

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Pharmakologisch induzierte Präkonditionierung beim  
Menschen: Klinisch experimentelle Untersuchung  
zur myokardialen Präkonditionierung durch das  
volatile Inhalationsanästhetikum Sevofluran bei  
Patienten mit elektiver aorto-koronarer Bypass-  
Operation**

-

**unter besonderer Berücksichtigung der  
Hämodynamik**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

René Weber

2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schlack

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Albert

**Für meine Eltern und meine Frau**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

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

# Zusammenfassung

(vorgelegt von: René Weber)

## **Pharmakologisch induzierte Präkonditionierung beim Menschen: Klinisch experimentelle Untersuchung zur myokardialen Präkonditionierung durch das volatile Inhalationsanästhetikum Sevofluran bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypass-Operation – unter besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik**

**Einleitung:** Volatile Anästhetika können eine ischämische Präkonditionierung nachahmen. Dieser Effekt wird anästhetikainduzierte Präkonditionierung genannt (APC). Eine myokardiale Protektion im Rahmen elektiver kardiochirurgischer Eingriffe konnte bereits für das volatile Anästhetikum Sevofluran gezeigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einer intravenösen Narkose mit Propofol, eine Verbesserung der myokardialen Funktion besteht und dass es zu einer Reduzierung des myokardialen Zellschadens kommt. Jedoch konnte bisher nicht beantwortet werden, ob die beobachtete myokardiale Protektion durch eine APC ausgelöst wurde.

**Material und Methoden:** Genehmigt durch die zuständige Ethikkommission und nach schriftlicher Einwilligung wurden 30 Patienten in die Studie einbezogen, die sich einer elektiven ACVB-Operation unterzogen. Die Patienten wurden vor der Anästhesieeinleitung in eine Kontroll-, eine Behandlungsgruppe I (SEVO-I) und eine Behandlungsgruppe II (SEVO-II) randomisiert zugeteilt. Die Anästhesieaufrechterhaltung erfolgte durch eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Sufentanil. Die SEVO I-Gruppe erhielt 10 Minuten vor dem kardiopulmonalem Bypass eine 5-minütige Sevofluran-Gabe (1 MAC). In der Sevofluran-II-Gruppe (SEVO-II) erhielten die Patienten vor dem kardiopulmonalen Bypass insgesamt 2 Zyklen mit 1 MAC Sevofluran. Die Kontrolle der Hämodynamik erfolgte mittels Swan-Ganz-Katheter (PAP), Millar-Katheter (intrakardialer Druck), Vigilanz-CCO-Monitor (HZV) sowie über ein Vitalzeichen-Monitoring (HF, RR, Sättigung).

**Ergebnisse:** Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass zwei Zyklen Sevofluran (jeweils 5 Minuten 1 MAC, unterbrochen und gefolgt durch eine 5- bzw. 10-minütige Auswaschphase) vor dem kardiopulmonalen Bypass appliziert, zum einen zu einer Reduktion des myokardialen Zellschadens und zum anderen zu einer Verbesserung der frühen postoperativen myokardialen Funktion führt.

**Interpretation:** Eine anästhetikainduzierte Präkonditionierung kann durch die Applikation des volatilen Anästhetikums Sevofluran ausgelöst werden, diese steht in Abhängigkeit zum Präkonditionierungsprotokoll. Darüber hinaus zeigt sich, je nach Applikationsprotokoll, in der frühen postoperativen Phase eine verbesserte myokardiale Funktion.

Gesehen und genehmigt:



Prof. Dr. med. Wolfgang Schlack

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>ACT</b>	Activated clotting time
<b>ACVB</b>	Aorto-koronarer Venenbypass
<b>APC</b>	Anästhetika induzierte pharmakologische Präkonditionierung
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiology status
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>AVK</b>	Arterielle Verschlusskrankheit
<b>BIS</b>	Bispektraler Index
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>CI</b>	Cardiac Index
<b>CK</b>	Creatinkinase
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
<b>CPB</b>	Kardiopulmonaler Bypass
<b>EKZ</b>	Extrakorporale Zirkulation
<b>EuroSCORE</b>	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
<b>EZR</b>	Extrazellularraum
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>HLP</b>	Hyperlipoproteinämie
<b>IPC</b>	Ischämische Präkonditionierung
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>IZR</b>	Intrazellularraum
<b>K<sub>ATP</sub>-Kanal</b>	ATP-sensitiver Kaliumkanal
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>MAC</b>	Minimale alveoläre Konzentration
<b>MAP</b>	Mittlerer arterieller Druck
<b>MAPK</b>	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
<b>BNP</b>	Natriuretic Peptide
<b>OP</b>	Operation

---

<b>OPCAP</b>	Off-pump coronary artery bypass
<b>PC</b>	Präkonditionierung
<b>PCWP</b>	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
<b>PKC</b>	Proteinkinase C
<b>Postop.</b>	Postoperativ
<b>PTCA</b>	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
<b>SvO<sub>2</sub></b>	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
<b>TCI</b>	Target controlled infusion
<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>TIVA</b>	Totale intravenöse Anästhesie
<b>TnI</b>	Troponin I
<b>Vol</b>	Volumen
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck

# Inhaltsverzeichnis

## Abbildungen und Tabellen

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	1
1.2 Myokardischämie und Myokardinfarkt: Pathophysiologie.....	2
1.3 Myokardiale Protektion.....	4
1.3.1 Ischämische Präkonditionierung des Myokards.....	4
1.3.2 Pharmakolog. Präkonditionierung des Myokards.....	6
1.4 Volatile Anästhetika.....	11
1.4.1 Wirkweise.....	11
1.4.2 MAC-Wert.....	11
1.4.3 Sevofluran.....	12
1.5 Hämodynamische Einflüsse volatiler Anästhetika.....	13
1.6 Studienziele.....	15
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>17</b>
2.1 Studienvoraussetzungen.....	17
2.2 Patientenverteilung.....	17
2.3 Patientenkollektiv.....	18
2.4 Anästhesie, Monitoring und perioperative Instrumentierung.....	20
2.5 Studienprotokoll.....	22
2.5.1 Sevofluranapplikation und postop. Management.....	22
2.5.2 Hämodynamische Datenerfassung.....	23
2.5.3 Biochemische Datenerfassung.....	27
2.6 Statistische Analyse.....	29
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
3.1 Hämodynamische Ergebnisse.....	31
3.2 Biochemische Ergebnisse.....	35
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>37</b>

Literaturverzeichnis.....	46
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	

## Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Kaskade der Präkonditionierung.....	10
Abbildung 2: Grafische Darstellung der isovolumetrischen Relaxation.....	26
Abbildung 3: Studienprotokoll.....	28
Abbildung 4: Intraoperative linksventrikuläre Druck- und Druckanstiegs- geschwindigkeitsmessung.....	32
Abbildung 5: Troponin I – Plasmakonzentration in ng/ml.....	35
Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	19
Tabelle 2: Intra- und postoperative Daten.....	30
Tabelle 3: Hämodynamische Daten, Teil 1.....	33
Tabelle 4: Hämodynamische Daten, Teil 2.....	34
Tabelle 5: Biochemische Daten.....	36

# 1. Einleitung

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung der Koronararterien. Sie wird in den meisten Fällen durch eine Arteriosklerose verursacht. Hierbei kommt es zu einer zunehmenden Verminderung des Gefäßquerschnitts. Diese Lumenreduktion wird unter anderem verursacht durch einen oxidativen Stress mit sich entwickelnder Endothelschädigung, fortschreitende intra- und extrazelluläre Akkumulation von Lipiden, subendotheliale Einwanderung von Leukozyten, Migration von glatten Muskelzellen in das sich bildende Atherom mit anschließender Proliferation und im Verlauf dann Kalzifizierung der atherosklerotischen Plaques in den Gefäßwänden. Die Folge ist eine Beeinträchtigung des Blutflusses und damit eine verminderte Sauerstoffversorgung des Myokards. Das klassische Symptom der KHK ist die Angina pectoris. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Begleiterscheinungen, wie Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz, sowie akuten, lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Herzinfarkt und plötzlicher Herztod.

Die KHK ist eine chronische Erkrankung, die im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten fortschreitet. Eine Heilung ist nicht möglich, jedoch kann die zunehmende Verschlechterung durch die Vermeidung oder die Behandlung von Risikofaktoren häufig eingedämmt werden. Des Weiteren kann die koronare Herzkrankheit medikamentös, durch therapeutische Eingriffe mittels Herzkatheter, sowie operativ durch das Anlegen von aorto-coronaren Bypässen behandelt werden. Die KHK ist mit ihren akuten Manifestationen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen [1].

## 1.2 Myokardischämie, Myokardinfarkt und Reperfusionsschäden: Pathophysiologie

Während einer akuten Myokardischämie tritt in dem betroffenen Teil des Myokards ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf auf. Dabei ist das Sauerstoffangebot, neben dem Herzzeitvolumen, dem Hämoglobingehalt des Blutes und der Herzfrequenz, unter anderem abhängig von der Sauerstoffsättigung und dem Perfusionsdruck in den Koronararterien. Darüber hinaus aber auch von Koronarstenosen, einem möglichen Kollateralfloss über benachbarte Koronararterien und intravasal gebildeter Thromben. Der im Myokard entstehende Bedarf an Sauerstoff ist wiederum abhängig von der Wandspannung der Ventrikel und der Herzfrequenz, wobei die Wandspannung im Wesentlichen durch die bestehende Vor- und Nachlast beeinflusst wird. Ist das Sauerstoffangebot in einem Versorgungsbezirk kleiner als der Sauerstoffbedarf, kommt es in diesem Myokardareal zu einem Sauerstoffmangel und zu einer Substratunterversorgung (Ischämie). Dies hat Störungen im Ionenhaushalt und Abtransport von Stoffwechselmetaboliten zur Folge. Es resultiert eine Änderung intrazellulärer Ionenkonzentrationen und des Membranpotentials. Nach eingesetzten Schädigungen an Zellmembranen, Zytoskelett und Zellorganellen durch Zellschwellung, Radikalfreisetzung sowie intrazellulärer Enzymaktivierung [2, 3] kommt es zu einer teilweise vorübergehenden oder auch einer bleibenden Schädigung des Myokards. Die Funktionseinschränkung bei Minderdurchblutung des Myokards wird als „hibernation“ bezeichnet. Nach Wiederherstellung einer vollständigen Durchblutung, aber persistierender Myokarddysfunktion spricht man von „stunning“. Dieses „stunning“ ist reversibel und im Verlauf kommt es zu einer vollständigen Erholung der Myokardfunktion. Bei der bleibenden Schädigung spricht man von einer Myokard-„Nekrose“. Der Verlust von funktionsfähigem Myokard hat eine Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion zur Folge. Daraus resultiert eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, eine Reduktion der Lebensqualität sowie eine signifikant reduzierte Lebenserwartung [4].

Das primäre Therapieziel besteht deshalb in der schnellstmöglichen Wiederherstellung des Blutflusses und damit der Sauerstoffversorgung. Die

Reperfusion der zuvor ischämischen Herzmuskelanteile kann durch Wiedereröffnung oder Überbrückung der zuvor verschlossenen Herzkranzgefäße erfolgen, also im Rahmen von Koronarinterventionen mittels Ballonkatheter, Stentimplantationen oder durch eine kardio-chirurgische Therapie mittels Bypassoperation. In der Notfallsituation kann versucht werden durch die Gabe von Thrombolytika den entstandenen Thrombus aufzulösen, um so eine Reperfusion zu erreichen.

Ungünstigerweise kann die so herbei geführte Reperfusion zu einer Entwicklung weiterer Zellschäden mit Zelluntergang führen. Diese Kaskade der Entwicklung weiterer Zellschäden wird „Reperfusionsschaden“ genannt [44-47, 78].

### **1.3 Myokardiale Protektion**

Myokardiale Protektion bezeichnet die Prävention gegenüber einer ischämie- oder reperfusionsbedingten Schädigung am Herzen, die sich mit myokardialer Dysfunktion, kardialen Arrhythmien bis hin zum Zelltod, manifestieren können. Die positive Beeinflussung dieser Folgen ist seit vielen Jahren Ziel verschiedenster wissenschaftlicher Untersuchungen, da das Myokard in einer Vielzahl von klinischen Ereignissen einer Ischämie ausgesetzt sein kann [5, 6]. Sowohl bei kardiologischen Interventionen, als auch während herzchirurgischer Eingriffe, spielt die Beeinflussung des Ischämieschadens am Herzen eine wichtige Rolle. Diese anti-ischämische Protektion ist vor allem dann am effektivsten, wenn bereits vor einem Eingriff eine periprozedurale Ischämie erwartet werden kann. Dies wäre z. B. bei aorto-koronaren Bypassoperationen der Fall, wenn perioperativ eine kardioplegische Lösung appliziert wird. Darüber hinaus könnte eine myokardiale Protektion auch bei einem Hochrisiko-Patientenkollektiv im Rahmen von nicht-herzchirurgischen Eingriffen genutzt werden, da während der gesamten perioperativen Phase die Gefahr einer myokardialen Ischämie bestehen kann.

#### **1.3.1 Ischämische Präkonditionierung des Myokards**

Kurze, subletale Ischämiephasen mit anschließender Reperfusion des Myokards, vor einer dann längeren Ischämiezeit, bewirken eine schnell einsetzende Protektion des Myokards gegen die Folgen der Ischämie. Diese Protektion des Myokards wurde erstmals von Murry et al. beschrieben und ist seitdem als ischämische Präkonditionierung („preconditioning“) bekannt. Bei ihrer Untersuchung wurden Hundeherzen kurzen regionalen Ischämien unterzogen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierte eine signifikant reduzierte Infarktgröße, obwohl die totale Ischämiezeit länger war [7]. Diese ischämische Präkonditionierung wurde seither in einer Vielzahl von Spezies und Organen nachgewiesen [8-13]. Durch die Präkonditionierung verlängert sich das Zeitintervall bis zum Einsetzen eines dauerhaften Zellschadens. Man unterscheidet zwei Phasen der Protektion: Die frühe Phase setzt wenige

Minuten nach der präkonditionierenden Ischämie ein und dauert ca. zwei bis drei Stunden an. Sie wird auch als „frühe Präkonditionierung“ bezeichnet (early preconditioning, EPC). Nach einem protektionsfreien Intervall folgt 12-24 Stunden nach der präkonditionierenden Ischämie die späte Phase der Präkonditionierung (late preconditioning, LPC) welche für zwei bis drei Tage anhält [14]. Die myokardiale Präkonditionierung konnte bisher bei allen untersuchten Spezies, inklusive des Menschen, sowohl in vitro an einzelnen Zellen, an isolierten Myokardpräparaten und perfundierten Herzen, sowie in vivo gezeigt werden [15, 16, 27]. In weiteren Studien wurde nachgewiesen, dass diese vorübergehende Anpassungsreaktion des Herzmuskels mit einer Reduktion von reperfusionsinduzierten Arrhythmien und myokardialem stunning verbunden ist [17, 18].

Das die tierexperimentellen Ergebnisse der ischämischen Präkonditionierung auch beim Menschen eine klinische Relevanz haben wird durch das so genannte „warm-up“-Phänomen gestützt. Sollte es aufgrund einer Angina pectoris einem Patienten nicht möglich sein eine Belastungssituation durchzuhalten, wird er nach einem Ruheintervall die initial abgebrochene Belastungsstufe beschwerdefrei durchführen können [19]. Darüber hinaus zeigte sich das gleiche Phänomen bei mehrfacher PTCA im Rahmen einer Koronarintervention. Die Stärke der angegebenen Angina pectoris sowie die dokumentierten elektrokardiographischen Ischämiereaktionen waren nach der primär erfolgten PTCA bei weiteren Ballondilatationen deutlich reduziert [20]. Bei unklarer klinischer Bedeutung der ischämischen Präkonditionierung erfolgte durch Kloner et al. im Jahre 1995 eine sekundäre Datenanalyse aus der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 Studie [21]. Es wurde untersucht, welchen Einfluss eine einem akuten Myokardinfarkt vorangegangene Angina pectoris auf die Prognose des Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes und bezüglich eines 6-Wochen Follow-up hatte. 416 Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die eine Patientengruppe zeichnete sich durch eine dem Myokardinfarkt vorangegangene Angina pectoris aus. Die Patienten der zweiten Gruppe hatten bis zum Infarktereignis keine Angina pectoris. Es konnte gezeigt werden, dass nach erfolgreicher Reperfusion die Patientengruppe mit Präinfarktangina eine gebesserte Prognose bezüglich der Krankenhausletalität, des Auftretens einer chronischen Herzinsuffizienz, sowie

der Inzidenz eines kardiogenen Schocks hatten. Darüber hinaus konnten geringere CK-Werte und ein selteneres Auftreten von Q-Zacken in den abgeleiteten Elektrokardiogrammen in der Präinfarktangina-Gruppe nachgewiesen werden. In einer retrospektiven Analyse dieser Studiendaten untersuchten die Autoren die Bedeutung der Präinfarktangina bei Patienten älter sowie jünger als 60 Jahre. Die oben genannten Effekte der Präinfarktangina konnten auf beide Gruppen der Patienten übertragen werden [79]. Im Jahre 1998 folgte von Kloner et al. eine weitere Studie zur Klärung in welchem Zeitrahmen vor der Myokardinfarzierung eine Präinfarktangina einen Prognosevorteil der Patienten zur Folge hat [22]. Es zeigte sich eine 30 Tage Prognoseverbesserung bei einer Angina pectoris weniger als 24 Stunden vor dem Infarkt ereignis, im Vergleich zu einer Angina pectoris länger als 24 Stunden vor dem Myokardinfarkt, bezogen auf die Mortalität, Reinfarkt, chronische Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock. Angina pectoris zu irgendeinem Zeitpunkt vor dem Infarkt ereignis verbesserte die Prognose nicht.

### **1.3.2 Pharmakologische Präkonditionierung des Myokards**

Unterschiedliche pharmakologische Substanzen können durch Applikation einen präkonditionierenden Effekt auslösen. Diese Art der myokardialen Protektion wird pharmakologische Präkonditionierung genannt. Im Bereich der operativen Therapie der KHK ist es besonderes interessant, dass die halogenierten Fluorkohlenstoffe, welche als volatile Anästhetika benutzt werden, eine pharmakologische Präkonditionierung auslösen können [23, 24]. Dies bedeutet, dass potenziell durch die Wahl des Anästhetikums eine ischämische Präkonditionierung nachgeahmt werden kann. Dieser Effekt wird anästhetikainduzierte Präkonditionierung genannt (APC). Die APC konnte in den letzten Jahren bei verschiedenen Tierspezies sowie an humanen Kardiomyozyten nachgewiesen werden [25, 26]. Vorteilhafte Effekte auf die myokardiale Erholung nach einer Ischämie zeigten sich dabei für Desfluran, Sevofluran, Isofluran, Halothan und Enfluran [27-29, 80].

In den letzten Jahren waren die Fragen, ob das Phänomen der pharmakologischen Präkonditionierung beim Menschen induzierbar ist und ob es eine klinische Relevanz hat, Thema mehrerer durchgeführter Studien. Es

zeigten sich einige Hinweise, dass das Phänomen der APC auch beim Menschen induzierbar ist. Eine fünfminütige Gabe eines Inhalationsanästhetikums (Isofluran) vor dem Herzstillstand, im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation, zeigte einen Anstieg der ecto-5'-nucleotidase, einem indirektem Marker für die Proteinkinase C-Aktivität, einem Schlüsselenzym in der Kaskade der Präkonditionierung. Das Troponin I und die Creatin Kinase-MB, als Marker für den myokardialen Zellschaden, waren in der Isofluran-Gruppe nur tendenziell erniedrigt gemessen worden [30].

De Hert et al. konnten nachweisen, dass im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation die Narkose mit Sevofluran, im Vergleich zu einer intravenösen Narkose mit Propofol, zu einer Verbesserung der myokardialen Funktion und zu einer Reduzierung des myokardialen Zellschaden beiträgt [31]. Den Rückschluss, dass die beobachtete myokardiale Protektion durch eine APC hervorgerufen wurde, lässt diese Studie nicht zu, da die Narkose während der gesamten Operationsdauer mit Sevofluran erfolgte.

Hinweise zur myokardialen Präkonditionierung zeigte eine Folgestudie von de Hert et al.. Sevofluran wurde hierbei, gegenüber einer Propofol-Kontrollgruppe, bis zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses beziehungsweise ab dem Zeitpunkt der gesetzten Koronaranastomosen appliziert. Eine signifikante Reduktion des Zellschadens bezogen auf niedrigere Troponinwerte oder ein erhöhtes Herzschlagvolumen konnte dennoch nur bei Applikation des volatilen Anästhetikums während des gesamten operativen Eingriffs nachgewiesen werden [32]. Ein Kritikpunkt der Arbeit ist, dass hier eine Auswaschphase des volatilen Anästhetikums bei der Gabe über die gesamte OP-Dauer fehlte. Die Abwesenheit des präkonditionierenden Stimulus ist aber Teil der allgemein akzeptierten Definition der Präkonditionierung.

Julier et al. konnten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie zeigen, dass Präkonditionierung mit Sevofluran bei Patienten nach Koronarby-pass die Konzentration biochemischer Marker reduzierte [33]. Es wurden 72 Patienten in zwei Gruppen randomisiert. In der Sevoflurangruppe erfolgte in den ersten 10 Minuten des kardiopulmonalen Bypasses die Applikation von 2 MAC (minimale alveoläre Konzentration) Sevofluran. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten in dieser Phase ein Sauerstoffgemisch ohne Anteile an volatilen Anästhetika. Es zeigte sich eine

Reduktion des postoperativ kontrollierten brain natriuretic peptide (BNP), einem Marker für die myokardiale Dysfunktion. Eine Reduktion von Arrhythmien, CK-MB- oder Troponin-T-Erhöhungen konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Zur Kreislaufstabilisierung im Rahmen der hoch dosierten Sevofluranapplikation erfolgte aber die Therapie mit Phenylephrin, einem Sympathomimetikum mit agonistischer Wirkung am  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptor. Tejero-Taldo et al. konnten allerdings zeigen das Phenylephrin ebenfalls eine Präkonditionierung auslösen kann. Ob die beobachtete Reduktion der BNP-Ausschüttung einen Einfluss auf die Hämodynamik der Patienten hatte wurde in dieser Arbeit nicht berichtet [64].

Landoni et al. veröffentlichten 2007 eine Metaanalyse von 22 Studien die die Kardioprotektion von Anästhetika untersuchten. Narkoseprotokolle während kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung volatiler Anästhetika, im Gegensatz zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Midazolam, hatten eine deutliche Infarktgrößenreduzierung zur Folge. Es zeigte sich darüber hinaus eine Verbesserung der Überlebensrate, eine Reduktion der perioperativen Katecholaminnotwendigkeit, eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation sowie eine Reduktion der postoperativen Beatmungsdauer. Hämodynamische Daten wurden in dieser Metanalyse nicht untersucht [34].

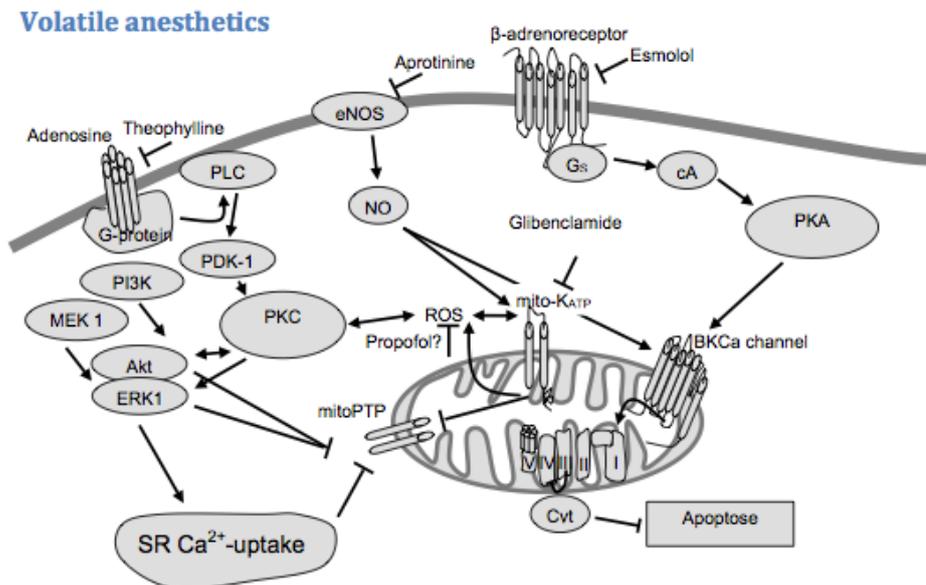
Der zugrunde liegende Mechanismus der Präkonditionierung auf zellulärer Ebene wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. An der Signaltransduktionskette der frühen Präkonditionierung ist die Stimulation verschiedener Rezeptoren beteiligt. Hierzu gehören u. a. die Adenosin-, Bradykinin-, Opiat-, Muskarin- oder  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren mit anschließender Aktivierung von inhibitorischen G-Proteinen [35-39]. Im Verlauf dieser Kaskade öffnen sich mitochondriale ATP-abhängige Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ -Kanäle) [40]. Dieses führt über eine Sauerstoffradikalfreisetzung zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), sowie von Tyrosinkinase. Die PKC- und Tyrosinkinaseaktivierung führt im Anschluss zu einer Aktivierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinasen). In den letzten Jahren fokussierte sich der Schwerpunkt der Forschung auf die mitochondrialen Endeffektoren der Signaltransduktionskaskade. Hier ergaben sich Hinweise, dass die Öffnungshemmung des mitochondrial permeability transition pore (mitoPTP) von großer Bedeutung für die Präkonditionierung ist. Obwohl

zunächst die Öffnung der  $K_{ATP}$ -Kanäle für den wichtigsten Schritt in der Kaskade erachtet wurde, wird zunehmend offensichtlicher, dass dies nur ein Schritt von vielen anderen ist [74, 75, 76, 77].

Sollte sich weiter bestätigen, dass bestimmte Anästhetika am Herzen protektive Effekte ausüben, könnte der Einsatz ausgewählter Anästhetika gerade für Risikopatienten eine Reduktion von Ischämieschäden und eine Verminderung myokardialer Dysfunktion bedeuten. Für Patienten mit KHK wäre eine Möglichkeit gegeben, die Myokardperfusion und -funktion sowohl bei und nach herzchirurgischen als auch bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen zu verbessern.

Offen bleibt die Frage ob durch eine Änderung des Studienprotokolls die notwendige Applikationsdauer und der richtige Applikationszeitpunkt von volatilen Anästhetika definiert werden können um eine myokardiale Protektion durch APC zu erzielen.

## Abbildung 1: Kaskade der Präkonditionierung



**Figure 1:** Schematic overview of the signal transduction of anaesthetic-induced cardioprotection and possible interactions through anaesthetic drugs or drugs used frequently in the perioperative period. Akt: protein kinase B; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; ERK1: extracellular regulated kinase 1; mitoKATP channels: mitochondrial adenosine triphosphate sensitive potassium channels; NO: nitric oxide; eNOS: endothelial nitric oxide synthetase; PKC: protein kinase C; PLC: phospholipase C; PKA: protein kinase A; mitoPTP: mitochondrial permeability transition pore; BKC channel: large conductance Ca<sup>2+</sup>-sensitive K<sup>+</sup> channel; Cyt: cytochrome C; I, II, III, IV, V: mitochondrial respiratory chain; SR: sarcoplasmic reticulum; MEK 1: mitogen-activated protein kinase 1; PI3K: phosphoinositide 3-kinases; PDK-1: 3-phosphoinositide-dependent kinase 1; G<sub>s</sub>: stimulatory G-protein.

Abb.1: Quelle: J. Fräßdorf, S. De Hert and W. Schlack, Anaesthesia and myocardial ischemia / reperfusion injury, British Journal of Anaesthesia 103 (1): 89–98 (2009)

## 1.4 Volatile Anästhetika

### 1.4.1 Wirkungsweise

Inhalationsanästhetika sind Arzneistoffe, die in der Anästhesie zur Aufrechterhaltung und ferner auch zur Einleitung der Narkose eingesetzt und durch Inhalation aufgenommen werden. Der Hauptwirkungsort der inhalativen Anästhetika ist das Gehirn. Inhalationsanästhetika werden als Gase oder verdampfte Flüssigkeiten mittels eines Vaporizer (Verdampfer) über eine Atemmaske, eine Larynxmaske oder einen Endotrachealtubus verabreicht und über das Blut zu den verschiedenen Organen und Geweben transportiert. Ziel der Anwendung der Inhalationsanästhetika ist die vorübergehende Ausschaltung des Bewusstseins, der Reflexe sowie, in geringem Maße, der Schmerzhemmung und Muskelrelaxation. Im Gehirn kommt es zu Interaktionen mit Teilen von Ionenkanälen die für die Reizweiterleitung verantwortlich sind, sowie mit neuronalen Zellmembranbestandteilen. Der genaue Wirkmechanismus der Anästhetika ist noch immer ungeklärt. Im Rahmen der durch die Inhalationsanästhetika eingeleiteten Allgemeinanästhesie können, je nach Tiefe der erreichten Bewusstlosigkeit, chirurgische Eingriffe ohne Abwehrreaktionen durchgeführt werden.

### 1.4.2 MAC-Wert

Die minimale alveoläre Konzentration (minimum alveolar concentration, MAC) ist ein Begriff aus der Anästhesiologie und beschreibt die Wirkungsstärke von Inhalationsnarkotika. Die Konzentration der Substanz im Gehirn bestimmt die Narkosetiefe des Patienten. Die intracerebrale Konzentration kann beim Menschen nicht bestimmt werden. Um die verschiedenen Inhalationsanästhetika in ihrer Wirkweise, auch in Bezug auf die Konzentrationsangaben, vergleichen zu können wurde die MAC eingeführt. Die allgemein gebräuchliche MAC (MAC<sub>50</sub>) ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50 % aller Patienten auf einen Hautschnitt nicht mehr reagieren. Die MAC<sub>95</sub> ist im Vergleich die alveoläre Konzentration bei der 95% der Patienten keine Schmerzreaktionen

mehr zeigen. Die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums ist umso größer, je geringer die MAC.

Um durch eine alleinige Gabe eines Inhalationsanästhetikums eine ausreichende Narkosetiefe zu erlangen, sind nicht selten Konzentrationen nötig, die zu unerwünschten, vor allem kardiovaskulären Nebenwirkungen führen.

Um entsprechende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu minimieren, werden die Inhalationsanästhetika häufig mit anderen Substanzen kombiniert. Hierzu gehören z. B. intravenöse Anästhetika, Opioide und Lachgas zur Verstärkung der analgetischen Wirkung und Muskelrelaxantien zur vollständigen Muskeler schlaffung.

### **1.4.3 Sevofluran**

Sevofluran ist ein volatiles Anästhetikum aus der Gruppe der Flurane. Es hat eine gute hypnotische, jedoch nur schwach analgetische und muskelrelaxierende Wirkung. Die Verwendung von Sevofluran zur Narkoseführung ist weit verbreitet. Sevofluran wurde zum ersten mal in Japan im Jahre 1990 zugelassen. Seit Mitte der 90er Jahre ist es in Deutschland verfügbar. Sein Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist ca. 0.65, das heißt bei einer Konzentration von 1 Volumenprozent (Vol%) in den Alveolen beträgt die Konzentration im Blut 0.65 Vol%. Die geringe Löslichkeit bewirkt eine schnelle Narkoseeinleitungs- und Ausleitungsphase. Der  $MAC_{50}$  beträgt 2.05 %, Sevofluran ist damit weniger potent als andere volatile Anästhetika, z. B. Isofluran ( $MAC_{50}$  1.15%). Da Sevofluran nicht schleimhautreizend ist und einen für die Patienten akzeptablen Geruch hat, eignet es sich auch für die inhalative Narkoseeinleitung.

## 1.5 Hämodynamische Einflüsse volatiler Anästhetika

Die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten der einzelnen Inhalationsanästhetika hängen mit ihren jeweils spezifischen Vor- und Nachteilen zusammen [41]. Halothan wurde 1956 als eines der ersten Inhalationsanästhetika eingeführt. Seine Anwendung verbreitete sich schnell, wird aber heutzutage, bei erhöhtem Risiko für potenziell bedrohliche Nebenwirkungen, wie z. B. die Halothanhepatitis, immer weniger eingesetzt und wurde in den Industrienationen durch modernere Alternativen abgelöst. Das hämodynamische Nebenwirkungspotenzial von Halothan umfasst eine negative Chronotropie, eine stark negative Inotropie sowie eine negative Dromotropie. Darüber hinaus werden assoziierte Herzrhythmusstörungen durch eine erhöhte Sensibilisierung gegenüber Katecholaminen und Theophyllin ausgelöst.

Zuletzt wurden die Inhalationsanästhetika Sevofluran (1990) und Desfluran (1995) zugelassen. Beide haben einen erwünscht niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten und sind somit besser steuerbar und waren diesbezüglich ein Fortschritt. Desfluran wird kaum metabolisiert, also fast ausschließlich über das Abatmen ausgeschieden, ist von allen volatilen Anästhetika am besten steuerbar, braucht wegen seiner physikalischen Eigenschaften einen speziellen Verdampfer, riecht unangenehm und irritiert die Atemwege. Darüber hinaus hat Desfluran eine alterabhängige  $MAC_{50}$  von ca. 6,0%, und ist somit deutlich weniger potent als andere volatile Anästhetika. Bei schnellen Konzentrationsänderungen von Desfluran kann es zu starken Sympathikusstimulation kommen, welche wiederum eine Tachykardie und eine hypertensive Entgleisung zur Folge haben kann [42]. Isofluran, ein 1984 in Deutschland zugelassenes Inhalationsanästhetikum, war seinerzeit aufgrund einer niedrigen Metabolisierungsrate und der geringeren kardiodepressiven Wirkung eine Weiterentwicklung gegenüber Halothan. Ebenso wie bei Sevofluran und Desfluran blieben die Anstiege der Herzfrequenz sowie die negativen inotropen Eigenschaften nur gering ausgeprägt, wobei bei Desfluran schnelle Konzentrationsänderungen zu oben genannten Nebenwirkungen führen können.

Aufgrund der nur geringeren hämodynamischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der guten Steuerbarkeit ist Sevofluran als klinisch

verfügbares Inhalationsanästhetikum für kardiochirurgische Eingriffe am besten geeignet [83].

## 1.6 Studienziele

Eine myokardiale Protektion im Rahmen elektiver kardiochirurgischer Eingriffe konnte in früheren Studien für das volatile Anästhetikum Sevofluran gezeigt werden [32]. Es konnte allerdings bisher nicht definitiv bewiesen werden, ob diese myokardiale Protektion durch anästhetikainduzierte Präkonditionierung ausgelöst wird. Überlegungen im Vorfeld dieser Studie unterstellten, dass das Phänomen der APC auch auf den Menschen im Rahmen elektiver kardiochirurgischer Eingriffe übertragbar ist, wobei dem richtigen Studienprotokoll unserer Meinung nach eine essentielle Rolle zukommt. Das heißt zu klären war, zu welchem Zeitpunkt die durchgeführte Applikation von Sevofluran eine APC induziert. Einen bedeutsamen Einfluss scheint dabei ebenfalls die Auswaschphase des Sevofluran zu haben, bzw. die mehrfache Applikation von Sevofluran mit zwischenzeitlich zu erfolgender Auswaschphase. Ziel der vorliegenden Studie ist es die hämodynamischen Einflüsse von Sevofluran im Rahmen einer APC in den verschiedenen Studienprotokollen bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Hier besteht auch die Frage, welchen hämodynamischen Einfluss Sevofluran während der jeweiligen Applikation nehmen kann, auch bezogen auf die gesamte Dauer der Bypassoperation nach erfolgter APC. Es soll herausgestellt werden ob zwischen den verschiedenen APC-Protokollen hämodynamische Unterschiede existieren.

Als hämodynamische Parameter dienen hierbei vor allem der mittlere arterielle Blutdruck (mean arterial pressure, MAP in mmHg), der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP in mmHg) und der Herzindex (cardiac index, CI in l/min/m<sup>2</sup>). Die globale systolische Funktion wird unter Einbeziehung des linksventrikulären Druckes (LVP) und des Maximalwerts der linksventrikulären Druckerhöhung-Geschwindigkeit ( $dP/dt_{max}$ ) bewertet. Der Minimalwert der linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit ( $dP/dt_{min}$ ) sowie die Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation ( $\tau$ ) lassen Rückschlüsse auf die linksventrikuläre diastolische Funktion zu. Darüber hinaus soll geklärt werden ob eine Applikation des volatilen Anästhetikums Sevofluran, auch im Rahmen unterschiedlicher

Applikationsprotokolle, eine Reduktion des myokardialen Schadens und der linksventrikulären Dysfunktion bewirkt.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienvoraussetzungen**

Bei der Durchführung der vorliegenden Studie wurden die ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki berücksichtigt. Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte die Durchführung der Studie (Studennummer 2052, 09.12.2002, Univ.-Prof. Dr. med. W. Schlack). Die eingeschlossen Patienten wurden, nach Klärung eventuell bestehender Ausschlusskriterien, zuvor über den Hintergrund der Studie, den zeitlichen Ablauf und über die geplante Methodik ausführlich aufgeklärt. Anschließend wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt.

### **2.2 Patientenverteilung**

Vor dem Beginn der Operation wurden die Patienten in drei verschiedene Gruppen randomisiert. Um den Richtlinien des Datenschutzes gerecht zu werden, wurde jedem in die Studie aufgenommen Patienten eine Nummer zugeteilt. Die eigentliche Einteilung der Patienten erfolgte vor der Anästhesieeinleitung durch das Öffnen einer der verschlossenen Briefumschläge. Die Patienten, die an der Operation und Versorgung der Patienten beteiligten Berufsgruppen, wie die Operateure, Stationsärzte sowie das Pflegepersonal und die wissenschaftlichen Mitarbeiter waren über die Zuordnung der verschiedenen Patienten nicht unterrichtet.

## 2.3 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 30 Patienten (27 Männer und 3 Frauen) mit einer koronaren Herzkrankheit eingeschlossen die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten. Ausschlusskriterien waren eine Angina pectoris innerhalb der letzten 72 Stunden präoperativ, eine bestehende instabile Angina pectoris, eine akute Myokardinfarzierung, eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 40%, eine American Society of Anesthesiology Klassifikation (ASA) IV oder V, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, Notfalleingriffe, eine bereits stattgehabte aortokoronare Bypassoperation in der Anamnese, eine parallel geplante Herzklappen- oder Aortenoperation, eine orale Antidiabetika- oder Theophyllintherapie, eine chronische Niereninsuffizienz mit einem Creatinin größer 1.5 mg/dl, eine präoperativ bestandene Katecholamintherapie, klinisch relevante pulmonale Grunderkrankungen oder eine bestehende Leberdysfunktion mit erhöhten Glutamat-Oxalacetat-Transaminase- (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Werten (GPT) von größer 150 U/l.

Um das Operationsrisiko der Patienten besser einschätzen zu können erfolgte eine Einstufung mit Hilfe des European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) [43]. Der EuroSCORE stellt ein einfaches und objektives Verfahren dar, um die postoperative Frühmortalität bei herzchirurgischen Patienten abzuschätzen. Dem Scoring-System liegt die Auswertung von ca. 15.000 Patienten zugrunde, die hinsichtlich bestehender Risikofaktoren analysiert wurden.

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**

	<b>Kontrolle (n = 10)</b>	<b>Sevofluran-I (n = 10)</b>	<b>Sevofluran-II (n = 10)</b>
<b>Patientendaten</b>			
Geschlecht [m/w]	9/1	9/1	9/1
Alter [Jahre]	66 ± 7	65±9	67 ± 8
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30.2 ± 3.4	26±4	29.0 ± 2.7
EuroSCORE, Median (Bereich)	4.0 (1-8)	4.0 (0-7)	5.0 (0-6)
<b>Vorerkrankungen</b>			
Hypertonie	10	8	8
HLP	9	8	8
Hauptstammstenosen	3	3	4
Herzinfarkt: <3 Monate	0	2	1
Herzinfarkt: >3 Monate	3	3	3
PTCA / Stent	1	5	2
Neurologische Vorerkrankungen	0	0	1
pAVK	8	4	4
Diabetes mellitus	0	0	0
COPD	3	1	1
Nikotin	3	5	3
<b>Medikamente</b>			
ACE-Hemmer	7	7	8
β-Blocker	8	8	7
Calciumantagonisten	1	1	2
Nitrate	3	3	2
Molsidomin	1	5	2
Diuretika	4	3	5
Insulin	0	0	0
Bronchodilatatoren	1	1	1
Heparine	7	6	7
Statine	6	6	7
Theophyllin	0	0	0

Tab.1: m: männlich; w: weiblich; BMI: Body Mass Index; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; ACE-Inhibitor: Angiotensin Converting Emzyme Inhibitor; Ca<sup>2+</sup>-Antagonist: Calciumkanalantagonist; HLP: Hyperlipoproteinämie; PTCA: perkutane transluminale coronare Angioplastie; AVK: arterielle Verschlusskrankheit; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## 2.4 Anästhesie, Monitoring und perioperative Instrumentierung

Die eingeschlossenen Patienten wurden nach etablierten Verfahren prämediziert und anästhesiert und erhielten zur Prämedikation am Abend und ca. 90 Minuten vor der Operation 0.02 - 0.04 mg/kg Flunitrazepam (Rohypnol®). Eine im Vorfeld bestehende Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) wurde eine Woche vor der Operation pausiert. Alle weiteren Arzneimittel wurden bis zum Operationsmorgen weiter eingenommen. Zur Einleitung der Narkose wurde allen Patienten 0.5 – 2.0 mg/kg Propofol (Disoprivan®), 0.1 – 0.4 µg/kg Sufentanil (Sufenta®) und 0.1 mg/kg Pancuroniumbromid (Pancuronium-ratiopharm®) appliziert. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde allen Patienten Propofol (angestrebter Plasmaspiegel 3 µg/ml mittels target controlled infusion, TCI) und Sufentanil (0.1 – 0.6 µg/kg/h) kontinuierlich infundiert.

Bei Eintreffen der Patienten in der Anästhesievorbereitung erfolgte zur perioperativen EKG-Überwachung die Anlage und Dokumentation eines 5-Kanal-Elektrokardiogramms (Ableitung II nach Einthoven und V nach Wilson). Darüber hinaus wurde die Oxygenierung des Patienten mittels Pulsoxymetrie überwacht und parallel ein peripher venöser Zugang gelegt. Invasiv erfolgte, vor der Narkoseeinleitung in Lokalanästhesie, die Anlage eines arteriellen Zugangs zur kontinuierlichen Blutdruckmessung in der Arteria radialis. Nach Narkoseeinleitung folgte die endotracheale Intubation mit anschließender Beatmung, die Anlage eines zentralen dreilumigen Venenkatheters (Arrow Multi- Lumen, ZVK) sowie die Platzierung eines pulmonalarteriellen Katheters (Swan- Ganz CCombo CCO/ SvO<sub>2</sub>, Edwards Lifesciences). Über den pulmonalarteriellen Zugang wurde regelmäßig die venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>), der cardiac index (CI), der pulmonalarterielle Blutdruck und der pulmonal arterielle Verschlussdruck (PCWP) bestimmt. Der PCWP wurde nach Einschwemmung und Positionierung des pulmonalarteriellen Katheters in der pulmonalarteriellen Strombahn über die Monitoranlage abgelesen. Eine Temperatursonde zur kontinuierlichen Temperaturkontrolle wurde rektal und ein Harnblasenkatheter zur Urinausscheidungskontrolle transurethral eingebracht. Darüber hinaus wurde das abgeatmete Kohlendioxid mittels Kapnographie bestimmt.

Laut Studienprotokoll wurde bei einem CI kleiner  $2.5 \text{ l/m}^2$  Körperoberfläche Dobutamin und bei einem mittleren arteriellen Druck (MAP) kleiner 70 mmHg Noradrenalin appliziert.

Nach erfolgter Sternotomie wurde via Lungenvene, linker Vorhof und Mitralklappe durch den Operateur ein linksventrikulärer Druckkatheter (Millar-Katheter) in den linken Ventrikel positioniert. Hierdurch waren die Dokumentation von Blutdruck sowie die Druckänderung über die Zeit möglich.

Nachdem die Arteria thoracica interna sinister präpariert war, erhielten alle Patienten, gesteuert nach der activating clotting time (ACT), einen Bolus Heparin-Natrium von  $0,3 \text{ mg/kg}$  Körpergewicht. Während der Phase des kardiopulmonalen Bypasses wurde mit regelmäßigen Heparininjektionen die ACT bei größer 400 Sekunden gehalten. Zur Antagonisierung der Wirkung des Heparin wurde nach Abschluss des kardiopulmonalen Bypasses Protamin ACT-gesteuert verabreicht.

Alle aortokoronaren Bypassoperationen wurden durch den selben Operateur nach einem standardisierten Verfahren des Universitätsklinikums Düsseldorf nach Einleitung einer warmen kardioplegischen Lösung ( $34^\circ\text{C}$ ) in die Koronararterien und Induzierung eines Herzstillstandes durchgeführt. Die Narkoseführung erfolgte durch zwei Anästhesisten mit Erfahrung in der Anästhesie kardiochirurgischer Patienten.

## 2.5 Studienprotokoll

### 2.5.1 Sevofluranapplikation und postoperatives Management

Nach erfolgter Randomisierung in die drei Studiengruppen, eingeleiteter Anästhesie, Einrichtung der Monitoreinheiten und Fertigstellung der arteriellen und venösen Zugänge wurde bei den Patienten in der Kontrollgruppe während der gesamten Narkose Propofol und Sufentanil intravenös verabreicht (TIVA). Vor dem Beginn des kardiopulmonalen Bypasses wurde bei allen Patienten eine Probe des rechten Herzohres entnommen, unmittelbar in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. In der Kontrollgruppe wurde nach Kanülierung für die extrakorporale Zirkulation, direkt vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses, die zweite Probe des rechten Herzohres entnommen und wie die erste Probe konserviert. Die Patienten der Sevofluran-I-Gruppe (SEVO-I) erhielten nach Entnahme der ersten Herzohrprobe für 5 Minuten 1 MAC Sevofluran und eine darauf folgende 10-minütige Auswaschphase mit 12 l/min Frischgasfluss. Im Anschluss daran folgte die Entnahme der zweiten Herzohrprobe direkt vor Installation des kardiopulmonalen Bypasses. In der Sevofluran-II-Gruppe (SEVO-II) wurde wie bei der SEVO-I-Gruppe nach Entnahme der ersten Herzohrprobe Sevofluran 1 MAC für 5 Minuten appliziert, hier aber gefolgt von einer 5-minütigen Auswaschphase und erneuter Applikation von 1 MAC Sevofluran für 5 Minuten mit folgender 10-minütiger Auswaschphase, ebenfalls mit 12 l/min. Frischgasfluss und Entnahme der zweiten Herzohrprobe direkt vor der Bypassinstallation.

Im Anschluss an die Fertigstellung der Bypässe wurden die Patienten auf eine Körperkerntemperatur von  $36^{\circ}\text{C}$  erwärmt und der kardiopulmonale Bypass entfernt. Zur temporären Stimulation des Herzens mit 90 Schlägen pro Minute wurde zuvor intraoperativ ein extrakorporaler DDD-Schrittmacher mit epimyokardialen Schrittmacherelektroden angelegt. Der Millar-Katheter wurde nach erfolgten Messungen kurz vor dem Verschluss des Sternums entfernt.

Im Anschluss an die operative Therapie erfolgte die Verlegung des intubierten Patienten auf die Intensivstation. Soweit die Eigenfrequenz des Herzens dies

zuließ, wurde hier unter kurzer Inhibition des Schrittmachers, ein 12-Kanal-EKG geschrieben. In der Regel konnten die Patienten nach einer Weaningphase auf der Intensivstation noch am Operationstag extubiert und am ersten postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt werden. Bis zur Verlegung auf die periphere Station wurden der pulmonalarterielle Katheter und der arterielle Zugang entfernt.

### **2.5.2 Häodynamische Datenerfassung**

Zur Beurteilung der Herz- Kreislauffunktion wurden zu definierten Zeitpunkten die häodynamischen Parameter bestimmt. Die Messungen erfolgten zu den einzelnen Messzeitpunkten jeweils nach Diskonnektion der Beatmungsschläuche vom Tubus in der Apnoephase um Einflüsse der positiven Druckbeatmung auf die Füllungszustände des Herzens und damit auf die gemessene Funktion auszuschließen.

Die Herzfrequenz und die arterielle Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) wurden kontinuierlich gemessen. Der mittlere arterielle Druck (MAP), der das Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) und totalem peripheren Widerstand wiedergibt, wurde über den arteriellen Zugang abgeleitet und mittels Transducer- Systems am Monitor angezeigt. Vor der ersten Messung erfolgte ein Null- Abgleich zum atmosphärischen Druck. Analog dazu wurde der zentrale Venendruck (ZVD) als Parameter der rechtsventrikulären Vorlast über den zentralvenösen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters gemessen. Zur Beurteilung der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf wurde der mittlere pulmonalarterielle Druck (MPAP) von der Spitze des Pulmonalarterienkatheters abgeleitet und auf gleiche Art und Weise wie MAP und ZVD gemessen. In allen drei Fällen wurde der Transducer auf Herzhöhe positioniert (3/5 der Thoraxcircumferenz).

Nach Registrierung des MPAP wurde der Ballon an der Spitze des Pulmonalarterienkatheters mit Luft gefüllt und unter Monitorkontrolle in die Wedge- Position eingeschwenkt. Anschließend erfolgte die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PAOP), der unter physiologischen Bedingungen die Druckverhältnisse im linken Vorhof widerspiegelt, und somit der Abschätzung der linksventrikulären Vorlast dient.

Über den Pulmonalarterienkatheter wurden außerdem das Herzzeitvolumen (HZV) und die venöse Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ ) gemessen und über einen Vigilanz- CCO- Monitor (Baxter Healthcare) abgeleitet.

Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte mittels Thermodilution. Ein Heizfilament am proximalen Ende des Pulmonalarterienkatheters erzeugt jeweils kurzzeitig Wärme, die entsprechende Änderung der Bluttemperatur über die Zeit wird am Thermistor der Katheterspitze gemessen und kann zum Herzzeitvolumen (HZV) umgerechnet werden. Unter Berücksichtigung von Größe und Gewicht und der daraus resultierenden Körperoberfläche (KOF) der Patienten wird das HZV als Cardiac Index (CI) angegeben, der sich wie folgt berechnet:

$$CI = HZV / KOF$$

Die Messung der  $SvO_2$  erfolgte kontinuierlich nach Kalibrierung des Systems mit Hilfe der Ergebnisse einer gemischt-venösen Blutgasanalyse. Die  $SvO_2$  korreliert bei annähernd gleichem Sauerstoffverbrauch des Organismus und bei vollständiger arterieller Sauerstoffsättigung mit dem HZV. Sinkt das HZV, so erhöht sich die Sauerstoffausschöpfung des Bluts und die  $SvO_2$  fällt entsprechend ab.

Alle bisher genannten Parameter wurden direkt nach Anlage der jeweiligen Messeinheit als Ausgangswert präoperativ gemessen. Weitere Messungen erfolgten nach Sternotomie, jeweils vor und nach den einzelnen Sevofluran-Gaben bzw. an entsprechender Stelle in der Kontrollgruppe, dann 3min nach Bypassabgang, 10min nach Bypassabgang, vor Sternumverschluss und nach OP- Ende. Auf der Intensivstation erfolgten Messungen nach Ankunft, in den ersten 4 Stunden stündlich, später dann nach 8, 12 und 24 h post-CPB.

Mit Hilfe des Millar-Katheters konnten intraoperativ die Druckverhältnisse im linken Ventrikel gemessen werden. Die Daten wurden über eine Messeinheit mit Hilfe des Computerprogramms Chart 4 aufgezeichnet bzw. verschiedenen Parameter berechnet.

Die Messzeitpunkte galten jeweils vor und nach Gabe von Sevofluran bzw. zur entsprechenden Zeit in der Kontrollgruppe als Ausgangswerte, weitere Messungen erfolgten jeweils 3 und 10 min nach Bypassabgang.

Als Maß für die linksventrikuläre Funktion wurden der Spitzendruck  $LVP_{\max}$  und der Minimaldruck  $LVP_{\min}$  gemessen. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) markiert den Punkt direkt vor dem Druckanstieg im linken Ventrikel und ist ein sensibler Marker für die Vorlast des linken Ventrikels. Mit Hilfe der ersten Ableitung der Druckkurve wurden maximaler Druckanstieg  $dP/dt_{\max}$  und maximaler Druckabfall  $dP/dt_{\min}$  als Kontraktilitätsparameter berechnet. Des Weiteren wurde als Parameter für die diastolische Funktion die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation  $\tau$  ( $\tau$ ) anhand der folgenden Formel bestimmt:

$P(t) = P_0 \cdot \exp(-t/\tau)$ , wobei  $P(t)$  der Druck zum Zeitpunkt  $t$  ist und  $P_0$  der LVEDP.

## Abbildung 2: grafische Darstellung der isovolumetrischen Relaxation

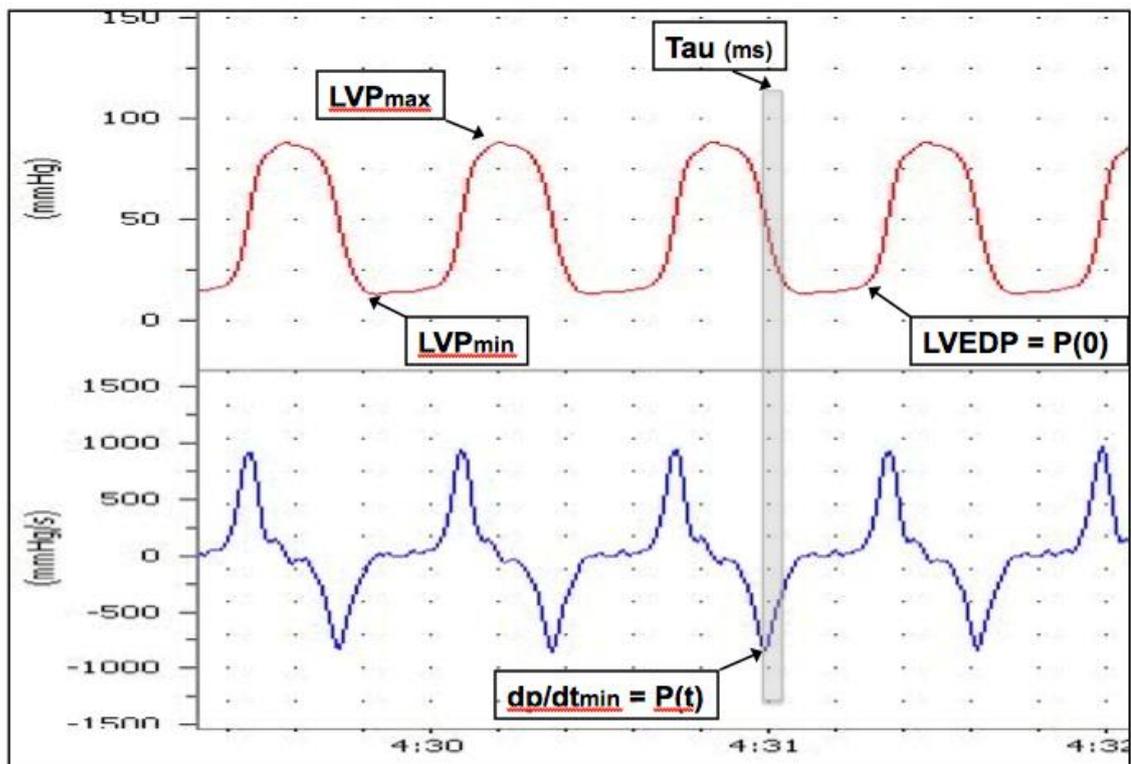


Abb. 2:  $LVP_{max}$ : maximaler linksventrikulärer Druck in mmHg;  $LVP_{min}$ : minimaler linksventrikulärer Druck in mmHg ;  $LVP_{ED}$  ;  $dP/dt_{min}$ : minimale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit,  $LVEDP$ : linksventrikulärer enddiastolischer Druck,  $\tau$ : isovolumetrische Relaxation in ms

### 2.5.3 Biochemische Datenerfassung

Zur Verlaufsbeurteilung der myokardialen Zellschädigung und der myokardialen Dysfunktion wurden zu verschiedenen Zeitpunkten biochemische Analysen durchgeführt. Bestimmt wurden Troponin I, CK (Creatinkinase), CK-MB (Creatinkinase, Isoform MB), BNP (brain natriuretic peptide), Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV (mittleres korpuskuläre Volumen), MCH (mittleres korpuskuläre Hämoglobin), TPZ (Thromboplastinzeit nach Quick) und die PTT (partielle Thromboplastinzeit). Alle Blutproben wurden unmittelbar nach Entnahme zentrifugiert und das Plasma bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert. Zu den folgenden Zeitpunkten erfolgte eine biochemische Bestimmung: präoperativ (T0), 10 Minuten (T7), 4 Stunden (T12), 12 Stunden (T14), 24 Stunden (T15), 48 Stunden (T16) und 72 Stunden post-CPB.

CK-MB wurde als herzspezifische Isoform der Creatinkinase mitbestimmt. Die Bestimmungen des BNP, als Indikator des myokardialen Zellschadens bzw. der myokardialen Dysfunktion, wurden von Siemens Medical Solutions Diagnostics (Fernwald, Deutschland) durchgeführt. Der Referenzbereich bei der Troponin-I-Bestimmung betrug  $\leq 0,4$  ng/ml, ein Wert von  $> 2$  ng/ml ist verdächtig für einen Myokardinfarkt. Es wurde mittels Mikropartikel-Enzymimmunoassay (MEIA), Sandwich-Assay, Analysensystem Abbott AxSYM analysiert. Neben den oben beschriebenen Parametern erfolgte zusätzlich bei allen Patienten eine arterielle Blutgasanalyse mit folgenden Werten: pH-Wert,  $\text{pO}_2$  (partielle Sauerstoffsättigung),  $\text{pCO}_2$  (partielle Kohlendioxidsättigung), BE (Basenüberschuss), Hb (Hämoglobin),  $\text{Na}^+$  (Natrium),  $\text{K}^+$  (Kalium),  $\text{Ca}^{++}$  (Calcium) und die Glukose. Bis auf die BNP-Bestimmung wurden alle Parameter im hauseigenen Labor des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt.

## Abbildung 3: Studienprotokoll

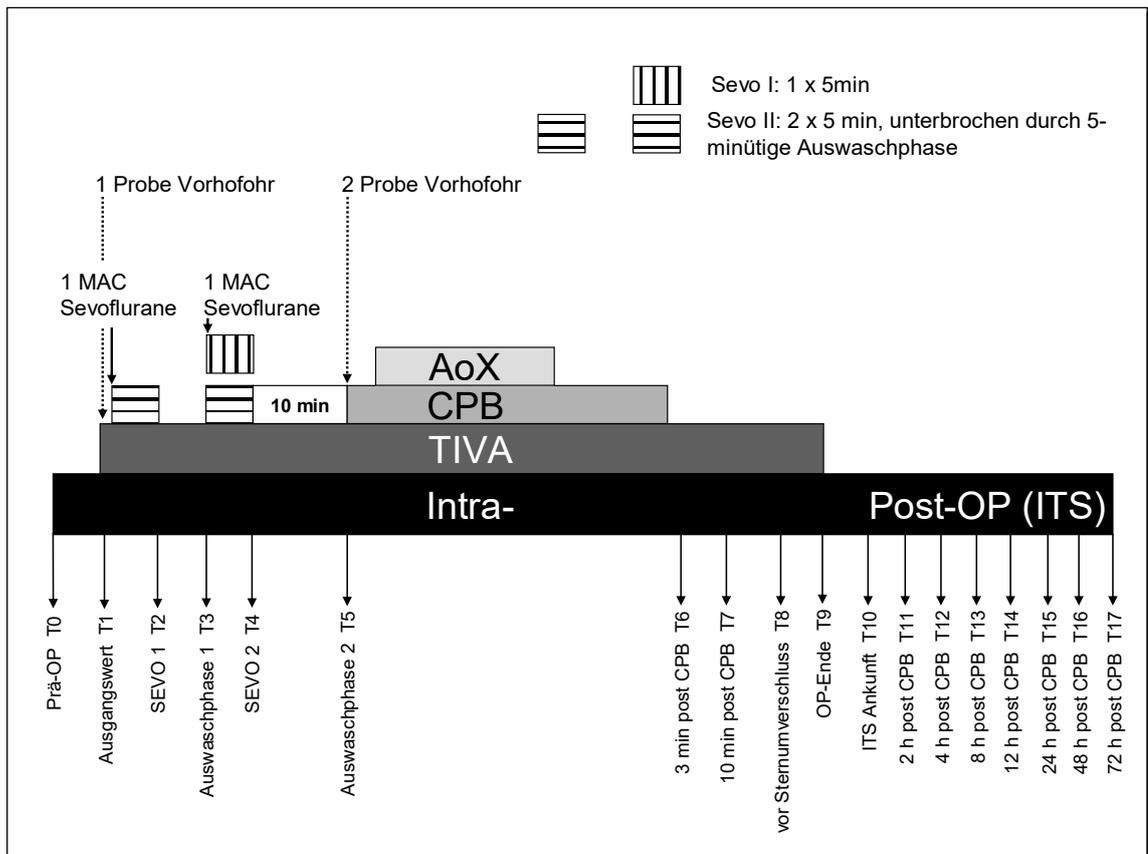


Abb.3: MAC: minimale alveoläre Konzentration; SEVO I: Sevofluran-I-Gruppe; SEVO II: Sevofluran-II-Gruppe; CPB: kardiopulmonaler Bypass; TIVA: totale intravenöse Anästhesie; AoX: Aortenabklemmung; ITS: Intensivstation

## 2.6 Statistische Analyse

Im Vorfeld der Studie wurde eine Poweranalyse zur Berechnung der notwendigen Gruppengröße durchgeführt (GraphPad StatMate, San Diego, Kalifornien, USA). Es resultierte eine minimale Gruppengröße von 10 Patienten pro Studiengruppe um einen Unterschied von 40% der Mittelwerte mit einer Power von 95% nachweisen zu können. Die Reduktion des myokardialen Schadens, durch eine geringe Freisetzung des Troponin I messbar, war der primäre Endpunkt der Studie. Zur statistischen Datenanalyse wurde GraphPad Prism 4 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA) verwendet. Der Fischer Exakt Test diente zur Analyse der Patientencharakteristika in den verschiedenen Studiengruppen. Die gemessenen Daten, welche als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben sind, wurden mit Hilfe einer zwei- Wege Varianzanalyse gefolgt von Dunnett's Post- Hoc- Test untersucht, sowohl für Gruppeneffekte zwischen den Gruppen als auch für Zeiteffekte innerhalb der Gruppen mit Bezug zum Ausgangswert. Unterschiede der Daten von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

### 3. Ergebnisse

In einem Zeitraum von 10 Monaten erfolgte in der Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf die elektive aorto-koronare Myokardrevaskularisation der mit einer koronaren Herzkrankheit in die Studie eingeschlossenen Patienten (n= 30, w = 3, m = 27). Durch den EuroSCORE erfolgte die Bestimmung des perioperativen Risikos, welche in allen drei Gruppen ein durchschnittlich mittleres Operationsrisiko ergab. Bezüglich des Alters, Geschlecht, BMI, Medikation, Anzahl der koronaren Bypässe, Ischämiezeiten und der Dauer der Reperfusion ergab sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 2: intra- und postoperative Daten**

	<b>Kontrolle (n = 10)</b>	<b>Sevofluran-I (n = 10)</b>	<b>Sevofluran-II (n = 10)</b>
<b>Intraoperative Daten</b>			
Anzahl der Bypässe	4 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-5)
Extrakorp. Zirkulation (min.)	98 ± 29	95 ± 26	95 ± 23
Aortenabklemmzeit (min.)	52 ± 18	52 ± 12	51 ± 18
Reperusionszeit (min.)	39 ± 14	37 ± 13	41 ± 9
<b>Postoperative Daten</b>			
Intubationslänge (min.)	348 ± 191	306 ± 166	296 ± 166
Intensivaufenthalt (h)	25 ± 8	22 ± 4	21 ± 1
Krhrs.aufenthalt (Tage)	15 ± 5	13 ± 6	12 ± 5

### 3.1 Hämodynamische Ergebnisse

Bei den Ausgangsbedingungen der Gruppen in Tabelle 3 ergeben sich bezüglich der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Druckes (MAP), des pulmonal-arteriellen Verschlussdruckes (PCWP), des Cardiac Index (CI) und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ( $SvO_2$ ) keine signifikanten Unterschiede. Nach zwei Zyklen Sevofluran mit 1 MAC über 5 Minuten zeigte sich vor dem Beginn des CPB in der SEVO-II-Gruppe zum Zeitpunkt T5 eine signifikante Verringerung der Herzfrequenz (Herzfrequenz: SEVO-II  $69 \pm 13$ /min vs. CON  $76 \pm 20$ /min). Zum Zeitpunkt T13 zeigte sich in der SEVO-II-Gruppe ein erhöhter Cardiac Index im Vergleich zur Kontrollgruppe (Cardiac Index: SEVO-II  $3.6 \pm 0.7$  L/min/m<sup>2</sup> vs. CON  $2.8 \pm 0.5$  L/min/m<sup>2</sup>). Dieser Effekte war aber zum Zeitpunkt T14 wieder aufgehoben.

Zu den Messpunkten (T7, T9, T12-15) ergaben sich jeweils in allen Gruppen eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz im Vergleich zu den Ausgangswerten (T1), wobei diese Erhöhung auf die postoperative, externe Stimulation zurückzuführen ist. Zu den Zeitpunkten T13-15 ergab sich eine signifikante Zunahme des Cardiac Index in den Gruppen SEVO-I und SEVO-II gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten (T1). Bei dem mittleren arteriellen Druck (MAP), dem pulmonal-arteriellen Verschlussdruck und bei der gemischt-venösen Sättigung ( $SvO_2$ ) ergeben sich keine relevanten Veränderungen der Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Bei den Ausgangswerten der Gruppen in Tabelle 4 ergeben sich bezüglich des maximalen linksventrikulären Drucks ( $LVP_{max}$ ), des systolischen Druckanstiegs bzw. Druckabfalls ( $dP/dt$  max bzw. min) und der Zeitkonstanten der diastolische Relaxationsgeschwindigkeit  $\tau$  (tau) keine signifikanten Unterschiede. In der SEVO-II-Gruppe waren  $dP/dt_{max}$  und der maximale linksventrikuläre Druck ( $LVP_{max}$ ) 10 Minuten post-CPB signifikant erhöht im Vergleich zur SEVO-I- und Kontroll-Gruppe.

In der Gruppe SEVO-II ergaben sich bereits bei den Ausgangswerten relevante Abweichungen zur Kontroll-Gruppe bezüglich des minimalen linksventrikulären Druckes ( $LVP_{min}$ ) und des linksventrikulären enddiastolischen Druckes ( $LVP_{ed}$ ). Diese Abweichungen setzen sich ebenfalls zu den späteren Zeitpunkten fort. Die hämodynamischen Daten sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst.

Abbildung 4 zeigt die intraoperative Messung der linksventrikulären Drücke und der Druckanstiegsgeschwindigkeit anhand eines Beispiels von einem Patienten.

**Abbildung 4: Intraoperative linksventrikuläre Druck- und Druckanstiegsgeschwindigkeitsmessung**

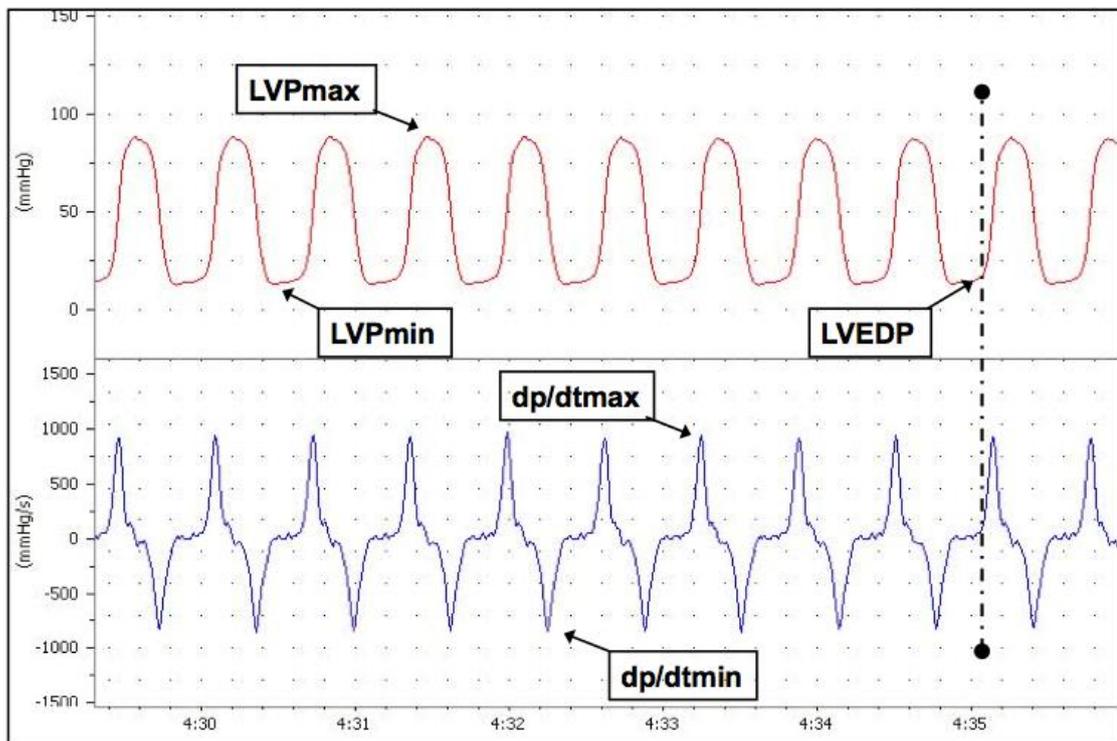


Abb.4:  $LVP_{max}$ : maximaler linksventrikulärer Druck in mmHg;  $LVP_{min}$ : minimaler linksventrikulärer Druck in mmHg;  $dp/dt_{max}$ : maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit in mmHg/s;  $dp/dt_{min}$ : minimale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck

**Tabelle 3: Hämodynamische Daten, Teil 1**

	BASE	SEVO-I	WASH-I	SEVO-II	WASH-II	post-CPB	END	4h post CPB	8h post CPB	12h post CPB	24h post CPB
Zeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T7	T9	T12	T13	T14	T15
<b>HF [1/min]</b>											
CON	69±17				76±20	97±10†	95±10†	96±11†	92±9†	93±8†	89±7†
SEVO-I	66±11	79±16			75±9	97±11†	93±8†	98±13†	99±18†	99±15†	94±12†
SEVO-II	64±18	65±13	66±15	66±15	69±13*	96±9†	89±9†	90±6†	90±8†	91±7†	90±11†
<b>MAP [mmHg]</b>											
CON	91±18				74±20	75±16	85±12	84±9	80±13	79±5	89±13
SEVO-I	95±17	69±14†			85±11	75±14†	82±14	86±16	90±9	77±12	84±11
SEVO-II	83±12	69±6	77±12	68±10†	81±10	85±13	90±10	77±7	80±9	82±13	90±11
<b>PCWP [mmHg]</b>											
CON	9±5				5±3	8±6	8±3	14±4	15±4	13±4	13±2
SEVO-I	9±4	7±4			7±4	7±3	9±4	13±4	13±2	13±2	12±2
SEVO-II	12±4	10±4	10±4	10±4	10±5*	13±6	12±5	13±3	13±4	13±2	13±3
<b>CI [L/min/m<sup>2</sup>]</b>											
CON	2.4±0.4				2.6±1.1	2.8±1.1	2.7±0.6	2.7±0.4	2.8±0.5	2.9±0.6	3.3±0.5
SEVO-I	2.2±0.6	2.7±0.7			2.7±0.8	3.0±1.1	3.0±0.9	3.3±0.6	3.4±0.8†	3.3±1.0†	3.4±0.9†
SEVO-II	2.5±0.9	2.5±0.6	2.5±0.5	2.4±0.5	2.7±0.5	2.4±0.6	2.8±0.5	3.3±0.8	3.6±0.7*	3.3±0.5†	3.4±0.5†
<b>SvO<sub>2</sub> [%]</b>											
CON	78±5				74±9	64±18	70±9	71±9	70±11	69±8	68±11
SEVO-I	83±3	81±6			80±9	75±4	75±5	72±8	70±8	71±8	65±11
SEVO-II	75±6	75±11	78±9	74±11	76±9	73±9	77±7	68±8	72±5	68±7	69±12

Tab.3: HF: Herzfrequenz in 1/min.; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg; PCWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck in mmHg; CI: cardiac index in l/min./m<sup>2</sup>; SvO<sub>2</sub>: gemischt-venöse Sättigung in %; CPB: kardiopulmonaler Bypass; CON: Kontroll-Gruppe; SEVO-I: Sevofluran-I-Gruppe; SEVO-II: Sevofluran-II-Gruppe; BASE: Ausgangswerte; WASH-I: erste Auswaschphase; WASH-II: zweite Auswaschphase; \* P<0.05 vs. CON, † P< 0.05 vs. baseline

**Tabelle 4: Hämodynamische Daten, Teil 2**

	BASE	SEVO-I	WASH-I	SEVO-II	WASH-II	3 min post CPB	10 min post CPB
Zeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
<b>LVP<sub>max</sub> [mmHg]</b>							
CON	91±20				90±31	100±13	99±19
SEVO-I	106±11	85±13†			101±11	97±14	103±16
SEVO-II	106±8	94±13	105±16	94±14	101±8	121±13*	120±21
<b>LVP<sub>min</sub> [mmHg]</b>							
CON	10.2±2				9.8±3	12.2±4	11.0±2
SEVO-I	9.4±2	8.3±2			8.6±2	12.6±4	12.0±3
SEVO-II	13.6±3*	13.5±3*	13.5±4	12.6±4	11.2±4*	16.0±3*	14.8±3*
<b>LVP<sub>ED</sub> [mmHg]</b>							
CON	12.6±3				12.6±3	16.2±4	15.0±3
SEVO-I	13.0±3	11.8±3			12.7±3	19.0±9†	15.6±3
SEVO-II	17.0±3*	15.4±2	17.3±4	16.5±4	15.0±4	21.4±5*	19.7±5*
<b>dP/dt<sub>max</sub> [mmHg/s]</b>							
CON	872±211				830±200	1130±555	916±208
SEVO-I	1042±325	938±280			1055±330	1173±475	1441±508
SEVO-II	1015±165	874±190	1058±238	892±206	1016±179	1447±363†	1735±584*†
<b>dP/dt<sub>min</sub> [mmHg/-s]</b>							
CON	-840±280				-812±290	-1164±450	-1035±301
SEVO-I	-894±200	-744±225			-893±227	-1046±336	-1005±254
SEVO-II	-1007±149	-835±172	-925±178	-785±148	-999±162	-1404±277	-1487±458*
<b>τ [msec]</b>							
CON	54.3±15				57.0±17	46.1±20	52.7±33
SEVO-I	58±15	82.9±52			61.2±20	58.6±30	47.8±16
SEVO-II	57.3±15	63.9±20	57.9±13	61.9±20	52.0±10	43.5±12	45.2±17

Tab.4: CPB: kardiopulmonaler Bypass; CON: Kontroll-Gruppe; SEVO-I: Sevofluran-I-Gruppe; SEVO-II: Sevofluran-II-Gruppe; BASE: Ausgangswerte; WASH-I: erste Auswaschphase; WASH-II: zweite Auswaschphase; LVP<sub>max</sub>: maximaler linksventrikulärer Druck in mmHg; LVP<sub>min</sub>: minimaler linksventrikulärer Druck in mmHg; LVP<sub>ED</sub>: ; dP/dt<sub>max</sub>: maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit in mmHg/s; dP/dt<sub>min</sub>: minimale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit; τ: Tau, Zeitkonstante der isovolumetrischen linksventrikulären Relaxation in ms; \* P<0.05 vs. CON, † P< 0.05 vs. baseline

### 3.2 Biochemische Ergebnisse

Im Vergleich zur Kontroll- und SEVO-I-Gruppe waren die Troponin-I-Plasmakonzentrationen in der SEVO-II-Gruppe signifikant reduziert. Bezüglich der Verteilung CK-, CK-MB und BNP-Ergebnisse ergaben sich keine Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

Abbildung 5: Troponin I – Plasmakonzentration in ng/ml

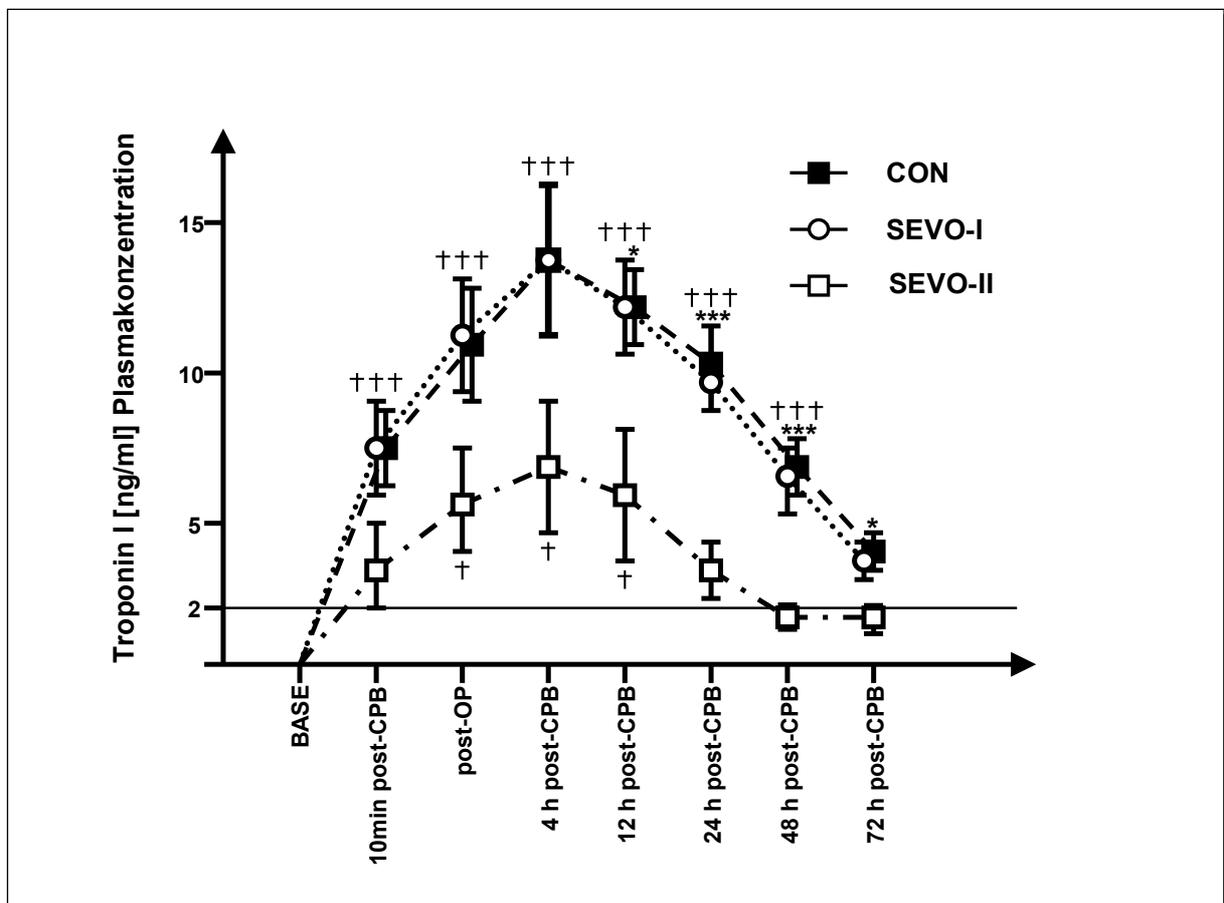


Abb.5: ††† P<.001 versus baseline (Kontroll- und SEVO-I-Gruppe), † P < 0.05 versus baseline (SEVO-II-Gruppe), \*P < 0.05, \*\*\*P <0.001 Kontroll- und SEVO-I-Gruppe versus SEVO-II- Gruppe, CPB, Cardiopulmonaler Bypass.

**Tabelle 5: Biochemische Daten**

	<b>BASE</b>	<b>10 min post CPB</b>	<b>Ankunft ITS</b>	<b>4 h post CPB</b>	<b>12 h post CPB</b>	<b>24 h post CPB</b>	<b>48 h post CPB</b>	<b>72 h post CPB</b>
<b>Zeitpunkt</b>	T1	T7	T10	T12	T14	T15	T16	T17
<b>Trop I [ng/ml]</b>								
CON	0	7.4±4.1†	10.9±5.7†	13.8±8.2†	12.2±3.7†	10.3±3.9†	6.7±3.1†	4.0±2.2
SEVO-I	0	7.4±5.1†	11.2±5.8†	11.2±5.8†	12.2±4.9†	9.6±2.7†	6.4±2.9†	3.8±1.6
SEVO-II	0	3.4±4.2	5.7±5.8†	6.7±7.0†	6.0±6.9†*#	3.3±2.9*#	1.6±1.3*#	1.6±1.8*#
<b>CK [U/l]</b>								
CON	57±25	n/a	576±252	605±244	595±241	598±328	629±572	456±373
SEVO-I	63±29	n/a	503±208	569±186	644±225	631±206	406±172	233±108
SEVO-II	69±36	n/a	576±282	609±339	595±269	701±486	442±265	213±101
<b>CK-MB [U/l]</b>								
CON	10.8±2.3	n/a	38.1±19.1	26.8±11.1	21.6±8.1	15.7±12.9	14.3±13.8	10.8±9.0
SEVO-I	8.2±8.2	n/a	38.6±12.8	27.5±10.5	23.7±8.4	21.8±10.3	12.2±8.5	6.6±3.5
SEVO-II	5.2±2.9	n/a	28.6±16.1	22.4±15.2	18.9±10.2	20.2±17.4	8.8±8.1	4.9±5.3
<b>BNP [pg/ml]</b>								
CON	17.2±9.9	32.6±14.1	38.8±14.1	52.6±25.4	90.0±34.4	141.3±60.1†	133.1±71.2†	146.1±104.0†
SEVO-I	14.3±10.4	33.6±27.8	35.5±22.4	45.7±31.9	72.0±51.8	158.5±77.6†	153.2±70.0†	149.9±80.8†
SEVO-II	34.8±30.5	37.7±29.4	48.7±34.4	59.7±36.7	141.3±84.2	233.5±155.3†	239.1±120.8†	247.2±123.5†

Tab.5: CPB: kardiopulmonaler Bypass; CON: Kontroll-Gruppe; SEVO-I: Sevofluran-I-Gruppe; SEVO-II: Sevofluran-II-Gruppe; BASE: Ausgangswerte; WASH-I: erste Auswaschphase; WASH-II: zweite Auswaschphase; ITS: Intensivstation; Trop I: Troponin I in ng/ml; CK: Creatinkinase in U/l; CK-MB: Isoform der Creatinkinase in U/l; BNP: brain natriuretic peptide in pg/ml; \* P<0.05 vs. CON, † P< 0.05 vs. baseline, # P< 0.05 vs. SEVO-I

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, durch die Applikation des volatilen Anästhetikums Sevofluran eine myokardiale Protektion durch eine anästhetikainduzierte Präkonditionierung (APC) am menschlichen Herzen zu induzieren. Entscheidend ist das verwendete Studienprotokoll. Werden zwei Zyklen Sevofluran mit 1 MAC für 5 Minuten verabreicht, unterbrochen durch eine 5-minütige und gefolgt durch eine 10-minütige Auswaschphase (SEVO-II-Gruppe), vor der Installation des kardiopulmonalen Bypass (CPB), wird die frühe postoperative Kardiomyozyten-Funktion verbessert und der postoperative Schaden des Myokards reduziert. Es zeigte sich 10 Minuten post-CPB eine signifikant gebesserte myokardiale Funktion, durch die Dukanstiegsgeschwindigkeit  $dP/dt_{max}$  angegeben, im Vergleich zur Kontroll- und Sevofluran-I-Gruppe. Darüber hinaus konnte ein signifikant besserer linksventrikulärer Druck ( $LVP_{max}$ ) gemessen werden. Durch eine 5-minütige 1 MAC Sevoflurangabe (SEVO-I-Gruppe) gefolgt von einer 10-minütigen Auswaschphase unmittelbar vor der extrakorporalen Zirkulation ist keine Induzierung einer APC möglich. Es wurde keine signifikante Verbesserung der frühen postoperativen Myokardfunktion im Vergleich zur Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die post-CPB erhobenen Troponin I-Werte, als Zeichen für den postoperativen myokardialen Schaden, ebenfalls in der Sevofluran-II-Gruppe, im Vergleich zur Sevofluran-I-Gruppe und Kontroll-Gruppe, signifikant erniedrigt waren. In der SEVO-I-Gruppe wurde keine Verringerung der postoperativ gemessenen Troponin I- und BNP-Werte im Vergleich zur Kontroll-Gruppe dokumentiert.

Bei dem volatilen Anästhetikum Sevofluran ist das kardiale Nebenwirkungspotential eher gering ausgeprägt. Dennoch kann es unter der Verwendung von Sevofluran unter anderem zu einem Anstieg der Herzfrequenz sowie zu einer negativen Inotropie kommen. In der vorliegenden Studie ergaben sich keine negativen hämodynamischen Auswirkungen in den Sevo-Applikationsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es zeigte sich, neben den bereits aufgeführten Ergebnissen, nach zwei Zyklen Sevofluran mit 1 MAC über 5 Minuten vor dem Beginn des CPB in der SEVO-II-Gruppe eine signifikante Verringerung der Herzfrequenz und ein erhöhter Cardiac Index im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei beide Effekte im Verlauf nicht

mehr nachweisbar waren. Zu den späteren hämodynamischen Messpunkten ergaben sich jeweils in allen Gruppen eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz im Vergleich zu den Ausgangswerten, wobei diese Erhöhung auf die postoperative, externe Stimulation zurückzuführen ist.

In einer von de Hert et al. durchgeführten Studie wurden die hämodynamischen Eigenschaften von den volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran untersucht. Es wurde bei 20 elektiven aortokoronaren Bypasspatienten ein Druckkatheter im linken Atrium und linken Ventrikel positioniert. Alle Messungen erfolgten vor der Installation des CPB. Die linksventrikuläre Antwort auf eine erhöhte Vorlast, ausgelöst durch eine intraoperative Elevation der Beine, wurde unter steigender Konzentration von Desfluran und Sevofluran beurteilt (Desfluran 2, 4, und 6% end tidal; n = 10; Sevofluran 1, 2, und 3% end tidal; n = 10). Die linksventrikuläre Kontraktion, bzw. Relaxation wurde durch den systolischen Druckanstieg bzw. Druckabfall ( $dP/dt$  max bzw. min) und der Zeitkonstanten der diastolische Relaxationsgeschwindigkeit  $\tau$  (tau), bestimmt. Es zeigte sich, dass unter den durchgeführten Studienbedingungen, weder Desfluran noch Sevofluran, ungeachtet ihrer negativen Inotropie und Beeinflussung der linksventrikulären Relaxation, einen ungünstigen Effekt auf die Fähigkeit des linken Ventrikels hatten auf eine Erhöhung der Vorlast zu reagieren [31].

Bei einer Erhöhung der Vorlast des Herzens wird mit steigender Wandspannung und damit resultierender Erhöhung der Scherkräfte, BNP durch die Kardiomyozyten freigesetzt. In der vorliegenden Studie ergab sich, gegen der Erwartung, keine Reduktion für das BNP nach Applikation von zwei Zyklen Sevofluran, sondern eine tendenzielle Zunahme des BNP in allen Gruppen. Diese Erhöhung des BNP kann zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend erklärt werden.

Volatile Anästhetika und die APC waren in den letzten Jahren oftmals Gegenstand experimenteller Arbeiten. Viele von den durchgeführten in vivo und in vitro Studien zeigten dass volatile Anästhetika im Rahmen einer myokardialen Ischämie die Myokardfunktion verbessern, die Infarktgrößen verringern sowie vor Reperfusionsschäden schützen [44-55].

Wie bereits aus tierexperimentellen Arbeiten bekannt, sind mehrere ischämische Präkonditionierungszyklen effektiver als nur einzelne Zyklen [63].

In einer ebenfalls von de Hert et al. vorgelegten Studie wurde untersucht, ob der Applikationszeitpunkt des Sevofluran ausschlaggebend ist für die sevofluraninduzierte Kardioprotektion [32]. Nach erfolgter Sternotomie wurde in der Präkonditionierungsgruppe Sevofluran in Konzentrationen von 0.5 - 2.0% verabreicht (je nach klinischen Erfordernissen). In der Postkonditionierungsgruppe wurde das volatile Anästhetikum vom Anfang der Reperfusionphase bis zum Ende der Operation zugeführt. Als dritte Sevofluranapplikationsart erhielten die Patienten dieser Gruppe während der kompletten Operation Sevofluran als Inhalationsanästhetikum. In der Kontrollgruppe erfolgte die Narkose als totale intravenöse Anästhesie mit Propofol (TIVA). Eine nach erfolgter aortokoronarer Bypassoperation signifikante Verringerung der Troponinwerte, als Zeichen eines geringeren myokardialen Schadens, konnte hier aber nur in der Gruppe mit durchgehender Sevofluranapplikation gezeigt werden. In der Prä- sowie in der Postkonditionierungsgruppe zeigten sich tendenziell reduzierte Troponinwerte, ohne das eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Das Schlagvolumen blieb in der Gruppe mit durchgehender Sevoflurangabe konstant, wobei in der Post- und Präkonditionierungsgruppe sowie in der TIVA-Gruppe es zu einem vorübergehenden Absinken des Schlagvolumens kam.  $dP/dt_{max}$ ,  $dP/dt_{min}$ , Peak LV Druck und der end-systolische Druck sanken in allen Gruppen mit Ausnahme in der Gruppe mit durchgehender Sevofluranapplikation. Zusätzlich konnte die Zeitkonstante der isovolumetrischen Relaxation  $\tau$  in der Gruppe mit durchgehender Sevoflurangabe als konstant gemessen werden, wobei in allen anderen Gruppen diese abfiel.

Kardioprotektive Effekte unter der Verwendung von Desfluran wurden in randomisierten Multicenterstudien für die aortokoronare Bypassoperation mit kardiopulmonalem Bypass, ebenso wie für die Bypassoperation am schlagendem Herzen ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB), gezeigt [56, 57].

Durch Guarracino et al. erfolgte 2006 eine Multicenterstudie in der 112 elektive CPB-Patienten in zwei Gruppen (Desfluran-Gruppe vs. Propofol-Gruppe (TIVA)) randomisiert wurden [56]. Es erfolgte eine Koronarbypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump coronary artery bypass operation, OPCAB). Der postoperative Katecholaminbedarf, die Dauer des Klinikaufenthaltes und die

postoperative Troponinfreisetzung, als Marker für die myokardiale Nekrose, wurden untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung des postoperativen Katecholaminbedarfs sowie der Troponin-Werte und eine Verkürzung der Klinikaufenthaltsdauer in der Desfluran- im Vergleich zur Kontroll-Gruppe.

Tritapepe et al. untersuchten in einer 2007 veröffentlichten Studie Patienten mit elektiver CPB-Operation. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erfolgte in der Studien-Gruppe die Narkose mit Desfluran. In der Desfluran-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verringerung des postoperativen Bedarfs an Katecholaminen, ein geringeres Auftreten von postoperativen Q-Zacken im erfassten Elektrokardiogramm sowie eine Verkürzung der Intubationszeit und der Verweildauer auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus. Ebenfalls konnte eine Reduktion der postoperativen Troponinfreisetzung in der Deflurangruppe gezeigt werden [57]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Pouzet et al. gezeigt [58].

In Metaanalysen von Symons et al. [72] und Landoni et al. [34] wird eine protektive Wirkung von den modernen volatilen Anästhetika Sevofluran und Desfluran, im Rahmen elektiver Bypassoperationen gezeigt, die mit einer Verringerung der postoperativen Mortalität und Morbidität einhergehen. Als zusätzlicher Marker zeigte sich eine Reduzierung des postoperativen Troponin I. Symons et al. konnten zeigen, dass der Cardiac Index postoperativ höher und der Bedarf an Katecholaminen niedriger war, bei den Patienten mit einer Narkose durch volatile Anästhetika.

Dennoch ist das Konzept der pharmakologischen Präkonditionierung nicht komplett geklärt, da wiederum einige Studien keinen Effekt von volatilen Anästhetika zeigen. Law-Koune et al. konnten in einer Studie an 18 Patienten mit elektiver OPCAB-Bypassoperation mit vergleichbaren BIS-Werten keinen protektiven Effekt in der Sevoflurangruppe zeigen [71]. Dies steht in Widerspruch zur vorliegenden tierexperimentellen Studienlage. Dieses mag in den unterschiedlichen Methoden der klinischen Forschungen begründet liegen. Präkonditionierung erfordert einen kurzen Stimulus (ischämisch oder pharmakologisch) gefolgt von einer Reperfusions- bzw. Auswaschphase [7].

Um die Kriterien der anästhetikainduzierten Präkonditionierung zu erfüllen, dürfen die volatilen Anästhetika nicht zu Beginn oder während einer myokardialen Ischämie (extrakorporale Zirkulation) verabreicht werden, wobei nur wenige Studien vorliegen die diese Kriterien erfüllen.

Belhomme et al. fanden Hinweise auf eine Aktivierung der Proteinkinase C in den Kardiomyozyten des rechten Atriums. Es wurde eine hohe Isoflurandosis (2.5 MAC) für 15 Minuten über die extrakorporale Zirkulation verabreicht, gefolgt von einer 10-minütigen Auswaschphase, vor der Ausklemmung der Aorta. Es konnten keine Unterschiede des myokardialen Zellschadens bezüglich des Troponin I- und der Creatinkinase-Isoform-MB zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Die Publikation einer hämodynamischen Datenanalyse erfolgte hier nicht [30].

Durch Tomai et al. erfolgte eine Studiendurchführung mittels 15-minütiger Isoflurangabe gefolgt von einer 10-minütigen Auswaschphase vor einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation (20 Patienten pro Gruppe, Isofluran- vs Kontrollgruppe). Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der postoperativen Myokardfunktion oder Enzymfreisetzung als Hinweis auf eine myokardiale Nekrose [59]. In einer zweiten Studie konnte die gleiche Forschungsgruppe ähnliche Ergebnisse für Patienten mit Diabetes mellitus zeigen [60].

In einer randomisierten Zwei-Center-Studie mit 72 eingeschlossenen Patienten untersuchten Piriou et al. die APC mit einer 15-minütigen Gabe von 1 MAC Sevofluran mit gefolgter 15-minütiger Auswaschphase, vor der Installation des kardiopulmonalen Bypasses. In der Sevoflurangruppe zeigte sich bei einigen Patienten ein erniedrigtes Herzzeitvolumen, eine verringerte Troponinfreisetzung konnte nicht beobachtet werden [61].

Penta de Peppo et al. konnten zwar eine verbesserte linksventrikuläre Funktion in der Enfluran-Gruppe, nach Applikation von 5 Minuten 1.5% Enfluran unmittelbar vor dem kardiopulmonalem Bypass, nachweisen. Eine Verringerung der postoperativen Troponin- und CK-MB-Werte wurde dennoch nicht dokumentiert [62].

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass zwei Zyklen Sevofluran (jeweils 5 Minuten 1 MAC, unterbrochen und gefolgt durch eine 5- bzw. 10-minütige Auswaschphase), vor dem kardiopulmonalen Bypass appliziert, zum einen zu einer Reduktion des myokardialen Zellschadens und zum anderen zu einer Verbesserung der frühen postoperativen myokardialen Funktion führt, wobei ein einzelner Zyklus der Sevofluranapplikation keinen Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte (5 Minuten 1 MAC, gefolgt durch eine 10-minütige Auswaschphase). Der nachgewiesene Effekt ist demnach abhängig von dem Applikationsprotokoll.

Studienprotokolle anderer klinischer Arbeiten sahen entweder keine Auswaschung vor oder das volatile Anästhetikum wurde vor bzw. nach dem kardiopulmonalen Bypass appliziert, bzw. während der gesamten Operation verabreicht. Diese Studien könnten demnach durch andere kardioprotektive Effekte außer der APC beeinflusst worden sein (z. B. während der Reperusionsphase, Postkonditionierung).

In einer durch Julier et al. durchgeführten Studie erhielten die Patienten der Sevoflurangruppe 4% des volatilen Anästhetikums über die Herzlungenmaschine innerhalb der ersten 10 Minuten des kardiopulmonalen Bypasses, vor der myokardialen Ischämie mittels Ausklemmung der Aorta [33]. In der Sevoflurangruppe zeigte sich kein Unterschied für die postoperativ durchgeführte Troponin T- oder Creatinkinase-MB-Kontrolle im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die postoperative NTpro-BNP- Freisetzung, einem sensitiven Marker für die myokardiale kontraktile Dysfunktion, konnte jedoch eine signifikante Reduktion gezeigt werden. Zur Kreislaufstabilisierung im Rahmen der hoch dosierten Sevofluranapplikation, erfolgte aber die Therapie mit Phenylephrin, einem Sympathomimetikum mit agonistischer Wirkung am  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptor. Tejero-Taldo et al. konnten allerdings zeigen das Phenylephrin ebenfalls eine Präkonditionierung auslösen kann [64]. Darüber hinaus kann ebenso der CPB dazu führen, das eine myokardiale Protektion induziert wird [81, 82].

Demnach könnte es zu Überlagerungen möglicher protektiver Einflüsse von dem CPB und / oder Phenylephrin kommen. Bezüglich des Studienprotokolls fehlte die erforderliche Auswaschphase nach der Applikation des volatilen Anästhetikums, welche einen wesentlichen Bestandteil der APC darstellt.

Ein weiterer Faktor ist die intraoperative Gabe von Aprotinin, einem pankreatischen Trypsin-Inhibitor, der zur Reduktion der Blutungsneigung intraoperativ eingesetzt werden kann. Als Proteaseninhibitor verhindert Aprotinin eine Präkonditionierung [65].

Bei bekannter Wirkungsbeeinflussung wurde in der vorliegenden Studie auf den Gebrauch von Aprotinin verzichtet. Dennoch waren die eingeschlossenen Patienten einigen Faktoren ausgesetzt, die teilweise in tierexperimentellen Arbeiten eine Präkonditionierung blockierten. Dazu gehören z. B. eine bestehende Medikation mit oralen Antidiabetika oder Betablocker [66] sowie erhöhte Blutglukosespiegel [67]. Die meisten der operierten Patienten standen unter einer Betablockertherapie und der mittlere Blutglukosespiegel stieg während des CPB auf 145 mg/dl.

Alternative, potenziell beeinflussende Faktoren waren in den drei verschiedenen Studiengruppen weitgehend übereinstimmend. Alle eingeschlossenen Patienten wurden komplett revaskularisiert, die Operation erfolgte durch einen Operateur mit derselben Anastomosentechnik, die Kardioplegie erfolgte standardmäßig gleich, die Zeiten für den kardiopulmonalen Bypass, die Ischämie und Reperfusion waren in den verschiedenen Gruppen im Wesentlichen identisch. Um eine vergleichbare Anästhesietiefe zu gewährleisten erfolgte während der Anästhesie ein BIS-Monitoring (Bispektral Index). Hier zeigte sich in den Phasen der Sevofluranapplikation, unter Pausierung der Propofolanästhesie (TIVA) in der Kontrollgruppe, eine einheitliche Anästhesietiefe (Kontrollgruppe:  $32 \pm 7$ ; SEVO-I-Gruppe:  $31 \pm 8$ , SEVO-II-Gruppe:  $30 \pm 10$ ). Aufgrund der im Wesentlichen vergleichbaren Charakteristika der drei Studiengruppen erfolgte unsererseits die Schlussfolgerung dass die hier gezeigten Effekte auf die Gabe von Sevofluran, in Abhängigkeit der unterschiedlichen Studienprotokolle, zurückzuführen sind.

Zur Überprüfung des individuellen perioperativen Risikos wurde für jeden der Patienten eine EuroSCORE-Berechnung durchgeführt. Der EuroSCORE stellt ein einfaches und objektives Verfahren dar um die postoperative Frühmortalität bei herzchirurgischen Patienten abzuschätzen. In allen drei Studiengruppen blieb das errechnete durchschnittliche Risiko gleich. Bezüglich der Konzentration des inhalativ zugeführten Sevofluran während der Applikation und nach der Auswaschphase erfolgte eine Messung der endexpiratorischen Sevoflurankonzentration. Diese wurde bei allen Patienten 5 Minuten nach Beginn der Auswaschphasen mit 0 Vol% gemessen. Das An- und Abfluten wurde durch hohe Frischgasflüsse (12l/min.) unterstützt. Es wurden keine Sevofluranspiegelbestimmungen im Plasma oder in Kardiomyozyten durchgeführt. Es erfolgte eine intraoperative Kontrolle hämodynamischer Parameter bis 10min. post-CPB ( $LVP_{max}$ ,  $LVP_{min}$ ,  $LVP_{ED}$ ,  $dP/dt_{max}$ ,  $dP/dt_{min}$ , Zeitkonstante Tau) sowie eine intra- und postoperative hämodynamische Überwachung bis 72Std. post-CPB (HF, MAP, PCWP,  $SvO_2$ , CI). Zusätzlich wurde Troponin I als Marker für den myokardialen Schaden bis zu 72 Stunden post-CPB bestimmt. Durch die hohe Sensitivität und Spezifität ist Troponin I geeignet auch sehr geringe Zellschäden zu erkennen [68], auch im Bezug auf irreversible myokardiale Zellschäden bypassoperierter Patienten [69]. Darüber hinaus existieren Zusammenhänge zwischen der postoperativen Prognose des Patienten und der postoperativen Troponinerhöhung [70].

Das eine anästhetikainduzierte Präkonditionierung am menschlichen Herzen durch das volatile Anästhetikum während einer aortokoronaren Bypassoperation ausgelöst wird, konnte die vorliegende Studie erstmals zeigen. Allerdings war nur ein Applikationszyklus mit 1 MAC über 5 Minuten, mit anschließender 10-minütiger Auswaschphase ineffektiv. Zuvor durchgeführte Studien arbeiteten mit unterschiedlichen Studienprotokollen, wobei jeweils andere Applikationszeitpunkte, unterschiedliche Dosen und teilweise fehlende Auswaschphasen für den Versuch der Präkonditionierung benutzt wurden. Diese konnten einen signifikanten Effekt der Protektion nicht nachweisen. Ein Zyklus 1 MAC Sevofluran für 5 Minuten, mit 10-minütiger Auswaschphase hatte in der vorliegenden Studie keinen Effekt. Zwei Zyklen 1 MAC Sevofluran, unterbrochen durch eine 5-minütige und gefolgt durch eine 10-minütige Auswaschphase, konnten eine APC zeigen. Ob eine Veränderung des einen Sevofluranzyklus, durch Konzentrationssteigerung oder Verlängerung der Applikation, eine APC ausgelöst hätte, kann nicht beantwortet werden.

Bein et al. konnten allerdings zeigen, dass zwei Applikationszyklen von Sevofluran, appliziert vor der Ischämie, zu einer Verringerung der myokardialen Schädigung, im Vergleich zu einer kontinuierlichen Sevoflurangabe und totaler intravenöser Anästhesie führte. In der Gruppe mit zwei Zyklen Sevofluran zeigte sich 24 und 48 Std. post-CPB ein niedrigerer Troponin T-Wert, sowie 24 Std. post-CPB ein erniedrigter CK-MB-Wert, im Vergleich zur kontinuierlichen Sevoflurangabe und zur Kontrollgruppe mit TIVA.

Ein weiterer Endpunkt dieser Studie war der echokardiographisch ermittelte myocardial performance index (MPI). Dieser dopplersonographisch ermittelte Index kombiniert systolische und diastolische Zeitintervalle. Er wurde als Maß für die globale ventrikuläre Funktion eingeführt und ist definiert als die Summe aus isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit geteilt durch die Austreibungszeit. Über die Ableitung des Mitraleinstroms und des aortalen Ausstroms mit Hilfe des gepulsten Dopplers ist der MPI leicht bestimmbar. Bein et al. kontrollierten den MPI prä- sowie 15 und 30 min. post-CPB. Sie zeigten in der Sevoflurangruppe mit zwei Applikationszyklen, 30 min. post-CPB, eine bessere postoperative linksventrikuläre Funktion im Vergleich zu der Sevoflurangruppe mit kontinuierlicher Applikation und der Kontrollgruppe mit TIVA [73].

Offen bleiben die Fragen ob in der vorliegenden Studie eine Verlängerung der Applikationsdauer oder eine Applikation einer erhöhten Sevoflurankonzentration eine weitere Reduktion des Zellschadens, bzw. eine weitere Verbesserung der myokardialen Funktion erbracht hätten.

Darüber hinaus wäre ein interessanter Ansatzpunkt, ob eine APC einen protektiven Effekt auch auf die Inzidenz von postoperativen Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, hat. Die vorliegende Studie kann diese Frage aufgrund des angewendeten Studienprotokolls nicht beantworten.

Zusammenfassend kann eine anästhetikainduzierte Präkonditionierung durch die Applikation des volatilen Anästhetikums Sevofluran ausgelöst werden, diese steht aber in Abhängigkeit zum Präkonditionierungsprotokoll. Darüber hinaus zeigt sich, je nach Applikationsprotokoll, in der frühen postoperativen Phase eine verbesserte myokardiale Funktion.

## Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt, Statistisches Jahrbuch 2008; 9.2.2
  - [2] Jennings RB, Reimer KA, The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991, 42, 225-246
  - [3] Ganote C, Armstrong S, Ischaemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation. *Cardiovasc Res* 1993, 27, 1387-1403
  - [4] Boersma E, Mercado N, Poldermanns D, et al., Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003, 361, 847-858
  - [5] Wartier DC, Pagel PS, Kersten JR, Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000, 92, 253–259.
  - [6] Bolli R, Becker L, Gross G, et al., Myocardial Protection at a Crossroads. *Circ Res* 2004, 95, 125-134
  - [7] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986, 74, 1124-1136
  - [8] Osborne DL, Aw TY, Cepinskas G, et al., Development of ischemia/reperfusion tolerance in the rat small intestine. An epithelium-independent event. *J Clin Invest* 1994, 94, 1910-1918
  - [9] Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, et al., Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors and ATP-sensitive K-channels in cerebral ischemic preconditioning. *PNAS* 1995, 92, 4666-4670
  - [10] Peralta C, Closa D, Xaus C, et al., Hepatic preconditioning in rats is defined by a balance of adenosine and xanthine. *Hepatology* 1998, 28, 768-773
- Literaturverzeichnis 62

- [11] Przyklenk K, Kloner RA, Ischemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 1998, 40, 517-547
- [12] Li G, Chen S, Lu G, et al., Cardiac ischemic preconditioning improves lung respiration in valve replacement operations. *Ann Thorac Surg* 2001, 71, 631-635
- [13] Torras J, Herrero-Fresneda I, Lloberas N, et al., Promising effects of ischemic preconditioning in renal transplantation. *Kidney Int* 2002, 61, 2218-2227
- [14] Yellon DM, Baxter GF (1995) A „second window of protection“ or delayed preconditioning phenomenon: Future horizons for myocardial protection. *J Mol Cell Cardiol* 27:1023–1034
- [15] Marber MS, Ischemic preconditioning in isolated cells. *Circ Res* 2000, 86, 926-931
- [16] Walker DM, Walker JM, Pugsley WB, et al., Preconditioning in isolated superfused human muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27, 1349-1357
- [17] Tosaki A, Cordis GA, Szerdahelyi P, et al., Effects of preconditioning on reperfusion arrhythmias, myocardial functions, formation of free radicals, and ion shifts in isolated ischemic/reperfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 23, 365-373
- [18] Moolman JA, Genade S, Winterbach R, et al., Preconditioning with a single short episode of global ischemia in the isolated working rat heart: effect on structure, mechanical function, and energy metabolism for various durations of sustained global ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995, 9, 103-115
- [19] Okazaki Y. et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 1597-1604 (1993).

- [20] Deutsch E. et al. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 82, 2044-2051 (1990).
- [21] Kloner, R.A. et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 91, 37-45 (1995).
- [22] Kloner, R.A. et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 97, 1042-1045 (1998).
- [23] Cason BA, Gamperl AK, Slocum RE, et al., Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. *Anesthesiology* 1997, 87, 1182-1190
- [24] Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, et al., Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K-ATP-Channels via multiple signaling pathways, *Anesthesiology* 2002, 97, 4-14
- [25] Novalija E, Fujita S, Kampine JP, et al., Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology* 1999, 91, 701-712
- [26] Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C 3rd, et al., Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000, 92, 1692-1701
- [27] Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999, 91, 1437-1446

- [28] Piriou V, Chiari P, Lhuillier F, et al., Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *Br J Anaesth* 2002, 89, 486-491
- [29] Mullenheim J, Ebel D, Bauer M, et al., Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2003, 99, 624-631
- [30] Belhomme, D. et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 100, II340-II344 (1999).
- [31] De Hert, S.G. et al. Effects of desflurane and sevoflurane on length-dependent regulation of myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 95, 357-363 (2001).
- [32] De Hert, S.G. et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101, 299-310 (2004).
- [33] Julier K, daSilva R, Garcia C, et al., Preconditioning by Sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2003, 98, 1315-1327
- [34] Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, Calabrò MG, Fochi O, Guarracino F, Tritapepe L, De Hert S, Torri G. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Aug;21(4):502-11.
- [35] Kitakaze M, Hori M, Morioka T, Minamino T, Takashima S, Sato H, Shinozaki Y, Chujo M, Mori H, Inoue M, Kamada T: Infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-Nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circ.* 1994; 89: 1237-46.

- [36] Hartmann JC, Wall TM, Hulliger TG, Shebuski RJ: Reduction of myocardial infarct size in rabbits by Ramiprilat: Reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1993; 21: 996-1003.
- [37] Frässdorf J, Weber NC, Obal D, Toma O, Müllenheim J, Kojda G, Preckel B, Schlack W. Morphine induces late cardioprotection in rat hearts in vivo: the involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor kappaB *Anesth Analg.* 2005 Oct;101(4):934-41
- [38] Mechanisms of acetylcholine- and bradykinin-induced preconditioning. Critz SD, Cohen MV, Downey JM. *Vascul Pharmacol.* 2005 Apr-May;42(5-6):201-9. Epub 2005 Apr 9.
- [39] Tsuchida A, Liu A, Liu GS, Cohen MV, Downey JM: Alpha-1-adrenergic agonists precondition rabbit myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circulation Research* 1994; 75: 576-85.
- [40] Pain t, Yang XM, Critz SC, et al., Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ* 2000; 87:460-6
- [41] Larsen. „Anästhesie“, 6. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München „Inhalationsanästhetika“, S. 33-56
- [42] M.Loscar · P.Conzen, Volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 2004 · 53:183–197
- [43] Michel,P., Roques,F. & Nashef,S.A. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 23, 684-687 (2003).
- [44] Preckel B, Schlack W, Comfre T, Obal D, Barthel H, Thämer V: Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998; 81:905–12

- [45] Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thämer V: Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 1998; 81:913–9
- [46] Obal D, Preckel B, Scharbatke H, Müllenheim J, Höterkes F, Thämer V, Schlack W: One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Br J Anaesth* 2001; 87:905–11
- [47] Obal D, Scharbatke H, Müllenheim J, Preckel B, Schlack W: Myocardial protection by preconditioning with sevoflurane is further enhanced by sevoflurane administration during reperfusion (abstract). *ANESTHESIOLOGY* 2002; 97: A-607
- [48] Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Mechanism of myocardial protection by isoflurane: Role of adenosine triphosphate regulated–potassium (KATP) channels. *ANESTHESIOLOGY* 1996; 85:794–807
- [49] Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC: Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *ANESTHESIOLOGY* 1997; 87:361–70
- [50] Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, Lepage O, Babatasi G, Khayat A, Bricard H, Gerard JL: Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vivo. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 97:33–41
- [51] Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM: Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *ANESTHESIOLOGY* 1997;86:699–709
- [52] Varadarajan SG, An J, Novalija E, Stowe DF: Sevoflurane before or after ischemia improves contractile and metabolic function while reducing

- myoplasmic Ca<sup>2</sup> loading in intact hearts. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 96:125–33
- [53] Schlack,W., Preckel,B., Barthel,H., Obal,D. & Thamer,V. Halothane reduces reperfusion injury after regional ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br. J. Anaesth.* 79, 88-96 (1997).
- [54] Weber,N.C. et al. Mechanisms of xenon- and isoflurane-induced preconditioning - a potential link to the cytoskeleton via the MAPKAPK-2/HSP27 pathway. *Br. J. Pharmacol.* 146, 445-455 (2005).
- [55] Weber,N.C. et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br. J. Pharmacol.* 144, 123-132 (2005).
- [56] Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:477-83.
- [57] Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicenter randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:323-31.
- [58] Julier K, Da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A, et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo- controlled, multicenter study. *Anesthesiology.* 2003;98:1315-27.
- [59] Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M, Paquin S, Kitakaze M, Mantz J, et al. Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? *Ann Thorac Surg.* 2002;73:843-8.

- [60] Forlani S, Tomai F, De Paulis R, Turani F, Colella D, Nardi P, et al. Preoperative shift from glibenclamide to insulin is cardioprotective in diabetic patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004;45:117-22.
- [61] Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, Kitakaze M, Chiari P, Paquin S, et al. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth*. 2007; 99:624-31.
- [62] Penta de Peppo A, Polisca P, Tomai F, De Paulis R, Turani F, Zupancich E, Sommariva L, Pasquelatti P, Chiariello L: Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999;68:112–28
- [63] Fryer RM, Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Importance of PKC and tyrosine kinase in single or multiple cycles of preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;276:H1229-35.
- [64] Tejero-Taldo IM, Gursoy E, Zhao TC, Kukreja RC. [alpha] -Adrenergic Receptor Stimulation Produces Late Preconditioning Through Inducible Nitric Oxide Synthase in Mouse Heart. *J Mol Cell Cardiol* 2002 February;34:185-95.
- [65] Bukhari EA, Krukenkamp IB, Burns PG et al. Does aprotinin increase the myocardial damage in the setting of ischemia and preconditioning. *Ann Thorac Surg* 1995;60:307-10.
- [66] Kehl,F. et al. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 96, 183-188 (2002).
- [67] Kersten,J.R. et al. Glyburide, a KATP channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth. Analg.* 83, 27-33 (1996).

- [68] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69.
- [69] Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:629-31.
- [70] Fellahi JL, Gue X, Richomme X, Monier E, Guillou L, Riou B. Short- and longterm prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 2003;99:270-4.
- [71] Law-Koune, J.D. et al. Sevoflurane-remifentanil versus propofol-remifentanil anesthesia at a similar bispectral level for off-pump coronary artery surgery: no evidence of reduced myocardial ischemia. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **20**, 484-492 (2006).
- [72] Symons, J.A. & Myles, P.S. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 97, 127-136 (2006).
- [73] Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M, Fraund S, Scholz J. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia.* 2008 Oct;63(10):1046-55
- [74] Chen Q, Camara AK, Stowe DF, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Modulation of electron transport protects cardiac mitochondria and decreases myocardial injury during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C137-47

- [75] De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584–93
- [76] Stowe DF, Kevin LG. Cardiac preconditioning by volatile anesthetic agents: a defining role for altered mitochondrial bioenergetics. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 439–48
- [77] Weber NC, Schlack W. Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 187–207
- [78] Preckel B, Thämer V, Schlack W. Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest. 1999, 46(11): 1076-81
- [79] Kloner RA, Przyklenk K, Shook T, Cannon CP. Protection Conferred by Preinfarct Angina is Manifest in the Aged Heart: Evidence from the TIMI 4 Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1998; 6(2): 89-92.
- [80] Penta De PA, Polisca P, Tomai F, et al. Recovery of LV contractility in man is enhanced by preischemic administration of enflurane. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 112–8
- [81] Ghosh S, Galiñanes M. Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: role of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jul;126(1):133-42.
- [82] Burns PG, Krukenkamp IB, Caldarone CA, Gaudette GR, Bukhari EA, Levitsky S. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? *Circulation* 1995;92:II447-51.
- [83] Kochs E, Adams HA, Spies C. *Anästhesiologie*, 2 Auflage, Georg Thieme Verlag 2008; Kapitel 30, Seite 975

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Schlack, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Preckel sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. Müllenheim für die freundliche Überlassung des Themas und für die hervorragende Betreuung und kritische Begleitung während der Durchführung der Studie.

Besonders danke ich Herrn Dr. Dr. med. Jan Fräßdorf für seine ununterbrochene Bereitschaft zur Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und der Erstellung der Dissertation sowie Frau Dr. rer. nat. Nina Weber und Frau Dr. med. Jessica Wolter für das Anleiten des Western Blot-Verfahrens und die Betreuung in den Laboren der experimentellen Anästhesiologie.

Mein Dank gilt auch Thomas Meemann und Manuel Hermes stellvertretend für alle Mitdoktoranden für die exzellente Zusammenarbeit in der Klinik und im Labor.

Ebenso danke ich allen, die mir außerhalb der Klinik bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben, insbesondere meinen Eltern und meiner Frau Katharina.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

15. Juni 2015

René Weber