

Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen

Wissenschaftliche, rechtliche und technische Aspekte zur Nutzung eines Narkosemittelverdunsters an der Herz-Lungen-Maschine

Eine Stellungnahme des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

W. Schlack¹, E. Biermann², B.M. Graf³, S. Kazmaier³, A. Obermayer⁴, C. Werner⁵, W. Zink³, K. Züchner³, W. Dietrich⁶ und U. Schirmer⁷

¹ Department of Anesthesiology, University of Amsterdam (Academic Medical Center)

² Justitiar, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Nürnberg

³ Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universitätsklinikum, Georg-August-Universität Göttingen (Direktoren: Prof. Dr. B. M. Graf und Prof. Dr. M. Quintel)

⁴ Anästhesiologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler)

⁵ Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. C. Werner)

⁶ Institut für Anästhesie, Deutsches Herzzentrum München (Direktor: Prof. Dr. P. Tassani-Prell)

⁷ Abteilung Kardioanästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm (komm. Abteilungsleiter: Priv.-Doz. Dr. U. Schirmer)

1. Einführung

Der Einsatz volatiler Anästhetika bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) auch während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist ein klinisch etabliertes Verfahren der Narkoseführung, das (neben einer totalen intravenösen Anästhesie) nicht nur in Deutschland, sondern weltweit seit vielen Jahren erfolgreich praktiziert wird [1,2]. Auch wenn die Gabe volatiler Anästhetika über den Oxygenator der HLM in der Vergangenheit von einigen HLM-Herstellern konstruktiv bereits vorgesehen war [3,4] bieten weder die Hersteller von Narkosegeräten noch die von Herz-Lungen-Maschinen die dafür notwendige technische (Zusatz-) Ausstattung zusammen mit ihren Produkten an. Nicht nur in deutschen Kliniken wurden daher die benötigten Einspeisevorrichtungen für volatile Anästhetika unter Verwendung gängiger Narkosemittelverdunster selbst hergestellt. Um den rechtlichen und technischen Vorschriften zu genügen, erfolgte in der Bundesrepublik bis Mitte der 90er Jahre i.d.R. eine Prüfung der sicherheitstechnisch unbedenklichen Verwendbarkeit (sog. SUV-Bescheinigungen) der Narkosemittelverdunster der Firma Dräger nach den Vorschriften der Medizingeräteverordnung (MedGV) und die Ausstellung dieser Bescheinigung durch den TÜV Bayern. Obwohl zu diesem Zeitpunkt die europäische Richtlinie 93/42/EWG und das Medizinproduktegesetz (MPG) bereits Gültigkeit hatten, ist diese Vorgehensweise aufgrund der damals noch geltenden Übergangsvorschriften des MPG rechtlich nicht zu beanstanden. Eine Änderung der Rechtslage für das Inverkehrbringen, Inbetriebnehmen und für die sog. „In-Haus-Herstellung“ von Medizinprodukten erfolgte zum einen mit dem Inkrafttreten der Medizinproduktebetriebsverordnung (MPBetreibV)

am 29.06.1998, zum anderen mit dem Inkrafttreten des 2. MPG-Änderungsgesetzes am 01.01.2002.

Damit reichen die früheren SUV-Bescheinigungen allein für einen rechtlich unbedenklichen Einsatz des Vapors am Oxygenator der HLM nicht mehr aus. Einige Kliniken haben daher die Vaporen an der HLM abgebaut und auf den Einsatz volatiler Anästhetika während der EKZ verzichtet, die Verunsicherung über das weitere Vorgehen bleibt jedoch bestehen. Hinzu kommt, dass das Interesse an einer volatilen Anästhesie derzeit sehr groß ist, da die wissenschaftlichen Erkenntnisse über myokardprotektive Wirkungen in den letzten Jahren zunehmend auf mögliche Vorteile dieser Narkoseführung gerade in der Herzchirurgie hinweisen.

Nach entsprechenden Anfragen aus vielen Herzzentren hat der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI gemeinsam mit Medizintechnikern und Juristen diese Problematik bearbeitet. Der folgende Beitrag fasst die rechtlichen, technischen und organisatorischen Voraussetzungen für die Nutzung eines Narkosemittelverdunsters an der Herz-Lungen-Maschine zusammen und nimmt Stellung zur aktuellen wissenschaftlichen Datenlage der Myokardprotektion (W. Schlack).

2. Rechtliche und technische Voraussetzungen

2.1 Rechtsgrundlagen

Für die Herstellung von technischen Einrichtungen zur Applikation von volatilen Narkosemitteln in die Gasversorgung der Oxygenatoren von Herz-Lungen-Maschinen (Einspeisevorrichtung) gelten die einschlägigen Vorschriften des 2. MPG-ÄndG, die hier aber nicht von Interesse sind. Bei der Kombination einer HLM mit einer Einspeisevorrichtung für vola- ▶

► tile Narkosemittel (i.a. Vapor- und Narkosemittelkonzentrationsmessgerät) durch den Betreiber ist nachzuprüfen, ob hierfür die Vorschriften des § 2 Abs. 3 MPBetreibV (mit einander verbundene Medizinprodukte) oder § 12 Abs. 1 2. MPG-ÄndG (In-Haus-Herstellung von Medizinprodukten) in Betracht kommen. Maßgebend für die Anwendung des § 2 Abs. 3 MPBetreibV sind die Berücksichtigung und damit auch die Einhaltung der vom Hersteller angegebenen Zweckbestimmung und die Sicherheit der insgesamt miteinander verbundenen Medizinprodukte sowie das Fehlen einer ebenfalls vom Hersteller ausgesprochenen Einschränkung der Anwendung nach Anhang I Nr. 9.1 der Richtlinie 93/42/EWG. Im vorliegenden Fall ist als Zweckbestimmung der Narkosemitteldosiergeräte (Narkosemittelverdunster) die Anreicherung des medizinischen Frischgases eines Narkosegerätes mit Anästhesiemitteldampf durch die Hersteller vorgegeben. Dies bedeutet aber, dass die Verwendung von Narkosemittelverdunstern in Kombination mit Oxygenatoren an einer HLM nicht der durch die Hersteller vorgegebenen Zweckbestimmung entspricht. Hierdurch findet der § 2 Abs. 3 MPBetreibV und das Produkthaftungsgesetz keine Anwendung.

Die Herstellung der Kombination einer HLM mit einer Einspeisevorrichtungen für volatile Narkosemittel durch den Betreiber fällt damit eindeutig unter die Vorschriften des § 12 Abs. 1 2. MPG-ÄndG (In-Haus-Herstellung von Medizinprodukten).

Hierdurch wird der Hersteller eines Medizinproduktes aus der In-Haus-Herstellung (in der Regel der Betreiber) einem Hersteller, der Medizinprodukte in den Verkehr bringt, bis auf die formale Durchführung des Konformitätsbewertungsverfahrens gleichgestellt. Im wesentlichen Unterschied zu einem Hersteller darf das In-Haus-hergestellte-Produkt nur vom Hersteller in Betrieb genommen und nicht in Verkehr gebracht werden. Die Produkthaftung für die In-Haus-Herstellung liegt beim Hersteller und Betreiber.

2.2 Technische Sicherheit und Voraussetzungen

Nach § 12 Abs. 1 2. MPG-ÄndG hat der Betreiber bei der In-Haus-Herstellung von Medizinprodukten die Grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte nach Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG in gleicher Weise einzuhalten wie ein Hersteller, der seine Produkte in den Verkehr bringt. Insbesondere greifen nach der einschlägigen Rechtsprechung die besonderen Vorschriften des Produkthaftungsgesetzes auch für die Medizinprodukte aus der In-Haus-Herstellung.

Bezüglich der technischen Sicherheit von Medizinprodukten und damit auch der Kombination von Medizinprodukten verlangen die Grundlegenden Anforderungen nach Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG

die sogenannte integrierte Sicherheit unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der Technik, der wiederum das Konzept der Sicherheit beim Auftreten des ersten Fehlers beinhaltet. Im Gegensatz zu den Bestimmungen der Medizinprodukteverordnung, die bei medizinisch-technischen Geräten zur dosierten Anwendung von Energie oder Arzneimitteln nur eine Warneinrichtung für den Fall einer gerätebedingten Fehldosierung forderten, sind diese und das vernünftigerweise vorhersehbare Fehlverhalten der Anwender konstruktiv zu verhindern. Dies insbesondere auch deshalb, weil bei der Einspeisung der volatilen Narkosemittel in den Oxygenator der HLM jede Fehlfunktion der Gasversorgung und/oder eine Fehleinstellung des Vapors durch den Anwender zu einer unmittelbaren Konzentrationsänderung im Blut des Patienten führt. Ferner steht als Puffervolumen zur Dämpfung von Konzentrationsspitzen nur das im Vergleich zur inhalativen Applikation mit einem Narkosegerät sehr geringe Füllvolumen des Oxygenators zur Verfügung. Zur weiteren Erklärung bzw. Vertiefung der technischen Vorgänge muss an dieser Stelle auf die einschlägige Fachliteratur zur Strömungslehre, der Wärme- und Stofftransportvorgänge und der Membrantechnologie verwiesen werden.

Für die Herstellung der Kombination einer HLM mit einer Einspeisevorrichtungen für volatile Narkosemittel durch den Betreiber bedeuten die bisherigen Ausführungen, dass die Einspeisevorrichtung für volatile Narkosemittel in die Gasversorgung des Oxygenators über

- ein Narkosemittelkonzentrationsmeßgerät mit einstellbarer unterer und oberer Alarmgrenze,
- eine automatische Abschaltung bzw. Umgehung des Vapors bei Unter- oder Überschreitung der Alarmgrenzen des Narkosemittelkonzentrationsmeßgerätes,
- eine Warneinrichtung für den Fall einer Änderung des Sauerstoffzuflusses zum Oxygenator und
- eine Narkosegasabsaugung am Abluftanschluss des Oxygenators verfügen muss.

2.3 Nutzen/Risiko-Analyse als rechtlich geforderte Voraussetzung

Die Grundlegenden Anforderungen nach Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG fordern u.a. ein hohes Maß des Schutzes der Gesundheit und ein vertretbares Nutzen/Risiko-Verhältnis. Im Rahmen der Risikoanalyse nach DIN EN 14971 ist also auch bei der In-Haus-Herstellung zu ermitteln, ob bei

- herkömmlicher inhalativer Narkoseführung,
- herkömmlicher intravenöser Narkoseführung,
- herkömmlicher Kombination aus inhalativer und ►

- ▶ intravenöser Narkoseführung oder
 - bei Narkoseführung mit Einspeisung des volatilen Narkosemittels in den Oxygenator
- für die Patienten und Anwender ein vertretbares Nutzen/Risiko-Verhältnis besteht. Die folgende Analyse der aktuellen Datenlage soll daher diese Fragen für herzchirurgische Patienten beantworten.

3. Myokardprotektion durch Anästhetika

Als Kliniker interessieren uns vor allem drei Fragen, auf die besonders eingegangen werden soll:

1. Wie ist die klinische Datenlage zu kardioprotektiven Effekten der volatilen Anästhetika während herzchirurgischer Eingriffe mit HLM?
2. Lässt sich durch die kurzzeitige Inhalation des Anästhetikums vor und nach HLM ein vergleichbarer Effekt erzielen?
3. Lassen sich durch intravenöse Anästhetika vergleichbare Effekte erzielen?

3.1 Kardioprotektive Eigenschaften volatiler Anästhetika während HLM

Eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen hat in den letzten Jahren die Grundlagen der Kardioprotektion durch volatile Anästhetika erarbeitet [5,6]. Dabei können drei Zeitfenster unterschieden werden, in denen durch vermutlich zum Teil unterschiedliche Mechanismen myokardprotektive Effekte ausgelöst werden:

- a) Die Substanzen können bereits vor der Ischämie eine anhaltende Protektion bewirken. Dies wird als „Präkonditionierung“ bezeichnet und zur Zeit am intensivsten beforscht (einen Überblick gibt [7]).
- b) Die Substanzen können während der Ischämie durch eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs direkt anti-ischämisch wirken. Dieser Effekt ist lange bekannt und nur gering ausgeprägt, er konnte aber auch z.B. für Isofluran am Menschen gezeigt werden [8].
- c) In der Reperfusion nach der Ischämie bewirken volatile Anästhetika eine sehr spezifische und ausgeprägte Kardioprotektion gegen den sog. Reperfusionsschaden (Übersicht bei [9]). Im Tierversuch führt eine Kombination von prä-ischämischer und post-ischämischer Applikation der volatilen Anästhetika zu einem additiven Effekt [10].

Während experimentelle Untersuchungen das volatile Anästhetikum meist nur zu einem bestimmten Zeitpunkt verabreichten, um einen der Mechanismen näher zu untersuchen, wurde in der ersten wichtigen klinischen Studie das volatile Anästhetikum während des gesamten Eingriffs verabreicht, d.h. auch während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) über die HLM [11]. De Hert und Mitarbeiter konnten erstmals

einen kardioprotektiven Effekt von Sevofluran im Vergleich zu einer TIVA mit Propofol unter den klinischen Bedingungen einer Bypassoperation mit HLM zeigen. So hatten die mit Sevofluran anästhesierten Patienten post-EKZ eine bessere Ventrikelfunktion und eine deutlich reduzierte Troponinfreisetzung in der Reperfusion. Vor allem der reduzierten Troponinfreisetzung wird eine besondere Bedeutung zugemessen, da die postoperative Troponinfreisetzung mit dem Langzeitoutcome nach herzchirurgischen Eingriffen korreliert. Die klinische Kardioprotektion durch volatile Anästhetika bei herzchirurgischen Eingriffen wurden inzwischen mehrfach bestätigt, so auch gerade für alte Patienten mit schlechter linksventrikulärer (LV-) Funktion [12,13]. Desfluran scheint dabei ähnlich wie Sevofluran zu wirken [12,14], und auch bei Eingriffen ohne EKZ zeigt sich ein kardioprotektiver Effekt [15,16]. Für Sevofluran ist insbesondere auch eine deutliche Reduktion der Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern beschrieben, das ja bekanntlich wesentlich zu einer Verlängerung des postoperativen stationären Aufenthaltes führt [17]. Von besonderer klinischer Bedeutung ist, dass jüngere Studien neben der Reduktion des Zellschadens und einer besseren Pumpfunktion auch eine Verkürzung der Krankenhaus- und/oder Intensivstationsverweildauer zeigen, wenn die Patienten ein volatiles Anästhetikum (Sevofluran oder Desfluran) erhalten hatten [2,14]. Bisher gibt es nur eine Studie, die auch das Langzeitoutcome untersucht und hier ein signifikant besseres kardiales Ein-Jahres-Outcome zeigt [18], wobei u.a. wegen der geringen Fallzahl eine Bestätigung durch größere Studien wünschenswert ist. Eine große multizentrische Studie, die eine Bedeutung der beschriebenen kardioprotektiven Effekte für das Outcome der Patienten bestätigt, steht zur Zeit noch aus und ist auch in naher Zukunft wohl nicht zu erwarten.

Zusammenfassend zeigt die heutige Datenlage also für die Verwendung volatiler Anästhetika einen klaren klinischen Benefit bei herzchirurgischen Eingriffen: einen geringeren Zellschaden, eine bessere postoperative Ventrikelfunktion und eine verkürzte Intensiv- und Krankenhausverweildauer.

3.2 Lässt sich auch durch die kurzzeitige Inhalation des Anästhetikums vor und nach HLM ein vergleichbarer Protektionseffekt erzielen?

Wegen des organisatorischen und technischen Aufwandes und der oft seitens der Technik bestehenden rechtlichen Unsicherheit, der mit der Montage eines Narkosemittelverdunstens an die HLM verbunden ist, wird oft die Frage gestellt, ob wirklich während der gesamten Zeit ein volatiles Anästhetikum gegeben werden muss, oder ob nicht die kurzzeitige Gabe ▶

► des volatilen Anästhetikums als „präkonditionierender“ Stimulus den gleichen Effekt auslösen würde. Die Anästhesie könnte dann zumindest während der HLM mittels einer TIVA durchgeführt werden. Leider sind die bisherigen Daten nicht eindeutig: In der Untersuchung von Julier und Mitarbeitern wurde Sevofluran nur für 10 Minuten vor Ausklemmung der Aorta (Beginn der Ischämie) in einer hohen Konzentration von 4 Vol% zusätzlich zur TIVA appliziert [19]. Wegen der hämodynamischen Effekte dieser hohen Konzentration ist dieses Protokoll nur während der EKZ möglich über einen in die HLM integrierten Narkosemittelverdunster. Die Ergebnisse zeigen zwar keine direkte Reduktion des Zellschadens (keine Reduktion der Troponinfreisetzung), es fand sich jedoch in der Behandlungsgruppe ein niedrigeres postoperatives BNP (Marker für eine Herzinsuffizienz) als klarer Hinweis für eine bessere postoperative Ventrikelfunktion. In einer Nachuntersuchung fanden die Autoren ein signifikant besseres kardiales Ein-Jahres-Outcome (selteneres Auftreten von Koronarverschlüssen und Herzinsuffizienz) in der Sevofluran-Behandlungsgruppe [18]. In einer eigenen Studie, in der Sevofluran auch präischämisch, jedoch in einer geringeren Konzentration und für einen kürzeren Zeitraum per Inhalation zugeführt wurde (1 MAC Sevofluran für 5 Minuten; ein Protokoll, das im Tierversuch bereits zu einer maximalen Protektion führt), zeigte sich jedoch weder eine Reduktion des Zellschadens (Troponinfreisetzung), noch eine verbesserte Funktion, noch einen Anstieg biochemischer Protektionsparameter in Myokardproben [20]. Erst ein aufwendigeres Präkonditionierungsprotokoll, das durch wiederholte Gaben die Stimulusintensität steigerte, konnte einen Protektionseffekt hervorrufen [21]. Gleichermäßen findet eine jüngst publizierte Untersuchung bei Patienten mit einer Koronarbypassoperation nur dann eine signifikante Kardioprotektion, wenn Sevofluran während der gesamten Prozedur gegeben wurde (beginnend mit der Sternotomie), während eine isolierte prä-ischämische Applikation oder die Sevoflurangabe ab Freigabe der koronaren Anastomosen (d.h. nur während der Reperfusion), nicht zu einem signifikanten Protektionseffekt führte. Zusammenfassend lässt sich also die Frage nach einer optimalen Dosierung und Applikationszeit des volatilen Anästhetikums zur Zeit nicht beantworten. Die Gabe des volatilen Anästhetikums während der gesamten Prozedur (d.h. auch während der EKZ über die HLM) erscheint jedoch am sinnvollsten.

3.3 Lassen sich durch intravenöse Anästhetika vergleichbare Effekte erzielen?

Propofol ist ein Radikalfänger und könnte aufgrund seiner chemischen Struktur membranstabilisierend

wirken und damit auch kardioprotektive Eigenschaften haben [22]. Zahlreiche tierexperimentelle Arbeiten belegen die Radikalfangenden Eigenschaften des Propofol (einen Überblick gibt [22]). Auch beim Patienten während Bypassoperation tritt ein Radikalfängereffekt auf, der zu einer verminderten Lipidperoxidation führt [23]. Ob diese Wirkungen letztlich zu einer relevanten Kardioprotektion führen, ist bereits im Tierversuch unklar [24] und es gibt für einen solchen kardioprotektiven Effekt bislang keine klinischen Daten. Für Ketamin [25] und neuerdings auch für Propofol [26] sind im Tierexperiment sogar eine Blockade des kardioprotektiven Effektes einer Präkonditionierung beschrieben. Außerdem diene eine TIVA mit Propofol bei allen oben genannten Studien, die die protektiven Effekte der volatilen Anästhetika zeigten, als Vergleichsgruppe mit meist schlechterer Ventrikelfunktion und vermehrtem Zellschaden.

Zusammenfassend gibt es zur Zeit keine ausreichenden Hinweise für einen klinisch relevanten kardioprotektiven Effekt intravenöser Anästhetika.

Wenn man das unter Punkt 1-3 gesagte zusammenfassend betrachtet, ist bei unserem gegenwärtigen Wissensstand die durchgehende Verwendung volatiler Anästhetika zur Anästhesie bei herzchirurgischen Eingriffen eine sinnvolle medizinische Maßnahme.

3.4 Wie sind die technischen Probleme bei einer TIVA während HLM im Vergleich zur volatilen Anästhesie während HLM zu bewerten?

Als Begründung für den Verzicht auf volatile Anästhetika bei herzchirurgischen Eingriffen werden oft die erheblichen technischen Probleme und vor allem „Gefahren“ genannt, die mit der Verwendung von volatilen Anästhetika während EKZ verbunden seien. Hierzu sei eine persönliche Stellungnahme von W. Schlack erlaubt, der sich die anderen Autoren anschließen:

Die Daten zu den kardioprotektiven Eigenschaften der volatilen Anästhetika und der Wunsch, diese auch während der EKZ zu applizieren, haben dazu beigetragen, die technischen Probleme einer Applikation volatiler Anästhetika während HLM in den Focus zu rücken. So ist z.B. die Tatsache, dass einige Membranoxygenatoren für volatile Anästhetika undurchlässig sind und daher für die Applikation dieser Substanzen nicht geeignet sind, allgemein bekannt [1, 27]. Andererseits wird bei Verwendung dieser Oxygenatoren ein zuvor inhalativ zugeführtes volatiles Anästhetikum während der EKZ auch nahezu nicht eliminiert (S. Kazmaier, Göttingen, persönliche Mitteilung).

Im Gegensatz hierzu ist die Kompatibilität der Oxygenatoren mit den intravenös zugeführten Substanzen weniger untersucht und wird auch gerne ►

► ignoriert. Die großen Oberflächen der Membran-oxygenatoren können zahlreiche Pharmaka in z.T. erheblichem Umfang binden: so kann z.B. der größte Teil einer verabreichten Fentanyl-Dosis bereits im ersten Durchlauf an die Membran binden [28]. Auch für andere Opioide und für Midazolam ist dieses Phänomen beschrieben [29]. Die klinische Bedeutung dieser meist in vitro erhobenen Befunde ist nicht genau bekannt. Das sichere Aufrechterhalten einer ausreichenden Anästhesietiefe mit den plötzlichen Veränderungen des Verteilungsvolumens bei Beginn und Ende der EKZ und die sichere Zufuhr der intravenösen Anästhetika während EKZ sind allerdings keinesfalls trivial. Es wird meist empfohlen, die Substanzen direkt über die HLM zuzuführen [30]. Neben den o.g. Problemen der Bindung an die Oxygenatormembran kann aber gerade bei Verwendung von Propofol noch ein zusätzliches Problem auftreten: eine unzureichende Durchmischung, die bereits makroskopisch an einer weißen Propofolschicht erkennbar sein kann und im Reservoir auf dem Blut schwimmt. Als Probleme können eine unzureichende Anästhesietiefe während EKZ auftreten sowie massive hämodynamische Probleme, wenn mit der Reinfusion des Blutes aus dem Oxygenator unerkannt eine größere Menge Propofol infundiert wird [31]. Fazit: Nicht nur die Applikation volatiler Anästhetika während EKZ, sondern auch die Gabe intravenöser Substanzen während EKZ können mit einer Reihe technischer Probleme und Fallstricke behaftet sein, die es zu beachten gilt.

4. Organisatorische Voraussetzungen

4.1 Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Neben den technischen Voraussetzungen sind auch die organisatorischen Voraussetzungen für die sicherheitstechnisch einwandfreie Applikation von volatilen Narkosemitteln in den Oxygenator einer HLM, insbesondere die Zusammenarbeit zwischen der Anästhesie und der Kardiotechnik sicherzustellen, wobei die schriftliche Fixierung der Vereinbarungen dringend empfohlen wird.

Im Einzelnen sind mindestens festzulegen:

- die Information der zuständigen Anästhesieabteilung über die zum Einsatz kommenden Oxygenatoren und deren Besonderheiten (Bauart, Durchgängigkeit für Narkosemittel, Anwendungsbeschränkungen bezüglich der Narkosemittel etc.),
- die Zuständigkeit für die Zusammensetzung der Kombination (ausführendes Personal und Verantwortung),
- die Zuständigkeit und die Verantwortung für die Prüfung der Kombination auf ordnungsgemäßen Zustand und Funktionsfähigkeit,
- die Zuständigkeit und die Verantwortung für die patientengerechte Dosierung des volatilen Anästhetikums sowie für die Einstellung der unteren und oberen Alarmgrenzen des Narkosemittelkonzentrationsmeßgerätes,
- die Information des zuständigen Anästhesisten bei Änderung des Gasflusses zum Oxygenator durch den Kardiotechniker,
- der/die Berechtigte zur Anordnung des Abbruchs der Einspeisung von volatilem Narkosemittel in den Oxygenator und
- das Verhalten bei Notfällen einschließlich der Aufgabenteilung zwischen der Anästhesie, den Operateuren und den Kardiotechnikern.

4.2 Praktische Hinweise

Auf die Problematik unter der beschriebenen Gesetzgebung wiesen Tassani [32] und Obermayer [33] bereits hin. Tassani löste das Problem praktisch, indem er eine in seinem Hause gebräuchliche Kombination durch den TÜV prüfen ließ. Den gleichen Weg sind bereits viele andere Kliniken gegangen und haben damit eine Bestätigung der technischen Sicherheit erhalten. Wie wichtig eine solche TÜV-Prüfung bei einer juristischen Auseinandersetzung sein kann ist heute nicht abschließend zu beurteilen, sie erscheint uns aber empfehlenswert.

Da mit Inbetriebnahme der In-Haus hergestellten die Produkthaftung auch der CE zertifizierten Bauteile auf den Betreiber übergeht, empfiehlt es sich dringend, den Haftpflichtversicherer des Krankenhauses über die Inbetriebnahme zu informieren und um Übernahme des Versicherungsschutzes zu bitten. Bei Vorlage der TÜV-Prüfung dürfte es nach den bisherigen Erfahrungen keine Probleme damit geben. Eine verschiedentlich diskutierte Anmeldung der Inbetriebnahme einer In-Haus-Herstellung bei der zuständigen Aufsichtsbehörde (Gewerbeaufsichtsamt) hat dagegen keine Rechtsgrundlage und erscheint nicht sinnvoll.

4.3 Wahl des Oxygenators

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Narkosetiefe ist es auch während der EKZ notwendig, den Partialdruck der verwendeten volatilen Anästhetika im Frischgas und im Blut aufrecht zu halten. Bei Start der Perfusion und Mischung des Patientenblutes mit dem Priming der HLM tritt ein Verdünnungseffekt mit merklicher Absenkung des Partialdrucks des volatilen Anästhetikums ein. Dieser Effekt wird während der EKZ durch Elimination („Ausatmen“) des volatilen Anästhetikums durch den Oxygenator noch verstärkt. Dabei spielt neben dem Frischgasfluss und der Perfusionszeit der verwendete Membrantyp des Oxygenators die wesentlichste Rolle. ►

► Polymethylpenten-(PMP)-Oxygenatormembranen sind nahezu undurchlässig für volatile Anästhetika [34]. Werden PMP-Membranen im Oxygenator verwendet, kann die kurzzeitige Erhöhung der Anästhetikumskonzentration direkt vor dem Bypass den initialen Verdünnungseffekt näherungsweise kompensieren. Über den genauen Verlauf des Partialdruckes ohne Zuführung des volatilen Anästhetikums im weiteren Verlauf der EKZ gibt es zur Zeit noch keine Angaben. Es ist jedoch zu erwarten, dass durch Umverteilung im Patienten und Verlust über die relativ große Wundfläche eine Reduzierung erfolgt und daher nicht von einer gleichbleibenden Narkosetiefe ausgegangen werden sollte.

Polypropylen-(PPL)-Oxygenatormembranen sind dagegen durchlässig für volatile Anästhetika, bei ihnen ist mit einer starken Abreicherung des volatilen Anästhetikums ab Beginn des kardiopulmonalen Bypasses zu rechnen [1,27]. Zur Aufrechterhaltung des Partialdruckes im Blut ist die Gabe des volatilen Anästhetikums von Beginn der EKZ an notwendig. Die Konzentration am verwendeten Narkosemittelverdunster wird typischerweise auf den Wert eingestellt, der bei inhalativer Applikation endexpiratorisch erzielt werden soll.

In allen Fällen erlaubt lediglich die Erfassung der Narkosetiefe eine ungefähre Abschätzung des Narkosegaskonzentrationszeitverlaufs im Patienten während der EKZ.

Aus Sicherheitsgründen kann darüber hinaus empfohlen werden, solche Oxygenatoren bevorzugt zu verwenden, für die vom Hersteller eine Unbedenklichkeits- bzw. Kompatibilitätsbestätigung für die Einspeisung volatiler Anästhetika vorliegt. So hat zum Beispiel die Fa. Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, die CE-Zertifizierung aller ihrer Oxygenatoren mit mikroporöser Hohl-faser für die Applikation von Sevofluran und Isofluran bekannt gegeben.

5. Zusammenfassung

Aus den Grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG in Verbindung mit dem Konzept der Sicherheit beim sogenannten 1. Fehler können die technischen Anforderungen für die Einspeisevorrichtung von volatilen Narkosemitteln in die Gasversorgung der Oxygenatoren von HLM-Maschinen abgeleitet werden. Diese unterscheiden sich im Vergleich zu bestehenden Konstruktionen insbesondere durch die Forderung nach einer automatischen Abschaltung der Zufuhr des volatilen Narkosemittels bei Unter- bzw. Überschreitung der Alarmgrenzen des Narkosemittelkonzentrationsmeßgerätes und beim Auftreten von technischen Fehlern in der Gasdosierung und der HLM.

Ein besonderes Augenmerk ist auf die zu treffenden organisatorischen Maßnahmen zu legen, da beim Betrieb einer Einspeisevorrichtung für volatile Narkosemittel in Verbindung mit einer HLM die ansonsten bestehende organisatorische Trennung zwischen Anästhesie und Kardiochirurgie bzw. -technik aufgehoben wird. Definitive Regelungen zur fachübergreifenden Zusammenarbeit und die Zuordnung der Verantwortung werden dringend empfohlen.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten technischen und organisatorischen Maßnahmen kann der Betrieb einer Einspeisevorrichtung von volatilen Narkosemitteln in die Gasversorgung des Oxygenators einer HLM als sicherheitstechnisch unbedenklich beurteilt werden. Es wird in jedem Fall empfohlen, die technische Sicherheit durch eine TÜV-Prüfung bestätigen zu lassen. Ein förmliches Konformitätsbewertungsverfahren nach Anhang VIII der Richtlinie 93/94/EWG erscheint nicht notwendig, wenn die genannten Voraussetzungen erfüllt sind.

Dringend empfohlen wird die Information des Haftpflichtversicherers des Krankenhauses über die Inbetriebnahme der In-Haus-Herstellung und die Übernahme in den Versicherungsschutz.

Aus rechtlicher Sicht ist darüber hinaus zu fordern, dass ein vertretbares Nutzen/Risiko-Verhältnis gegeben ist, das in einer entsprechenden klinischen Prüfung nachzuweisen ist. Die Datenlage der aktuellen wissenschaftlichen Literatur wird jedoch als so überzeugend beurteilt, dass sich daraus ein Nutzen für den Patienten ableiten lässt und eine klinische Prüfung entbehrlich macht. Volatile Anästhetika werden an der HLM seit langem weltweit routinemäßig eingesetzt. Bezogen auf die große Anzahl und die guten Erfahrungen wurden bislang nur sehr wenige Komplikationen berichtet, so dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis vertretbar erscheint. Dabei ist auch zu Bedenken, dass eine Zuleitung intravenöser Anästhetika in die HLM – als Alternative zur volatilen Narkoseführung – nicht frei von Risiken ist. Bei Würdigung der bekannten Probleme einer intravenösen Anästhesie während der EKZ muss offen bleiben, welches der beiden Narkoseverfahren das günstigere Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweist.

Abschließend dürfen wir an die Zusammenarbeit der Hersteller von Herz-Lungen-Maschinen und der verwendeten Komponenten appellieren und den Wunsch nach einem industriellen Angebot einer HLM mit kompletter zertifizierter Einspeisevorrichtung für volatile Anästhetika äußern. Das würde uns die Arbeit wesentlich erleichtern.

Literatur

1. Wiesenack C, Wiesner G, Keyl C, Gruber M, Philipp A, Ritzka M, et al. In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary ►

- bypass. *Anesthesiology* 2002;97:133-138
2. **de Hert SG, et al.** Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101:299-310
 3. Gebrauchsanweisung HLM 20, Jostra 1995
 4. Datex-Ohmeda Marketing Bulletin. Cardiopulmonary Anesthesia Vaporizer Bracket (CAB), Madison, WI 2003
 5. **Schlack W, Ebel D.** What the anaesthetist should know about ischaemia-reperfusion injury. ESA Refresher Courses 2004. Edited by Shorten GD. Brussels: Zedgraphics; 2004:19-25
 6. **Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC.** Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Brit J Anaesth* 2003;91:551-565
 7. **Ebel D, Schlack W.** Kardioprotektion und Präkonditionierung: Was muss der Anästhesist wissen? *Anästh Intensiv Nottf* 2004;9:501-504
 8. **Tarnow J, Marksches Hornung A, Schulte Sasse U.** Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1986;64:147-156
 9. **Preckel B, Schlack W.** Effect of anesthetics on ischemia-reperfusion injury of the heart, 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Edited by Vincent JL. Berlin: Springer; 2002:165-176
 10. **Obal D, Dettwiler S, Favocchia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W.** The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005;101:1252-1260
 11. **De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Someren EW, De Blier IG, Stockman BA, et al.** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002;97:42-49
 12. **De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al.** Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-323
 13. **Samarkandi AH, Mansour AK.** Induced preconditioning of cardiac performance in coronary bypass surgery--sevoflurane vs propofol. *Middle East J Anesthesiol* 2004;17:833-844
 14. **De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG, et al.** Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101:9-20
 15. **Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K.** Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99:826-833
 16. **Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, et al.** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005;100:610-616, table
 17. **Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, Meeus R, De Hert SG.** Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:147-154
 18. **Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, von Segesser LK, Pasch T, et al.** Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Brit J Anaesth* 2005;94:159-165
 19. **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;98:1315-1327
 20. **Fräbldorf J, Weber N, Borowski A, Feindt P, Schlack W.** Sevoflurane induced preconditioning in men: 1 MAC for 5 min does not influence the phosphorylation of protein kinase C- ϵ in right atrial myocardium. *Anesthesiology* 2004;101:A286
 21. **Fräbldorf J, Weber N, Feindt P, Borowski A, Schlack W.** Sevoflurane-induced preconditioning: Evaluation of two different protocols in humans undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 2005;ASA-Abstracts, A338
 22. **Kato R, Foex P.** Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2002;49:777-791
 23. **Sayin MM, Ozatamer O, Tasoz R, Kilinc K, Unal N.** Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. *Brit J Anaesth* 2002;89:242-246
 24. **Ebel D, Schlack W, Comfère T, Preckel B, Thämer V.** Effect of propofol on reperfusion injury after regional ischaemia in the isolated rat heart. *Brit J Anaesth* 1999;83:903-908
 25. **Müllenheim J, Fräbldorf J, Preckel B, Thämer V, Schlack W.** Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology* 2001;94:630-636
 26. **Smul T, Lange M, Redel A, Roewer N, Kehl F.** Propofol blocks desflurane-induced preconditioning, but not ischemic preconditioning. *Anesthesiology* 2005;ASA Abstracts: A462
 27. **Philipp A, Wiesenack C, Behr R, Schmid FX, Birnbaum DE.** High risk of intraoperative awareness during cardiopulmonary bypass with isoflurane administration via diffusion membrane oxygenators. *Perfusion* 2002;17:175-178
 28. **Rosen DA, Rosen KR, Silvasi DL.** In vitro variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1990;4:332-335
 29. **Rosow CE.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of cardiopulmonary bypass, *Cardiopulmonary Bypass - Principles and Practice*. Edited by Gravlee GP, Davis RF, Utley J. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:207-220
 30. **Hindmann BJ, Lillehaug SL, Tinker J.** Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist, *Cardiac Anesthesia*, 3rd Edition. Edited by Kaplan JA. Philadelphia: Saunders; 1993:919-950
 31. **Arya VK, Kumar A, Thingnam SK.** Propofol infusion into the pump during cardiopulmonary bypass: is it safe and effective? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:122-123
 32. **Tassani-Prell P, Wiesner G.** Einbau von Narkosegasvaporen in der Herz-Lungen-Maschine, *Anästh Intensivmed* 2005;46:146-155
 33. **Obermayer A.** Vortrag auf der Jahrestagung des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI 2004
 34. **Kazmaier S.** noch nicht publizierte Daten.

Stellungnahme zu möglichen Interessenskonflikten

Die abschließende wissenschaftliche Diskussion der Autoren erfolgte bei der Firma Abbott in Wiesbaden, zu der die Autoren Schlack, Werner, Züchner, Obermayer, Kazmaier und Schirmer eingeladen waren.

Einige der Forschungsarbeiten von W. Schlack wurden von den Firmen Abbott (Wiesbaden und Chicago) und Baxter (Unterschleißheim und Brüssel) unterstützt, der Autor hat die Fa. Abbott in der Vergangenheit wissenschaftlich beraten.

Die Fa. Abbott (Wiesbaden) wurde von U. Schirmer in der Vergangenheit wissenschaftlich beraten.

Die Stellungnahme wurde vom Präsidium der DGAI genehmigt und ist auf der Internetseite der DGAI und des Arbeitskreises (mit den Kontaktadressen aller Autoren und den Ausschnitten der zitierten Gesetze) abrufbar.

Korrespondenzadresse:

Priv.- Doz. Dr. med. Uwe Schirmer

1. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises

Kardioanästhesie der DGAI

Abteilung Kardioanästhesiologie

Universitätsklinikum Ulm

Steinhövelstraße 9, D-89075 Ulm

Tel.: 0731 50021521, Fax: 0731 50026757

E-Mail: uwe.schirmer@uniklinik-ulm.de