

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Wulf

des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

EINFLUSS DER HÄMODYNAMIK AUF DIE KINETIK VOLATILER ANÄSTHETIKA

—

Simulation der Auswirkungen veränderter Herzzeitvolumina auf
das Abflutungsverhalten volatiler Anästhetika bei
Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion bis
hin zu pharmakologisch oder Stress-induzierten supranormalen
Werten

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

vorgelegt von

Fjodor Alexander Bobka
aus Bremervörde

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 28.05.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. W. Grimm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Inhalationsnarkotika	5
1.1.1	Das Kompartiment-Modell	5
1.1.2	Kinetik volatiler Narkotika.....	8
1.1.3	Halogenierte Ether: Desfluran, Isofluran, Sevofluran.....	12
1.2	Hämodynamik	16
1.3	Herzinsuffizienz	17
1.4	Gas Man®	19
1.5	Stand der Wissenschaft	23
1.6	Fragestellung	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Simulation der Narkose	26
2.2	Simulation hämodynamischer Anpassungsreaktionen.....	28
2.3	Simulation und Auslesen der Daten	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientenvergleich	34
3.1.1	Desfluran	34
3.1.2	Sevofluran	36
3.1.3	Isofluran	39
3.2	Gasvergleich.....	42
3.2.1	Erreichen des MAC- <i>Awake</i>	42
3.2.2	Patient A3	43
3.2.3	Patient B5	45
3.2.4	Patient C7	47
3.2.5	Patient D10.....	49
4	Diskussion	51
4.1	Entsättigung von Muskel- und Fett- Kompartiment nach Narkose.....	52
4.1.1	Clearance	52
4.1.2	Distribution.....	54
4.1.3	Geschwindigkeit der Elimination.....	57
4.2	Vergleich verwendeter volatiler Anästhetika	61

4.3	Bewertung der Benutzung Herzzeitvolumen-steigernder Medikamente	63
4.4	Umgang mit herzinsuffizienten Patienten	63
4.5	Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Realität	64
4.6	<i>Research Agenda</i>	66
5	Zusammenfassung.....	67
6	Zusammenfassung in englischer Sprache	69
7	Literatur.....	70
8	Abkürzungsverzeichnis	73
9	Anhang	74
9.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer	74
9.2	Danksagung.....	74

1 Einleitung

1.1 Inhalationsnarkotika

In der heutigen Narkosepraxis werden neben Propofol hauptsächlich volatile Anästhetika zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie verwendet. Um Simulationen zur Pharmakokinetik von Narkosegasen adäquat nachvollziehen zu können, ist es wichtig, sich mit dem simulierten Modell des Organismus (Kapitel 1.1.1) vertraut zu machen. Die Kenntnis der Kinetik (Kapitel 1.1.2) und pharmakokinetischen Eigenschaften der betrachteten Pharmaka (Kapitel 1.1.3) ist essentiell.

1.1.1 Das Kompartiment-Modell

Zur Beschreibung der Kinetik mit zeitlichem Verlauf der Konzentration eines Pharmakons ist es notwendig, sich ein Modell vom Körper und den jeweiligen Wirkräumen zu machen. Kompartimente sind konstruierte Räume des Patienten, in denen sich das Pharmakon verteilt. Je nach Anzahl der angenommenen Räume werden Ein-Kompartiment-, Zwei-Kompartiment- und Drei- oder Mehr-Kompartiment-Modelle unterschieden. Hierbei muss klargestellt werden, dass es sich bei jedem Modell lediglich um Vereinfachungen der tatsächlich ablaufenden Verteilungs- und Eliminationsvorgänge handelt und daraus folgende Interpretationen für die Klinik nur mit Vorsicht übertragen werden können. Aus dem **Gesetz von Dalton** folgt, dass die Differenz der Partialdrücke eines Gases zwischen den einzelnen Kompartimenten die treibende Größe der Diffusion darstellt. Das **Gesetz von Henry** zeigt, dass die physikalisch in einer Flüssigkeit gelöste Gasmenge direkt proportional dem Gas-Partialdruck in der Flüssigkeit ist. Aus diesen beiden Gesetzen folgt, dass die in einer Flüssigkeit, beispielsweise in Blut gelöste Gasmenge, in einem Gleichgewichtszustand proportional zum Gasphasen-Partialdruck des Inhalationsgemisches in der Lunge ist. Auf Grundlage dieser Gesetzmäßigkeiten lassen sich pharmakokinetische Berechnungen anstellen [26].

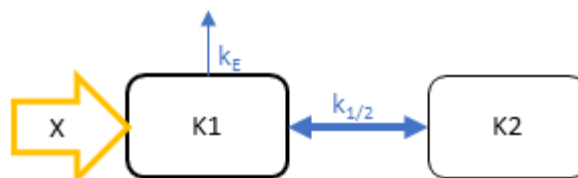


Abbildung 1-1: 2-Kompartimentmodell mit applizierter Substanz X.¹

¹ Eigene Grafik nach Larsen (2013): Anästhesie S.15 [26].

Für viele Medikamente (in *Abb. 1-1* das Pharmakon X) können nach der Applikation zwei Phasen des Abfalls der Plasmakonzentration beobachtet werden. Hierbei handelt es sich zumeist um intravenös injizierte Substanzen. Unmittelbar nach der Injektion wird in der ersten Phase, der sogenannten Verteilungsphase, ein rascher Abfall der Plasmakonzentration festgestellt. Dies ist durch das Eindringen und der Verteilung der Substanz im Körper zu erklären. In der darauffolgenden zweiten Phase fällt die Plasmakonzentration im Zuge der terminalen Elimination langsamer ab. Obwohl die Elimination der Substanz sofort nach der Injektion beginnt, ist der initiale Abfall durch die Umverteilung relevanter. Zur Erklärung dieses Sachverhaltes wird das **2-Kompartiment-Modell** herangezogen. Dieses Modell besteht aus einem zentralen Kompartiment K1, zu dem die stark durchbluteten Organe wie Herz, Gehirn, Leber, Niere gehören und einem peripheren Kompartiment K2, zu dem die als schlechter durchbluteten Gewebe mit Eingeweiden, Haut und Fettgewebe zählen (vgl. *Abb. 1-1*). Nun geht dieses Modell von der Annahme aus, dass die Substanz (in *Abb. 1-1* Substanz X) in das zentrale Kompartiment appliziert und eine Elimination ausschließlich hier stattfindet (in *Abb. 1-1* Pfeil mit k_E). Im Modell erfolgt die Verteilung im zentralen Kompartiment K1 umgehend. Für den Anästhesisten ist das Volumen des zentralen Kompartiments entscheidend, da eine Applikation der Pharmaka in dieses Kompartiment erfolgt und die Größe des Volumens maßgeblich die Spitzenkonzentration bestimmt [24,26,33,36]. Um die Berechnungen der An- und Abflutungs-Kinetik von volatilen Anästhetika möglichst realistisch zu simulieren, wird in dieser Arbeit von einem 4-Kompartiment-Modell (vgl. *Abb. 1-2*) ausgegangen, da das 2-Kompartiment-Modell für die genaue Beschreibung und Simulation von Inhalationsanästhetika nicht ausreicht.

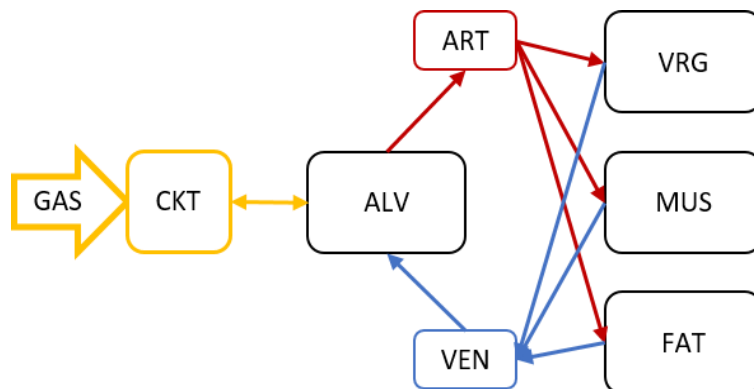


Abbildung 1-2: Modifiziertes 4-Kompartiment-Modell mit applizierten GAS.²

² Eigene Grafik nach dem Gas Man®-Modell [18–20].

Das in *Abb.2* dargestellte 4-Kompartiment-Modell besteht aus

- **Lungen-Kompartiment:** ALV (*lung alveoli*)
- Kompartiment der gut durchbluteten Gewebe, bestehend aus Herz, Hirn, Nieren und weiteren gut durchbluteten Organen, im Folgenden als **VRG-Kompartiment** bezeichnet: VRG (*vessel-rich group*)
- **Muskel-Kompartiment:** MUS (*muscle*)
- **Fett-Kompartiment:** FAT (*fat*)

Das verwendete Pharmakon (in *Abb. 1-2* „GAS“) wird über den Atemkreislauf (in *Abb. 1-2* als CKT (*breathing circuit*) gekennzeichnet) appliziert und gelangt in das Lungen-Kompartiment. Dieser Vorgang entspricht der Applikation einer Substanz im 2-Kompartiment-Modell in das zentrale Kompartiment K1 (vgl. *Abb. 1-1*). Von hier kommt es über das arterielle Blutsystem (in *Abb. 1-2* als ART (*arterial blood*) bezeichnet und rote Pfeile einschließend) und das venöse Blutsystem (in *Abb. 1-2* mit VEN (*venous blood*) und blauen Pfeilen gekennzeichnet) zu einer sukzessiven Äquilibration der Konzentrationen bzw. Partialdrücke im Fett-, Muskel- und VRG-Kompartiment bezogen auf das Lungen-Kompartiment. Das VRG-Kompartiment (*vessel-rich group*) ist in den Simulationen deshalb von besonderem Interesse, da es die gut durchbluteten Organe beinhaltet, zu denen auch das zentrale Nervensystem (ZNS) zählt. Aus diesem Grund wird in diesem Kompartiment die anästhesierende Wirkung der volatilen Anästhetika erreicht. Im diesem 4-Kompartiment-Modell wird davon ausgegangen, dass es zu einem sofortigen Beginn der Äquilibration der Kompartiment-Substanzkonzentrationen in Abhängigkeit des Kompartiment-Volumens kommt. Im Gegensatz zum bereits vorgestellten 2-Kompartiment-Modell folgt die Äquilibration einer Kinetik ersten Grades, da die metabolische Elimination der inhalativen Anästhetika im Gegensatz zur pulmonalen Elimination eine untergeordnete Rolle spielt (vgl. Kapitel 1.1.2 „Kinetik volatiler Anästhetika“). Das Fett-, Muskel- und VRG-Kompartiment stehen untereinander nicht direkt, sondern nur indirekt über den Blutfluss in Verbindung.

Ein Vorteil dieses Modells besteht in der Möglichkeit essentielle Elemente der Simulation verändern zu können und so eine möglichst realistische Situation zu schaffen. Zu diesen Elementen zählen im Wesentlichen:

- **Volumina** der einzelnen Kompartimente
- **Gas- und Blutfluss**
- physikalische **Löslichkeit** der applizierten Gase bezogen auf verschiedene Gewebe und Flüssigkeiten [13,18–20]

1.1.2 Kinetik volatiler Narkotika

Entscheidend für die Geschwindigkeit der An- und Abflutung und damit der Dauer bis zur Wirkung sind die **physikochemischen Eigenschaften** der Gase. Die Schnelligkeit des Wirkeintritts wird durch die Quotienten der Konzentrationen der volatilen Anästhetika in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers determiniert. Der sogenannte **Verteilungskoeffizient** ist der Quotient der gemessenen Gas-Konzentrationen, die sich sowohl aus ungebundenem als auch physikalisch gelöstem Gas in verschiedenen Kompartimenten zusammensetzen. Bis zum Erreichen dieses *Steady States* erfolgt ein Konzentrationsausgleich zwischen den unterschiedlichen Geweben [2,15,36].

Entscheidend für die Geschwindigkeit der Aufnahme und damit der Zeit bis zur Wirkung des Narkotikums ist der **Blut-Gas-Verteilungskoeffizient λ** („**Lambda**“), der bei großen Werten eine gute Löslichkeit im Blut bedeutet. Bei guter Löslichkeit erfolgt der Partialdruckausgleich zwischen dem Inhalationsgemisch in den Alveolen und dem Blut langsamer. Ein kleiner Wert bedeutet dementsprechend ein schnelleres Anfluten und damit schnelleren Wirkungseintritt, eine schnellere **pulmonale Elimination** und eine bessere Steuerbarkeit der Narkose [2,11,15,36].

Das wichtigste Maß für die Potenz eines Inhalationsnarkotikums ist der sogenannte **MAC-Wert**. MAC steht für minimale alveoläre Konzentration und entspricht der alveolären Konzentration bei einer Atmosphäre in Prozent eines inhalativen Narkotikums, bei der 50% der Patienten eine Abwehrreaktion auf eine durch eine Hautinzision definierten Schmerzreiz unterdrücken. Ein kleiner MAC-Wert bedeutet eine niedrige benötigte Konzentration und damit eine große Potenz des Anästhetikums [2,12,15,36].

Zur Beschreibung der Geschwindigkeit des Wirkverlusts nach Beendigung der Applikation wurde der Begriff der **kontextsensitiven Halbwertszeit** eingeführt. Damit wird die Dauer beschrieben, in der die Konzentration des Pharmakons auf die Hälfte des MAC-Wertes abgesunken ist. Das **Dekrement** bezeichnet den Prozentsatz des Pharmakons in Abhängigkeit von 1 MAC, der aus dem Körper im Rahmen der Abflutung eliminiert wurde. Die kontextsensitive Halbwertszeit entspricht folglich dem 50%-Dekrement. Das Wiedererlangen des Bewusstseins ist nicht gleichzusetzen mit einer vollständigen Abflutung des Wirkstoffs aus dem Körper des Patienten. Auf der anderen Seite kommt es bei Erreichen der kontextsensitiven Halbwertszeit nicht zwangsläufig zum Erwachen aus der Narkose. Die Konzentration des Pharmakons in Abhängigkeit zum jeweiligen MAC-Wert, bei der 50% der Patienten eine motorische Reaktion auf einen Reiz zeigen, wird **MAC-Awake** genannt und ist dementsprechend klinisch relevanter als die kontextsensitive Halbwertszeit. Der **MAC-Awake** ist bei den untersuchten Stoffen Desfluran, Isofluran und Sevofluran näherungsweise dann erreicht, wenn noch 1/3 der MAC-Konzentration des Pharmakons im Gehirn verblieben sind, also 67% herausgewaschen wurden. Der **MAC-Awake** kann für diese Substanzen näherungsweise als 67%-Dekrement angegeben werden [8,10,11]. Insbesondere kann die Kombination von weiteren Medikamenten (hier seien beispielhaft Opioide und Benzodiazepine erwähnt) dazu führen, dass, auch wenn bereits ein Großteil des Anästhetikums eliminiert wurde, noch pharmakologische Effekte auftreten können. Dieser Effekt wird bei höheren Konzentrationsabfallzeiten bzw. Dekrementen beobachtet [22,43]. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit **90%- und 95%-Dekrementen** eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

1.1.2.1 Anflutungskinetik

Die Geschwindigkeit der **Aufnahme** und wird neben den pharmakokinetischen Eigenschaften der Gase durch physiologische Einflussgrößen determiniert. Zu diesen zählt als hämodynamische Komponente das **HZV (Q)** und der **Partialdruckunterschied (A-v)** des Narkosegases zwischen den Alveolen und dem venösen Blut. Dieser kann durch eine gesteigerte Ventilation beeinflusst werden. Als Aufnahmegeschwindigkeits-entscheidende pharmakokinetische Eigenschaft zählt der **Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (λ)**. Es gilt:

$$\text{Aufnahme} = \lambda \times Q \times (A-v)$$

Daraus geht hervor, dass eine Erhöhung des HZV (Q), des Partialdruckunterschiedes ($A-v$) oder des Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten die Aufnahme des volatilen Anästhetikums beschleunigt [11].

Nach der Aufnahme in den Organismus ist für den Wirkeintritt nun entscheidend, wie schnell die **Distribution** (entspricht der Verteilung) des volatilen Anästhetikums vonstattengeht. Die Distribution wird ähnlich der Aufnahme neben den pharmakokinetischen Eigenschaften der Gase durch physiologische und anatomisch-biologische Einflussgrößen determiniert. Entscheidend sind die jeweiligen **Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten** des verwendeten Narkosegases, die **Gewebedurchblutung**, die eng mit der Verteilung des Gesamtblutflusses und den **Verteilungsvolumina** der einzelnen Kompartimente zusammenhängt. Es gilt zu beachten, dass die Gewebedurchblutung wichtiger als der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient für die Geschwindigkeit der Verteilung ist [26].

Ein Großteil des Gesamtblutflusses versorgt das VRG-Kompartiment. Das Muskel-Kompartiment wird wiederum besser als das Fett-Kompartiment durchblutet. Das Ausmaß der Gewebedurchblutung wird neben der Verteilung des Gesamtblutflusses durch das Volumen des jeweiligen Kompartiments determiniert. Da 100 Gramm des VRG-Kompartiments pro Minute mit rund 55 Milliliter ungefähr 10- bis 20-mal mehr Blut als die Muskulatur pro Gramm und Zeiteinheit zur Verfügung gestellt bekommt, wird die Aufnahme des Anästhetikums im ZNS während der Einleitung besonders begünstigt [26].

Als weitere Determinante neben den anatomisch-biologischen Einflussgrößen gelten die jeweiligen Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten, die sich beim in *Abb. 1-3* dargestellten Vergleich verwendeter volatiler Anästhetika unterscheiden.

Für die Sättigung eines Kompartiments während der Narkose spielt die Narkosedauer eine entscheidende Rolle. Bei längeren Narkosen akkumuliert Narkotikum in verschiedenen Kompartimenten. Eine höhere Löslichkeit, entsprechend einem höheren Koeffizienten, hat eine größere Akkumulation zur Folge.

1.1.2.2 Abflutungskinetik

Die Abflutung (oder Elimination) wird ähnlich der Anflutung durch pharmakokinetische, physiologische und anatomisch-biologische Einflussgrößen determiniert. Analog zur Anflutung, bei der zwischen der Aufnahme und der Verteilung des Pharmakons unterschieden wird, kann bei der Elimination zwischen dem Prozess der Redistribution und dem Prozess der Clearance unterschieden werden.

Die **Clearance**, die während der Ventilation zwischen Blut und dem Alveolarraum stattfindet, wird ähnlich der Aufnahme durch die pharmakokinetische Eigenschaften der Gase und durch physiologische Einflussgrößen determiniert. Bei schlechter Löslichkeit des Gases im Blut, entsprechend einem niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (λ), werden bei der Ventilation größere Anteile des Blutes vom Pharmakon gereinigt. Bei besserer Löslichkeit kommt es zu einer Rezirkulation des Wirkstoffes im Blut und dadurch zu einer verlängerten Wirkung. Relevante physiologische Einflussgrößen auf die Clearance sind die Ventilation und die Perfusion. Die Perfusion wird durch das HZV (Q) determiniert.

Zur Mathematischen Beschreibung der Clearance³ dient folgende Formel, die die Fraktion F des Anästhetikums angibt, nachdem das Blut den alveolären Blutkreislauf durchlaufen hat [11]:

$$\text{Fraktion [\%]} = 100 \times \left\{ \frac{1}{1 + \left(\frac{\lambda \times Q}{VA} \right)} \right\}$$

Es ist die in Kapitel 1.1.2 beschriebene invers-zusammenhängende Beziehung zwischen *Clearance* und dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (λ) zu erkennen.

Die **Redistribution** in der Abflutung entspricht der Verteilung in der Anflutung und während der Narkose. Dementsprechend gelten dieselben Gesetzmäßigkeiten: Die Verteilung wird durch Partialdruckunterschiede zwischen den verschiedenen Kompartimenten, die jeweiligen Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten des verwendeten Narkosegases, die Gewebedurchblutung und die Verteilungsvolumina gesteuert. Auch nach Beendigung der Narkosegaszufuhr kann eine anhaltende Speicherung erfolgen, vorausgesetzt der Partialdruck des Anästhetikums im untersuchten Kompartiment ist niedriger als im Blut. Bei Erhöhung des HZV folgte eine schnellere Umverteilung und damit eine schnellere Partialdruckangleichung zwischen den Kompartimenten.

³ Die Clearance wird üblicherweise in ml/min angegeben und kann als Dosis-Integral verstanden werden. Zum erleichterten Verständnis wird in obiger Gleichung die Fraktion gereinigten Blutes in % angegeben.

1.1.3 Halogenierte Ether: Desfluran, Isofluran, Sevofluran

Die verwendeten volatilen Dampfnarkotika **Desfluran, Isofluran und Sevofluran** gehören zu den halogenierten Ethern, die aufgrund ihres hohen Dampfdruckes leicht in die Gasphase übergehen. Durch einen Vapor (spezieller Verdampfer) werden sie vor Verabreichung in einen gasförmigen Aggregatzustand gebracht und dem Atemgas zugesetzt. Die Dämpfe dieser drei Substanzen gehören zu den am häufigsten eingesetzten Inhalationsnarkotika. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie bei einer Allgemeinanästhesie über die Interaktion mit GABA_A-Rezeptoren zu einer verminderten neuronalen Erregbarkeit und damit zu einer Membranstabilisierung führen, womit hauptsächlich die narkotisierende Wirkung begründet wird [15,16,26,36].

1.1.3.1 Pharmakokinetischer Vergleich verwendeter Inhalationsanästhetika

Die Eigenschaften dieser volatilen Anästhetika werden durch pharmakokinetische Daten charakterisiert. Vor- und Nachteile der Pharmaka lassen sich zum Teil mit diesen Größen erklären und lassen, wie in *Tab. 1-1* dargestellt, einen Vergleich zwischen den verwendeten Gasen zu.

Tabelle 1-1: Pharmakokinetischen Daten von Desfluran, Isofluran, Sevofluran im Vergleich.⁴

	Desfluran	Isofluran	Sevofluran
Blut-Gas-Verteilungskoeffizient			
Lambda	0,42	1,30	0,65
VRG -Gas-Verteilungskoeffizient	0,54	2,10	1,10
MUS -Gas-Verteilungskoeffizient	0,97	4,50	2,40
FAT -Gas-Verteilungskoeffizient	13	70	34
MAC -Wert [% atm]	6,0	1,1	2,1

Der **Blut-Gas-Verteilungskoeffizient λ** („**Lambda**“) ist bei Isofluran mit 1,3 doppelt so groß wie der bei Sevofluran. Dieser wiederum ist mit 0,65 größer als der von Desfluran mit 0,42. Daher ist bei Desfluran, dessen Löslichkeit im Blut ähnlich schlecht wie Distickstoffmonoxid ist, das schnellste und bei Isofluran das langsamste An- und Abfluten zu erwarten. Aus diesem Grund erreicht Desfluran nach Beginn der Narkose am schnellsten hohe Partialdrücke im Blut und damit letztendlich auch im VRG-Kompartiment. Zu diesem gehört das ZNS, an dem die eigentliche

⁴ Anmerkung: Die Werte für Isofluran, Desfluran und Isofluran stammen aus Gas Man® und wurden aus einer Studie von Yasuda, Targ, Egwer entnommen [18,19,20,53].

Wirkung stattfindet (s. Kapitel 1.1.1). Am Ende der Narkose wird Desfluran schließlich schneller als Iso- und Sevofluran pulmonal eliminiert. Bei Vergleich der Gase in Bezug auf **VRG-Kompartiment-Gas-Verteilungskoeffizient**, **Muskel-Gas-Verteilungskoeffizient** und **Fett-Gas-Verteilungskoeffizient** fällt auf, dass Desfluran jeweils die schlechteste Löslichkeit und damit den kleinsten Wert und Isofluran den höchsten Wert und damit die beste Löslichkeit besitzt. Entsprechend dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten ist eine schlechte Löslichkeit bei den Gewebe-Gas-Verteilungskoeffizienten für ein schnelles An- und Abfluten in den einzelnen Kompartimenten verantwortlich. Klinisch wichtig sind diese pharmakokinetischen Parameter unter anderem deshalb, weil eine schnelle An- und Abflutung stets mit einer besseren Steuerbarkeit von Narkose für den Anästhesisten einhergeht. Sevofluran ist ähnlich wie Desfluran relativ schlecht im Blut löslich, besitzt im Vergleich zu Desfluran allerdings mit einem Fett-Gas-Verteilungskoeffizient von 34 eine wesentlich stärkere Lipidlöslichkeit als Desfluran mit einem Fett-Gas-Verteilungskoeffizient von 13 (vgl. *Tab. 1-1*). Aufgrund dieser Lipidlöslichkeit flutet es langsamer als Desfluran an und wird langsamer pulmonal eliminiert. Bei Vergleich von VRG-Kompartiment-Gas-Verteilungskoeffizient, Muskel-Gas-Verteilungskoeffizient und Fett-Gas-Verteilungskoeffizient untereinander fällt auf, dass die Löslichkeit in Fett stets besser als die in Muskeln und diese wiederum im VRG-Kompartiment ist. Am schlechtesten ist die Löslichkeit in Blut, weshalb das Anästhetikum sich am schnellsten im Blut, dann im VRG-Kompartiment, dann im Muskel und schließlich im Fett an- und abflutet. Beim Vergleich des **MAC-Wertes** fällt auf, dass Isofluran mit 1,1 den niedrigsten und Desfluran mit 6,0 den höchsten MAC-Wert besitzt. Sevofluran liegt mit einem Wert von 2,1 dazwischen. Die größte Potenz besitzt folglich Isofluran, die schlechteste Desfluran, da hier größere Konzentrationen zur narkotischen Wirkung erforderlich sind [15,33,36,50,52].

Im Folgenden wird auf Eigenschaften und Wirkungen der drei in dieser Arbeit verwendeten Gase im Einzelnen näher eingegangen:

1.1.3.2 Isofluran

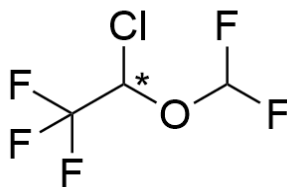


Abbildung 1-3: Strukturformel des Isoflurans.

Isofluran (Handelsname Forene®) ist ein Strukturisomer des Enflurans und besitzt wie dieses ein Chiralitätszentrum (vgl. *Abb. 1-3*). Das für die Anästhesie verwendete Razemat liegt als klare, farblose Flüssigkeit vor, die chemisch sehr stabil ist. Im Gemisch mit Sauerstoff ist Isofluran in dem für anästhesiologische Zwecke benötigten Konzentrationsbereich nicht brennbar. Isofluran hat einen als unangenehm empfundenen etherisch stechenden Geruch. Klinisch von Vorteil sind eine gute muskelrelaxierende Wirkung, sowie eine geringe monetäre Kostenbelastung beim Kauf. Die metabolische Elimination, die bei Isofluran unter 0,2% liegt, spielt im Gegensatz zur pulmonalen Elimination keine relevante Rolle. Zu den Nachteilen zählt neben den ungünstigsten kinetischen Eigenschaften im Vergleich zu Sevofluran und Desfluran die potente Wirkung als Vasodilatator, weshalb es zu ausgeprägten Blutdruckabfällen mit Reflextachykardie kommen kann. Zudem ist eine Hepatotoxizität möglich [15,26,33,36].

1.1.3.3 Desfluran

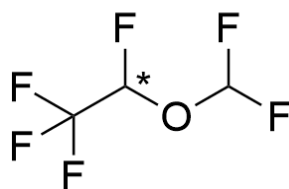


Abbildung 1-4: Strukturformel des Desflurans.

Desfluran (Handelsname Suprane®), ebenfalls den halogenierten Kohlenwasserstoffen angehörend, unterscheidet sich vom Isofluran dadurch, dass ein Chloratom gegen ein Fluoratom ausgetauscht wurde (vgl. *Abb. 1-3* und *Abb. 1-4*). Desfluran besitzt dementsprechend ebenfalls ein (in *Abb. 1-4* mit einem Stern gekennzeichneten) Chiralitätszentrum, da dieses Kohlenstoffatom eine Bindung mit vier verschiedenen Bindungspartnern eingeht. Zur medizinischen Anwendung wird Desfluran als Racemat verwendet. Für die Verwendung von Desfluran ist ein technisch aufwendiger, geheizter Verdampfer notwendig, da es einen niedrigen Siedepunkt und hohen Dampfdruck besitzt. Im zur Anästhesie verwendeten Gemisch mit Sauerstoff ist Desfluran weder brennbar noch explosiv. Wie Isofluran besitzt Desfluran einen stechenden, unangenehmen Geruch und wird aus diesem Grund nicht zur inhalativen Narkoseeinleitung verwendet. Bei Narkoseeinleitung wurden Schleimhautreizungen beobachtet, bei der es zu Husten, einem Laryngospasmus, erhöhtem Speichelfluss und Apnoe kommen kann. Desfluran besitzt die besten An- und Abflutungseigenschaften und hat im Gegensatz zu Isofluran eine sehr geringe

Hepatotoxizität. Die metabolische Elimination, hauptsächlich über CYP2E1, spielt im Gegensatz zur pulmonalen Elimination bei Desfluran mit 0,02% eine untergeordnete Rolle [15,26,33,36].

1.1.3.4 Sevofluran

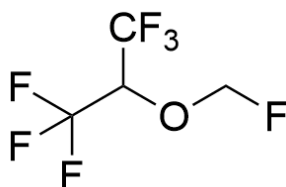


Abbildung 1-5: Strukturformel des Sevoflurans.

Sevofluran (Handelsname Sevorane®) ist chemisch ein fluorierter Methylisopropylether und besitzt im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran kein Chiralitätszentrum (vgl. Abb. 1-5). Ein weiterer wichtiger Unterschied zu den beiden halogenierten Kohlenwasserstoffen ist, dass Sevofluran einen relativ angenehmen Geruch besitzt. Aus diesem Grund hat es Halothan in der Inhalationseinleitung bei Kindern abgelöst. Die metabolische Elimination spielt im Gegensatz zur pulmonalen Elimination nur eine untergeordnete Rolle. Allerdings ist im Gegensatz zu Desfluran und Isofluran die metabolische Elimination von Sevofluran mit 3,0% klinisch am relevantesten. Sevofluran wird hauptsächlich hepatisch über CYP2E1 zu den Metaboliten Hexafluoridpropanol und Fluorid abgebaut. Aufgrund der Fluor-Freisetzung kann nach einer Inhalationsnarkose mit Sevofluran ein Anstieg der Serumfluorkonzentration auf bis zu 30–35 µmol/l beobachtet werden. Hierbei gilt zu beachten, dass Fluor eine Nephrotoxizität ab einer Serumkonzentration von etwa 50 µmol/L entwickelt. Im Tierversuch konnte bei Ratten eine starke nephrotoxische Wirkung durch den Vinylether **Compound A** festgestellt werden [23]. Dieser Metabolit entsteht bei Sevoflurannarkosen unter Fluorwasserstoffabspaltung bei Verwendung eines Natrium-, Barium- oder Kaliumhydroxid-haltigen CO₂-Absorbers. Die Entstehung von Compound A wird insbesondere durch geringe Frischgaszufuhr und trockenem Atemkalk gefördert. In einer Tierstudie mit Hasen konnte eine erhöhte Nierenschädigung festgestellt werden, wobei die Ergebnisse nicht signifikant waren [4]. Bei Menschen mit vorbestehender Nierenerkrankung

konnte nach längerer Sevofluran-Gabe keine weitere Einschränkung der Nierenfunktion oder eine Hepatotoxizität beobachtet werden [14,26,33,41].

1.2 Hämodynamik

Eine wichtige Einflussgröße für die Kinetik der volatilen Anästhetika sind neben den pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen auch Patienten-bezogene Variablen. Dazu gehört neben der Ventilation die Perfusion, die eng mit der Hämodynamik zusammenhängt.

Als wichtige Messgrößen für die Hämodynamik gelten das Herzzeitvolumen (HZV) und der Herzindex [44].⁵

$$\text{HZV [l/min]} = \text{Schlagvolumen [l]} \times \text{Herzfrequenz [min}^{-1}\text{]}$$

$$\text{Herzindex [l/m}^2\text{×min]} = \frac{\text{HZV [l/min]}}{\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]}}$$

Das Herzkreislauf-System der Patienten kann in der Regel schnell auf äußere Einflüsse adaptieren. So kann ein gesunder Mensch bei körperlicher Arbeit das HZV bei Untrainierten auf ca. 15-20 l/min, was dem 3-4-Fachen des Ruhewertes entspricht, und bei Trainierten sogar auf ca. 30-35 l/min gesteigert werden [45].

Im Rahmen einer Stressreaktion und starker sympathischer Aktivierung und gleichzeitiger parasympathischer Hemmung kommt es neben einer Zunahme des Schlagvolumens zu einer Zunahme der Schlagfrequenz und damit auch zu einer Steigerung des HZV [45].

Physiologische Schmerzkorrelate sind objektive **Reaktionen auf Schmerzreize**. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um Veränderungen von Kreislauf- und Atemfunktion oder Hautwiderstandsänderung durch vermehrte Schweißsekretion. Es sei ausdrücklich auf das subjektive und multidimensionale Erfassen des Phänomens Schmerz hingewiesen, sodass eine genaue Vorhersage über die physiologische Reaktion eines Organismus fast unmöglich ist. In der Regel kommt es bei einer adäquaten Anästhesie und Analgesie zu einer intraoperativen Stressabschirmung. Entsteht dennoch operativer oder später postoperativen Schmerz, bei dem es sich in der Regel um akuten somatischen als auch viszerale Nozizeptorschmerz handelt, entstehen oben erwähnte physiologische Schmerzkorrelate im Rahmen einer Sympathikusaktivierung. Diese

⁵ HZV wird im Englischen als *cardiac output* (CO), Herzindex als *cardiac index* (CI), bezeichnet.

führt unter anderem zur verstärkten Ausschüttung von Katecholaminen aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks. Über die β_2 -Rezeptoren des Herzmuskels kommt es zu einer positiv inotropen, lusitropen, chronotropen und dromotropen Wirkung, was zu einer Steigerung des HZV führt [15,21,46,48]. Anhand der gesteigerten Herzfrequenz wurde von Jonckheer, Logier et al. (2010) bereits vorgeschlagen, eine intraoperative Schmerzanalyse zu etablieren [21].

Nicht nur intraoperativ kann es zu einer physiologischen Stressreaktion, die bei suffizienter Analgosedierung unterdrückt wird, kommen. Besonders in der Ausleitung der Narkose und beim dann folgenden Wiedererlangen des Bewusstseins kann der Patient einer solche Stressreaktion, hervorgerufen beispielsweise durch Schmerz, Lärm, Helligkeit, den Strapazen des Umlagerens und emotionalen Aspekten wie Angst und Aufgeregtheit, ausgesetzt sein. Teilweise werden bei zu tiefer Sedierung iatrogen Sympathikomimetika oder Theophyllin mit Calciumglukonat mit dem Ziel gegeben, ein schnelleres Erwachen zu erreichen.⁶

Bei der Simulation der Kinetik der Inhalationsanästhetika müssen Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems im Rahmen einer Stressreaktion berücksichtigt werden und können durch Modulation der hämodynamischen Parameter verglichen werden.

Zu beachten ist hierbei die Möglichkeit einer eingeschränkten Funktionalität im Rahmen einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems, die unter dem Sammelbegriff der Herzinsuffizienz zusammengefasst werden kann.

1.3 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist für den Krankenhausalltag und das Gesundheitssystem eine relevante Krankheit, da sie aktuell zu den häufigsten und kostenintensivsten chronischen Krankheiten zählt [9]. Geschätzte 15 Millionen Europäer und 6 Millionen Amerikaner sind an Herzinsuffizienz erkrankt [5]. In Deutschland macht die Behandlung von Herzinsuffizienz in Deutschland etwa 1,1% der direkten Krankheitskosten aus, womit Deutschland im Durchschnitt der westlichen Industriestaaten (hier 1 bis 2%) liegt. 2006 betrug die Kosten beispielsweise 2,9 Milliarden Euro. Diese hohen Kosten entstehen hauptsächlich durch stationäre Aufenthalte. Bedingt durch den demographischen Wandel nimmt die Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz weiter zu. Dieser Effekt wird dadurch verstärkt, dass ischämische Herzkrankheiten durch den medizinischen Fortschritt und bessere Therapiemöglichkeiten eine sinkende Letalität aufweisen. Schätzungen

⁶ Laut Prof. Eberhart.

gehen davon aus, dass sich die Zahl der Erkrankten, die sich aktuell auf rund 141 000 in Deutschland beläuft, sich bis 2050 auf circa 353 000 Erkrankte mehr als verdoppeln wird. Diese enorme Prävalenzzunahme wird zu einer weiteren Kostensteigerung für das Gesundheitssystem führen [29,35,37,42].

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie, das aus strukturellen oder funktionalen Beeinträchtigung der Ventrikelfüllung oder -entleerung von Blut resultiert. Da in den Simulationen das HZV verändert wird, beziehen sich in den Simulationen auf Patienten mit sog. **HFrEF** („*heart failure with reduced ejection fraction*“) bei systolischer Herzinsuffizienz. Bei diesem Krankheitsbild, das ungefähr die Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten bildet [5,51], kommt es im Gegensatz zu der sog. HFpEF („*heart failure with preserved ejection fraction*“) zu einer relevanten Einschränkung der Ejektionsfraktion und damit auch zu einer Einschränkung des HZV [51]. Pathophysiologisch ist hierbei eine Abflachung des Arbeitsdiagramms des Herzens zu beobachten, was zu verringerten maximal erreichbarem Herzminutenvolumen führt. Anfangs zeigt sich dies als Belastungsinsuffizienz, später dann als Ruheinsuffizienz. Bei der systolischen Herzinsuffizienz ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vermindert, während sich das enddiastolische Volumen erhöht [17].

Zur Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz ist das klinische Erscheinungsbild wichtig. Die ABCD-Gruppen der *American Heart Association* (AHA) teilen Patienten in Gruppe A mit Risikofaktoren, Gruppe B ohne Symptome aber mit struktureller Herzschädigung, Gruppe C mit symptomatische Herzschäden und Gruppe D mit terminaler Herzinsuffizienz ein. In der Stadieneinteilung der *New York Heart Association* (NYHA) wird das Auftreten von Beschwerden bei Herzinsuffizienz eingeteilt. In NYHA Stadium I treten Beschwerden nicht auf, in Stadium II bei starker körperlicher Belastung, in Stadium III bei leichter körperlicher Belastung und in Stadium IV in Ruhe. Neben dem klinischen Erscheinungsbild ist diagnostisch die echokardiografisch bestimmte **LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)** besonders von Bedeutung. Eine Einschränkung dieser lässt sich auf die Schwere der **Anpassungsstörung** im Rahmen einer Stressreaktion, die bis zu einer kardialen **Dekompensation** reichen kann, beziehen [17,32,51].

$$\text{Ejektionsfraktion [\%]} = \frac{\text{Schlagvolumen [l]}}{\text{enddiastolisches Ventrikelvolumen [l]}}$$

Die Einschränkung der LVEF lässt sich in verschiedene Schweregrade einteilen:

Ejektionsfraktion in %⁷

- Normal: >55
- Leichtgradig: 45–54
- Mittelgradig: 30–44
- Hochgradig: <30

Mit steigender Inzidenz der Herzinsuffizienz steigt auch die Anzahl an Narkosen mit Patienten dieser Krankheit. Bei der Narkose kardialer Risikopatienten spricht eine Reihe von Gründen für die Verwendung von volatilen Inhalationsnarkotika. Im Gegensatz zu den meisten Anästhetika besitzen volatile Anästhetika kardioprotektive Effekte [28]. Bei der sog. Präkonditionierung wird die Öffnung ATP-abhängiger mitochondrialer Kaliumkanäle durch Inhalationsnarkotika beobachtet. So kann eine dosisabhängige Reduktion der ventrikulären Arbeit und daraus folgend des myokardialen Sauerstoffverbrauchs beobachtet werden [26,28]. Gerade in der Aufwachphase sollte eine adäquate postoperative Schmerztherapie und die Applikation sympathikolytisch wirksamen Substanzen bei Herzinsuffizienzpatienten erfolgen, da Schmerzen eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems zur Folge haben. In Rahmen der Aktivierung kommt es zu Anstieg des Blutdruckes, peripherer Vasokonstriktion und Tachykardie. Daraus resultiert eine Zunahme der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, was bei Patienten mit Herzinsuffizienz und besonders mit koronarer Herzkrankheit zu Myokardischämien führen kann [26]. Die Patienten profitieren von der postoperativen Stressreduktion [49]. Zum Einfluss der Beeinträchtigung der hämodynamischen Adaptationsmöglichkeit besteht noch Forschungsbedarf.

Durch den medizinischen Fortschritt werden immer längere Operationen und Narkosen möglich. Risikopatienten können immer sicherer überwacht und versorgt werden. Dabei bestehen bei langen Narkosen immer auch Risiken. Eine **Berücksichtigung von Herzinsuffizienzpatienten** in der Planung von langen Operationen ist unumgänglich.

1.4 Gas Man®

Unter besonderer Berücksichtigung des Sicherheitsaspektes interessiert unter anderen die Simulation der Abflutungsverhaltens nach langen Narkosen zur Abschätzung von Risiken und Dauer eines notwendigen postoperativen Monitorings. Diese Simulation wurde mit Gas Man® durchgeführt.

⁷ Nach der *American Society of Echocardiography*; gleiche Werte werden von der Europäischen Gesellschaft für Echokardiografie herausgegeben [32,51].

Gas Man®⁸ ist ein Physiologie-basiertes Lehr- und Simulationsprogramm, mit dessen Hilfe man die Aufnahme, Verteilung und Konzentrationsabnahme von gängigen Inhalationsanästhetika nach verschiedenen pharmakologischen Gesichtspunkten untersuchen kann. Dabei besteht die Möglichkeit das An- und Abflutungsverhalten in Abhängigkeit einer Vielzahl von Parametern in verschiedenen Kompartimenten zu beobachten und auszuwerten. Es besteht die Möglichkeit die Software kostenlos als Trial-Version herunterzuladen. Im Folgenden wird auf die Funktionen und Benutzeroberflächen von Gas Man® eingegangen:

Das *Multiple Document Interface* (MDI) ist ein Charakteristikum des Bedienungssystems von Gas Man®, das dem Anwender erlaubt, mehrere Fenster unterschiedlicher Dateien zu betrachten und zu bedienen. Gas Man® unterscheidet drei Ansichtstypen: *Control Panel*, *Picture* und *Graph*.

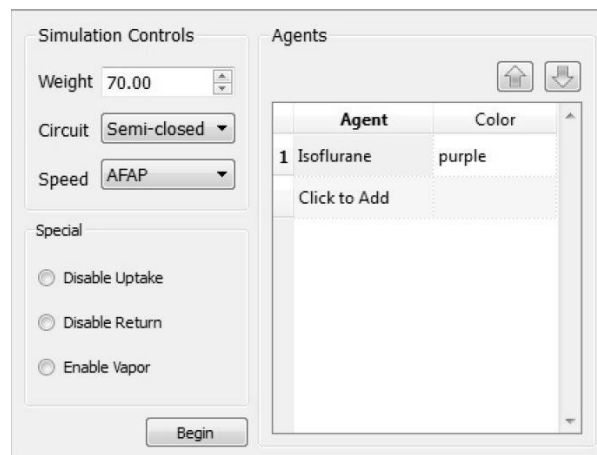


Abbildung 1-6: Control Panel von Gas Man®.

Das *Control Panel* (Abb. 1-6), ein Bedienungsfeld, wird benutzt, um die Simulation zu konfigurieren und zu kontrollieren. Hier können Patientengewicht, System des Beatmungskreislaufes, die Simulationsgeschwindigkeit, die Einstellung des verwendeten Pharmakons mit Farbeinstellung eingestellt werden und schließlich die Simulation begonnen und pausiert werden.

Bezüglich des Beatmungskreislaufs können verschiedene Systeme gewählt werden:

- Ist die Option „*semiclosed*“ (halbgeschlossenes System) gewählt, bedeutet dies eine kleinere Frischgaszufuhr als das Atemminutenvolumen mit partieller Rückatmung.

⁸ Entwickelt von James E. Philip, M.E. (E.), M.D.; *Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School*.

- Die Option „*closed*“ bezeichnet ein vollständig geschlossenes System ohne überschüssige Frischgaszufuhr und einem Rückatemanteil von 100%
- Bei der Option „*open*“ (offenes System), wird das Narkotikum mit Raumluft appliziert, wobei der Respirationstrakt zu jedem Zeitpunkt mit der Raumluft in Verbindung steht [26].

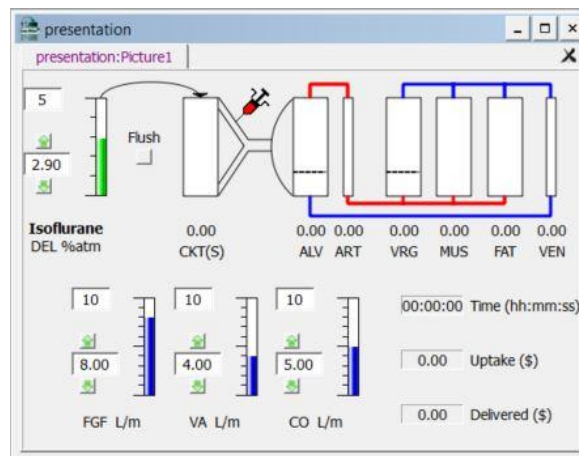


Abbildung 1-7: Gas Man® Picture.

Gas Man®-Picture (Abb. 1-7) zeigt ein schematisches Kompartiment-Diagramm des Narkosegas-Applikationssystems und des Patienten. Dabei wird das 4-Kompartiment-Modell verwendet, welches bereits in Kapitel 1.1.1 vorgestellt wurde. Während der Simulation ist jedes Kompartiment zu einer gewissen Höhe gefüllt, der die Partialdrücke repräsentiert. Die untere Hälfte von *Picture* stellt anschaulich die Flussraten zwischen den Kompartimenten dar. Hier können der Frischgasfluss (FGF), die alveoläre Ventilation (VA) und der Blutfluss (CO) verändert werden. Rechts unten werden neben der aktuellen Zeit der Simulation die bisherigen Kosten der jeweiligen Narkose angezeigt. Diese werden in die Kosten des aufgenommenen Agens und des real verbrauchten unterschieden.

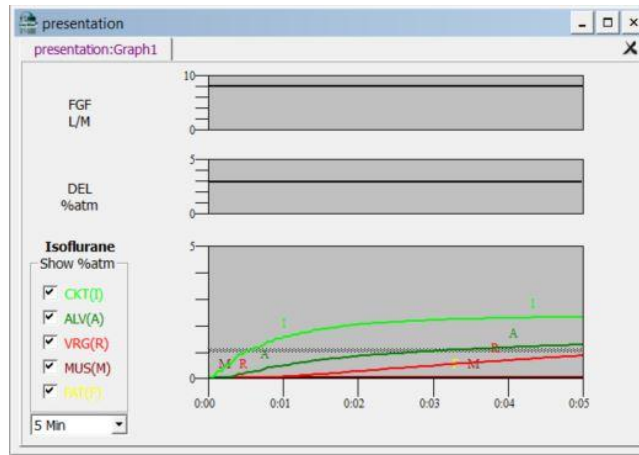


Abbildung 1-8: GasMan Graph.

Gas Man®-Graph (Abb. 1-8) zeigt den zeitlichen Verlauf der Konzentration von Anästhetikum pro Kompartiment im unteren Diagramm. Die beiden oberen Diagramme zeigen während der Durchführung einer Narkose den FGF und die abgegebene Anästhetikum-Konzentration (DEL = *delivered anesthetic tension*). Diese entspricht dem Partialdruck des Anästhetikums im Frischgas und wird in Bezug zu einer Atmosphäre angegeben.

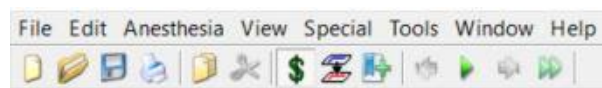


Abbildung 1-9: Menu Bar und Toolbar von GasMan.

Gas Man®-Menu Bar (Abb. 1-9) beinhaltet ein *File menu*, in dem man gebräuchliche Befehle zum Öffnen, Schließen, Speichern, Anhalten, Überspringen und Neuerstellen einer Datei ausführen kann. Zum Auswertens simulierter Daten sind die Dateiausgabe-Funktionen wichtig, hier können Datensätze gedruckt, gesendet oder exportiert werden. Mit dem *Edit menu* können Simulationen zurückgesetzt oder -gespielt werden und in anderen Anwendungen geöffnet werden. Das *Anesthesia menu* beinhaltet diverse Befehle, die in Zusammenhang mit dem verwendeten Anästhetikum stehen. So können ein Substanz-Bolus mit zu definierender Größe in die laufende Simulation hinzugefügt werden, Farben, Kosten und weitere Narkose-bezogene Parameter geändert werden. Im *View menu* können neue *Graph* und *Picture*-Fenster geöffnet werden. Außerdem besteht die Möglichkeit mit der *Overlay*-Funktion Verläufe verschiedener Sättigungen direkt miteinander zu vergleichen. Im *Special menu* können fortgeschrittene Funktionen und Manipulationen während der Simulation gesteuert werden. Durch den *Options*-Befehl des *Tools menu* werden Standarteinstellungen zu Programmverhalten, Aussehen, Patienten-bezogenen Parametern und Simulationseinstellungen individuell angepasst. Das *Windows menu* erlaubt dem

Anwender mehrere Fenster neu zu arrangieren. Bei Fragen, auch bezüglich Lizenz und Software-Version, hilft schließlich das *Help menu*.

Gas Man®-Toolbar (Abb. 1-9: unter *Menu bar*) beinhaltet eine ikonographische Zusammensetzung oft benutzter Befehle. Der Anwender kann per Mausklick neue Simulationen erstellen, diese öffnen oder speichern, den *Print dialog* der Dateiausgabe-Funktion starten, aktuelle Simulationsdaten kopieren oder ausschneiden, die Kosten anzeigen lassen oder die *Overlay*-Funktion vom *View menu* direkt starten. Für die Simulationen wichtig ist zudem die Lesezeichen-Funktion, mit der Zeitpunkte in der Simulation markiert werden können, zu denen dann gesprungen werden kann. Die grünen Symbole (s. Abb. 1-9) erlauben eine einfach durchzuführende Steuerung und freies Bewegen in der Simulation sowie das Springen zu verschiedenen Lesezeichen [18–20].

1.5 Stand der Wissenschaft

Mit dieser Arbeit wird unter anderem bei der wegweisenden Studie von James M. Bailey (1997) angesetzt. Hier wurden zum ersten Mal verschiedene Dekrement-Zeiten von Inhalationsanästhetika mathematisch untersucht. Die Zeit bis zum Erreichen der definierten Konzentration des Pharmakons im ZNS wurde nach Beendigung von 30 bis 360 Minuten andauernden Narkosen verglichen. Die Schlussfolgerung bei der Interpretation der Simulationen war, dass große Unterschiede im Eliminationsprozess zwischen den untersuchten Pharmaka erst bei den letzten 20% der Abflutung (also bei 80%- und 90%-Dekrementen) und kaum bei der Kontext-sensitiven Halbwertszeit (entspricht dem 50%-Dekrement) auftraten. Die Dauer bis zum Erreichen des hier als 65%-Dekrement angegebenen MAC-Awake unterschied sich nur geringfügig [3].

Tabelle 1-2: Zusammenfassung der Ergebnisse im Vergleich verschiedener Dekrements.

	Ergebnisse Bailey (1997)		
Dekrement	Desfluran	Sevofluran	Isofluran
50%	<5 min		
65%	3 min	3-4 min	5-8 min
80%	<8 min		30 min (ab Narkosen > 60 min)
90% nach 6h Narkose	14 min	65 min	86 min

Hier bietet sich die Möglichkeit neben längeren Simulationsnarkosen (länger als 6 Stunden dauernd) genauer auf höhere Dekrements einzugehen. Zudem können hämodynamische Anpassungsreaktionen der Simulationspatienten durch Modifikation der Simulationsparameter untersucht werden.

2005 untersuchten **Steven L. Shafer und Edmond Eger (2005)** den Einfluss von veränderten Herzzeitvolumina auf die Dauer des 92%-Dekrements von Sevofluran bei Narkosen bis 4 Stunden mittels Gas Man®. Das HVZ wurde in der gesamten Dauer der Simulation konstant auf 4, 6 und 8 l/min festgelegt.

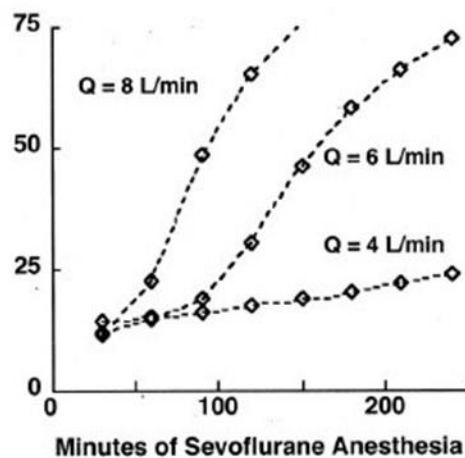


Abbildung 1-10: 92%-Dekrements bei Sevofluran mit verschiedenen Herzzeitvolumina Q [13].

Es konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung des HZV die Dauer bis zum Erreichen eines bestimmten Dekrements und damit die Dauer des Aufwachens verlängert (s. *Abb. 1-10*). In den Simulationen wurde bei konstant gehaltener alveolären Ventilation ein Vergrößern des HZV von 4 auf 6 l/min, ebenso wie bei Steigerung von 6 auf 8 l/min festgestellt. Die in *Abb. 1-10* zu erkennende Kurve für ein HZV von 8 l/min deviiert von beiden anderen Kurven bereits nach 30 Minuten-dauernden Anästhesiesimulation, die mit einem HZV von 6 l/min nach 90 Minuten von der Kurve mit 4 l/min [13].

Diese Art der Modifikation der Simulationen durch Veränderung des HZV lässt sich auf längere Narkosen (größer 4 Stunden) und weitere Gase anwenden. Außerdem interessiert der Vergleich von verschiedenen Gasen in der Empfindlichkeit im Abflutungsverhalten auf die hämodynamischen Veränderungen. Da sich die HZV während der Narkosesimulation bereits unterschieden, kam es zu verschieden starken Anreicherung des Pharmakons im Muskel- und Fett-

Kompartiment. So waren die Bedingungen zu Beginn der Narkoseausleitung bereits unterschiedlich. Eine höhere Vergleichbarkeit lässt sich mit gleichen Sättigungen zu Beginn der Abflutung erreichen.

In einer simulationsgestützten Analyse der Reanästhesierung durch Inhalationsnarkotika hervorgerufen durch Hypoventilation nach Extubation wurde von **Leeson, Robertson et al. (2014)** mittels Gas Man® festgestellt, dass hauptsächlich das Muskelkompartiment die Quelle für Anästhetika nach Beendigung der eigentlichen Narkose darstellt. Dies wirkt einem schnellen Absinken der Konzentration des Pharmakons im Blut entgegen. Das HZV wurde bei diesen Simulationen unverändert gelassen und nicht als Variable berücksichtigt. Zudem wurden nur Simulationsnarkosen bis 240 Minuten mit Sevofluran durchgeführt. Die zunehmende Aufsättigung des Fett- Kompartiments bei längeren Narkosen rückte nicht in den Fokus der Betrachtungen [27].

Oben genannte Publikationen lassen die Möglichkeit offen, noch genauer auf die **Rolle der Hämodynamik** beim Abflutungsverhalten der Pharmaka einzugehen. Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, diese Simulationen im bereits aufgezeigter Art und Weise zu modifizieren, auf weitere Patientenkollektive, größere Dekremente und weitere Narkotika, sowie größere Narkose-Dauern auszuweiten und vor allem eine größere äußere Validität zu erzeugen, weil sich an realistischen HZV orientiert wird. Weitergehend kann auf die Kinetik der volatilen Anästhetika mit Augenmerk auf An- und Abflutungsverhalten in verschiedenen Kompartimenten genauer untersucht werden.

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation werden **Veränderung des Abflutungsverhaltens** ausgewählter volatiler Anästhetika bei Veränderung der Hämodynamik in der Narkose-Ausleitungsphase während der Aufwachphase mittels Gas Man® untersucht.

Es wird gezeigt, inwiefern sich die fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auf das Abflutungsverhalten der gängigsten volatilen Anästhetika unter Vollnarkose im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz auswirkt. Zudem wird untersucht, in welcher Art und Weise sich das Abflutungsverhalten bei pharmakologisch- oder Stress-induzierten supranormalen Herzzeitvolumina verändert. Es werden nicht nur verschiedene Anpassungsreaktionen, sondern auch das pharmakokinetischen Verhalten verschiedener volatiler Anästhetika miteinander verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Simulation der Narkose

Alle Narkosesimulationen wurden mit im Kapitel 1.4 vorgestellten Gas Man® (Version 4.2.5419) durchgeführt. Hierbei wurde sich an *High-Flow*-Narkosen orientiert. In der *High-Flow*-Anästhesie werden im *steady state* der Aufrechterhaltungsphase mit einem FGF von 2-4 l/min beatmet. Im Gegensatz dazu unterscheidet man die Niedrigflussnarkosen, die definitionsgemäß mit einem FGF kleiner 1 l/min durchgeführt werden. In der Einstellung wurde ein halbgeschlossenes System (*semi-closed*) gewählt [26,38].

Für die Simulationen wurde bei der Patientenwahl die Einstellung des Körpergewichts von 70 Kilogramm und der physiologischer Körper-Muskel-Fett-Verteilung aus den Gas Man®-Standardeinstellungen verwendet (vgl. Abb. 2-1). Die Schnelligkeit des Anflutung und damit die Dauer bis zur Wirkung auf die verschiedenen Gewebe wird neben den pharmakokinetischen Eigenschaften der Gase durch die anatomisch-biologischen und physiologischen Parameter des Patienten determiniert. Der 70-Kilogramm schwere Patient mit durchschnittlichen Körpermaßen wurde in Gas Man® folgendermaßen abgebildet:

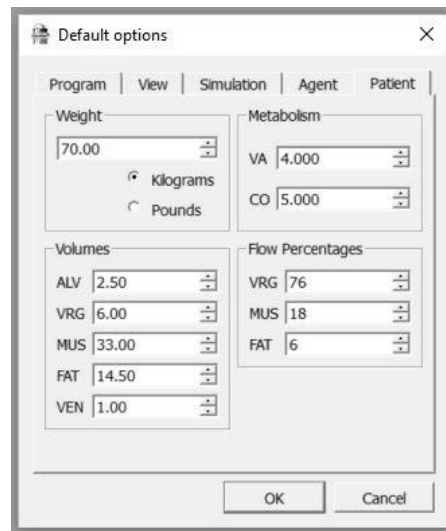


Abbildung 2-1: Gas Man® Default options.

Der simulierte Patient hatte ein Muskelvolumen von 33 Litern, ein Fett-Kompartiment von 14,50 Litern und VRG-Kompartiment von 6 Litern. Die Gruppe der gut durchbluteten Gewebe erhielt 76% des Gesamtblutflusses, die Muskeln 18% und das Fettkompartiment die verbleibenden 6%.⁹

Bei der Durchführung der Simulationsnarkose können drei wesentliche Phasen unterschieden werden:

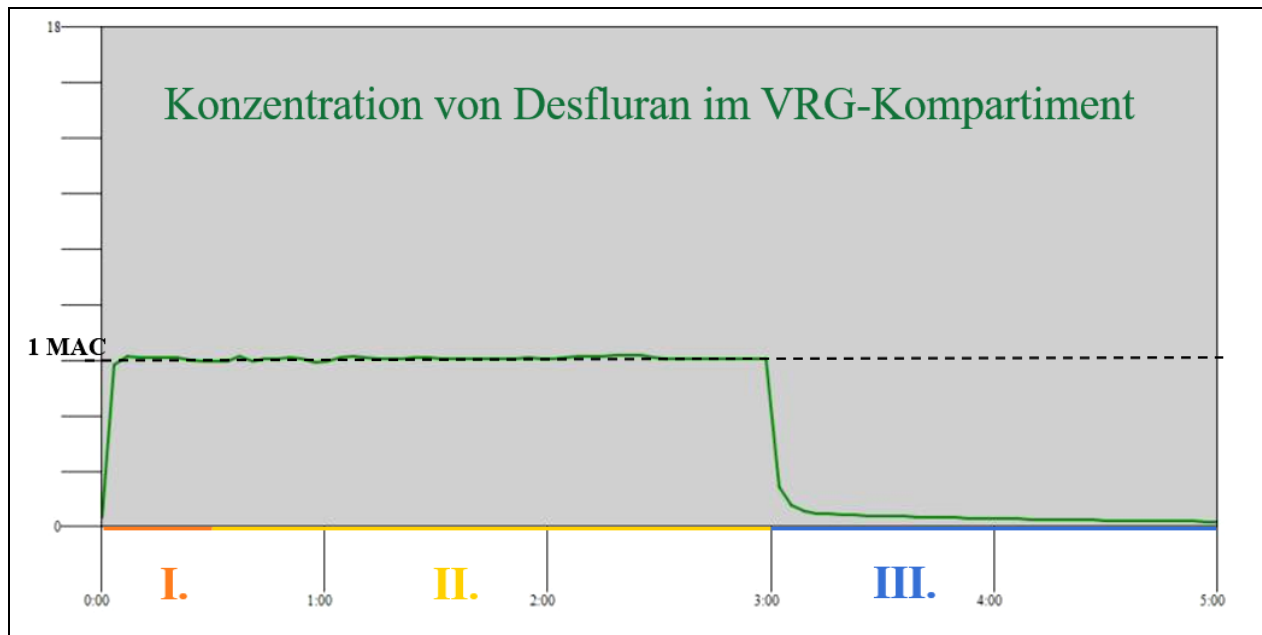


Abbildung 2-2: Konzentration von Desfluran im VRG-Kompartiment bei einer 3-stündigen Narkose in einem 5-stündigen Beobachtungszeitraum mit eingefärbten Phasen I. Initialphase, II. Aufrechterhaltung der Narkose, III. Ausleitungsphase. Die x-Achse stellt „Konzentration von Desfluran [% atm]“ und die f(x)-Achse „Narkosedauer [h:min]“ dar.¹⁰

I. Initialphase (Abb. 2-1 oranger Zeitraum I.)

In der Initialphase wurde mit hohen Flow-Werten von 8 l/min FGF schnell die angestrebte Narkosetiefe erreicht. Dabei wurde bis zum Erreichen der angestrebten 1 MAC Narkosetiefe mit einer Vapor-Einstellung von 9,2% atm Desfluran, 2,9% atm Isofluran oder 3,8% atm Sevofluran beatmet. Diese Sättigungen wurden sukzessive erniedrigt, um die 1 MAC im VRG-Kompartiment nicht wesentlich zu überschreiten und so keine unnötig große Narkosetiefe zu erreichen. In den durchgeführten Simulationen wurde die Initialphase standardisiert auf 30 Minuten festgelegt.

⁹ Die von Gas Man® verwendeten Werte für die Volumen- und Flussverteilung stammen aus einer Studie von Lowe und Ernst (1981) [30].

¹⁰ Mit der *Overlay* Funktion von Gas Man® aufgenommen und nachträglich bearbeitet.

II. Aufrechterhaltung der Narkose (Abb. 2-1 gelber Zeitraum II.)

Nach 30 Minuten Narkosedauer wurde die Reduktion des FGF im Rahmen der *High-Flow*-Anästhesie auf 2 l/min durchgeführt. Mit Reduktion des FGF erfolgte eine Erhöhung der Konzentration des volatilen Anästhetikums durch den Verdampfer, um die Narkosetiefe bei erniedrigten FGF konstant zu halten. In den Simulationen wurde die Konzentration des volatilen Anästhetikums relativ konstant bei 1 MAC im Wirkort der Anästhetika, dem VRG-Kompartiment, gehalten (Abb. 2-1 schwarz-gestrichelte Linie). Die **Dauer** der Narkosen, die in den Auswertungen aus Initialphase (Phase I) und Aufrechterhaltung der Narkose (Phase II) zusammensetzt, wurde mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 und 19 Stunden simuliert. Diese langen Narkosedauern wurden simuliert, um durch hohe Sättigungen der Kompartimente die Auswirkungen auf Phase III besser untersuchen zu können.

III. Ausleitungsphase (Abb. 2-1 blauer Zeitraum III.)

In der Ausleitungsphase wurden die Narkosegase zum Beenden der Allgemeinanästhesie mit einem hohen FGF von 10 l/min aus dem System gespült. Gleichzeitig wurde die Zufuhr von Narkosegasen durch den Vapor beendet. Zum Zeitpunkt der Frischgasflutung lag im VRG-Kompartiment eine Konzentration von genau 1 MAC vor. Die maximale Simulationsdauer von Gas Man® beträgt 20 Stunden. Dementsprechend wurden alle Simulationen stets bis zur maximalen Aufzeichnungsdauer, die die Ausleitungsphase limitiert, simuliert.

Der Beginn der Sympathikus-Aktivierung wurde beim Wachwerden des Patienten simuliert. Der „**Punkt des Wach-Werdens**“ entspricht dem *MAC-Awake* (s. Kapitel 1.1.2. „Kinetik volatiler Anästhetika“). Sobald die Konzentration im VRG-Kompartiment den *MAC-Awake* erreichte, wurden hämodynamische Änderungen vollzogen:

2.2 Simulation hämodynamischer Anpassungsreaktionen

Um in den Simulationen **realitätsbezogene hämodynamische Reaktionen** zu verwenden, wurden von Doktorvater Prof. Eberhart verschiedene Experten auf dem Gebiet der Hämodynamik des Universitätsklinikum Marburg zu diesem Thema befragt (sog. „Delphi-Panel“).¹¹ Folgende Aussagen konnten übereinstimmend festgehalten werden:

¹¹ Quelle: Prof. Dr. Leopold Eberhart, Dr. Gerhard Dinges, Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt und Herrn Dr. Klaus Kerwat, 24.11.2015 und 25.11.2015.

- „Die große Mehrheit optiert für die Aussage, dass es während Anästhesie keinen relevanten Unterschied zwischen herzgesunden und herzinsuffizienten Patienten gibt. Wohl aber in der Aufwachphase oder gar dann, wenn unter Stress oder medikamenteninduziert das HZV bei Gesunden ansteigt. [...]“
- „Auch mein letzter Gesprächspartner schließt sich der Einschätzung an, dass intraoperativ eigentlich kein Unterschied im HZV zwischen Herzgesunden und -kranken besteht. Diese treten im Rahmen der Sympathikusstimulation gegen Ende der Anästhesie zu Tage. Ich würde also wie schon erwähnt intraoperativ mit einem niedrigen aber noch eben normalen HZV rechnen. [...]“

Außerdem konnte zur Orientierung **realitätsbezogener hämodynamische Parameter** auf zahlreiche HZV-Datensätze der neu entwickelten Messmethode NAPCO (*Noninvasive Continuous Cardiac Output*), die mittels Konturanalyse der arteriellen Pulskurve das HZV berechnet, zurückgegriffen werden. Im Rahmen der Verifizierung dieser Messmethode konnten auch Messungen durch invasive Methoden zur Orientierung herangezogen werden [6,7,31]. Bei einem Vergleich zu invasiven Messungen wurden intraoperative Werte für HZV im Bereich $4,9 \pm 1,1$ (invasive Methode) und $5,0 \pm 1,4$ (NAPCO) für die *baseline* gemessen [7], sodass als Einstellung in den Narkosen mit einem HZV von 5 l/min simuliert wurde.

Zum Zeitpunkt des Erwachens wurden im Rahmen der Stressreaktion verschiedenen Patienten mit unterschiedlichen **hämodynamischen Anpassungsreaktionen** simuliert (*Tab. 2-1*):

- **Dekompensationspatient A** mit Erniedrigung des HZV
- **Herzinsuffizienzpatient B** gleichbleibend ohne Anpassungsmöglichkeit
- Stress- oder pharmakologisch-induzierte Steigerung im Rahmen einer **moderaten Stressreaktion** bei **Patient C**
- Verdopplung des Ruhe-HZV im Rahmen einer **starken Stressreaktion** bei **Patient D**

Tabelle 2-1: verwendete Parameter der Simulationspatienten.

Körpergewicht [kg]	70
Größe [cm]	170
KOF [m ²]	1,82
BMI [kg/m ²]	24,22
Ruhe-HZV [l/min]	5
Ruhe-CI [l/m ² min]	2,75
	<i>HZV [l/min] CI [l/m²min]</i>
A Dekompensation	3 1,65
B Insuffizienz	5 2,75
C moderater Stress	7 3,85
D starker Stress¹²	10 5,50

Bei der Berechnung der Körperoberfläche (KOF) wurde auf die Näherungs-Formel von Mosteller (1987) zurückgegriffen [34]:

$$\text{KOF} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

In der Simulation wurde davon ausgegangen, dass **während der suffizienten Narkose** alle Herzinsuffizienz-Patienten ihre kardiale Funktionseinschränkung kompensieren, sodass letztendlich keine relevanten Unterschiede zwischen den zu simulieren Patienten vorliegen. Diese Annahme bietet den Vorteil, dass zum Zeitpunkt der Stressreaktion bei den verschiedenen Patienten jeweils die gleiche Sättigung des inhalativen Narkotikums in den verschiedenen Kompartimenten vorlag. Daraus folgt eine bessere Vergleichbarkeit durch gleiche Startbedingungen für jeden Simulationspatienten zu Beginn der Änderung des HZV.

Unter der **moderaten Stressreaktion** im Rahmen der Ausleitung steigerte der Patient das HZV. Obwohl diese Stressreaktion normalerweise durch andere Medikamente (im Rahmen der sog. *balanced Anesthesia*) so weit wie möglich unterdrückt wird, kommt es dennoch zu einer Sympathikus-Stimulation durch verschiedene Stressoren (s. Einleitung, Kapitel „Hämodynamik“).

¹² In Beschriftungen der Simulationen wurde mit Einbeziehung der Herzzeitvolumina Patient A auch als A3, Patient B als B5, Patient C als C7 und Patient D auch als D10 bezeichnet.

Aufgrund der Sympathikus-Stimulation wurde bei Patient C im Rahmen der **moderaten Stressreaktion** eine Steigerung des HZV um 40% auf 7 l/min simuliert. Bei Patient D wurde bei einer **starken Stressreaktion** die Steigerung auf 10 l/min und damit auf 200% des Ruhe-HZV untersucht (vgl. *Tab. 2-1*).

2.3 Simulation und Auslesen der Daten

Der **MAC-Awake-Zeitpunkt** wurde mittels Export aus Gas Man® in eine Textdatei über eine XSL-Transformation und anschließende Darstellung über den Excel-Textkonvertierungs-Assistenten ausgelesen.

Nach erfolgter Simulation wurde über die *Toolbar* (*Abb. 2-4*) die *Export to – Transform – Funktion* des *File-Reiters* ausgewählt. Mithilfe der *xml2csv.xcl*-Datei konnte nun ein Export der aufgezeichneten Daten als *.txt*-Datei erfolgen. Hierbei wurde zu jedem simulierten Zeitpunkt (in 6-Sekunden-Schritten) eine Datenreihe mit Zeitangabe, Name des verwendeten Anästhetikums, aufgenommener und verbrauchter Substanzmenge als Kostenangabe in Dollar, Konzentrationen des Pharmakons in den verschiedenen Kompartimenten und Räumen (CKT, ALV, VRG, MUS, FAT, VEN (s. *Abb. 1-8*)) ausgelesen. Zur suffizienten Auswertung der Datensätze wurde nun die erzeugte *.txt*-Datei mit dem Textkonvertierungs-Assistenten als getrennter Dateityp (nach Excel 4.0-Standart) geöffnet. Hierbei wurden Komma und Leerzeichen der Ursprungsdatei als Trennzeichen festgelegt. Nun ließ sich manuell der Wert des VRG-Kompartiments mit im Vorhinein ausgerechneten Schwellenwerten (*Tab. 2-2*) vergleichen. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 „Kinetik volatiler Anästhetika“ erläutert, ist der *MAC-Awake* bei den untersuchten Stoffen Desfluran, Isofluran und Sevofluran näherungsweise dann erreicht, wenn noch 1/3 der *MAC*-Konzentration des Pharmakons im Gehirn verblieben sind und 67% von 1 *MAC* herausgewaschen wurden [8,10]. Bei einer Unterschreitung des 67%-Dekrement-Schwellenwertes wurde der zugehörige Zeitwert notiert. Dieser diente als Zeitpunkt, um die Stressreaktion im Rahmen der Narkoseausleitung zu simulieren.

Nach erfolgter Änderung der zu simulierenden hämodynamischen Anpassungsreaktion gehörenden HZV ab Zeitpunkt des *MAC-Awake* erfolgte die Auslesung spezieller Dekrement-Zeiten. Das Prozedere des Auslesens erfolgte nach dem bereits oben beschriebenen Verfahren mittels Export aus Gas Man® in eine Textdatei über eine XSL-Transformation und anschließende Darstellung über den Excel-Textkonvertierungs-Assistenten. In der Auswertung wurde sich auf das Unterschreiten der 90%- und 95%-Dekrements konzentriert, da besonders bei Kombination mit

weiteren Medikamenten noch pharmakologische Effekte bei höheren Konzentrationsabfallzeiten bzw. Dekrementen auftreten können (s. Kapitel 1.1.2 „Kinetik volatiler Anästhetika“) [22,43]. Die Berechnung und Darstellung der relevanten Dekrement-Konzentrationen sind in *Tab. 2-2* abzulesen:

Tabelle 2-2: für die Simulationen relevante Dekremente in % atm.

	Desfluran	Isofluran	Sevofluran
MAC	6,0	1,1	2,1
67%-Dekrement	1,980	0,363	0,693
90%-Dekrement	0,600	0,110	0,210
95%-Dekrement	0,300	0,055	0,105

3 Ergebnisse

Bei Darstellung und Vergleich der Simulationsergebnisse wurden verschiedene Aspekte betrachtet:

- ❖ Es wurden Unterschiede des Abflutungsverhaltens der verschiedenen Simulationspatienten bezogen auf eine festgelegte Substanz verglichen. So konnten insbesondere Aussagen über Wirkung der hämodynamischen Veränderungen getroffen werden (Kapitel 3.1.1 „**Desfluran**“, Kapitel 3.1.2 „**Sevofluran**“ und Kapitel 3.1.3 „**Isofluran**“).
- ❖ Ferner wurde ein genauer Vergleich der verwendeten Narkosegase durchgeführt. Hier wurden die Zeitunterschiede bis zum *MAC-Awake* und damit Beginn der hämodynamischen Anpassungsreaktion herausgearbeitet (Kapitel 3.2.1, „**Erreichen des MAC-Awake**“).
- ❖ Ein Schwerpunkt der Auswertungen lag im Vergleich der Abflutungszeiten der Gase untereinander bei einem festgelegten Patienten. Hier wurden Abflutungszeiten von 90%- und 95%-Dekrementen untersucht. Vervollständigend wurde auf Zeitdifferenzen zwischen zwei Narkosegasen bei Erreichen der ausgewählten Dekremente eingegangen (Kapitel 3.2.2 „**Patient A3**“, Kapitel 3.2.3 „**Patient B5**“, Kapitel 3.2.4 „**Patient C7**“ und Kapitel 3.2.5 „**Patient D10**“).

3.1 Patientenvergleich

3.1.1 Desfluran

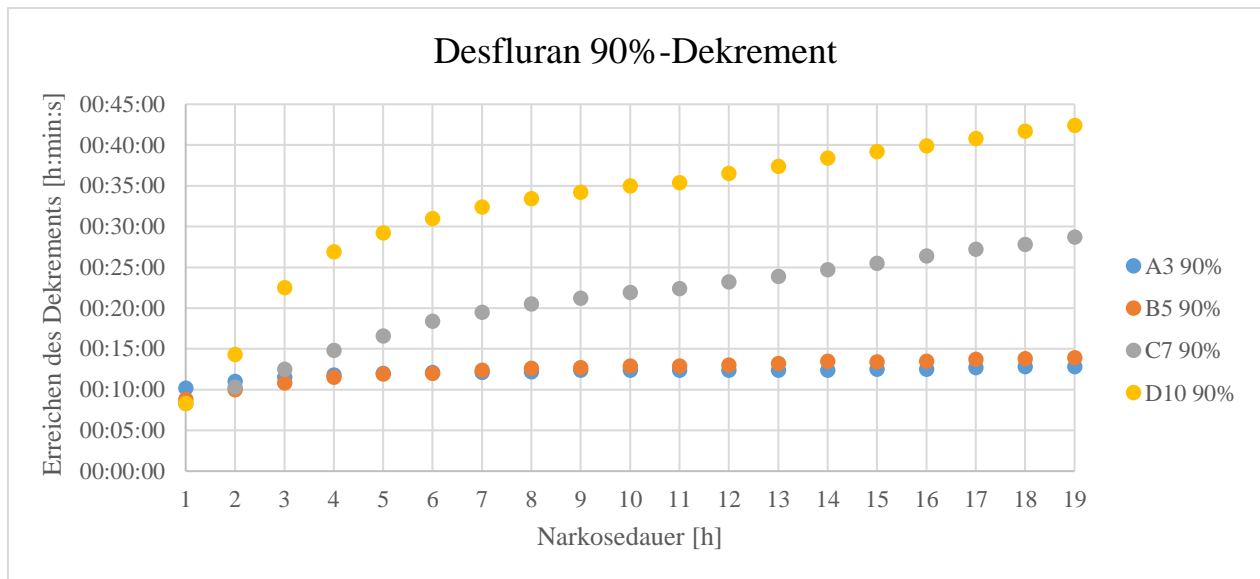


Abbildung 3-1: Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Desfluran.

Die Simulationsergebnisse wurden auf Unterschiede des Abflutungsverhaltens verschiedener Simulationspatienten verglichen. So konnten Aussagen über Wirkung der hämodynamischen Veränderungen getroffen werden.

In **Abb. 3-1** wurden die Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Desfluran aufgetragen. Hier fiel ab Narkoselängen von mehr als 5 Stunden eine Aufgliederung in D10, C7 und den nah beieinander verlaufenden A3 und B5 auf. Nach Narkosedauern von 19 Stunden betragen alle Dekremente unter 43 Minuten, der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug absolut betrachtet 29:36 Minuten, relativ betrachtet mehr als das Dreifache. Die deutliche Deviation von D10 von den anderen Patienten erfolgte nach 2 Stunden (relativer Unterschied zu den anderen im Mittel beträgt bei 2 Stunden bereits 37%, nach 4 Stunden über 100%). Eine Deviation von C7 fand ab 3 Stunden im Vergleich zu A3 und B5 statt. Der relative Unterschied zu A3 und B5 betrug im Mittel ab 3 Stunden 12% und wuchs bis 114% nach 19 Stunden. Die Dekrement-Zeiten der beiden Simulationspatienten A3 und B5 trennten sich bei über 5 Stunden-dauernden Narkosen zunehmend. Die Differenz bei 5 Stunden betrug 6 Sekunden und stieg langsam auf 1:06 Minuten bei 19 Stunden an, wobei A3 ab 4 Stunden schneller den 90%-Dekrement erreicht als B5. Beim Verhältnis aufeinanderfolgender Dekrement-Zeiten eines

Patienten ließ sich festhalten, dass die Steigungen von Patient C7 und Patient D10 ab 4 Stunden annähernd konstant waren. Hier zeigten sich Differenzen von 12 bis 14 Minuten im Mittel mit 13:12 Minuten Unterschied und kleiner werdenden relativen Unterschied. Zur Reihenfolge der Patienten bis zur konstanten Aufgliederung nach 5 Stunden ließ sich Folgendes feststellen: Nach einer einstündigen Narkose erreichten C7 und D10 nach 8:18 Minuten als erstes das 90%-Dekrement, 30 Sekunden folgte B5 und fast eineinhalb Minuten später A3. Diese Reihenfolge drehte sich nach 5 Stunden um: Nach zweistündigen Narkosen erreichte B5 mit 10 Minuten vor C7 als erstes das untersuchte Dekrement. Nach 3- und 4-stündigen Narkosen näherte sich A3 zunehmend B5 an (bei 5 Stunden noch 18 Sekunden später).

Zusammenfassend zu Abb. 3-1 lässt sich sagen, dass bei Narkoselängen ab 4 Stunden ein kleineres HZV ein schnelleres Erreichen des 90%-Dekrements bei der Verwendung von Desfluran bewirkte. Bei Narkosen unter einer Stunde führte hingegen ein größeres HZV zum früheren Unterschreiten der 90-prozentigen Dekrement-Konzentration.

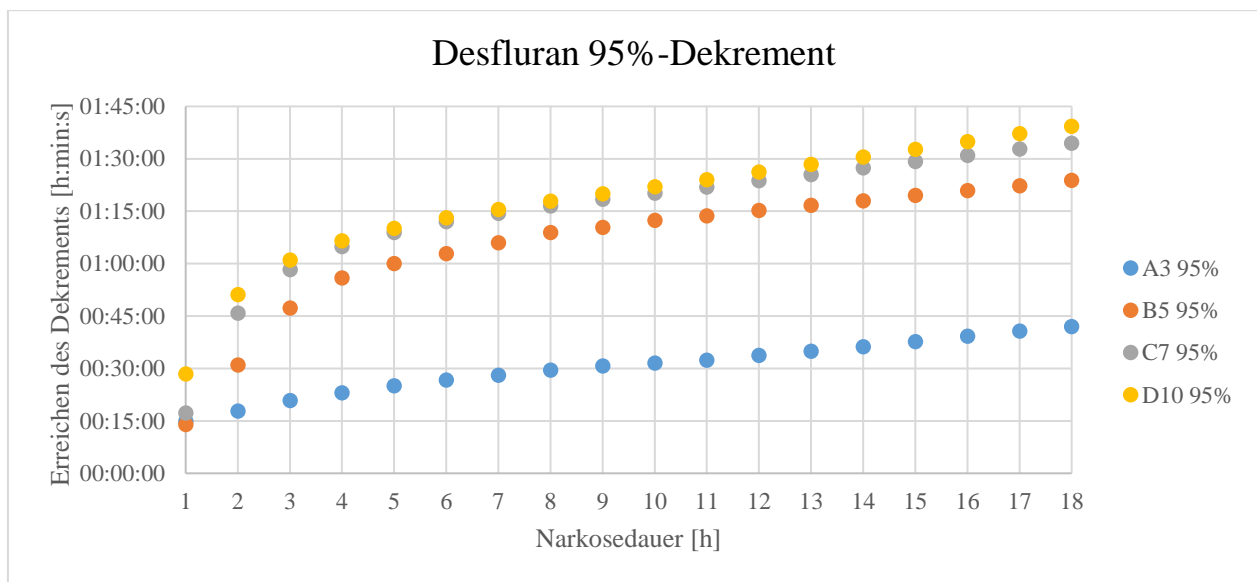


Abbildung 3-2: Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Desfluran.

In Abb. 3-2 wurden die Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Desfluran aufgetragen. Hier fiel ab einer Narkoselänge von einer Stunde eine konstante Aufgliederung in A3 als schnellstes, B5 als zweitschnellstes und D10 als am langsamsten vor C7 als drittschnellstes Abflutungsverhalten auf. Nach Narkosedauern von 18 Stunden betragen alle Dekremente unter 1:40 Stunden, der maximalfestzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug absolut

betrachtet 57:18 Minuten, relativ betrachtet das 2,4-Fache. Eine deutliche Deviation von A3 zu D10 und C7 war bereits bei 1 Stunde Narkosedauer festzustellen. Der relative Unterschied zu C7 und D10 betrug im Mittel bei 1 Stunde bereits über 50%, im Verlauf von 2 bis 18 Stunden zwischen 230% und 290%. Auffällig war der Verlauf von B5 im Vergleich zu A3, da B5 bei einständen Narkosen 54 Sekunden früher als A3 den 95%-Dekrement erreichte, nach 2 Stunden mit 13:12 Minuten Unterschied bereits deutlich deviierte. Nach 6 Stunden zeigten sich zwischen A3 und B5 dann ähnliche Steigungen bei relativ-gleichbleibenden Unterschied (im Mittel 41:13 Minuten mit maximaler Mittelwertabweichung von 40 Sekunden). C7 und D10 zeigten bei Narkoselängen von 4 bis 10 Stunden mit einem absoluten Unterschied von unter 2 Minuten sehr ähnliche Dekrement-Zeiten. Im Verlauf ab 4 Stunden zeigte sich eine langsame Vergrößerung des geringen Unterschiedes von 1:36 Minuten bei 4 Stunden auf fast 5 Minuten bei 18 Stunden.

Zusammenfassend zu Abb. 3-2 lässt sich sagen, dass bei Narkoselängen größer 1 Stunde ein kleineres HZV ein deutlich schnelleres Erreichen des 95%-Dekrements bei der Verwendung von Desfluran bewirkte. Der kumulierte relative Unterschied im Unterschreiten der ausgewerteten Konzentration betrug hier bei Patient A3 im Vergleich zu den anderen Patienten im Mittel fast 250%.

3.1.2 Sevofluran

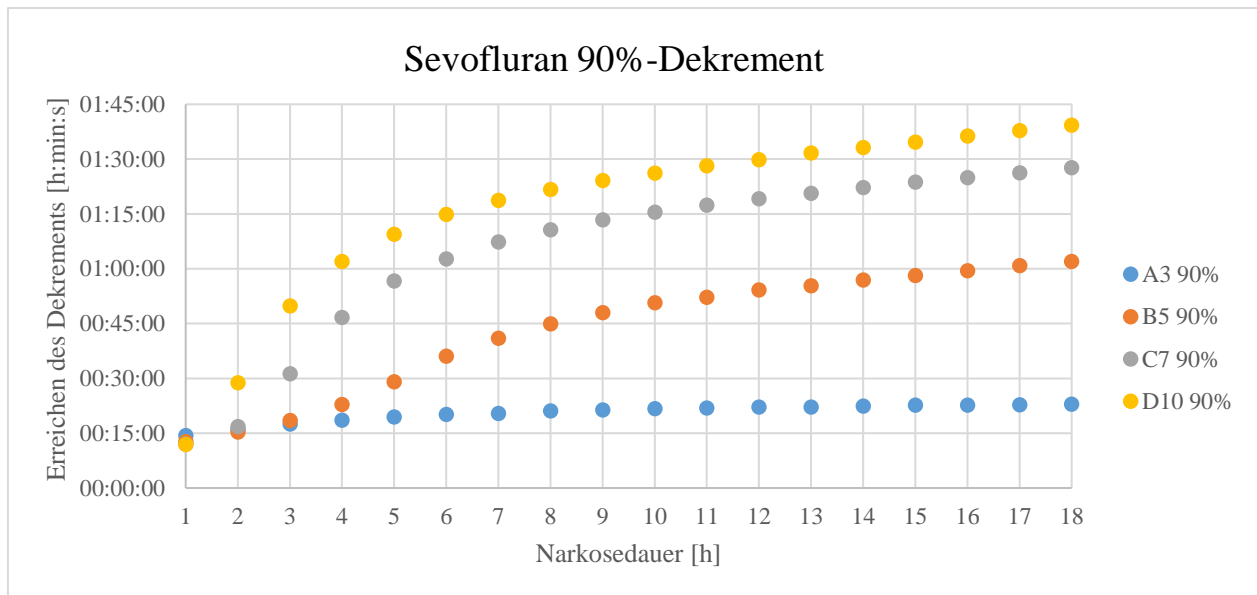


Abbildung 3-3: Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Sevofluran.

In Abb. 3-3 wurden die Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Sevofluran aufgetragen. Ab einer Narkoselänge von 3 Stunden fiel eine konstante Aufgliederung der Abflutungszeiten auf. Hierbei war A3 schneller als B5, B5 schneller als C7 und C7 wiederum schneller als D10. D10 erreichte nach einer einstündigen Narkose 2:30 Minuten schneller die untersuchte Schwellen-Konzentration. Nach Narkosedauern von 18 Stunden betrug alle Dekremente unter 1:40 Stunden, der maximal festzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug absolut betrachtet 1:16 Stunden und relativ betrachtet das 4,3-Fache. Zur Reihenfolge der Patienten bis zur konstanten Aufgliederung ließ sich Folgendes festhalten: Die eingestellte Reihenfolge nach einer einstündigen Narkose drehte sich im Vergleich zu längeren Narkosen nach 3 Stunden um. Nach einer einstündigen Narkose erreichte D10 nach 11:54 Minuten als erstes das 90%-Dekrement, 2:30 Minuten vor A3. Bei Simulation mit 2 Stunden Narkoselänge war die Dekrement-Zeit von Patient D10 bereits deutlich von den anderen Patienten abgewichen, im Mittel zu den anderen benötigte D10 79% länger zum Erreichen des 90%-Dekrements. Nach einer dreistündigen Narkose fiel die deutliche Deviation von C7 im Vergleich zu A3 und B5 auf. Hier brauchten C7 die 2,3-Fache und D10 die 3-Fache Dekrement-Zeit verglichen zu B5 und A4 im Mittel. B5 deviierte letztendlich zwischen 2- und 3-stündigen Narkosen von A3, wies aber nach zweistündigen Narkosen noch das schnellste Erreichen des 90%-Dekrement mit 15:18 Minuten auf. A3 wies bis 18 Stunden eine sehr geringe Zunahme des Dekrements auf, so war die Vergrößerung der Dauer von 5 bis 18 Stunden lediglich 1:47 Minuten. Die Zunahme der Dekrement-Zeiten bei allen anderen Simulationspatienten verhielt sich zueinander ähnlich, so verlängerte sich bei Narkosedauern von 5 Stunden zu 18 Stunden das 90%-Dekrement bei Patient B5 um 32:54 Minuten, Patient C7 um 31 Minuten und bei Patient D10 um 29:48 Minuten.

Zusammenfassend zu Abb. 3-3 lässt sich sagen, dass bei Narkoselängen ab 3 Stunden ein kleineres HZV ein schnelleres Erreichen des 90%-Dekrements bei der Verwendung von Sevofluran bewirkte. Bei Narkosedauern bis zu einer Stunde hingegen führte ein größeres HZV zum früheren Unterschreiten der 90-prozentigen Dekrement-Konzentration.

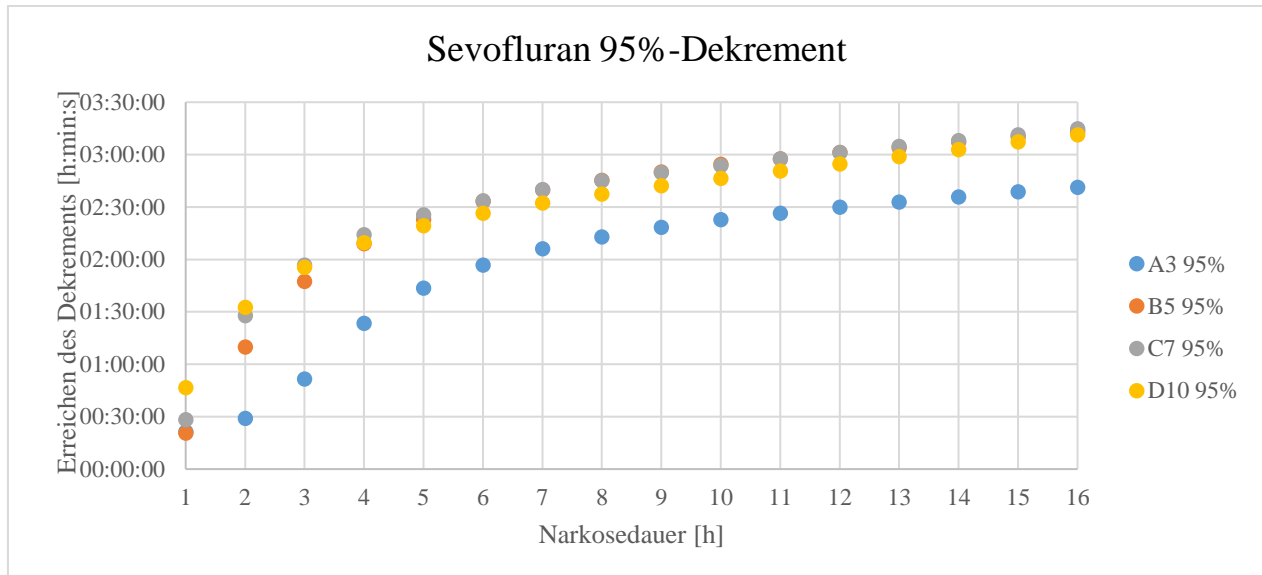


Abbildung 3-4: Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Sevofluran.

In **Abb. 3-4** wurden die Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Sevofluran aufgetragen. Hier fiel ab Narkoselängen größer einer Stunde eine konstant-bleibende Aufgliederung in A3 als deutlich schnellstes 95%-Dekrement und den anderen Simulationspatienten B5, C7 und D10 auf. Nach 5 Stunden war ein geringfügig schnelleres Dekrement (im Mittel 6 Minuten schneller, maximal 7:48 Minuten Differenz bei 8 Stunden) von D10 im Vergleich zu B5 und C7 zu erkennen, A3 erreichte weiterhin schneller die Zielkonzentration, hier zeigte sich im Mittel eine Differenz von 30:12 Minuten zu den anderen. Nach Narkosedauern von 16 Stunden betragen alle Dekrements unter 3:15 Stunden, der maximal festzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug absolut betrachtet 33:30 Minuten, relativ betrachtet das 1,2-Fache. Bereits bei Narkoselängen von 2 Stunden deviierte A3 deutlich zu den anderen Patienten mit über 54 Minuten im Mittel. Während B5 nach 2 Stunden das Dekrement 41 Minuten später als A3 erreichte, folgten C7 und D10 mit über einer Stunde im Mittel auf A3. Die durchschnittliche Zeit entsprach mehr als dem 3,1-Fachen der Zeit, die A3 zum Erreichen des 95%-Dekrements benötigte. D10 zeigte in den ersten beiden Stunden das langsamste Dekrement, bei 3- und 4-stündigen Narkosen zeigte C7 ein langsames Abflutungsverhalten und bei Narkosen länger als 5-Stunden erreichte D10 vor C7 und B5 den 95-prozentigen Dekrement. Zwischen 8- und 12-stündigen Narkosen war C7 nicht langsamer als B5, bei Narkoselängen kleiner 8 und größer 12 Stunden ist B5 geringfügig schneller. Ab 6 Stunden war der absolute Unterschied zwischen den Simulationspatienten relativ konstant mit einer Mittelabweichung unter einem Prozent bezogen auf die Gesamtdauer des

Dekrements. Der relative Unterschied wurde ab 6 Stunden Narkosedauer stetig kleiner und betrug bei Narkosedauern über 6 Stunden maximal 20%.

Zusammenfassend zu Abb. 3-4 lässt sich sagen, dass ein kleines HZV von 3 l/min ein schnelleres Erreichen des 95%-Dekrements bei der Verwendung von Sevofluran bewirkte. Insgesamt hatten die hämodynamischen Veränderungen beim 95%-Dekrement bei längeren Narkosezeiten keinen großen Effekt. Die maximalen relativen Unterschiede zwischen den Patienten lagen bei Narkoselängen über 6 Stunden in einem kleinen Bereich (unter 20%). Unter 6 Stunden zeigte sich eine größere Auswirkung von bis zur 3,2-Fachen Dekrement-Verlängerung durch größeres HZV.

3.1.3 Isofluran

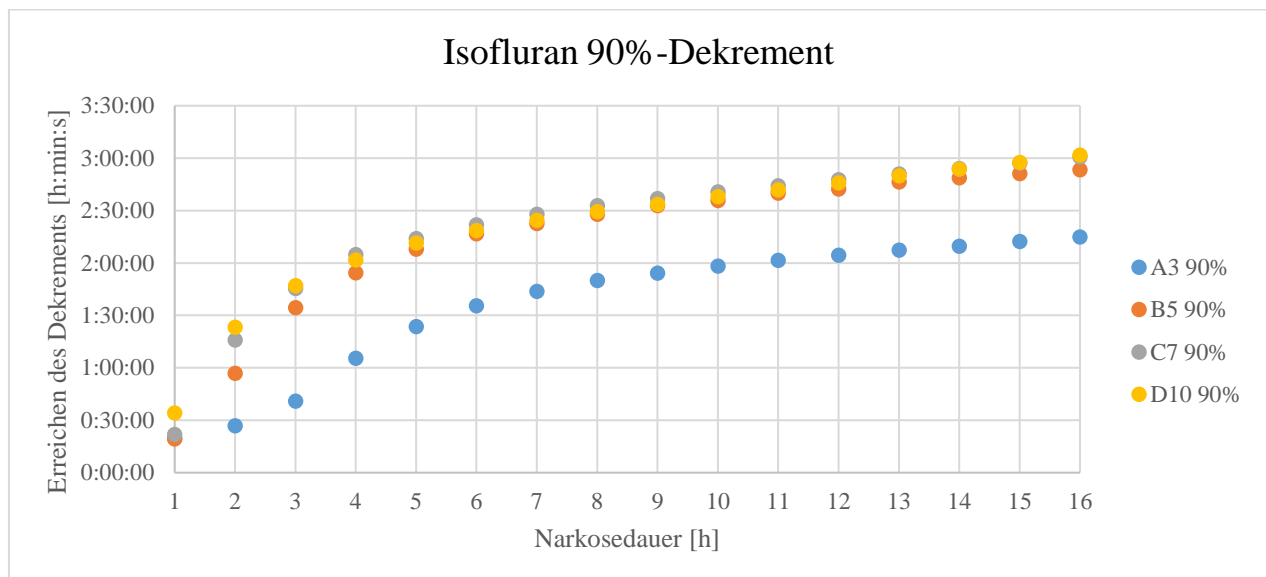


Abbildung 3-5: Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationpatienten bei Narkosen mit Isofluran.

In **Abb. 3-5** wurden die Unterschiede des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationpatienten bei Narkosen mit Isofluran aufgetragen. Hier fiel ab Narkoselängen größer 1 Stunde eine konstant bleibende Aufgliederung in A3 als deutlich schnellstes 90%-Dekrement und den anderen Simulationpatienten B5, C7 und D10 auf. Diese unterschieden sich im gesamten Verlauf wenig, zwischen 4 und 15 Stunden zeigte B5 vor D10 und dieses wiederum vor C7 ein schnelleres Abflutungsverhalten. Bei Narkoselängen größer 15 Stunden wies C7 hingegen ein geringfügig schnelleres Abflutungsverhalten als D10 (1 Minute bei 16 Stunden) auf, B5 war weiterhin über 6 Minuten schneller als D10 und C7. Nach Narkosedauern von 16 Stunden betragen alle Dekrements unter 3:02 Stunden, der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug absolut betrachtet

1:06:12 Stunden bei 3 Stunden Narkosedauer und relativ betrachtet das 2,6-Fache. Die deutliche Deviation von A3 zu den anderen Simulationspatienten war bereits bei Narkoselängen größer 1 Stunde zu beobachten. So war bei 2-stündigen Narkosen eine Aufgliederung in A3 mit 26 Minuten Dekrement-Zeit schneller B5 schneller C7 schneller D10 mit 1:23 Stunden zu sehen. Der Unterschied zwischen A3 und D10 betrug hier absolut 56:30 Minuten und relativ betrachtet das 3,1-Fache. Ab 6 Stunden wiesen die Dekrement-Zeiten aller Simulationspatienten eine sehr ähnliche Entwicklung auf. So bewegte sich die absolute Differenz zum A3-Dekrement in einem Bereich von 37 bis 47 Minuten (Mittelwert 41:36 Minuten mit einer Mittelabweichung von 2:24 Minuten). B5 war zu jedem Zeitpunkt schneller als C7 und D10, relativ zu diesen betrachtet in den ersten 2 Stunden etwa 40% schneller mit sehr ähnlicher Verlauf zwischen 3 und 14 Stunden Narkosedauer (relative Differenz zu beiden im Mittel unter 3%). Bei 15 und 16 Stunden zeigte sich ein zunehmendes schnelleres Erreichen des Dekrements (absolut größer 5 Minuten, relativ größer 3% Differenz). In den ersten drei Stunden war D10 langsamer als C7, danach drehte sich dieses Verhältnis.

Zusammenfassend zu Abb. 3-5 lässt sich sagen, dass ein kleineres HZV ein schnelleres Erreichen des 90%-Dekrements bei der Verwendung von Isofluran bewirkte. In den Simulationen mit größeren HZV zeigte sich jedoch, dass Patient D10 ein schnelleres Abfluten als Patient C7 zeigte. Der Unterschied zwischen den Abflutungsverhalten war besonders zwischen kleinem HZV (Patient A3 mit 3 l/min) im Vergleich zu den anderen Simulationspatienten festzustellen.

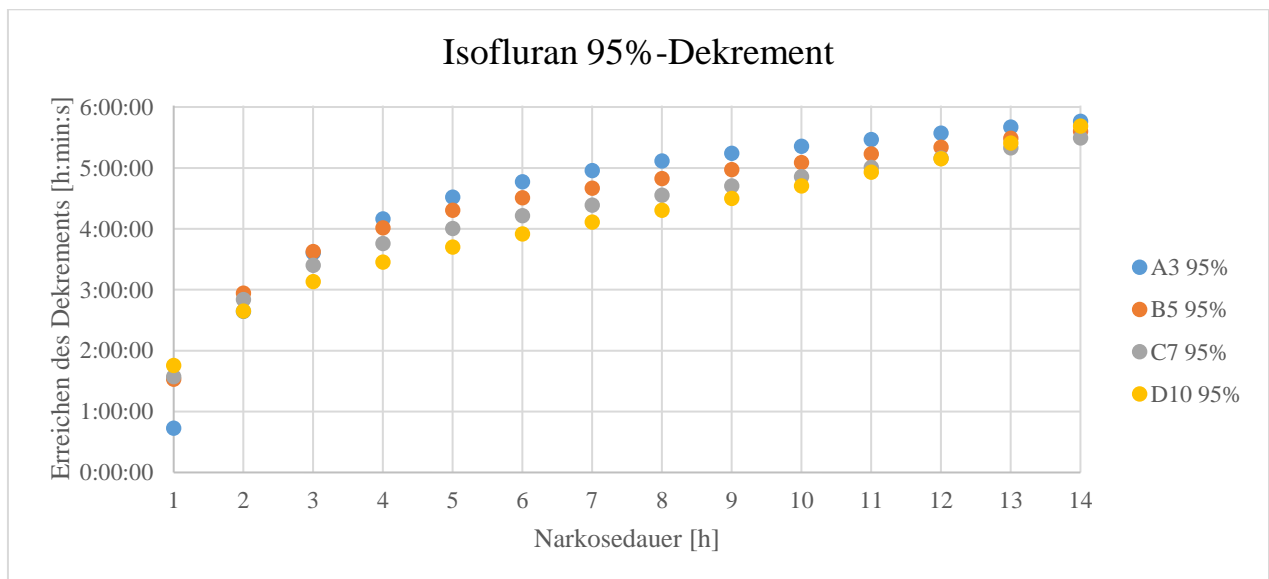


Abbildung 3-6: Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Isofluran.

In Abb. 3-6 wurden die Unterschiede des 95%-Dekrements im VRG-Kompartiment der verschiedenen Simulationspatienten bei Narkosen mit Isofluran aufgetragen. Hier fiel bei Narkoselängen zwischen 4 und 12 Stunden eine konstante Aufgliederung der Dekrement-Zeiten der verschiedenen Patienten nach ihrem simulierten HZV auf, wobei ein schnelleres HZV ein schnelleres Erreichen des 95%-Dekrement bedingte. Bei 13 Stunden zeigte C7 ein schnelleres Dekrement als D10. D10 benötigte länger als B5, nicht aber als A3. Bemerkenswert waren die Abflutungszeiten bei einer 1-stündigen Narkose, da hier ein niedrigeres HZV ein schnelleres Abfluten bedingte. So betrug der Unterschied bei einer Stunde Narkosedauer zwischen A3 mit 43:42 Minuten und D10 mit 1:45 Stunden absolut über eine Stunde und relativ etwa 141% länger. Die Aufgliederung nach HZV drehte sich im Verlauf der ersten vier Stunden um, sodass bei Stunde 2 A3 noch im Mittel etwa 10 Minuten schneller als B5, C7 und D10 war. Bei 3 Stunden war diese spezifische Abflutungszeit von D10 fast eine halbe Stunde schneller. Nach Narkosedauern von 14 Stunden betragen alle Dekrements unter 5:56 Stunden, der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen den einzelnen Patienten im Erreichen dieser betrug ausgenommen der Abflutungszeiten bei 1 Stunde absolut betrachtet 51:18 Stunden, relativ betrachtet das 1,2-Fache. Deutliche Deviationen waren nicht festzustellen, im Verlauf ließ sich ab 7 Stunden sogar ein Zusammenlaufen der Zeiten aller Simulationspatienten feststellen. Insgesamt zeigten die verschiedenen Simulationspatienten ab 2 Stunden Narkosedauer geringe Unterschiede, hier lag der maximale Unterschied der Abflutungszeiten im Verhältnis zur Gesamtdauer der 95%-Dekremente stets unter 22% und wurde mit steigender Narkosedauer geringer (bei 12 Stunden noch 1,3%).

Zusammenfassend zu Abb. 3-6 lässt sich sagen, dass bei Narkoselängen zwischen 4 und 12 Stunden ein größeres HZV ein schnelleres Erreichen des 95%-Dekrements bei der Verwendung von Isofluran bewirkte. Bei Narkosedauern von einer Stunde wurde bei einem kleineren HZV schneller die Schwellenkonzentration erreicht. Bei Narkosen unter einer Stunde führte hingegen ein größeres HZV zum früheren Unterschreiten der 95-prozentigen Dekrement-Konzentration.

3.2 Gasvergleich

3.2.1 Erreichen des MAC-Awake

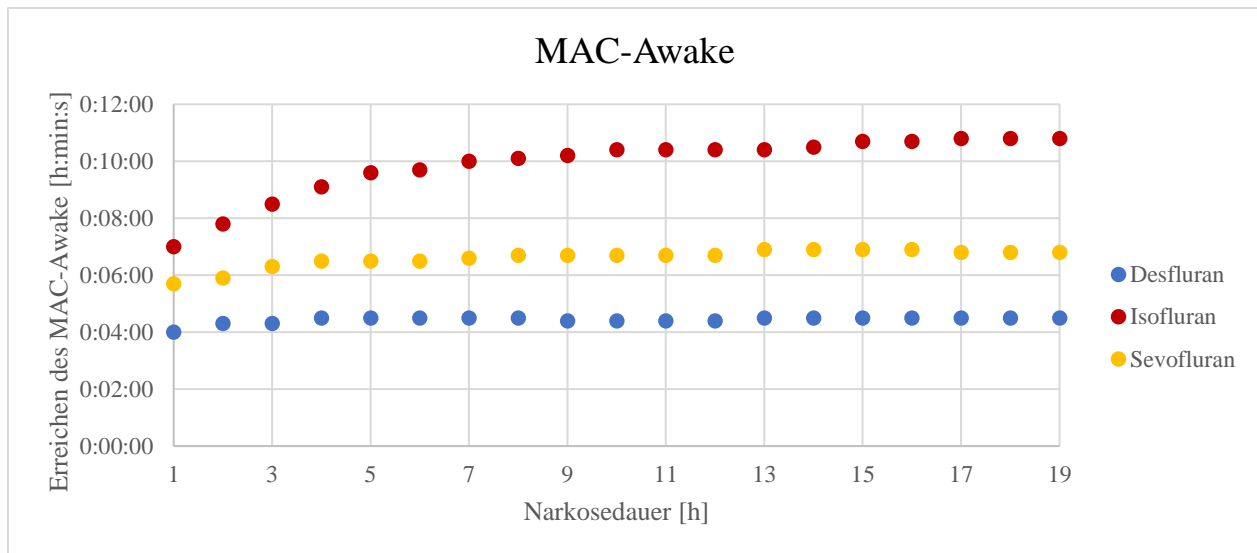


Abbildung 3-7: Dauer bis MAC-Awake im VRG-Kompartiment der benutzen volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran erreicht ist.

Eine Möglichkeit der durchgeführten Simulationen ist ein genauer Vergleich der verwendeten Narkosegase. Es wurden vor Beginn der hämodynamischen Anpassungsreaktion die Zeiten bis zum Erreichen des klinisch relevanten MAC-Awake miteinander verglichen.

In **Abb. 3-7** wurde die Dauer zum Erreichen der MAC-Awake-Schwellenkonzentration im VRG-Kompartiment aufgetragen. Bei Vergleich der benutzten volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran fiel auf, dass bei jeder simulierten Narkoselänge Desfluran am schnellsten und Isofluran am langsamsten den MAC-Awake erreichten. Nach Narkosedauern von 19 Stunden betragen alle gemessenen Zeiten unter 11 Minuten, der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des Mac-Awake betrug nach 19 Stunden absolut betrachtet 6:18 Minuten und relativ betrachtet das 2,4-Fache. Desfluran blieb bei allen Zeiten bis zum MAC-Awake unter 5, Sevofluran unter 7 und Isofluran unter 11 Minuten. Bereits bei einer Stunde betrug die Differenz der beiden Narkosegase Sevofluran und Desfluran 1:42 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 3 Minuten. Die Differenz von Sevofluran zu Desfluran blieb nach 6 Stunden sehr konstant bei im Mittel 2:20 Minuten mit Mittelabweichung von 3 Sekunden. Zur Entwicklung der Differenzen zu Desfluran war Folgendes festzustellen: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz nach 19 Stunden 35% zugelegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 19 Stunden Narkosedauer um 110%.

Zusammenfassend zu Abb. 3-7 lässt sich sagen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran den MAC-Awake-Schwellenwert erreichte.

3.2.2 Patient A3

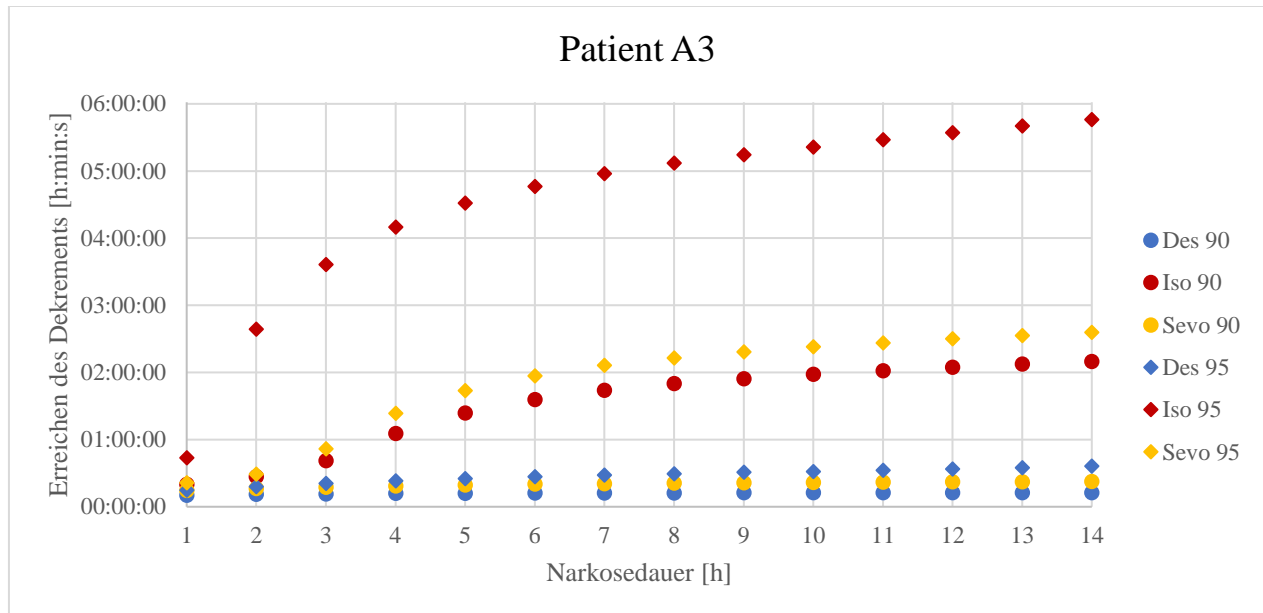


Abbildung 3-8: Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient A mit HZV von 3 l/min.

Ein Schwerpunkt der Simulationen lag beim Vergleich der Abflutungszeiten der Gase untereinander bei einem festgelegten Patienten.

In Abb. 3-8 wurde der Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient A mit einem HZV von 3 l/min nach Erreichen des MAC-Awake dargestellt. Bei Vergleich der benutzten volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran fiel auf, dass bei jeder simulierten Narkoselänge Desfluran am schnellsten und Isofluran jeweils am langsamsten die 90%- oder 95%-Dekrement-Schwellenkonzentration erreichten. Desfluran blieb bei allen 90%-Dekrementsen unter 13 Minuten, Sevofluran unter 23 Minuten und Isofluran unter 2:09 Stunden. Bei allen Zeiten bei Erreichen der 95%-Schwellenkonzentration blieb Desfluran unter 37 Minuten, Sevofluran unter 2:36 Stunden und Isofluran unter 5:46 Stunden. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 90%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 1:57 Stunden und relativ betrachtet das 10,5-Fache. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 95%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 5:10 Stunden und relativ betrachtet das 9,6-Fache. Bereits bei einer Stunde betrug die Differenz der 90%-Dekrementsen zwischen den beiden

Narkosegase Sevofluran und Desfluran 4:12 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 5:24 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 9:36 Minuten. Im Vergleich dazu betrug die Differenz bei den 95%-Dekrementen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 6:30 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 22:18 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 28:48 Minuten. Das waren beim Sevofluran-Desfluran-Unterschied 55% mehr, beim Isofluran-Desfluran-Unterschied 200% mehr und beim Isofluran-Sevofluran-Unterschied 313% mehr als bei den 90%-Dekrement-Differenzen. Zur Entwicklung der Differenzen der Gase untereinander war Folgendes festzustellen: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran bei 90%-Dekrementen nach 14 Stunden 138% zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer auf das 12-Fache bei 90%-Dekrementen und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum auf das 20-Fache bei 90%-Dekrementen. Für die 95%-Dekrement-Zeiten gilt: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran nach 14 Stunden das 17-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer auf das 10,8-Fache und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum auf das 8,5-Fache. Betrachtet man die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen Gasen bei Erreichen der 90%-Dekremente, zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran, hier waren alle Werte unter 10 Minuten. Differenzen unter einer Stunde waren im Vergleich von Desfluran und Isofluran sowie Isofluran und Sevofluran nur in den ersten 4 Stunden festzustellen. Bei den 95%-Dekrementen zeigten sich absolute Unterschiede zwischen den Gasen von unter einer Stunde bei Narkoselängen von 1 bis 3 Stunden zwischen Sevofluran und Desfluran, bei 1 Stunde zwischen Desfluran und Isofluran, sowie zwischen Isofluran und Sevofluran.

Zusammenfassend zu Abb. 3-8 lässt sich sagen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran die 90-prozentigen-Schwellenwert erreichte. Dies zeigte sich auch beim Vergleich der 95%-Dekremente. Im Vergleich der 90%-Dekremente zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran, hier blieb die Differenz stets unter 10 Minuten.

3.2.3 Patient B5

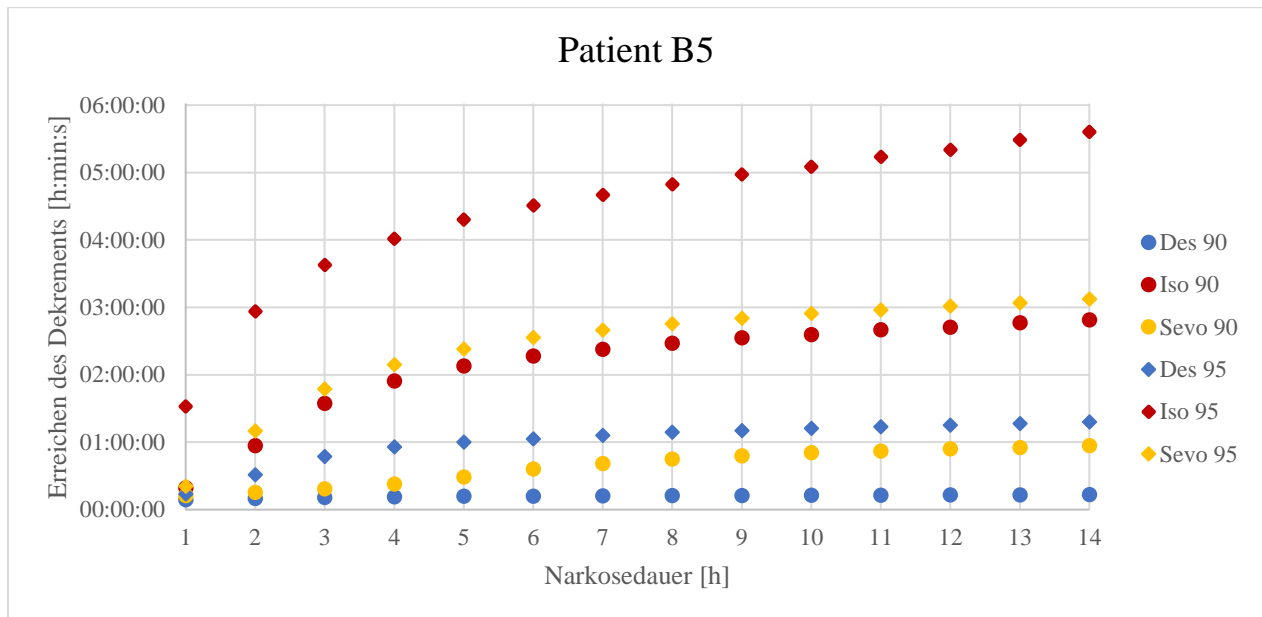


Abbildung 3-9: Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient B mit HZV von 5 l/min.

In Abb. 3-9 wurde der Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient B mit einem HZV von 5 l/min nach Erreichen des MAC-Awake dargestellt. Bei Vergleich der benutzten volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran fiel auf, dass bei jeder simulierten Narkoselänge Desfluran am schnellsten und Isofluran am langsamsten jeweils die 90%- oder 95%-Dekrement-Schwellenkonzentration erreichte. Desfluran blieb bei allen 90%-Dekrementsen unter 14 Minuten, Sevofluran unter 57 Minuten und Isofluran unter 2:49 Stunden. Bei allen Zeiten bei Erreichen der 95%-Schwellenkonzentration blieb Desfluran unter 1:18 Stunden, Sevofluran unter 3:08 Stunden und Isofluran unter 5:37 Stunden. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 90%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 2:35 Stunden und relativ betrachtet das 12,5-Fache. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 95%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 4:18 Stunden und relativ betrachtet das 4,3-Fache. Bereits bei einer Stunde betrug die Differenz der 90%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 3:54 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 6:36 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 10:30 Minuten. Im Vergleich dazu betrug die Differenz bei den 95%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 6:42 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 1:11 Stunden und zwischen Isofluran und Desfluran 1:18 Stunden. Das waren beim Sevofluran-Desfluran-Unterschied 72% mehr, beim

Isofluran-Desfluran-Unterschied 643% mehr und beim Isofluran-Sevofluran-Unterschied 908% mehr als bei den 90%-Dekrement-Differenzen. Zur Entwicklung der Differenzen der Gase untereinander war Folgendes festzustellen: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran bei 90%-Dekrementsen nach 14 Stunden das 10-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer auf das 14,8-Fache bei 90%-Dekrementsen und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum auf das 17-Fache bei 90%-Dekrementsen. Für die 95%-Dekrement-Zeiten gilt: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran nach 14 Stunden das 15-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer um 231% und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum um 109%. Betrachtet man die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen Gasen bei Erreichen der 90%-Dekremente, so zeigten sich beim Vergleich von Sevofluran zu Desfluran Unterschiede von unter 44 Minuten, in den ersten 4 Stunden von unter 12 Minuten. Absolute Unterschiede kleiner 1 Stunde zeigten sich zwischen Isofluran und Desfluran, sowie zwischen Isofluran und Sevofluran nur in den ersten 2 Stunden. Bei den 95%-Dekrementsen zeigten sich absolute Unterschiede zwischen den Gasen von unter einer Stunde zwischen Sevofluran und Desfluran nur in den ersten 2 Stunden, zwischen Isofluran und Desfluran sowie Isofluran und Sevofluran gar nicht.

Zusammenfassend zu Abb. 3-9 lässt sich sagen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran die 90-prozentigen-Schwellenwert erreichte. Dies zeigte sich auch beim Vergleich der 95%-Dekrementsen. Im Vergleich der 90%-Dekremente zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran, hier blieb die Differenz stets unter 44 Minuten.

3.2.4 Patient C7

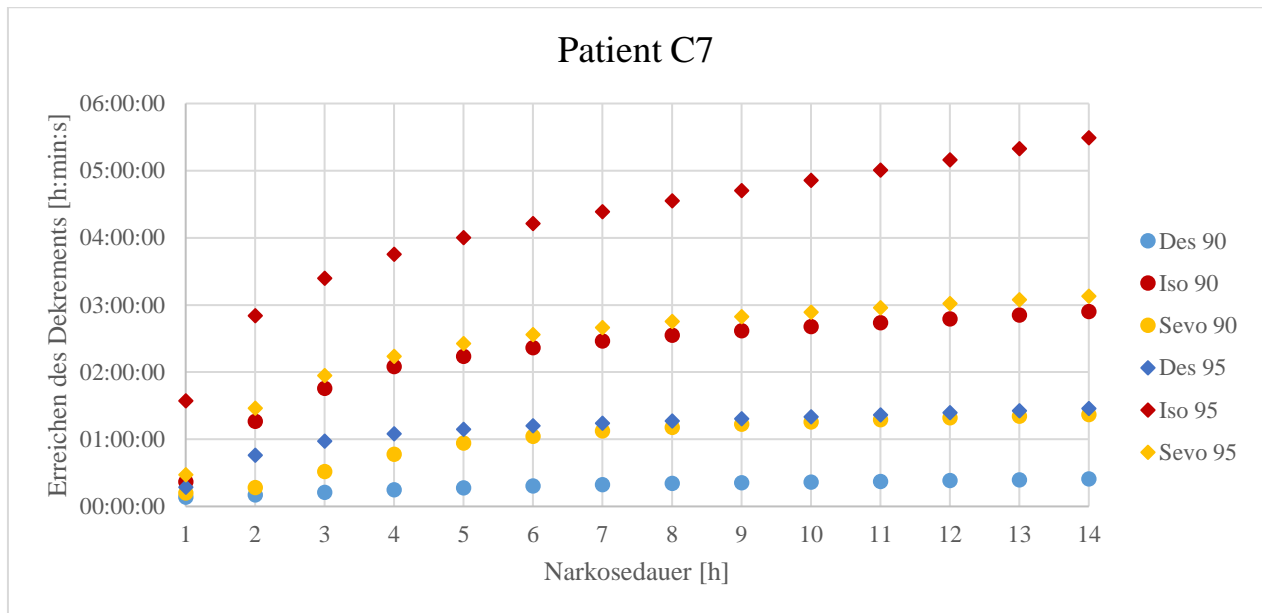


Abbildung 3-10: Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient C mit HZV von 7 l/min.

In Abb. 3-10 wurde der Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient C mit einem HZV von 7 l/min nach Erreichen des MAC-Awake dargestellt. Bei Vergleich der benutzten volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran fiel auf, dass bei jeder simulierten Narkoselänge Desfluran am schnellsten und Isofluran am langsamsten jeweils die 90%- oder 95%-Dekrement-Schwellenkonzentration erreichte. Desfluran blieb bei allen 90%-Dekrementsen unter 25 Minuten, Sevofluran unter 1:23 Stunden und Isofluran unter 2:55 Stunden. Bei allen Zeiten bei Erreichen der 95%-Schwellenkonzentration blieb Desfluran unter 1:28 Stunden, Sevofluran unter 3:09 Stunden und Isofluran unter 5:30 Stunden. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 90%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 2:30 Stunden und relativ betrachtet das 7-Fache. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 95%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 4:02 Stunden und relativ betrachtet das 3,8-Fache. Bereits bei einer Stunde betrug die Differenz der 90%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 3:42 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 10:00 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 13:42 Minuten. Im Vergleich dazu betrug die Differenz bei den 95%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 11:00 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 1:06 Stunden Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 1:17 Stunden. Das waren beim Sevofluran-Desfluran-Unterschied 75% mehr, beim

Isofluran-Desfluran-Unterschied 62% mehr und beim Isofluran-Sevofluran-Unterschied 54% mehr als bei den 90%-Dekrement-Differenzen. Zur Entwicklung der Differenzen der Gase untereinander war Folgendes festzustellen: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran bei 90%-Dekrementsen nach 14 Stunden das 14,5-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer auf das 11-Fache bei 90%-Dekrementsen und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum auf das 9,2-Fache bei 90%-Dekrementsen. Für die 95%-Dekrement-Zeiten gilt: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran nach 14 Stunden das 8-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer um 214% und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum um 114%. Betrachtet man die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen Gasen bei Erreichen der 90%-Dekremente so zeigten sich beim Vergleich von Sevofluran zu Desfluran Unterschiede von unter 58 Minuten, in den ersten 2 Stunden von unter 7 Minuten. Absolute Unterschiede kleiner 1 Stunde zeigten sich zwischen Isofluran und Desfluran nur in der ersten, zwischen Isofluran und Sevofluran nur in den ersten beiden Stunden. Bei den 95%-Dekrementsen zeigten sich absolute Unterschiede zwischen den Gasen von unter einer Stunde zwischen Sevofluran und Desfluran nur in den ersten 3 Stunden, zwischen Isofluran und Desfluran sowie Isofluran und Sevofluran gar nicht.

Zusammenfassend zu Abb. 3-10 lässt sich sagen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran die 90-prozentigen-Schwellenwert erreichte. Dies zeigte sich auch beim Vergleich der 95%-Dekrementsen. Im Vergleich der 90%-Dekremente zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran, hier blieb die Differenz stets unter einer Stunde.

3.2.5 Patient D10

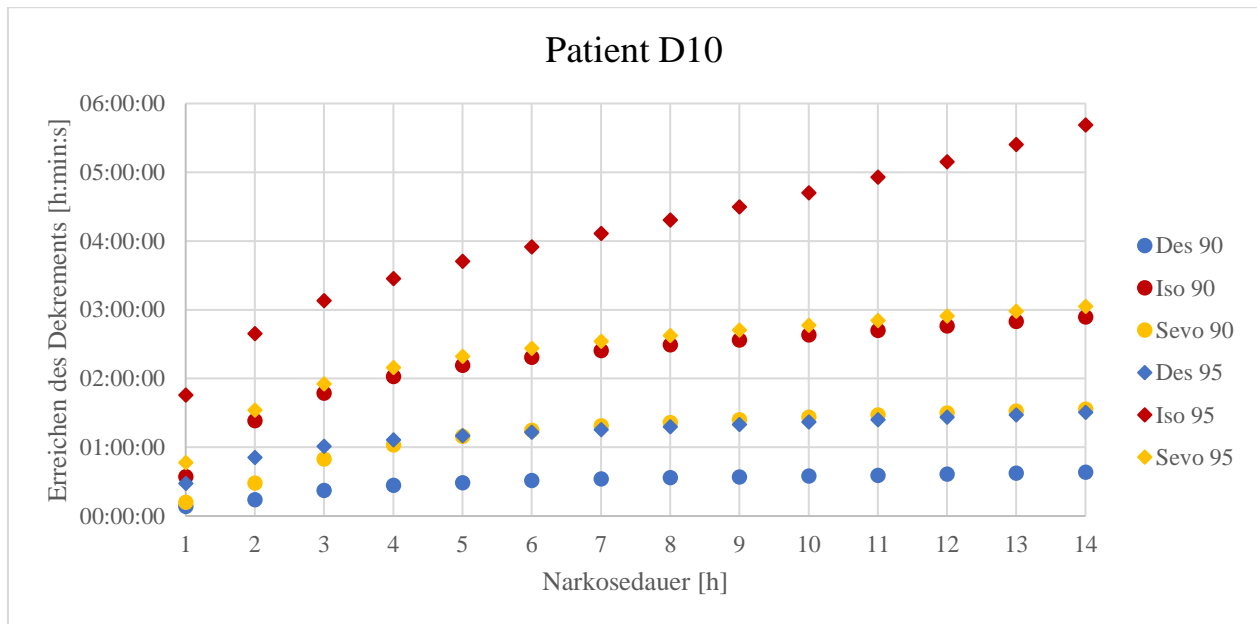


Abbildung 3-11: Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient D mit HZV von 10 l/min.

In Abb. 3-11 wurde der Vergleich der Abflutungszeiten von Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei Simulations-Patient D mit einem HZV von 10 l/min nach Erreichen des MAC-Awake dargestellt. Bei Vergleich der benutzten volatilen Anästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran fiel auf, dass bei jeder simulierten Narkoselänge Desfluran am schnellsten und Isofluran am langsamsten jeweils die 90%- oder 95%-Dekrement-Schwellenkonzentration erreichten. Desfluran blieb bei allen 90%-Dekrementsen unter 39 Minuten, Sevofluran unter 1:34 Minuten und Isofluran unter 2:54 Stunden. Bei allen Zeiten bei Erreichen der 95%-Schwellenkonzentration blieb Desfluran unter 1:31 Stunden, Sevofluran unter 3:04 Stunden und Isofluran unter 5:41 Stunden. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 90%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 2:15 Stunden und relativ betrachtet das 4,5-Fache. Der maximal-festzustellenden Unterschied zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen des 95%-Dekrement betrug nach 14 Stunden absolut betrachtet 4:11 Stunden und relativ betrachtet das 3,8-Fache. Bereits bei einer Stunde betrug die Differenz der 90%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 3:36 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 22:24 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 26:00 Minuten. Im Vergleich dazu betrug die Differenz bei den 95%-Dekrementsen zwischen den beiden Narkosegasen Sevofluran und Desfluran 18:18 Minuten, zwischen Isofluran und Sevofluran 58:48 Minuten und zwischen Isofluran und Desfluran 1:17 Stunden. Das waren beim Sevofluran-Desfluran-Unterschied 69%

mehr, beim Isofluran-Desfluran-Unterschied 85% mehr und beim Isofluran-Sevofluran-Unterschied 97% mehr als bei den 90%-Dekrement-Differenzen. Zur Entwicklung der Differenzen der Gase untereinander war Folgendes festzustellen: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran bei 90%-Dekrementsen nach 14 Stunden das 14-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer auf das 5,2-Fache bei 90%-Dekrementsen und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum auf das 3,6-Fache bei 90%-Dekrementsen. Für die 95%-Dekrement-Zeiten gilt: Während Sevofluran im Vergleich zur Anfangsdifferenz zu Desfluran nach 14 Stunden das 4-Fache zulegte, stieg die Differenz von Isofluran auf Desfluran von 1 auf 14 Stunden Narkosedauer um 226% und die Differenz von Isofluran auf Sevofluran im gleichen Zeitraum um 169%. Betrachtet man die absoluten Unterschiede zwischen den einzelnen Gasen bei Erreichen der 90%-Dekremente, so zeigten sich beim Vergleich von Sevofluran zu Desfluran Unterschiede von unter 55 Minuten, in den ersten 2 Stunden von unter 15 Minuten. Absolute Unterschiede kleiner 1 Stunde zeigten sich zwischen Isofluran und Desfluran nur in der ersten Stunde, zwischen Isofluran und Sevofluran in den ersten 4 Stunden. Bei den 95%-Dekrementsen zeigten sich absolute Unterschiede zwischen den Gasen von unter einer Stunde zwischen Sevofluran und Desfluran nur in den ersten 3 Stunden, zwischen Isofluran und Desfluran nicht und zwischen Isofluran und Sevofluran bei einer Stunde Narkoselänge.

Zusammenfassend zu Abb. 3-11 lässt sich sagen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran die 90-prozentigen-Schwellenwert erreichte. Dies zeigte sich auch beim Vergleich der 95%-Dekrementsen. Im Vergleich der 90%-Dekremente zeigten sich keine großen Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran, hier blieb die Differenz stets unter einer Stunde.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden **Veränderung des Abflutungsverhaltens** ausgewählter volatiler Anästhetika bei Veränderung der Hämodynamik in der Narkose-Ausleitungsphase während der Aufwachphase mittels Gas Man® untersucht.

In *Abb. 3-1* bis *Abb. 3-6* wurden die Narkosegase Desfluran, Sevofluran und Isofluran bei verschiedenen Patienten mit unterschiedlicher hämodynamischer Anpassung bezogen auf die Dauer bis zum Erreichen der 90%- und 95%-Dekremente verglichen. Hierbei war ein aufsehenerregendes Ergebnis, dass ein erhöhtes HZV in den meisten Fällen mit einem langsameren Abflutungsverhalten und in einigen Fällen mit einem schnelleren Abflutungsverhalten einherging.

Zur Erklärung dieses Phänomens werden die verschiedenen Einflussgrößen auf das Abflutungsverhalten untersucht und unabhängig voneinander unter verschiedenen Aspekten in „**Entsättigung von Muskel- und Fett- Kompartiment nach Narkose**“ (Kapitel 4.1) beleuchtet.

Ferner ließen sich in den Ergebnissen entscheidende Unterschiede zwischen den verwendeten Narkosegasen feststellen (vgl. *Abb. 3-7* bis *Abb. 3-13*). In „**Vergleich verwendeter volatiler Anästhetika**“ (Kapitel 4.2) werden diese Unterschiede erklärt und interpretiert.

Zusammenfassend führen die Ergebnisse zu Schlussfolgerungen im „**Umgang mit herzinsuffizienten Patienten**“ (Kapitel 4.3) und zu einer „**Bewertung der Benutzung Herzzeitvolumen-steigernder Medikamente**“ (Kapitel 4.4). Diese Schlussfolgerungen wiederum müssen in „**Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Realität**“ (Kapitel 4.5) kritisch hinterfragt werden und führen in „**Research Agenda**“ (Kapitel 4.6) zu weiterführenden Fragestellungen.

4.1 Entsättigung von Muskel- und Fett- Kompartiment nach Narkose

In *Abb. 3-1 bis 3-6* wurden pro Gas die verschiedenen Patienten mit unterschiedlicher hämodynamischer Anpassung bezogen auf die Dauer bis zum Erreichen der 90%- und 95%-Dekremente verglichen. Hierbei fiel auf, dass in den meisten Fällen **ein erhöhtes HZV ein langsameren Abflutungsverhalten verursachte**. Diese Kausalität war bei Desfluran bei Narkoselängen von 4 bis 19 Stunden bei 90%-Dekremente und von 2 bis 19 Stunden bei 95% der Fall. Bei Sevofluran konnte dieses Phänomen von 3 bis 18 Stunden für 90% und bei 2-stündigen Narkosen für 95% beobachtet werden, wobei für Narkosen größer 1 Stunde das niedrigste HZV stets das schnellste Abflutungsverhalten zeigte. Ebenfalls sieht man eine Aufgliederung nach HZV bei 90%-Isofluran-Dekrementsen nach Narkoselängen von 2, 3, 15 und 16 Stunden, wobei für Narkosen größer 1 Stunde das niedrigste HZV stets das schnellste Abflutungsverhalten zeigte. Für 95%-Isofluran-Dekremente war die Aufgliederung bei 1 Stunde Narkosedauer zu beobachten. Auf der anderen Seite konnte in einigen Fällen beobachtet werden, dass ein **erhöhtes HZV ein schnelleres Abflutungsverhalten verursachte** und dadurch schneller betrachtete Dekremente erreicht wurden. Dies war bei Desfluran und Sevofluran bei 1-stündigen Narkosen bezogen auf den 90%-Dekrement und bei Isofluran zwischen 4- bis 12- stündigen Narkosen bezogen auf das 95%-Dekrement zu beobachten. Außerhalb der oben genannten Narkoselängen konnten Mischformen beobachtet werden. Zur Erklärung dieses Phänomens ist eine genaue Kenntnis der Elimination des Wirkstoffes aus dem Körper und das Abflutungsverhalten in verschiedenen Kompartimenten Voraussetzung.

Die Abflutung oder Elimination (s. Kapitel 1.1.2.2 „Abflutungskinetik“) wird ähnlich der Anflutung durch pharmakokinetische, physiologische und anatomisch-biologische Einflussgrößen determiniert. Analog zur Anflutung (s. Kapitel 1.1.2.1 „Anflutungskinetik“), bei der zwischen der Aufnahme und der Verteilung des Pharmakons unterschieden wird, kann bei der Elimination zwischen dem Prozess der Distribution und dem Prozess der Clearance unterschieden werden.

4.1.1 Clearance

Die Clearance, die während der Ventilation zwischen Blut und dem Alveolarraum stattfindet, wird ähnlich der Aufnahme durch die pharmakokinetische Eigenschaften der Gase und durch physiologische Einflussgrößen determiniert (s. Kapitel 1.1.2.2 „Abflutungskinetik“).

Bei konstanter alveolärer Ventilation (VA) wurden gemäß den verschiedenen Werten für Lambda (vgl. Tab. 1-1) und den verschiedenen Werten für die Simulationspatienten (vgl. Tab. 2-1) unterschiedliche Fraktionen des in den Lungen eliminierten Anästhetikums errechnet und wie in Abb. 4-3 zu sehen dargestellt.

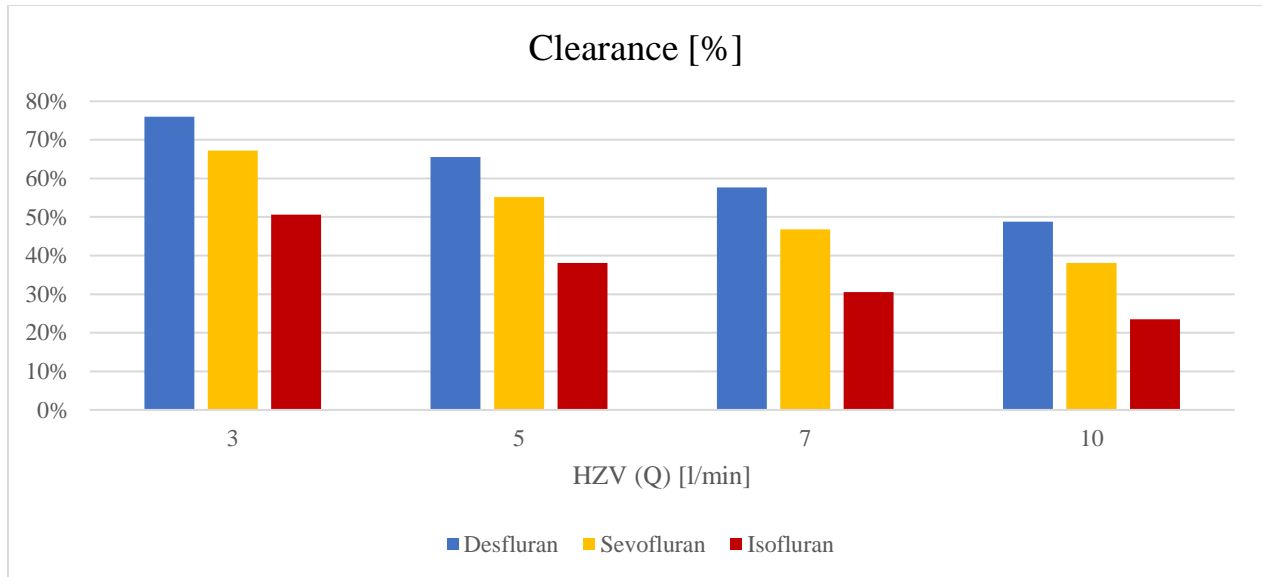


Abbildung 4-1: Darstellung der Fraktion des in den Lungen eliminierten Anästhetikums in % in Bezug zum HZV in l/min. Als alveolare Ventilation wurde wie in den Simulationen 4 l/min verwendet.¹³

In Abb. 4-1 entspricht ein HZV von 3 l/min Patient A, von 5 l/min Patient B, von 7 l/min Patient C und von 10 l/min Patient D. Auf die Clearance bezogen lässt sich in Abb. 4-3 festhalten, dass ein größerer Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (λ) genau wie ein größeres HZV (Q) die Fraktion des in den Lungen eliminierten Anästhetikums erniedrigt.

$$\text{Fraktion [\%]} = 100 \times \left\{ \frac{1}{1 + \left(\frac{\lambda \times Q}{VA} \right)} \right\}$$

Ein langsames Abfluten bei erniedrigten HZV kann durch obige Gleichung mathematisch bestätigt werden. Beachtenswert ist hierbei, dass Q und λ multipliziert werden. Daraus folgt, dass ein Ansteigen von Q den gleichen Effekt eines proportionalen Ansteigens von λ zur Folge hat [13,40]. Geht man also von einem 1-Kompartiment-Modell aus, in dem nur eine Clearance aus einem Kompartiment und keine Umverteilung aus anderen erfolgt, so müsste in allen Simulationen ein niedrigeres HZV ein schnelleres Erreichen untersuchter Dekrement-Konzentrationen zur Folge

¹³ Bei der Darstellung der Fraktionen wurde sich an einer Grafik von Eger, Saidman (2005) orientiert [11].

haben. In den Ergebnissen wurde hingegen gezeigt, dass abhängig von der Auswahl des volatilen Anästhetikums, der Dauer der Narkose und der Auswahl des zu betrachtenden Dekrement-Schwellenwertes ein gegenteiliges Phänomen beschrieben werden konnte. Zur Erklärung dieses wird der Prozess der Distribution nach Beendigung der Narkose herangezogen.

4.1.2 Distribution

Die Distribution (s. Kapitel 1.1.2.2 „Abflutungskinetik“) wird durch Partialdruckunterschiede zwischen den verschiedenen Kompartimenten, die jeweiligen Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten des verwendeten Narkosegases, die Gewebedurchblutung und die Verteilungsvolumina gesteuert. Auch nach Beendigung der Narkosegaszufuhr kann eine anhaltende Speicherung erfolgen, vorausgesetzt der Partialdruck des Anästhetikums im untersuchten Kompartiment ist niedriger als im Blut. Dieser Effekt wurde beispielsweise nach Isofluran-Narkosen im Fett-Kompartiment beobachtet (vgl. *Abb. 4-4*). Bei Erhöhung des HZV folgte eine schnellere Umverteilung und damit eine schnellere Partialdruckangleichung zwischen den Kompartimenten. Dies zeigte sich bezogen auf das Muskel-Kompartiment in *Abb. 4-2*.

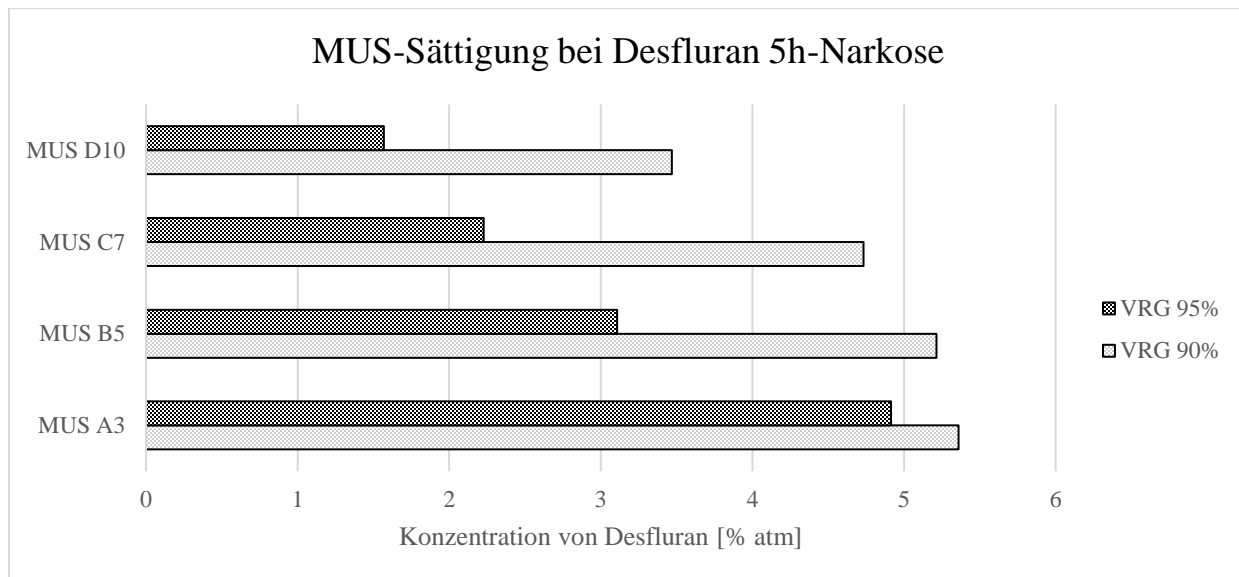


Abbildung 4-2: Vergleich der Konzentration von Desfluran im Muskel-Kompartiment bei verschiedener Patienten bei Erreichen der 90%- und 95%-Dekrements nach 5-stündiger Narkose.

Betrachtet man dezidiert das Muskel-Kompartiment, so fällt in *Abb. 4-2* auf, dass bei höherer Perfusion die Konzentration bei Erreichen der 90%- und 95%- Dekrements im VRG-Kompartiment sank. Folglich wird bei größerem HZV das gespeicherte Anästhetikum schneller freigesetzt und hält so einen höheren Wirkstoffspiegel im Blut aufrecht. Ein ähnliches Bild bot sich bei Betrachtung der MUS-Sättigung bei der Verwendung von Isofluran oder Sevofluran.

Entscheidend ist, dass die Partialdrücke des Muskel-Kompartiments zum Zeitpunkt der betrachteten VRG-Dekremente diese Schwellenkonzentrationen nicht erreichten (vgl. *Abb. 4-2* und Werte aus *Tab. 2-2*: 90%-Dekrement für Desfluran betrug 0,6% atm und 95%- Dekrement 0,3% atm). Der Partialdruckausgleich, der im Rahmen der Umverteilung bei der Abflutung des Narkotikums stattfand, sorgte folglich bis zum Erreichen der untersuchten Dekremente im VRG-Kompartiment für eine konstante Umverteilung des Wirkstoffes vom Muskel-Kompartiment in das Blut-Kompartiment, das wiederum mit dem VRG-Kompartiment in Kontakt steht. Als treibende Kraft der Umverteilung ist der Partialdruckunterschied bekannt, der bei schnellerer Bereitstellung von Anästhetikum aus dem Muskel-Kompartiment ins Blut konsekutiv zwischen Blut und VRG-Kompartiment sinkt. Durch die Reduktion des Partialdruckunterschiedes folgte eine geringere treibende Kraft zur Umverteilung aus dem VRG-Kompartiment und folglich späteres Erreichen untersuchter Schwellenkonzentrationen. In Bezugnahme auf die simulationsgestützte Analyse der Reanästhesierung durch Inhalationsnarkotika hervorgerufen durch Hypoventilation nach Extubation, wurde von Leeson, Robertson et al. (2014) festgestellt, dass hauptsächlich das Muskelkompartiment die Quelle für Anästhetika nach Beendigung der eigentlichen Narkose darstellt [4]. Zu Beginn der Ausleitung nach 5 Stunden Narkose befanden sich im Muskel-Kompartiment bei Desfluran 0,97 MAC (entspricht 5,8% atm). Wie in *Abb. 4-2* zu sehen, wurden abhängig vom HZV bei Erreichen der betrachteten Schwellenkonzentrationen große Teile des gespeicherten Wirkstoffes ins Blut abgegeben. So wurden beim 95%-Dekrement bei Patient D10 bereits 73% (entspricht 0,26 MAC) des anfänglich im Muskel gespeicherten Desfluran ausgewaschen worden.

Diese Umverteilung von Wirkstoff aus dem Muskel-Kompartiment zeigte sich in *Abb. 4-3* bei Betrachtung von Zeitpunkten zum Erreichen der 90%- und 95%-Dekrement-Konzentrationen im Muskel-Kompartiment verglichen mit den Zeitpunkten im VRG-Kompartiment nach einer Narkose mit Desfluran.

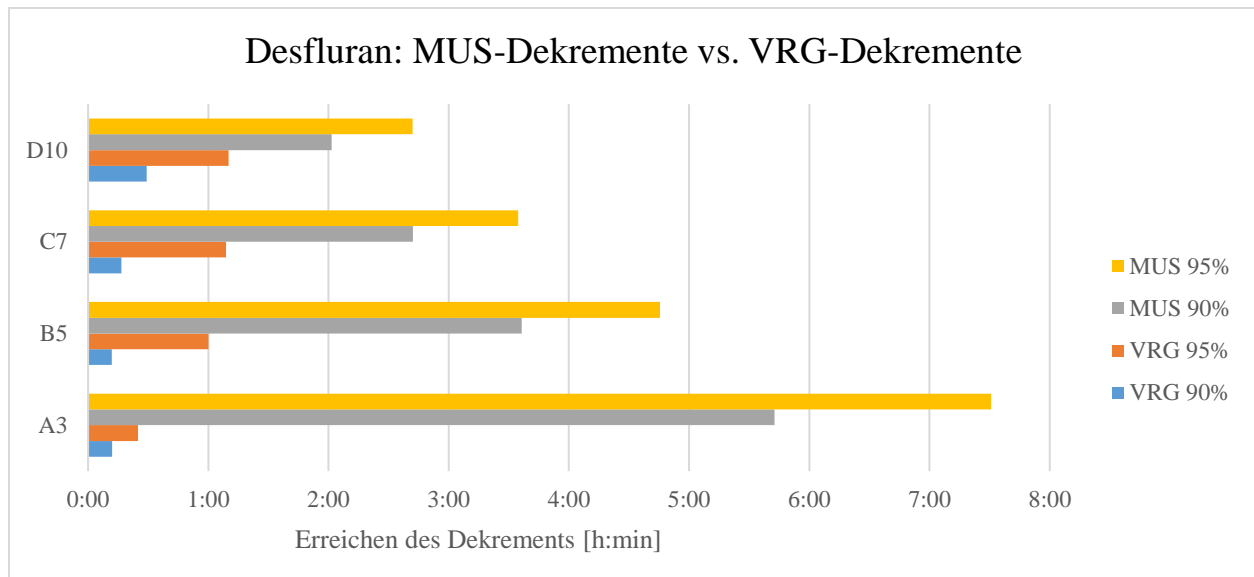


Abbildung 4-3: Vergleich der Dauer von 90%- und 95%-Dekrementsen im Muskel- und VRG-Kompartiment nach einer 5-stündigen Narkose mit Desfluran.

Die Zeit bis zum Erreichen betrachteter Dekrements im Muskel-Kompartiment dauerte umso kürzer, je größer das HZV in der Narkoseausleitung war. Bei Sevofluran und Isofluran zeigten sich bezüglich der Muskel-Dekrement-Zeiten ein ähnliches Verhalten. Wie in *Abb. 4-3* zu sehen, näherten sich die Zeiten der Muskel-Dekrementsen denen der VRG-Dekrementsen bei größerem HZV an. Bis zur Unterschreitung der 90%-Dekrement-Schwellenkonzentration wurde im Muskel-Kompartiment bei Patient A3 über 28-mal so lange wie zum Unterschreiten dieser Konzentration im VRG-Kompartiment benötigt. Bei Patient D10 betrug das Verhältnis ungefähr das Vierfache. In *Abb. 4-5* sieht man wie betrachtete Schwellenkonzentrationen bei größerem HZV im Muskel-Kompartiment schneller (vgl. gelbe und graue Balken zwischen den Patienten in *Abb. 4-3*) und im VRG-Kompartiment langsamer (vgl. orange und blaue Balken zwischen den Patienten in *Abb. 4-3*) erreicht wurden. Dieses Phänomen erklärt sich durch eine schnellere Umverteilung zwischen den Kompartimenten im Rahmen der Abflutung.

Neben dem Muskel-Kompartiment spielt das Fett-Kompartiment beim Abflutungsverhalten eine entscheidende Rolle. Bei Narkosen mit Desfluran und Sevofluran sank die Fettsättigung bei Erreichen der 90%- und 95%-Schwellenkonzentration im VRG-Kompartiment bei steigenden HZV. Dies kann analog zum Verhalten im Muskel-Kompartiment (vgl. *Abb. 4-2*) durch vermehrte Freisetzung bei erhöhter Perfusion ins Blut erklärt werden.

Bei Narkosen mit Isofluran wurde bei Betrachtung der Konzentration im Fett-Kompartiment in *Abb. 4-4* ein gegenteiliger Effekt beobachtet: Hier stieg die Konzentration im Fett-Gewebe bei Erhöhung der Perfusion (vgl. blauen und orange Balken zwischen den Patienten in *Abb. 4-4*).

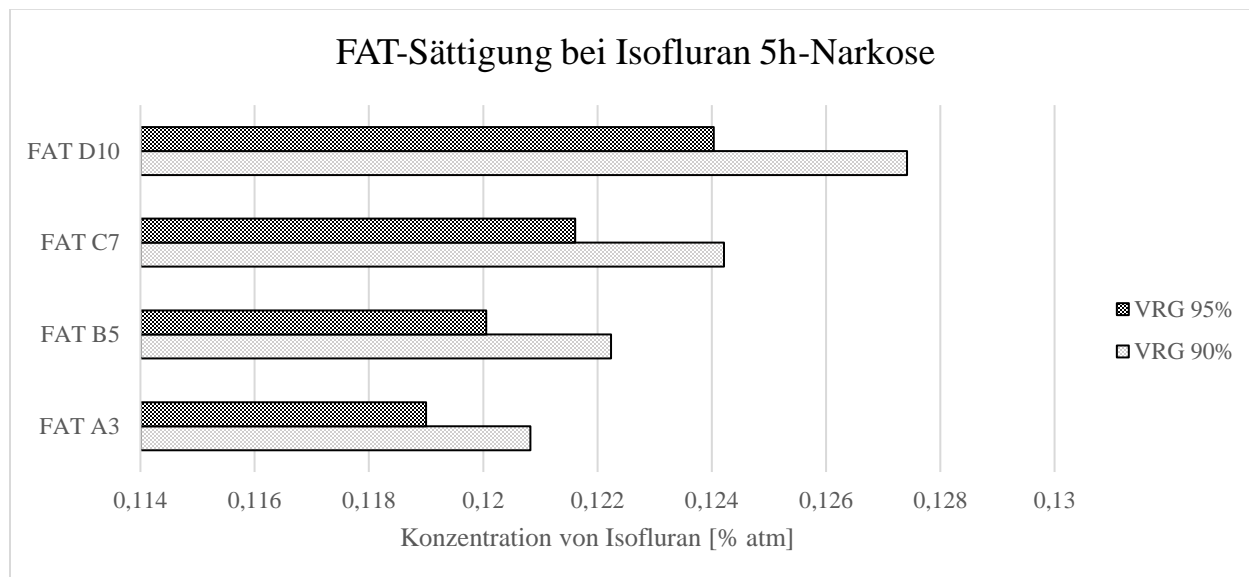


Abbildung 4-4: Vergleich der Konzentration von Isofluran im Fett-Kompartiment bei verschiedenen Patienten bei Erreichen der 90%- und 95%-Dekrements nach 5-stündiger Narkose.

Zu Beginn der Ausleitung nach 5 Stunden Narkose befanden sich im Fett-Kompartiment bei Isofluran 0,11 MAC (entspricht 0,12% atm). In *Abb. 4-4* lässt sich feststellen, dass die Isofluran-Konzentration im Fett-Kompartiment bei Erreichen des 90%-Dekrements im VRG-Kompartiment stets höher als der Ausgangswert war. Bei Erreichen der 95%-Schwellenkonzentration im VRG-Kompartiment war die Konzentration von Isofluran im Muskel-Kompartiment bei Patient B5 annähernd der Startkonzentration, bei den Simulationspatienten C7 und D10 ebenfalls erhöht. Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass in diesem Fall das Fett-Kompartiment in den ersten Stunden nach Narkoseende weiterhin Isofluran speicherte. Diese Speicherung lief bei erhöhtem HZV schneller ab (vgl. *Abb. 4-4*).

4.1.3 Geschwindigkeit der Elimination

Die Geschwindigkeit der Elimination des Wirkstoffes aus dem Körper des Patienten und damit der Dauer bis zum Erreichen gewisser Dekremente wird durch die Clearance (s. Kapitel 4.2.1) und die Distribution (s. Kapitel 4.2.2) bestimmt. Entscheidend ist, dass eine Vergrößerung des HZV die Clearance verringert (vgl. *Abb. 4-1*), auf der anderen Seite die Distribution beschleunigt und damit für eine schnellere Freisetzung an gespeichertem Anästhetikum sorgt. Folgerichtig führt eine Erniedrigung des HZV, zum Beispiel im Rahmen einer Herzinsuffizienz, zu einer Vergrößerung

der Clearance (vgl. *Abb. 4-1*) und auf der anderen Seite zu einer Verlangsamung der Distribution. So flutet gespeichertes Anästhetikum langsamer aus betrachteten Kompartimenten ab. Betrachtet man die Geschwindigkeit der Elimination in Abhängigkeit einer Herzminutenvolumen-Änderung, so verhalten sich diese beiden Prozesse teilweise synergistisch und teilweise konkurrierend zueinander.

Zu Beginn der Abflutung kurz nach Beendigung der Narkosegaszufuhr zeigten sich bei Sevofluran, Isofluran und Desfluran ein deutlich schnelleres Abfluten im VRG-Kompartiment bei niedrigeren (vgl. *Abb. 4-5* und *Abb. 4-6*: erster Wert bei 5:30 Stunden, also 30 Minuten nach Narkoseende). Dies lag zum einen in einer geringeren Clearance, zum anderen in einer langsameren Bereitstellung von gespeichertem Anästhetikum ins Blut begründet. Bei Isofluran kam es bei einem größeren HZV in der Anfangsphase der Ausleitung zu einer verstärkten Speicherung im Fettgewebe (vgl. *Abb. 4-4*), wodurch die anfängliche Abflutung beschleunigt wurde. Dieser Effekt spielte in der langsameren anfänglichen Abflutung bei größerem HZV im Gegensatz zur Substanzbereitstellung aus dem Muskelkompartiment eine untergeordnete Rolle.

Die Elimination des Narkosemittels aus dem Körper wird bei langsamerem HZV im Verlauf der Abflutung zunehmend durch die eingeschränkte Distribution limitiert. So wurde das 100%-Dekrement, also die vollständige Elimination des Anästhetikums, bei niedrigerem HZV später erreicht (vgl. *Abb. 4-5* und *Abb. 4-6*: letzter Wert bei 9:30 Stunden, also 4:30 Stunden nach Narkoseende, hier war die Sättigung im VRG-Kompartiment bei höherem HZV geringer). Demzufolge kommt es beim Vergleich der Konzentrationen bei verschiedenen HZV zu einem Zeitpunkt t_s , an dem die Konzentration zwischen Patient A3 und Patient D10 im VRG-Kompartiment gleich ist. Vor diesem Zeitpunkt zeigte das langsamere HZV, nach diesem Zeitpunkt das schnellere HZV die schnellere Abflutung.

Sowohl Isofluran, Sevofluran und Desfluran zeigten bei größeren HZV ein langsames Erreichen der 90%-Dekremente (vgl. *Abb. 3-1*, *Abb. 3-3* und *Abb. 3-5*). Auffallend ist, dass Isofluran im Gegensatz zu Desfluran und Sevofluran weniger Zeit zum Erreichen der untersuchten 95%-Dekremente im VRG-Kompartiment bei größerem HZV benötigte (vgl. *Abb. 3-6*). Zur Untersuchung dieses Sachverhaltes wird das Abflutungsverhalten von Patient A3 mit Patient D10 exemplarisch nach einer 5-stündigen Narkose von Isofluran (vgl. *Abb. 4-5*) und Desfluran (vgl. *Abb. 4-6*) verglichen.

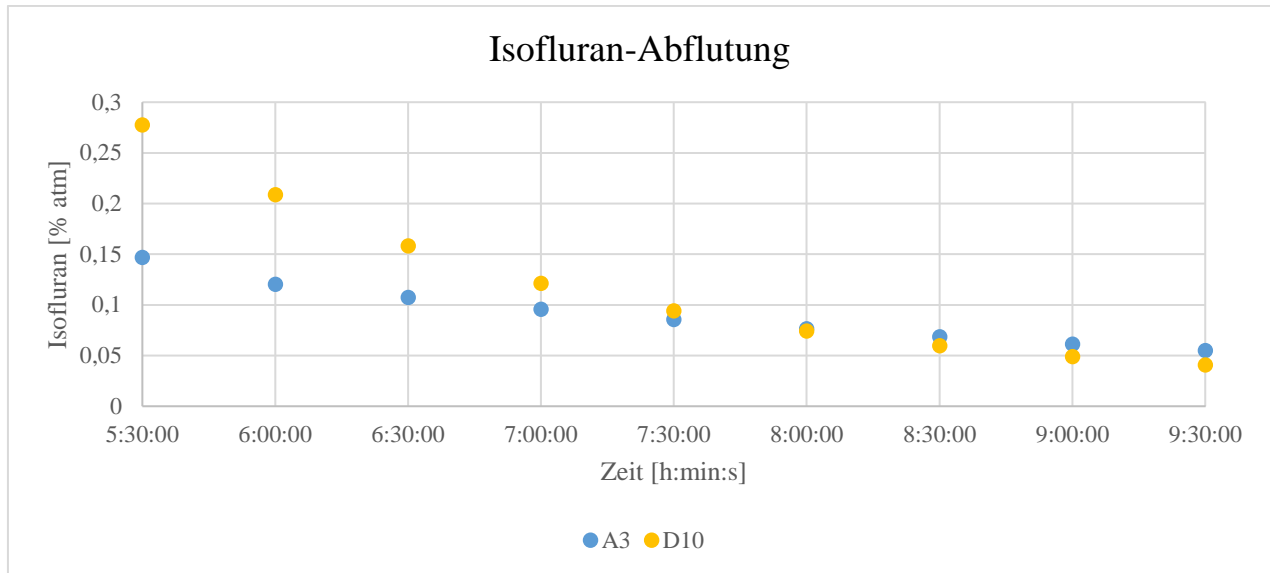


Abbildung 4-5: Isoflurankonzentration in % atm im VRG-Kompartiment nach 5-stündiger Narkose.

Bei Isofluran lag der Zeitpunkt t_s , an dem die Konzentration zwischen Patient A3 und Patient D10 im VRG-Kompartiment gleich war, zwischen Erreichen des 90%- und 95%-Dekrements (vgl. Abb. 4-5). Der exakte Zeitpunkt in den Simulationen konnte bei 7:52:36 Stunden festgestellt werden. In diesem Moment waren sowohl bei Patient A3 als auch bei Patient D10 92,84% der MAC-Konzentration aus dem VRG-Kompartiment abgeflutet. Bei Betrachtung der 93%-Dekremente ließ sich also nach einer 5-stündigen Narkose bereits ein späteres Erreichen bei kleinerem HZV feststellen, bei Betrachtung der 92%-Dekremente nicht.

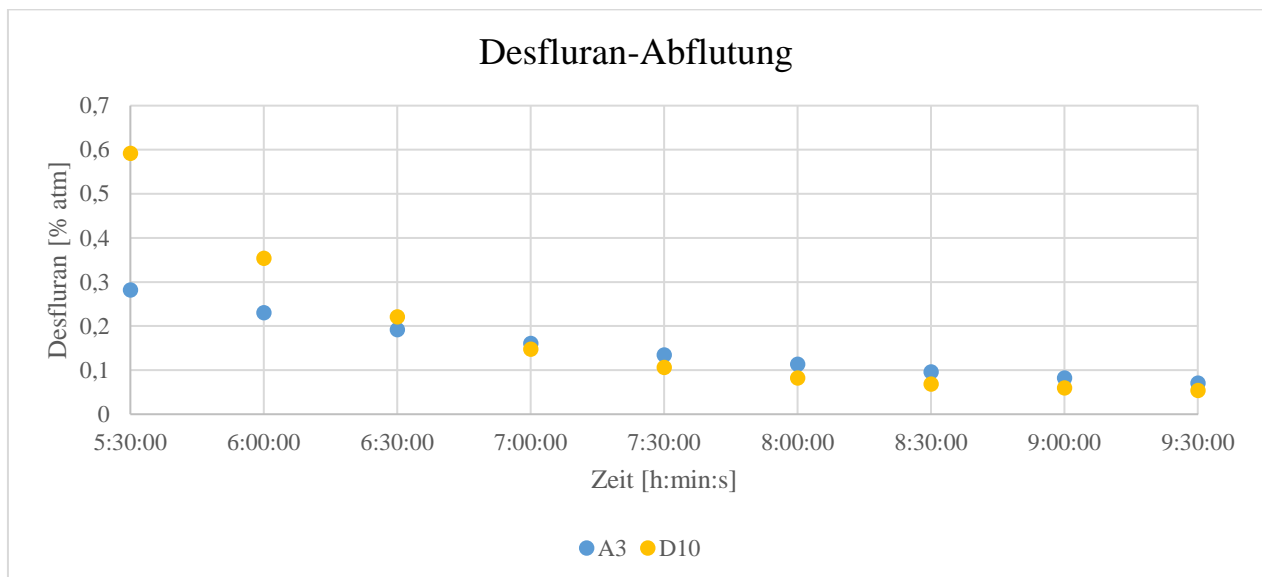


Abbildung 4-6: Desflurankonzentration in % atm im VRG-Kompartiment nach 5-stündiger Narkose.

Bei Desfluran und Sevofluran wurde der Zeitpunkt t_s , an dem die Konzentration zwischen Patient A3 und Patient D10 im VRG-Kompartiment gleich war, später als der 95%-Dekrement-Zeitpunkt erreicht (vgl. *Abb. 4-6* Desfluran). In den Simulationen zeigte sich, dass es nach einer 5-stündigen Desfluran-Narkose bei 6:47:30 Stunden nach Narkosestart zu t_s kam. Zu diesem Zeitpunkt waren sowohl bei Patient A3 als auch bei Patient D10 97,12% der MAC-Konzentration aus dem VRG-Kompartiment abgeflutet. Bei Betrachtung der 98%-Dekremente ließ sich also auch bei Desfluran ein späteres Erreichen bei niedrigerem HZV feststellen. Bei Sevofluran ergab sich ein ähnliches Bild: Hier wurde bei 7:44:54 Stunden nach Narkosestart erstmals eine schnellere Abflutung von Patient D10 im Gegensatz zu Patient A3 beobachtet. An diesem Zeitpunkt waren 96,04% der MAC-Konzentration aus dem VRG-Kompartiment abgeflutet. Bei Betrachtung der 97%-Dekremente ließ sich also auch bei 5-stündigen Narkosen mit Sevofluran ein späteres Erreichen bei niedrigerem HZV feststellen.

Diese Unterschiede im Abflutungsverhalten können durch Unterschiede der pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten volatilen Anästhetika (vgl. *Tab. 1-1*) erklärt werden. Isofluran besitzt den niedrigsten MAC-Wert, wodurch weniger Anästhetikum gespeichert wird. Im Vergleich zu Desfluran und Sevofluran sind die Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten größer, dadurch kommt es zu einer langsameren Freisetzung aus Muskel- und Fett-Kompartimenten.

Die Elimination des Anästhetikums ist ein Zusammenspiel aus Clearance und Distribution. Unterschiede zwischen den Gasen im Erreichen des Umschlagpunktes t_s entstehen, da sich die Verhältnisse zwischen den Gasen bezogen auf die Verteilungs-Koeffizienten unterscheiden. Bei HZV-Vergrößerung sinkt bei Desfluran im Vergleich zu Isofluran die Clearance prozentual mehr (s. Kapitel 4.2.1 „Clearance“) als die Distribution steigt, wodurch betrachtete Schwellenwerte später erreicht werden. Auf der anderen Seite kommt es bei einer Verringerung des HZV bei Desfluran im Vergleich zu Isofluran zu einem prozentual größeren Anstieg der Clearance (s. Kapitel 4.2.1 „Clearance“) als zu einem Absinken der Distribution. Folgerichtig werden betrachtete 90%- und 95%-Dekremente bei Verringerung des HZV früher erreicht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein anfänglich schnelleres Abflutungsverhalten im VRG-Kompartiment bei langsameren HZV mithilfe einer erhöhten Clearance (vgl. *Abb. 4-3*) und langsamerer Mobilisation von Anästhetikum aus dem Muskel- Kompartiment im Rahmen der Umverteilung ins Blut (vgl. *Abb. 4-2* und *Abb. 4-3*) erklärt werden kann. Die Elimination des Narkosemittels aus dem Körper wird bei langsamerem HZV im Verlauf der Abflutung zunehmend

durch die eingeschränkte Distribution limitiert, sodass eine vollständige Elimination des Anästhetikums bei niedrigerem HZV später erreicht wird. Aus diesem Grund kommt es zu einem Zeitpunkt, an dem bei höherem HZV eine schnellere Abflutung beobachtet wird. Dieser Zeitpunkt wird durch das Zusammenspiel von Clearance und Distribution determiniert, die wiederum durch zahlreiche physiologische und pharmakokinetische Parameter beeinflusst werden.

Bei der Untersuchung von Eger, Shafer (2005) [13] wurden lediglich die 92%-Dekremente untersucht (s. Kapitel 1.5 „Stand der Wissenschaft“). Die 92%-Schwellenkonzentration wird bei niedrigerem HZV bei allen untersuchten Gasen zuerst erreicht. Eine **neue Erkenntnis** der vorliegenden Arbeit ist, nun, dass sich bei höheren Dekrementen dieser Effekt ab einem gewissen Zeitpunkt umkehrt.

4.2 Vergleich verwendeter volatiler Anästhetika

In Bezug sowohl auf das Erreichen des MAC-Awake, als auch in Bezug auf die 90%- und die 95%-Dekremente lässt sich festhalten, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran verglichene Schwellenwerte erreichte. Diese Ergebnisse lassen sich mit den in der Einleitung vorgestellten pharmakokinetischen Eigenschaften der verwendeten volatilen Anästhetika (vgl. Tab. 1-1) erklären: Mit Ausnahme des MAC-Wertes besitzt Desfluran die günstigsten pharmakokinetischen Eigenschaften.

Vergleicht man Abb. 3-1 bis 3-6, so können Aussagen über die Auswirkung der Wahl des Narkosegases bei verschiedenen Patienten auf das Abflutungsverhalten getroffen werden. Im Erreichen der 90%-Dekremente zeigten sich zwischen Sevofluran und Desfluran bei Patient A3 Differenzen unter 10 Minuten, bei Patient B5 unter 44 Minuten, bei Patient C7 und D10 unter einer Stunde. Bei einem kleineren HZV waren absolute Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran bezogen auf das Erreichen der 90%-Dekremente kleiner, bezogen auf die 95%-Dekremente ab Narkoselängen von 7 Stunden größer. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich beim Vergleich von Isofluran und Desfluran, hier zeigte bei den 90%-Dekrementen stets das niedrigste HZV die geringsten Unterschiede, bezogen auf die 95%-Dekremente zeigte bei Narkoselängen über 1 Stunde das größte HZV die kleinsten Unterschiede. Vergleicht man Sevofluran und Isofluran miteinander, so bewirkte ein größeres HZV bei längeren Narkosen (bezogen auf 90%-Dekremente ab 5 Stunden und auf 95%-Dekremente ab 2 Stunden) einen geringeren Unterschied.

Zur Erklärung dieser Unterschiede muss auf bereits genannten Einflussgrößen der Abflutung eingegangen werden (s. Diskussion, Kapitel 4.2 „Entsättigung von Muskel- und Fett-Kompartiment nach Narkose“). Durch Unterschiede in den Verhältnissen der Verteilungskoeffizienten zwischen den Gasen (vgl. *Tab. 1-1*) kommt es bei einer Änderung des Herzminutenvolumens zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Änderung von Clearance und Distribution. Durch Änderung des HZV veränderten sich bei Desfluran verglichen mit Sevofluran und Isofluran die Clearance und Distribution stärker, sodass bei HZV-Vergrößerung betrachtete 90%-Dekrement-Schwellenwerte früher erreicht wurden und Differenzen stiegen. In Kapitel 4.2.3 „Geschwindigkeit der Elimination“ wurde gezeigt, dass die Umschlagspunkte t_s bei Isofluran vor dem 95% Dekrement lagen, bei Desfluran nach dem 95%-Dekrement. Dadurch führte eine HZV-Vergrößerung bei Isofluran zu einem schnelleren Erreichen der 95%-Dekremente, bei Desfluran zu einem späteren Erreichen. Aus diesem Grund verringerten sich die Unterschiede im Erreichen des 95%-Dekrements zwischen Desfluran und Isofluran im Erreichen dieser Schwellenkonzentration.

Obgleich für die Narkose mit Desfluran die höchste Konzentration zur Wirkung im VRG-Kompartiment erreicht werden und dadurch auch deutlich höhere Substanzmengen appliziert werden müssen, bietet dieses Anästhetikum im Vergleich zu Sevofluran und Isofluran die besten pharmakokinetischen Eigenschaften. Die schnellere An- und Abflutung machte sich besonders nach längeren Narkosen bemerkbar.

Diese klinisch-relevanten und pharmakokinetisch-begründeten Argumente können bei der Auswahl des Narkotikums Argumenten aus wirtschaftlicher Sicht entgegengestellt werden. Hierbei ist es immer problematisch eine abschließende Bewertung von ökonomischen Gründen zu treffen, da in der Medizin stets medizinisch-klinische Gründe gegen wirtschaftliche Gründe abgewogen werden müssen. Dies bringt oftmals ethische Probleme mit sich. Nur dort, wo man medizinisch nicht groß unterschiedliche Ergebnisse sieht, kann ein ökonomisches Argument zusätzlichen Ausschlag für die Auswahl geben.

4.3 Bewertung der Benutzung Herzzeitvolumen-steigernder Medikamente

In klinischer Benutzung werden teilweise bei zu tiefer Sedierung iatrogen Sympathomimetika oder 200mg Theophyllin mit 1g Calciumglukonat gegeben. Die zahlreichen Simulationsergebnisse lassen eine Bewertung dieser Vorgehensweise zu:

- **Sympathomimetika:** Durch positiv inotropen, lusitropen, chronotropen und dromotropen Wirkung kommt es zur Steigerung des Herzminutenvolumens und damit einer **verschlechternden Wirkung** auf die Dauer bis zum Erreichen der meisten der untersuchten Dekremente. Ausnahme bilden die 90%-Dekremente bei Sevofluran und Desfluran nach 1-stündigen Narkosen und die 95%-Dekremente bei Isofluran zwischen 4- und 12-stündigen Narkosen. Aus ähnlichem Grund sind Parasympatholytika nicht empfehlenswert.
- **Theophyllin:** Obgleich hier klinisch ein schnelleres Aufwachen bemerkt wird, muss diesem Effekt der zentralnervösen Stimulation über unspezifische Adenosin-Rezeptorantagonismus zugeschrieben werden und weniger der positiv chronotropen Wirkung [1,25,39]. Durch diese hämodynamische Auswirkung verlängert Theophyllin das Erreichen von 90%- und 95%-Dekrementsen und ist dementsprechend kontraproduktiv.
- **Calciumglukonat:** Die nur unzureichend untersuchte inotrope Wirkung beruht auf Steigerung der Kontraktilität durch verstärkte Calcium-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum. Studien bei niereninsuffizienten Patienten zeigen jedoch, dass eine Hyperkalzämie die systolische Linksventrikuläre-Ejektion nicht verbessert, Herzrhythmusstörungen verursachen kann und die diastolische Funktion beeinträchtigt [47]. In Zusammenschau mit einer vermuteten inotropen Wirkung und aufgezeigte Risiken ist dieses Vorgehen nicht empfehlenswert.

4.4 Umgang mit herzinsuffizienten Patienten

Aus dem gewonnenen Ergebnissen lassen sich einige Schlussfolgerungen für den Umgang mit herzinsuffizienten Patienten bei Vollnarkose ableiten:

Es lässt sich festhalten, dass ein kleineres HZV bei Desfluran- und Sevofluran-Narkosen ein schnelleres Unterschreiten von bestimmten klinisch relevanten Wirkstoffspiegeln im ZNS bei länger dauernden Narkosen (länger als 1 Stunde) zur Folge hatte. Eine Steigerung des HZV bei Ausleitung ist aus pharmakokinetischer Sicht kontraindiziert. Der Narkotiseur muss sich auf ein initial **schnelleres Abfluten** bei Patienten mit Herzinsuffizienz einstellen.

Zur **Wahl des Narkosemittels** ist festzustellen, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran verglichene Schwellenwerte erreichte. Ein niedrigeres HZV bei Herzinsuffizienz verursachte bei Vergleich der verwendeten volatilen Anästhetika kleinere Unterschiede im Erreichen der 90%-Dekremente und größere Unterschiede im Erreichen der 95%-Dekremente. Bei Vergleich von Desfluran und Sevofluran blieb der Unterschied im Erreichen der 90%-Dekrementsen stets unter einer Stunde, bei den 95%-Dekrementsen bei Narkoselängen unter 3 Stunden. Je länger die Narkosedauer simuliert wurde, desto gravierender waren die Differenzen in den Dekrementsen, wählte man ein anderes Narkosegas außer Desfluran. Die Schlussfolgerung hierhingehend lautet, dass aufgrund deutlich späteren Erreichens¹⁴ der 95%-Dekrement-Konzentrationen spätestens ab Narkoselängen von 2 Stunden Desfluran verwendet werden sollte.

4.5 Einschränkungen in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Realität

Bei den oben durchgeführten Empfehlungen, wenn man sie denn so nennen kann, sei hervorgehoben, dass die klinische Übertragbarkeit nur mit äußerster Vorsicht durchzuführen ist. Dies hat diverse Gründe:

- Reine inhalative Narkosetechniken mit einem Anästhetikum werden praktisch nicht durchgeführt, so wird der MAC von verschiedenen iv.-Anästhetika erniedrigt.
- Der Metabolismus der Inhalationsnarkotika wurde vollständig ignoriert.
- Bei allen Simulationen wurde bezogen auf die *Flow Percentages* und die Körperverteilung von einem Durchschnittspatienten ausgegangen. Interpersonelle Unterschiede, die die Ergebnisse beeinflussen, blieben unberücksichtigt. Außerdem bewirkt Herzinsuffizienz durch veränderte Perfusion eine nicht berücksichtigte Veränderung von Verteilungsvolumina.
- Die *Flow percentages* des VRG-Kompartiments wurde indirekt aus der A. thoracica interna (sogenanntes *mammillary model*) bei Untersuchungen an 7 Freiwilligen abgeleitet [52].
- Gas Man® berücksichtigte nicht die Diffusion zwischen den Kompartimenten bzw. verschiedenen Geweben, anästhetischen Metabolismus und Ventilation- oder Perfusionsanomalitäten [13].
- Die Durchführung der Narkose geschah als *High-flow*-Narkose mit 2 l/min FGF und nicht als heutzutage übliche *Low-flow*-Narkose. In diesem Setting wäre mit einer langsameren alveolären Anflutung zu rechnen gewesen.

¹⁴ Deutlich in diesem Fall bei Differenzen im Erreichen der 95%-Dekrement-Konzentration größer einer Stunde.

- Veränderung der Ventilation wurden nicht berücksichtigt. Es fehlte der Einfluss der Ventilationsveränderung zur besseren Übertragbarkeit auf die Realität, da bei einer Sympathikus-Aktivierung neben einer Erhöhung des Herzminutenvolumens eine Veränderung des Atemminutenvolumens einhergeht (s. „*Research Agenda*“).
- Der *MAC-Awake* unterscheidet sich im Gegensatz zu in den Simulationen verwendeten Werten zwischen verschiedenen Narkosegasen: Isofluran besitzt größeren *MAC-Awake* als Desfluran und Sevofluran (vgl. *Abb. 4-7*).

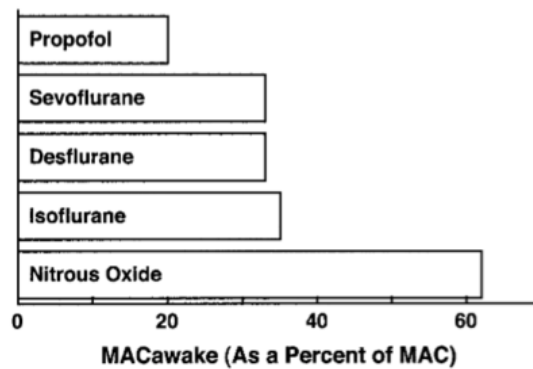


Abbildung 4-7: Darstellung der *MAC-Awake* in Relation zu 1 MAC von Lachgas, Isofluran, Sevofluran, Desfluran und Propofol [11].

- Der *MAC-Awake* bildet den Mittelwert, an dem bei 50% der Patienten ein Schmerzreiz unterdrückt wurde. Schmerz als multimodales Phänomen unterliegt starken subjektiven Schwankungen, außerdem besteht in Bezug zur benötigten Konzentration an Anästhetikum im VRG-Kompartiment eine ausgeprägte Altersabhängigkeit, welche nicht berücksichtigt werden konnte.

4.6 Research Agenda

Da sich im Rahmen einer Stressreaktion neben der Hämodynamik auch das Atemminutenvolumen ändert, ist es durchaus relevant, die Einflüsse einer Veränderung der alveolären Ventilation im Zusammenspiel mit einer Änderung der Herzfrequenz zu untersuchen. Beispielhaft wurde eine Veränderung des Atemminutenvolumens bei einer 5-stündigen Narkose mit Desfluran bei einem Patienten mit einer starken Stressreaktion (Simulationspatient D) simuliert.

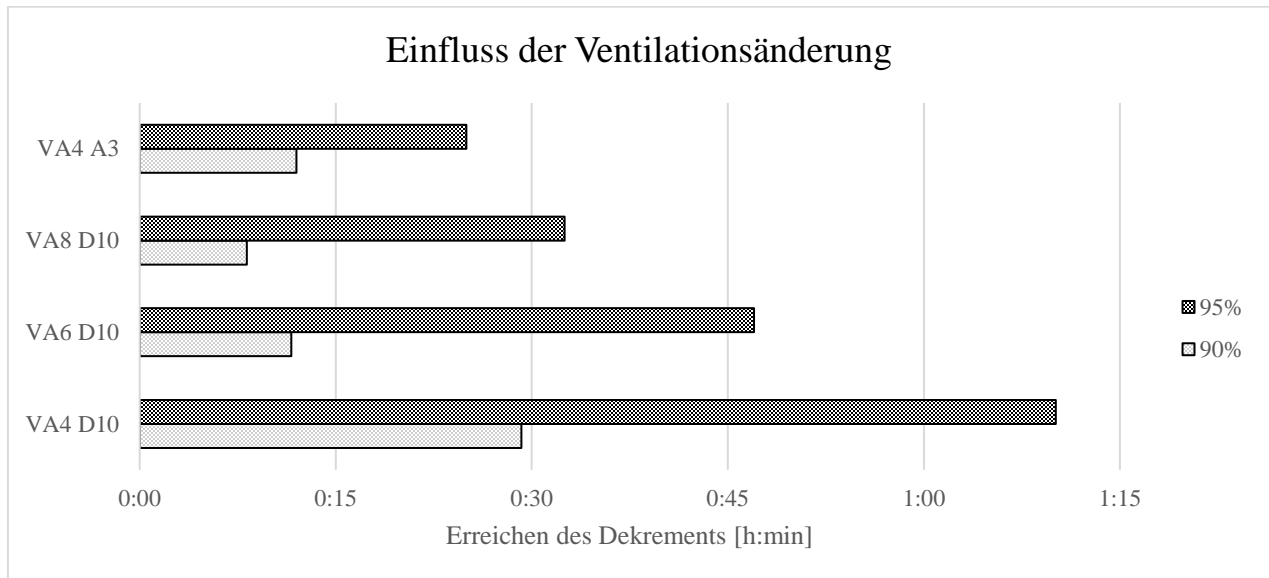


Abbildung 4-8: Einfluss der Ventilationsänderung bei einer 5-stündigen Narkose mit Desfluran.

Hierbei fiel auf, dass eine Erhöhung des Atemminutenvolumens bei Patient D zu einer signifikanten Änderung der Dekrement-Zeiten führte. Die Simulation nach MAC-Awake mit einer alveolären Ventilation von 8 l/min (vgl. Abb. 4-8 VA8 D10) führte zu schnellerer Abflutung als die Ventilation mit 6 l/min (vgl. Abb. 4-8 VA6 D10) und die Ventilation mit 4 l/min (vgl. Abb. 4-8 VA4 D10). Bemerkenswert war der Vergleich mit einem Dekompensationspatienten mit einer alveolären Ventilation von 4 l/min (vgl. Abb. 4-8 VA4 A3), der das 95%-Dekrement schneller als der Patient mit 8 l/min Ventilation erreichte, allerdings das 90%-Dekrement langsamer die Patienten mit gesteigerter Ventilation (vgl. Abb. 4-8 VA8 D10 und VA6 D10). Weitere Simulationen zur genaueren Untersuchung dieses Sachverhaltes sind wünschenswert.

Für weitere Simulationen spannend ist das Abflutungsverhalten bei Herzinsuffizienzpatienten mit Adipositas. Hier liegt eine andere Konfiguration der Körperzusammensetzung mit einem deutlich größeren Fettdepot vor, sodass eine mögliche Mehranreicherung ebenfalls Effekte auf die zu messenden Dekrements zeigt.

5 Zusammenfassung

Die Benutzung volatiler Anästhetika zur Durchführung von Allgemeinanästhesien ist heute Standard. Das Wiedererlangen des Bewusstseins ist nicht gleichzusetzen mit einer vollständigen Abflutung des Wirkstoffs aus dem Körper des Patienten. Hierbei spielt der Sicherheitsaspekt eine große Rolle, da Restkonzentrationen weiterhin Wirkung auf den Körper haben.

Die Herzfunktion bestimmt das Abflutungsverhalten der volatilen Anästhetika nach Vollnarkose. Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion steht neben einem verminderten HZV die eingeschränkte Fähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems auf den Stress der Narkose-Ausleitung mittels erhöhtem HZV zu reagieren im Vordergrund. Diese Krankheit besitzt aufgrund ihrer epidemiologischen Wichtigkeit eine große Relevanz für den Klinikalltag und muss in der Patientenversorgung berücksichtigt werden.

Der Prozess der Abflutung wird multifaktoriell determiniert. Entscheidend hierbei ist auf der einen Seite die Auswahl des verwendeten volatilen Anästhetikums mit spezifischen pharmakokinetischen Einflussgrößen und auf der anderen Seite Patienten-bezogenen physiologische Parameter wie Atmung und Herz-Kreislauf-Funktion sowie anatomisch-biologische Einflussgrößen wie Körperzusammensetzung und Volumenverteilung des Blutflusses auf die untersuchten Kompartimente.

Zur Wahl des Narkosemittels wurde festgestellt, dass Desfluran stets vor Sevofluran und Sevofluran stets vor Isofluran verglichene Schwellenwerte erreichte. Bei Vergleich von Desfluran und Sevofluran blieb der Unterschied im Erreichen der 90%-Dekrementen stets unter einer Stunde, bei den 95%-Dekrementen bei 2-stündigen Narkosen ebenfalls. Je länger die Narkosedauer, desto gravierender waren die Differenzen in den Dekrementen, wählte man ein anderes Narkosegas außer Desfluran. Die Schlussfolgerung dieser Arbeit hierhingehend lautet, dass aufgrund deutlich späteren Erreichens der 95%-Dekrement-Konzentrationen spätestens ab Narkoselängen von 2 Stunden Desfluran verwendet werden sollte.

Die Schnelligkeit der Elimination des Wirkstoffes aus dem Körper des Patienten und damit der Dauer bis zum Erreichen gewisser Dekremente wird durch die Clearance und die Distribution bestimmt. Diese beiden Prozesse verhalten sich in Bezug auf die Schnelligkeit der Abflutung teilweise synergistisch und teilweise konkurrierend zueinander. Eine Erniedrigung des HZV erhöht die Clearance. Die Elimination des Narkosemittels aus dem Körper wird bei langsamerem HZV

im Verlauf der Abflutung zunehmend durch die eingeschränkte Distribution limitiert. Eine neue Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass es einen Umschlagspunkt gibt, an dem eine Erhöhung des HZV ein schnelleres Abfluten nach initial langsameren Abfluten bewirkt. Dieser Umschlagspunkt lag für alle untersuchten Narkosegase oberhalb der 90%-Dekremente. Je länger die Narkose dauerte, desto relevanter wurden die gespeicherten Substanzmengen für die Abflutung.

Aufgrund der Erkenntnisse dieser Arbeit ist eine Steigerung des HZV bei Ausleitung zum Zwecke eines schnelleren Unterschreitens von bestimmten klinisch relevanten Wirkstoffspiegeln im ZNS aus pharmakokinetischer Sicht nicht indiziert.

Der Anästhesist muss sich auf ein anfänglich schnelleres Abfluten bei Patienten mit Herzinsuffizienz einstellen.

6 Zusammenfassung in englischer Sprache

Influence of the Cardiac Output during emergence from anaesthesia on the Context-Sensitive Decrement times of Inhaled Anaesthetics

Background:

Theoretical considerations suggest that cardiac output may have major impact on the pharmacokinetics of drugs administered continuously during anaesthesia. The primary aim of this study is to simulate the effect of cardiac output on the context-sensitive decrement times of isoflurane, sevoflurane and desflurane.

Methods:

The uptake, distribution and excretion of desflurane, isoflurane, and sevoflurane were studied using the Gas Man® computer simulation program. All simulations were performed, using the validated standard 70 kg GasMan® simulation model with the standard distribution and gas flows. After decreasing the partial pressure of 0.33 MAC (defined as the MACawake), different cardiac output levels were simulated. Different scenarios were simulated systematically by variegating duration of drug administration (1-15 hours), the volatile anesthetic, cardiac output and tissue flows to determine the 90% and 95% decrement in the vessel rich group (including the highly perfused tissue of the central nervous system).

Results:

With increasing duration of administration, the 90%-and 95%-decrement times were reached earlier with less cardiac output (CO). Regardless of the chosen CO and duration of anaesthetic administration, desflurane was eliminated faster than sevoflurane and the latter faster than isoflurane. Depending on the duration of administration and the chosen anesthetic, the complete elimination occurs.

Conclusion:

The CO has a major impact on the decrement-times of inhaled anesthetics and can affect the speed of elimination significantly. An over-proportional increase in cardiac output after higher durations of anaesthesia could produce a prolongation in elimination of inhaled anesthetics. This prolongation might be due to an increased distribution of volatile anesthetic from slower equilibrating compartments.

7 Literatur

1. Adams H A, Weidacher A, Börgmann A et al (1989) Sympatho-adrenerge Reaktionen nach Theophyllin-Applikation bei Anwendung verschiedener Anaesthesieverfahren. *Anaesthesist* 38(6): 309–316
2. Am Schulte Esch J, Bause H (2011) *Anästhesie*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
3. Bailey J M (1997) Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 85(3): 681–686
4. Bestas A, Kemal Bayar M, Akpolat N et al (2006) Effect of sevoflurane anesthesia on the severity of renal histopathologic changes in rabbits pretreated with gentamicin: A controlled, investigator-blinded, experimental study. *Curr Ther Res Clin Exp* 67(6): 386–395
5. Borlaug B A (2013) Heart failure with preserved and reduced ejection fraction: different risk profiles for different diseases. *Eur Heart J* 34(19): 1393–1395
6. Broch O, Renner J, Gruenewald M et al (2012) A comparison of the Nexfin® and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia* 67(4): 377–383
7. Bubenek-Turconi S I, Craciun M, Miclea I et al (2013) Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg* 117(2): 366–372
8. Chortkoff B S, Eger E I, Crankshaw D P et al (1995) Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth Analg* 81(4): 737–743
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 10(10): 933–989
10. Dwyer R, Bennett H L, Eger E I et al (1992) Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 77(5): 888–898
11. Eger E I, Saidman L J (2005) Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesth Analg* 100(4): 1020–1033
12. Eger E I, Saidman L J, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26(6): 756–763
13. Eger E I, Shafer S L (2005) Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 101(3): 688-96, table of contents
14. Gentz B A, Malan T P (2001) Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? *Drugs* 61(15): 2155–2162
15. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H (2011) *Pharmakologie und Toxikologie*, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart
16. Hendrickx J F A, Wolf A de (2008) Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb Exp Pharmacol* (182): 159–186
17. Herold G (2013) *Innere Medizin 2013*. Selbstverl., Köln

18. James H. Philip, ME(E), MD (2012) Gas Man® Trainer Manual
19. James H. Philip, ME(E), MD (2012) Gas Man® User Manual
20. James H. Philip, ME(E), MD (2012) Gas Man® Workbook and Laboratory Manual: 168
21. Jonckheere J de, Logier R, Jounwaz R et al (2010) From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010: 3852–3855
22. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A et al (1999) The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 90(2): 398–405
23. Kharasch E D, Schroeder J L, Bammler T et al (2006) Gene expression profiling of nephrotoxicity from the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether ("compound A") in rats. *Toxicol Sci* 90(2): 419–431
24. Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W et al (2007) Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist* 56(6): 538–556
25. Lahousse L, Verhamme K M, Stricker B H et al (2016) Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 4(2): 149–164
26. Larsen R (2013) *Anästhesie*, 10. Aufl. Urban & Fischer, München
27. Leeson S, Roberson R S, Philip J H (2014) Hypoventilation after inhaled anesthesia results in reanesthetization. *Anesth Analg* 119(4): 829–835
28. Lemoine S, Tritapepe L, Hanouz J L et al (2016) The mechanisms of cardio-protective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic post-conditioning potentially translatable to humans? *Br J Anaesth*
29. Lloyd-Jones D M (2002) Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure. *Circulation* 106(24): 3068–3072
30. Lowe, HF and Ernst, EA (1981) *The Quantitative Practice of Anesthesia*. JAMA 246(23): 2748
31. Martina J R, Westerhof B E, van Goudoever J et al (2012) Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin®. *Anesthesiology* 116(5): 1092–1103
32. McMurray J J V, Adamopoulos S, Anker S D et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14): 1787–1847
33. Miller R D, Eriksson L I, Hrsg. *Miller's anesthesia*, 7. Aufl. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, Pa.
34. Mosteller R D (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317(17): 1098
35. Mosterd A, Hoes A W (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9): 1137–1146
36. Mutschler E (2013) *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, 10. Aufl. WVG Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart
37. Neumann T, Biermann J, Erbel R et al (2009) Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106(16): 269–275

38. Oczenski W, Andel H, Hrsg. *Atmen - Atemhilfen*, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart
39. Pal S, Khan K, China S P et al (2016) Theophylline, a methylxanthine drug induces osteopenia and alters calciotropic hormones, and prophylactic vitamin D treatment protects against these changes in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 295: 12–25
40. Papper E, Kitz R., Hrsg. *Uptake and distribution of anesthetic agents*. McGraw-Hill, New York
41. Reichle F M, Conzen P F (2003) Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17(1): 29–46
42. Sagar V A, Davies E J, Briscoe S et al (2015) Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2(1): e000163
43. Sebel P S, Glass P S, Fletcher J E et al (1992) Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 76(1): 52–59
44. Silbernagl S, Despopoulos A (2012) *Taschenatlas Physiologie*, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart [u.a.]
45. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R et al, Hrsg. *Physiologie*, 6. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
46. Tank A W, Lee Wong D (2015) Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol* 5(1): 1–15
47. Virtanen V K, Saha H H, Groundstroem K W et al (1998) Calcium infusion and left ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13(2): 384–388
48. Waldvogel H H, Aicher B (2001) *Analgetika, Antinozizeptiva, Adjuvanzien*, 2. Aufl. Springer, Berlin
49. Wappler F, Anetseder M, Hrsg. *Anästhesie und Begleiterkrankungen*. Thieme, Stuttgart
50. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S et al (2000) Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 84(4): 443–449
51. Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128(16): e240-327
52. Yasuda N, Lockhart S H, Eger E I et al (1991) Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72(3): 316–324
53. Yasuda N, Targ A G, Eger E I (1989) Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg* 69(3): 370–373

8 Abkürzungsverzeichnis

AHA	<i>American Heart Association</i>
ALV	<i>lung alveoli</i>
ART	<i>arterial blood</i>
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	<i>body mass index</i>
CI	<i>cardiac index</i>
CKT	<i>breathing circuit</i>
CO	<i>cardiac output</i>
DEL	<i>delivered anesthetic tension</i>
EF	<i>ejection fraction</i>
FGF	Frischgasfluss
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrfEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAC	<i>minimum alveolar concentration</i>
MDI	<i>Multiple Document Interface</i>
MUS	<i>muscle</i>
NAPCO	<i>Noninvasive Continuous Cardiac Output</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
VA	alveoläre Ventilation
VEN	<i>venous blood</i>
VRG	<i>vessel-rich group</i>
XSL	<i>Extensible Stylesheet Language</i>
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Herren /Damen:

Battenfeld, Baum, Baumann, Becker, Bohlander, Brehm, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Greene, Gress, Grosse, Grundmann, Hertl, Hildebrandt, Hilt, Hofmann, Jerrentrup, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, König, Kruse, Kühnert, Kussin, Lill, Lohoff, Maier, Maisner, Moll, Mueller, Müller, Neubauer, Neumüller, Oertel, Oliver, Opitz, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Roelcke, Ruchholtz, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schratt, Schulze, Schwarting, Sekundo, Sevinc, Stahl, Stiewe, Strik, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Wiegand, Wrocklage, Wulf

9.2 Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. **Leopold Eberhart**. Mit Fragen konnte ich jederzeit zu Ihnen kommen und wurde bei neuen Ideen stets motiviert. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können!

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Vordoktoranden **Jonas Weber** bedanken. Mit Dir hatte ich einen fachlich-versierten und auch sonst erstklassigen Betreuer an meiner Seite, der sich aufopferungsvoll um mich kümmerte und jederzeit für Fragen zur Verfügung stand.

Mein Dank gebührt außerdem meinen einsatzkräftigen Korrekturlesern. Bedanken möchte ich mich bei meinem hoch geschätzten Mitbewohner **Benedikt Heinrich**, der sich als Chemiedoktorand als Spezialist für Formalien und chemische Fragestellungen zur Verfügung stellte. Danken möchte ich meinem lieben Onkel PD Dr. **Klaus-Peter Kunze**, der als Spezialist für Kardiologie in allen Fragen rund um Herzinsuffizienz stets gute Antworten parat hatte. Dank gebührt meinem Vater Dr. **Timm Bobka**, der als frischgebackener Chefarzt der Orthopädie hilfreiche Ideen zur Ergebnispräsentation lieferte. Bedanken möchte ich mich bei meinem Stiefvater Dr. **Andreas Kirchmann**, der mir als langjähriger Chefarzt der Anästhesie mit Rat und Tat bei allen Fragen rund um Narkosen und anästhesiologische Fragestellungen zur Seite stand.