

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. N. Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

MESSUNG DER WIRKUNG VON SEVOFLURAN AUF ISCHÄMIE UND  
POSTISCHÄMISCHE REPERFUSION NACH ABKLEMMEN DER ARTERIA  
FEMORALIS VOR UND WÄHREND OPERATION WEGEN PERIPHERER  
ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT AM BEIN DURCH NAH-INFRAROT-  
SPEKTROSKOPIE

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
SARAH MARIA GRÜN GEB. KUNATH  
aus Dresden  
Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Bein, DEAA


2. Berichterstatter: PD Dr. M. Laudien

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 13.01.2015

gez.

(Vorsitzender der Prüfungskommission)





## Inhaltsverzeichnis

1. Abbildungsverzeichnis.....	5
2. Tabellenverzeichnis.....	6
3. Abkürzungsverzeichnis .....	7
4. Einleitung .....	9
5. Material und Methoden.....	11
5.1. Durchführung .....	11
5.2. Auswertung.....	16
5.3. Statistik.....	16
6. Ergebnisse .....	18
6.1. Demografie .....	18
6.2. Perioperativer Verlauf der Gewebsoxygenierung (rSO <sub>2</sub> ) .....	20
6.2.1. Ausgangswerte .....	20
6.2.2. Phase der Sevofluranpräkonditionierung .....	21
6.2.3. Phase der ischämischen Präkonditionierung.....	22
6.2.4. Klemmphase der Operation .....	23
6.2.5. Postoperative Reperfusionphase .....	24
6.3. Labor.....	26
6.4. Perioperativer Verlauf von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Druck.....	28
6.4.3. Klinischer Verlauf.....	28
7. Diskussion.....	29
7.1 Fragestellung .....	29
7.2 Demographie .....	29
7.3. Präkonditionierung von Muskelgewebe durch Sevofluran .....	30
7.4. Ischämische Präkonditionierung.....	31
7.5. Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck während Präkonditionierung und Reperfusion.....	32
7.6. Technische Einschränkungen .....	33
7.7. Klinische Relevanz.....	33

7.8. Schlussfolgerung.....	34
8. Zusammenfassung.....	35
9. Literaturverzeichnis .....	37
10. Danksagung .....	41
11. Lebenslauf.....	42
12. Anhang.....	44

## 1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sensor (Optode) für Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) .....	12
Abbildung 2: Position einer Nah-Infrarot-Optode über dem Musculus tibialis anterior .....	13
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs .....	14
Abbildung 4: rSO <sub>2</sub> im Musculus tibialis anterior an der Operationsseite in der Sevofluranpräkonditionierungsphase .....	19
Abbildung 5: rSO <sub>2</sub> -Verlauf der Operationsseite während der ischämischen Präkonditionierungsphase .....	21
Abbildung 6: rSO <sub>2</sub> -Verlauf der Operationsseite während der Operationsphase mit Abklemmung der Arteria femoralis .....	22
Abbildung 7: rSO <sub>2</sub> -Verlauf der Operationsseite in der postoperativen Reperfusionphase .....	23
Abbildung 8: Vergleich der rSO <sub>2</sub> im Musculus tibialis anterior am Kontrollbein während der Sevofluranpräkonditionierungsphase .....	42
Abbildung 9: rSO <sub>2</sub> -Verlauf während ischämischer Präkonditionierung am Kontrollbein .....	43
Abbildung 10: rSO <sub>2</sub> -Verlauf während der Operation am Kontrollbein .....	44
Abbildung 11: rSO <sub>2</sub> -Verlauf während der postoperativen Reperfusionphase am Kontrollbein .....	45
Abbildung 12: Herzfrequenz während der Sevofluranpräkonditionierungsphase .....	47
Abbildung 13: Mittlerer arterieller Blutdruck in der Sevofluranpräkonditionierungsphase .....	48

## 2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten, Diagnosen .....	17
Tabelle 2: Lokalisationen der operierten Stenosen, Medikation der Patienten ...	18
Tabelle 3: Einfluss der Faktoren „Zeit“ und „Sevofluranpräkonditionierung“ auf den Verlauf der Gewebsoxygenierung im Musculus tibialis anterior auf der Operationsseite .....	24
Tabelle 4: Einfluss der Faktoren „Zeit“ und „Operationsseite“ auf den Verlauf der Gewebsoxygenierung im Musculus tibialis anterior .....	24
Tabelle 5: Labor .....	25
Tabelle 6: Einfluss der Faktoren „Hyperlipidämie“ und „Zeit“ auf die Gewebsoxygenierung (rSO <sub>2</sub> ) der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung...	45
Tabelle 7: Einfluss der Faktoren „Hyperlipidämie“ und „Zeit“ auf die Gewebsoxygenierung (rSO <sub>2</sub> ) der Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung .....	46
Tabelle 8: Einfluss der Faktoren „Statine“ und „Zeit“ auf die Gewebsoxygenierung (rSO <sub>2</sub> ) der Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung .....	46

### 3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Ankle-Brachial-Index
AF	Arteria femoralis
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Basenexzess
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cSO <sub>2</sub>	zerebrale Gewebsoxygenierung
et al.	„und andere“
g	Gramm
Glc	Glukose
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit
IE	Internationale Einheiten
K <sup>+</sup>	Kalium
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
m	Meter
MAC	minimal alveolar concentration, minimale alveoläre Konzentration
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie



nm	Nanometer
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
rSO <sub>2</sub>	Geweboxygenierung
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
µm	Mikrometer

#### 4. Einleitung

Die chirurgische Rekanalisierung ist bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit indiziert, wenn konservative Möglichkeiten ausgeschöpft sind (1). Operationen peripherer Gefäße unter Abklemmen der Arteria femoralis gefährden durch Ischämie geschädigtes Gewebe zusätzlich durch die Ischämie während der Operation. Einerseits kann es durch die Unterbrechung des Blutstromes zu unmittelbarer ischämischer Schädigung kommen, andererseits kann die postoperative Wiedereröffnung der Blutbahn zu Reperfusionsschäden des Beines führen (2, 3). Durch die Einschwemmung toxischer Metabolite aus dem ischämischen Gebiet in den Kreislauf und durch immunologische Reaktionen auf die Ischämie können außerdem Schäden an Herz, Lunge, Nieren und Leber entstehen (4, 5).

Präkonditionierung ist ein Mechanismus, bei dem durch kurze, gegebenenfalls mehrmalige Interventionen zelluläre Anpassungsprozesse getriggert werden, die den Organismus befähigen, ein nachfolgendes schädigendes Ereignis besser zu tolerieren (6). Eine Möglichkeit der Präkonditionierung zur besseren Ischämietoleranz ist die pharmakologische Präkonditionierung mit Sevofluran. Am Besten sind präkonditionierende Effekte von Sevofluran auf das Myokard bekannt. Zum Beispiel sind nach Sevofluranarkosen im Vergleich zu Narkosen ohne volatile Anästhetika die postoperative kardiale Ejektionsfraktion und das Ausmaß von Myokardschädigungen erniedrigt (7). Diese Effekte können wahrscheinlich auf Präkonditionierung des Myokards zurückgeführt werden.

Bisher ist nicht untersucht worden, ob Präkonditionierung durch Sevofluran auch im Bereich der Beinstrombahn möglich ist. Einige Studien weisen jedoch auf die prinzipielle Möglichkeit dieser Anwendung hin. In einer Studie von Lucchinetti et al. wurde beispielsweise gezeigt, dass Sevofluran in niedriger Dosierung (0,5 – 1 Vol % endtidal) die postischämische Reperfusion nach 15-minütiger Ischämie des Unterarms verbessert. Daraus wurde auf einen präkonditionierenden Effekt auf das Unterarmgewebe geschlossen. Dieser Effekt wurde allerdings bisher nicht bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit untersucht.

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) ist ein nichtinvasives Verfahren zur Messung der Gewebsoxygenierung und wird vor allem zur Messung der Oxygenierung des

Gehirns während Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf eingesetzt (27, 28). Außerdem wird sie zur Messung der Gewebsoxygenierung und innerer Organe wie Leber und Niere, insbesondere in der Neonatologie, verwendet (29, 32). NIRS kann aber auch zur Messung der Gewebsoxygenierung ( $rSO_2$ ) der Skelettmuskulatur verwendet werden kann (2, 29 – 31). Deshalb bietet sich diese Methode an, um einen potenziellen präkonditionierenden Effekt von Sevofluran auf die  $rSO_2$  während und nach Ischämie zu untersuchen. Ein positiver präkonditionierender Effekt von Sevofluran sollte sich in einer besseren  $rSO_2$  während Ischämie und in der Reperfusionphase nach Ischämie zeigen.

In dieser Studie soll deshalb der Effekt von Sevofluran auf die Reperfusion nach vorübergehender Ischämie der Beinstrombahn durch repetitives Abklemmen der Arteria femoralis bei Patienten mit operationsbedürftiger peripherer arterieller Verschlusskrankheit durch Messung der Reperfusion durch NIRS untersucht werden, um einen präkonditionierenden Effekt auf die Beinstrombahn nachzuweisen.

Es ist jedoch möglich, dass das Abklemmen der Arteria femoralis keine ausreichende Ischämie des Beines erzeugt, da Kollateralen zur Arteria femoralis existieren, die eine große interindividuelle Variabilität aufweisen (15). Durch NIRS wird in der für die Erzeugung der Ischämie nötigen Abklemmphase auch gezeigt, ob eine effektive Ischämie, definiert als signifikanter Abfall der mit NIRS gemessenen Oxygenierung der Beinstrombahn vom Ausgangswert, überhaupt zu beobachten ist.

Repetitive ischämische Phasen wirken wie repetitive Phasen der Sevofluranpräkonditionierung präkonditionierend (16). Deshalb wird durch die für die Untersuchung der Sevofluranpräkonditionierung nötige repetitive Abklemmung der Arteria femoralis auch eine ischämische Präkonditionierung durchgeführt. Ein Nachweis repetitiver Ischämie während der Abklemmung durch NIRS würde also auch die prinzipielle Möglichkeit einer ischämischen Präkonditionierung vor Gefäßoperationen am Bein zeigen.

## 5. Material und Methoden

### *5.1. Durchführung*

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt. 40 Patienten mit einem Alter von mehr als 18 Jahren wurden in diese Studie eingeschlossen. Diese Patienten unterzogen sich einer elektiven Gefäßoperation mit Abklemmen der Arteria femoralis in Allgemeinanästhesie zwischen Mai 2010 und Januar 2012 in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Ausgeschlossen wurden Patienten, die an anderen Studien teilnahmen, sowie Patienten, bei denen aufgrund von Hauterkrankungen das Aufkleben einer Messoptode nicht möglich war. Ein Patient musste ausgeschlossen werden, weil er nur ein Bein hatte und daher eine Kontrollmessung auf der Gegenseite nicht möglich war.

Am Vortag der Operation erfolgten ein persönliches Aufklärungsgespräch und die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten. Zur Narkosevorbereitung erhielten die Patienten 7,5 mg Midazolam per os 30 Minuten vor Abruf in den Operationssaal. Im Vorbereitungsraum erfolgten die Anlage eines EKGs, der nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette und der Pulsoxymetrie. Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, systolischer Blutdruck, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck wurden kontinuierlich erfasst. Es wurde mindestens ein großvolumiger Venenzugang angelegt. Die Körpertemperatur der Patienten wurde mit Wärmedecken zwischen 36,5° und 37,5°C gehalten. Eine NIRS-Messoptode (Small Adult SomaSensor® SAFB-SM, Somanetics, Troy, Michigan, USA; Abb. 1) wurde an beiden Unterschenkeln 20 cm oberhalb des Außenknöchels über dem Musculus tibialis anterior an der lateralen Vorderseite beider Unterschenkel befestigt (Abb. 2). Zur Bestimmung der Präzision des Messverfahrens wurde die rSO<sub>2</sub> auch am nicht operierten Bein kontinuierlich gemessen und diese Messung als Kontrolle zum Ausschluss von systemischen Effekten auf die rSO<sub>2</sub> verwendet. Dieses Bein wurde als Kontrollbein definiert.

Mit einem in Desinfektionsmittel getränkten Tupfer (Acetone Alcohol Prep Pad, Professionals Disposables Inc., Mississauga, Ontario, Kanada) wurde die Hautstelle entfettet und mit einem Mulltupfer wieder getrocknet. Anschließend wurde der NIRS-

Sensor angebracht und mit Klebestreifen fixiert. Der Sensor wurde über Sensorkabel mit dem Vorverstärker verbunden. Auch diese Verbindung wurde mit Klebeband fixiert. Die Kabel wurden am Operationstisch mit Kabelentlastungsclips befestigt, um Zug auf den Sensor zu vermeiden. Das INVOS<sup>®</sup> 5100C Oxymeter (Somanetics, Troy, Michigan, USA) wurde daraufhin eingeschaltet und die Patientendaten eingegeben. Die Überwachung begann wenige Sekunden nachdem sich das Gerät automatisch kalibriert hatte. Außerdem erfolgte die erste venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Serumkonzentration von Hämoglobin (Hb), Laktat (Lct), Glucose (Glc) und Kalium (K), sowie des Hämatokrits (Hkt), des O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>) und des Basenexzesses (BE). Die Narkose wurde nach Präoxygenierung mit Sauerstoff (100 %) intravenös mit Remifentanil (0,3 µg\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup> Ultiva<sup>®</sup>) und Propofol (1,5 mg\*kg<sup>-1</sup> Disoprivan<sup>®</sup>) eingeleitet und durch eine Infusion von Remifentanil (0,2 - 0,3 µg\*kg<sup>-1</sup>\*min<sup>-1</sup>) und Propofol (4 - 6 mg\*kg<sup>-1</sup>\*h<sup>-1</sup>) aufrechterhalten. Nach Sistieren der Spontanatmung wurden die Patienten mit Sauerstoff (100 %) über eine Gesichtsmaske manuell beatmet. Zur Muskelrelaxierung wurden 0,6 mg\*kg\*KG<sup>-1</sup> Rocuronium (Esmeron<sup>®</sup>, Essex Pharma, Oss, Niederlande) intravenös verabreicht. Nach vollständiger Muskelrelaxation wurden die Patienten intubiert und maschinell mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch (30 % Sauerstoff) beatmet (Anaesthesia Delivery Unit S/3, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien). Dann wurden eine Temperaturmesssonde in die Nase, eine Magensonde sowie ein Blasenkatheter gelegt. Alle Patienten erhielten Cefuroxim (1,5 g) intravenös zur präoperativen Antibiotikaphylaxe.

Die Patienten wurden randomisiert einer Sevofluran- und einer Kontrollgruppe zugeordnet. In der Sevoflurangruppe (n = 20) wurde nach Narkoseeinleitung und Erreichen einer stabilen Narkose (*steady state*) zweimal Sevofluran für jeweils 6 Minuten nach einem Protokoll zur Sevofluran-Präkonditionierung des Myokards appliziert (17). Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>) wurde dazu mit hohem Frischgasfluss (30 % Sauerstoff, 10 l\*min<sup>-1</sup>) appliziert, bis eine endtidale Konzentration von 1 MAC erreicht wurde und der Frischgasfluss danach auf 4 l\*min<sup>-1</sup> reduziert. Dies wurde für 6 Minuten aufrechterhalten (Abb. 3). Die rSO<sub>2</sub> wurde unmittelbar vor Sevoflurananflutung und eine, drei und fünf Minuten danach bei einer Konzentration von 1 MAC notiert. Dann wurde das Narkosegas mit hohem Frischgasfluss (10 l\*min<sup>-1</sup>

<sup>1)</sup> für 6 Minuten auf eine endtidale Sevoflurankonzentration unter 0,2 MAC reduziert. Die rSO<sub>2</sub> wurde unmittelbar vor Sevofluranabflutung und eine, drei und fünf Minuten bei einer Konzentration von unter 0,2 MAC notiert und Anflutung und Abflutung noch einmal auf die gleiche Art und Weise wiederholt. Akrinor<sup>®</sup> (0,5 ml, Cafedrinehydrochlorid (100mg\*ml<sup>-1</sup>)/Theodrenalin (10 mg\*ml<sup>-1</sup>) wurde intravenös injiziert, wenn der systolische Blutdruck unter 80 % des Ausgangswertes fiel. In der Kontrollgruppe (n = 20) wurde die rSO<sub>2</sub> ohne Sevofluranapplikation im selben Zeitintervall nach Narkoseeinleitung und Erreichen stabiler Narkose gemessen und notiert.

Nach Freipräparation des betreffenden Gefäßabschnitts der Arteria femoralis wurde intravenös Heparin (100 IE\*kg<sup>-1</sup>\*KG<sup>-1</sup>, Heparin-Natrium-5000-Ratiopharm<sup>®</sup>) zur Prophylaxe von Thrombenbildung im abgeklemmten Beinabschnitt verabreicht. Zur Erzeugung einer repetitiven Ischämie wurde die Arteria femoralis für sechs Minuten mit einer Gefäßklemme verschlossen, und danach zur Reperfusion für sechs Minuten wieder freigegeben und der Vorgang einmal wiederholt. Zur Abklemmung wurde dieselbe Gefäßklemme verwendet wie für die Abklemmung für die Operation (Pilling<sup>®</sup>, Cooley Anastomosis Clamp, Teleflex<sup>®</sup> Medical, New York, USA). Die rSO<sub>2</sub> wurde jeweils eine, drei und fünf Minuten nach Abklemmen bzw. Öffnen der Klemme notiert. Dieser Zeitraum wurde als ischämische Präkonditionierungsphase definiert (Abb. 3). Dann erfolgte die Gefäßoperation unter Abklemmung der Arteria femoralis mit anschließender Kontrollangiografie. Der Zeitraum der Ischämie unter Abklemmung der Arteria femoralis im Rahmen der Operation bis zur Wiederfreigabe des Blutflusses wurde als Operationsphase definiert (Abb. 3). Bei Blutverlust wurde die Serum-Hämoglobinkonzentration des Patienten regelmäßig kontrolliert und bei Indikation gemäß den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Erythrozytenkonzentrate verabreicht (18). Nachdem die Operation beendet war und der Blutfluss der Arteria femoralis wieder freigegeben werden konnte, erfolgte die systemische Gabe von Protamin (60 – 80 % der Heparin-Dosis, MEDA Pharma) zur Reversierung des Heparins. Der zwanzigminütige Zeitraum nach Freigabe des Blutflusses der Arteria femoralis wurde als Reperfusionphase definiert (Abb. 3). Die Datenerfassung wurde fortgesetzt bis der Patient wieder wach war. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein zweites Mal Blut venös entnommen und wieder Hb, Hkt, Lct, Glc, K, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> und BE bestimmt. Benötigte

Transfusionen und Narkotikadosen wurden summiert und notiert. Der Patient wurde danach in den Aufwachraum verlegt, und bei stabilen Vitalparametern noch am gleichen Tag zurück auf die Normalstation verlegt.

Abbildung 1: Sensor (Optode) für Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)



Abb. 1: Der Sensor (Optode) für Nah-Infrarot-Spektroskopie (Small Adult SomaSensor<sup>®</sup> SAFB-SM, Somanetics, Troy, Michigan, USA) beinhaltet zwei Lichtdetektoren (2 und 3) und eine Lichtquelle (1). Der 3 cm von der Lichtquelle entfernte Oberflächendetektor (2) empfängt vor allem oberflächliche Signale und der 4 cm von der Lichtquelle entfernte Tiefendetektor (3) vor allem die Signale aus tiefen Regionen. Die Signale des Oberflächendetektors werden vom Gesamtsignal subtrahiert, so dass nur Signale aus einer Gewebetiefe von 2 bis 3 cm unter der Optode angezeigt werden und keine oberflächlichen Signale (10).

Abbildung 2: Position einer Nah-Infrarot-Optode über dem Musculus tibialis anterior



Abb. 2: Bei jedem Patienten wurde an jedem Bein jeweils eine NIRS-Messoptode (Small Adult SomaSensor® SAFB-SM, Somanetics, Troy, Michigan, USA) 20 cm oberhalb des Außenknöchels über dem Musculus tibialis anterior an der lateralen Vorderseite des Unterschenkels befestigt. Die Optode an der gegenüberliegenden Seite diente der Kontrollmessung.



Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Durchführung

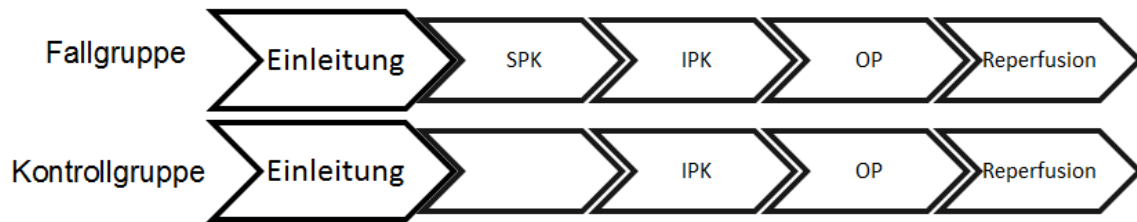


Abb. 3: Nach der Einleitung wurde bei der Hälfte der Patienten, der Fallgruppe (N = 20), zweimal Sevofluran für jeweils 6 Minuten unterbrochen für 6 Minuten durchgeführt (Sevofluranpräkonditionierung, SPK) durchgeführt. In der Kontrollgruppe (n = 20) wurde in dem entsprechenden Zeitraum keine Sevofluranpräkonditionierung durchgeführt, sondern die totalintravenöse Anästhesie fortgesetzt. Nach Sevofluranpräkonditionierung bzw. dem entsprechenden Zeitraum in der Kontrollgruppe erfolgte nach gefäßchirurgischer Freilegung zweimal eine 6-minütige Abklemmung der Arteria femoralis unterbrochen durch eine 6-minütige Reperfusionphase (Ischämische Präkonditionierung, IPK) in beiden Gruppen. Anschließend wurde die Gefäßoperation (OP) unter kontinuierlicher Ischämie durch Abklemmen der Arteria femoralis in beiden Gruppen durchgeführt. In der Reperfusionphase nach Ende der Operation wurde der Blutfluss in der Arteria femoralis in beiden Gruppen wieder freigegeben (Reperfusion).

### 5.2. Auswertung

Der Verlauf der  $rSO_2$  während der Sevofluranpräkonditionierungsphase, der ischämischen Präkonditionierungsphase, der Operationsphase und der postoperativen Reperfusionphase wurde zwischen den Gruppen und zwischen dem operierten und dem nicht operierten Bein durch Varianzanalyse verglichen. Ein zweimaliger Abfall und Wiederanstieg der  $rSO_2$  nach Abklemmen der Arteria femoralis während ischämischer Präkonditionierung um mehr als die Präzision der  $rSO_2$ -Messung wurde als erfolgreiche zyklische ischämische Präkonditionierung definiert, um zu ermitteln, bei wie vielen Patienten ein vollständiger zyklischer Verlauf auftrat.

### 5.3. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Software Graph Pad Prism<sup>®</sup> 5.03 durchgeführt (Graph Pad Software, San Francisco, USA). Für Poweranalysen wurde G\*Power 3.1.6 verwendet (19). Zur Überprüfung der Gauss'schen Verteilung der Daten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Normalverteilte Daten

wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Gruppenunterschiede normalverteilter Daten wurden mit Student's t-Test untersucht. Inzidenzen von Diagnosen, Medikationen und Lokalisationen von Gefäßstenosen wurden mit Fisher's Exact Test verglichen.

Ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde festgelegt. Die Überprüfung der Signifikanz des Einflusses der Faktoren „Zeit“ in Kombination mit „Seite“ (Operationsseite versus Kontrollbein) und „Sevofluran“ auf den Verlauf der  $rSO_2$  während der vier Untersuchungsabschnitte Sevofluranpräkonditionierungsphase, ischämische Präkonditionierungs-Phase, Operationsphase und postoperative Reperfusionphase wurde durch Varianzanalyse für wiederholte Messungen mit „Seite“ und „Sevofluran“ als Intersubjektfaktoren mit Bonferroni-Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen wurden explorativ ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

Unter Annahme einer mittleren Effektgröße von  $f = 0,25$ , einer mittleren Korrelation von 0,5 unter wiederholten Messungen und einer nicht-sphärischen Korrektur von 1 wurde die folgende Power unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  ermittelt: Für alle vier Untersuchungsabschnitte war die Power zur Ermittlung eines zeitlichen Effekts  $> 99\%$  und zur Ermittlung eines Seiteneffekts (OP-Seite versus Kontrollbein) rund  $85\%$ . Die Power zur Ermittlung eines Medikamenteneffekts lag zwischen  $38\%$  (Operationsphase) und  $56\%$  (Sevofluranpräkonditionierungsphase und ischämische Präkonditionierungs-Phase). Die Power zur Entdeckung einer Interaktion zwischen „Zeit“ und „Seite“ oder „Sevofluran“ war  $> 99\%$  für alle vier Untersuchungsabschnitte.

## 6. Ergebnisse

### *6.1. Demografie*

In dieser Studie wurden insgesamt 40 erwachsene Patienten (28 männlich, 12 weiblich) zwischen Mai 2010 und Januar 2012 untersucht. Die demografischen Daten, Stadien der pAVK nach Fontaine und Diagnosen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die meisten Patienten (n = 28) hatten eine pAVK im Stadium IIb nach Fontaine. Die operierten Stenose Lokalisationen, sowie die Medikation der Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die häufigsten Lokalisationen fanden sich in der Arteria femoralis superficialis (n = 27), der Arteria femoralis communis (n = 21) und der Arteria iliaca externa (n = 13).

Tabelle 1: Demographische Daten, Diagnosen

	Sevofluran (N = 20)	Kontrolle (N = 20)
Alter (Jahre)	68 ± 12	68 ± 11
Größe (cm)	170 ± 11	170 ± 8
Gewicht (kg)	77 ± 17	75 ± 9
Body-Mass-Index (kg*m <sup>-2</sup> )	27 ± 5	26 ± 3
Geschlecht (männlich/weiblich)	14 / 6	13 / 7
Ankle-Brachial-Index (ABI)*	0,58 ± 0,18	0,56 ± 0,05
Operationsseite (rechts/links)	13 (65%) / 7 (35%)	6 (30%) / 14 (70%)
Fontaine Stadium (I/IIa/IIb/III/IV/V)	0/3/14/1/2 (0%/15%/70%/5%/10%)	0/5/14/0/1 (0%/25%/70%/0%/10%)
Adipositas	5 (52%)	1 (5%)
Alkoholabusus	1 (5%)	1 (5%)
Zustand nach Schlaganfall	4 (20%)	1 (5%)
Diabetes mellitus	6 (30%)	5 (25%)
Hyperlipidämie	14 (70%)	12 (60%)
Hypertonie	18 (90%)	17 (85%)
Hyperurikämie	1 (5%)	5 (25%)
Koronare Herzkrankheit	9 (45%)	6 (30%)
Niereninsuffizienz	4 (20%)	1 (5%)
Nikotinabusus	9 (45%)	10 (50%)

(Mittelwert ± Standardabweichung, der Knöchel-Arm-Index (*Ankle-Brachial-Index*, ABI), ist definiert als Quotient aus systolischem Blutdruck im Bereich des Fußknöchels und des Oberarms und korreliert mit dem Schweregrad der pAVK (20); n gesamt > 40, da mehrere Nebendiagnosen bei einem Patienten vorliegen konnten)

Tabelle 2: Lokalisationen der operierten Stenosen, Medikation der Patienten

	Sevofluran (N = 20)	Kontrolle (N = 20)
Arteria femoralis superficialis	14 (70%)	13 (65%)
Arteria femoralis communis	12 (60%)	9 (45%)
Arteria iliaca externa	7 (35%)	6 (30%)
Arteria iliaca communis	4 (20%)	5 (25%)
Arteria profunda femoris	2 (10%)	2 (10%)
Arteria iliaca interna	1 (5%)	0 (0%)
ACE-Hemmer	9 (45%)	14 (70%)
Acetylsalicylsäure	16 (80%)	14 (70%)
Angiotensin-1-Antagonist	4 (20%)	1 (5%)
β-Blocker	13 (65%)	13 (65%)
Clopidogrel	2 (10%)	2 (10%)
Kalcium-Antagonist	8 (40%)	5 (25%)
Diuretika	9 (45%)	4 (20%)
Digitalis	0 (0%)	3 (15%)
Insulin	5 (25%)	1 (5%)
Orale Antidiabetika	2 (10%)	4 (20%)
Statine	8 (40%)	10 (50%)

(n gesamt > 40, da mehrere Stenosen bei einem Patienten vorliegen konnten und jeder Patienten jeweils mehr als ein Medikament einnahm; ACE = Angiotensin Converting Enzyme)

## 6.2. Perioperativer Verlauf der Gewebsoxygenierung ( $rSO_2$ )

### 6.2.1. Ausgangswerte

Der mittlere Ausgangswert der  $rSO_2$  der Operationsseite aller Patienten vor Narkoseeinleitung betrug  $64 \% \pm 11$  ( $n = 40$ ) und an der gegenüberliegenden Seite

(Kontrollbein)  $65 \% \pm 11$  ( $n = 40$ ). Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Es gab weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung ( $66 \% \pm 12$  vs.  $62 \% \pm 10$ ). Nach Narkoseeinleitung betrug die mittlere  $rSO_2$  aller Patienten an der Operationsseite  $66 \% \pm 12$  und am Kontrollbein  $66 \% \pm 11$ .

### 6.2.2. Phase der Sevofluranpräkonditionierung

In Abbildung 4 ist die  $rSO_2$  der Patienten während Sevofluranpräkonditionierung ( $n=20$ ) und die  $rSO_2$  der Kontrollgruppe ( $n = 20$ ) im gleichen Zeitraum abgebildet.

Es wurde kein signifikanter Effekt der Faktoren „Zeit“ ( $p = 0,73$ ), „Sevofluran“ ( $p = 0,54$ ) und der Kombination der Faktoren ( $p = 0,67$ ) auf die  $rSO_2$  während der Sevofluranpräkonditionierung beobachtet (Tab.3).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Operationsseite und Kontrollbein ( $p = 0,37$  mit Sevofluran;  $p = 0,39$  Kontrollgruppe), sowie zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ( $p = 0,54$ ; Abb. 4; Tab. 5) und keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  während der Sevofluranpräkonditionierung ( $p = 0,73$ ).

Abbildung 4:  $rSO_2$  im Musculus tibialis anterior an der Operationsseite in der Sevofluranpräkonditionierungsphase

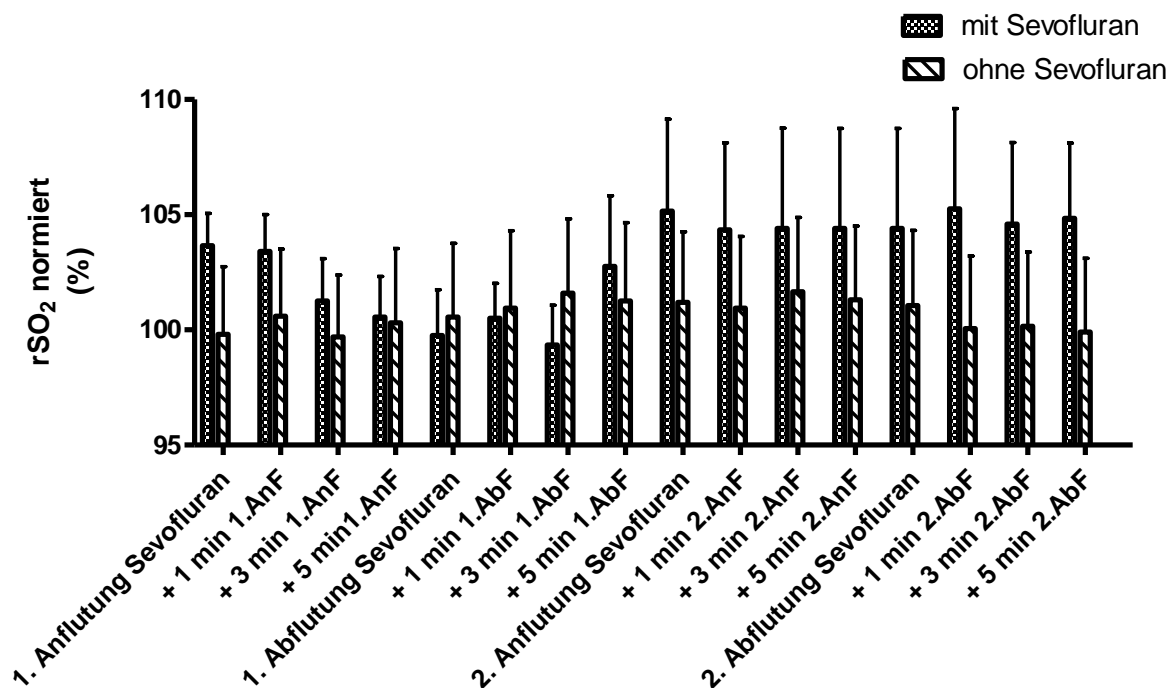


Abb. 4: Verlauf der  $rSO_2$  des Musculus tibialis anterior von Patienten mit (mit Sevofluran) und ohne Sevofluranpräkonditionierung (ohne Sevofluran) während Sevofluranpräkonditionierung. Die Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung erhielten während dieser Zeit weiter unverändert Remifentanyl und Propofol. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf der  $rSO_2$  zwischen den Gruppen. Die Werte sind auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert. (AnF = Anflutung; AbF = Abflutung)

### 6.2.3. Phase der ischämischen Präkonditionierung

Abbildung 5 zeigt den Verlauf der  $rSO_2$  des Musculus tibialis anterior in der Fall- und Kontrollgruppe in der Phase der ischämischen Präkonditionierung an der Operationsseite. Es zeigten sich ein wiederholter Abfall und Wiederanstieg der  $rSO_2$  in Übereinstimmung mit den Klemmzeiten und Reperfusionzeiten. Diese Änderung im zeitlichen Verlauf war in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,0001$ ). Es gab außerdem einen signifikanten Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen der Sevofluran- und Kontrollgruppe ( $p = 0,0001$ ; Abb. 5; Tab. 3). Bei Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung fiel die  $rSO_2$  weniger während der ersten und mehr während der zweiten Klemmphase als bei den Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung ab. Des Weiteren konnte ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  zwischen der Operationsseite und dem Kontrollbein in der Phase der ischämischen Präkonditionierung festgestellt werden ( $p = 0,0007$ , Tab.4). Die  $rSO_2$  fiel zwar auf der Seite mit ischämischer Präkonditionierung, nicht jedoch am Kontrollbein ab, was als Indikator für eine erfolgreich erreichte Ischämie durch Abklemmung der Arteria femoralis gewertet werden kann. Die durchschnittliche  $rSO_2$  aller Patienten unmittelbar vor ischämischer Präkonditionierung betrug  $64 \% \pm 12$ . Die mittlere  $rSO_2$  in der Sevofluranpräkonditionierungsgruppe betrug  $66\% \pm 13$  und  $62 \% \pm 11$  in der Kontrollgruppe (Unterschiede nicht signifikant). Der zeitliche Verlauf der  $rSO_2$  zeigte jedoch nicht bei allen Patienten einen signifikanten Abfall und Wiederanstieg (definiert als mehr als zwei Standardabweichungen Unterschied) während Abklemmen und Reperfusion. Ein signifikanter Abfall während beider Abklemmphasen und Wiederanstieg während beider Reperfusionphasen wurde bei 22 Patienten beobachtet (11 Patienten aus Sevofluranpräkonditionierungsgruppe, 11 Patienten aus der Kontrollgruppe).

Abbildung 5:  $rSO_2$  der Operationsseite während der ischämischen Präkonditionierungsphase

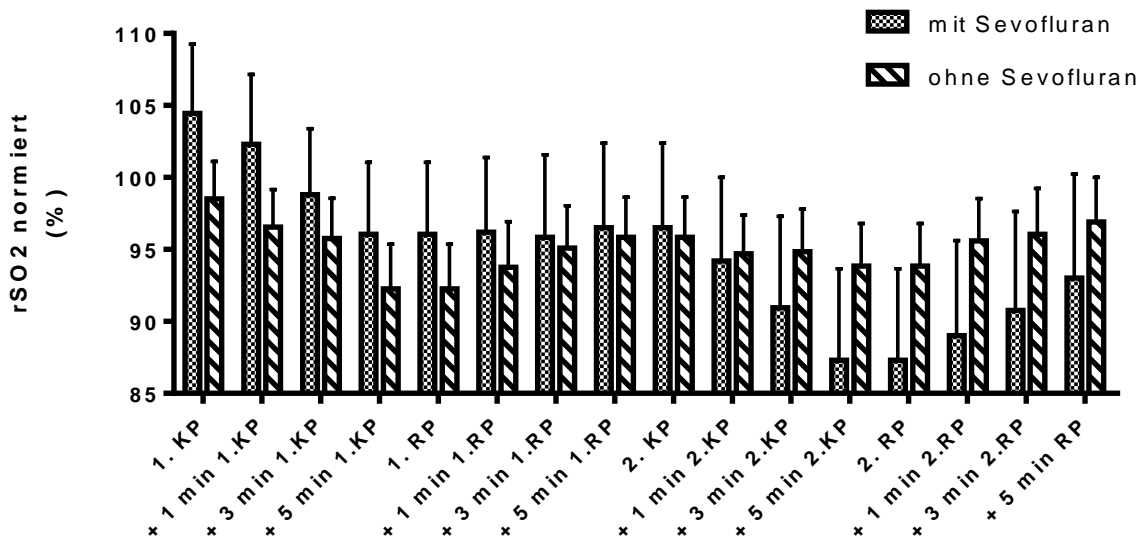


Abb. 5: Verlauf der  $rSO_2$  des Musculus tibialis anterior von Patienten mit (mit Sevofluran) und ohne Sevofluranpräkonditionierung (ohne Sevofluran) während ischämischer Präkonditionierung. Die Interaktion der Faktoren „Zeit“ und „Sevofluran“ hat einen signifikanten Effekt auf den Verlauf der  $rSO_2$  ( $p < 0,0001$ ). Die Werte sind auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert. (KP = Klemmphase; RP = Reperusionsphase)

#### 6.2.4. Klemmphase der Operation

Nach Abklemmung der Arteria femoralis wurde bei allen Patienten Blutfluss aus Kollateralgefäßen beobachtet. Außerdem trat ein signifikanter Abfall der  $rSO_2$  in beiden Gruppen auf (Abb. 6). Zu Beginn der operativen Klemmphase war die mittlere  $rSO_2$  der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung  $66 \% \pm 13$  ( $n = 20$ ). Bei den Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung war die  $rSO_2$  nach 15 Minuten  $57 \% \pm 16$  ( $n = 20$ ), nach 30 Minuten  $47 \% \pm 15$  ( $n = 20$ ) und nach 45 Minuten  $44 \% \pm 16$  ( $n = 20$ ). Zu Beginn der operativen Klemmphase war die mittlere  $rSO_2$  der Patienten der Kontrollgruppe  $61 \% \pm 11$  ( $n = 20$ ). Die Änderung der  $rSO_2$  mit der Zeit war in beiden Gruppen signifikant ( $p < 0,0001$ ). Es gab außerdem signifikante Unterschiede zwischen Operationsseite und Kontrollseite im zeitlichen Verlauf ( $p = 0,0007$ ), aber



keinen signifikanten Einfluss der Kombination der Faktoren „Sevofluran“ und „Zeit“ auf die  $rSO_2$  ( $p = 0,34$ ; Abb. 6).

Abbildung 6:  $rSO_2$ -Verlauf der Operationsseite während der Operationsphase mit Abklemmung der Arteria femoralis

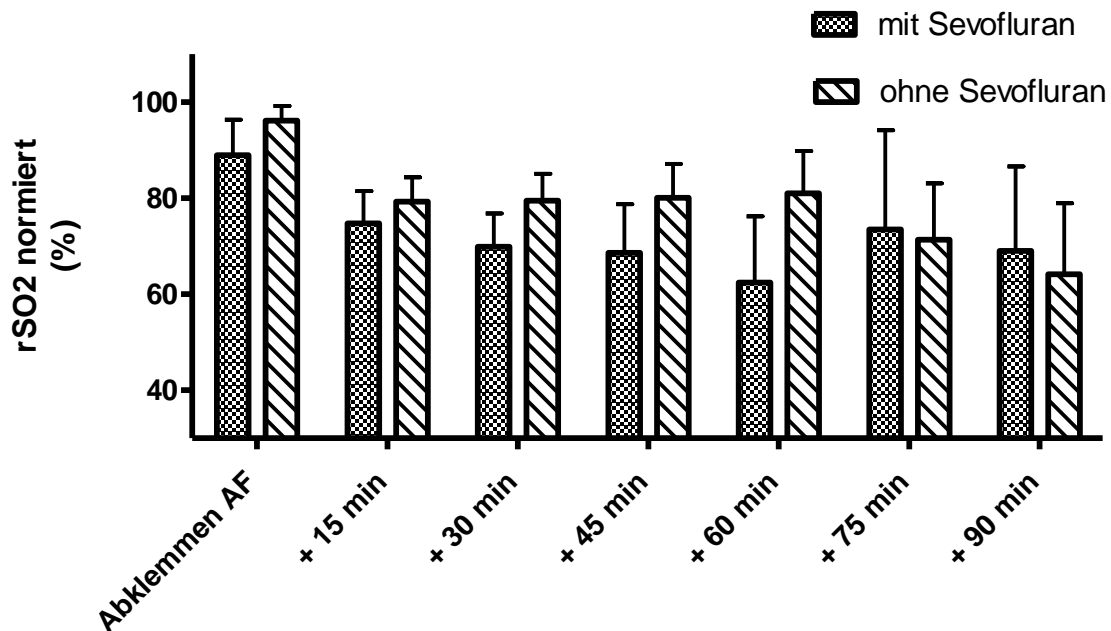


Abb. 6: Verlauf der  $rSO_2$  des Musculus tibialis anterior von Patienten mit (mit Sevofluran) und ohne Sevofluranpräkonditionierung (ohne Sevofluran) während der Operation unter Abklemmung der Arteria femoralis. Es zeigt sich eine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf ( $p < 0,0001$ ), aber kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,34$ ). Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (AF = Arteria femoralis).

#### 6.2.5. Postoperative Reperfusionphase

In der Reperfusionphase wurde ein signifikant schnellerer Anstieg der  $rSO_2$  der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung im Vergleich zu Kontrollgruppe beobachtet (Abb. 7). Unmittelbar vor Reperfusion betrug die  $rSO_2$  der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung  $48 \% \pm 16,3$  ( $n = 20$ ) und die  $rSO_2$  der Kontrollgruppe  $54 \% \pm 15,9$  ( $n = 20$ ;  $p = 0,99$ ).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Operationsseite und Kontrollbein ( $p = 0,15$  mit Sevofluran;  $p = 0,61$  Kontrollgruppe), sowie zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ( $p = 0,7$ ; Abb. 7).

Die Änderung der  $rSO_2$  mit der Zeit war in beiden Gruppen auf der Operationsseite signifikant ( $p < 0,0001$ ). Es gab in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen der  $rSO_2$  vor Narkoseeinleitung und zum Zeitpunkt der Extubation ( $70 \% \pm 11$ , mit Sevofluran;  $60 \% \pm 14$ , Kontrollgruppe). Es zeigte sich aber in der Gruppe mit Sevofluranpräkonditionierung ein signifikant unterschiedlicher zeitlicher Verlauf der  $rSO_2$  im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,008$ , Abb. 7). Außerdem war der Verlauf der  $rSO_2$  der Operationsseite signifikant unterschiedlich zum Verlauf der Gegenseite (Kontrollbein,  $p = 0,0027$ ; Tab. 4).

Abbildung 7:  $rSO_2$ -Verlauf der Operationsseite in der postoperativen Reperfusionphase

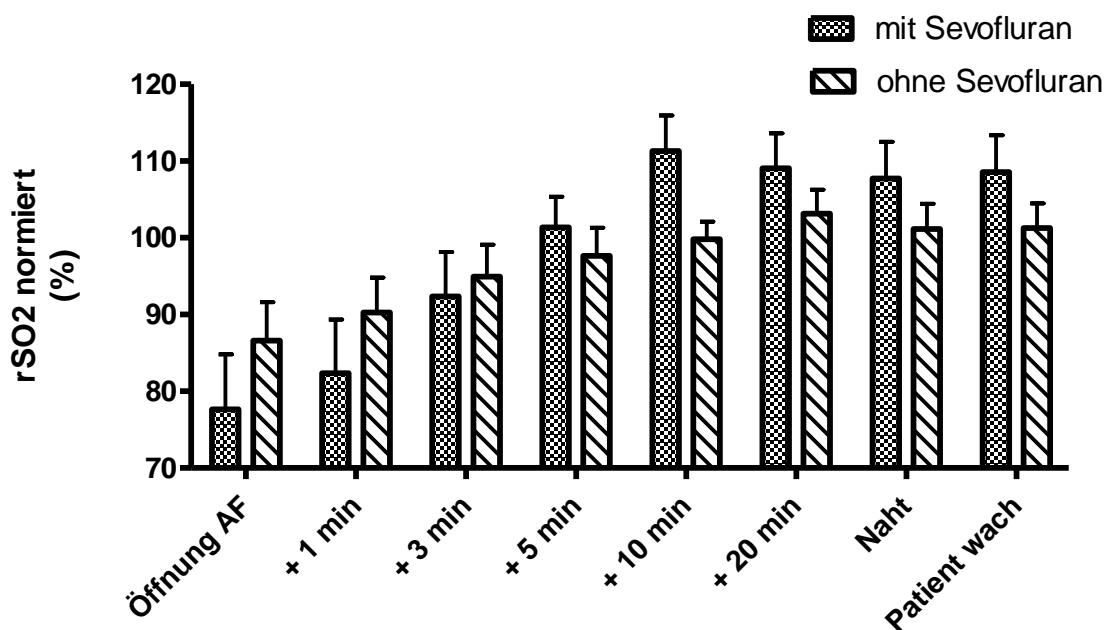


Abb. 7: Verlauf der  $rSO_2$  des Musculus tibialis anterior der Patienten mit (mit Sevofluran) und ohne Sevofluranpräkonditionierung (ohne Sevofluran). Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Sevofluranpräkonditionierung auf den zeitlichen Verlauf ( $p < 0,008$ ). Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (AF = Arteria femoralis).

Tabelle 3: Einfluss der Faktoren „Zeit“ und „Sevofluranpräkonditionierung“ und der Interaktion der Faktoren auf den Verlauf der Gewebsoxygenierung im Musculus tibialis anterior auf der Operationsseite während der vier Untersuchungsabschnitte

p-Wert	Sevofluran- präkonditionierungsphase	IPK-Phase	Operationsphase	Postoperative Reperfu- sionsphase
Zeit	0,73	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*
Sevofluran- präkonditionierung	0,54	0,95	0,34	0,7
Interaktion	0,67	< 0,0001*	0,68	0,008*

Signifikante p-Werte sind mit \* markiert.

Tabelle 4: Einfluss der Faktoren „Zeit“ und „Operationsseite“ auf den Verlauf der Gewebsoxygenierung im Musculus tibialis anterior während der vier Untersuchungsabschnitte

p-Wert	Sevofluran- präkonditionierungsphase	IPK-Phase	Operationsphase	Postoperative Reperfu- sionsphase
Zeit	0,61	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*
Operationsseite	0,37	0,0007*	0,0001*	0,0027*
Interaktion	0,74	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*

Signifikante p-Werte sind mit \* markiert.

### 6.3. Labor

In Tabelle 5 sind die Laborwerte der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung und der Kontrollgruppe dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor und nach Operation.

Tabelle 5: Laborwerte der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung und Kontrollen

Laborwert	Sevofluran			Kontrollen		
	vor OP	nach OP	p-Wert	vor OP	nach OP	p-Wert
Hämoglobin (g/dl)	13,9 ± 2,2	11,5 ± 2,2	< 0,0001*	13,8 ± 1,8	11,2 ± 1,4	< 0,0001*
Hämatokrit (%)	42,6 ± 6,8	34,5 ± 5,7	< 0,0001*	42,2 ± 5	34 ± 4	< 0,0001*
Laktat (mmol/l)	1 ± 0,3	0,8 ± 0,26	0,07	1 ± 0,3	0,8 ± 0,23	0,008*
Glucose (mg/dl)	118 ± 44,7	104,7 ± 36,2	0,005*	113,3 ± 34,6	105,2 ± 25	0,17
Kalium (mmol/l)	4,2 ± 0,8	4,3 ± 0,7	0,05	3,9 ± 0,4	4,1 ± 0,3	0,02
Basenexzess (mmol/l)	0,38 ± 2,01	0,24 ± 2,48	0,71	0,56 ± 1,88	0,02 ± 2,02	0,19

Signifikante p-Werte sind mit \* markiert.

(MW ± SD; n = 40)

#### *6.4. Perioperativer Verlauf von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Druck*

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen Sevofluran- und Kontrollgruppe während aller Untersuchungsabschnitte. Nur in der Phase der Sevofluranpräkonditionierung konnte ein signifikanter Unterschied des mittleren arteriellen Drucks zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Zu Beginn der Sevofluranpräkonditionierung betrug der mittlere arterielle Druck in der Sevoflurangupe 79 mmHg  $\pm$  23 (n = 20) und in der Kontrollgruppe 96 mmHg  $\pm$  23 (n = 20). Am Ende dieser Phase betrug der mittlere arterielle Druck in der Fallgruppe 83 mmHg  $\pm$  20 (n = 20) und der der Kontrollgruppe 84 mmHg  $\pm$  15 (n = 20; p = 0,01; Abb. 13; siehe Anhang).

##### *6.4.3. Klinischer Verlauf*

Wir beobachteten keine Unterschiede bezüglich der Krankenhausverweildauer und der Inzidenz schwerer kardialer Komplikationen und Länge der Nachuntersuchungszeit zwischen den beiden Gruppen. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug 5 (3 - 9) Tage bei den Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung und 5 (3 - 16) Tage bei der Kontrollgruppe (Median (Spannweite)). Es trat jeweils ein Herzinfarkt postoperativ in beiden Gruppen auf. Keiner der Patienten verstarb postoperativ. Die Dauer Nachuntersuchungszeiträume war in beiden Gruppen sehr variabel. Der späteste Nachuntersuchungstermin betrug 1,5 (1 - 4) Jahre bei den Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung und 1 (0 - 4) Jahre bei der Kontrollgruppe. Deshalb konnten Todesfälle kurzfristig nach Entlassung nicht ausgeschlossen werden.

## 7. Diskussion

Hauptergebnisse der Studie sind:

1. Sevofluranpräkonditionierung hatte einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Gewebsoxygenierung während wiederholter Ischämie durch Abklemmen der A. femoralis und während der postoperativen Reperfusionphase.
2. Wiederholtes Abklemmen der Arteria femoralis führte zu einem wiederholtem Abfall der Gewebsoxygenierung des Musculus tibialis anterior bei Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung.
3. Während des wiederholten Abklemmens der Arteria femoralis konnte ein wiederholter Abfall der Gewebsoxygenierung des Musculus tibialis anterior um mehr als die Präzision der Messung bei 22 von 40 Patienten beobachtet werden.

### *7.1 Fragestellung*

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien (21). In ca. 10 % der Fälle ist eine chirurgische Intervention indiziert. Dennoch kann auch durch eine Operation in 6,6 % der Fälle eine Amputation wegen persistierender Ischämie nicht vermieden werden und die perioperative Mortalität beträgt 1 % (20 – 22). Daher erschien es sinnvoll, die Möglichkeit der Sevofluranpräkonditionierung als Maßnahme zur Verbesserung des Endergebnisses nach chirurgischer Revaskularisation zu untersuchen.

### *7.2 Demographie*

Das durchschnittliche Alter und die Geschlechtsverteilung unserer Patienten war ähnlich dem von Patienten epidemiologischer Studien mit Patienten mit der peripherer arterieller Verschlusskrankheit (23). Die durchschnittliche  $rSO_2$  im M. tibialis anterior unterschied sich nicht von der  $rSO_2$  gesunder Probanden. Dies ist

wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass die Patienten in Ruhe keine Beschwerden hatten (Fontaine Stadium II) (25).

### *7.3. Präkonditionierung von Muskelgewebe durch Sevofluran*

Sevofluran schützt Herzgewebe durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ ) an Mitochondrienmembranen. ATP-abhängige Kaliumkanäle kommen auch an peripheren Arterien vor, und ermöglichen so auch in peripheren Arterien eine Präkonditionierung durch Sevofluran (5, 26).

2007 untersuchten Lucchinetti et al. die Effekte des Sevoflurans in Konzentrationen von 0,5 bis 1 % vor und während Unterarmischämie beim Menschen. Die Applikation begann 15 Minuten vor Ischämie und endete fünf Minuten nach Freigabe des Blutstroms. Die Autoren stellten fest, dass Sevofluran schon bei  $< 1$  MAC die postischämische Hyperperfusion verstärkt (4). Zwei Phasen mit einer Sevofluranapplikation von 5 Minuten ( $MAC = 1$ ), gefolgt von einer 5-minütigen Abflutungsphase bewirkten anderen Studien eine effektive Sevofluranpräkonditionierung (21, 23). Auch niedrigere Konzentrationen von Sevofluran ( $< 1$  %) können für eine Präkonditionierung ausreichen (4). Auf Grund dieser Ergebnisse wurde für unsere Untersuchung die repetitive Applikation von Sevofluran für zweimal 6 Minuten gefolgt von jeweils 6 Minuten Abflutung des Sevoflurans als Verfahren zur Sevofluranpräkonditionierung gewählt.

Obwohl es in unserer Studie während der Sevofluranpräkonditionierung keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der  $rSO_2$  zwischen Operationsseite und dem Kontrollbein, sowie zwischen der Fall- und Kontrollgruppe gab, zeigte sich in dieser Phase ein Trend zu einer höheren  $rSO_2$  in der Gruppe mit Sevofluranpräkonditionierung (Abb. 4). Dies ist möglicherweise durch den vasodilatierenden Effekt des Sevoflurans zu erklären.

Die Präkonditionierung mit Sevofluran hatte einen signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  während des wiederholten Abklemmens und der jeweils anschließenden Reperfusion der Arteria femoralis (Ischämische Präkonditionierung). Die  $rSO_2$  fiel nach dem Abklemmen erwartungsgemäß in beiden Gruppen signifikant ab. Der Abfall der  $rSO_2$  war in der ersten Klemmphase weniger ausgeprägt in der Sevofluranpräkonditionierungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der zweiten Klemmphase war der Abfall jedoch stärker als in der Kontrollgruppe.

In der Phase der Operation ist in der Gruppe ohne Sevofluran (Kontrollgruppe) ein Trend, im Vergleich zum Ausgangswert unmittelbar vor Abklemmen der A. femoralis zur Operation, zu höheren  $rSO_2$ -Werten zu erkennen (Abb. 6). Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass Kollateralen in der Sevoflurangruppe schon dilatiert waren und deshalb die Kompensationsmöglichkeit nach Abklemmen der A. femoralis ausgeschöpft, während in der Kontrollgruppe Kollateralen nach Abklemmen noch durch Dilatation aktiviert werden konnten.

Erwartungsgemäß zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Wiederanstieg der  $rSO_2$  nach Wiedereröffnen der abgeklemmten Arteria femoralis postoperativ. Außerdem zeigte sich in der Gruppe mit Sevofluranpräkonditionierung postoperativ ein Anstieg der  $rSO_2$  zu höheren Werten als in der Kontrollgruppe, der auf einen präkonditionierenden Effekt des Sevoflurans hinweist.

#### *7.4. Ischämische Präkonditionierung*

Ischämische Präkonditionierung durch meistens repetitive kurzfristige Ischämie vor längerer Ischämie wurde in vielen experimentellen und klinischen Studien beschrieben (16). Die Anzahl der Wiederholungen der kurzfristigen Ischämien spielt wahrscheinlich eine entscheidendere Rolle für die Effektivität der Präkonditionierung als die Dauer der Ischämien. An der Beinmuskulatur wurde in einer klinischen Studie gezeigt, dass drei Ischämiephasen von 2,5, 5 oder 10 Minuten die postischämische Muskelfunktion verbessern können (27). In unserer Studie führte repetitives Abklemmen der Arteria femoralis zur Untersuchung des Effekts von Sevofluran auf Ischämie und Reperfusion im Mittel zu signifikantem Abfall der  $rSO_2$  in den Klemmphasen und Wiederanstieg der  $rSO_2$  in den Reperfusionsphasen. Dies zeigt die potenzielle Möglichkeit einer ischämischen Präkonditionierung des Beins vor Gefäßoperationen, da offensichtlich im Durchschnitt eine signifikante Ischämie durch Abklemmen der A. femoralis erreicht werden kann. In der Gruppe ohne Sevofluranpräkonditionierung (Kontrolle) war außerdem der Abfall der  $rSO_2$  in der zweiten Abklemmphase weniger ausgeprägt als in der ersten Abklemmphase. Dies könnte durch eine erfolgreiche Präkonditionierung durch die erste Klemmphase bedeuten. Infolgedessen könnte die repetitive Abklemmung auch einen präkonditionierenden Effekt für die nachfolgende Ischämie durch die Klemmphase



zur Operation unserer Patienten gehabt haben. Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten einer Studie, durch welche ein präkonditionierender Effekt von repetitiver Ischämie auf den M. gracilis von Hunden gezeigt wurde (28). Außerdem konnte gezeigt werden, dass ischämische Präkonditionierung die Infarktgröße eines Latissimus dorsi-Lappens des Schweins und Muskulus gracilis-Lappens des Hasens nach fünf Stunden Ischämie und Reperfusion (nach 48 und 72 Stunden) um über 50 % reduzieren kann (26, 27).

Obwohl repetitives Abklemmen der A. femoralis in unserer Studie im Mittel zu signifikantem Abfall der  $rSO_2$  in den Klemmphasen und Wiederanstieg der  $rSO_2$  in den Reperfusionsphasen führte, bewirkte dieses repetitive Abklemmen der A. femoralis nur bei 22 von 40 unserer Patienten einen repetitiven Abfall der  $rSO_2$ , der über die Präzision der Messung hinausging. Bei den restlichen Patienten scheinen Kollateralkreisläufe eine komplette Unterbrechung des Blutstroms verhindert zu haben. Folglich könnte eine effektive ischämische Präkonditionierung nur bei etwa 50 % aller Patienten mit pAVK möglich sein.

#### *7.5. Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck während Präkonditionierung und Reperfusion*

Die Herzfrequenz unterschied sich während der gesamten Messung nicht zwischen den Gruppen. Der mittlere arterielle Blutdruck unterschied sich nicht zwischen Fall- und Kontrollgruppe unter ischämischer Präkonditionierung, Operation und Reperfusion. Während des ersten Anflutens von Sevofluran während der Sevofluranpräkonditionierung zeigte sich jedoch ein leicht niedrigerer MAP in der Sevoflurangruppe als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf dem vasodilatativen Effekt des Sevoflurans. Der Unterschied wurde in den darauffolgenden Phasen der Sevofluran-Anflutung und -Abflutung durch die Applikation von Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor®) ausgeglichen. Dieser niedrigere mittlere arterielle Blutdruck während der ersten Sevoflurananflutung könnte prinzipiell zur Präkonditionierung des Gewebes beigetragen haben. Allerdings war der Unterschied nur sehr gering und auch nur während der ersten Anflutung zu beobachten. Wie bereits oben beschrieben wird eine erfolgreiche Präkonditionierung nur durch zyklischen Präkonditionierungsstimulus erreicht. Aus diesem Grund

erscheint es unwahrscheinlich, dass es zu einem erheblichen Präkonditionierungseffekt durch diesen Unterschied gekommen ist und die Präkonditionierung scheint im Wesentlichen durch Sevofluran bewirkt worden zu sein.

#### *7.6. Technische Einschränkungen*

Die Messung der  $rSO_2$  durch NIRS wird durch Änderungen des Serum-Hämoglobins beeinflusst (31). Der Hämoglobinwert der Patienten in der vorliegenden Studie fiel während der Operation um durchschnittlich 2,6 g/dl ab. Demzufolge hätte das Serum-Hämoglobin unsere Ergebnisse verfälschen können. Da es aber in beiden Gruppen zu einer gleichen Abfall des Serum-Hämoglobins gekommen war, kann man davon ausgehen, dass es zu einem solchen Fehler nicht gekommen ist. Durch kontinuierliches Messen der endtidalen Kohlenstoffdioxidkonzentration in der Expirationsluft wurde sichergestellt, dass es zu keiner Hyperkapnie bei den Studienpatienten kam und diese Auswirkungen auf die  $rSO_2$  haben konnte (32). Außerdem übermäßiges subkutanes Fettgewebe bei starker Adipositas prinzipiell die Messung der  $rSO_2$  beeinflussen. Dies traf allerdings nicht für die Patienten in unserer Studie zu (23, 24).

#### *7.7. Klinische Relevanz*

Klinische Endpunkte wurden nicht in dieser Studie untersucht, da die Teilnehmerzahl zu gering war, um signifikante Unterschiede festzustellen. Bei Auswertung der Krankenakten fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Krankenhausaufenthaltsdauer und Häufigkeit schwerer kardialer Komplikationen. Auch die Nachuntersuchungszeiten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Da die Ausprägung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der postoperative Verlauf der pAVK sehr variabel sind, ist eine wesentlich größere Anzahl an Studienpatienten notwendig, um den Effekt der Präkonditionierung auf klinische Endpunkte zu messen.

Auch aus diesem Grund wurde der Effekt der Sevofluranapplikation auf die kontrollierte Ischämie und Reperfusion durch Abklemmen gemessen, um einen präkonditionierenden Effekt von Sevofluran auf die Beinstrombahn nachweisen zu

können, ohne klinische Endpunkte zum Nachweis heranziehen zu müssen, die eine wesentlich größere Patientenzahl erfordert hätten. Der Nachweis dieses präkonditionierenden Effekts ist die Grundlage für die sinnvolle Planung einer prospektiv randomisierten Studie zum Effekt der ischämischen Präkonditionierung und der Sevofluran-Präkonditionierung auf das klinische Endergebnis nach operativer Revaskularisierung der arteriellen Beinstrombahn. In diesem Sinne kann unsere Studie auch als Pilotstudie für die Planung einer solchen Studie herangezogen werden.

#### *7.8. Schlussfolgerung*

Die Präkonditionierung mit Sevofluran hat einen signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  während repetitiver Ischämie und Reperfusion. Mit ischämischer Präkonditionierung vereinbare repetitiver Ischämie und Reperfusion könnte durch Abklemmen der Arteria femoralis in etwa der Hälfte der Patienten vor einer operativen Gefäßrekanalisierung erreicht werden.

## 8. Zusammenfassung

### *Einleitung:*

Sowohl die Präkonditionierung mit Sevofluran als auch ischämische Präkonditionierung können Gewebe vor den Folgen einer Ischämie schützen. Das Ziel dieser Studie war es, durch Nah-Infrarot Spektroskopie zu untersuchen, ob Präkonditionierung durch Sevofluran bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Effekt auf die Gewebsoxygenierung im Unterschenkel während Ischämie- und Reperfusionphasen durch Abklemmen der Arteria femoralis hat. Dabei konnte außerdem untersucht werden, ob durch das dafür notwendige wiederholte Abklemmen der Arteria femoralis eine ischämische Präkonditionierung der arteriellen Beinstrombahn erreicht werden kann.

### *Methoden:*

Insgesamt wurden 40 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit in diese prospektive, randomisierte Studie eingeschlossen, welche sich einer Gefäßoperation mit Abklemmen der Arteria femoralis unterzogen. Die Gewebesauerstoffsättigung ( $rSO_2$ ) wurde kontinuierlich mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie im Musculus tibialis anterior vom Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Narkoseende gemessen. Nach Narkoseeinleitung wurde in einer Gruppe ( $n = 20$ ) zweimal für sechs Minuten Sevofluran (1 MAC), jeweils gefolgt von einer sechsminütigen Auswaschperiode, verabreicht. Zur Erzeugung einer wiederholten Ischämie und Reperfusion wurde die Arteria femoralis nach der Sevofluranapplikation und noch vor der Operation bei allen Patienten zweimal für sechs Minuten abgeklemmt und anschließend je sechs Minuten reperfundiert.

### *Ergebnisse:*

Sevofluran hatte einen mit Präkonditionierung vereinbaren signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  während Abklemmung und Wiedereröffnung der A. femoralis ( $p < 0,0001$ ) und während der Reperfusion nach der Operation ( $p = 0,008$ ).

Die repetitive Abklemmung und Wiedereröffnung der A. femoralis führte insgesamt zu einem signifikanten Abfall der  $rSO_2$  während der Abklemmung und signifikantem Anstieg nach Wiedereröffnung der A. femoralis ( $p < 0,0001$ ).

Bei 22 Patienten (je 11 in der Sevofluran- und 11 in der Kontrollgruppe) zeigte sich in jeder Phase der repetitiven Abklemmung und Wiedereröffnung der A. femoralis ein mit für ischämische Präkonditionierung notwendige Ischämie und Reperfusion vereinbarer Abfall und Wiederanstieg der  $rSO_2$  ( $p = 0,0007$ ).

*Schlussfolgerung:*

Der signifikante Einfluss von Sevofluran auf den zeitlichen Verlauf der  $rSO_2$  während repetitiver Ischämie und Reperfusion und während der Reperusionsphase nach der Operation weist auf die Möglichkeit einer erfolgreichen Präkonditionierung der Beinstrombahn durch Sevofluran hin. Ischämische Präkonditionierung durch repetitive Ischämie und Reperfusion kann durch Abklemmen der Arteria femoralis bei ca. 50 % der Patienten, die sich einer operativen Revaskularisierung der Beinstrombahn unterziehen müssen, erreicht werden. Damit erscheint die Durchführung einer prospektiv randomisierten Untersuchung des Effekts der Sevofluran-Präkonditionierung und der ischämischen Präkonditionierung auf das klinische Endergebnis nach operativer Revaskularisierung der arteriellen Beinstrombahn sinnvoll.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis. 11. ed. Breisach am Rhein: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2011. p. 78–81.
2. Pattwell D, McArdle, Griffiths RD, Jackson MJ. Measurement of free radical production by in vivo microdialysis during ischemia/reperfusion injury to skeletal muscle. *Free radical biology & medicine*. 2001 May 1;30(9):979–85.
3. Luther B. Kompaktwissen Gefäßchirurgie: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 2. ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2010. p. 530.
4. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, Herrmann P, Härter L, Keel M. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia-reperfusion injury in humans. *Anesthesiology*. 2007 Feb;106(2):262–8.
5. Abete P, Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, Galizia G, Langellotto A. Ischemic preconditioning in the younger and aged heart. *Aging and disease*. 2011 Apr;2(2):138–48.
6. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiological reviews*. 2003 Oct;83(4):1113–51.
7. Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi V, Tuoro A, Casiraghi G, Cavenago F. Volatile agents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. Elsevier Inc.; 2011 Dec;25(6):902–7.
8. Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ. Evaluation of a Near-Infrared Spectrometer (NIRO 300) for the Detection of Intracranial Oxygenation Changes in the Adult Head. *Stroke*. 2001 Nov 1;32(11):2492–500.
9. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesia and analgesia*. 2007 Jan;104(1):51–8.
10. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomedical optics express*. 2011 Nov 1;2(11):3047–57.

11. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006 Dec;11(6):498–502.
12. Nakayama M, Iwasaki S, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. Monitoring of skeletal muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during abdominal aortic surgery. *Journal of anesthesia*. 2002 Jan;16(2):127–30.
13. Binzoni T, Leung T, Delpy DT, Fauci M, Rüfenacht D. Mapping human skeletal muscle perforator vessels using a quantum well infrared photodetector (QWIP) might explain the variability of NIRS and LDF measurements. *Physics in Medicine and Biology*. 2004 Jun 21;49(12):N165–N173.
14. Muellner T, Nikolic A, Schramm W, Vecsei V. New Instrument That Uses Near-Infrared Spectroscopy for the Monitoring of Human Muscle Oxygenation. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1999;46(6):1082–4.
15. Sorlie PD, Straume B, Grimsgaard C, Johnsrud N. Arterial collateral vessels in legs with obliterative arteriosclerosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1978;25:361–7.
16. Minaino T. Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: basic and translational research. *Circulation Journal*. 2012;76:1074–82.
17. Bein B, Renner J, Caliebe D, Hanss R, Bauer M, Fraund S. 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.
18. Hoppe J, Scriba P, Klüter H. Querschnitts-Leitlinie (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Vorstand der Bundesärztekammer. 2008;(4. Auflage).
19. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*. 2007;(39):175–91.
20. Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch H-J, Burghaus I. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2010 Jan;29(6):546–54.
21. Lawall H, Diehm C. Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). 2009;(065).
22. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* :

- the journal of the American Medical Association: the journal of the American Medical Association. 2007 Mar 21;297(11):1197–206.
23. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European heart journal*. 2006 Jul;27(14):1743–9.
  24. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738–43.
  25. Rao RP, Danduran MJ, Frommelt PC, Ghanayem NS, Berger S, Simpson PM. Measurement of regional tissue bed venous weighted oximetric trends during exercise by near infrared spectroscopy. *Pediatric cardiology*. 2009 May;30(4):465–71.
  26. Onishi A, Miyamae M, Kaneda K, Kotani J, Figueredo VM. Direct evidence for inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by sevoflurane preconditioning in cardiomyocytes: comparison with cyclosporine A. *European journal of pharmacology*. Elsevier B.V.; 2012 Jan 30;675(1-3):40–6.
  27. Mattei A, Hess P, Stierli P, Heberer LGAMM. Die Anzahl der Präkonditionierungszyklen beeinflusst die Skelettmuskelprotektion durch ischämische Präkonditionierung. *Gefäßchirurgie*. 2000;5:154–8.
  28. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, Korthis RJ, Jerome SN, Sarah N, et al. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 1995;268:H2063–H2067.
  29. Mounsey RA, Pang CY, Boyd JB FC. Augmentation of skeletal muscle survival in the latissimus dorsi porcine model using acute ischemic preconditioning. *Journal of Otolaryngology*. 1992;21(5):315–20.
  30. Mounsey RA, Pang CY FC. Preconditioning: a new technique for improved muscle flap survival. *Otolaryngology - Head Neck Surgery*. 1992;107(4):549–52.
  31. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of Patient Variables and Sensor Location on Regional Cerebral Oxygen Saturation Measured by INVOS 4100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2003;15(4):302–6.
  32. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O<sub>2</sub> saturation from cerebral oximetry or arterial O<sub>2</sub> saturation during isocapnic hypoxia. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2000 Jan;16(3):191–9.



33. De Blasi R a, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A, Gasparetto A. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *Journal of applied physiology*. 1994 Mar;76(3):1388–93.
34. De Blasi R a, Palmisani S, Boezi M, Arcioni R, Collini S, Troisi F, et al. Effects of remifentanil-based general anaesthesia with propofol or sevoflurane on muscle microcirculation as assessed by near-infrared spectroscopy. *British journal of anaesthesia*. 2008 Aug;101(2):171–7.

## 10. Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Herrn Prof. Dr. med. B. Bein danke ich für die Überlassung des Themas, für die fachliche Betreuung der Arbeit und für die Möglichkeit, die Dissertation im Bereich der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin des UKSH, Campus Kiel, durchführen zu können.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Betreuer Herrn Dr. med. A. Fudickar richten, ohne den ich niemals ein Licht am Ende der Doktorarbeit gesehen hätte. Er brachte mir stets sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit.

Auch möchte ich Herrn Dr. med. M. Siggelkow, Herrn Dr. med. J. Groß, Herrn Dr. med. Baerwald und Herrn Dr. med. Bayer aus dem Team der Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Kiel danken, die nicht nur ihre Zeit geopfert haben, sondern mir mit Ihrem Fachwissen, Ihrer konstruktiven Kritik und Ihren vielen Ideen immer wieder den nötigen Schwung gegeben haben.

Ich möchte mich auch bei den Anästhesisten bedanken, die die Narkosen bei den Studienpatienten durchführten und mir stets Vertrauen und Offenheit für die Studie entgegen brachten.

Besonderer Dank gilt selbstverständlich auch der Anästhesiepflege, die sich immer offen und kooperativ auf die neuen Gegebenheiten der Studie einstellte und mir stets freundlich bei der Realisierung half.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer wieder motivierten, und mir nicht zuletzt die nötige Abwechslung zu Studium und wissenschaftlicher Arbeit boten.

## 11. Lebenslauf

Sarah Maria Grün (geb. Kunath)

Geboren am 14. Oktober 1987 in Dresden

### *Schule:*

1994 – 1998	Grundschule Bannewitz
1998 – 2004	„Glückauf“ Gymnasium Dippoldiswalde (Sekundarstufe I)
2004 – 2005	Orange Park High School, Florida, USA
2005 – 2007	„Glückauf“ Gymnasium Dippoldiswalde (Sekundarstufe II und Abitur)

### *Studium:*

2007 – 2013	Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2009	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2012 – 2013	Praktisches Jahr
2013	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation

### *Weiterbildung:*

2014 -	Weiterbildungsassistentin Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Märkisch-Oderland, Strausberg
--------	--

### *Dissertation:*

2009 – 2016	Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
-------------	--

14. – 17. 05. 2011	Präsentation der Ergebnisse als Poster beim Deutschen Anästhesiecongress in Hamburg
--------------------	---

15.07.2014

Publikation der Ergebnisse der Dissertation:

Axel Fudickar, Sarah Kunath, Dana Voß, Markus Siggelkow, Erol Cavus, Markus Steinfath, Berthold Bein. Effect of ischemic and pharmacological preconditioning of lower limb muscle tissue on tissue oxygenation measured by near-infrared spectroscopy – a pilot study. BMC Anesthesiology 2014, 14:54

## 12. Anhang

Abbildung 8: Vergleich der  $rSO_2$  im Musculus tibialis anterior am Kontrollbein während der Sevofluranpräkonditionierungsphase

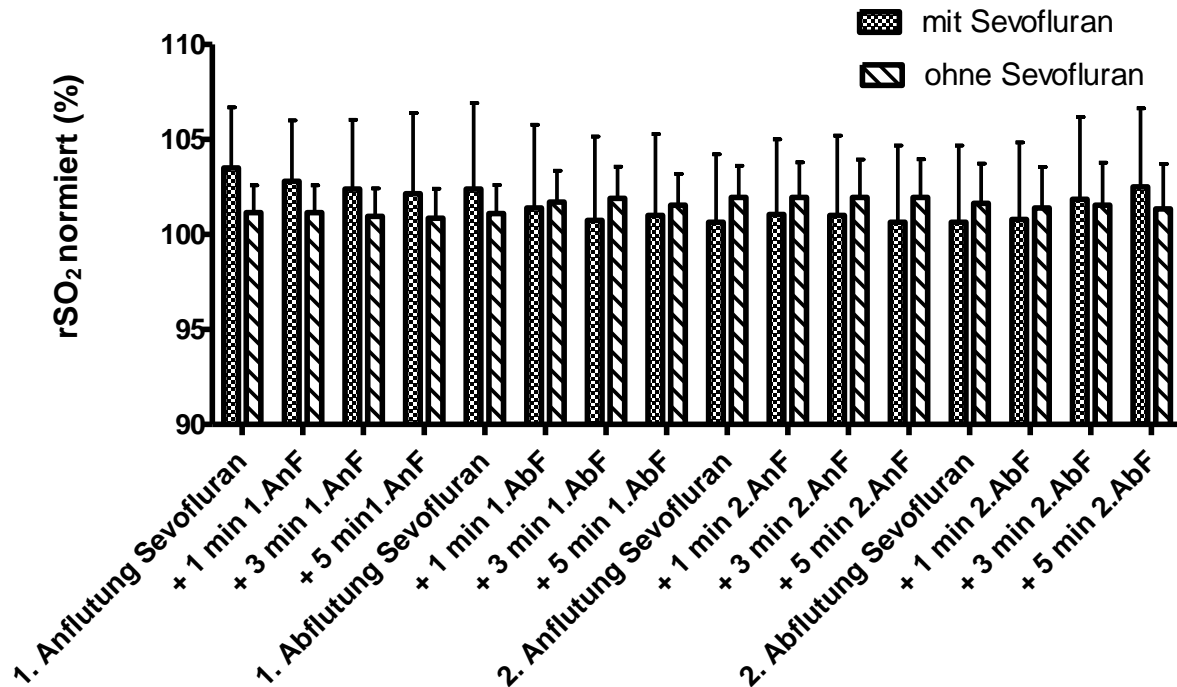


Abb. 8: Verlauf der Gewebsoxygenierung ( $rSO_2$ ) des Musculus tibialis anterior von Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung am Kontrollbein während der Sevofluranpräkonditionierungsphase. Die Patienten ohne Sevofluran erhielten in diesem Zeitraum eine totalintravenöse Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol. Es zeigt sich keine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf ( $p = 1$ ) und zwischen den Gruppen ( $p = 0,99$ ).

Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (AnF = Anflutung; AbF = Abflutung).

Abbildung 9: rSO<sub>2</sub>-Verlauf während ischämischer Präkonditionierung am Kontrollbein

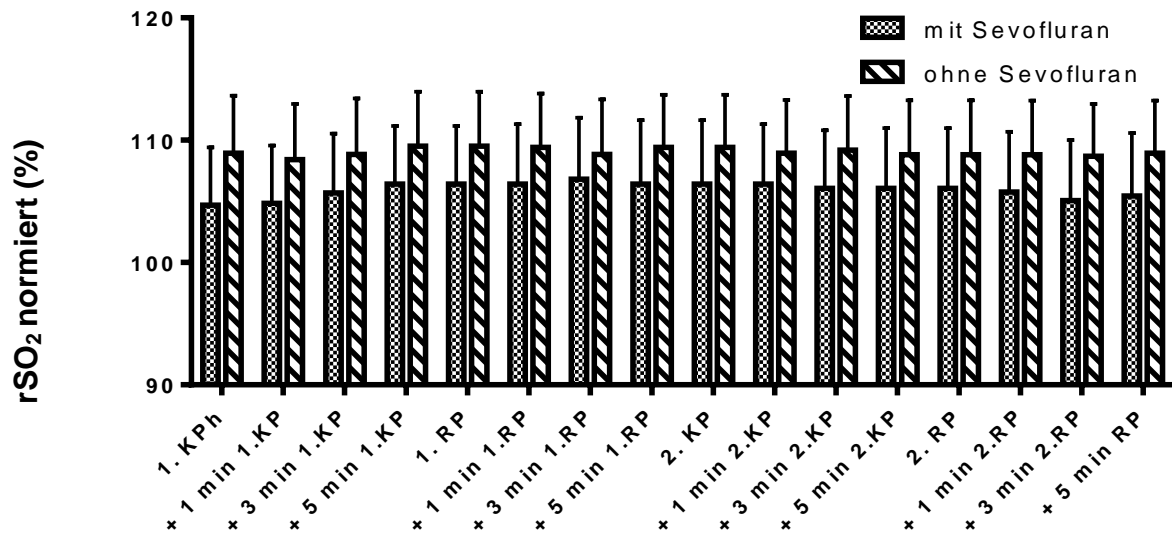


Abb. 9: Verlauf der Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) des Musculus tibialis anterior der Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung am Kontrollbein während der ischämischen Präkonditionierungsphase. Es zeigt sich nach Korrektur für multiples Testen weder eine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf ( $p = 0,02$ ), noch zwischen den Gruppen ( $p = 0,64$ ).

Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (KP = Klemmphase; RP = Reperfusionphase).

Abbildung 10: rSO<sub>2</sub>-Verlauf während der Operation am Kontrollbein

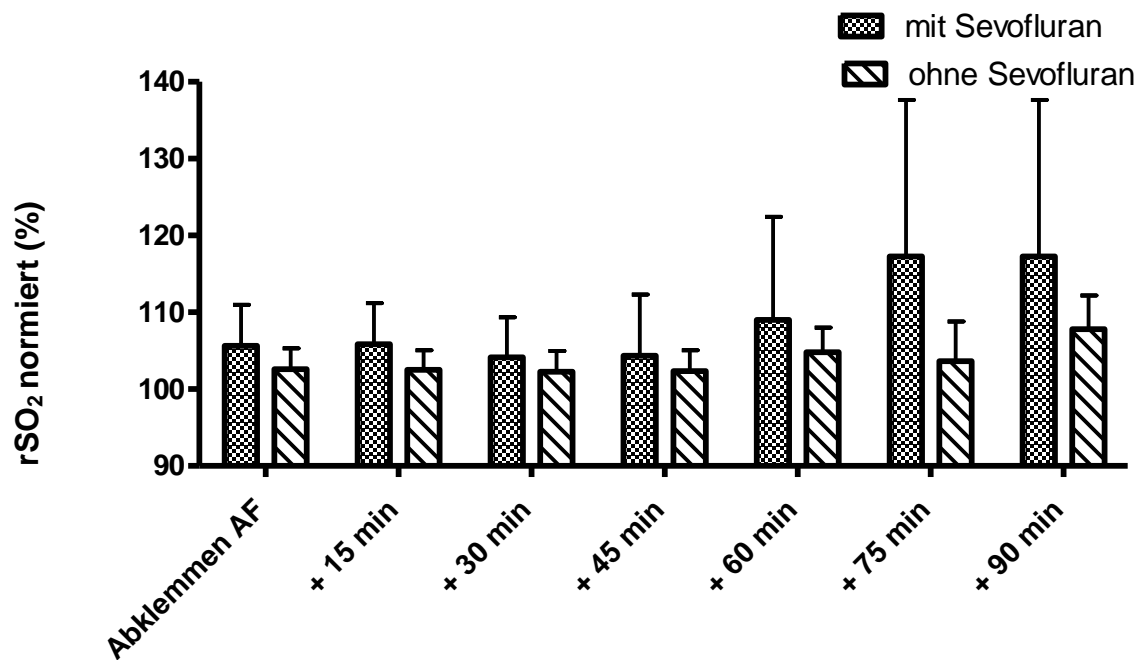


Abb. 10: Verlauf der Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) des Musculus tibialis anterior der Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung am Kontrollbein. Es zeigt sich keine signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf ( $p = 0,13$ ) und zwischen den Gruppen ( $p = 0,61$ ).

Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (AF = Arteria femoralis).

Abbildung 11: rSO<sub>2</sub>-Verlauf während der postoperativen Reperfusionphase am Kontrollbein

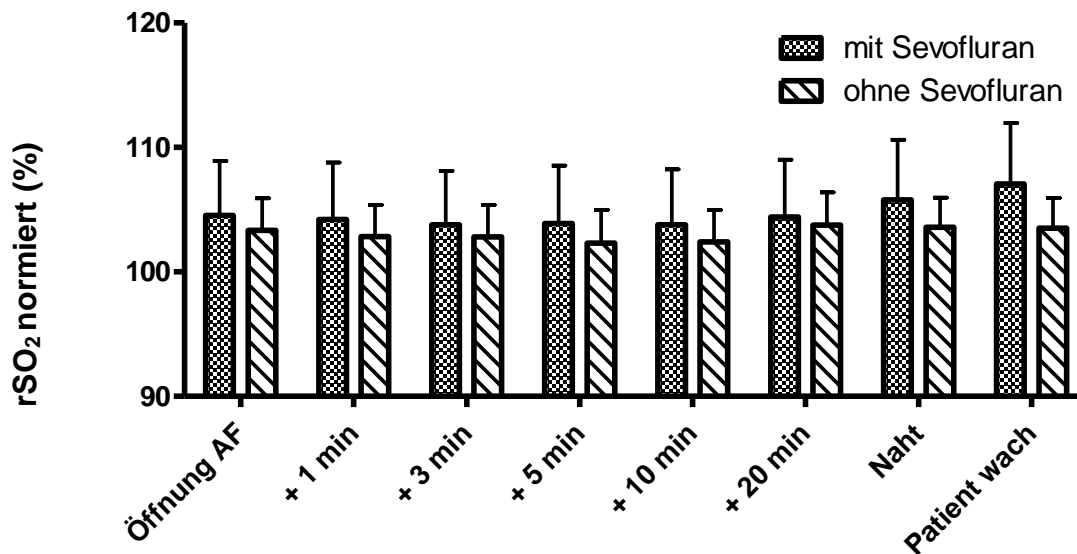


Abb. 11: Verlauf der Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) des Musculus tibialis anterior der Patienten mit und ohne Sevofluranpräkonditionierung am Kontrollbein. Es zeigt sich eine nach Bonferroni-Korrektur nicht signifikante Änderung im zeitlichen Verlauf in der Sevofluran-Gruppe ( $p = 0,01$ ) und zwischen den Gruppen ( $p = 0,75$ ). Die Werte wurden auf den Ausgangswert vor Narkoseeinleitung normiert (AF = Arteria femoralis).

Tabelle 6: Einfluss der Faktoren „Hyperlipidämie“ und „Zeit“ und ihrer Interaktion auf die Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) der Patienten mit Sevofluranpräkonditionierung

p-Wert	IPK-Phase	Operationsphase	Postoperative Reperfusionphase
Zeit	< 0,0001	0,004	<0,0001
Hyperlipidämie	0,056	0,1	0,28
Interaktion	< 0,0001	0,1	0,68



Tabelle 7: Einfluss der Faktoren „Hyperlipidämie“ und „Zeit“ und ihrer Interaktion auf die Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) der Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung

p-Wert	IPK-Phase	Operationsphase	Postoperative Reperfusionphase
Zeit	0,17	0,0025	0,0014
Hyperlipidämie	0,33	0,97	0,3
Interaktion	0,02	0,93	0,84

Tabelle 8: Einfluss der Faktoren „Statine“ und „Zeit“ und ihrer Interaktion auf die Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>) der Patienten ohne Sevofluranpräkonditionierung

p-Wert	IPK-Phase	Operationsphase	Postoperative Reperfusionphase
Zeit	0,24	0,001	0,0002
Statine	0,83	0,12	0,34
Interaktion	0,99	0,38	0,0021

Abbildung 12: Herzfrequenz während der Sevofluranpräkonditionierungsphase

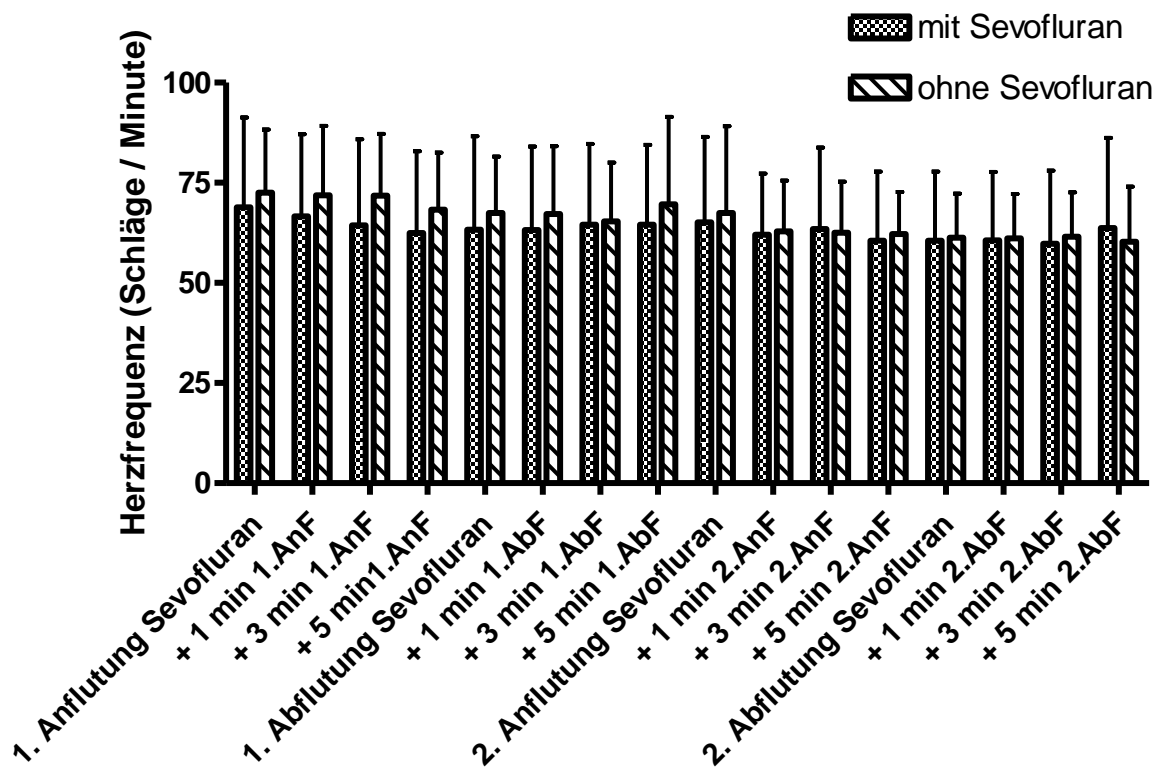


Abb. 12: Verlauf der Herzfrequenz in Sevofluran- und Kontrollgruppe in der Sevofluranpräkonditionierungsphase. Die Patienten ohne Sevofluran erhielten in diesem Zeitraum eine totalintra-venöse Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol ( $p = 0,6$ ; AnF = Anflutung; AbF = Abflutung).

Abbildung 13: Mittlerer arterieller Blutdruck in der Sevofluranpräkonditionierungsphase

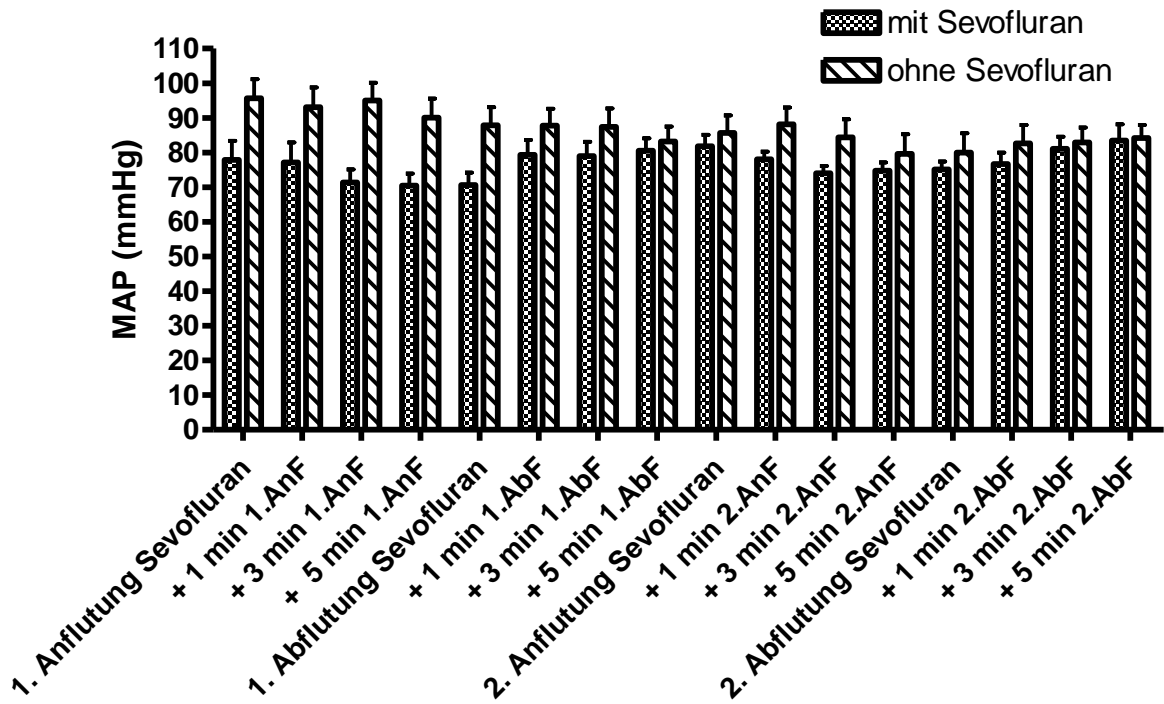


Abb. 13: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks in Fall- und Kontrollgruppe in der Sevofluranpräkonditionierungsphase. Die Patienten ohne Sevofluran erhielten in diesem Zeitraum eine totalintravenöse Anästhesie mit Remifentanyl und Propofol ( $p = 0,01$ ; AnF = Anflutung; AbF = Abflutung).