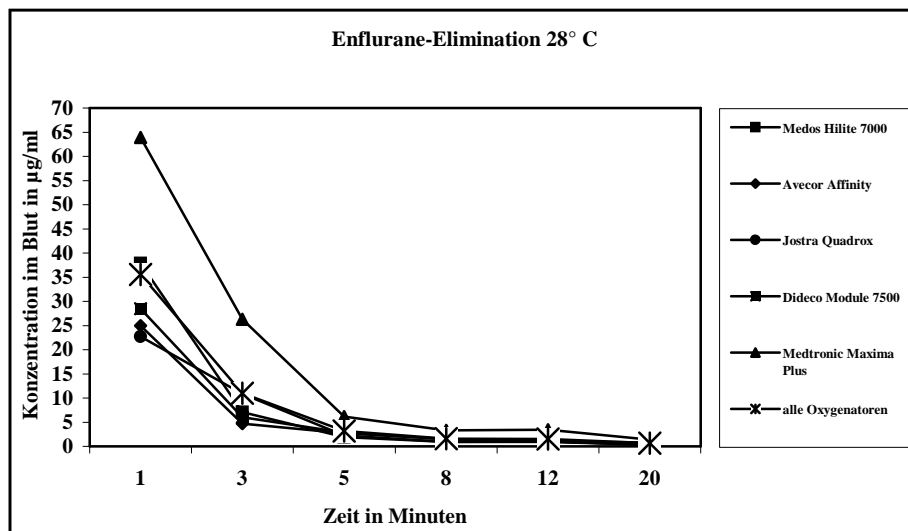


Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

Die gemessenen Mittelwerte der Konzentrationen (Mittelwerte aller Oxygenatoren) liegen dabei für Desflurane von 168,03 µg/ml bis minimal 3,17 µg/ml bei 28° C, bzw von 71,33 µg/ml bis minimal 1,31 µg/ml bei 37° C.

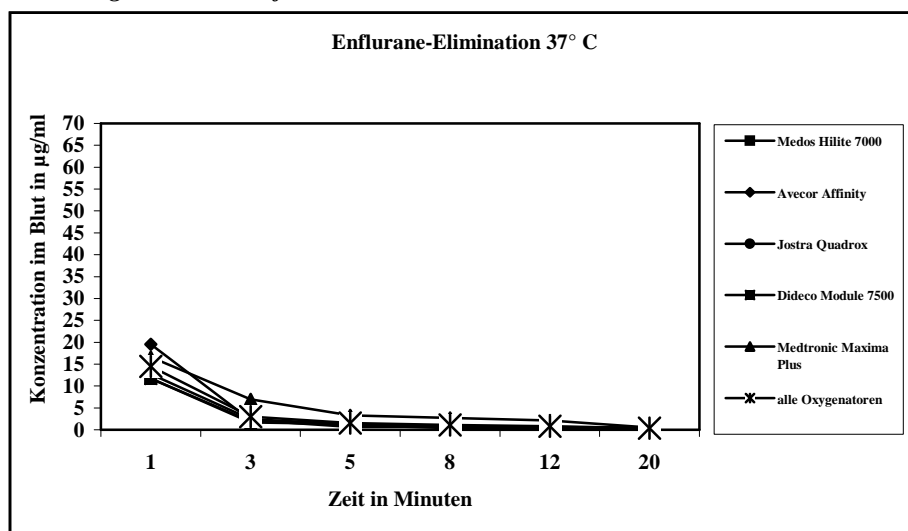
Für Enflurane liegen sie von 35,53 µg/ml bis minimal 0,67 µg/ml bei 28° C bzw. von 14,45 µg/ml bis minimal 0,38 µg/ml bei 37° C.

Abbildung 9 Enflurane Elimination bei 28° C



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

Abbildung 10 Enflurane Elimination bei 37° C



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

Prozentual ausgedrückt findet sich für Desflurane eine Reduktion um 58% von im Mittel 168 µg/ml bei 1 min 28° C auf im Mittel 71 µg/ml bei 1 min 37° C. Enflurane zeigt demgegenüber eine Reduktion um 61% vom im Mittel 35 µg/ml bei 1 min 28° C auf im Mittel 14 µg/ml bei 1 min 37° C.

Über die Zeit betrachtet verläuft die Elimination bei beiden Inhalationsanästhetika ähnlich. Deutliche Unterschiede finden sich jedoch bei Desflurane, wo die Elimination bis zur 1. Minute deutlich schneller verläuft.

Bei Desflurane zeigt sich eine Reduktion um 85% von im Mittel 1110 µg/ml bei der 20. Minute der Aufnahme auf im Mittel 168 µg/ml bei der 1. Minute der Elimination bei 28° C bzw. um 90% von im Mittel 736 µg/ml bei der 20. Minute der Aufnahme auf im Mittel 71 µg/ml bei der 1. Minute der Elimination bei 37° C. (Durchschnittswerte aller Oxygenatoren) Bis zur 3. Minute der Elimination beträgt die Reduktion von der 20. Minute der Aufnahme im Mittel 98% bei 28° C bzw. 99% bei 37° C.

Bei Enflurane beträgt die Reduktion 78% von im Mittel 161 µg/ml bei der 20. Minute der Aufnahme auf im Mittel 36 µg/ml bei der 1. Minute der Elimination bei 28° C bzw. um 81% von im Mittel 77 µg/ml bei der 20. Minute der Aufnahme auf im Mittel 15 µg/ml bei der 1. Minute der Elimination bei 37° C. (Durchschnittswerte aller Oxygenatoren) Bis zur 3. Minute der Elimination beträgt die Reduktion von der 20. Minute der Aufnahme im Mittel 93% bei 28° C bzw. 96% bei 37° C.

3.2. Membranoxygenatoren

3.2.1 Aufnahme

Im Aufnahmeverhalten der Membranoxygenatoren zeigen die Mittelwerte für Desflurane im Vergleich zu Enflurane im Allgemeinen ein gleichmäßigeres Verhalten.

Bei drei der Membranoxygenatoren finden sich für Desflurane über beide Temperaturbereiche Abweichungen oberhalb der Mittelwerte. Dabei liegen die Abweichungen vom Mittelwert für den Dideco Module 7500 bei 12% für 28° C und bei 14% für 37° C, für den Jostra Quadrox bei 6% für 37° C und für den Medtronic Maxima Plus bei 0,7% für 37° C.

Bei zwei der Membranoxygenatoren finden sich für Enflurane über beide Temperaturverläufen Abweichungen oberhalb des Mittelwertes. Dabei liegen die Abweichungen vom Mittelwert für den Medtronic Maxima Plus 57% für 28° C und bei 71% für 37° C und für den Dideco Module 7500 bei 2% für 28° C.

3.2.2 Elimination

Die gemessenen Konzentrationen und deren Mittelwerte bei der Elimination der Inhalationsanästhetika zeigen, im Vergleich der Oxgenatoren, für den Medos Hilite 7000, den Avecor Affinity, den Jostra Quadrox sowie den Dideco Module 7500 ein ähnliches Verhalten. Dies besteht sowohl bei beiden Inhalationsanästhetika als auch für beide Temperaturbereiche.

Im Gegensatz dazu liegen die gemessenen Konzentrationen und deren Mittelwerte für den Medtronic Maxima Plus sowohl bei beiden Inhalationsanästhetika als auch für beide Temperaturbereiche deutlich über den errechneten Mittelwerten. Für Desflurane liegen die gemessene Konzentration und die Abweichung von den Mittelwerten bei 76% für 28° C und bei 77% für 37° C, für Enflurane bei 95% für 28° C und bei 51% für 37° C.

3.3. Temperatur

3.3.1 Aufnahme

Im Temperaturbereich 28° C zeigen die gemessenen Konzentrationen beider Inhalationsanästhetika über den gesamten Messverlauf und bei allen Membranoxygenatoren für die Aufnahme höhere Werte.

3.3.2. Elimination

Im Temperaturbereich 28° C zeigen die gemessenen Konzentrationen beider Inhalationsanästhetika über den gesamten Messverlauf und bei allen Membranoxygenatoren für die Elimination höhere Werte.

3.4. Elimination (Minute 1 - 3)

3.4.1 Inhalationanästhetikum

Die Elimination von Desflurane verläuft schneller als von Enflurane, vor allem vom Punkt 0 (Ende der Aufnahme) bis zur 1. Minute der Elimination, aber auch von der 1. bis zur 3. Minute. Danach gleichen sich die Unterschiede an und werden deutlich geringer.

3.4.2. Membranoxygenatoren

Der Medtronic Maxima Plus zeigt im Gegensatz zu allen anderen Oxygenatoren bei der Elimination beider Inhalationsanästhetika und über beide Temperaturbereiche eine deutlich langsamere Elimination (Mittelwerte).

Bei Desflurane zeigt sich eine Reduktion um 78% von der 20. Minute der Aufnahme bis zur 1. Minute der Elimination bei 28° C bzw. eine Reduktion um 85% von der 20. Minute der Aufnahme bis zur 1. Minute der Elimination für

37° C. Im weiteren Verlauf beträgt die Reduktion der Elimination bis zur 3. Minute von der 20. Minute der Aufnahme 97% für 28° C bzw. 97% für 37° C.

Bei Enflurane zeigt sich eine Reduktion um 71% von der 20. Minute der Aufnahme bis zur 1. Minute der Elimination bei 28° C bzw. eine Reduktion um 90% von der 20. Minute der Aufnahme bis zur 1. Minute der Elimination bei 37° C. Im weiteren Verlauf beträgt die Reduktion der Elimination bis zur 3. Minute von der 20. Minute der Aufnahme 88% für 28° C bzw. 96% für 37° C.

3.4.3. Temperatur

Das Eliminationsverhalten beider Inhalationsanästhetika verläuft für beide Temperaturbereiche ähnlich, wobei diese im Temperaturbereich für 37° C geringfügig schneller ist.

4. Diskussion

Ziel dieser Untersuchung ist die Bestimmung der Aufnahme und Elimination von den Inhalationsanästhetika Desflurane und Enflurane an fünf verschiedenen Membranoxygenatoren mit Polypropylen-Membranen. Die Fragestellung ist unter Gesichtspunkten der klinischen Sicherheit (hämodynamische Stabilität und Gefahr der intraoperativen Wachheit) sowie auch der kardioprotektiven Wirkung – wobei in der Literatur diesbezüglich überwiegend zu Sevoflurane Stellung genommen - verschiedener Inhalationsanästhetika relevant. Weiterhin gewinnen sog. Frühextubationskonzepte oder Fast-track-Verfahren mit niedrigen Opiatdosierungen, milder Hypothermie oder sogar Normothermie an Bedeutung. Es erscheint daher wesentlich, das Aufnahme- und Eliminationsverhalten an verschiedenen Membranoxygenatoren zur Planung und Führung der Anästhesie zu kennen.

In der Literatur findet sich für den Zeitraum zwischen 1988 und 2005 eine Vielzahl von Untersuchungen mit recht unterschiedlichen Studiendesigns, die sich mit der Fragestellung des Einflusses von Oxygenatoren auf den kardio-pulmonalen Bypass beschäftigen. (79, 62, 56, 63, 39)

Die Studien bezogen sich überwiegend auf Material oder Aufbau der Oxygenatoren, insbesondere wurde das Membranmaterial (beschichtet /unbeschichtet) oder die Funktionsweise des Oxygenators (Bubble /Membranoxygenator) untersucht. Weitere Fragestellungen waren der Einfluss auf den Gastransfer, hierbei besonders der des Sauerstoffs sowie der Einfluss auf Medikamentenbindung und Biokompatibilität. Sämtliche Untersuchungen belegen klar einen Einfluss der Oxygenatoren hinsichtlich der untersuchten Fragestellungen.

Stern et al. beschrieben 1989, dass große Mengen von Anästhetika (Isoflurane) durch den Oxygenator absorbiert werden, ohne dann vom Blut aufgenommen zu werden. (79) Als wesentliche Ursache nennen sie die Membrangröße des von ihnen untersuchten Oxygenators (Scimed membrane oxygenator).

Nussmeier et al. konnten 1988 zeigen, dass an Bubble Oxygenatoren der Einfluss der Pumpenumdrehungsrate vernachlässigbar gering ist, eine Erhöhung der Gas Inflow Rate, dagegen zu signifikant schnellerer Aufnahme und Elimination des von ihnen untersuchten Inhalationsanästhetikums (Isoflurane) führt. **(62)** Außerdem beschrieben sie einen deutlichen Temperatureinfluss auf die Aufnahme und Elimination von Isoflurane bei Gebrauch eines Bubble Oxygenators am kardiopulmonaren Bypass.

Hickey et al. 1996 untersuchten Oxygenatoren, die in Hinblick auf die Membranmaterialeigenschaften unterschiedlich (2 x Polypropylen, 1x Polydimethylsiloxan) waren. **(39)** Sie zeigten, dass die Aufnahme und Elimination von Isoflurane an drei verschiedenen Membranoxygenatoren einen sehr unterschiedlichen Verlauf hat. Insbesondere konnten sie nachweisen, dass die Aufnahme und Elimination bei den Oxygenatoren mit Polypropylen-Membranen deutlich schneller verläuft. So war die Blutkonzentration bei den beiden Polypropylen-Membran-oxygenatoren 5 Minuten nach Beginn der Aufnahme bei etwa 4 mg/dl angelangt, während der Oxygenator mit der Polydimethylsiloxammembran diesen Wert erst nach 15 Minuten erreichte. Bei der Elimination betrug die Blutkonzentration bei den beiden Polypropylen-Membranoxygenatoren nach 5 Minuten annähernd 0 mg/dl, während sie bei dem Oxygenator aus Polydimethylsiloxan noch etwa 1,8 mg/dl maß. Kritisch ist hierzu anzumerken, dass durch das Fehlen einer Kontrollgruppe (es wurde nur ein Inhalationsanästhetikum untersucht) die Frage der Elimination nur für Isoflurane beantwortet werden konnte. Gerade aber die Frage der Eliminationszeiten ist zum Ende der extrakorporalen Zirkulation, wegen der Gefahr von Über- oder Unterdosierungen, von entscheidender Bedeutung. Daher kann nicht von einem Inhalationsanästhetikum auf ein anderes oder einen anderen Oxygenatortyp extrapoliert werden.

Auch die Oberflächengröße der Membrane und ihre Beschaffenheit haben einen deutlichen Einfluss auf den Gastransfer, die Aufnahme und Elimination von Medikamenten bzw. die Biokompatibilität. *De Vroege* et al. zeigten, dass der Gastransfer und die Biokompatibilität in Abhängigkeit von der Größe der Membranoberfläche geschehen. **(20, 21)**

Eine verbesserte Biokompatibilität und reduzierte Komplementaktivität kann nach *Videm* et al. durch eine Heparinbeschichtung der Oxygenatormembran sowie des Schlausystems erreicht werden. **(85)** Nach *Shimono* et al. kann eine Beschichtung der Membranen mit Silikon Vorteile bezüglich des Gastransfers, einer geringeren Hämolyse sowie bei Langzeitanwendung bringen. **(75)** *Watanabe* et al. zeigten eine verbesserte Biokompatibilität im Hinblick auf eine reduzierte C_{3a} Aktivität bei Oxygenatoren mit silikonbeschichteten Membranen. **(86)**

Rosen et al. konnten den Einfluss des Membranmaterials auf die Aufnahme von Fentanyl zeigen. So hatten die Oxygenatoren mit Membranen aus Polypropylen, unabhängig vom Membranaufbau, eine signifikant geringere Aufnahme von Fentanyl als ein Oxygenator mit einer Membran aus Silikon. **(67)**

Auch ein vermindertes Füllvolumen (Priming) verspricht weitere Vorteile. So soll nach *Inzoli* et al. die Länge des Schlauchsystems und damit auch die Größe des Füllvolumen (Priming) möglichst gering gehalten werden, um die Vorteile eines pulsatilen Flusses nutzen zu können. **(41)** *Chuwuemeka* et al. favorisiert bei gleichen Ergebnissen bezüglich O₂-Transfer, Hämolyse und Thrombozytenfunktion den Oxygenator mit dem geringeren Füllvolumen (Priming). **(17)** Bei *Segers* et al. hat der Oxygenator mit der geringsten Membranoberfläche den größten O₂-Transfer. **(72)**

Mets et al. **(56)** zeigten in ihrer *In Vivo* Untersuchung zur Pharmakokinetik von Desflurane während des kardiopulmonalen Bypasses deutliche Konzentrationsunterschiede zwischen arteriellen und venösen Desflurane-Konzentrationen. Das arterielle "Washin" und "Washout" war deutlich schneller als das venöse "Washin" und "Washout". Die arteriell gemessenen Werte waren während der Aufnahme deutlich höher als die venösen Werte. Umgekehrt war es während der Elimination. Hier lagen die venös gemessenen Werte deutlich über den arteriell gemessenen Werten. Bereits 1989 kam *Nussmeier* in ihrer *In Vivo* Untersuchung für Isoflurane an Bubble-Oxygenatoren zu ähnlichen Ergebnissen. **(63)**

Möglicherweise findet man auch *In Vitro* signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen den arteriellen und venösen Ausgängen der Oxygenatoren. Um während der Aufnahme der Inhalationsanästhetika deren eigenen Einfluss auf das Aufnahmeverhalten möglichst gering zu halten, wurde in unserer Untersuchung erst bei Erreichen der vorgegebenen definierten Zielkonzentration (Enflurane 1,2 Vol %, bzw. Desflurane 3,6 Vol %) mit der Messreihe begonnen.

Kritisch im Hinblick auf die hohen Minima-Maxima-Werte bei der Aufnahme muss angemerkt werden, dass in dem unterschiedlich langen Zeitraum, zwischen Beginn der Gaszufuhr durch Aufdrehen des Vapors und Erreichen der Zielkonzentration, eine Aufnahme der Inhalationsanästhetika stattfinden konnte. Im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchungen (**79, 62, 56, 63, 39**) wurden jedoch unsere Messreihen in einem relativen Steady-State begonnen. Betrachtet man die Messreihen für die Aufnahme der beiden Inhalationsanästhetika, so fällt auf, dass das Aufnahmeverhalten sowohl für Enflurane als auch Desflurane bei allen Membranoxygenatoren eher ungleichmäßig verläuft. Nach dem Wechsel der Temperaturbereiche vom hypothermen zum normothermen Zustand, wäre es denkbar, dass Reste des Inhalationsanästhetikums, die am Atemgasmonitor nicht messbar waren, die Aufnahme und Eliminationskinetik während der Normothermie beeinflussen. Da aber bei beiden Temperaturbereichen das Aufnahmeverhalten ungleichmäßig verläuft, scheint dieses Vorgehen keinen Einfluss zu nehmen. Eine schlüssige Erklärung für diese Tatsache, die auch von klinischer Bedeutung sein könnte, konnte hierfür jedoch nicht gefunden werden und sollte in einer weiterführenden Untersuchung geklärt werden.

Obwohl im Rahmen der Versuchsplanung alle Vorkehrungen getroffen wurden Variablen konstant zu halten, könnten in diesem Zusammenhang Fehlabinahmen oder -bestimmungen, der Einfluss des Zeitfaktors zwischen Abnahme der Proben und Messung sowie mögliche Temperaturschwankungen im Labor diskutiert werden. Auch nicht bekannte Erkrankungen der Tiere und damit Veränderungen in der Eiweißbindung könnten als mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden.

Dagegen findet man in der **Eliminationsphase** bei beiden Inhalationsanästhetika und für alle Membranoxygenatoren gleichmäßige Kurvenverläufe. Die Elimination verläuft bei beiden Inhalationsanästhetika in den ersten 3 Minuten am schnellsten. Dies gilt für alle Membranoxygenatoren und für beide Temperaturbereiche. Bezogen auf das gesamte Eliminationsverhalten verläuft allerdings beim Medtronic Maxima Plus die Elimination im Vergleich zu den anderen Membranoxygenatoren sichtbar langsamer. Dies gilt für beide Inhalationsanästhetika und für beide Temperaturbereiche. (vgl. **Tab. 7 - 10**)

Diese, im Vergleich zu den anderen Membranoxygenatoren deutlich langsamere Elimination, ist am ehesten durch den Aufbau dieses Oxygenators (Medtronic Maxima Plus) zu erklären. So hat er ein Füllvolumen und eine Membranoberfläche, die mit 480 ml bzw. 2,3 m² deutlich über dem Durchschnitt liegen. Die Porengröße der Membran liegt dagegen mit 0,03 µm deutlich unter dem Durchschnitt der untersuchten Membranoxygenatoren. Dass diese Parameter einen Einfluss auf das Verhalten der Membranoxygenatoren haben, zeigten auch andere Arbeitsgruppen.

Einen weiteren Einfluss auf die Aufnahme und Elimination der Inhalationsanästhetika haben neben dem Oxygenatorsystem vor allem deren physikalisch - chemische Eigenschaften. Aufgrund des niedrigen Blutlöslichkeitskoeffizienten von Desflurane gegenüber anderen älteren Inhalationsanästhetika verläuft auch im klinischen Bereich die Ein - und Ausleitung bei Narkosen deutlich schneller. Damit verbunden ist eine bessere Steuerbarkeit, insbesondere bei hämodynamisch kritischen Situationen. Gleichzeitig können intraoperative Wachheitszustände, vor allem bei Beendigung der Bypassphase, vermieden werden. (39, 38)

In zahlreichen anderen Untersuchungen konnten weitere Vorteile gezeigt werden. So ergeben sich im Vergleich zu den anderen Inhalationsanästhetika und auch im Vergleich zu Propofol aus der schnellen Elimination von Desflurane auch eine deutlich schnellere Aufwachphase und entsprechend höhere Turn-over Rate im OP. (76, 23, 61, 64, 5, 1)

Juvin et al. konnten außerdem gerade bei übergewichtigen Patienten eine signifikant schnellere Aufwachphase nach Desfluranenarkose im Vergleich zu Propofol- und Isoflurannarkosen zeigen. **(43)**

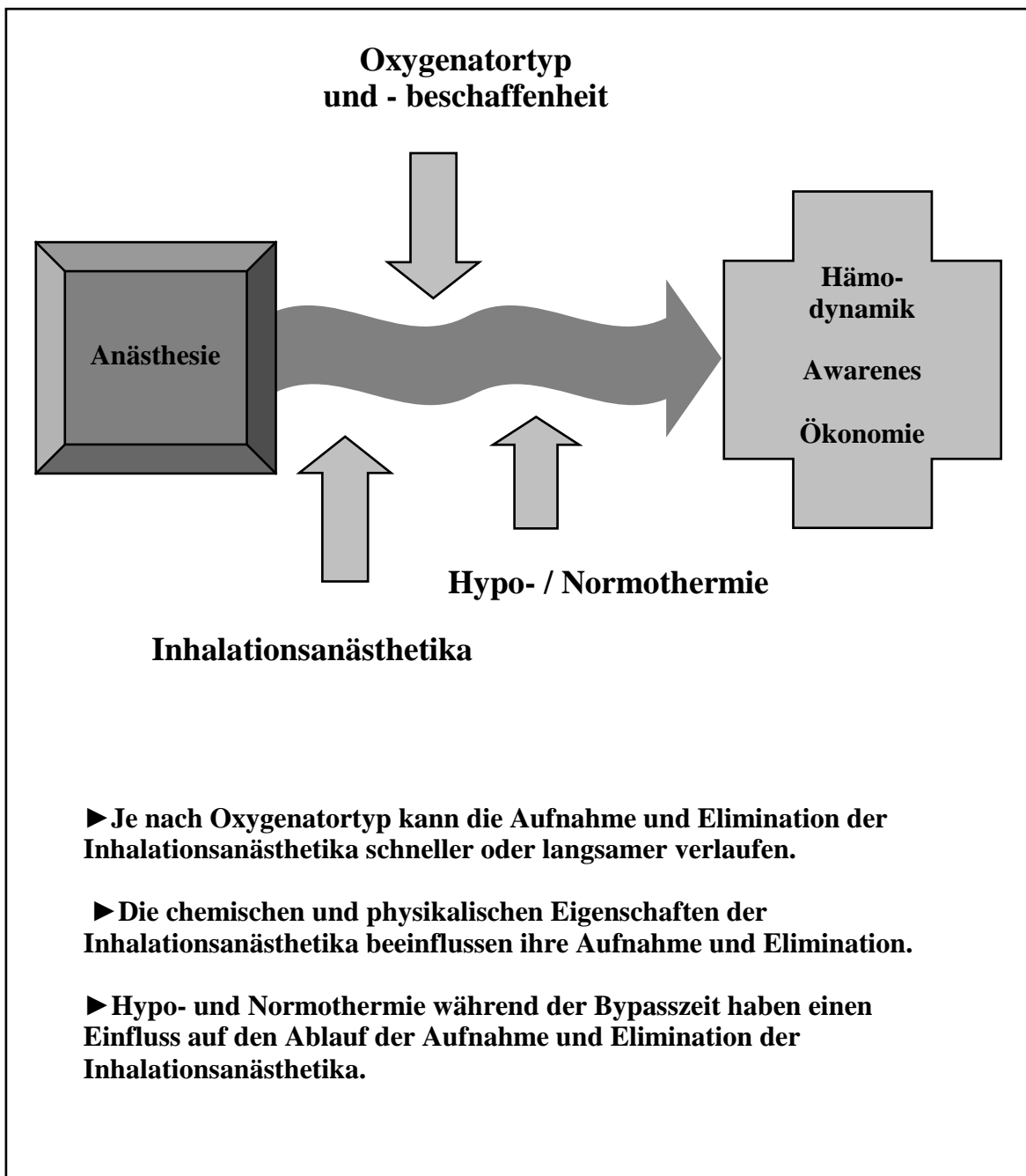
Ein weiterer wichtiger Punkt in der Beurteilung eines Anästhetikums ist der Kostenfaktor. Desflurane gilt zu Recht als ein teures Inhalationsanästhetikum. Durch Anwendung der „Minimal Flow“- Techniken können jedoch nachweislich Kosten eingespart werden **(4)**, und durch die schnellere Recovery-Phase verkürzen sich die postoperativen Überwachungszeiten, was unter Prozess- und Workflow-Aspekten erneut zu Kosteneinsparungen führt und somit den primär hohen Preis relativiert. **(48)**

Für den Kliniker steht jedoch die Gefahr einer Unterdosierung, aber auch die der Überdosierung von Anästhetika im Vordergrund. Generell resultiert daraus die Gefahr intraoperativer Wachheitszustände oder negativer Beeinflussung der Hämodynamik und zwar nicht nur bei Anwendung von Inhalationsanästhetika, sondern auch bei total intravenösen Anästhesieverfahren. **(30)** Dies kann heute mit kommerziell erhältlichen Monitoren zur EEG basierten Messung, der „Narkosetiefe“ wie zum Beispiel dem BIS-Monitor (BIS; Aspect Medical Systems Inc. Newton, MA, USA), dem Narcotrend (MT Monitor Technik GmbH, Hannover, Deutschland) oder CATEEM mit Sfx Technologie (Medisyst GmbH, Linden, Deutschland) minimiert werden. **(27, 69, 59, 37, 29, 46, 87)**

Obwohl für all diese Geräte nachgewiesene Einschränkungen in Bezug auf Temperatur, verschiedene Medikamente etc. bestehen, haben große prospektive Studien mit mehr als 10.000 Patienten zeigen können, dass die Gefahr einer intraoperativen Wachheit zu meist unterschätzt wird und der Einsatz solcher Technologien klinisch sinnvoll, valide und gerechtfertigt ist.

Wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte, sind somit nicht nur patientenbezogene interindividuelle Unterschiede daran beteiligt, sondern insbesondere im Bereich der Herzchirurgie auch medizintechnische Einflussgrößen.

Einflussgrößen



5. Zusammenfassung

Der Einfluss des Membranoxygenators auf das Aufnahme- und Eliminationsverhalten von Inhalationsanästhetika für die Anästhesie bei kardiochirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation ist von klinischer Bedeutung. Untersucht wurden *In Vitro* die Aufnahme und Elimination der beiden Inhalationsanästhetika Desflurane und Enflurane an 5 verschiedenen Membranoxygenatoren während Normo- und milder Hypothermie.

Dazu wurde ein Bypasssystem mit frischem, heparinisierten (5000IE/L) Schweineblut und Ringerlactat auf einen Hämatokrit von 30 - 40% eingestellt. In das System wurden jeweils die verschiedenen Membranoxygenatoren (Medos Hilite 7000; Avecor Affinity; Jostra Quadrox; Dideco Module 7500; Medtronic Maxima Plus) eingebunden. Der Säure-Basenhaushalt wurde nach der alpha-Stat-Methode kontrolliert und aufrechterhalten. Nach Abkühlung auf 28° C wurden dem Frischgas definierte Konzentrationen Desflurane (3,6 Vol. %) und Enflurane (1,2 Vol. %) beigemischt. Die Kontrolle der Inhalationsanästhetika - Konzentrationen erfolgte am Oxygenatoreinlass mittels Atemgasmonitor PM8050 (Dräger, Lübeck, Deutschland). Nach Erreichen der Zielkonzentration wurden zu festgelegten Zeitpunkten Blutproben für gaschromatographische Untersuchungen entnommen. Danach wurde die Inhalationsanästhetika - Beimischung beendet und erneut Blut für gaschromatographische Untersuchungen zu den gleichen Zeitpunkten entnommen. Anschließend wurde das gesamte Bypasssystem auf 37° C erwärmt und die Versuchsreihe wiederholt.

Im Vergleich der beiden Inhalationsanästhetika zeigte Desflurane über beide Temperaturbereiche das schnellere Eliminationsverhalten. Bei Desflurane zeigte sich eine Reduktion um 85% bei 28° C bzw. um 90% bei 37° C der Durchschnittswerte aller Oxygenatoren von der 20. Minute der Aufnahme zur 1. Minute der Elimination. Bei Enflurane betrug die entsprechende Reduktion 78% bei 28° C bzw. 81% bei 37° C. Im Vergleich der Membranoxygenatoren konnte nachgewiesen werden, dass Membranmaterial, Beschichtung der Membranen, Oberflächengröße der Membran und Aufbau des Oxygenators einen deutlichen Einfluss auf die Eliminationskinetik hat. Es zeigte sich, dass beim Medtronic

Maxima Plus die Mittelwerte während der Elimination bei beiden Inhalationsanästhetika und bei beiden Temperaturbereichen deutlich über den Durchschnittswerten liegen.

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen daher den Schluss zu, dass die Kenntnis der Eigenschaften des Membranoxygenators für die klinische Anästhesieplanung und – führung im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe von Bedeutung ist. Dieses kann von der Vermeidung hämodynamischer Instabilität durch unbeabsichtigte Überdosierung bis zur Verhinderung intraoperativer Wachheitszuständen durch unbeabsichtigte Unterdosierung reichen.

6. Literatur

1. **Apfelbaum JL, Lichtor JL, Lane BS, Coalson DW, Korttila KT.** Awakening, clinical recovery, and psychomotor effects after desflurane and propofol anaesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 721-725
2. **Astrup P, Engels S, Severinghaus JW.** The influence of temperature on pH on the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1965; 17:512
3. **Baraka AS, Baroody MA, Haroun ST.** Effect of alpha-stat versus ph-stat strategy on oxyhemoglobin dissociation and whole-body oxygen consumption during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992; 74: 32-37
4. **Baum J.** (1993): Die Narkose mit niedrigem Frischgasflow. Bibliomed, Melsungen
5. **Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, Aissa F, Lienhart A.** Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long lasting anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998; 45: 429-434
6. **Beer D, Beer R, von Wolff A.** Die Einwirkung des neuen Inhalationsanästhetika Ethrane auf Myokardkontraktivität und Hämodynamik im Vergleich zu Halothane. *Anaesthesist* 1973; 22: 192-197
7. **Bentley JB, Vaughan RW, Miller MS.** Serum inorganic fluoride levels in obese patients and after enflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1979; 58: 409-412
8. **Benumof JL.** Management of the difficult adult airway. With special emphasis on awake tracheal intubation. *Anesthesiology* 1991;75:1087-1110
9. **Black GW, Johnston HML, Scott MG.** Clinical impression of enflurane. *Br J Anaesth* 1977; 49: 875-886
10. **Blitt, CO, Gandolfi AJ, Soltis JJ.** Extrahepatic biotransformation of halothane and enflurane. *Anesth Analg* 1981; 60: 129-132
11. **Böttger PF.** (1999): Hypothermie. In: Extracorporale Zirkulation in Theorie u. Praxis, R. Tschaut, Pabst Science Publishers, Lengerich
12. **Brandt L.** (1997): Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
13. **Buchwald D.** (1999) Extracorporale Membranoxygenatoren bei Erwachsenen Patienten. In: Extracorporale Zirkulation in Theorie u. Praxis, R. Tschaut, Pabst Science Publishers, Lengerich

14. **Carlson CH, Armstrong WD, Singer L.** Distribution and excretion of ratio-fluoride in the human. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 104: 235-239
15. **Caropreso PR, Gittleman MA, Reilly DJ, Patterson LT.** Malignant hyperthermia associated with enflurane anesthesia. *Arch Surg* 1975; 110: 1491-1493
16. **Chang GW, Kam PC.** The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia* 1999; 54: 42-50
17. **Chukwuemeka AO, Turtle MR, Trivedi UH, Venn GE, Chambers DJ.** A clinical evaluation of platelet function, haemolysis and oxygen transfer during cardiopulmonary bypass comparing the quantum HF-6700 to the HF-5700 hollow fibre membrane oxygenator. *Perfusion* 2000; 15:479-484
18. **Clark DL, Rosner BS.** Neurophysiologic effects of general anesthetics. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 1973; 38: 564-582
19. **Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI^{2nd}.** Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (mac-bar) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane mac-bar without and with fentanyl. *Anesthesiology* 1998; 88: 43-49
20. **De Vroeghe R et al.** Comparison of three commercially available hollow fiber oxygenators: gas transfer performance and biocompatibility. *ASAIO J.* 2001, 47: 37-44
21. **De Vroeghe R et al.** Biocompatibility of three different membrane oxygenators: effects on complement, neutrophil and monocyte activation. *Perfusion* 1997; 12: 369-375
22. **Doenicke A, Kettler D, List WF, Tarnow J, Thomson D.** (1992): *Anästhesiologie* Springer, Berlin
23. **Dupont J et al.** Recovery after anesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 355-359
24. **Einthoven W.** Über die Form des menschlichen Elektrokardiogramms. *Plügers Arch Ges Physiol*; 1895; 60:101
25. **Eger EI II.** New inhalation agents - desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 1993; 40: 3-8
26. **Eger EI II** (1993): *Suprane: Ein Kompendium und Nachschlagewerk.* Pharmacia & Upjohn, Erlangen

27. **Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R.** Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26
28. **Favaloro RG.** Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 1969; 58: 178
29. **Fiehn A.** Monitoring awareness during cardiac anaesthesia. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2002; 5: 149-155
30. **Fiehn A, Mohler T, Lautsch, E.** Monitoring spectral frequency index (SFx) reveals high inter-individual variation in propofol concentrations with TCI. *Eur J Anesth* 2003; 20: Suppl A 11
31. **Fowles I.** (1995): *Gas Chromatography*, 2nd ed. Wiley
32. **Frey M, Gruber M.** (1884): *Untersuchung über den Stoffwechsel isolierter Organe. Ein Respirationstrakt für isolierte Organe. Aus dem physiologischen Institut zu Leipzig*
33. **Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, Spahn DR, Zaugg M.** Preconditioning by sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:159-165.
34. **Glasmacher B, Sellin L.** (1999): *Werkstoffkunde. In: Extracorporale Zirkulation in Theorie u. Praxis, R. Tschaut, Pabst Science Publishers, Lengerich*
35. **Glass PS.** Remifentanyl: a new opioid. *J Clin Anesth* 1995; 7: 558-563
36. **Goodman & Gilman** (1996): *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th Ed., MacGraw Hill Companies
37. **Hemmerling TM, Prieto I, Choiniere JL, Basile F, Fortier JD.** Ultra-fast-track anaesthesia in off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective audit comparing opioid-based anaesthesia vs. thoracic epidural-based anaesthesia. *Can J of Anesthesia* 2004; 51: 163-168
38. **Henderson JM, Nathan HJ, Lalonde M, Winkler MH, Dube LM.** Washin and washout of isoflurane during cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1988; 35: 587-590
39. **Hickey S, Gaylor JDS, Kenny GNC.** In vitro uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 352-355

40. **Howell WH.** Two new factors in blood coagulation: Heparin and antithrombin. *Amer J Physiol*; 1918; 47:328-341
41. **Inzoli F, Pennati G, Mastrantonio F, Fini M.** Influence of membrane oxygenators on the pulsatile flow in extracorporeal circuits: an experimental analysis. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 455-462
42. **Jones RM.** Desflurane and sevoflurane: inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth* 1990; 65: 527-536
43. **Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM.** Post-operative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomised study. *Anesth Analg* 2000; 91: 714-719
44. **Kato R, Foëx P.** Myocardial protection by anesthetic agents against reperfusion injury: an update for anesthesiologist. *Can J Anaesth* 2002; 49:777-779
45. **Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W.** Narcotrend or Bispectral Index monitoring during desflurane-remifentanal anaesthesia: a comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005; 1001: 427-434.
46. **Krisna G, Paradise RR.** Mechanisms of chronotropic effects of volatile inhalation anesthetics. *Anesth Analg* 1977; 56: 173-178
47. **Kross JA.** Difficult Airway contingency plan for tracheal intubation. *Anesthesiologie* 1990; 72: 577
48. **Kurpiers EM, Scharine J, Lovell SL.** Cost-effective anesthesia: desflurane versus propofol in outpatient surgery. *AANA. J.* 1996; 64: 69-75
49. **Lang E, Kapila A, Shlugman D.** Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanal. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-728
50. **Larsen R.** (1994): *Anästhesie*, Urban&Schwarzenberg, München
51. **Lauterbach G.** (1999): *Geschichtlicher Rückblick – Entwicklungen in der Kardiotechnik*. In: *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* Hrsg. Tschaut R, Pabst Science Publishers, Lengerich
52. **Linde HW, Lamb VE, Quimby OW.** The search for better anesthetic agents: clinical investigation of enflurane. *Anesthesiology* 1970; 32: 555-559
53. **Lockhart SH, Rampil J, Yasuda N, Eger EI II.** Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 484-488

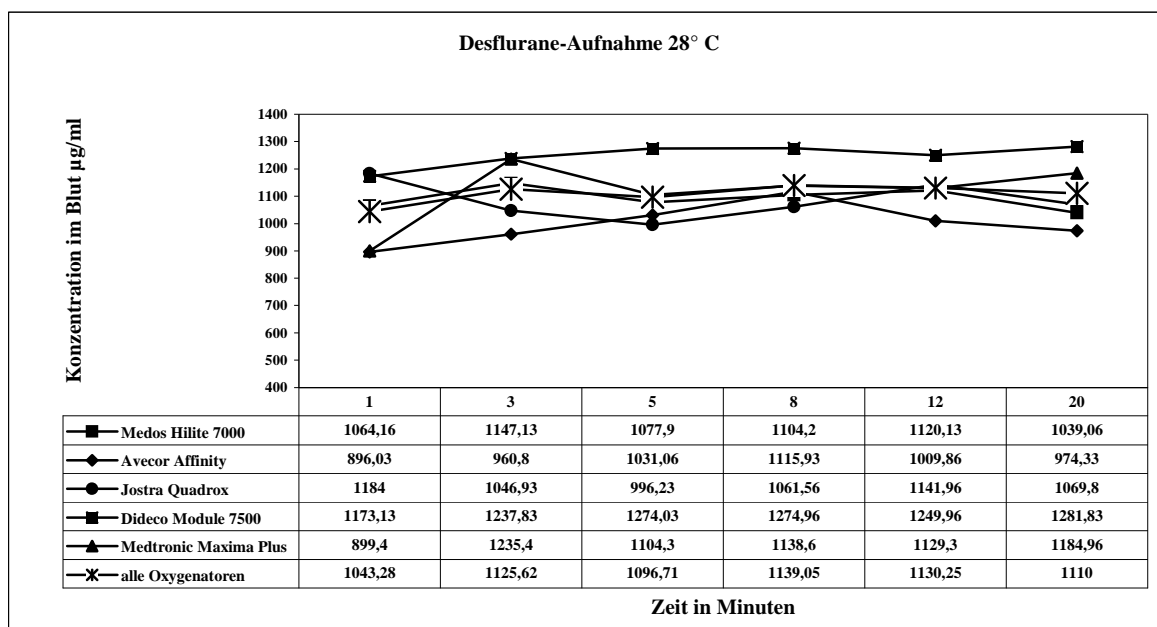
54. **Little jr. DM, Stephen CR.** Modern balanced anesthesia; A concept. *Anesthesiology* 1954; 15:246-261
55. **Martin E.** (1997): *Facharztlehrbuch Anästhesie*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin
56. **Mets B, Reich NT, Mellas N, Beck J, Park S.** Desflurane pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 179-182
57. **Miller MS, Gandolfi AJ.** Enfluran biotransformation in humans. *Life Sci* 1980; 27: 465-1468
58. **Morr-Strathmann U.** (1983): *Ethane: Inhalationsanästhetikum Wissenschaftliches Kompendium*. Deutsche Abbott, Wiesbaden
59. **Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM.** Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10811 patients. *Br J of Anesthesia* 2000; 84: 6-10
60. **Nach Herstellerangaben** Medos, Medtronic, Dideco, Avecor, Jostra
61. **Navarro EM.** Desflurane-general anesthesia for cesarean section compared with isoflurane and epidural anesthesia. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35: 232-236
62. **Nussmeier NA, Moskowitz GJ, Weiskopf RB, Cohen NH, Fisher DM, Eger EI II.** In vitro anesthetic washin and washout via bubble oxygenator. *Anesth Analg* 1988; 67:982-7
63. **Nussmeier NA, Lambert ML, Moskowitz GJ, Cohen NH, Weiskopf RB, Fisher DM, Eger, EI II.** Washin and washout of isoflurane administered via bubbleoxygenator during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1989; 71: 519-525
64. **Patel SS, Goa KL.** Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 1995; 50: 742-767
65. **Price SI, Brown DL, Carpenter RL, Unadkat JD, Crosby SS.** Isoflurane elimination via a bubble oxygenator during extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 41-44
66. **Rampil IJ, Lockhardt SH.** Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991; 74: 429-433

67. **Rosen DA, Rosen KR, Silvasi DL.** In vitro variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 332-335
68. **Rupp SM, McChristian JW, Miller RD.** Neuromuscular effects of atracurium during halothane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia on humans. *Anesthesiology* 1985; 63: 16-19
69. **Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C.** Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 9205: 707-711
70. **Schulte-Sasse U.** (1996): Repetitorium Anaesthesiologicum. Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung
71. **Sebel PS.** Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992; 76:52-59
72. **Segers PA, Heida JF de Vries I, Maas C, Boogaart AJ, Eilander S.** Clinical evaluation of nine hollow fibre membrane oxygenators. *Perfusion* 2001; 16: 95-106
73. **Servin F.** Remifentanyl: when and how to use it. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997; 15: 41-44
74. **Severdija E.** (1999): Säure-Basen-Management während hypothermen Kardiopulmonalen Bypass. In: *Extracorporale Zirkulation in Theorie u. Praxis*, R. Tschaut, Pabst Science Publishers, Lengerich
75. **Shimono T. et al.** Silicone-coated polypropylene hollow-fiber oxygenator: experimental evaluation and preliminary clinical use. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1730-1736
76. **Song D, Joshi GP, White PF.** Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane and propofol. *Anesth Analg* 1998; 86: 267-273
77. **Souttar HS.** Erster erfolgreicher linkstransaurikulärer Weg. *Illustrierte Geschichte der Medizin*, Band IV
78. **Souttar HS.** Surgical treatment of mitral stenosis. *Br Med J.* 1925; 2: 603
79. **Stern RC, Weiss CI, Steinbach JH, Evers AS.** Isoflurane uptake and elimination are delayed by absorption of anesthetic by the scimed membrane oxygenator. *Anesth Analg* 1989; 69:657-662
80. **Stullken EH, Sokoll MD.** Anesthesia and subarachnoidal intracranial pressures. *Anesth Analg* 1975; 54: 494-500

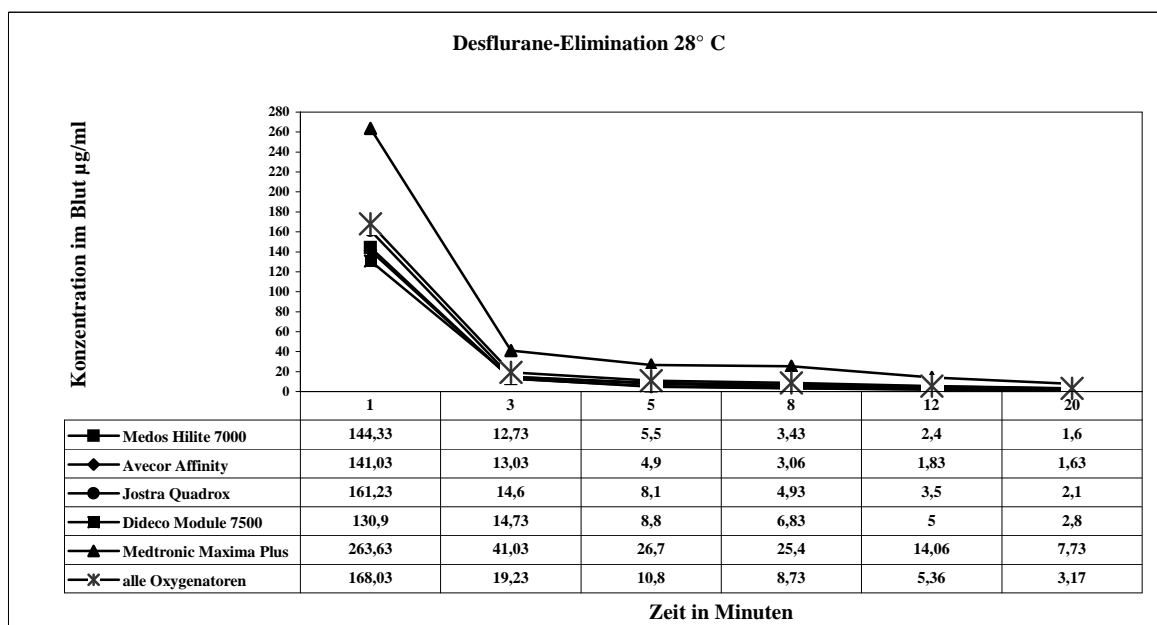
81. **Szmagala P, Morawski W, Krejca M, Gburek T, Bochenek A.** Evaluation of perioperative myocardial tissue damage in ischemically preconditioned human heart during aorto coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39:791-795
82. **Taeger K.** Opiode in der Anästhesie. Eine aktuelle Übersicht. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 1994; 1: 9-18
83. **Tarnow J, Eberlein HJ.** Haemodynamik, Myokardkontraktilität, Ventrikelvolumina und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen Inhalationsanästhetika. *Anästhesist* 1977; 26: 220-230
84. **Tsai SA, Lee C, Kwan WF.** Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992; 69: 255-258
85. **Videm V, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL.** Biocompatibility of extracorporeal circulation. In vitro comparison of heparin coated and uncoated oxygenator circuit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 654-660
86. **Watanabe H, Hayashi J, Ohzeki H, Moro H, Sugawara M, Eguchi S.** Biocompatibility of a silicone-coated polypropylene hollow fiber oxygenator in an in vitro model. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1315-1359
87. **Weber F, Gruber M, Taeger K.** The correlation of the Narcotrend Index and classical electroencephalographic parameters with endtidal desflurane concentrations and hemodynamic parameters in different age groups. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 378-384
88. **Weiskopf RB, Calahan MK, Eger EI II .** Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 143-156
89. **Weiskopf RB, Holmes MA, Eger EI II .** Cardiovascular effects of I 653 in swine. *Anesthesiology* 1991; 74: 539-551
90. **Weitkemper HH** (1999) Elemente und Funktionsprinzip einer Herz-Lungen-Maschine(HLM) in Extracorporale Zirkulation in Theorie u. Praxis, R. Tschaut, Pabst Science Publishers, Lengerich
91. **Wiekström J.** Effects on enflurane anesthesia on the function of ischemically damaged kidneys. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1979; 71: 15-19

7. Abbildungsverzeichnis

7.1.1 Desflurane Aufnahme und Elimination bei 28° C



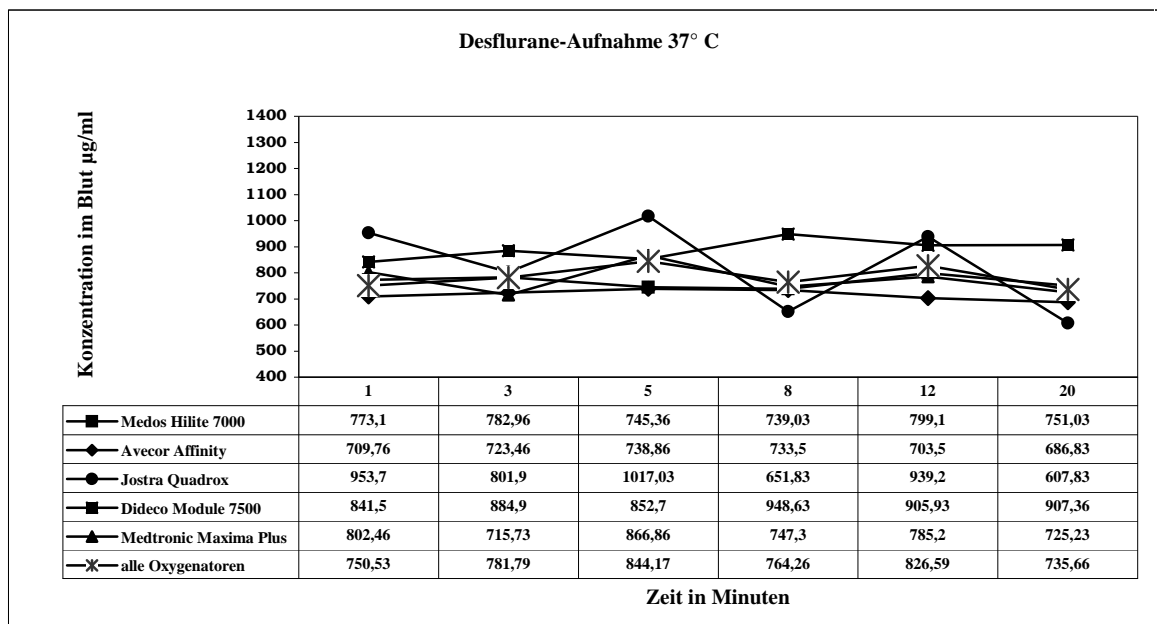
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.



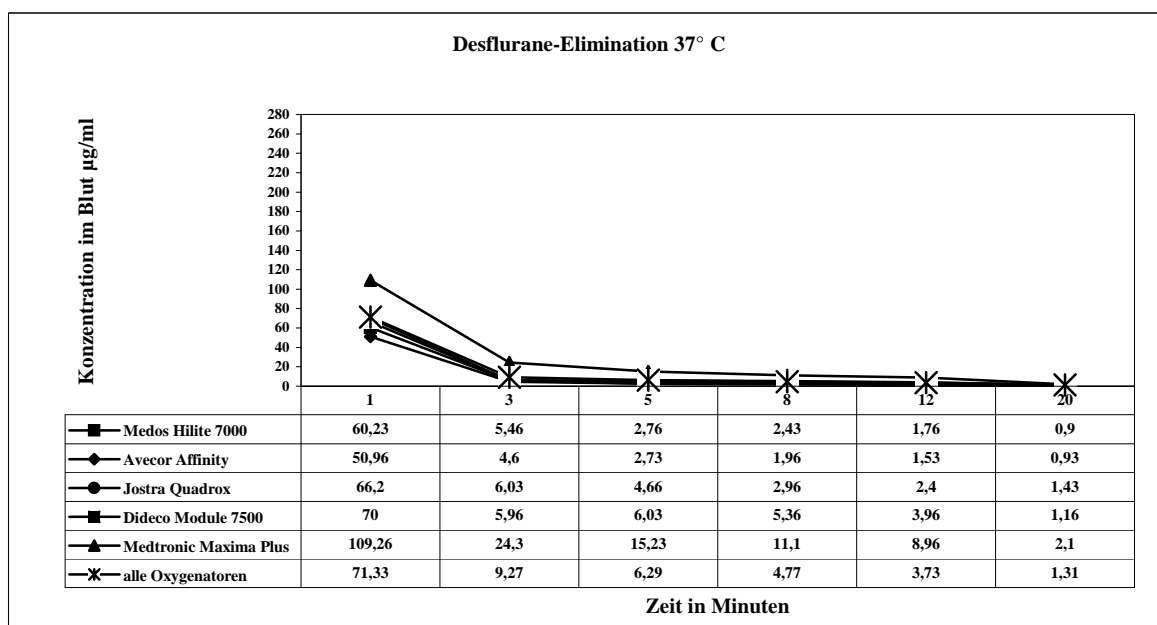
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

7.1.2 Desflurane

Aufnahme und Elimination bei 37° C



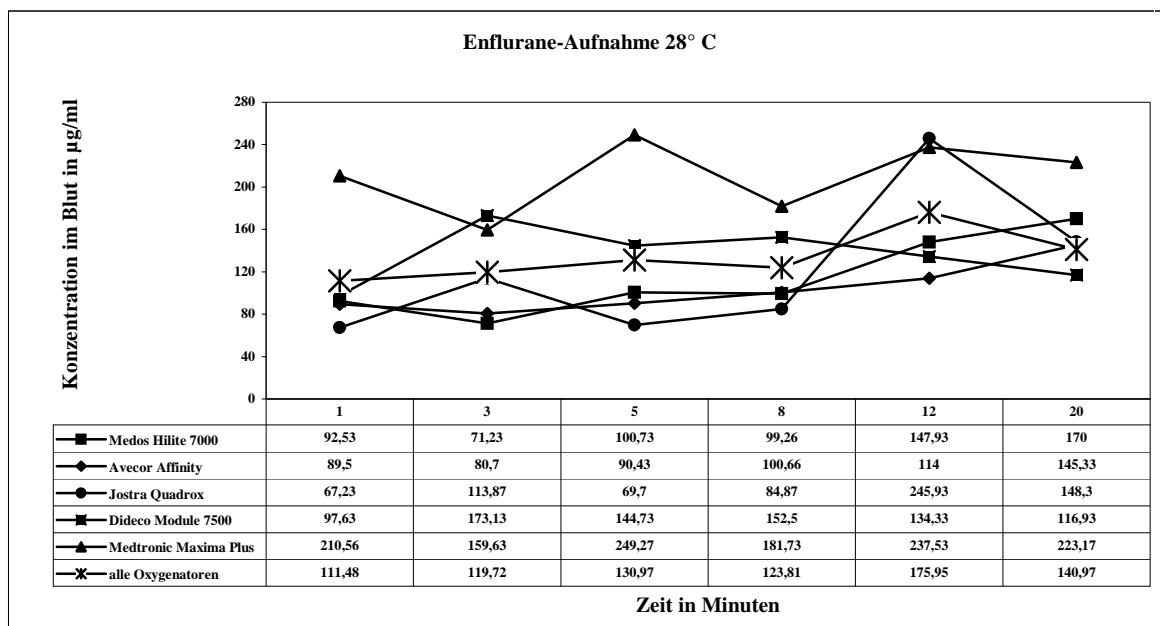
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten



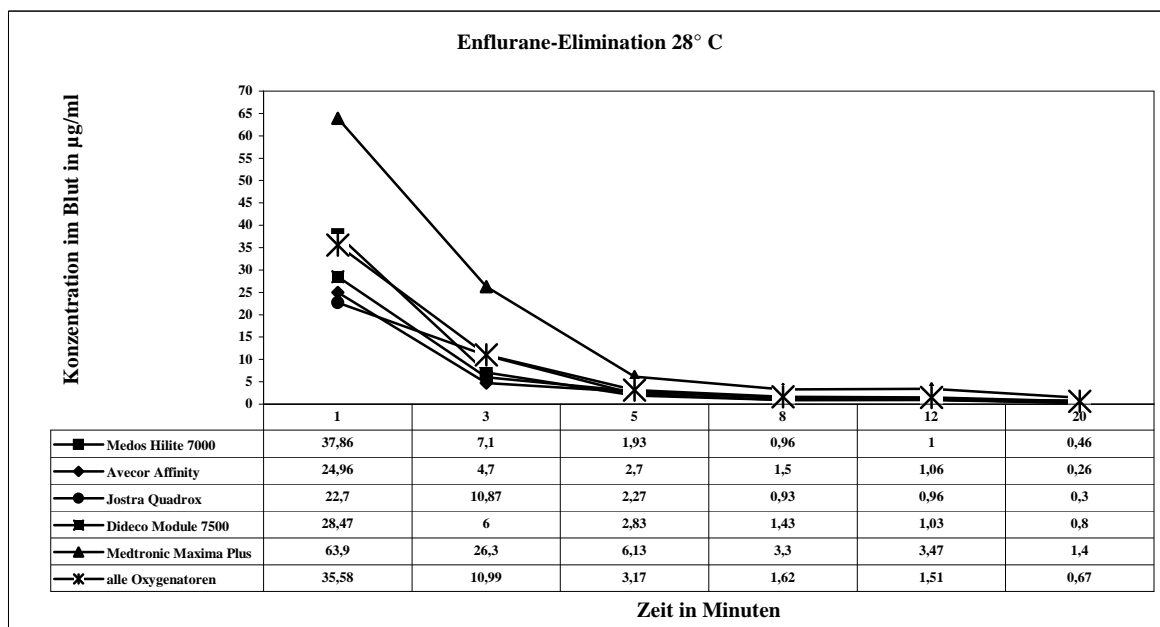
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Desflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten

7.2.1 Enflurane

Aufnahme und Elimination bei 28° C



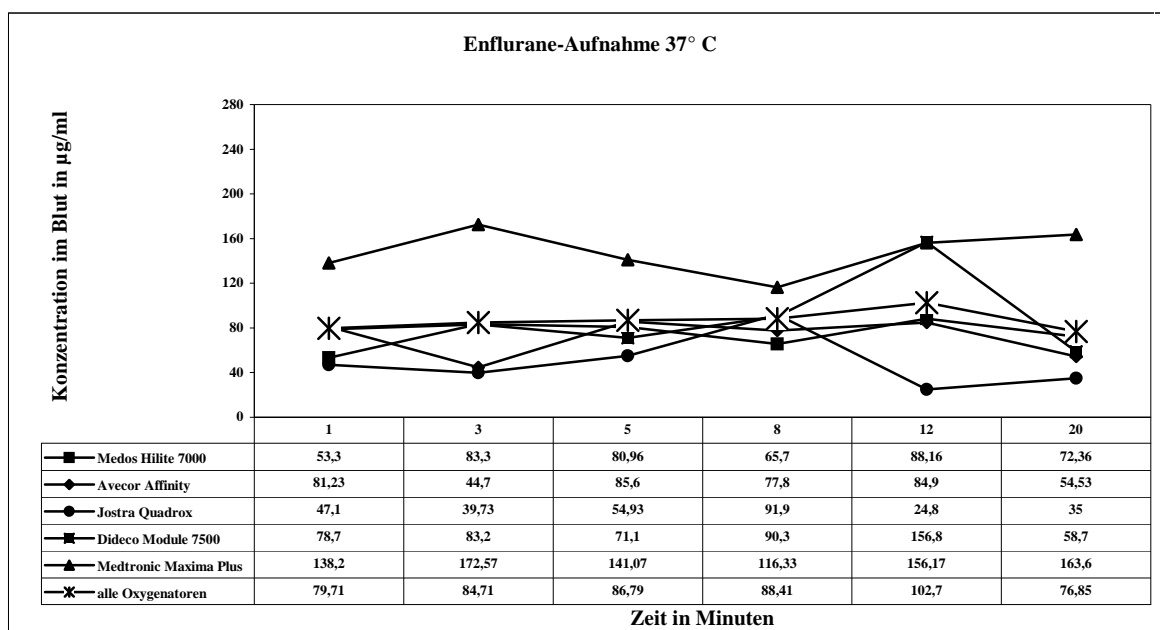
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.



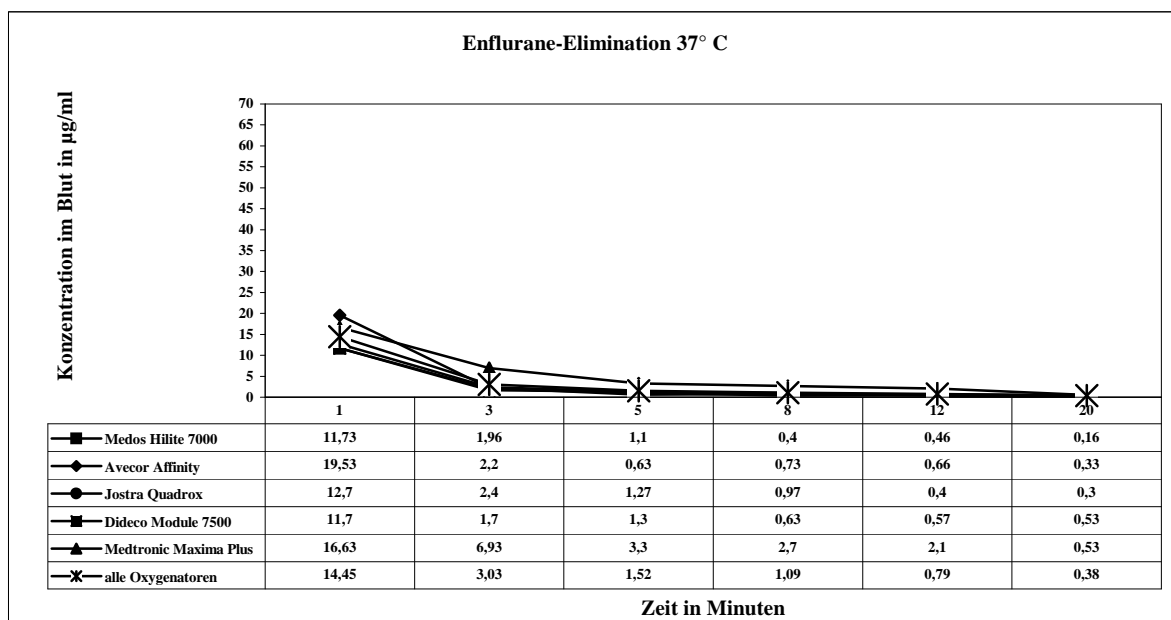
Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten.

7.2.2 Enflurane

Aufnahme und Elimination bei 37 ° C



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten



Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten und Summe der Mittelwerte der Inhalationsanästhetika (hier Enflurane) für die Gruppe der Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten

8. Tabellen

8.1.1 Desflurane

Oxygenatortyp **Medos Hilite 7000**
 Datum **30.07.; 05.01.; 24.01.**
 Inhalationsanästhetika **Desflurane**

Temperatur **28° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
30.07.	1224,0	1360,7	1399,4	1347,4	1382,0	1249,1
05.01.	566,9	640,9	453,5	536,1	587,7	417,6
24.07.	1411,6	1439,8	1380,8	1429,1	1390,7	1450,5
Mittelwert 28°C	1064	1147	1078	1104	1120	1039

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
30.07.	235,4	19,3	8,3	4,8	3,3	2,2
05.01.	40,8	6,1	1,4	1,2	0,9	0,8
24.07.	153,8	12,8	6,8	4,3	3,0	1,8
Mittelwert 28°C	144,3	12,73	5,5	3,43	2,4	1,6

Temperatur **37° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
30.07.	983,8	1039,9	1063,1	969,9	1001,1	1171,6
05.01.	390,7	282,5	309,4	295,9	370,9	163,1
24.07.	944,8	1026,5	863,6	951,3	1025,3	918,4
Mittelwert 37°C	773,1	783,0	745,4	739,0	799,1	751,0

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
30.07.	108,5	8,5	3,6	3,2	2,4	1,3
05.01.	19,0	1,6	1,0	0,7	0,8	0,5
24.07.	53,2	6,3	3,7	3,4	2,1	0,9
Mittelwert 37°C	60,23	5,46	2,76	2,43	1,76	0,9

Oxygenatortyp Dideco Module 7500
Datum 25.07.; 30.01.; 30.01.
Inhalationsanästhetika Desflurane

Temperatur 28° C
Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
25.07.	921,5	1014,9	1019,3	1082,0	1077,1	1079,4
30.01.	1226,0	1248,2	1431,7	1359,4	1345,2	1476,6
30.01.	1371,9	1450,4	1371,1	1383,5	1327,6	1289,5
Mittelwert 28°C	1173	1238	1274	1275	1250	1282

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
25.07.	125,9	15,5	9,5	6,5	4,5	2,8
30.01.	87,0	9,9	6,9	6,0	4,7	2,4
30.01.	179,8	18,8	10,0	8,0	5,8	3,2
Mittelwert 28°C	130,9	14,73	8,8	6,83	5	2,8

Temperatur 37° C
Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
25.07.	840,4	718,6	840,6	711,0	823,9	802,1
30.01.	890,9	886,0	894,5	1079,0	830,9	1003,9
30.01.	793,2	1050,1	823,0	1058,9	1063,0	916,1
Mittelwert 37°C	841,5	884,9	852,7	948,6	905,9	907,4

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
25.07.	64,1	7,8	5,0	3,5	4,0	1,4
30.01.	69,9	9,0	6,0	7,2	4,2	1,0
30.01.	76,0	1,1	7,1	5,4	3,7	1,1
Mittelwert 37°C	70	5,96	6,03	5,36	3,96	1,16

Oxygenatortyp **Medtronic Maxima Plus**
 Datum **24.01.; 09.03.; 10.03.**
 Inhalationsanästhetika **Desflurane**

Temperatur **28° C**
 Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
24.01.	1442,2	1627,2	973,9	1623,8	1340,9	1408,9
09.03.	964,0	1299,0	1276,0	1296,0	1639,0	1296,0
10.03.	292,0	780,0	1063,0	496,0	408,0	850,0
Mittelwert 28°C	899,4	1235	1104	1139	1129	1185

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
24.01.	232,9	47,1	33,1	26,2	17,2	10,2
09.03.	395,0	63,0	31,0	20,0	17,0	6,0
10.03.	163,0	13,0	16,0	30,0	8,0	7,0
Mittelwert 28°C	263,6	41,03	26,7	25,4	14,06	7,73

Temperatur **37° C**
 Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
24.01.	908,4	1071,2	1052,6	1059,9	956,6	943,7
09.03.	969,0	689,0	954,0	915,0	1206,0	867,0
10.03.	530,0	387,0	594,0	267,0	193,0	365,0
Mittelwert 37°C	802,5	715,7	866,9	747,3	785,2	725,2

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
24.01.	133,8	34,9	20,7	14,3	13,9	3,3
09.03.	158,0	24,0	16,0	10,0	8,0	1,0
10.03.	36,0	14,0	9,0	9,0	5,0	2,0
Mittelwert 37°C	109,3	24,3	15,23	11,1	8,96	2,1

Oxygenatorotyp **Jostra Quadrox**
 Datum **03.09.; 03.03.; 03.03.**
 Inhalationsanästhetika **Desflurane**

Temperatur **28° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
03.09.	1273,2	1276,2	1304,8	1229,0	1270,3	1342,6
03.03.	1393,5	1055,5	690,0	969,9	1146,9	905,8
03.03.	886,3	809,1	993,9	985,8	1008,7	961,0
Mittelwert 28°C	1184	1047	996,2	1062	1142	1070

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
03.09.	218,9	23,2	11,8	6,6	4,5	2,7
03.03.	106,2	9,5	5,4	3,6	2,5	1,9
03.03.	158,6	11,1	7,1	4,6	3,5	1,7
Mittelwert 28°C	161,2	14,6	8,1	4,93	3,5	2,1

Temperatur **37° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
03.09.	797,9	842,8	939,3	969,9	925,1	878,0
03.03.	907,9	1016,7	1056,3	523,9	637,8	362,6
03.03.	1155,3	546,2	1055,5	461,7	1254,7	582,9
Mittelwert 37°C	953,7	801,9	1017	651,8	939,2	607,8

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
03.09.	100,7	8,0	5,6	3,5	2,6	1,7
03.03.	57,7	4,3	3,3	1,2	2,1	1,6
03.03.	40,2	5,8	5,1	4,2	2,5	1,0
Mittelwert 37°C	66,2	6,03	4,66	2,96	2,4	1,43

8.1.2 Enflurane

Oxygenator typ **Medos Hilite 7000**
 Datum **27.04.; 17.06.; 02.07.**
 Inhalationsanästhetika **Enflurane**

Temperatur **28° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
27.04.	65,5	48,5	60,8	47,4	129,0	175,5
17.06.	72,9	11,6	45,5	77,2	124,3	155,0
02.07.	139,2	153,6	195,9	173,2	190,5	179,5
Mittelwert 28°C	92,53	71,23	100,7	99,26	147,9	170,0

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
27.04.	14,1	5,7	0,6	0,5	0,4	0,2
17.06.	30,6	1,1	2,2	0,2	1,3	0,5
02.07.	68,9	14,5	3,0	2,2	1,3	0,7
Mittelwert 28°C	37,86	7,1	1,93	0,96	1	0,46

Temperatur **37° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
27.04.	12,9	25,3	51,1	42,8	46,7	16,6
17.06.	29,1	74,5	70,5	18,2	93,8	69,6
02.07.	117,9	150,2	121,0	136,1	124,0	130,9
Mittelwert 37°C	53,3	83,3	80,86	65,7	88,16	72,36

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
27.04.	4,3	1,8	0,8	0,2	0,2	0,1
17.06.	11,2	1,2	1,1	0,7	0,5	0
02.07.	19,7	2,9	1,4	0,3	0,7	0,4
Mittelwert 37°C	11,73	1,96	1,1	0,4	0,46	0,16

Oxygenatortyp Dideco Module 7500
Datum 28.04.; 27.06.; 25.07.
Inhalationsanästhetika Enflurane

Temperatur 28° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
28.04.	28,9	25,6	43,1	56,4	85,3	31
27.06.	8,4	12,5	23,6	24,1	14,1	13,6
25.07.	255,6	481,3	367,5	377	303,6	306,2
Mittelwert 28°C	97,63	173,3	144,7	152,5	134,3	116,9

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
28.04.	8,5	1,2	0,5	0,7	0,4	0,3
27.06.	8,2	1,2	0,4	0,3	0,2	0,1
25.07.	68,7	15,6	7,6	3,3	2,5	2,4
Mittelwert 28°C	28,47	6	2,83	1,43	1,03	0,8

Temperatur 37° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
28.04.	14,4	22,7	34,2	24,3	15	12,3
27.06.	10,5	8,5	11,8	7,3	10,8	8,1
25.07.	211,2	218,4	167,3	239,3	444,6	155,9
Mittelwert 37°C	78,7	83,2	71,1	90,3	156,8	58,7

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
28.04.	2,6	0,8	0,4	0,3	0,3	0,8
27.06.	2,5	0,3	0,2	0,2	0	0
25.07.	30	3,9	3,3	1,4	1,4	0,8
Mittelwert 37°C	11,7	1,7	1,3	0,63	0,57	0,53

Oxygenator typ **Medtronic Maxima Plus**
 Datum **10.06.; 11.06.; 23.07.**
 Inhalationsanästhetika **Enflurane**

Temperatur **28° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
10.06.	204,8	216,9	252,9	225,9	201,5	203,6
11.06.	69,4	80,3	123,1	13,7	188	104,6
23.07.	357,5	181,7	371,8	305,6	323,1	361,3
Mittelwert 28°C	210,6	159,6	249,3	181,7	237,5	223,2

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
10.06.	79,3	12,1	5,8	0,9	3	1,3
11.06.	2,4	6	2,3	1,4	1,4	0,3
23.07.	110	60,8	10,3	7,6	6	2,6
Mittelwert 28°C	63,9	26,3	6,13	3,3	3,47	1,4

Temperatur **37° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
10.06.	77	186,2	192,4	111,3	209,8	201,5
11.06.	23,7	75,9	53,2	45,6	6,6	53,4
23.07.	313,9	255,6	177,6	192,1	252,1	235,9
Mittelwert 37°C	138,2	172,6	141,1	116,3	156,2	163,6

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
10.06.	8,6	8,3	1,5	0,5	0,3	0,7
11.06.	2,4	0,4	2,4	1,9	0,5	0,1
23.07.	38,9	12,1	6	5,7	5,5	0,8
Mittelwert 37°C	16,63	6,93	3,3	2,7	2,1	0,53

Oxygenator typ **Jostra Quadrox**
 Datum **06.05.; 26.06.; 08.07.**
 Inhalationsanästhetika **Enflurane**

Temperatur **28° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
06.05.	46,3	48,8	56,7	35,7	49,4	28,8
26.06.	33,5	39,8	54,7	52,2	88,4	48,4
08.07.	121,9	253	97,6	166,7	600	71,1
Mittelwert 28°C	67,23	113,9	69,7	84,87	245,9	148,3

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
06.05.	11,8	1,5	0,9	1	0,8	0,4
26.06.	11,2	2,7	1,5	1	1,2	0,3
08.07.	45,1	28,4	4,4	0,8	0,9	0,2
Mittelwert 28°C	22,7	10,87	2,27	0,93	0,96	0,3

Temperatur **37° C**

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
06.05.	85,1	15,3	82,9	95,5	15,8	27,8
26.06.	40,9	16,9	18,9	133,1	31,5	59,1
08.07.	15,3	87	63	47,1	27,1	18,1
Mittelwert 37°C	47,1	39,73	54,93	91,9	24,8	35

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
06.05.	8,5	1,1	0,8	0,7	0,4	0
26.06.	4,3	5,1	0,4	0,2	0,2	0,2
08.07.	25,2	1	2,6	2	0,6	0,8
Mittelwert 37°C	12,7	2,4	1,27	0,97	0,4	0,3

Oxygenator typ **Avecor Affinity**
 Datum **29.04.; 23.06.; 07.07.**
 Inhalationsanästhetika **Enflurane**

Temperatur **28° C**
 Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
29.04.	82,6	72,1	60	45,2	42,9	55,2
23.06.	25,6	35,2	20,1	66,8	125,6	219,4
07.07.	160,3	134,9	191,2	190	173,5	161,4
Mittelwert 28°C	89,5	80,7	90,43	100,7	114	145,3

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
29.04.	7,9	1,8	4	0,4	0	0,3
23.06.	18,4	1,7	0,8	2,0	1,7	0,2
07.07.	48,6	10,6	3,3	2,1	1,5	0,3
Mittelwert 28°C	24,96	4,7	2,7	1,5	1,06	0,26

Temperatur **37° C**
 Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
29.04.	37,8	6	5	92,5	2,7	47,1
23.06.	124,2	22,2	143,5	31,9	151,6	33,6
07.07.	81,7	105,9	109,4	109	100,5	82,9
Mittelwert 37°C	81,23	44,7	85,6	77,8	84,9	54,53

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Gaskonzentration in µg/ml						
29.04.	4,3	0,2	1,4	0,5	0,2	0,1
23.06.	33,6	3,7	0,2	0,8	0,2	0,5
07.07.	20,7	2,7	0,3	0,9	0,8	0,4
Mittelwert 37°C	19,53	2,2	0,63	0,73	0,66	0,33

8.2. Varianz und Standardabweichung

Berechnung ausgehend von den Mittelwerten der Inhalationsanästhetika für die einzelnen Oxygenatoren in µg/ml über die Zeit in Minuten (siehe Abbildungen 7.2.1 und 7.2.2)

8.2.1 Desflurane

Temperatur 28° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	15896,6	11692,64	9251,99	5241,83	5812,93	12039,88
Standardabweichung	126,08	108,13	96,19	72,4	76,24	109,73

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	2370,98	119,52	65,4	71,24	40,1	5,38
Standardabweichung	48,69	10,93	8,09	8,44	6,33	2,32

Temperatur 37° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	10884,38	3760,75	10264,36	9698,82	7319,17	9710,16
Standardabweichung	104,33	61,33	101,31	98,48	85,55	98,54

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	400,99	56,74	21,56	11,42	7,58	0,19
Standardabweichung	20,03	7,53	4,64	3,38	2,75	0,44

8.2.2 Enflurane

Temperatur 28° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	2561,79	1670,7	4099,24	1366,56	3008,88	1650,05
Standardabweichung	50,61	40,87	64,03	36,97	54,85	40,62

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	227,29	62,8	2,29	0,76	0,97	0,18
Standardabweichung	15,08	7,93	1,51	0,87	0,98	0,42

Temperatur 37° C

Gas-Aufnahme

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	1037,06	2269,53	848,59	284,72	2476,5	2024,95
Standardabweichung	32,2	47,64	29,13	16,87	49,76	45

Gas-Elimination

Zeit in Minuten	1	3	5	8	12	20
Varianz	9,72	3,84	0,85	0,68	0,41	0,02
Standardabweichung	3,12	1,96	0,92	0,83	0,64	0,14

9. Abkürzungsverzeichnis

ACT	aktivierte Gerinnungszeit
ATP	Adenosin-triphosphat
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispectral Index Scale
° C	Grad in Celcius
CATEEM	Computer aided topographic electro encephalometry
CO₂	Kohlendioxid
DI	Deziliter
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
GC	Gaschromatograph
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz Lungen Maschine
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
m²	Meter in Quadrat
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAC-BAR	minimale alveoläre Konzentration- Blockierung adrenerger Reaktionen
MAC-EI	minimale alveoläre Konzentration- endotracheale Intubation
MA	Maine
min	Minute
ml	Milliliter
MS	Massenselektiver
N₂O	Lachgas
ng	Nanogramm
O₂	Sauerstoff
pa	Partialdruck
pH	Wasserstoffionenkonzentration

PVC	Polyvinylchlorid
sec	Sekunde
SF_x	Spektralfrequenzindex
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Vol %	Volumen Prozent
ZNS	Zentralnervensystem
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren

in Göttingen:

Bock	Kettler
Bosse	Kreuzer
Bretschneider	Neubauer
Burchadi	Peitsch
Conrad	Pohlmeier
Costrup	Richter
De Vivie	Schauer
Domagk	Schöllkopf
Ebert	Schröder
Engel	Schwarzmann
Emrich	Söling
Fährmann	Steding
Fuchs	Spiekermann
Gabriel	Sturm
Heidemann	Thomssen
Henatsch	Vogel
Hilschmann	Wolff
Jungermann	Winkelmann
Kaboth	

in Bad Wildungen:

Spörl-Dönsch
Zebe

In Kassel:

Fiehn
Hirschmann
Kienzle
Meister
Neuhaus
Pausch
Tönnies
Vogt
Wehinger
Zinganell

11. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf, Direktor der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg danke ich für Überlassung des Themas und seine fördernden und kritische Unterstützung.

Herrn Dr. med. Andreas Fiehn MBA, Leitender Arzt der Kardioanästhesie am Klinikum Kassel GmbH danke ich für das stetige positive Hinterfragen und die Hilfe bei der Lösung aller auftretenden Probleme.

Meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für alle Unterstützung, ohne die diese Arbeit nie hätte fertig gestellt werden können. Insbesondere sei stellvertretend für die Mitarbeiter der Kardiotechnik der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Herr Udo Vietor genannt. Sein technischer Sachverstand und Rat waren mir eine große Hilfe.

Zuletzt danke ich aber ganz besonders meiner Frau Ulla, meinen Kindern und meinen Eltern, die mir immer viel Verständnis und Entgegenkommen gebracht haben.