A. Philipp, C. Wiesenack[1], M. Ritzka[1], H. Schienagel, M. Foltan, F.-X. Schmid, D. E. Birnbaum

Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. D. E. Birnbaum)

[1] Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. K. Taeger)

Klinikum der Universität Regensburg

Narkosegastransfer via Membranoxygenator

Eine Untersuchung an mikroporösen und dichten Membranen

Zusammenfassung

Auch während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist die Zufuhr von Anästhetika erforderlich, um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten. Die Aufrechterhaltung des Anästhesieniveaus unter laufender EKZ ist prinzipiell nach zwei Varianten möglich. Zum einen durch eine komplette intravenöse Applikation des erforderlichen Anästhetikums oder durch die Verabreichung eines Inhalationsanästhetikums über den Membranoxygenator. Dies impliziert allerdings, dass die verabreichten Gase auch durch die unterschiedlichen Membranen der zur Verfügung stehenden Oxygenatoren penetrieren können. Die kürzlich am Markt neu angebotenen Diffusionsmembranoxygenatoren verfügen über eine sog. solide (dichte) Membran. Über die Narkosegastransfereigenschaften dieser neuen Membranen lagen aktuell noch keine Erkenntnisse vor.

In einer prospektiv randomisierten Studie wurde bei 75 Patienten, bei denen fünf unterschiedliche MO-Typen verwendet wurden, der Transfer von Isofluran durch die Membran untersucht. Bei einer definierten inspiratorischen Konzentration von 1,0 Vol.-% Isofluran am Gaseinlasskonnektor des MO zeigte sich nach einer Äquilibrierungszeit von 10 Minuten eine signifikant unterschiedliche exspiratorische Konzentration je nach eingesetztem Membrantyp. Bei den mikroporösen Kapillarmembranoxygenatoren konnte eine deutliche Extraktion des Gases gemessen werden. Bei den beiden Diffusionsmembrantypen (QUADROX^D und Hilite 7000 LT) lag die exspiratorische Gaskonzentration nur unwesentlich unter der inspiratorischen Konzentration. Daraus lässt sich ableiten, dass kein adäquater Narkosegastransfer durch die Phasentrennmembran Poly-(4-methyl-1-penten) erfolgt.

Schlüsselwörter

Extrakorporale Zirkulation, Narkosegase, Gastransfer, Kapillarmembranoxygenator, Diffusionsmembranoxygenator, Inhalationsanästhetikum, Polypropylen, Poly-(4-methyl-1-penten), Isofluran, Sevofluran.

Summary

One of the basic prerequisites for the use of extra-corporeal circulation (ECC) in cardiac surgery is a sufficiently anaesthetised patient. Maintenance of anaesthesia during ECC can be achieved by two means: Firstly by administering the anaesthetic drugs exclusively by the intravenous route and secondly by giving a volatile anaesthetic agent via the membrane oxygenator.

The second option presupposes, however, that the administered volatile anaesthetics can penetrate the various types of membranes of the different membrane oxygenators in use. The of late newly on the market available diffusion membrane oxygenators contain a so-called solid air-tight membrane consisting of poly-(4-methyl-1-penten).

As the transfer characteristics of volatile anaesthetic agents through these new membranes are to date not known, we performed a prospective randomised study comprising 75 patients to study the transfer rate of isoflurane in five different types of membrane oxygenators.

An extraction of volatile anaesthetic agent could be clearly demonstrated for microporous capillary membrane oxygenators. Administering a defined inspiratory concentration of 1,0 % by vol. of isoflurane into the gas inlet port of these types of oxygenators yielded significantly lower expiratory concentrations measured at the gas outlet port, after an equilibration period of 10 minutes.

The expiratory isoflurane concentrations, measured in the diffusion membrane type oxygenators (QUADROX^D und Hilite 7000 LT), was, however, only negligibly lower than the inspiratory concentrations. Consequently, it can be postulated that there is no adequate transfer of the volatile anaesthetic agent across the new type of diffusion membrane.

Key Words

Extra-corporeal circulation (ECC), volatile anaesthetic agents, gas transfer, microporous capillary membrane oxygenator, diffusion membrane oxygenator, isoflurane, sevoflurane.

Einleitung

Die Beimischung eines Inhalationsanästhetikums in den Gasstrom zum Oxygenator während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ist ein etabliertes Verfahren zur Aufrechterhaltung eines ausreichend tiefen Anästhesieniveaus [1–4]. Dabei sind Kenntnisse der pharmakokinetischen Eigenschaften des volatilen Anästhetikums, seiner Aufnahme und Elimination in Abhängigkeit vom verwendeten Oxygenatortyp entscheidend für das anästhesiologische Management. Hämodynamische Stabilität ist eines der zentralen Ziele während des kardiopulmonalen Bypasses. Überdosierung des Inhalationsanästhetikums, vor allem in der Aufwärmphase, kann zu kardialer Funktionseinschränkung, verbunden mit einer kritischen Verminderung des systemischen Perfusionsdrucks und damit zur Kreislaufdepression führen. Andererseits muss eine intraoperative Wachheit (awareness) des Patienten aufgrund einer Unterdosierung des zugegebenen Anästhetikums vermieden werden [5, 6].

Für die EKZ werden dem heutigen Standard entsprechend Membranoxygenatoren (MO) verwendet. Unterschiedliche Hersteller bieten eine Vielzahl von MO-Typen auf der Basis von so genannten mikroporösen Kapillarmembranen an. Diese Standardmembranoxygenatoren erfüllen ihre Funktion – Gasaustausch von Sauerstoff, Kohlendioxid und volatilem Anästhetikum – während des kardiopulmonalen Bypasses. Seit kurzem werden neue MO-Typen, so genannte Diffusionsmembranoxygenatoren, angeboten. Hier findet der Gasaustausch nicht mehr durch mikroporöse Kapillaren statt, sondern durch freie Diffusion durch die Polymertrennschicht.

Theoretisch bieten diese Oxygenatoren einige Vorteile gegenüber den Kapillarmembranoxygenatoren [7]. Zum einen wird der Übertritt von Gasbläschen in den Blutstrom unterbunden, zum anderen sollen diese MO gegenüber einer „Plasmaleckage“ resistent sein. Untersuchungen zur Beeinflussung der Transferparameter des Gasaustausches (O_2, CO_2 und Narkosegase) liegen unseres Wissens nicht vor.

Unter Berücksichtigung dieser theoretischen Überlegungen erfolgte an unserer Klinik eine Umstellung von mikroporösen Kapillarmembranoxygenatoren auf Diffusionsmembranoxygenatoren.

Die beiden eine mikroporöse Membran enthaltenden MO-Typen QUADROX Safeline (Jostra AG) und Hilite 7000 (Medos), wurden ersetzt durch folgende Modelle: Hilite 7000 LT heparinbeschichtet und Quadrox^{D}. In diesen neuen MO-Typen wird eine identische Diffusionsmembran (OXYPLUS®, Membrana, Wuppertal) verwendet.

Im klinischen Einsatz zeigten sich in der Umstellungsphase während der Perfusion einige Auffälligkeiten, deren Inzidenz durch eine exakte Protokollierung in einer speziellen EKZ-Datenbank validiert wurden. Zum einen wurden mit der gewohnten Einstellung am elektronischen Gasblender MFC (Stöckert Instruments) für die neuen Modelle (QUADROX^{D} und Hilite 7000 LT) für identische Sauerstoffverbrauchswerte (VO_2) der Patienten höhere FiO_2-Einstellungen erforderlich, zum anderen wurden bei identischen Gasflusswerten (3 l/min) höhere $PaCO_2$ in der venösen Linie gemessen. Letztlich entwickelten die Patienten während der EKZ höhere systemische Druckwerte (MAP-Werte), als dies bis dato bei uns üblich war. Während der EKZ wird bei uns zur Aufrechterhaltung der Narkose routinemäßig Isofluran dem Gasstrom zum MO in einer inspiratorischen Konzentration von 0,5–1,5 Vol.-% zugesetzt.

Bei der daraufhin folgenden Messung der Narkosegaskonzentration am MO-Gasauslass (Hilite 7000 LT, heparinbeschichtet) mit dem Datex Gasanalysemonitor (Capnomac Ultima, Hoyer, Bremen) fiel auf, dass die exspiratorische Gaskonzentration nur unwesentlich unter der Eingangskonzentration lag. Daraus resultierte folgende Fragestellung: Liegt dieser eingeschränkte Transfer von Isofluran ins Plasma an der Modifizierung der Membranoberfläche durch die Heparinbeschichtung oder ist die verwendete Diffusionsmembran (OXYPLUS®) der Firma Membrana per se nicht permeabel für das verwendete volatile Anästhetikum?

Auch während des kardiopulmonalen Bypasses in milder Hypothermie ist die Zufuhr von Anästhetika erforderlich, damit eine ausreichende Narkosetiefe und Analgesie gewährleistet bleibt. Grundsätzlich können dabei Inhalationsanästhetika oder i. v. Anästhetika zum Einsatz kommen. Volatile Anästhetika senken während der extrakorporalen Zirkulation den Perfusionsdruck aufgrund einer peripheren Vasodilatation mit Abnahme des systemisch vaskulären Widerstandes (SVR). Die Zumischung des volatilen Anästhetikums erfolgt über einen Vapor, durch den das Gasgemisch zum MO durchgeleitet wird. Allen Inhalationsanästhetika gemeinsam ist eine dosisabhängige Beeinträchtigung der Herzfunktion mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität und Abfall des arteriellen Blutdrucks [8–12]. Der guten Steuerbarkeit und zuverlässigen Wirkung der volatilen Anästhetika steht bei Überdosierung die Gefahr einer myokardialen Dysfunktion vor allem in der frühen Post-Bypass-Phase gegenüber (Tab. 1).

Parameter	Enfluran	Isofluran	Sevofluran
Arterieller Druck	↓	↓	↓
Herzfrequenz	↑	↑	↑
Systemisch-vaskulärer Widerstand	(↓)	↓	↓
Herzzeitvolumen	↓	(↓)	(↓)
Kontraktilität	↓	(↓)	(↓)
Koronarperfusion	(↓)	↓	↓
Sensibilisierung des Myokards gegen Katecholamine	ja	nein	nein

Tab. 1: Wirkung volatiler Anästhetika auf das kardiovaskuläre System

Das Ziel der Untersuchung war die Quantifizierung der Gastransfereigenschaften von dichten im Vergleich zu mikroporösen Oxygenationsmembranen, im Besonderen der Transfer von größeren Gasmolekülen des Inhalationsanästhetikums Isofluran (Abb. 1).

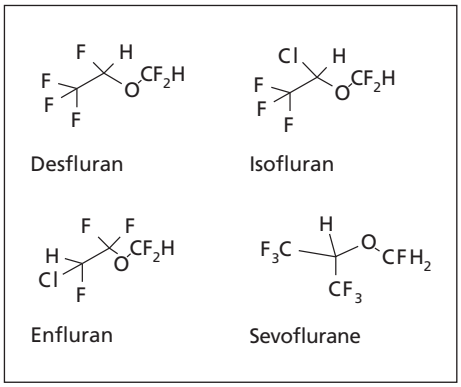

Abb. 1: Chemische Struktur unterschiedlicher volatiler Anästhetika

Die Applikation eines volatilen Anästhetikums während der EKZ ist in der Bundesrepublik ein durchaus übliches Verfahren. Die Beimischung erfolgt über einen sog. Narkosegasverdampfer (Vapor), der in den HLM-Aufbau integriert wurde. Das Ventilationsgemisch des Gasblenders wird – bevor es zum MO gelangt – durch die spezielle Haltervorrichtung des Verdampfers geleitet und dort mit dem entsprechenden Gas versetzt.

Eine von uns kürzlich durchgeführte Umfrage (12/2001) an allen herzchirurgischen Kliniken Deutschlands ergab, dass in 33 von 82 kontaktierten Kliniken die Beimischung eines Inhalationsanästhetikums zum Gasstrom des Oxygenators praktiziert wird (Abb. 2).

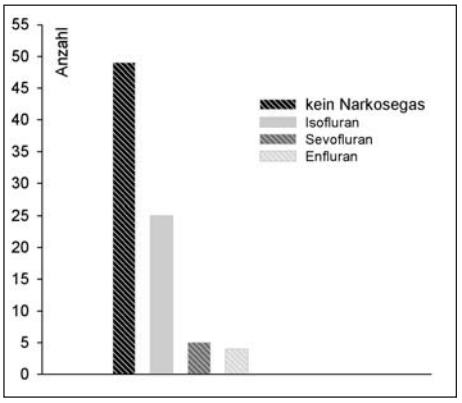

Abb. 2: Eine ausschließlich intravenöse Anästhesie wird von 49 (60 %) der herzchirurgischen Kliniken bevorzugt. Eine Isofluran-Beimischung erfolgt bei 24 (29 %), Sevofluran bei 5 (6 %) und Enfluran bei 4 (5 %) der befragten Kliniken.

Material und Methodik

Nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission und mit schriftlichem Einverständnis wurden 75 Patienten (Alter 65 ± 6,2 Jahre), die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten, in eine prospektiv randomisierte Studie aufgenommen. Patienten mit renalen oder hepatischen Funktionseinschränkungen, einer Disposition zu maligner Hyperthermie oder einer LV-Auswurffraktion von unter 40 % wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Narkose wurde mit Fentanyl (5 µg/kg), Etomidat und Pancuronium (100 µg/kg) eingeleitet und mit einer kontinuierlichen Propofolinfusion (3–5 mg/kg/h), ergänzt durch bedarfsadaptierte Bolusgaben von

Modell	Membran	Faser	Beschichtung	Faserhersteller
QUADROX^{D}	solid	Poly-(4-methyl-1-penten)	keine	Membrana
HILITE® 7000 LT	solid	Poly-(4-methyl-1-penten)	Rheoparin	Membrana
HILITE® 7000	mikroporös	Polypropylen	keine	Membrana
Capiox RX25	mikroporös	Polypropylen	Xcoating	Terumo
Affinity® NT	mikroporös	Polypropylen	Trillium	Cellanese

Tab. 2: Verwendete Oxygenatoren

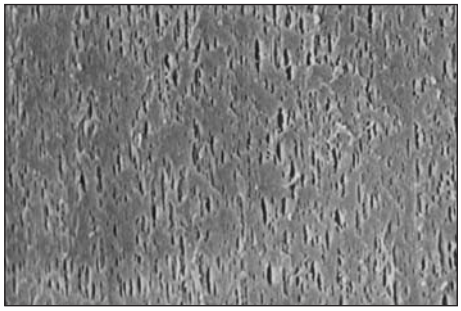

Abb. 3: Elektronenrasteraufnahme einer Polypropylen-Faser in 5320facher Vergrößerung. Deutlich erkennbar die mikroporöse Struktur der Kapillare.

Fentanyl (bis zu 20 µg/kg) und Pancuronium (50 µg/kg), aufrechterhalten.

Bei allen Patienten kam die gleiche, standardisierte kardiopulmonale Bypasstechnik zur Anwendung. In das System waren ein Membranoxygenator und eine Rollerpumpe (Stöckert Instruments) integriert. Dabei kamen fünf verschiedene Membranoxygenatoren von vier unterschiedlichen Herstellern zum Einsatz (Tab. 2), drei mikroporöse Kapillarmembranoxygenatoren mit einer herkömmlichen Polypropylenmembran (Abb. 3) und zwei Oxygenatoren mit der neuen plasmadichten Polymethylenmembran [Poly-(4-methyl-1-penten)], wovon einer mit Rheoparin beschichtet war. Die 75 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (Randomisierungsplan) in eine der fünf Oxygenatorgruppen mit je 15 Patienten zugeordnet. Ein nicht-pulsatiler Pumpfluss von 2,6 l/min/m^2 wurde angewandt und während der Messungen konstant gehalten. Nach Abklemmen der Aorta und Gabe von kalter kardiopleger Lösung (Custodiol® 2000 ml HTK nach Bretschneider, Dr. Franz Köhler Chemie) über die Aortenwurzel wurde eine milde Hypothermie (rektale Temperatur > 33 °C) und ein stabiles Niveau des Perfusionsdrucks angestrebt. Nachdem diese Parameter über 10 min konstant blieben, wurde die Testsequenz gestartet. Bei einem konstanten Gasfluss von 3 l/min wurde dem Gasgemisch zum MO Isofluran über einen Vapor (Abbott Laboratories, North Chicago, USA) mit einer inspiratorischen Konzentration von 1,0 Vol.-% zugesetzt (Wash-in). Die Isoflurankonzentrationen am MO-Gaseinlass und Gasauslass wurden mittels Datex Gasanalysator gemessen und minütlich dokumentiert, wobei die Flussrate zum Datex-Monitor konstant 200 ml/min betrug. Nach 15 min wurde die Isofluranzufuhr gestoppt und die Narkosegaselimination über weitere 15 Minuten dokumentiert (Wash-out). Das Messfenster lag im Bereich der Aortenabklemmzeit.

Alle Daten werden als Mittelwert ± SAW präsentiert. Zeitabhängige Unterschiede im Verhältnis der Narkosegaskonzentrationen am Gaseinlass und Gasauslass wurden mit Hilfe des Student-t-Tests untersucht. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Eine Isoflurankonzentration von 1,0 Vol.-%, die dem Gasfluss zum MO zugesetzt wird, diffundiert abhängig vom MO-Typ mit einer unterschiedlichen Transfereffizienz durch die Membran ins Plasma (Wash-in).

Die am MO-Gasauslass gemessene Isoflurankonzentration erreichte nach einer Minute Anflutzeit beim Quadrox^{D} einen Wert von 0,90 ± 0,06 Vol.-%. Beim Hilite 7000 LT, der mit der identischen dichten Membran (OXYPLUS®) ausgestattet ist, wurde eine Konzentration von 0,91 ± 0,08 Vol.-% gemessen (Abb. 4). Dies bedeutet, dass es nur zu einem minimalen Isoflurantransfer durch die Membran kommt. Im Gegensatz dazu wurden bei den drei MO mit einer mikroporösen Polypropylen-Kapillarmembran signifikant geringere ($p < 0,001$) Isoflurankonzentrationen am Gasauslass gemessen. Beim Hilite 7000 ergab sich eine Konzentration von 0,37 ± 0,07 Vol.-%, für den Capiox RX25 ein Wert von 0,38 ± 0,07 Vol.-% und für den Affinity® NT wurde ein Wert von 0,45 ± 0,07 Vol.-% gemessen.

Nach einer 15-minütigen Äquilibrierungszeit erreichte die Konzentration am Gasauslass für die dichten Membranen aus Poly-(4-methyl-1-penten) einen Wert von 0,99 ± 0,02 Vol.-% (Quadrox^{D}) bzw. 0,97 ± 0,02 Vol.-% (Hilite 7000 LT). Bei den mikroporösen Polypropylen-Kapillarmembranen stellten sich folgende Konzentrationswerte ein: 0,59 ± 0,09 Vol.-% (Hilite 7000), 0,63 ± 0,08 Vol.-% (Capiox RX25) und 0,65 ± 0,07 Vol.-% (Affinity NT).

Nach Beendigung der Isofluran-Zumischung konnte bei den mikroporösen Membranen ein Auswascheffekt von Gas aus dem Plasma gemessen werden. 10 Minuten nach Ende der Isofluranzufuhr wurde eine

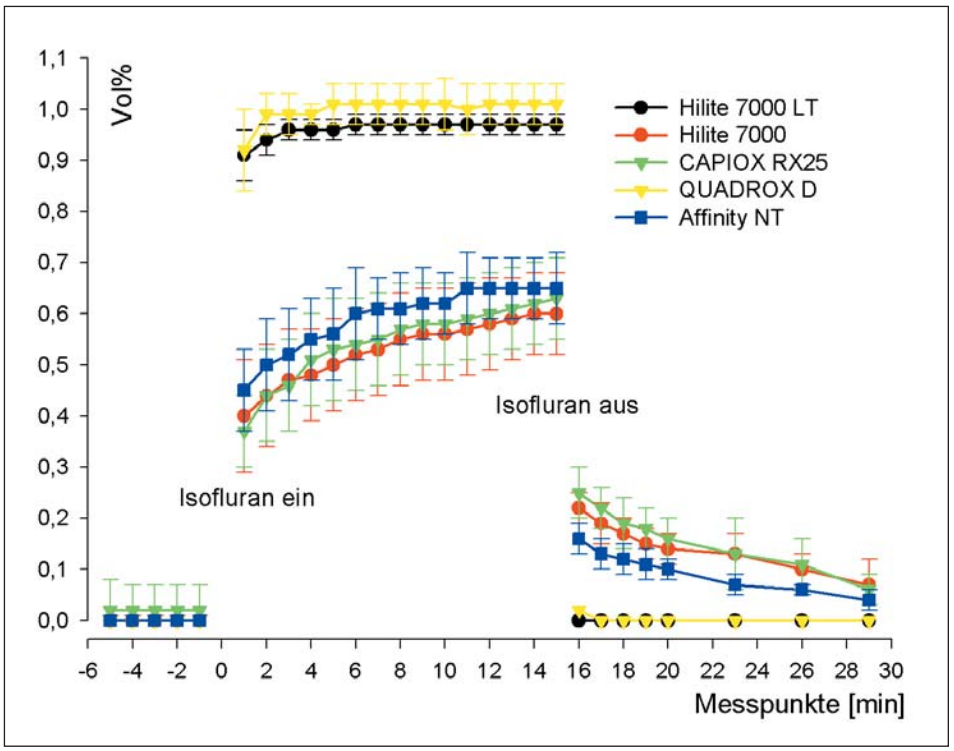

Abb. 4.: Wash-in und Wash-out von Isofluran bei konstanter Eingangskonzentration von 1,0 Vol.-%

Restkonzentration von 0,10 ± 0,03 Vol.-% (Hilite 7000), 0,11 ± 0,05 Vol.-% (Capiox RX25) bzw. 0,07 ± 0,01 Vol.-% (Affinity NT) ermittelt werden.

Diskussion

Das Ausgangsmaterial der gaspermeablen Membranen bzw. Kapillaren wird weltweit von drei Herstellern produziert:

– Membrana GmbH, Wuppertal
– Cellgard (Cellanese) South Carolina, USA
– TERUMO Corporation, Tokyo, Japan

Sie beliefern die MO-Produzenten mit den für die jeweiligen Bedürfnisse spezifizierten Membranen. Exemplarisch ist kurz der technische Aufbau und der Gastransfer der beiden Membrantypen OXYPHAN® (Polypropylen – mikroporös) und OXYPLUS® [Poly-(4-methyl-1-penten) – solid] der Fa. Membrana beschrieben:

OXYPHAN besteht aus Polypropylen und verfügt über eine mikroporöse Struktur. Die Atemgase O_2 und CO_2 wie auch die volatilen Gase passieren die Membran durch freie Diffusion der Moleküle durch die Poren und direkten Übertritt in das Blut des Patienten. OXYPLUS verfügt zusätzlich zu der mikroporösen Struktur über eine äußerst dünne (<< 1 µm) dichte äußere Haut. Diese Haut bildet eine aktiv wirksame Trennschicht und verhindert das Eindringen von Plasma bei Langzeitanwendungen. Des Weiteren wird durch die Trennschicht der Übertritt von Gasbläschen bei einem Unterdruck auf der Blutseite gegenüber dem Gaspfad ausgeschlossen. Der Transport von O_2 und CO_2 geschieht in dem mikroporösen Körper der Membran – genau wie bei OXYPHAN – durch freie Diffusion. Der Transport durch die äußere Haut beruht auf einem Lösungs-Diffusions-Vorgang: Die Gase lösen sich in der Polymermatrix, wandern durch diese hindurch und treten auf der anderen Seite wieder in das Blut des Patienten aus.

Der Durchtritt von Gasen durch nicht poröse Membranen lässt sich mit dem Lösungs-Diffusions-Modell beschreiben. Auf der Seite mit dem hohen Partialdruck löst sich das Gas im Polymer, diffundiert entlang dem Konzentrationsgradienten hindurch und desorbiert auf der Seite mit dem geringeren Partialdruck. Der Durchtritt wird also entsprechend dem Henry'schen und Fick'schen Gesetz von Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit bestimmt: Der Diffusionskoeffizient D nimmt hierbei mit steigender Größe der Gasmoleküle ab. Wie stark er abnimmt, ist vorrangig von der Festigkeit des Molekülgitters im Polymer abhängig; je flexibler die Struktur, desto stärker nimmt D mit zunehmender Größe der Gasmoleküle ab. Die Löslichkeit S hingegen steigt mit zunehmender Molekülgröße. Anästhesiegase haben demzufolge einen geringen Diffusionskoeffizienten, aber eine gute Löslichkeit. Silikon hat zum Beispiel eine flexible molekulare Struktur, sodass größere Moleküle wie z. B. Anästhesiegase die Gitterstruktur gleichsam aufdehnen und sich darin lösen können und hindurch transportiert werden. Dies erklärt z. B., wie es beim SciMed Silikonmembranoxygenator zu einem verzögerten, jedoch wirksamen Narkosegastransfer kommt.

$$J = \frac{D \cdot S \cdot \Delta p}{l} = \frac{P \cdot \Delta p}{l}$$

J = Gasfluss, D = Diffusionskoeffizient des Gases im Feststoff, S = Löslichkeit des Gases im Feststoff, Δp = Druckgradient zwischen den beiden Seiten, I = Membrandicke, P = D, S = Permeabilität.

Kommentar

Daten zur unterschiedlichen Aufnahme und Elimination von Inhalationsanästhetika bei Verwendung von Membranoxygenatoren in EKZ-Systemen sind seit längerem aus der Literatur bekannt. Veränderungen im strukturellen Aufbau der Phasentrennschichten im Oxygenator sollten nicht nur hinsichtlich der Transfereigenschaften von O_2 und CO_2 untersucht werden, sondern müssen auch in Bezug auf die Narkosegastransfereigenschaften definiert werden.

In den von uns vorgelegten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass größere Moleküle, wie sie insbesondere die Anästhesiegase darstellen, im Wesentlichen nicht durch die Poly(-4-methyl-1-penten)-Membran penetrieren können. In Konsequenz aus diesen Studienergebnissen konnten wir aufgrund von Einzelmessungen diese Erkenntnisse auch für andere Gase (Sevofluran) und höhere Konzentrationswerte von Iso- und Sevofluran (2 Vol.-%) bestätigen.

Kritisch anzumerken ist, dass hier zertifizierte Produkte (CE-Zeichen) in Umlauf gebracht wurden, bei denen eine essentielle Funktion (der Transfer von Narkosegasen) weder von dem Membran- noch von den MO-Herstellern, noch von der Prüfbehörde festgestellt wurden.

LITERATUR

[1] Rödig G, Keyl C, Kaluza M, Kees F, Hobbhahn J: Effects of rapid increases of desflurane and sevoflurane to concentrations of 1.5 MAC on systemic vascular resistance and catecholamine response during cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1997; 87: 801–807

[2] Rödig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbhahn J: Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. Br J Anaesth 1996; 76: 9–12

[3] Rödig G, Wild K, Behr R, Hobbhahn J: Effects of desflurane and isoflurane on systemic vascular resistance during hyothermic cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 54–57

[4] Hickey S, Gaylor JD, Kenny GN: In vitro uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10: 352–355

[5] Mets B, Reich NT, Mellas N, Beck J, Park S: Desflurane pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15: 179–182

[6] Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Adams S: A comparison of anaesthetic tension in arterial blood and oxygenator exhaust gas during cardiopulmonary bypass. Anaesthesia 1999; 54: 434–436

[7] Musch G, Verweij M, Bombino M, Banfi G, Fumagalli R, Pesenti A: Small pore size microporous membrane oxygenator reduces plasma leakage during prolonged extracorporeal circulation: a case report. Int J Artif Organs 1996; 19: 177–180

[8] Price SL, Brown DL, Carpenter RL, Unadkat JD, Crosby SS: Isoflurane elimination via bubble oxygenator during extracorporeal circulation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1988; 2: 41–44

[9] Henderson JM, Nathan HJ, Lalande M, Winkler MH, Dube LM: Wash-in and wash-out of isoflurane during cardiopulmonary bypass. Can J Anaesth 1988; 35: 587–590

[10] Stern RC, Weiss CI, Steinbach JH, Evers AS: Isoflurane uptake and elimination are delayed by absorption of anesthetic by the Scimed membrane oxygenator. Anesth Analg 1989; 69: 657–662

[11] Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P: Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery graft surgery. Circulation 1999; 100: II340–II344

[12] Horoun-Bizri S, Khoury SS, Chehab IR, Kassas CM, Baraka A: Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? J Cardiothorac Vasc Anesth 2001; 15: 418–421

Alois Philipp ECCP
Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg
Alois.Philipp@Klinik.Uni-Regensburg.de