

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

der Universitätskliniken des Saarlandes

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Vergleich der postoperativen Elimination von Desfluran und Sevofluran

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von:

Daniel Botho Dreyer

geb. am: 16.12.1982 in Wesel

Homburg an der Saar, 5.5.2021

Tag der Promotion: 24.11.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: 1. Univ.-Prof. Dr. med. Sascha Kreuer
2. Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schäfers

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 1 Zusammenfassung | 11 |
| 1.1 Zusammenfassung..... | 11 |
| 1.2 Summary..... | 13 |
| 2 Einleitung..... | 15 |
| 2.1 Übersicht Inhalationsanästhetika | 15 |
| 2.1.1 Historische Einordnung inhalativer Anästhetika | 15 |
| 2.1.2 Vergleich volatile Anästhetika und Propofol | 16 |
| 2.1.3 Klinische Relevanz volatiler Inhalationsanästhetika | 16 |
| 2.1.4 Der Einfluss volatiler Inhalationsanästhetika auf den Klimawandel | 17 |
| 2.2 Pharmakokinetik volatiler Anästhetika | 18 |
| 2.2.1 Allgemeine Grundlagen der Pharmakokinetik volatiler Anästhetika | 18 |
| 2.2.2 Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle volatiler Anästhetika..... | 19 |
| 2.2.3 Studiendaten zur Pharmakokinetik volatiler Anästhetika | 20 |
| 2.3 Pharmakodynamik volatiler Anästhetika | 23 |
| 2.3.1 Allgemeine Grundlagen der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika | 23 |
| 2.3.2 Studiendaten zur Pharmakodynamik volatiler Anästhetika | 23 |
| 2.3.2.1 Aufwachgeschwindigkeit und Erholung kognitiver Funktionen | 23 |
| 2.3.2.2 Nebenwirkungen volatiler Anästhetika | 24 |
| 2.4 Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometrie | 26 |
| 2.5 Hypothese | 29 |
| 2.5.1 Primäre Hypothese | 29 |
| 2.5.2 Sekundäre Hypothesen | 29 |
| 3 Material und Methodik | 30 |
| 3.1 Patienten | 30 |
| 3.1.1 Ethikantrag | 30 |
| 3.1.2 Studienregistrierung | 30 |
| 3.1.3 Patientenauswahl..... | 30 |
| 3.1.3.1 Einschluss- / Ausschlusskriterien | 31 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.1.3.2 | Patientenaufklärung | 32 |
| 3.1.3.3 | Subgruppen..... | 32 |
| 3.2 | Studienprotokoll..... | 33 |
| 3.2.1 | Demographische Datenerhebung..... | 33 |
| 3.2.2 | Körperfettmessung | 33 |
| 3.2.3 | Messprotokoll | 35 |
| 3.2.4 | Visitenplan..... | 35 |
| 3.3 | Messungen | 35 |
| 3.3.1 | Anästhesieeinleitung..... | 35 |
| 3.3.2 | Intraoperative Messungen..... | 36 |
| 3.3.2.1 | Medibus | 36 |
| 3.3.2.2 | Medibus-Logger | 37 |
| 3.3.2.3 | Intraoperative Protokoll-Vorgaben | 39 |
| 3.3.3 | Postoperative Messungen | 39 |
| 3.3.3.1 | MCC-IMS | 39 |
| 3.3.3.2 | VisualNow | 40 |
| 3.3.3.3 | Valve Switching Time - Klappenöffnungszeiten | 40 |
| 3.3.3.4 | Kalibration | 42 |
| 3.3.3.5 | SpiroScout | 45 |
| 3.3.3.6 | VOCan und Messeinstellungen..... | 46 |
| 3.3.4 | Qualitätssicherung | 48 |
| 3.4 | Datenanalyse | 49 |
| 3.4.1 | Intraoperative Messungen und Berechnung des Uptakes..... | 49 |
| 3.4.2 | Postoperative Inhalationsanästhetikakonzentration in der Ausatemluft..... | 51 |
| 3.4.3 | Regressionsanalyse | 52 |
| 3.4.4 | Darstellung der Elimination | 52 |
| 3.4.5 | Deskriptivstatistik und faktorielle Varianzanalyse..... | 52 |
| 4 | Ergebnisse | 54 |
| 4.1 | Kalibration | 54 |
| 4.2 | Allgemeine und demographische Daten | 59 |
| 4.3 | Uptake | 61 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.4 | Postoperative Elimination | 63 |
| 4.5 | Regressionsanalyse | 76 |
| 4.6 | Sekundäre Outcomeparameter | 78 |
| 5 | Diskussion..... | 82 |
| 5.1 | Patientenkollektiv..... | 82 |
| 5.2 | Methodik | 83 |
| 5.2.1 | Calipometrie..... | 83 |
| 5.2.2 | Kalibration | 84 |
| 5.2.3 | Messmethoden | 84 |
| 5.3 | Narkosedauer und Gesamtuptake volatiler Anästhetika | 85 |
| 5.4 | Nachweisbarkeit volatiler Anästhetika im postoperativen Verlauf..... | 88 |
| 5.5 | Einfluss des Körperfettanteils auf die Langzeitelimination | 90 |
| 5.6 | Wahl des Inhalationsanästhetikums | 93 |
| 5.7 | Klinische Relevanz der Ergebnisse | 94 |
| 5.8 | Limitationen der Studie..... | 95 |
| 5.9 | Schlussfolgerungen | 96 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 97 |
| 7 | Publikationen | 114 |
| 8 | Danksagung..... | 115 |
| 9 | Lebenslauf | 117 |
| 10 | Selbständigkeitserklärung..... | 120 |
| 11 | Anhang | 121 |
| | Anhang I - Vorlage Patientenaufklärung und Einverständniserklärung | 121 |
| | Anhang II - Ethikkommission Bewilligung | 125 |
| | Anhang III - Standardisiertes Messprotokoll (VOCan) | 126 |
| | Anhang IV - Einstellungen VOCan-Software für Patientenmessung | 131 |
| | Anhang Tabelle 1 – Demographische Daten..... | 132 |
| | Anhang Tabelle 2 – Beatmungsparameter | 133 |

| | |
|---|-----|
| Anhang Tabelle 3 – Uptake | 134 |
| Anhang Tabelle 4 - Postoperative Elimination..... | 135 |
| Anhang Tabelle 5 – Auswaschkonzentrationen und Auswaschzeiten | 136 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------|----------------------------------|--|
| CI | confidence-interval | Konfidenzintervall, auch Vertrauensintervall |
| CT | | Computertomographie |
| DA | | Desfluran Adipositas |
| DBCT | double blinded controlled trial | doppelt verblindete kontrollierte Studie |
| DEXA | dual energy X-ray absorptiometry | Doppelröntgen-Absorptiometrie |
| DN | | Desfluran Normalgewicht |
| et al. | | et alii = und andere |
| FN | | feuchte Null-Messung |
| g | | Gramm |
| GC | | der Gaschromatograph bzw. die Gaschromatographie |
| IIT | investigator initiated trial | von Wissenschaftlern initiierte Studie ohne kommerzielles Interesse |
| IMS | ion mobility spectrometry | Ionenmobilitätsspektrometrie |
| LOD | level of detection | Nachweisgrenze |
| LOQ | level of quantification | Bestimmungsgrenze oder auch Quantifizierungsgrenze |
| MAC | minimum alveolar concentration | gemeint ist im Regelfall die MAC ₅₀ (auch <i>chirurgischer MAC</i>) - die alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50 % der Patienten nicht mehr mit Abwehrbewegungen auf einen Hautschnitt reagieren |
| MBq | | Megabecquerel |
| MCC | multi capillary column | Multikapillarsäule |
| Mean | | Mittelwert aller Messwerte |
| Median | | Mittigster Messwert |
| ml | | Milliliter |
| mm | | Millimeter |
| mmHg | | Millimeter Quecksilbersäule |
| MRT | | Magnetresonanztomographie |
| mV | | Millivolt |
| OR | odds-ratio | Chancenverhältnis oder relative Chance (ehemals Kreuzproduktverhältnis) |
| p | | p-Wert, Signifikanzwert |
| Pat. | | Patient Die einheitlich männliche Form schließt m/w/d Patienten und Patientinnen mit ein |
| PD | | Pharmakodynamik |
| PFA | | Perfluoralkoxy-Polymer, Handelsname Teflon® -PFA |

| | | |
|------------------|--|--|
| PK | | Pharmakokinetik |
| POCD | postoperative delirium and cognitive dysfunction | postoperative kognitive Dysfunktion |
| POD | postoperative delirium | postoperatives Delir |
| PONV | postoperative nausea and vomiting | Übelkeit und Erbrechen nach einer Narkose |
| ppb | parts per billion | ein Teil von einer Milliarde (10^{-9}) |
| ppb _v | parts per billion by volume | ein Teil von einer Milliarde (10^{-9}) im Volumen, auch Volumenmischungs-verhältnis (10^{-7} Vol.-%) |
| ppm | parts per million | ein Teil von einer Million (10^{-6}) |
| ppt | parts per trillion | ein Teil von einer Billion (10^{-12}) |
| PTFA | | Polytetrafluorethylen, Handelsname Teflon® |
| RCT | randomized controlled trial | randomisierte, kontrollierte Studie |
| RIP | | Reaktantenpeak |
| RT | <i>retention time</i> | Retentionszeit |
| SA | | Sevofluran Adipositas |
| SD | standard deviation | Standardabweichung |
| sec. / s | | Sekunden |
| SN | | Sevofluran Normalgewicht |
| TCI | target-controlled infusion | Plasmaspiegelorientierte Infusion von Arzneimitteln unter Verwendung von mikrochipgesteuerten Spritzenpumpen |
| TIVA | | Totale intravenöse Anästhesie |
| TN | | Trockene Null-Messung |
| VOC | <i>volatile organic compound</i> | flüchtige organische Verbindung |
| y | years | Jahre |
| μl | | Mikroliter |
| μm | | Mikrometer |

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Volatile Anästhetika können mit dem üblichen Monitoring nur in den für die Anästhesie notwendigen Konzentrationsbereichen (Volumenprozent) nachgewiesen werden. Kenntnisse über die postoperative Pharmakokinetik volatiler Anästhetika beruhten bisher auf theoretischen Überlegungen und computergestützt berechneten Modellen. Mit der multikapillarsäulen-gekoppelten Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie (MCC-IMS) konnten wir brettseitig erstmalig die Konzentration von Inhalationsanästhetika in der Ausatemluft im postoperativen Verlauf messen. Die unterschiedliche Fettlöslichkeit der Anästhetika lässt vermuten, dass sich die Umverteilung im Fettgewebe und damit auch die Elimination von Desfluran und Sevofluran unterscheidet.

Ziel dieser Arbeit war eine Darstellung des postoperativen Konzentrationsverlaufs der Anästhetika Desfluran und Sevofluran in der Ausatemluft nach Inhalationsanästhesie. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran bei Patienten mit einem erhöhten Körperfettanteil in höherem Maß aufgenommen und möglicherweise über einen längeren Zeitraum in höheren Konzentrationen abgeatmet werden. Es wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen (Desflurangruppe 20 Patienten, Sevoflurangruppe 20 Patienten). Intraoperativ wurde der Uptake gemessen und die Konzentrationen von Inhalationsanästhetika im postoperativen Verlauf über einen Zeitraum von maximal 14 Tagen gemessen.

Desfluran und Sevofluran konnten in der Ausatemluft bis zu 14 Tage postoperativ nachgewiesen werden. Trotz geringerer Gesamtaufnahme von Sevofluran konnte Sevofluran im Vergleich zu Desfluran länger und in höheren Konzentrationen in der Atemluft

nachgewiesen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Körperfettanteil. Übergewichtige Patienten nehmen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten während der Narkose mehr Inhalationsanästhetika auf. Diese werden in höherer Konzentration und über einen längeren Zeitraum abgeatmet. Übergewicht ist unabhängig von der Menge und Wahl des volatilen Anästhetikums ein unabhängiger Risikofaktor für eine verlängerte Eliminationszeit (Odds ratio 1,15 (95% CI 1,02 – 1,3) p= 0,021). Unklar ist, ob die Langzeitelimination der Inhalationsanästhetika einen Einfluss auf die Inzidenz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (postoperative delirium and cognitive dysfunction, POCD) haben.

1.2 Summary

Inhalational anesthetics can only be detected with anesthetic gas monitors in the concentration ranges (volume percent) required for anesthesia. The knowledge of pharmacokinetics in the postoperative course has thus far been based largely on theoretical considerations and complex models of computer-aided calculations.

With the multicapillary column-coupled ion mobility spectrometry (MCC-IMS), we were able to precisely measure the concentration of inhaled anesthetics in the exhaled air of patients who underwent inhalational anesthesia. The different lipophilicity of inhalational anesthetics suggests that the type and extent of accumulation in adipose tissue differ. The aim of this paper was a presentation of the postoperative course of concentration in the exhaled air after inhalation anesthesia. In addition, we investigated whether desflurane or sevoflurane was taken up to a greater extent in patients with an increased body fat percentage, and if the anesthetic was exhaled in higher concentrations over a longer period of time.

We included a total of 40 patients that underwent inhalational anesthesia (20 patients with desflurane, 20 patients with sevoflurane). Measurements were taken for intraoperative uptake and postoperative levels of inhalational anesthetic agents over a period of 14 days. We revealed sevoflurane as well as desflurane in the exhaled air until the 14th day after inhalation anesthesia.

Despite significantly lower levels of anesthetic gas uptake (in g) of sevoflurane, this anesthetic was exhaled over a significantly longer period and in higher doses as compared to desflurane. This applied particularly to patients with an increased body fat percentage. We demonstrated that, compared to patients with normal weight, obese patients incorporated more anesthetics and exhaled those in higher concentration and over a longer period of time.

Surprisingly, even those patients with normal weight undergoing inhalational anesthesia with sevoflurane, presented higher concentrations of sevoflurane in exhaled air than obese patients after inhalational anesthesia with desflurane. Regardless of the amount and choice of anesthetic gas, obesity was an independent risk factor for a longer elimination time (odds ratios 1,15 (95% CI 1,02 – 1,3) p= 0,021). It remains unclear if the delayed degradation processes of inhalational anesthetics have an impact on the incidence of cognitive disorders such as postoperative, cognitive dysfunction (postoperative delirium and cognitive dysfunction, POCD).

2 Einleitung

2.1 Übersicht Inhalationsanästhetika

Der Durchsetzung der modernen Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran im klinischen Alltag ging eine über 150-jährige Entwicklung voran. In Deutschland werden ungefähr bei der Hälfte aller Operationen (ca. 7 Millionen ¹ Inhalationsanästhesien von insgesamt ca. 16,9 Millionen Operationen ²) inhalative Anästhetika eingesetzt. Für den Einsatz von Inhalationsanästhetika spricht unter anderem die direkte Messbarkeit der Ausatemluftkonzentration.

2.1.1 Historische Einordnung inhalativer Anästhetika

Die Narkoseinduktion über die Inhalation eines Anästhetikums stellt die ursprünglichste Form der modernen Allgemeinanästhesie dar. Durch die Synthese von Distickstoffmonoxid im Jahre 1775 durch Joseph Priestley wurde der Grundstein für die moderne Anästhesie gelegt. Obwohl Humphry Davy schon 1800 in seiner Arbeit „*Researches, Chemical and Philosophical, Chiefly Concerning Nitrous Oxide or Dephlogisticated Nitrous Air and its Respiration.*“³ den Einsatz von Lachgas für chirurgische Operationen in seiner Veröffentlichung propagierte, dauerte es noch weitere 42 Jahre, bis Inhalationsanästhetika im medizinischen Bereich eingesetzt wurden ⁴. Mit dem Einsatz von Äther zur Schmerzausschaltung im Jahre 1842 durch den Arzt Crawford Williamson Long begann die bis heute fortwährende Erfolgsgeschichte der Inhalationsanästhetika ⁵.

Die heute verwendeten volatilen Anästhetika Desfluran, Sevofluran und Isofluran stammen in ihrer Grundform vom Äther ab. Es handelt sich um halogenierte Methyläther, die sich teilweise nur in den Substitutionsgruppen unterscheiden ⁶.

2.1.2 Vergleich volatile Anästhetika und Propofol

Eine Allgemeinanästhesie kann inhalativ (z.B. mit Desfluran, Sevofluran u.a.) oder als TIVA (total intravenöse Anästhesie z.B. mit Propofol) durchgeführt werden. Wichtigste Vorteile einer TIVA sind die sehr gute Reflexdämpfung (z.B. wichtig bei der Platzierung einer Larynxmaske), die geringere Inzidenz von PONV (postoperative nausea and vomiting, postoperative Übelkeit und Erbrechen) sowie die Möglichkeit zum Einsatz bei speziellen Verfahren - wie beispielsweise der starren Bronchoskopie - welche eine Jet-Ventilation nötig machen ⁸. Der Vorteil von Inhalationsanästhetika hingegen liegt vor allem in der direkten Messbarkeit des aufgenommenen Inhalationsanästhetikums über die endexpiratorische Konzentration sowie in der relativ organunabhängigen Pharmakokinetik ⁹.

2.1.3 Klinische Relevanz volatiler Inhalationsanästhetika

In Deutschland wurden bei ca. 7 Millionen Operationen (von insgesamt ca. 16,9 Millionen Operationen ²) inhalative Anästhetika eingesetzt ¹⁰. Mit einem geschätzten Anteil von > 65% für Sevofluran und ca. 32% für Desfluran haben diese beiden Inhalationsanästhetika den größten Stellenwert in der klinischen Anästhesie vor Isofluran mit weniger als 3% ⁷.

Inhalationsanästhetika bieten viele klinische Vorteile. In einer Meta-Analyse von 68 randomisiert, kontrollierten Studien (RCT) von Uhlig et al. an insgesamt 7104 eingeschlossenen Patienten bei kardiochirurgischen Eingriffen zeigte sich für inhalativ geführte

Allgemeinanästhesien im Vergleich zu intravenös geführten Allgemeinanästhesien eine Reduktion der Mortalität, eine Reduktion pulmonaler Komplikationen (ARDS, Pneumonie und andere) und nicht-pulmonaler Komplikationen (Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen, Leberversagen und andere) ¹¹.

Ein weiterer großer Vorteil der Inhalationsanästhetika ist die Möglichkeit, die alveoläre Gaskonzentration und damit indirekt und approximativ die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie zu messen ¹². Im Vergleich zu intravenös applizierten Narkotika wie z.B. Propofol – deren Wirkstoffspiegel in der Praxis höchstens indirekt durch Einsatz einer TCI (Target-controlled infusion) berechnet werden kann – ermöglicht die Messung der Gaskonzentration in der Ausatemluft möglicherweise eine größere Präzision und Kontrolle der Anästhesie ¹³. Für die Elimination volatiler Anästhetika ist die Metabolisierung von untergeordnetem Einfluss weshalb die Anwendung von Inhalationsanästhetika auch bei schwerer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz sicher möglich ist ¹⁴⁻¹⁶.

2.1.4 Der Einfluss volatiler Inhalationsanästhetika auf den Klimawandel

Eine aktuelle Diskussion beinhaltet den relevanten Einfluss der Inhalationsanästhetika auf den Klimawandel ¹⁷. Ein relatives Treibhauspotenzial von 3714 für Desfluran (respektive 349 für Sevofluran) bedeutet, dass eine Tonne Desfluran so klimaschädlich ist wie 3714 Tonnen CO₂. Desfluran verbleibt dabei etwa 14 Jahre in der Atmosphäre ^{18,19}, für Sevofluran ist eine atmosphärische Lebensdauer (*atmospheric lifetime*) von 1,1 Jahren publiziert ²⁰. Inhalationsanästhetika wie Desfluran und Sevofluran tragen also – relativ - sehr viel stärker als CO₂ zur globalen Erwärmung bei ²¹.

2.2 Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

2.2.1 Allgemeine Grundlagen der Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

Neben der Resorption des Pharmakons gilt es, die Verteilung im Körper, die Metabolisierung und die Exkretion voneinander zu differenzieren^{22,23}. Obwohl sich inhalative Anästhetika als halogenierte Methyläther in ihrer chemischen Struktur nur minimal unterscheiden, zeigen sie teils erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik. Für die Resorption sind vor allem der Partialdruck des Gases in der Alveole sowie der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient relevant. Die Metabolisierung der Inhalationsanästhetika spielt in der Elimination nur eine untergeordnete Rolle²⁴⁻²⁹. Der Fett/Blut-Verteilungskoeffizient ist von großer Wichtigkeit für das Verständnis der Elimination des Inhalationsanästhetikums. Für Desfluran wird der Fett/Blut-Koeffizient mit 27 angegeben, für Sevofluran ist ein Wert von 48 beschrieben¹³. Beide Anästhetika reichern sich mit einer sehr hohen Affinität in fetthaltigem Gewebe an. Sevofluran hat entsprechend dem fast doppelt so hohen Fett/Blut-Koeffizient eine annähernd doppelt so hohe Affinität für fetthaltiges Gewebe und lässt eine entsprechende Kumulation vermuten. Die Fettlöslichkeit der Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran begünstigt die Anreicherung in lipophilen Strukturen wie dem Wirkorgan Gehirn. Je länger eine Allgemeinanästhesie andauert, desto höher ist die Aufnahme in das Fettgewebe. Die Zeit bis zur Abnahme der Konzentration des Inhalationsanästhetikums wird beeinflusst (=sensitiv) von der Dauer und Menge der Zufuhr. Die kontextsensitive 90%ige Auswaschzeit steigt mit zunehmender Anästhesiedauer an (s. Abbildung 1).

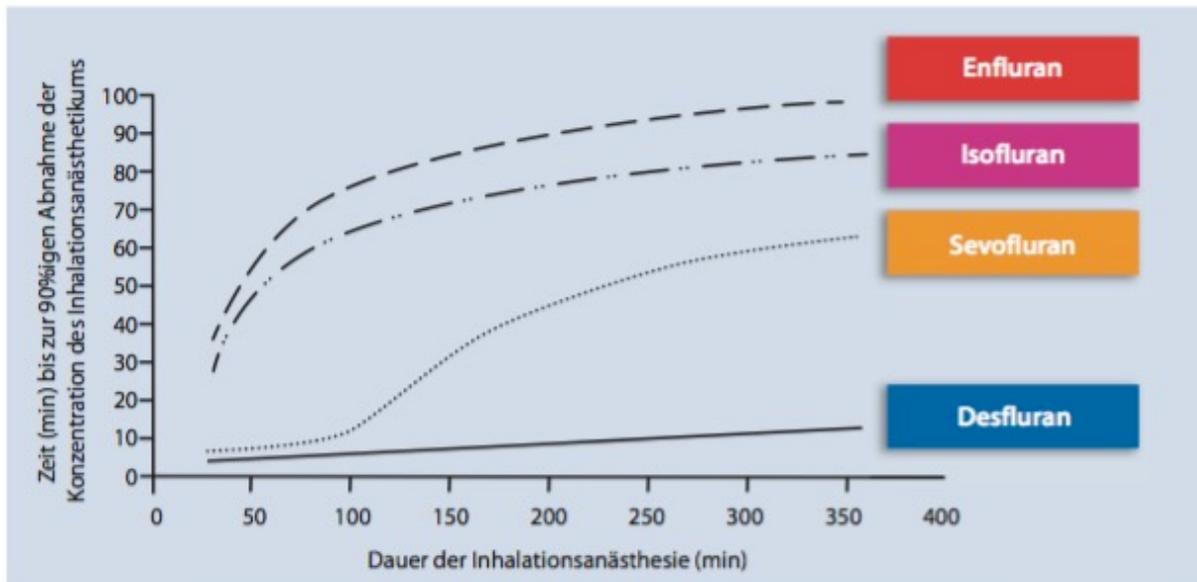


Abbildung 1: Zeitdauer bis zur 90%igen Abnahme der Konzentration eines Inhalationsanästhetikums in Abhängigkeit von der vorangegangenen Dauer der Inhalationsanästhesie (aus Wilhelm W. Praxis der Anästhesiologie 2018³⁰, mod. nach Bailey 1997³¹)

2.2.2 Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle volatiler Anästhetika

Physiologische Kompartimentmodelle sind Rechenmodelle, bei denen die Verteilung des Arzneistoffes in einem oder mehreren Kompartimenten dargestellt wird. Orientiert man sich an einem solchen physiologischen Kompartimentmodell, folgt das Inhalationsanästhetikum nach der Aufnahme über die Lunge dem Konzentrationsgefälle entsprechend ins Blut von wo es in das Zielkompartiment Gehirn aber auch parallel in die Kompartimente Niere, Herz, Leber, Muskeln sowie ins Fettgewebe verteilt wird. Nach Beendigung der Zufuhr des Inhalationsanästhetikums kommt es entsprechend dem Konzentrationsgefälle zur Rückverteilung vom Kompartiment Gehirn ins Blut. Neben einer Elimination über die Lunge und in einem geringgradigen Abbau über die Leber verhindert vor allem die Rückverteilung aus den peripheren Kompartimenten einen zügigen Abfall des Plasmaspiegels³².

Für die Berechnung der Verteilung eines Inhalationsanästhetikums in die einzelnen Kompartimente sind Kenntnisse über physiologische Parameter wie unter anderem das Blutvolumen, das Herzzeitvolumen, das Totraumvolumen und den Alveolarraum notwendig³³. Diese Parameter wiederum sind unter anderem abhängig vom Alter, der Größe, dem Gewicht und dem Geschlecht. Diese Ausgangswerte bilden die Grundlage für die Berechnung der Größen einzelner Kompartimentvolumina und vor allem der Flüsse zwischen den einzelnen Kompartimenten.

Die berechneten Kompartimentvolumina unterscheiden sich je nach Literaturquelle bereits erheblich^{34,35} und bedingen teils erhebliche Unterschiede in der Berechnung der Elimination volatiler Anästhetika. Für weitere Interaktionsuntersuchungen und Parameterdiskussionen von Kompartimentflüssen und Kompartimentkonzentrationen sei auch auf den ausführlichen Artikel von Kreuzer et al. verwiesen, der diesbezügliche Zusammenhänge detailliert darstellt¹². Zur individuellen Berechnung und Charakterisierung der Elimination eines volatilen Anästhetikums ist daher neben der Ermittlung der Menge des intraoperativ aufgenommenen Inhalationsanästhetikums (Gesamtuptake) vor allem die postoperative Messung der Konzentration des inhalativen Anästhetikums in der Ausatemluft von Bedeutung.

2.2.3 Studiendaten zur Pharmakokinetik volatiler Anästhetika

Um die Qualität pharmakokinetischer Modelle von Inhalationsanästhetika zu überprüfen, müssen tatsächlich gemessene Konzentrationen mit den berechneten Konzentrationen verglichen werden³⁶. Für volatile Anästhetika gibt es bisher hauptsächlich Modelle, mit denen sich die Anflutung und die Aufrechterhaltung der Anästhesie verfolgen lassen³⁷. Bailey et al.

berechneten anhand einer Computersimulation und unter Zuhilfenahme pharmakokinetischer Parameter die kontextsensitiven Halbwertszeiten für Sevofluran und Desfluran³¹. Untersucht wurde neben der kontextsensitiven Halbwertszeit auch die 90%-Dekrementzeit für die erwarteten, zentralnervösen Konzentrationen der Inhalationsanästhetika. In den durchgeführten Simulationen zeigte sich für kurze Eingriffe (30 Minuten Anästhesie) kein Unterschied zwischen den Inhalationsanästhetika mit einer kontextsensitiven Halbwertszeit von unter fünf Minuten. Für längere Eingriffe (sechs Stunden Anästhesie) wurde eine um 86 Minuten längere 90%-Dekrementzeit für Sevofluran (100 Minuten) im Vergleich zu Desfluran (14 Minuten) berechnet. An dieser Stelle sei explizit auf den theoretischen Ansatz dieser reinen Simulationen auf der Grundlage statischer Parameter (z.B. Atemminutenvolumen 4 L/min, Lungenvolumen 2000 ml) hingewiesen. Bereits geringe Abweichungen in den zu Grunde liegenden Modellen, welche so komplexe Systeme wie die Perfusion und die Respiration umfassen, können zu sich potenzierenden Abweichungen in den berechneten Ergebnissen führen³¹ und die Heterogenität der Ergebnisse dieser Studien erklären.

In den Arbeiten von Yasuda et al. von 1991 wurden Transferkonstanten und Verteilungsvolumina gemessen und hieraus die Eliminationsdauer berechnet^{26,28}. Dies wurde für Desfluran, Isofluran und Halothan an acht gesunden Probanden und in einer weiteren Studie für Sevofluran und Isofluran an sieben gesunden Probanden über Atemluftproben und eine anschließende gaschromatographische Messung im Zeitraum von sechs Tagen gemessen. Das Studiendesign schloss ausschließlich männliche, normgewichtige Probanden ein, denen jeweils für 30 Minuten zunächst ein Gasgemisch aus 65% N₂O und 35% O₂ zugeführt wurde. Im Anschluss wurden dem Gasgemisch Desfluran (2%), Isofluran (0,4%) und Halothan (0,2%)²⁸ bzw. Sevofluran (1,0%) und Isofluran (0,6%)²⁶ über einen Zeitraum von 30 Minuten appliziert. Die Ratio F_A/F_{A0} als Quotient der alveolären Konzentration ist ein wichtiges Maß für die

Elimination. Die Ratio F_A/F_{A0} beschreibt die alveoläre Konzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt in der postoperativen Phase im Verhältnis zur alveolären Konzentration zu dem Zeitpunkt, ab dem kein Inhalationsanästhetikum über den Vapor des Beatmungsgeräts mehr zugeführt wird. Die Ratio F_A/F_{A0} zeigte in der Arbeit von Yasuda et al. eine schnellere terminale Elimination von Desfluran im Vergleich zu Sevofluran mit einer noch etwa achtfach höheren Konzentration von Sevofluran im Vergleich zu Desfluran am Tag fünf nach der Applikation. Der relativ kurze Gesamtzeitraum der durchgeführten Messungen, die gleichzeitig applizierten Inhalationsanästhetika sowie die sehr geringen Konzentrationen, lassen sich jedoch nicht mit klinisch üblichen Dosierungen vergleichen. Vor allem lässt die Studie mit der sehr kleinen und hochselektiven Studienpopulation keine Aussage über das Auswaschverhalten beispielsweise bei adipösen Patienten zu.

2.3 Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

2.3.1 Allgemeine Grundlagen der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

Wichtigster Parameter zum Vergleich der Wirksamkeit volatiler Anästhetika ist die minimale alveoläre Konzentration - der sogenannte MAC-Wert - bei dem ein beschriebener Effekt einsetzt. Beispielfhaft seien hier drei der wichtigsten MAC-Werte genannt:

MAC_{awake} minimale alveoläre Konzentration bei der 50% der Probanden keine Reaktion auf Ansprache zeigen

MAC_{50} minimale alveoläre Konzentration bei der 50% der Probanden keine Reaktion auf einen chirurgischen Reiz (definiert als 5 cm langer Hautschnitt ⁴¹) zeigen

$MAC_{intubation}$ minimale alveoläre Konzentration bei der 50% der Probanden keine Reaktion auf die Intubation zeigen

Ein umfassendes Modell zur Wirkweise volatiler Anästhetika existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Dies liegt unter anderem auch an der Komplexität und den zum Teil noch unbekanntem biochemischen und physiologischen Prozessen des Gehirns als zentralen Wirkort volatiler Anästhetika.

2.3.2 Studiendaten zur Pharmakodynamik volatiler Anästhetika

2.3.2.1 Aufwachgeschwindigkeit und Erholung kognitiver Funktionen

Die Konzentration volatiler Anästhetika im Wirkorgan ZNS entscheidet über den Zeitpunkt des Aufwachens nach einer Allgemeinanästhesie. Welchen Einfluss die Wahl des Inhalationsanästhetikums auf die Geschwindigkeit und Qualität der postoperativen Erholung

hat, ist Grundlage verschiedener Studien. In einer monozentrischen, randomisiert kontrollierten Studie von Ergöneç J. et al. an 40 Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten nach einer Inhalationsanästhesie mit Desfluran im Vergleich zu Sevofluran kürzere Aufwachzeiten hatten und die Rückkehr kognitiver Funktionen rascher erfolgte ⁴⁷. In einer Meta-Analyse von elf randomisiert kontrollierten Studien zeigten Liu et al., dass Patienten nach einer Inhalationsanästhesie mit Desfluran den primären Endpunkt (Befolgen einfacher Aufforderungen) 7.8 Minuten (Mean, 95% Konfidenzintervall 6.84 – 8.81 min.) eher erreichten als die Patienten welche eine Anästhesie mit Sevofluran, Isofluran oder Propofol erhielten ⁴⁸.

2.3.2.2 Nebenwirkungen volatiler Anästhetika

Weitere, schon länger bekannte und unerwünschte Nebenwirkungen volatiler Anästhetika sind vor allem das erhöhte Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV) ^{49,50} sowie die extrem selten vorkommende maligne Hyperthermie. Dieser unbehandelt letal verlaufende Notfall ist die wohl schwerwiegendste Nebenwirkung volatiler Anästhetika ⁵¹. Sonner et al. ⁵² und Zhang et al. ⁵³ konnten zeigen, dass subhypnotische Konzentrationen volatiler Anästhetika mit unerwünschten Wirkungen wie Dyskomfort ⁵⁴ und Hyperalgesie ⁵⁵ verbunden sind. Trotz der photometrisch in der Ausatemluft nicht mehr nachweisbaren Konzentration volatiler Anästhetika zeigten visuell evozierte Potenziale in anderen Arbeiten noch mehr als 90 Minuten nach Sevoflurannarkose abnormale Werte ⁵⁶.

Kognitive Störungen infolge eines operativen Eingriffs stellen insbesondere für ältere Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung dar ⁵⁷. Postoperative, kognitive Störungen (POCD) sind nicht nur mit einer erhöhten Mortalität ⁵⁸, sondern auch mit einer erhöhten Verweildauer, einem erhöhten Pflegeaufwand und höheren Behandlungskosten verbunden ⁵⁹. Es gibt Hinweise

darauf, dass hinsichtlich der Vermeidung eines POCD ältere Patienten möglicherweise eher von einer TIVA als einer Inhalationsanästhesie profitieren ⁶⁰. Ishii K. et al. zeigten, dass ältere Patienten (>70 Jahre) nach Propofol-Anästhesie seltener (6,9%) im Vergleich zur Sevofluran-Anästhesie (26,7%) eine postoperative kognitive Dysfunktion aufwiesen ⁶¹. Diese Ergebnisse konnten Geng YJ et al. in ihren Arbeiten bestätigen ⁶². Darüber hinaus lässt sich der Anästhetikaverbrauch reduzieren und die Dauer der Anästhesie verkürzen wenn man eine intravenöse Anästhesie mit einer Bispektralindex-Messung (BIS-Messung) ergänzt ⁶³. Die Inzidenz einer postoperativen, kognitiven Dysfunktion lässt sich ebenfalls durch die Ergänzung einer TIVA um eine BIS-Messung reduzieren ^{64,65}.

Die Ausbildung eines postoperativen Delirs ist mit erheblichen betriebswirtschaftlichen Konsequenzen (verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus) sowie vor allem einer erhöhten Mortalität und einer allgemein erhöhten Komplikationsrate (z.B. Pneumonie) verbunden ⁶⁶⁻⁷⁰. Daher kommt der Verhinderung eines postoperativen Delirs insbesondere vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung mit einem immer höheren Anteil an älteren, multimorbiden Patienten eine große Bedeutung zu ^{71,72}. Die Verhinderung langfristiger Schäden, die durch ein postoperatives Delir entstehen, stellen perspektivisch einen wesentlichen Aspekt bei der Berücksichtigung der Art und Durchführung des Narkoseverfahrens dar ^{73,74}.

2.4 Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometrie

Die Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometrie wird zur Detektion verschiedenster Analyte eingesetzt. Neben der Kriminalistik (Nachweis feinsten Spuren von Drogen und Sprengstoffen⁷⁵) sowie zur Detektion biochemischer Kampfstoffe beim Militär und Zivilschutz⁷⁶ wird die MCC-IMS zunehmend im medizinischen Bereich eingesetzt⁷⁷. Durch die Verwendung der MCC-IMS ist eine quantitative und qualitative Vermessung auch geringster Stoffkonzentrationen in der Ausatemluft möglich geworden⁷⁸. Die Möglichkeiten reichen von der Detektion von Lungenerkrankungen⁷⁹⁻⁸¹ bis zur Erkennung einer Sepsis⁸² oder dialysepflichtiger Substanzen⁸³.

Klinisch relevant ist die Untersuchung von Medikamentenspiegeln mittels MCC-IMS auch deswegen, weil hiermit erstmals ein nicht-invasives, schnelles und bettseitig verfügbares, sensitives Untersuchungsverfahren der Expirationsluft zur Verfügung steht⁸⁴⁻⁸⁶. Der bettseitige Einsatz eines IMS ermöglicht erstmalig nicht nur einen Nachweis von volatilen Anästhetika, sondern auch die Quantifizierung der volatilen Anästhetika. Dies ist besonders interessant, da Inhalationsanästhetika wie Sevofluran kaum (5-8%)²⁴⁻²⁶ oder so wie Desfluran fast gar nicht (0 - 0,02%)²⁶⁻²⁹ metabolisiert werden und die Elimination im Wesentlichen passiv entlang des Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Luft in der Lunge⁸⁷ erfolgt.

Die Multikapillarsäule besteht aus etwa 1.000 Quarzkapillaren von etwa 20 cm Länge, welche von innen mit einem Silikonpolymer ausgekleidet sind und eine Vortrennung der Analyte bewirken. Nach Passage der Multikapillarsäule wird das Analyt in die Probenkammer des Ionenmobilitätsspektrometers (IMS) geleitet. In einem IMS wird an einem elektrischen Gitter und einer Faraday-Platte eine Spannung angelegt, Ionen bewegen sich in diesem elektrischen

Feld abhängig von verschiedenen Faktoren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zu einem Detektor ⁸⁸. Die zu analysierenden Moleküle werden über ein Trägergas der Ionisierungskammer zugeführt. Das Trägergas ist in der Regel hochreine, synthetische Luft, als Ionisationsquelle dient abhängig von den Eigenschaften der zu untersuchenden Analyte zum Beispiel eine UV-Lampe oder ein β -Strahler (s. Abbildung 2).

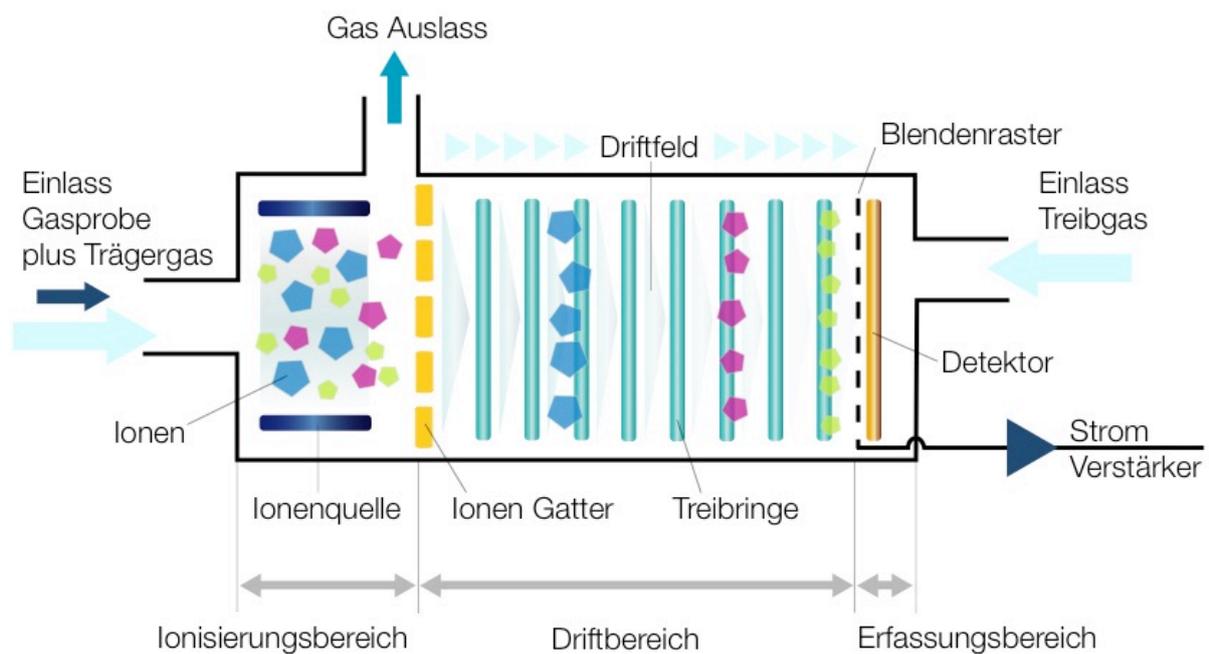


Abbildung 2: Eigenes Werk nach schematischer Darstellung des IMS, nach Cumeras, Raquel, et al. (2015) Fig. 3 ⁸⁹

Das durch den β -Strahler ionisierte Trägergas ionisiert seinerseits mittels chemischer Ionisation durch Kollisionen und Protonentransfer indirekt die Analyte zu Reaktantionen ⁹⁰. Die ionisierten Moleküle werden als Schwarm durch ein sich periodisch öffnendes Einlassgitter in den Driftraum des Ionenmobilitätsspektrometers eingelassen. Der elektrischen Ladung und dem elektrischen Feld, welche das ionisierte Ion anzieht, wirkt die Strömungsrichtung eines Gases (sogenanntes Driftgas) entgegen. Das Driftgas sorgt für eine weitere Auftrennung und

verhindert, dass neutrale Moleküle in den Driftraum gelangen können ⁹¹. Der beschleunigenden Kraft des elektrischen Feldes auf die polarisierten Ionen wirken Kollisionen mit Molekülen des Trägergases entgegen. Abhängig von der Masse, Polarität und der geometrischen Struktur ergibt sich so eine spezifische, als Ionenmobilität bezeichnete, mittlere Geschwindigkeit ⁹². Die auf der Faraday-Platte registrierten Signalintensitäten entsprechen Spannungsspitzen, welche computergestützt mit einer Software dargestellt werden können. In Abhängigkeit von der Zeit entsteht so in der Auswertung ein Driftzeitspektrum, welches exemplarisch in Abbildung 3 für eine Reinmessung mit Desfluran und Sevofluran gezeigt ist. Konzentrationsabhängig ist neben dem Reaktantenpeak jeweils das Monomer und das Dimer der gemessenen Substanz zu sehen. Das MCC-IMS erlaubt eine exzellente Separierung, so dass – wie im folgenden Driftzeitspektrum exemplarisch gezeigt - sogar eine parallele Messung von Desfluran und Sevofluran möglich ist.

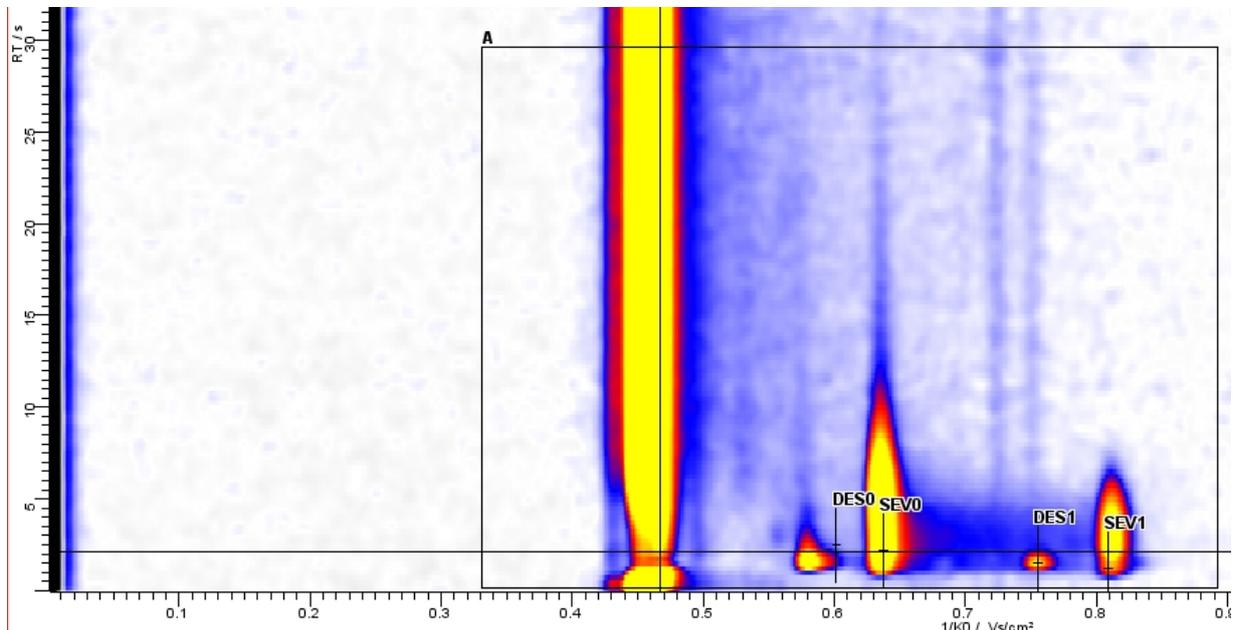


Abbildung 3: exemplarisches Driftzeitspektrum für Desfluran (Monomer und Dimer bezeichnet als DES0 / DES1) und Sevofluran (Monomer und Dimer bezeichnet als SEVO / SEV1) in der Software VisualNow der Firma B&S Analytics (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland)

2.5 Hypothese

2.5.1 Primäre Hypothese

- Wie lange und in welcher Konzentration sind volatile Anästhetika in einem Zeitraum bis 14 Tage nach balancierter Anästhesie in der Ausatemluft nachweisbar?

2.5.2 Sekundäre Hypothesen

Die postoperative Elimination von Desfluran und Sevofluran unterscheidet sich. Die Elimination erscheint abhängig von verschiedenen Parametern.

- Welchen Einfluss hat die Narkosedauer auf den Uptake und wie wirkt sich der Gesamtuptake auf die postoperative Elimination aus?
- Welchen Einfluss hat die Wahl des inhalativen Anästhetikums (Sevofluran oder Desfluran) auf die Elimination?
- Welchen Einfluss hat der Körperfettanteil die postoperative Elimination?

3 Material und Methodik

3.1 Patienten

3.1.1 Ethikantrag

Vor Beginn der Studie „Postoperative Ausatemluftanalyse zur Untersuchung der Elimination volatiler Anästhetika“ wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes ein Ethikantrag für 60 Patienten eingereicht. Der Antrag wurde am 14.12.2017 unter dem Aktenzeichen 213/17 positiv beschieden (siehe Anhang II).

3.1.2 Studienregistrierung

Die Studie wurde beim Deutschen Register für klinische Studien unter der ID „DRKS00014029“ registriert. Es handelt sich um eine unabhängige Studie ohne Sponsoring oder finanzielle Interessen (investigator initiated trial, IIT).

3.1.3 Patientenauswahl

Das gewählte Studienkollektiv umfasste Patienten, die sich einem elektiven Eingriff in der Allgemein- und Viszeralchirurgie, Unfallchirurgie oder Gefäßchirurgie unterziehen mussten. Daten zu einem ähnlichen Forschungsvorhaben lagen nicht vor, sodass keine Fallzahlkalkulation vorgenommen werden konnte. Insgesamt wurden 60 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hierfür wurde berücksichtigt, dass auch bereits in die Studie eingeschlossene Patienten beispielsweise aufgrund einer unvorhersehbaren Revisionsoperation oder prolongierter,

postoperativer Beatmungspflichtigkeit von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Trotz dieser nachträglich von der Analyse ausgeschlossenen Patienten konnten so vier Gruppen (Desfluran Normalgewicht, Desfluran Adipositas, Sevofluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas, jeweils n=10) gebildet werden. Der WHO-Empfehlung entsprechend erfolgte die Zuteilung in die Gruppe Adipositas ab einem BMI $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ⁹³.

3.1.3.1 Einschluss- / Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- elektive allgemein- und viszeralchirurgische, gefäßchirurgische oder unfallchirurgische Operation mit erwarteter stationärer Verweildauer von mehr als fünf Tagen
- ASA-Score \leq IV
- Aufklärung, Einwilligungsfähigkeit und schriftliche Einverständniserklärung
- psychische und physische Compliance, um in Spontanatmung durch eine zur Atmosphäre offene Spirette zu atmen

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- PatientInnen $<$ 18 Lebensjahre
- notfallmäßige, nicht-elektive Operation
- erwartete postoperative Beatmungspflichtigkeit
- erwartete Revisionsoperation im Rahmen des stationären Aufenthaltes, zum Beispiel vacuum assisted closure-therapy (VAC) oder andere geplante Folge-Operationen
- Ablehnung der Patientin oder des Patienten
- Kontraindikationen für eine Inhalationsanästhesie wie z.B. Schwangerschaft, PONV o.ä.
- psychische oder physische Non-Compliance

- jede psychische oder somatische Erkrankung, welche die Durchführung der Messungen beeinträchtigt oder verhindert
- zu erwartende stationäre Verweildauer weniger als fünf Tage

Andere Vorerkrankungen, Vormedikationen, sowie Ernährungs- und Rauchgewohnheiten wurden nicht berücksichtigt.

3.1.3.2 Patientenaufklärung

Die Patienten wurden am Vortag der Operation über die Studie aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung eingeholt. Die Patienten wurden über die Studieninhalte, den Versuchsaufbau und die Ziele der Studie aufgeklärt. Die entsprechenden Formulare und Patienteninformationen sind im Anhang I beigefügt.

3.1.3.3 Subgruppen

Die Wahl des Inhalationsanästhetikums unterlag der Therapiefreiheit des narkoseführenden Anästhesisten. Hieraus ergaben sich die zwei Subgruppen Desfluran und Sevofluran. Um Aussagen über die Relevanz des Körperfettanteils in Bezug auf die Eliminationskinetik treffen zu können, erfolgte über die Messung des BMI eine weitere Unterteilung in normalgewichtige ($\text{BMI} < 30,0 \text{ kg/m}^2$) und übergewichtige Patienten ($\text{BMI} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$).

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Demographische Datenerhebung

Die für die Studie wichtigen demographischen Patientendaten wurden dem Prämedikationsprotokoll entnommen. Es erfolgte die Erfassung von Körpergröße, Gewicht, Geschlecht und Art des Eingriffs. Jedem Patienten wurde eine pseudonymisierte ID zugewiesen.

3.2.2 Körperfettmessung

Zur Messung des Körperfettanteils wurde bei allen Patienten eine Calipometrie durchgeführt. Hierzu wurde ein Hautfaltenmessgerät (Caliperzange) nach einem standardisierten Protokoll an vorher definierten Hautfalten angesetzt und die Zangen mit einer Druckmesshilfe zusammengeführt, der Wert wurde in Millimetern abgelesen⁹⁴. Die Messung wurde drei Mal für jeden Messpunkt wiederholt. Aus den durchgeführten Messungen wurde im Anschluss der Mittelwert gebildet. Die Messpunkte wurden nach den Daten von Jackson und Pollock für Frauen⁹⁵ und für Männer⁹⁶ wie in Tabelle 1 dargestellt definiert.

| | Messpunkt | Bezeichnung |
|---------------|--------------|--|
| Frauen | | |
| | Trizeps | Trizeps-Hautfettfalte Abnahme in vertikaler Richtung 90° zur Längsachse des Humerus, senkrechte Hautfalte an der Rückseite des Oberarms, ca. 1 cm oberhalb der Mitte zwischen Schulter und Ellenbogen |
| | Bauch | abdominale Hautfettfalte Abnahme in vertikaler Richtung 2,5 cm neben dem Bauchnabel |
| | Hüfte | suprailiacale Hautfettfalte Abnahme über der Spina iliaca anterior superior in diagonaler Richtung parallel zum Rippenverlauf (ca. 45° zur Körperlängsachse) |
| Männer | | |
| | Brust | thorakale Hautfettfalte Abnahme in diagonaler Richtung mittig zwischen vorderer Axillarlinie und Mamille |
| | Bauch | abdominale Hautfettfalte Abnahme in vertikaler Richtung 2,5 cm neben dem Bauchnabel |
| | Oberschenkel | Oberschenkel-Hautfettfalte Abnahme vertikal in der Mitte der Oberschenkelvorderseite zwischen Oberrand der Kniescheibe und der Leistenfalte parallel zur Beinlängsachse |

Tabelle 1: Empfohlene Messpunkte für Männer und Frauen nach Jackson und Pollock^{95,96} sowie Erläuterungen zur Calipometrie nach „Sport und Ernährung“, Kap. 34, S. 170 ff., Raschka, Christoph et al.: 2018⁹⁴

3.2.3 Messprotokoll

Zur Qualitätssicherung aller Messungen musste vor jeder ersten Messung eine Checkliste abgearbeitet werden. Die Durchführung der Messung, die Protokollierung der Daten und die Vorbereitung der postoperativen Messungen folgten einem standardisierten Messprotokoll, welches im Anhang III angehängt ist. Die detaillierten Vorgaben für die Einstellungen des MCC-IMS sind im Anhang IV beigefügt.

3.2.4 Visitenplan

An den ersten drei postoperativen Tagen wurden die Patienten jeweils morgens und abends, danach einmal täglich auf ihrer Station im Patientenzimmer visitiert, um die Messungen bettseitig durchzuführen.

3.3 Messungen

3.3.1 Anästhesieeinleitung

Die Narkoseinduktion und Aufrechterhaltung erfolgten zunächst intravenös durch eine Kombination von Analgetikum, Hypnotikum und Muskelrelaxans. Im OP-Saal wurde die Narkose als balancierte Anästhesie (Inhalationsanästhetikum plus Opioid nach Wahl) fortgesetzt. Für das Anfluten und die Aufrechterhaltung der Inhalationsanästhesie wurde ein Frischgasfluss von 1000 ml/min gewählt, die endtidale Konzentration des Inhalationsanästhetikums erfolgte nach Maßgabe des Anästhesisten und den klinischen Erfordernissen entsprechend.

3.3.2 Intraoperative Messungen

Die Berechnung des Uptakes inhalativer Anästhetika erforderte eine Erfassung der Beatmungsparameter, welche vom Beatmungsgerät in Form des MEDIBUS-Protokolls ausgegeben wurden.

3.3.2.1 Medibus

MEDIBUS ist ein Softwareprotokoll, das von der Firma Dräger (Dräger Medical AG, Lübeck, Deutschland) entwickelt wurde, um den Datenaustausch von medizinischen Geräten über eine RS232-Schnittstelle zu ermöglichen. Dies umfasste unter anderem die Übertragung von Respiratoreinstellungen (Tidalvolumen, Atemfrequenz, I:E-Verhältnis u.a.) in ein Patientendatenmanagementsystem aber auch die Integration in Patientenmonitoringsysteme (zum Beispiel Alarme der Prioritäten „LOW“, „HIGH“, „ALARM“)⁹⁷. Im Mittel sendet ein Dräger Primus® etwa alle 330 Millisekunden einen vollumfänglichen Datensatz. Die gemessenen Werte wurden daher im Anschluss in Zeitintervalle von 60 Sekunden zusammengefasst und ein hieraus resultierender Minuten-Mittelwert gebildet.

3.3.2.2 Medibus-Logger

Über einen RS232-to-USB-Adapter wurde am RS232-C-Port des Beatmungsgerätes *Primus*[®] (Firma Dräger Medical AG & Co, Lübeck, Deutschland) ein tragbarer Computer angeschlossen (s. Abbildung 4).

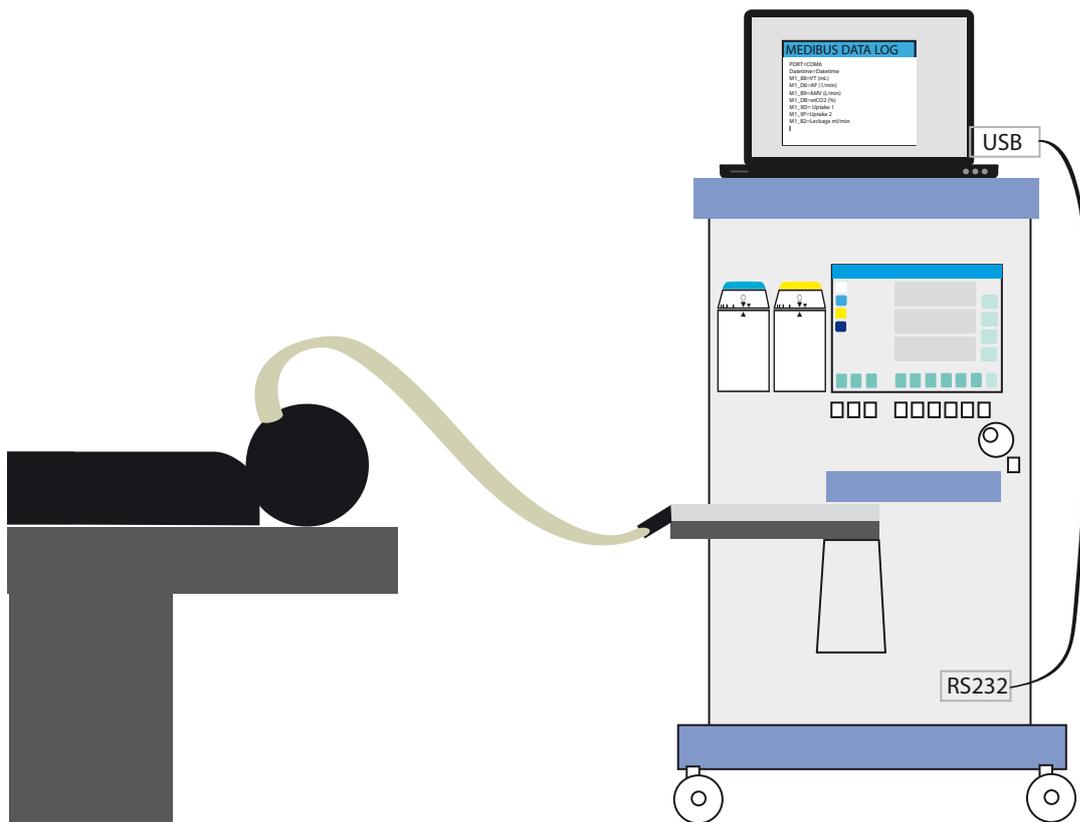


Abbildung 4: Schematische Darstellung der intraoperativen Aufzeichnung (eigenes Werk)

Der Datenlogger „Medibus-Logger“ (B&S Analytic GmbH, Dortmund, Deutschland) protokolliert passiv die vom MEDIBUS-X-Protokoll ausgegeben Daten ab. Die Daten werden in einer Protokolldatei vom Texttyp mit kommasetrennten Werten in ein CSV-Format gespeichert.

Intraoperativ wurden die folgenden Parameter protokolliert:

| Parameter | Messwert |
|-----------|--|
| M1_B4 | Atemfrequenz (1/min) |
| M1_B9 | Atemminutenvolumen (L/min) |
| M1_EF | CO ₂ expiratorisch (%) |
| M1_E6 | CO ₂ expiratorisch (mmHg) |
| DATETIME | Datum und Zeitstempel |
| M1_AE | inspiratorische Konzentration Desfluran (%) |
| M1_B0 | inspiratorische Konzentration Sevofluran (%) |
| M1_AF | expiratorische Konzentration Desfluran (%) |
| M1_B1 | expiratorische Konzentration Sevofluran (%) |
| M1_F0 | FiO ₂ (%) |
| M1_DE | Frischgasfluss (L/min) |
| M1_7D | inspiratorischer Spitzendruck |
| M1_B2 | Leckage (ml/min) |
| M1_AD | MAC expiratorisch |
| M1_AC | MAC inspiratorisch |
| M1_78 | PEEP (mbar) |
| M1_E2 | Sauerstofffluss (L/min) |
| M1_88 | Tidalvolumen (ml) |

Tabelle 2: Auszug aus dem Medibus-Protokoll der Studie

3.3.2.3 Intraoperative Protokoll-Vorgaben

Zu Beginn der Anästhesie wurde einheitlich ein Frischgasfluss von 1000 ml/min festgelegt. Die Wahl des Inhalationsanästhetikums, sowie die applizierten Konzentrationen konnten durch das Anästhesieteam selbständig gewählt werden. Als T0 wurde der Zeitpunkt festgelegt, an dem zum Ende der Anästhesie erstmalig eine inspiratorische Konzentration des Inhalationsanästhetikums von 0,0 Volumenprozent gemessen wurde. Ab diesem Moment erfolgte kein weiterer Uptake des Inhalationsanästhetikums. Die intraoperative Protokollierung wurde mit dem Zeitpunkt der Extubation beendet.

3.3.3 Postoperative Messungen

Die Durchführung der Messung, die Protokollierung der Daten und die Vorbereitung der postoperativen Messungen folgten dem standardisierten Messprotokoll, welches im Anhang III zu finden ist.

3.3.3.1 MCC-IMS

Für die Patientenmessungen und die Kalibration wurde ein MCC-IMS vom Typ „Breath Discovery“ genannt „BioScout“ der Firma B&S Analytics (B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) eingesetzt. Die technischen Grundlagen sind in der Einleitung (Kapitel 2.4 Multikapillarsäulen-Ionenmobilitätsspektrometrie) im Detail beschrieben ⁷⁸. Als Trägergas wurde hochreine, synthetische Luft „ALPHAGAZ™ 1 Luft“ in der Zusammensetzung von 79,5 % Stickstoff und 20,5 % Sauerstoff ($\geq 99,999$ mol%) ⁹⁸ eingesetzt. Als Ionisationsquelle diente ein β -Strahler mit radioaktivem Nickel-63 (^{63}Ni) ⁹⁹.

Weitere relevante Spezifikationen sind im Folgenden aufgelistet:

Spezifikationen Ionenmobilitätsspektrometrie Typ „Breath Discovery“

| | |
|------------------------------|--|
| Messprinzip | GC-Säule |
| Ionenmobilitätsspektrometrie | OV-5 |
| Ionisation | β-Strahlung (⁶³ Ni), 550 MBq |
| Elektrisches Feld | ≈ 300 V/cm |

Tabelle 3: Spezifikationen Ionenmobilitätsspektrometrie Typ „Breath Discovery“ aus "Handbuch B&S Analytik, Breath Discovery" Firma B&S Analytik, Dortmund, Deutschland

3.3.3.2 VisualNow

VisualNow ist eine Software zur Interpretation und Analyse der vom IMS generierten Daten. Es bietet sowohl die Möglichkeit einer Visualisierung der IMS-Spektren und Chromatogramme als auch eine grafische Analyse. Mit der Software wurde die Datenvorbereitung (Optimierung des Rauschverhaltens, dreidimensionale Darstellung und andere) sowie Analyse der gemessenen Daten über automatisierte Peakfindung und Peakcharakterisierung durchgeführt.

3.3.3.3 Valve Switching Time - Klappenöffnungszeiten

Der MCC vorgeschaltet ist ein Ventilmechanismus, welcher zeitgesteuert den Einlass für das Probengas aus der Probenschleife öffnet und schließt. Standardmäßig schließt das über die VOfan-Software gesteuerte und zwischen Probenschleife und MCC zwischengeschaltete Ventil nach 5.000 Millisekunden. Direkt postoperativ führte die noch hohe Konzentration im Atemgas des Patienten zu einer Überladung der MCC sowie des IMS mit Verlust des Reaktantenpeaks.

Durch eine Verkürzung dieser Ventilschalterzeit (im folgenden VS genannt für *valve switch*) kann die Menge des in die MCC eingelassenen Probegases reduziert werden¹⁰⁰. Durch die Reduktion der VS war es schließlich möglich, die Menge des in die MCC eingelassenen Probegases so zu reduzieren, dass der Reaktantionenpeak nicht vollständig verbraucht wurde (s. Abbildung 5).

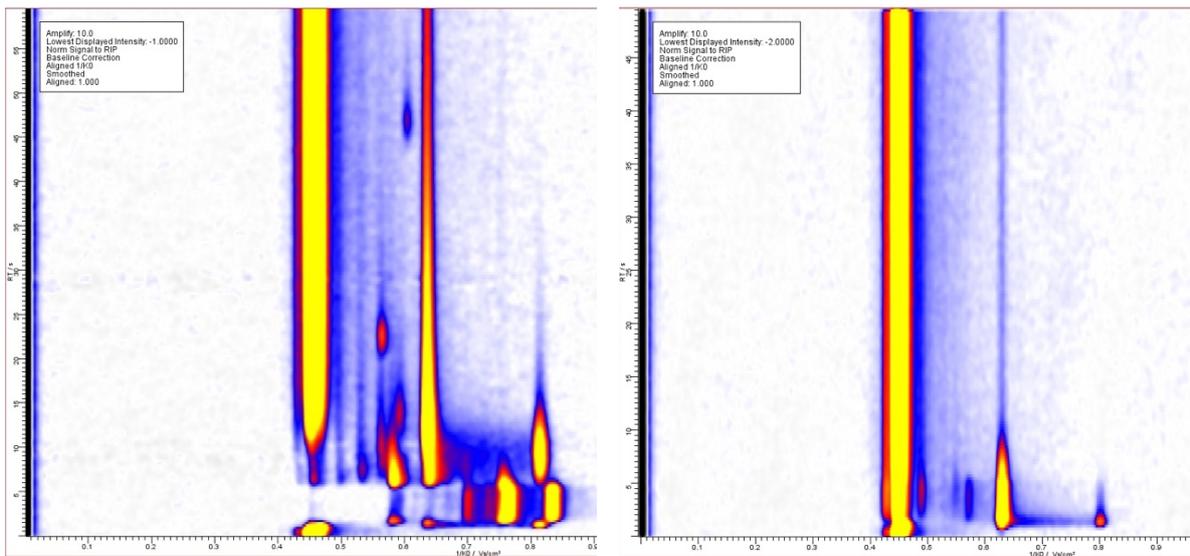


Abbildung 5: Ausschnitt einer Auswertung mit der Software VisualNow (Firma B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) einer exemplarischen Messung mit Verlust des Reaktantionenpeaks (RIP) bei Überladung von MCC und IMS mit normaler Valve-Switching-Time von 5000 ms (links) und vollständig erhaltener Reaktantionenpeak (RIP) nach Reduktion der Valve-Switching-Time (rechts)

Im Labor wurde eine gereinigte 5,9l-Duranglasflasche (Duran Group GmbH, Mainz, Deutschland) über einen Vapor mit 10 ml eines Gasmischs gefüllt, welches zu 1,0 Volumenprozent Sevofluran enthielt. Über einen Schlauch aus Polytetrafluorethylen (PTFE) wurden kontinuierlich Proben aus der Flasche entnommen und die Signalintensitäten mittels IMS vermessen. Parallel erfolgte eine kontrollierte Verdünnung mit Reinluft. Über die so berechnete Verdünnungsreihe wurde mit Hilfe der Software VisualNow (Firma B&S Analytik, Dortmund, Deutschland) ermittelt, dass eine VS von 200 ms für die ersten postoperativen Messungen einen Messbereich ermöglicht, bei dem auch noch ausreichend Reaktantionen für

eine valide Messung zur Verfügung stehen. Unterhalb einer Signalintensität von 1 mV (Peakmessung in VisualNow) wurde in parallelen Messungen eine Verlängerung der VS auf 1000 ms und 5000 ms festgelegt. Die Wahl der VS für die Patientenmessungen wurde anhand der patientenindividuellen Ausatemluftkonzentration festgelegt.

3.3.3.4 Kalibration

Die Signalintensität im IMS wird in Spannung angegeben. Da jedoch keine lineare Korrelation zwischen Spannung und Konzentration besteht, mussten die Signalintensitäten kalibriert werden. Eine reine, genau definierte und damit bekannte Konzentration des Analyten wird dazu dem MCC-IMS zugeführt.

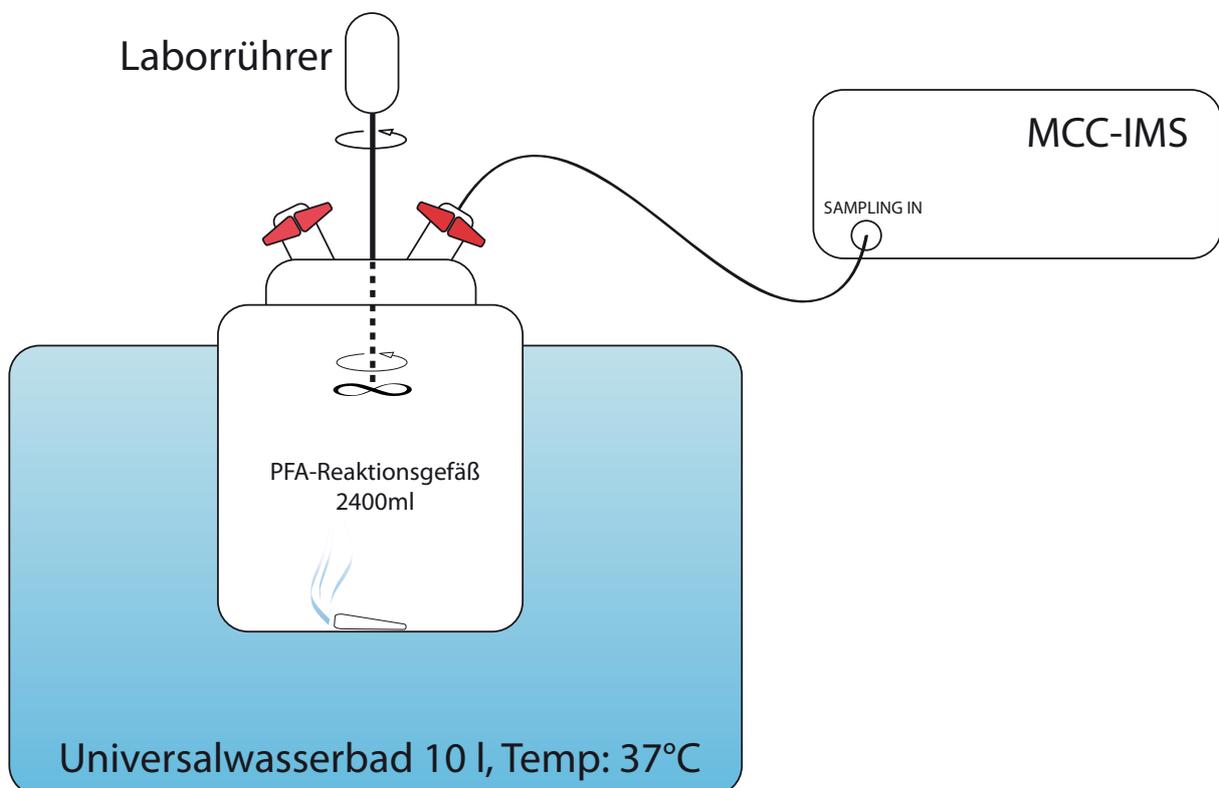


Abbildung 6: schematischer Aufbau Kalibration, eigenes Werk

Desfluran (100 % V/V) sowie Sevofluran (100 % V/V) wurden mit tiefgekühltem n-Hexan (- 80° Celsius, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Deutschland) in einer Verdünnungsreihe für den zu kalibrierenden Messbereich bis zu einer Konzentration von 1 ppb Desfluran bzw. 1 ppb Sevofluran pro ml Hexan verdünnt. Hexan erscheint im Negativ-Modus des IMS im Chromatogramm nicht als Signal und ermöglicht somit eine saubere Detektion der volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran. Von dieser Lösung wurde die für die Kalibration gewünschte Menge in eine Pipette aufgezogen und die Pipette über einen 2-Wege-Hahn in das Reaktionsgefäß abgeworfen und das Gefäß verschlossen. Das Probengefäß (BOLA-Planschliff-Reaktionsgefäß PFA 2400 ml, Firma Bohlender GmbH, Grünsfeld, Deutschland) sowie die verwendeten Labormaterialien bestanden aus Perfluoralkoxy-Polymeren (PFA), vollständig fluorierten Kunststoffen mit im Vergleich zum Vorgänger Polytetrafluorethylen besseren Antihafteigenschaften¹⁰¹⁻¹⁰³. Im Anschluss wurde das Reaktionsgefäß in einem Wasserbad (Thermo Scientific™ Precision™ GP 10 Universalwasserbad 10 l, PSL Systemtechnik, Osterode, Germany) auf 37° C erwärmt. Das verdampfende Inhalationsanästhetikum wurde im verschlossenen Reaktionsgefäß durch eine PFA-Propeller-Rührwelle (Firma Bohlender GmbH, Grünsfeld, Deutschland) verwirbelt. Nach kompletter Verdunstung wurde ein weiterer 2-Wege-Hahn zum MCC-IMS hin geöffnet und eine Gasprobe entnommen. Dieser Vorgang wurde für Desfluran und Sevofluran jeweils für eine VS von 200 ms, 1000 ms und 5000 ms nach dem in Tabelle 4 dargestellten Kalibrationsprotokoll wiederholt.

| <i>Klappenöffnungszeit</i> | Desfluran | | | Sevofluran | | |
|----------------------------|-----------|----------|----------|------------|----------|----------|
| | 200 ms | 1.000 ms | 5.000 ms | 200 ms | 1.000 ms | 5.000 ms |
| | 100 ppb | 2,5 ppb | 0,1 ppb | 200 ppb | 25 ppb | 1 ppb |
| | 200 ppb | 5 ppb | 0,2 ppb | 250 ppb | 50 ppb | 2,5 ppb |
| | 250 ppb | 10 ppb | 0,5 ppb | 500 ppb | 75 ppb | 5 ppb |
| | 500 ppb | 20 ppb | 1 ppb | 750 ppb | 100 ppb | 7,5 ppb |
| | 650 ppb | 25 ppb | 1,5 ppb | 1.000 ppb | 125 ppb | 10 ppb |
| | 750 ppb | 30 ppb | 2 ppb | 1.250 ppb | 150 ppb | 15 ppb |
| | 1.000 ppb | 40 ppb | 2,5 ppb | 1.500 ppb | 175 ppb | 20 ppb |
| | 1.250 ppb | 50 ppb | 5 ppb | 1.750 ppb | 200 ppb | |
| | 1.500 ppb | 75 ppb | 7,5 ppb | 2.000 ppb | | |
| | 1.750 ppb | 100 ppb | 10 ppb | 2.500 ppb | | |
| | 2.000 ppb | 125 ppb | | 3.000 ppb | | |
| | 3.000 ppb | 150 ppb | | 4.000 ppb | | |
| | 4.000 ppb | 175 ppb | | | | |
| | 5.000 ppb | 200 ppb | | | | |
| | 6.000 ppb | 300 ppb | | | | |
| | 7.000 ppb | 400 ppb | | | | |
| | | 500 ppb | | | | |

Tabelle 4: Kalibrationsprotokoll für Desfluran und Sevofluran für eine VS von 200 ms, 1000 ms und 5000 ms

3.3.3.5 SpiroScout

Zur bettseitigen Messung (s. Abbildung 7) der Atemvolumina spontanatmender Patienten wurde der SpiroScout® der Firma Ganshorn Medizin Electronic GmbH (Niederlauer, Deutschland) eingesetzt (s. Abbildung 8).



Abbildung 7: postoperative Ausatemluftanalyse bei einem Patienten auf der Intensivstation mittels SpiroScout® und MCC-IMS (links im Bild)



Abbildung 8: Spirometer mit kalibrationsfreiem Ultraschall-Flusssensor vom Typ SpiroScout® (Firma Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer, Deutschland) hier bereits mit eingesetzter Spirette (Einmalmaterial)

Über die flusskontrollierte Analyse wurde die Probeschleife nach Verwurf von 300 ml Atemluft (Totraum) geöffnet. Die Probenentnahme (Sampling) wurde mit Ende der Expiration beendet, so dass die Probeschleife des IMS ausschließlich mit der endexpiratorischen Ausatemluft gefüllt werden konnte (s. Abbildung 9).

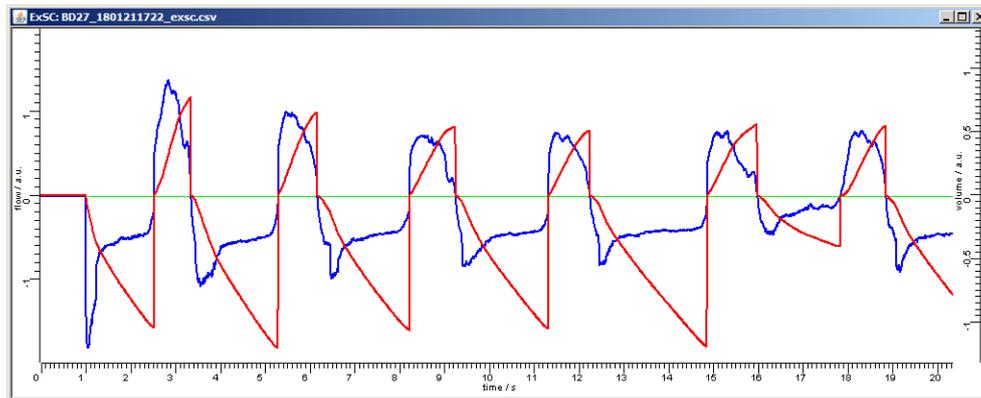


Abbildung 9: Exemplarische Messung mittels SpiroScout (Rot: Volumenmessung in Litern; Blau: Flohmessung in Liter/Sekunde). Inspirationsbewegungen sind Ausschläge oberhalb der Nulllinie, Expirationsbewegungen kommen unterhalb der Nulllinie zur Darstellung.

3.3.3.6 VOCan und Messeinstellungen

Zur Ansteuerung des MCC-IMS sowie zur computergestützten Signalauswertung wurde die Software VOCan (V. 3.4.1_DE, B&S Analytik GmbH, Dortmund, Deutschland) verwendet. Die Voreinstellungen wurden vorab einheitlich festgelegt (s. Anhang IV). Im Anschluss an das Sampling erfolgte die 60-sekündige Messung und anschließende Auswertung in VisualNow. Die Koordinaten wurden durch die mittlere $1/K_0$ Position in V_s/cm^2 (Abszissenachse) und die Retentionszeit (Retention Time, RT, Ordinatenachse) definiert ¹⁰⁴.

In der Auswertung zeigten sich die Peaks im Negativmodus isoliert und sauber identifizierbar, nahezu frei von Artefakten.

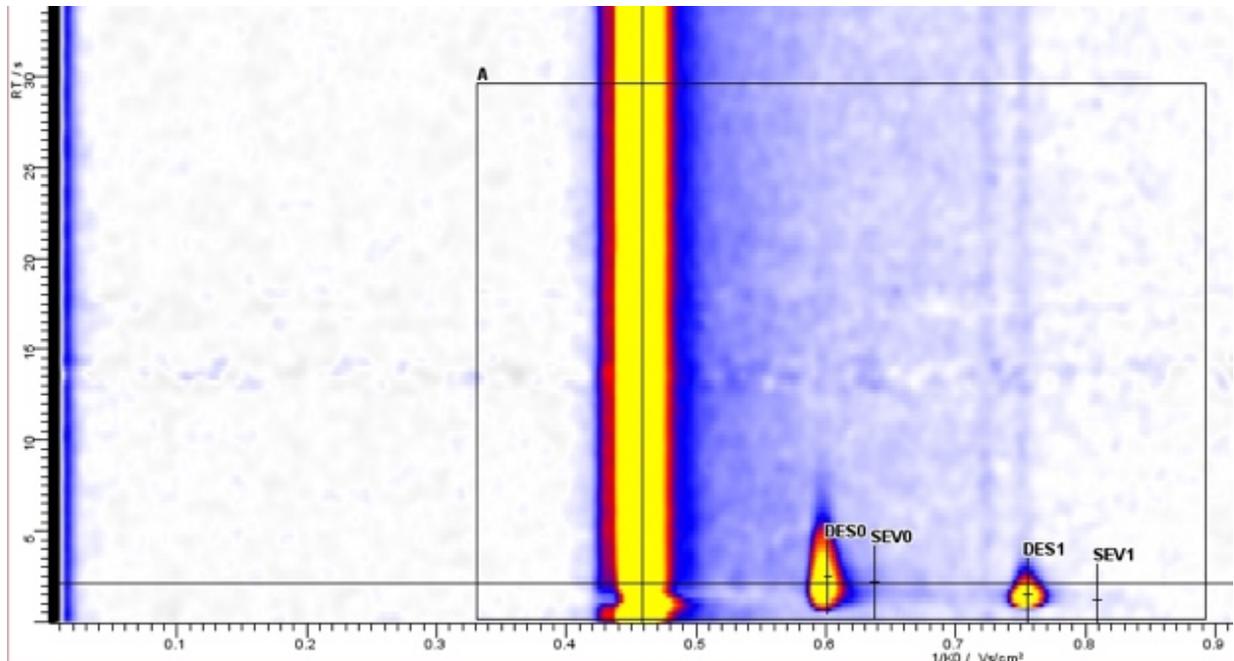


Abbildung 10: Peakerkennung Map VisualNow (Negativmodus) am Beispiel des Monomers (DES0) und des Dimers (DES1) von Desfluran

| Identifikationsnummer | Typ | reduzierte Ionenmobilität $1/K_0$ [Vs/cm ²] | Retentionszeit (s) |
|-----------------------|--------------------|--|--------------------|
| user peak areas | | $1/K_0$ | RT |
| P0 | Monomer SEVOFLURAN | 0,602 | 5,5 |
| P1 | Dimer SEVOFLURAN | 0,756 | 4,9 |
| P2 | Monomer DESFLURAN | 0,638 | 5,3 |
| P3 | Dimer DESFLURAN | 0,809 | 4,7 |

Tabelle 5: Preset zur Peakerkennung in VisualNow

Auf Grundlage der ersten Messung wurde die Einstellung der VS-Time regelhaft so gewählt, dass ein valides, messbares Signal (Signalintensität > 1 mV) ohne Verlust des Reaktantenpeaks (Ausdruck einer zu hohen Stoffmenge) abgeleitet werden konnte.

Direkt postoperativ war es möglich, dass durch die Patienten noch besonders hohe Mengen Inhalationsanästhetika abgeatmet wurden. Hier konnte es in der Messung zu einem Verlust des Reaktantenpeaks kommen. Die Messung wurde daraufhin mit der nächst kleineren VS-Time wiederholt. Bei einer Signalintensität $< 0,5$ mV wurde eine erneute Messung mit der nächst größeren VS durchgeführt. Die Reinigung des MCC-IMS (FN/TN) nach Patientenmessung erfolgte bis zur unteren Nachweisgrenze nach einem vorgegebenen Reinigungsprotokoll.

3.3.4 Qualitätssicherung

Die Einstellungen der VOCan-Software für die Patientenmessung wurden nach einem hinterlegten Protokoll sowie im Abgleich mit der Checkliste „*Einstellungen VOCan-Software für Patientenmessung*“ vorgenommen (s. Anhang IV). Zur Reinigung des Geräts wurde eine Sequenz bestehend aus einer „Feuchten Null“ (FN) und einer „Trockenen Null“ (TN) programmiert. FN ist ein Reinigungsprogramm, welches eine 100% mit Wasserdampf gesättigte Luftprobe durch die Probenschleife zieht. Der polarisierte Wasserdampf führt zu einer Reinigung der MCC sowie der Ionisationskammer und der Driftröhre. Die anschließende TN-Sequenz musste hiernach eine leere Messung ohne Peaks ergeben. Das Reinigungsprogramm wurde entsprechend wiederholt, bis keine Peaks von Desfluran oder Sevofluran mehr nachweisbar waren. Zur Qualitätssicherung wurde die jeweils letzte FN / TN vor einer Patientenmessung auf mögliche Kontaminationen kontrolliert.

3.4 Datenanalyse

3.4.1 Intraoperative Messungen und Berechnung des Uptakes

Über das vom Narkosegerät ausgegebene Medibusprotokoll wurden die für den Uptake relevanten folgenden Parameter aufgezeichnet:

- Atemminutenvolumen (in L/min)
- endtidale Konzentration des Inhalationsanästhetikums (in Vol%)

Aus den gemessenen Werten wurde jeweils der Mean, der Median und die Standardabweichung berechnet. Die Berechnung der Aufnahme eines zu 100% gesättigten Atemgases (in L/min) erfolgte als Produkt der inspiratorischen Anästhetikakonzentration (%) und des Atemminutenvolumens (L/min) nachfolgender Formel:

$$V_{\text{inspAnästh}} [\text{L/min}] = \text{AMV} [\text{L/min}] \times C_{\text{insp}} [\%]/100$$

$V_{\text{inspAnästh}}$ = inspiratorisches Anästhetikavolumen bei 100% Sättigung, AMV = Atemminutenvolumen,

C_{insp} = durchschnittliche (minütliche) inspiratorische Anästhetikakonzentration in der Inspirationsluft

Das Äquivalent hierzu war die Berechnung der Abgabe eines zu 100% gesättigten Atemgases (in L/min) als Produkt der expiratorischen Anästhetikakonzentration (%) und des Atemminutenvolumens nach folgender Formel:

$$V_{\text{expAnästh}} [\text{L/min}] = \text{AMV} [\text{L/min}] \times C_{\text{exp}} [\%]/100$$

$V_{\text{expAnästh}}$ = expiratorisches Anästhetikavolumen bei 100% Sättigung, AMV = Atemminutenvolumen,

C_{exp} = durchschnittliche (minütliche) expiratorische Anästhetikakonzentration in der Inspirationsluft

Setzt man die inspirierten und expirierten Volumina in die allgemeine Gasgleichung ein, konnte die aufgenommene bzw. abgegebene Stoffmenge (in mol) wie folgt berechnet werden:

$$n \text{ [mol]} = \frac{p \text{ [Pa]} \times V \text{ [m}^3\text{]}}{R \text{ [J/(mol} \times \text{K)]} \times T \text{ [K]}}$$

$p = 101.325 \text{ Pa}$, R (universelle Gaskonstante) = $8,314 \text{ J/(mol} \times \text{K)}$, T (Temperatur) = $37^\circ\text{C} = 310,15 \text{ K}$

Mit Kenntnis der Molmasse von Desfluran ($168,036 \text{ g/mol}$) sowie von Sevofluran ($200,055 \text{ g/mol}$) konnte die aufgenommene bzw. abgegebene Stoffmenge berechnet werden.

Der Uptake bzw. die Abgabe ergab sich aus der Differenz von aufgenommener zu abgegebener Anästhetikamenge und wurde aus sekundlich gemessenen Werten gemittelt pro Minute angegeben. Mit diesen Werten konnte die Gesamtaufnahme und Gesamtabgabe und hieraus resultierend als Differenz die Netto-Aufnahme (Uptake) während der Dauer der Inhalationsanästhesie berechnet werden. Der summativ Uptake wurde zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180 und 240 Minuten nach Beginn der Zufuhr des volatilen Anästhetikums mit folgender Formel berechnet:

$$y = a * x^2 + b * x$$

$x = \text{Zeit (in min)}$, $y = \text{summativer Uptake (in g)}$

Zusätzlich zur Angabe der Parameter a und b wurde das Bestimmtheitsmaß (R^2) mit einem Solver-Tool (Solver-Add-In, Microsoft Corporation, Redmond, USA) bestimmt.

3.4.2 Postoperative Inhalationsanästhetikakonzentration in der Ausatemluft

Grundlage für die Berechnung der Konzentration von Inhalationsanästhetika in der Ausatemluft waren die sechs Kalibrationsformeln (VS mit 200 ms, 1000 ms und 5000 ms jeweils für Sevofluran und Desfluran), zur Ermittlung des Bestimmtheitsmaßes R^2 wurde das Microsoft Excel-Add-in Solver (Solver-Add-In, Microsoft Corporation, Redmond, USA) genutzt. In einem ersten Schritt wurden die Auswaschkonzentrationen (ppb_v) nach 25, 50, 75, 90, 95, 99 und 99,999%iger Reduktion der Ausgangskonzentration (m) angegeben. In einem weiteren Schritt wurde die Auswaschzeit (in Minuten) nach T_0 angegeben, welche für eine 25, 50, 75, 90, 95, 99 und 99,999%ige Reduktion der Ausgangskonzentration (m) benötigt wurde. Mit diesen Daten wurden Eliminationskurven für die vier Gruppen (Desfluran Normalgewicht, Desfluran Adipositas, Sevofluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas jeweils als Mean) dargestellt.

Die Gruppen wurden jeweils zu vier Zeitpunkten (24h, 72h, 168h nach T_0 und 336h = 14 Tage nach T_0) miteinander durch Varianzanalyse (ANOVA, post-hoc Tukey Test) verglichen. Ausgangspunkt für eine Vergleichbarkeit von Desfluran und Sevofluran unter Berücksichtigung der unterschiedlichen MAC-Werte war eine Normierung zum Zeitpunkt T_0 ($F_{A0} = m$). Die Eliminationskurven der vier Gruppen (DN, DA, SN und SA) wurden in einer F_A/F_{A0} -Ratio als Mean dargestellt. Die Gruppen wurden anschließend erneut zu vier Zeitpunkten (24h, 72h, 168h nach T_0 und 336h = 14 Tage nach T_0) mittels Varianzanalyse (one-way ANOVA, post-hoc Tukey) miteinander verglichen und die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) der F_A/F_{A0} – Elimination für jede Gruppe berechnet (Mean \pm Standardabweichung) und die Ratio zueinander angegeben.

3.4.3 Regressionsanalyse

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde das Risiko für eine verlängerte Elimination (99.999%ige Auswaschzeit oberhalb der 50. Perzentile) bei adipösen Patienten (BMI > 30 kg/m²) im Vergleich zu normgewichtigen Patienten berechnet. Dabei wurden die Odds Ratio (95%CI) bei einem Alpha-Fehler von 0,05 als crude sowie für MAC Stunden adjustierte Odds Ratio angegeben. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die weiteren Confounder Alter, Anästhetikum, Anästhesiedauer, endtidale Anästhetikakonzentration (Mean) sowie Anästhetikuptake berechnet. Eine lineare Regressionsanalyse für BMI (kg/m²) bzw. Körperfett (%) vs. 99.999%ige Auswaschzeit (h) wurde bei einem Signifikanzniveau von 0,05 berechnet.

3.4.4 Darstellung der Elimination

Auf Grundlage der im Chromatogramm gemessenen Gesamtintensität (mV) wurde zunächst die Konzentration in der Ausatemluft (ppb_v) berechnet und die Elimination – beginnend mit dem Zeitpunkt, ab dem kein Uptake mehr stattfand (inspiratorische Konzentration des volatilen Anästhetikums = 0%) – in einer logarithmischen Regression nach folgender Formel berechnet:

$$y = m * x^b$$

Hierbei entsprach m der berechneten Konzentration zu Beginn der Elimination (ppb_v), x der Zeit (min) nach Beginn der Elimination und y der Konzentration in der Atemluft (ppb_v). Die gemessenen Rohdaten ergaben aufgrund unvermeidlicher, intraindividuelle Abweichungen eine rauschende Kurve. Diese wurde mit einer logarithmischen Regression angepasst.

3.4.5 Deskriptivstatistik und faktorielle Varianzanalyse

Für alle Parameter wurde der Mean, der Median und die Standardabweichung berechnet. Die Berechnung erfolgte in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). Die F_A/F_{A0} -Ratios

zwischen den Gruppen Desfluran Adipositas, Desfluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht wurden nach 24h, 72h, 168h und 336h mit einer univariaten Varianzanalyse (One Way ANOVA on Ranks, SigmaPlot, Version 12.5, Systat Software, Erkrath, Germany) verglichen.

Zum Vergleich der intraoperativen Aufnahme und Abgabe des inhalativen Anästhetikums zwischen den Desfluran- und Sevoflurangruppen sowie den normalgewichtigen bzw. übergewichtigen Gruppen. wurde der t-test für unabhängige Stichproben eingesetzt. Zur Einordnung der Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen Desfluran Adipositas, Desfluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht wurde post-hoc ein Signifikanztest nach Tukey durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Kalibration

Aus der Kalibration ergaben sich für Desfluran bei den variierenden Klappenöffnungszeiten (VS) folgende Kalibrationsformeln:

VS 200 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 0.0000032964 * e^{(13.2087 * U[\text{mV}])} + 138.6901 * e^{(1.9335 * U[\text{mv}])}$$

VS 1000 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 0.000018933 * e^{(10.8496 * U[\text{mV}])} + 6.5939 * e^{(2.1412 * U[\text{mv}])}$$

VS 5000 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 0.8051 * e^{(2.9359 * U[\text{mV}])} + 0.0002 * e^{(11.9974 * U[\text{mv}])}$$

Für Sevofluran erbrachte die Kalibration bei den verschiedenen Klappenöffnungszeiten die folgenden Kalibrationsformeln:

VS 200 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 73.4482 * e^{(5.2603 * U[\text{mV}])} + 49.4339 * e^{(5.2604 * U[\text{mv}])}$$

VS 1000 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 3.2827 * e^{(3.7809 * U[\text{mV}])} + 6.5187 * e^{(3.7808 * U[\text{mv}])}$$

VS 5000 ms:

$$C [\text{ppb}_v] = 0.9492 * e^{(3.4649 * U[\text{mV}])} + 1.101 * e^{(3.4649 * U[\text{mv}])}$$

Auf Grundlage dieser Formeln erfolgte die Umrechnung aller gemessenen Spannungsintensitäten (mV) in die Konzentration (ppb_v). Die hieraus resultierenden Kalibrationskurven sind in den folgenden Abbildungen 11 bis 16 dargestellt:

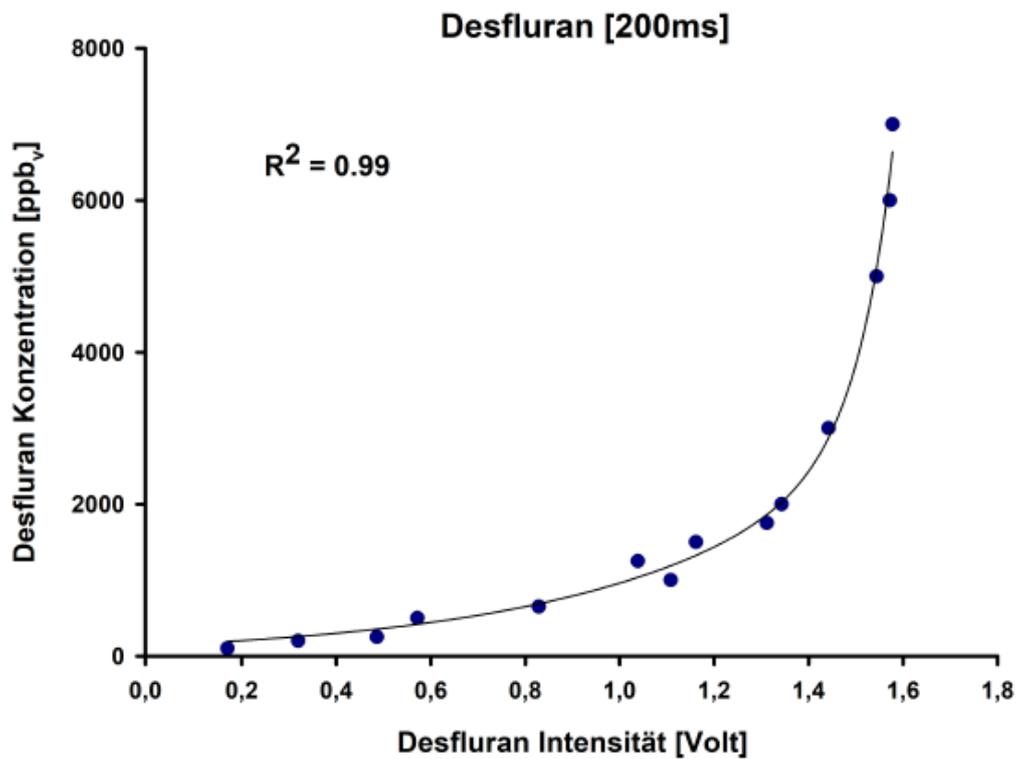


Abbildung 11: Kalibrationskurve für Desfluran mit Valve Switching Time 200 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

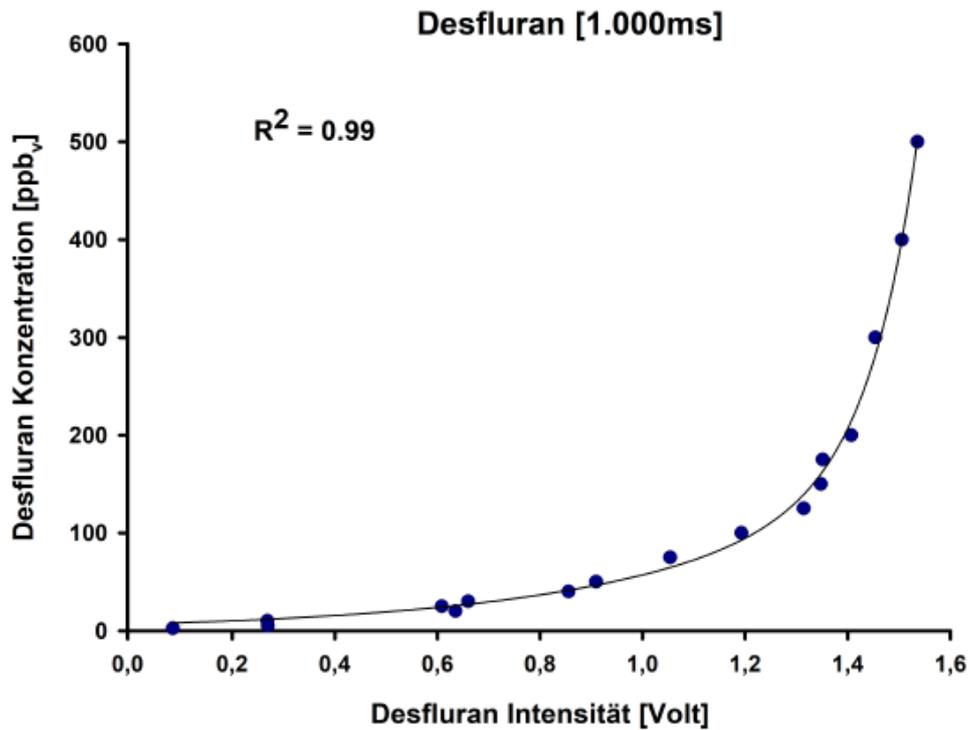


Abbildung 12: Kalibrationskurve für Desfluran mit Valve Switching Time 1000 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

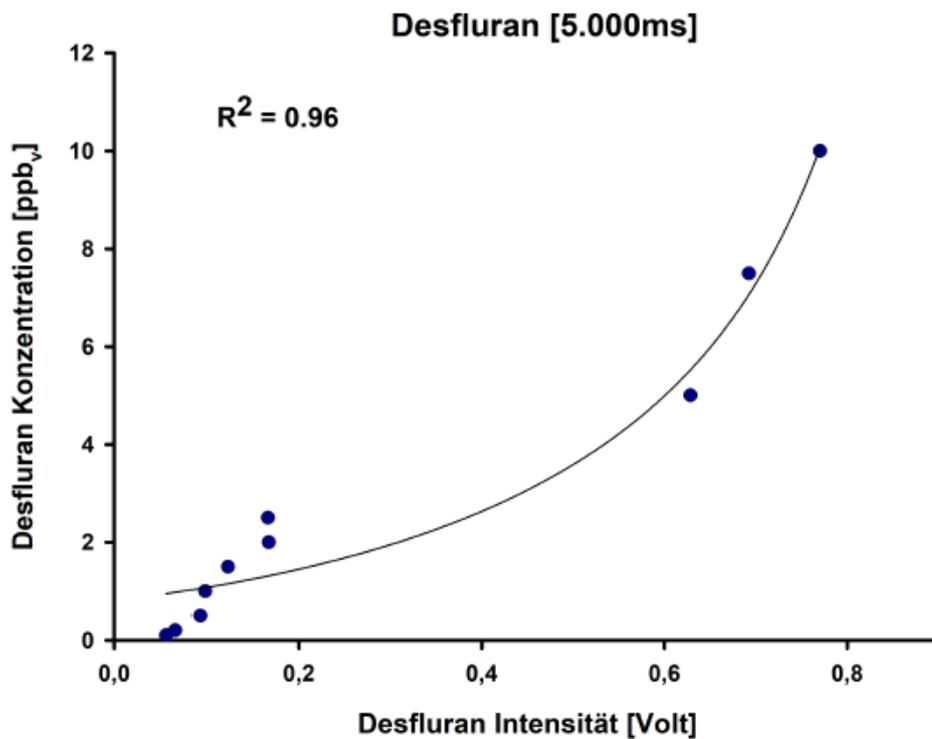


Abbildung 13: Kalibrationskurve für Desfluran mit Valve Switching Time 5000 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

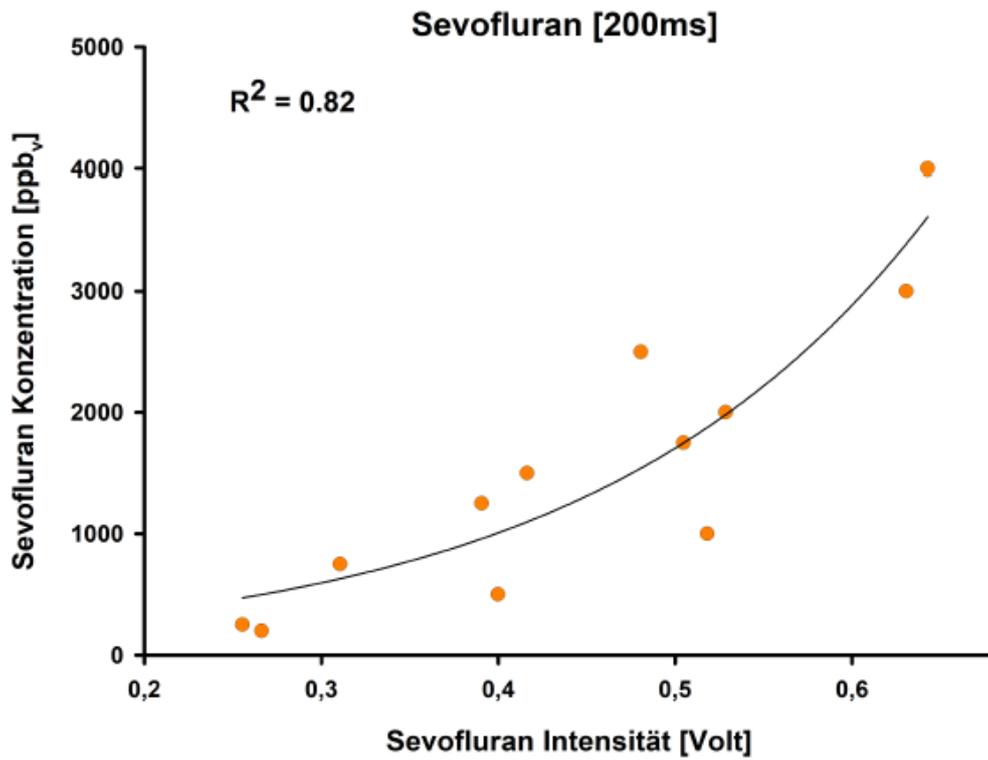


Abbildung 14: Kalibrationskurve für Sevofluran mit Valve Switching Time 200 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

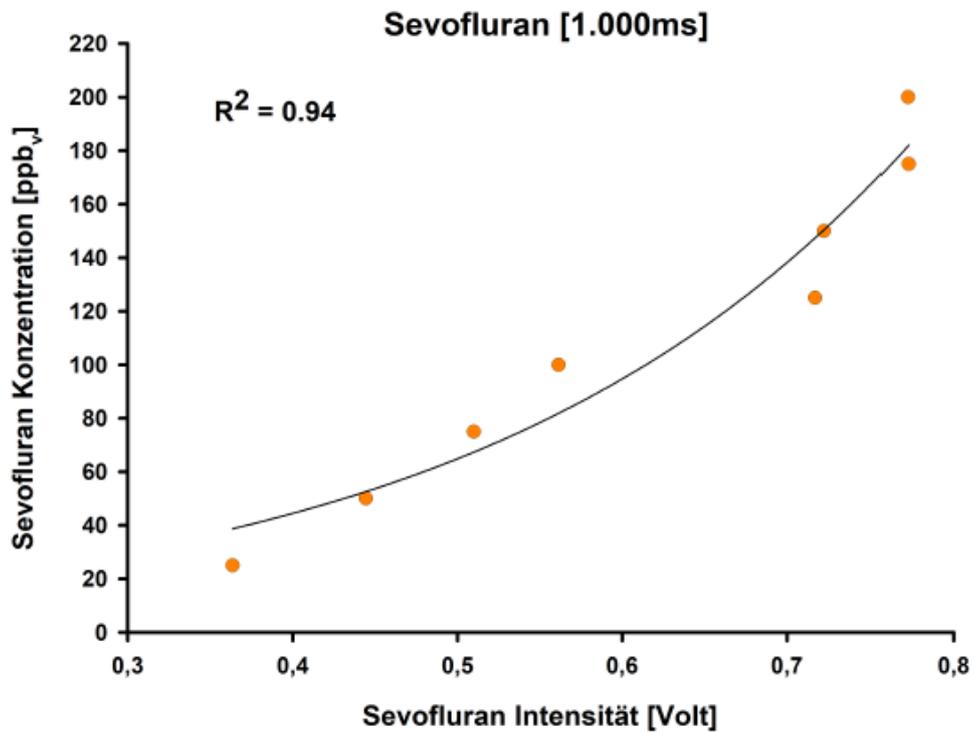


Abbildung 15: Kalibrationskurve für Sevofluran mit Valve Switching Time 1000 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

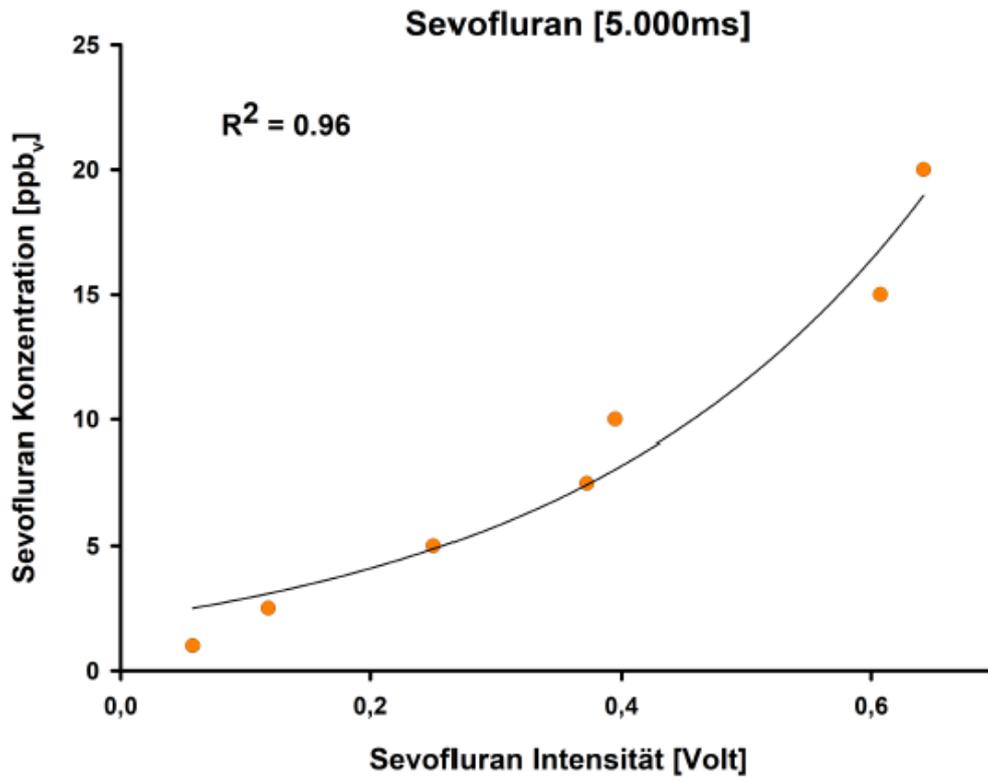


Abbildung 16: Kalibrationskurve für Sevofluran mit Valve Switching Time 5000 ms; R^2 zur Exponentialfunktion $y = a * \exp(b * x) + c * \exp(d * x)$

4.2 Allgemeine und demographische Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 65 (± 13 SD) Jahren, die Körpergröße bei 170 (± 10 SD) cm und der BMI bei 33 (± 8 SD) kg/m^2 . Die demographische Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten (Abbildung 17) sowie die allgemeinen, demographischen Daten (Tabelle 6) sind im Folgenden dargestellt.

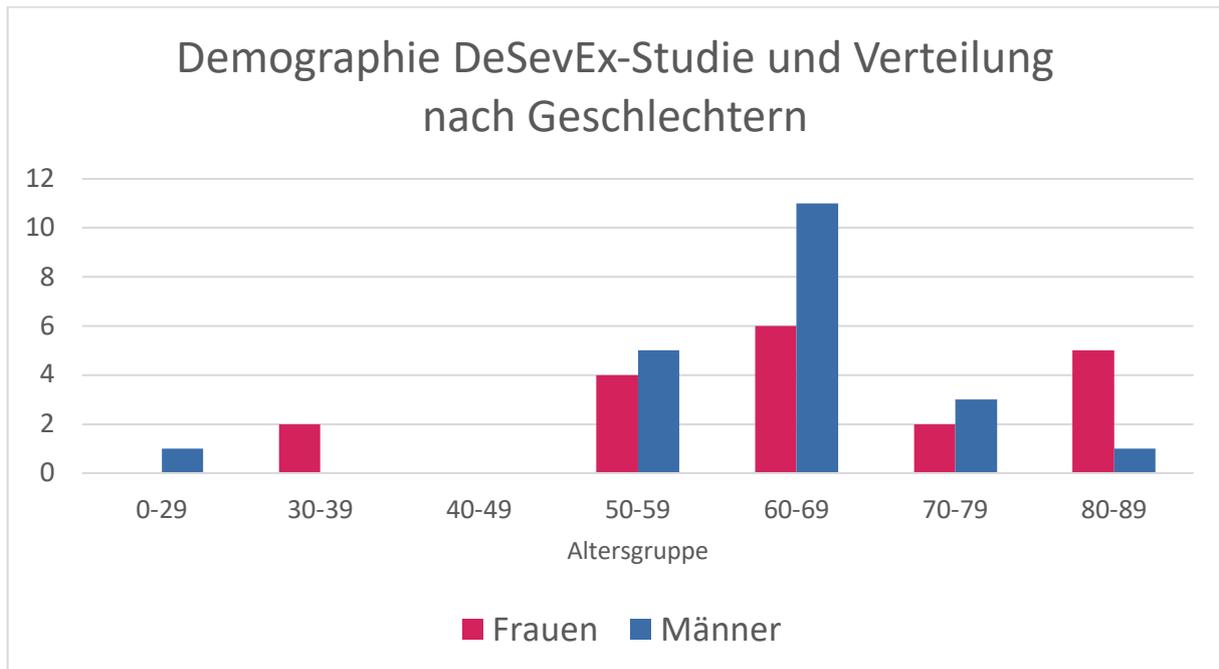


Abbildung 17: Demographische Verteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach Geschlecht und Lebensalter bei Studieneintritt

| | Alter | Gewicht [kg] | BMI [kg/m ²] |
|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Median (25% - 75% Perzentil) | 66 (58 – 73) | 85,5 (73,5 – 96,25) | 29,9 (25,9 – 33,8) |
| | LBM [kg] | Fett [%] | Fett [kg] |
| Median (25% - 75% Perzentil) | 52,8 (47,4 – 66,6) | 32,1 (29,5 – 36,9) | 27,8 (21,4 – 35,8) |

Tabelle 6: Allgemeine demographische Daten: Alter, Gewicht, BMI, Lean Body Mass, relativer Körperfettanteil vom Gesamtgewicht (%), absoluter Fettanteil (kg)

Tabelle 7 zeigt die demographischen Daten getrennt nach Inhalationsanästhetikum sowie nach BMI (adipös vs. normalgewichtig):

| | Desfluran | Sevofluran | p-Wert | BMI <30kg/m ² | BMI ≥30kg/m ² | p-Wert |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Alter (Jahren) | 64 (±15SD) | 66 (±9SD) | 0.55 | 69 (±11SD) | 61 (±13SD) | 0.03* |
| Größe (cm) | 171 (±11SD) | 168 (±9SD) | 0.39 | 170 (±15SD) | 169 (±9SD) | 0.66 |
| Gewicht (kg) | 94 (±29SD) | 87 (±24SD) | 0.51 | 74 (±13SD) | 107 (±25SD) | <0.001* |
| Geschlecht | 11 m / 9 w | 10 m / 10 w | 0.75 [#] | 11 m / 9 w | 10 m / 10 w | 0.75 [#] |
| BMI (kg/m²) | 32 (±10SD) | 31 (±9SD) | 0.76 | 25 (±4SD) | 38 (±9SD) | <0.001* |
| LBM (kg) | 57 (±14SD) | 55 (±12SD) | 0.54 | 54 (±10SD) | 58 (±15SD) | 0.29 |
| Fett (%) | 34 (±7SD) | 32 (±8SD) | 0.44 | 28 (±6SD) | 38 (±6SD) | <0.001* |
| Fett (kg) | 33 (±18SD) | 29 (±14SD) | 0.58 | 21 (±6SD) | 41 (±16SD) | <0.001* |
| OP (min) | 181 (±75SD) | 191 (±80SD) | 0.53 | 174 (±75SD) | 199 (±89SD) | 0.32 |

Tabelle 7: Allgemeine demographische Daten aufgeteilt nach den Gruppen Desfluran und Sevofluran sowie Normalgewicht (BMI <30kg/m²) und Übergewicht (BMI ≥30kg/m²). Angegeben ist der Mean und die Standardabweichung (SD); *p<0.05 = signifikanter Unterschied zwischen Normalgewichtig und Übergewicht (t-Test), [#] Chi-Quadrat-Test

Die detaillierten intraoperativen Messdaten sowie weitere Informationen zu den operativen Eingriffen sind im Anhang (Tabelle 1 – Demographische Daten) beigefügt.

4.3 Uptake

Die summative Aufnahme des inhalativen Anästhetikums nach 60 Minuten Desflurananästhesie war bei adipösen Patienten signifikant höher als bei normalgewichtigen Patienten (Tabelle 8).

| | Volatiles Anästhetikum | | | Body-Mass-Index | | |
|--------------------------------|------------------------|---------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------|
| | Desfluran | Sevofluran | p-Wert | BMI <30kg/m ² | BMI ≥30kg/m ² | p-Wert |
| MAC- Stunden | 1.3 (±0.7 SD) | 1.5 (±0.8SD) | 0.25 | 1.2 (±0.6SD) | 1.6 (±0.8SD) | 0.04* |
| AMV (L/min) | 6.3 (±1.4SD) | 5.9 (±0.9SD) | 0.25 | 5.6 (±0.9SD) | 6.7 (±1.1SD) | 0.002* |
| etCO₂ (mmHg) | 34 (±3SD) | 35 (±SD3) | 0.39 | 33 (±3SD) | 36 (±3SD) | 0.03* |
| Uptake (g) | 27.5 (±13 SD) | 15.9 (±8.3SD) | 0.002* | 18.2 (±11 SD) | 25.1 (±12.8SD) | 0.053 |
| Abgabe (g) | 2.2 (±1.4SD) | 0.9 (±0.8SD) | <0.001* | 1.3 (±1SD) | 1.7 (±1.6SD) | 0.47 |
| Gesamt (g) | 25.3 (±12.5SD) | 15 (±7.8SD) | 0.004 | 16.9 (±10.3SD) | 23.4 (±11.9SD) | 0.06 |

Tabelle 8: Vergleich der intraoperativen Beatmungsparameter wie AMV (=Atemminutenvolumen), CO₂, Aufnahme und Abgabe inhalativer Anästhetika in der Desfluran- und Sevoflurangruppe sowie bei normalgewichtigen bzw. übergewichtigen Patienten, dargestellt ist jeweils der Mean (SD). * p<0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (t-Test)

Der summative Uptake für Desfluran und Sevofluran nach 60 Minuten Inhalationsanästhesie war für übergewichtige Patienten höher als für normalgewichtige Patienten (Abbildung 18).

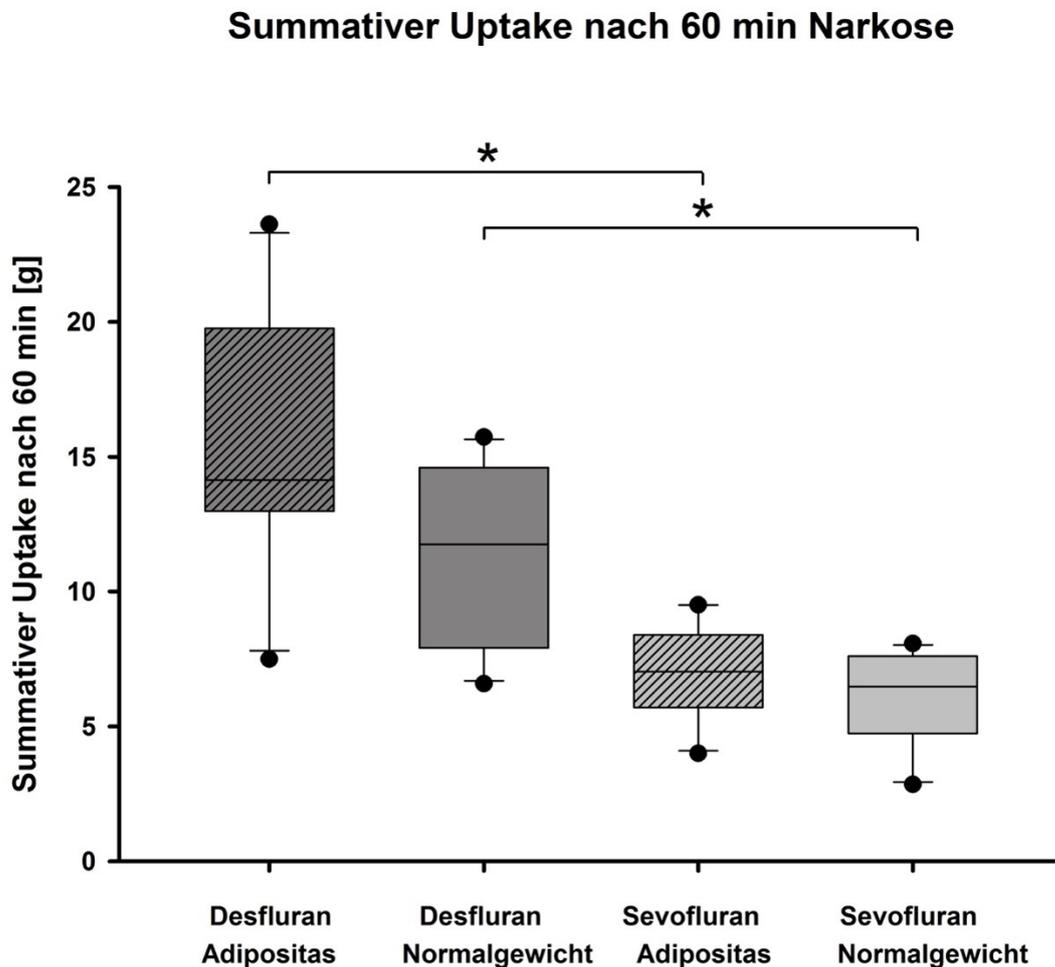


Abbildung 18: Summativer Uptake (g) für Desfluran und Sevofluran nach 60 Minuten Inhalationsanästhesie; * $p < 0.05$, signifikanter Unterschied zwischen Desfluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht, Desfluran Adipositas und Sevofluran Adipositas sowie zwischen Desfluran Normalgewicht und Sevofluran Normalgewicht (One Way ANOVA on Ranks)

Individuelle Messergebnisse sind im Anhang II (Beatmungsparameter) sowie im Anhang III (Uptake), Anhang IV (postoperative Elimination) und Anhang V (Auswaschkonzentrationen und Auswaschzeiten) aufgeführt.

4.4 Postoperative Elimination

Inhalationsanästhetika waren in unseren Messungen über 14 Tage nachweisbar. Die patientenindividuellen Konzentrationen von Inhalationsanästhetika im Exhalom im postoperativen Verlauf sind in den folgenden Abbildungen 19 bis 22 dargestellt. Die postoperative Ausatemluftanalyse wurde über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,8 Tagen ($\pm 2,3$ SD) durchgeführt.

Desfluran normgewichtige Patienten - Gesamter postoperativer Zeitraum

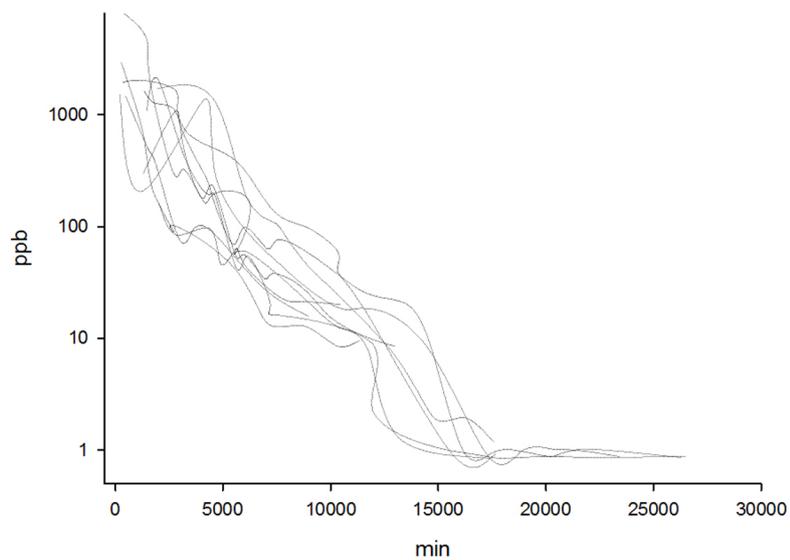


Abbildung 19: Patientenindividuelle Rohdaten vor Ausgleichsrechnung von allen gemessenen Konzentrationen im postoperativen Verlauf in der Gruppe Desfluran Normalgewicht

Desfluran adipöse Patienten- Gesamter postoperativer Zeitraum

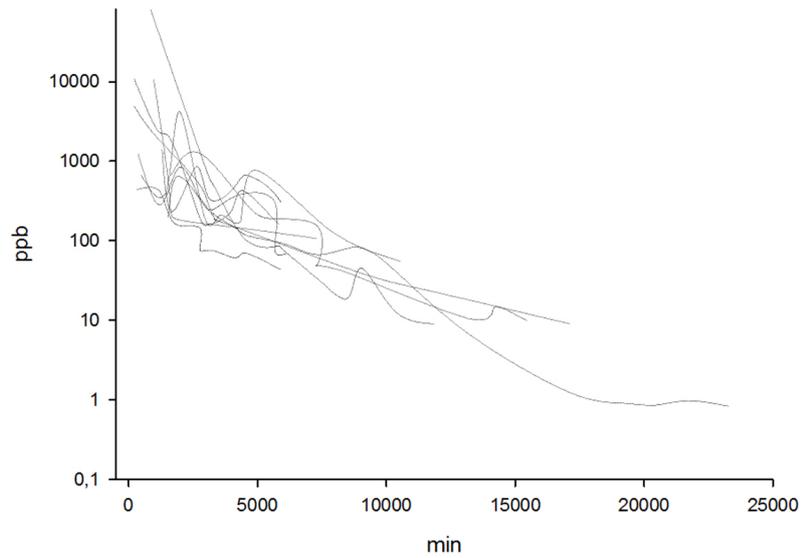


Abbildung 20: Patientenindividuelle Rohdaten vor Ausgleichsrechnung von allen gemessenen Konzentrationen im postoperativen Verlauf in der Gruppe Desfluran Adipositas

Sevofluran normgewichtige Patienten - Gesamter posoperativer Zeitraum

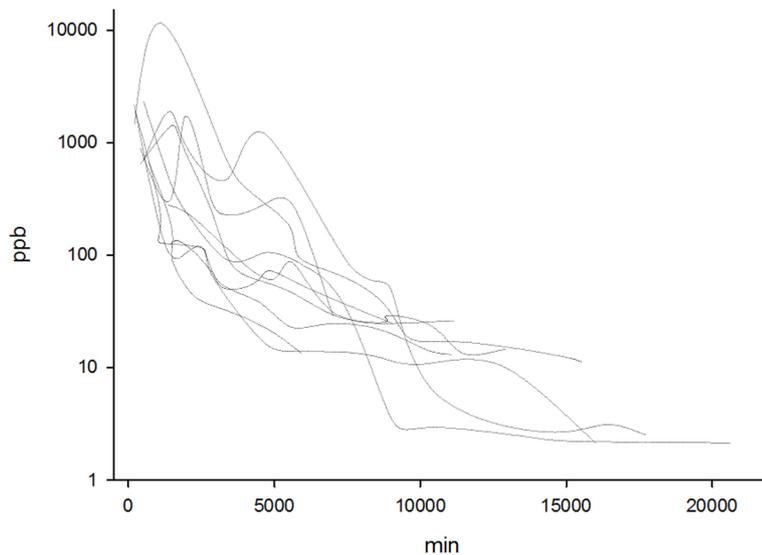


Abbildung 21: Patientenindividuelle Rohdaten vor Ausgleichsrechnung von allen gemessenen Konzentrationen im postoperativen Verlauf in der Gruppe Sevofluran Normalgewicht

Sevofluran adipöse Patienten - Gesamter postoperativer Zeitraum

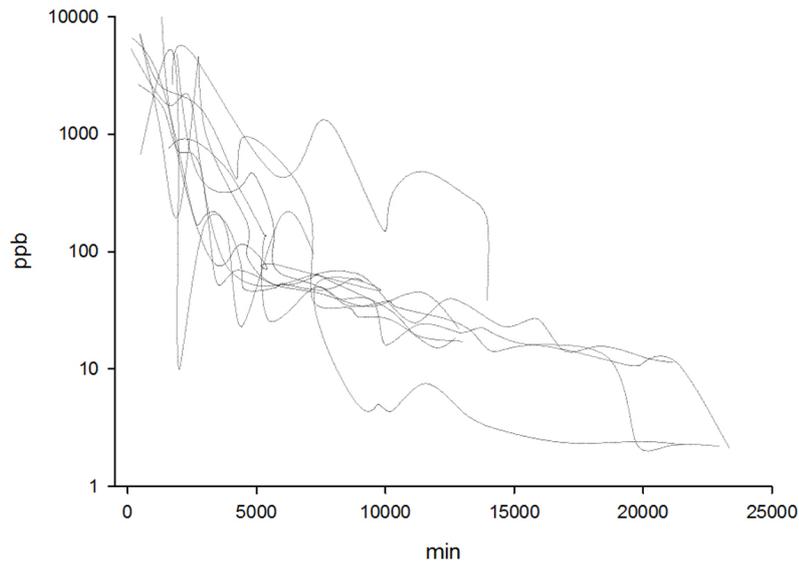


Abbildung 22: Patientenindividuelle Rohdaten vor Ausgleichsrechnung von allen gemessenen Konzentrationen im postoperativen Verlauf in der Gruppe Sevofluran Adipositas

In den Abbildungen 23 bis 28 sind die gemessenen Konzentrationen in der Ausatemluft mit dem jeweils besten, medianen und schlechtesten Fit in logarithmischer Regression dargestellt. Die individuellen Ausatemluftkonzentrationen aller Patienten für Desfluran und Sevofluran wurden in logarithmischer Darstellung über die Zeit aufgetragen (Abbildungen 29 und 30).

Bester Fit Desfluran

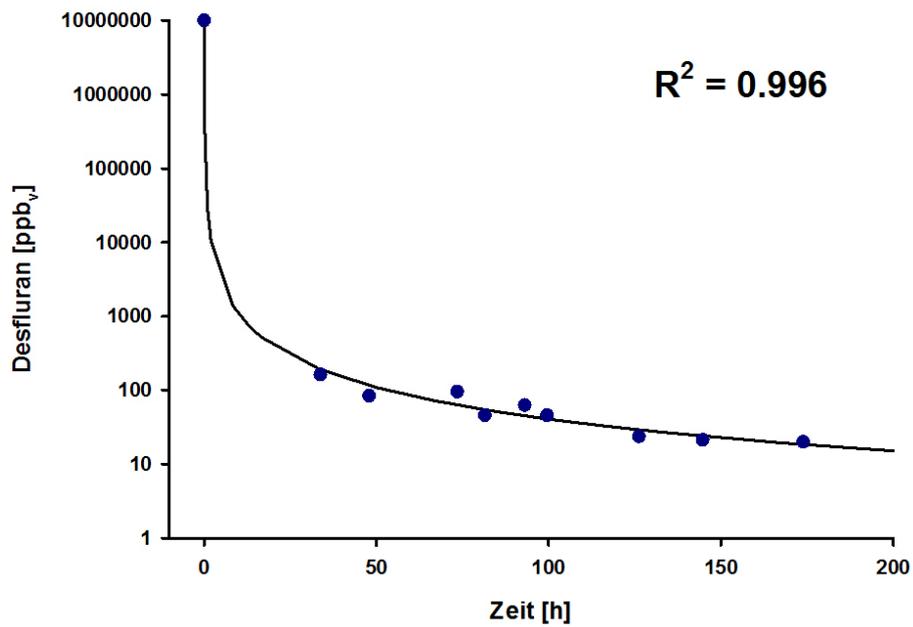


Abbildung 23: Bester Fit Desfluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

Bester Fit Sevofluran

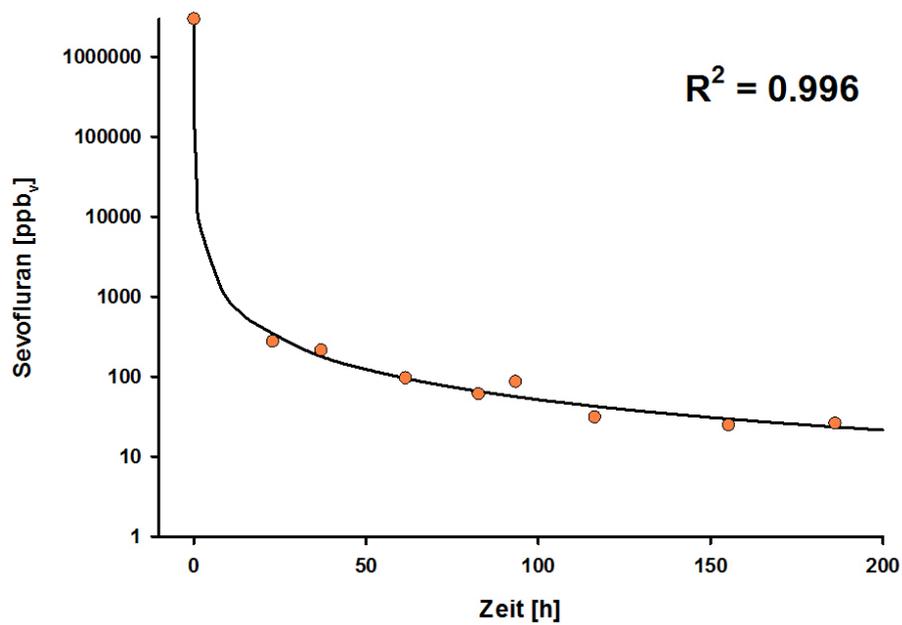


Abbildung 24: Bester Fit Sevofluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

Median Fit Desfluran

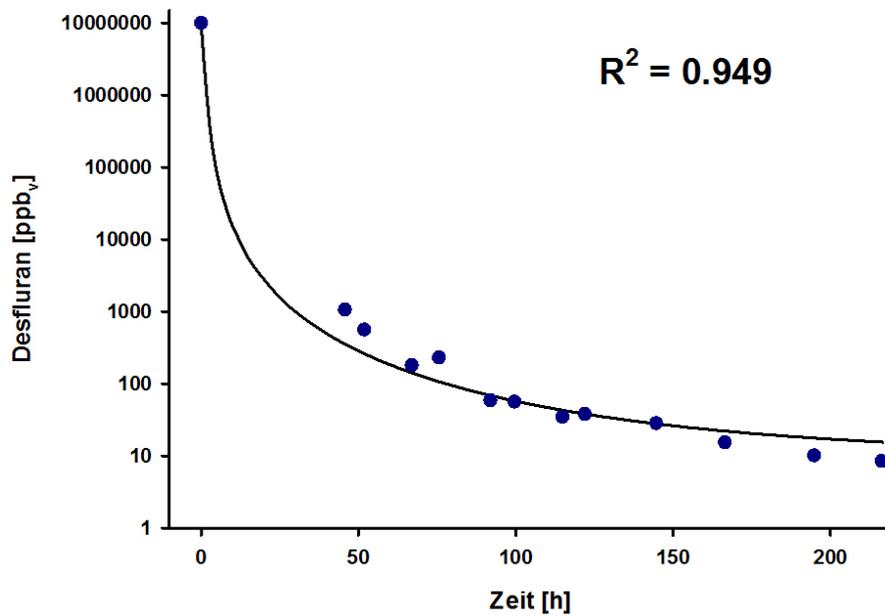


Abbildung 25: Medianer Fit Desfluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

Median Fit Sevofluran

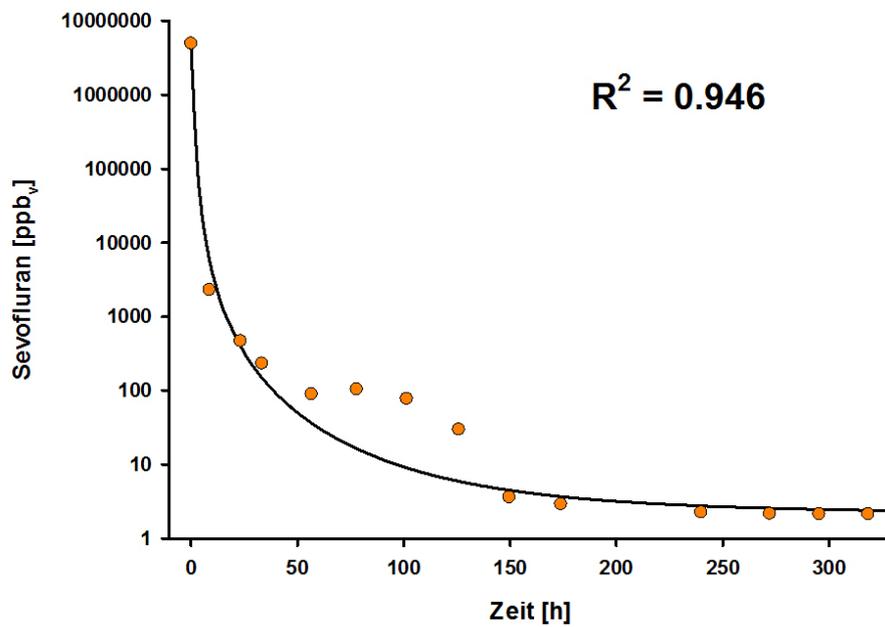


Abbildung 26: Medianer Fit Sevofluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

Schlechtester Fit Desfluran

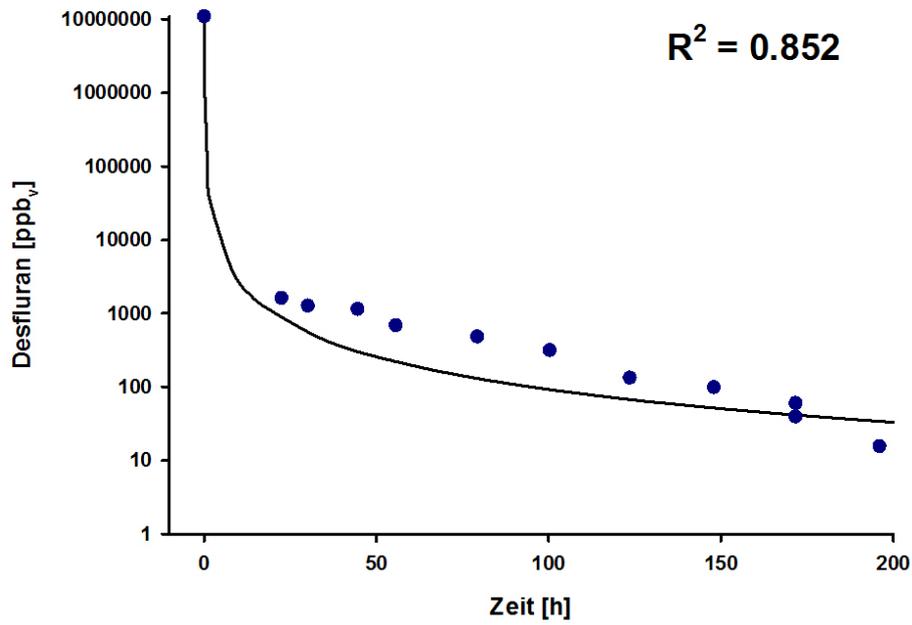


Abbildung 27: Schlechtester Fit Desfluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

Schlechtester Fit Sevofluran

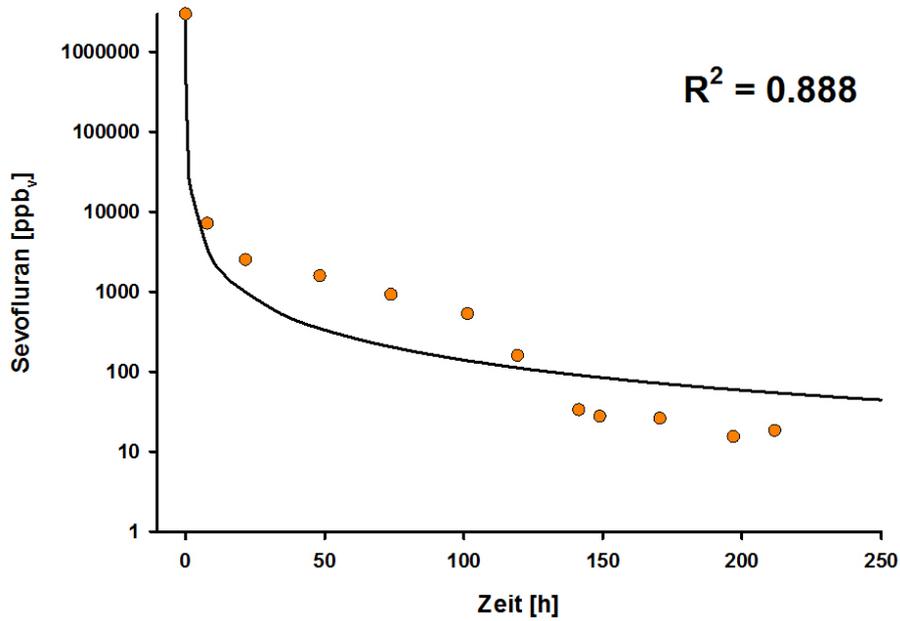


Abbildung 28: Schlechtester Fit Sevofluran nach logarithmischer Regression ($y=m*x^2$), R^2 =Bestimmtheitsmaß

20 Patienten Desfluran Normalgewicht und Adipositas

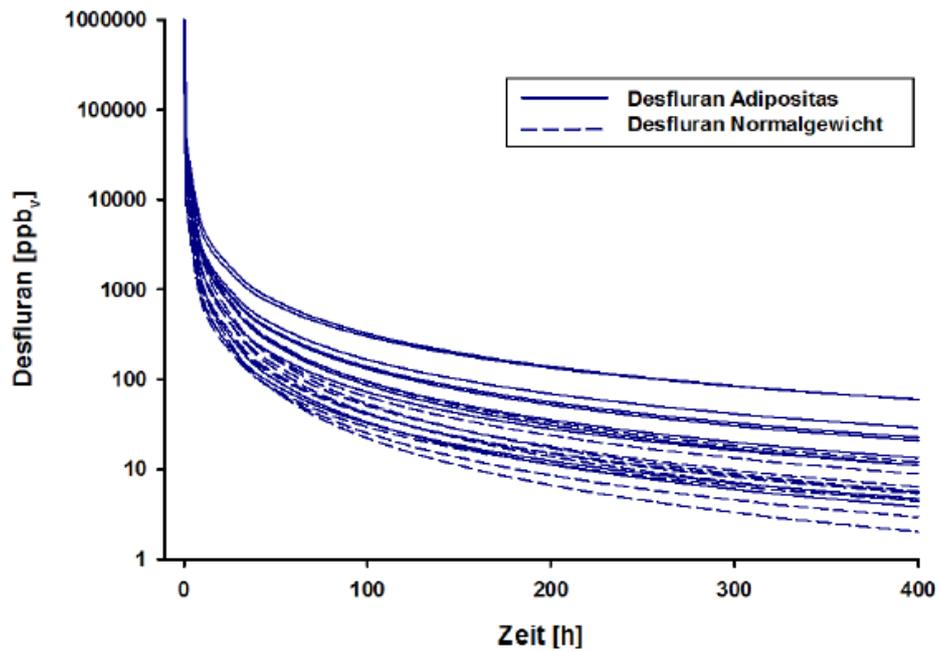


Abbildung 29: Individuelle Konzentrationsmessungen in der Ausatemluft nach Optimierung in logarithmischer Darstellung über die Zeit [h] für Patienten nach Desflurananästhesie für normalgewichtige (separierte Linie) und übergewichtige (durchgezogene Linie) Patienten

20 Patienten Sevofluran Normalgewicht und Adipositas

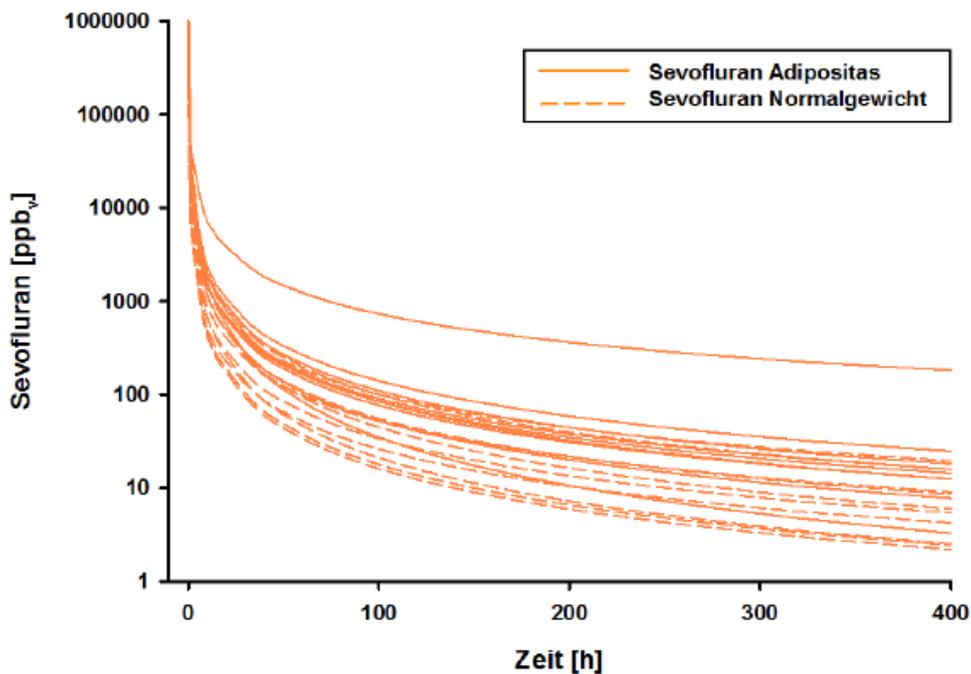


Abbildung 30: Individuelle Konzentrationsmessungen in der Ausatemluft nach Optimierung in logarithmischer Darstellung über die Zeit [h] für Patienten nach Sevoflurananästhesie für normalgewichtige (separierte Linie) und übergewichtige (durchgezogene Linie) Patienten

In der Boxplot-Darstellung zeigt sich die für Sevofluran im Vergleich zu Desfluran längere Auswaschzeit. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Dies beweist, dass die Wahl des inhalativen Anästhetikums die Elimination beeinflusst (Abbildung 31).

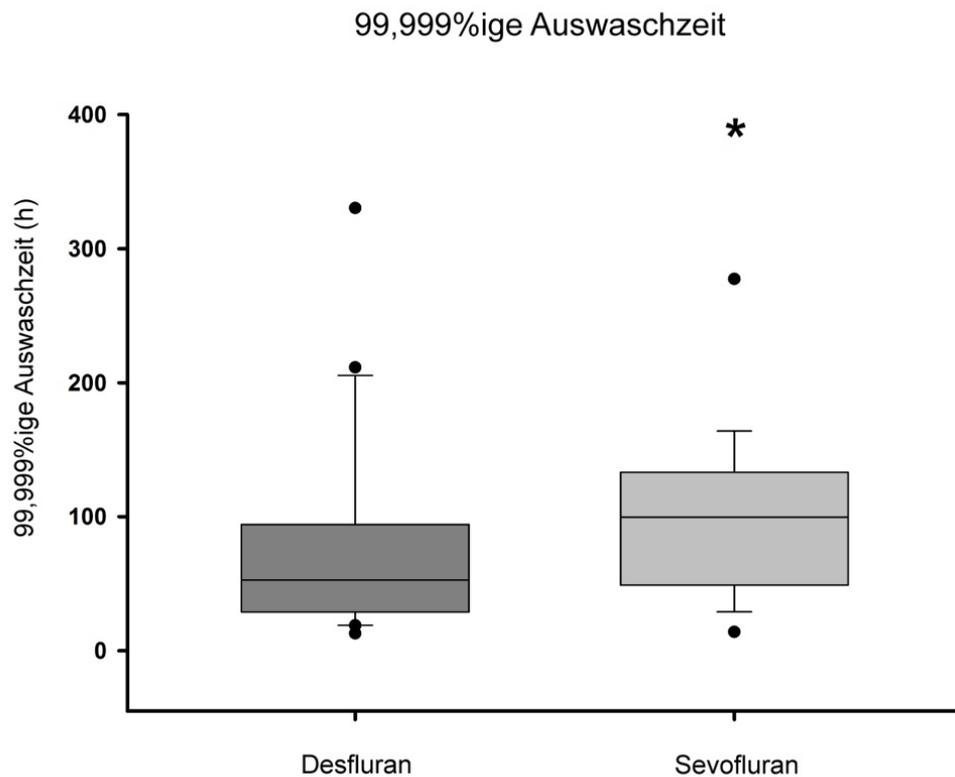


Abbildung 31: 99,999%ige Auswaschzeit für normal- und übergewichtige Patienten nach Desflurannarkose (Median 52.8 Minuten, 25.-75. Perzentile 28.9-94.2 Minuten) und normal- und übergewichtige Patienten nach Sevoflurannarkose (Median 100.9 Minuten, 25.-75. Perzentile 94.2-148.3 Minuten); * $p < 0.05$ signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Desfluran und Sevofluran, t-Test

Beim Vergleich der vier Gruppen (Desfluran Normalgewicht, Desfluran Adipositas, Sevofluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas) ist zu sehen, dass die durchschnittlich gemessenen Konzentrationen von Inhalationsanästhetika in der Gruppe der übergewichtigen Patienten (Desfluran Adipositas und Sevofluran Adipositas) unabhängig vom gewählten Inhalationsanästhetikum zu vergleichbaren Zeitpunkten in deutlich höheren Konzentrationen in der Ausatemluft nachweisbar waren (Abbildung 32).

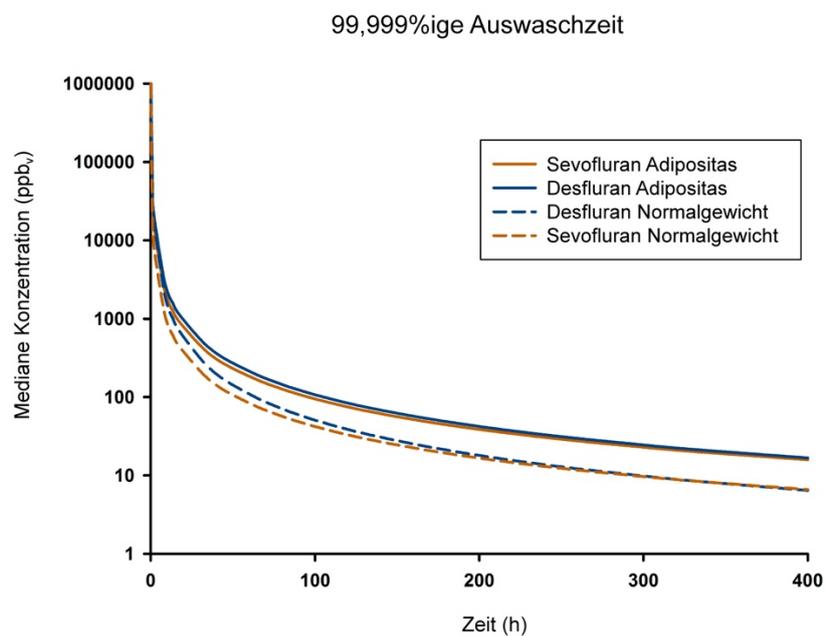


Abbildung 32: Mediane Verläufe der postoperativ gemessenen Konzentrationen der Inhalationsanästhetika in der Ausatemluft bei Patienten der vier Gruppen Desfluran Adipositas, Desfluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas, Sevofluran Normalgewicht in logarithmischer Darstellung mit Nachweis von höheren Konzentrationen für die Gruppen Desfluran Adipositas und Sevofluran Adipositas

Die 99,999%ige Auswaschzeit ist nach einer Desfluran-Anästhesie bei übergewichtigen Patienten signifikant verlängert (Abbildung 33).

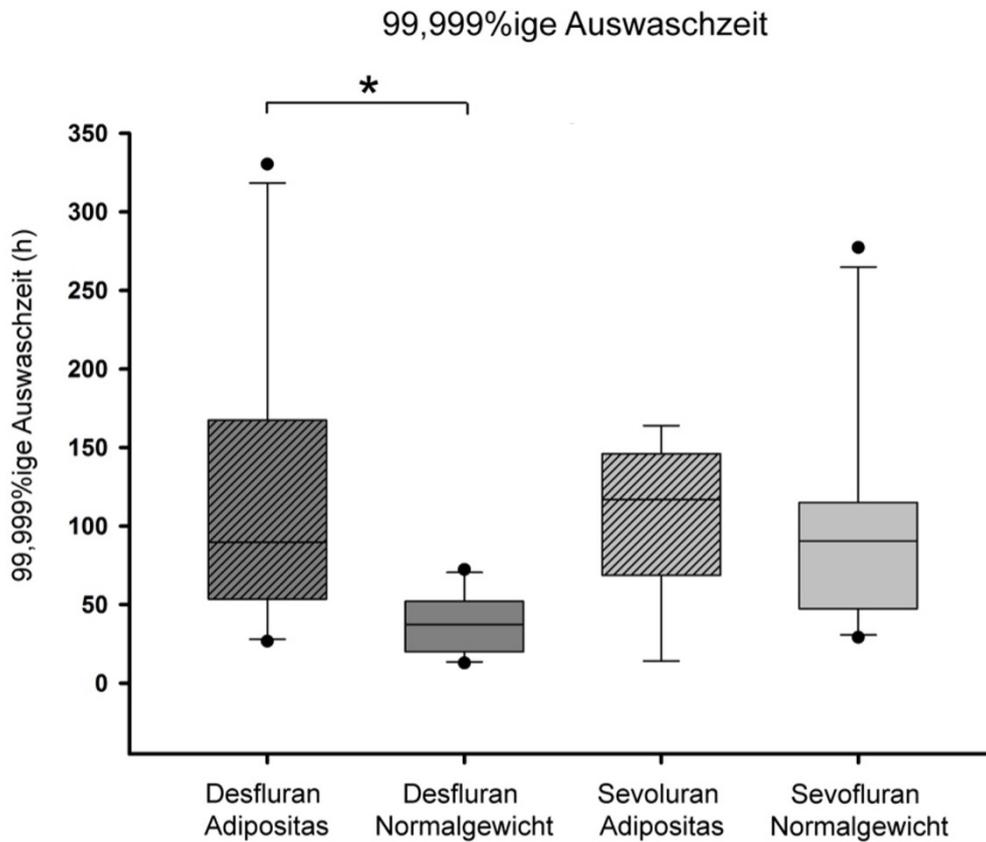


Abbildung 33: 99.999%ige Auswaschzeit (h) nach Inhalationsanästhesie mit Desfluran bzw. Sevofluran bei übergewichtigen und normgewichtigen Patienten. * = signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ (ANOVA One Way on Ranks)

Trotz des deutlich geringeren Uptakes konnte Sevofluran – sowohl bei normal- als auch bei übergewichtigen Patienten – in ähnlich hoher Konzentration wie Desfluran nachgewiesen werden. Nach Normierung auf die alveoläre Fraktion, bei der erstmalig kein volatiles Anästhetikum mehr aufgenommen wurde (FA_0), war diese Beobachtung noch deutlicher. Sevofluran war sowohl bei normal- als auch bei übergewichtigen Patienten länger in höheren Konzentrationen in der Atemluft nachweisbar als Desfluran (Abbildung 34).

Elimination Desfluran und Sevofluran Ratio FA/FA_0

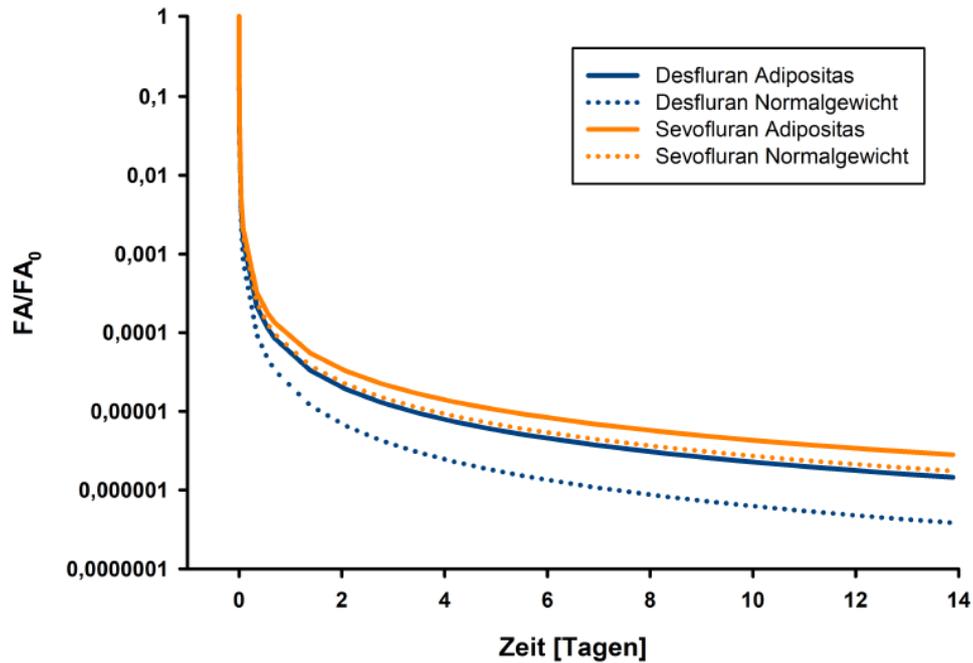


Abbildung 34: Langzeitelimination im Median der Gruppen DA, DN, SA, SN über einen Zeitraum von 14 Tagen, MAC-unabhängige Darstellung aufgrund Nivellierung über die Ratio FA/FA_0

Der Zeitraum der postoperativen Atemluftmessungen, die Parametrisierung der logarithmischen Regression (Elimination), sowie die Auswaschkonzentrationen und Auswaschzeiten können dem Anhang (Tabelle 4 und Tabelle 5) entnommen werden.

In der Gruppe Desfluran (Normalgewicht vs. Adipositas) war der Unterschied zwischen den AUC am größten (AUC 0,85) (s. Tabelle 9).

| | AUC Mean (\pm SD) [0-14 d] |
|--|-------------------------------|
| Desfluran Adipositas | 0,0052 (\pm 0.0007) |
| Desfluran Normalgewicht | 0,0044 (\pm 0.0003) |
| Sevofluran Adipositas | 0,0054 (\pm 0.0017) |
| Sevofluran Normalgewicht | 0,0050 (\pm 0.0006) |
| | Ratio AUC |
| Desfluran Normalgewicht / Adipositas | 0,85 |
| Desfluran Normalgewicht / Sevofluran Normalgewicht | 0,87 |
| Sevofluran Normalgewicht / Adipositas | 0,93 |
| Desfluran Adipositas / Sevofluran Adipositas | 0,95 |

Tabelle 9: Area under the Curve (AUC) der F_A/F_{A0} -Ratio als Mean \pm Standardabweichung für den Zeitraum von 14 Tagen nach Beginn der Elimination sowie der Ratio zwischen den Gruppen Desfluran und Sevofluran, Normalgewicht und Adipositas.

Es lässt sich ein signifikanter Unterschied der F_A/F_{A0} -Ratio zum Zeitpunkt 24, 72, 168 und 336h nach Beginn der Elimination zwischen den normalgewichtigen und den übergewichtigen Patienten nach Desflurananästhesie sowie zwischen der Gruppe Sevofluran Adipositas und Desfluran Normalgewicht feststellen (siehe Tabelle 10).

| | 24 h | 72 h |
|---------------------------------|---|--|
| Desfluran Adipositas | 5,85 *10 ⁻⁵ (3,14*10 ⁻⁵ - 11,3*10 ⁻⁵) * | 1,34 *10 ⁻⁵ (0,657*10 ⁻⁵ - 2,87*10 ⁻⁵) * |
| Desfluran Normalgewicht | 1,94*10 ⁻⁵ (0,745*10 ⁻⁵ - 3,02*10 ⁻⁵) | 0,376*10 ⁻⁵ (0,125*10 ⁻⁵ - 0,628*10 ⁻⁵) |
| Sevofluran Adipositas | 8,38*10 ⁻⁵ (4,28*10 ⁻⁵ - 10,9*10 ⁻⁵) | 2,03*10 ⁻⁵ (0,936*10 ⁻⁵ - 2,73*10 ⁻⁵) |
| Sevofluran Normalgewicht | 5,9*10 ⁻⁵ (2,67*10 ⁻⁵ - 7,68*10 ⁻⁵) | 1,36*10 ⁻⁵ (0,545*10 ⁻⁵ - 1,84*10 ⁻⁵) |
| | 168h | 336h |
| Desfluran Adipositas | 0,432*10 ⁻⁵ (0,197*10 ⁻⁵ - 0,996*10 ⁻⁵) * | 0,171*10 ⁻⁵ (0,0735*10 ⁻⁵ - 0,419*10 ⁻⁵) * |
| Desfluran Normalgewicht | 0,106*10 ⁻⁵ (0,0316*10 ⁻⁵ - 0,187*10 ⁻⁵) | 0,0378*10 ⁻⁵ (0,0103*10 ⁻⁵ - 0,0693*10 ⁻⁵) |
| Sevofluran Adipositas | 0,681*10 ⁻⁵ (0,29*10 ⁻⁵ - 0,944*10 ⁻⁵) | 0,278*10 ⁻⁵ (0,111*10 ⁻⁵ - 0,395*10 ⁻⁵) |
| Sevofluran Normalgewicht | 0,436*10 ⁻⁵ (0,16*10 ⁻⁵ - 0,613*10 ⁻⁵) | 0,172*10 ⁻⁵ (0,0586*10 ⁻⁵ - 0,249*10 ⁻⁵) |

Tabelle 10: Vergleich der F_A/F_{A0} -Ratios zwischen den Gruppen Desfluran Adipositas, Desfluran Normalgewicht, Sevofluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht zum Zeitpunkt 24, 72, 168 und 336 Stunden nach Beginn der Elimination; * = $p < 0.05$ für Desfluran Adipositas vs. Desfluran Normalgewicht (One Way ANOVA, post-hoc Tukey-Test)

4.5 Regressionsanalyse

Die Odds Ratio für eine verlängerte Elimination des Inhalationsanästhetikums (99,999%ige Auswaschzeit > Median) ist bei adipösen Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) signifikant größer als bei normalgewichtigen Patienten ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$; Crude Odds Ratio 1,152). Auch nach Adjustierung für die Anzahl der MAC-Stunden (und damit unabhängig vom gewählten Inhalationsanästhetikum) bleibt dieser Einfluss signifikant (Adjustierte Odds Ratio 1,149) (s. Tabelle 11).

Primäres Modell "Verlängerte Elimination": $\text{BMI} < 30$ vs. $\text{BMI} \geq 30$

| | Odds Ratio | 95% CI | p-value |
|-----------------------------------|------------|---------------|--------------|
| Crude | 1,152 | (1,021-1,3) | 0,021 |
| adjustiert für MAC-Stunden | 1,149 | (1,014-1,302) | 0,03 |

Tabelle 11: Primäres Modell "Verlängerte Elimination" bei einem $\text{BMI} \geq 30$ vs. $\text{BMI} < 30$ sowie Odds ratio nach Adjustierung für MAC-Stunden (95% Confidence Intervall (CI). $p < 0.05$ = statistisch signifikant).

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass selbst bei Berücksichtigung weiterer Confounder (Alter, Wahl des volatilen Anästhetikums, Operationsdauer, durchschnittliche endtidale Anästhetikakonzentration, Anästhetika-Uptake) die Signifikanz für den BMI bestehen bleibt (s. Tabelle 12).

Sensitivitätsanalyse

| Potentielle Confounder für Adjustierung | Odds Ratio | 95% CI | p-value |
|--|------------|---------------|--------------|
| Adjustiert für Alter | 1,155 | (1,016-1,312) | 0,027 |
| Adjustiert für Volatiles Anästhetikum | 1,181 | (1,038-1,344) | 0,011 |
| Adjustiert für Anästhesiedauer | 1,171 | (1,029-1,332) | 0,017 |
| Adjustiert für durchschnittliche endtidale Anästhetikakonzentration | 1,176 | (1,034-1,336) | 0,013 |
| Adjustiert für Anästhetika-Uptake | 1,202 | (1,037-1,394) | 0,015 |

Tabelle 12: Sensitivitätsanalyse für das Risiko "Verlängerte Elimination": BMI \geq 30kg/m² vs. BMI < 30kg/m²; Adjustierung für Alter, Volatiles Anästhetikum, Anästhesiedauer, durchschnittliche endtidale Anästhetika-Konzentration und Anästhetika Uptake; Daten als Odds Ratio mit 95% Confidence Intervall (CI). p < 0.05 = statistisch signifikant.

4.6 Sekundäre Outcomeparameter

Der Korrelationskoeffizient für den Körperfettanteil (%) und die 99.999%ige Auswaschzeit beträgt 0,4 mit statistischer Signifikanz ($p=0.01$) (s. Abbildung 35).

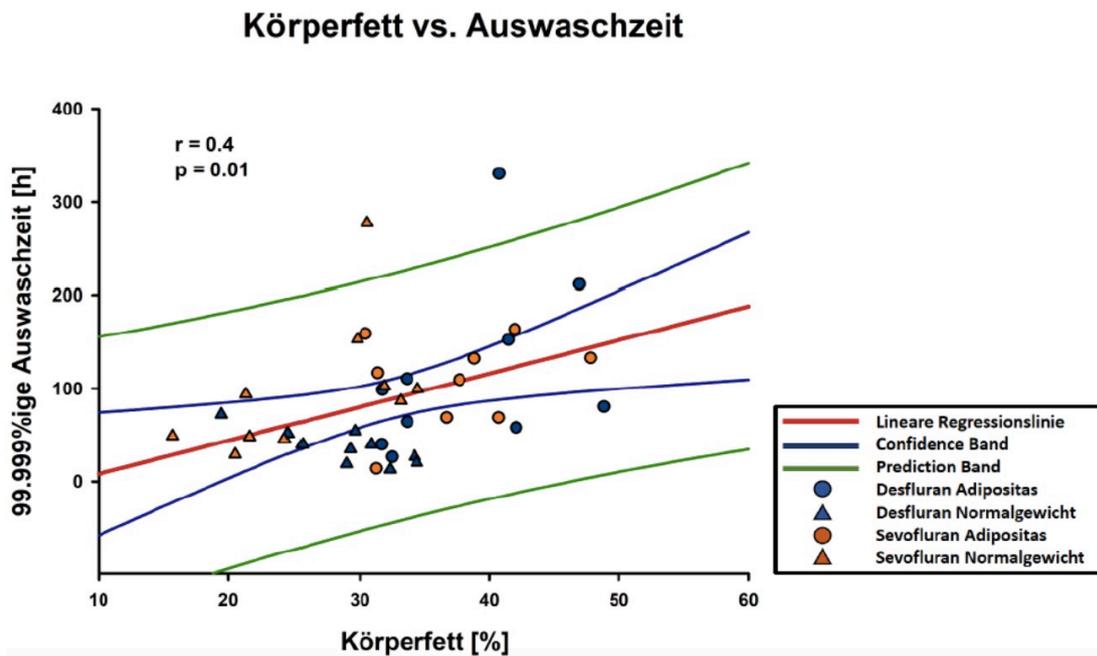


Abbildung 35: Lineare Regression 99,999%ige Auswaschzeit (h) vs. Körperfett (%); r = Korrelationskoeffizient, p = statistische Signifikanz.

Je länger eine Inhalationsanästhesie andauert, desto höher ist der Uptake des volatilen Anästhetikums (s. Abbildung 36).

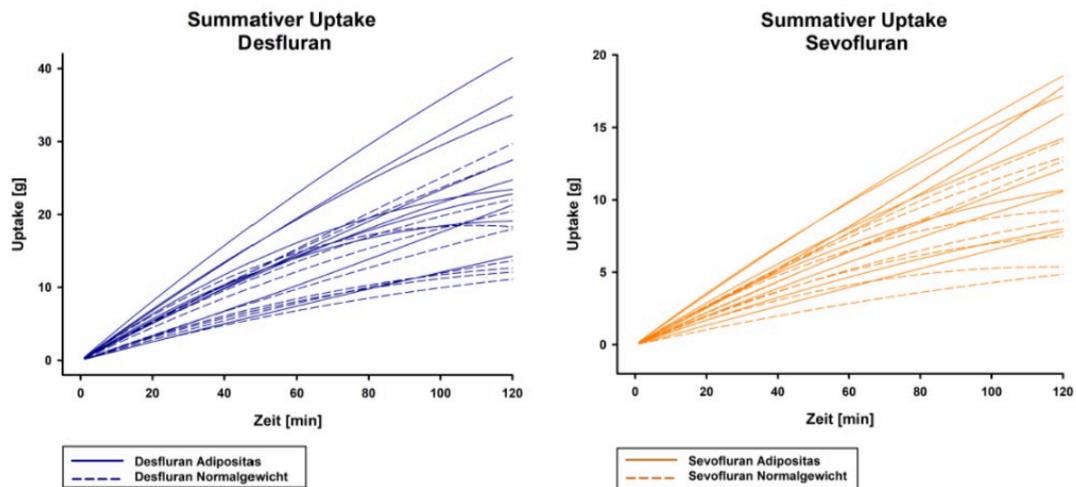


Abbildung 36: Summativer Uptake über 120 min nach Narkosebeginn für Desfluran (links) und Sevofluran (rechts) in patientenindividueller, optimierter Verlaufsdarstellung (gestrichelte Linie = normalgewichtige Patienten, durchgezogene Linie = adipöse Patienten)

Patienten mit einem höherem Körperfettgewicht (kg) haben einen höheren Uptake (g) an Desfluran. In der Abbildung 37 ist dieser Zusammenhang nach 60 Minuten Inhalationsanästhesie dargestellt. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant.

Körperfettgewicht vs. Desfluran Uptake nach 60 Minuten

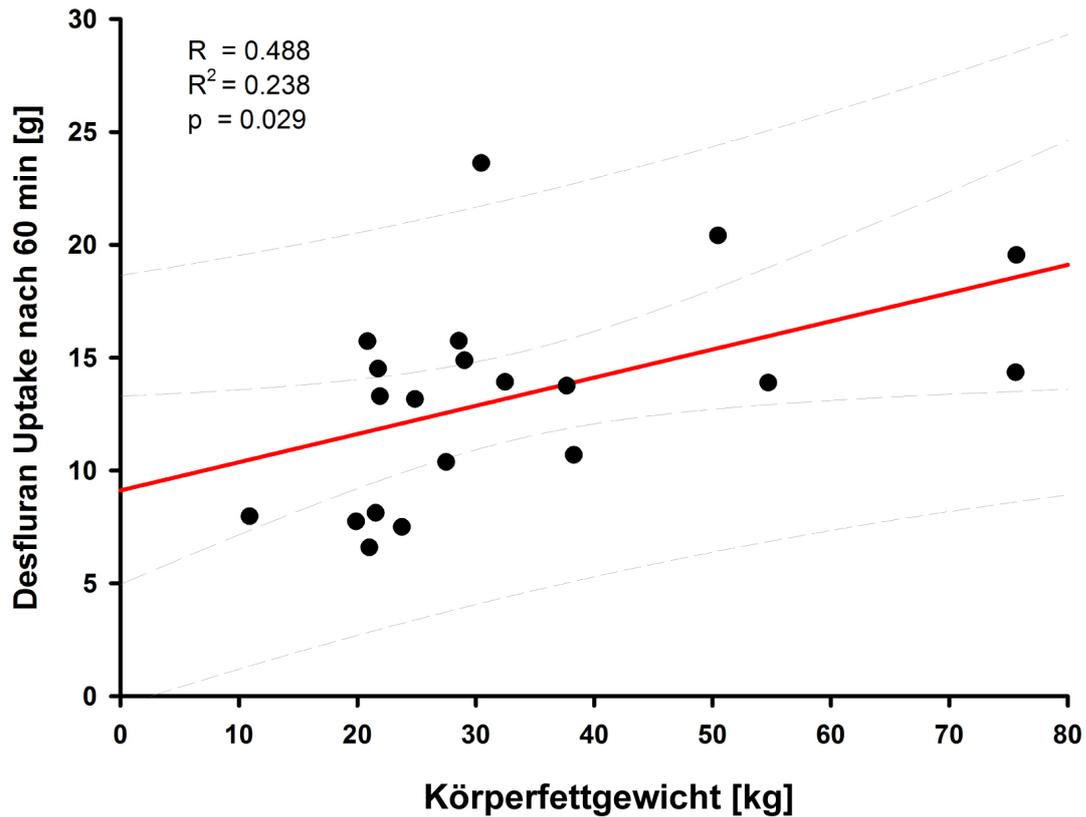


Abbildung 37: Abhängigkeit des Uptakes (g) von Desfluran nach 60 min Inhalationsanästhesie von dem Körperfettgewicht (kg); $p < 0.05$ statistisch signifikant; lineare Regressionsanalyse;

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass adipöse Patienten auch ein signifikant höheres Atemminutenvolumen benötigen, auch aufgrund des gegenüber Normalgewichtigen erhöhten O₂-Verbrauchs¹⁰⁵. Dies bedingt einen höheren Uptake, der Zusammenhang ist in Abbildung 38 dargestellt. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

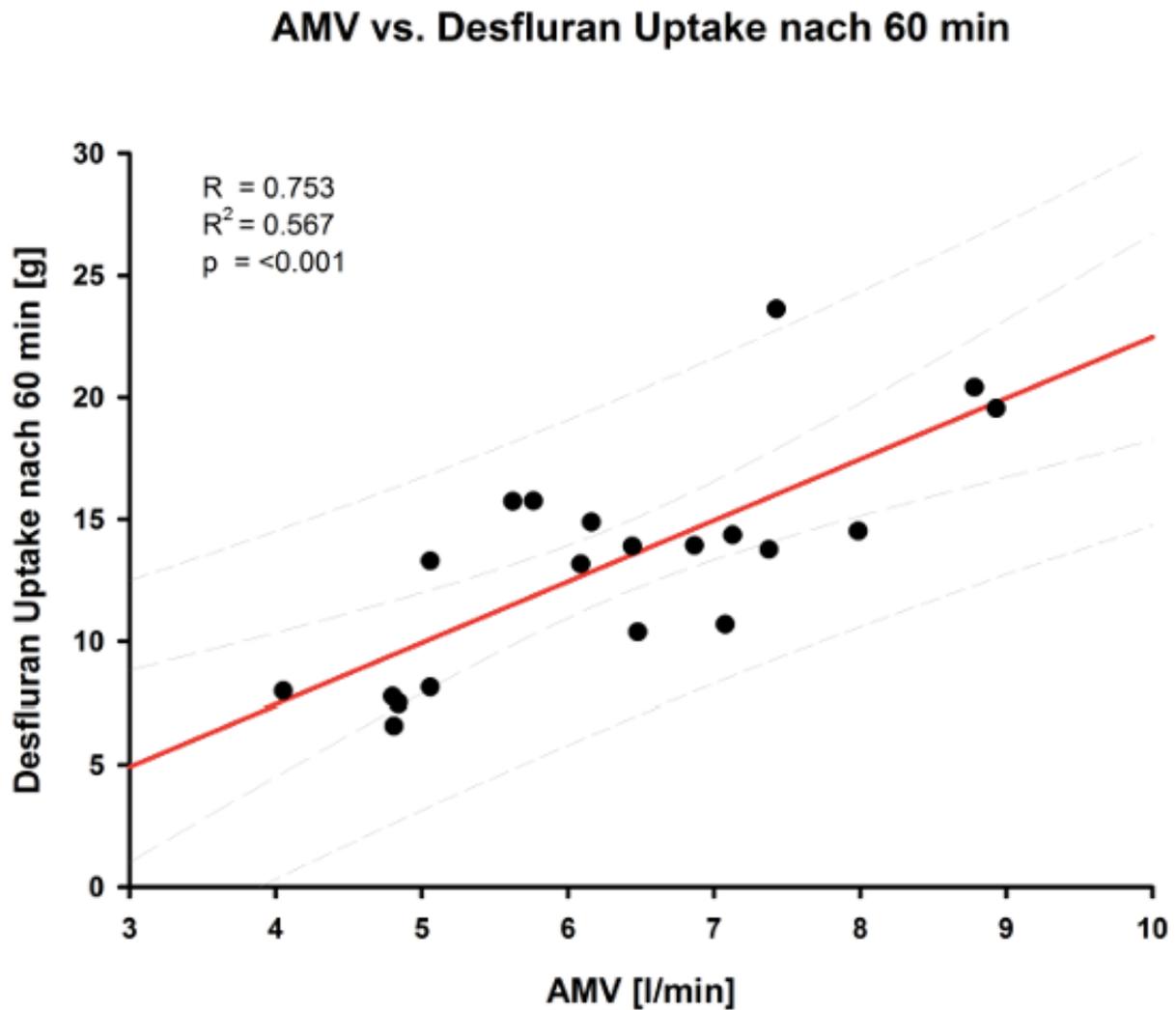


Abbildung 38: Abhängigkeit des Uptakes (g) von Desfluran nach 60 min Inhalationsanästhesie von dem Atemminutenvolumen (L/min); ($p < 0.05$ statistisch signifikant; lineare Regressionsanalyse; R =Korrelationskoeffizient, R^2 = Bestimmtheitsmaß; die äußeren grauen Linien zeigen das Prediction Band, die inneren das Confidence Band)

5 Diskussion

In der hier vorgestellten Studie wurde untersucht, wie lange volatile Anästhetika nach einer Allgemeinanästhesie in der Atemluft nachweisbar sind. Auf der Grundlage von gemessenen Ausatemluftkonzentrationen konnte erstmalig über einen Zeitraum von zwei Wochen die Eliminationskinetik von Desfluran und Sevofluran im postoperativen Verlauf beschrieben werden. Durch die intraoperativen Messungen konnten wir zeigen, dass Patienten mit Adipositas im gleichen Zeitraum mehr Inhalationsanästhetika aufnehmen. Dies konnten wir sowohl für Desfluran als auch für Sevofluran zeigen.

5.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, deren Aufnahmediagnose eine mehrwöchige, stationäre Verweildauer erwarten ließ. Hierdurch konnten im postoperativen Verlauf viele Datenpunkte erhoben werden. Der Altersdurchschnitt der Patienten (65 Jahre \pm 13 SD) war verglichen mit dem Altersdurchschnitt der Bevölkerung (44,5 Jahre ¹⁰⁶) relativ hoch. Ein höheres Alter geht mit einem deutlich verminderten Herzminutenvolumen einher ¹⁰⁷. Der Einfluss des Alters oder einer früheren Mobilisierung nach einer Operation mit entsprechend höherem Herzzeitvolumen, erhöhtem pulmonalalveolärem Blutfluss ¹⁰⁸ und einem höheren Atemminutenvolumen auf die Elimination des Inhalationsanästhetikums bleibt daher ungeklärt.

5.2 Methodik

5.2.1 Calipometrie

Aufgrund der hohen Lipophilie der volatilen Anästhetika war die Vermessung des Körperfettanteils notwendig. Körpergröße und Körpergewicht lassen keinen Rückschluss auf den Körperfettanteil zu. Durch zusätzliche Messungen lässt sich bei einer Zunahme des Körpergewichts zwischen einer Zunahme der Muskelmasse und der Körperfettmasse unterscheiden. Bei normalgewichtigen Menschen bildet das Fettgewebe (ca. 20% des Körpergewichts) nach der Muskelmasse und dem Bindegewebe den mengenmäßig größten Anteil¹⁰⁹. Für die Bestimmung der Körperfettanteils gibt es verschiedene Techniken, welche in einer Übersichtsarbeit von Herm et al. 2003 dargestellt wurden¹⁰⁹.

| Methoden | Fehlerrate | Vorteile | Nachteil |
|-------------------|------------|---|--|
| Calipometrie | 3 % | <ul style="list-style-type: none"> • einfach durchführbar | <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Interobserver-Variabilität |
| MRT / CT* / DEXA* | <2 % | <ul style="list-style-type: none"> • sehr exakt • Referenzmethode | <ul style="list-style-type: none"> • Spezialisten erforderlich • sehr teuer • sehr aufwändig • * Strahlenbelastung |
| Impedanzmessung | 2,7 % | <ul style="list-style-type: none"> • einfach durchführbar | <ul style="list-style-type: none"> • hohe Anschaffungskosten • Stressabhängig (verfälscht bei vermehrtem Schwitzen) |

Tabelle 13: Vergleich der wichtigsten Methoden zur Körperfettmessung, mod. nach Herm et al.¹⁰⁹

Zur Körperfettbestimmung wählten wir die Calipometrie, da diese Methode die größte Schnittmenge von Präzision, Patientenkomfort und vertretbarem Aufwand ohne Patientenschaden darstellt.

5.2.2 Kalibration

Die Konzentrationsbereiche der Kalibrationskurven zeigten eine gute Überlappung und Übereinstimmung der gemessenen Spannungsintensitäten für die verschiedenen Klappenöffnungszeiten. Voraussetzung hierfür war eine Stabilisierung der Inhalationsanästhetika durch eine Tiefkühlung auf -80°C . Obwohl der Siedepunkt für Sevofluran (157 mmHg bei 20°C) weit niedriger als bei Desfluran (700 mmHg bei 20°C) liegt, kann bei beiden Inhalationsanästhetika bereits bei Raumtemperatur (Umgebungsdruck 1 bar, 21°C) ein spontaner Übergang vom flüssigen in den gasförmigen Zustand beobachtet werden. Bei -80°C zeigten unsere Messungen durch Gewichtskontrollen mit einer Feinwaage, dass sich die Inhalationsanästhetika auch in einem offenen System innerhalb der Tiefkühlung über Wochen stabil und ohne Verdunstungstendenz hielten.

5.2.3 Messmethoden

Als Standardverfahren im spurenanalytischen Bereich gelten Gaschromatographen. Der große Nachteil der Gaschromatographie (GC) liegt in der Größe der Apparatur, welche auch bei Geräten der neuesten Generation eine mobile, bettseitige Nutzung unmöglich macht. Der große Vorteil des MCC-IMS als Messverfahren liegt in der sehr hohen Sensitivität bei gleichzeitiger Mobilität und der sich daraus ergebenden Möglichkeit zum bettseitigen Einsatz. Durch das mobile Messverfahren konnten auch Patienten eingeschlossen werden, die Bettruhe einhalten mussten oder intensivstationär behandelt werden mussten. Das Messverfahren ist nicht invasiv und benötigt eine minimale Compliance des Patienten, da durch eine offene Spirette geatmet wird. Darüber hinaus sind die gemessenen Analyte Desfluran und Sevofluran im Negativmodus artefaktfrei isoliert nachweisbar.

Nachteilig ist vor allem, dass die in unserem Versuch initial sehr hohen Stoffkonzentrationen inhalativer Anästhetika in der Ausatemluft für eine Messung mit einem MCC-IMS nicht geeignet sind. Durch eine Begrenzung der Probengaszufuhr über eine Anpassung der Valve-Switching-Time konnte die Menge der zugeführten Analyte sinnvoll begrenzt werden. Durch die Kombination mit einer Spirometrie konnte die endexpiratorische Atemluft asserviert werden.

5.3 Narkosedauer und Gesamtuftake volatiler Anästhetika

Je länger eine Inhalationsanästhesie andauert, desto höher ist der Gesamtuftake des volatilen Anästhetikums. Ein höherer Uftake bedeutet auch eine verlängerte Elimination mit entsprechend höheren Konzentrationen des volatilen Anästhetikums im postoperativen Verlauf. In unserer Studie fiel auch auf, dass Patienten mit einem höheren Körperfettanteil bei vergleichbarer Anästhesiedauer einen höheren Uftake von Inhalationsanästhetika als Patienten mit Normalgewicht zeigen. Bei übergewichtigen Patienten ist der Uftake im Mean nach 30, 60, 90 und 120 Minuten für Desfluran 33% bzw. für Sevofluran 15% höher als bei Patienten mit Normalgewicht. Trotz vergleichbarer Gesamtdauer der Anästhesie (s. Tabelle 7) wurde in der Gruppe der Patienten mit Adipositas eine signifikant höhere Anzahl von MAC-Stunden (s. Tabelle 8) gemessen.

Der Desfluran-Uftake (g) korrelierte mit dem Körperfettanteil (kg). Darüber hinaus ist der Uftake von weiteren Einflussfaktoren wie MAC-Stunden und Atemminutenvolumen abhängig. Kritisch anzumerken ist, dass der beobachtete Effekt möglicherweise auch dadurch beeinflusst wird, dass adipöse Patienten ein signifikant höheres Atemminutenvolumen benötigen, auch aufgrund des gegenüber Normalgewichtigen erhöhten O₂-Verbrauchs¹⁰⁵.

Bei adipösen Patienten nimmt die funktionelle Residualkapazität exponentiell mit zunehmendem BMI ab ¹¹⁰. Auch wenn die Empfehlungen dahingehend lauten, dass Atemzugvolumen am hypothetischen Idealgewicht (ideal body weight, IBW) des Patienten und nicht am Realgewicht (total body weight, TBW) orientiert einzustellen ¹¹¹, so zeigt sich in der Realität oft die Notwendigkeit eines erhöhten Atemminutenvolumens. Die Korrelation des Körperfettanteils (kg) mit dem Desfluran-Uptake (g) lässt einen Zusammenhang mit einer vermehrten Depotkapazität vermuten, ist aber möglicherweise auch das Ergebnis des höheren Atemminutenvolumens. Adipöse Patienten benötigen ein signifikant höheres Atemminutenvolumen, auch aufgrund des gegenüber Normalgewichtigen erhöhten O₂-Verbrauchs ¹⁰⁵. Dies bedingt einen höheren Uptake.

Unter Berücksichtigung der Zeitkonstanten des Fettgewebes (Desfluran 1.340 Minuten = ca. 22,3 Stunden; Sevofluran 2.120 Minuten = ca. 35,3 Stunden ^{28,112-114}) scheint für den beobachteten Effekt im Rahmen der hier untersuchten Anästhesiedauer von 30 Minuten weniger der Anteil des Körperfettgewebes, sondern am ehesten das erhöhte Atemminutenvolumen ursächlich zu sein. Die enorm langen Zeitkonstanten für das Fettgewebe bedeuten, dass es extrem lange dauert, bis Konzentrationen im Blut mit dem Fettgewebe ausgeglichen werden. Der Effekt würde bei Sevofluran noch deutlich länger dauern als bei Desfluran.

Patienten mit einem höheren Körpergewicht haben aber nicht nur einen höheren Körperfettanteil, sondern auch eine größere fettfreie Körpermasse. Hier sei exemplarisch gut perfundiertes Gewebe wie zum Beispiel Muskel-Gewebe ^{115,116} genannt, welches sehr viel kleinere Zeitkonstanten (Desfluran 38 Minuten, Sevofluran 63 Minuten) und damit wahrscheinlich einen wesentlich größeren Einfluss auf den höheren Uptake hat ^{112,113}. Dies

könnte neben dem vermehrten Fettgewebe ebenfalls eine Erklärung für den höheren Uptake in der Gruppe der übergewichtigen Patienten sein.

Der Unterschied im Uptake inhalativer Anästhetika zwischen norm- und übergewichtigen Patienten war interessanterweise bei Desfluran größer als bei Sevofluran. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch dazu, dass Desfluran einen niedrigeren Verteilungskoeffizienten für die Kompartimente Fett/Blut (Desfluran 27 vs. Sevofluran 48) ^{117,118} und Blut/Gas (Desfluran 0,45 vs. Sevofluran 0,65) hat ¹¹⁹⁻¹²¹ als Sevofluran. Diese würden – zumindest theoretisch – eine schnellere Narkoseeinleitung mit geringerer Speicherung im Fettgewebe bei Desfluran nahelegen. Unsere Beobachtungen lassen sich möglicherweise durch die – im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten – signifikant höhere Ventilation der übergewichtigen Patienten in der Desflurangruppe erklären. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Verteilungskoeffizienten von patientenindividuellen Parametern wie der Hämoglobinkonzentration oder dem Perfusions-Ventilations-Verhältnis abhängig sind ¹²². Diese könnten die Unterschiede zwischen den Gruppen ebenfalls mitbegründen.

5.4 Nachweisbarkeit volatiler Anästhetika im postoperativen Verlauf

Nach Allgemeinanästhesie sind Desfluran und Sevofluran über einen Zeitraum von 14 Tagen in der Atemluft nachweisbar. Die Konzentration in der Ausatemluft nähert sich im beobachteten Zeitraum einem Wert zwischen 10 - 100 ppb_v an. Für die intraoperativ gewünschten endexpiratorischen Konzentrationen volatiler Anästhetika (gemessen in Volumenprozent) gilt, dass zum Erreichen und zur Aufrechterhaltung des gleichen MAC₅₀ für Desfluran eine wesentlich höhere endexpiratorische Konzentration erzielt werden muss als mit Sevofluran. Für einen MAC₅₀ müssen mit Sevofluran (in 100% O₂) nur 1,8 Vol.-% etabliert werden, für Desfluran (in 100% O₂) sind es bereits etwa 6,6 Vol.-%¹²³. Obwohl Sevofluran aufgrund seines niedrigeren MAC-Wertes also in geringerer, absoluter Menge zugeführt wurde, war es im Vergleich zu Desfluran aber sogar über einen längeren Zeitraum in vergleichbarer Konzentration nachweisbar. Um den niedrigeren MAC von Sevofluran gegenüber Desfluran zu nivellieren, wurden die postoperativ gemessenen Konzentrationen als alveoläre Fraktion (F_A) zur alveolären Fraktion zum Zeitpunkt T₀ ins Verhältnis gesetzt. Hierbei konnten wir über die 99,999%ige Auswaschzeit zeigen, dass Sevofluran sogar länger nachweisbar blieb als Desfluran.

In den Arbeiten von Yasuda et al. zeigte sich genau wie in unseren Messungen eine schnellere terminale Elimination für Desfluran im Vergleich zu Sevofluran^{26,124}. Limitierend an der Studie von Yasuda et al. war die hochselektive und sehr kleine Studienpopulation mit acht gesunden, normalgewichtigen, männlichen Probanden, die nur über einen Zeitraum von fünf Tagen vermessen wurden. Yasuda et. al konnten in weiteren Arbeiten – unter anderem am Schweinmodell sowie an gesunden Probanden – zeigen, dass bedingt durch den niedrigen Blut/Gas-Koeffizienten die Elimination des Inhalationsanästhetikums aus dem Kompartiment Blut in das Kompartiment Gas in der Alveole zu einem schnellen Abfall der alveolären Desfluran-

Konzentration führt ^{26,28,124,125}. In weiteren Studien ¹²⁶ wurde gezeigt, dass Anästhetika mit einem niedrigen Blut/Gas-Koeffizienten eine zügige Elimination begünstigen.

In einem Computermodell wurden von Lockwood et al. ¹²⁷ die kontextsensitiven Halbwertszeiten berechnet. Für eine 99,9%-ige Reduktion des Partialdrucks im Gehirn wurde nach einer 4-stündigen Narkose mit einem Uptake von 26 g Desfluran bzw. 14 g Sevofluran eine Zeit von 33 Stunden (Desfluran) bzw. 52 Stunden (Sevofluran) angegeben. Außerdem zeigten die berechneten Daten dieses Modells, dass zu diesem Zeitpunkt noch zwischen 4% und 13% der absorbierten Dosis im Körper verblieben waren. Die Ergebnisse ähneln den Berechnungen von Bailey et al. ³¹ und wurden in der Folge durch die von Yasuda et al. ¹²⁴ veröffentlichten Daten bestätigt.

Unsere Messungen bestätigen ebenfalls die Berechnungen von Bailey et al. nach denen die Elimination von Desfluran schneller erfolgt als die Elimination von Sevofluran. Wir konnten aber auch zeigen, dass die Elimination der Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran deutlich länger dauert, als es bisherige Daten vermuten ließen.

5.5 Einfluss des Körperfettanteils auf die Langzeitelimination

Wir konnten mit unserer Studie zeigen, dass ein erhöhter Körperfettanteil eine wesentlich längere Elimination bedingt als bisher vermutet. Die FA/FA_0 -Ratio zeigt, dass selbst bei übergewichtigen Patienten mit Desflurannarkose die Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums schneller abfallen als bei normalgewichtigen Patienten mit Sevoflurannarkose.

Einflussfaktoren der Elimination eines Inhalationsanästhetikums sind das Atemminutenvolumen sowie die Geschwindigkeit der vom Gewebe abgegebenen Menge des Inhalationsanästhetikums in das Blut bzw. die Alveole. Letztere ist wiederum abhängig vom Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten und den Transfer- bzw. Zeitkonstanten (Tabelle 14), vom Herzzeitvolumen und von der veno-alveolären Partialdruckdifferenz¹²⁸. Zur Beschreibung der Umverteilung vom zentralen Kompartiment (Blutplasma) in das Effektkompartiment (den Wirkort z.B. das Gehirn) wird die zeitliche Transferkonstante, auch Äquilibrationskonstante (k_{e0} -Wert) angegeben. Je geringer die Zeitkonstante ist, desto schneller kommt es zu einem Ausgleich zwischen den Kompartimenten. Desfluran hat verglichen mit Sevofluran für die Kompartimente Lungen, Muskel, perivaskuläres und peripheres Fett die niedrigeren Transferkonstanten, es kommt also zu einem schnelleren Ausgleich zwischen der Konzentration im Serum und dem Gewebe.

Der Fett/Blut-Verteilungskoeffizient ist für die Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran wesentlich höher als der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient^{117,119}. Dies erklärt den höheren Uptake, welcher vor allem bei übergewichtigen Patienten zu beobachten ist und zu einer prolongierten Elimination führt. Die Zeitkonstanten unterscheiden sich je nach Gewebe erheblich und liegen beim Fettgewebe – verglichen mit der Muskulatur – um ein Vielfaches höher (Tabelle 14).

| Gewebe | Zeitkonstante (in Minuten) | |
|---------------------|----------------------------|-------------|
| | Desfluran | Sevofluran |
| Lungen | 0.54 ± 0.09 | 0.58 ± 0.12 |
| Muskel | 37.9 ± 10.1 | 63.3 ± 31.6 |
| perivaskuläres Fett | 273 ± 88 | 377 ± 123 |
| peripheres Fett | 1340 ± 230 | 2120 ± 690 |

Tabelle 14: Zeitkonstanten inhalativer Anästhetika, mod. nach Behne et al. ¹¹⁴

Für Fettgewebe betragen die Zeitkonstanten beispielsweise das 33-fache (Sevofluran) bzw. 35-fache (Desfluran) der von Muskelgewebe. Obschon die Gewebeart identisch ist, weist die fast 5-fach (Desfluran) beziehungsweise fast 6-fach (Sevofluran) höhere Zeitkonstante für peripheres (schlecht durchblutetes) im Vergleich zu perivaskulärem (gut durchblutetes) Fett auf den Stellenwert des Herzzeitvolumens hin. Dies ist bei übergewichtigen Patienten höher als bei normalgewichtigen Patienten und bedingt möglicherweise anteilig die höhere alveoläre Konzentration in der Elimination ¹²⁸.

Für gut vaskularisierte Gewebe mit hoher Perfusion (Gehirn u.a.) konnte gezeigt werden, dass ein Ausgleich zwischen dem alveolären Partialdruck und dem Wirkort für die Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran nach weniger als 10 Minuten weitgehend abgeschlossen ist¹¹⁴. Carpenter et al. zeigten unter anderem an den Inhalationsanästhetika Isofluran und Enfluran, dass schlecht perfundiertes Fettgewebe während einer normalen Anästhesie (von 120 Minuten) aufgrund der enormen Speicherkapazität nicht bis zum Äquilibrium zwischen Gewebekonzentration und alveolärem Partialdruck gesättigt wird ¹²⁹ und dass die Verlängerung der Eliminationszeit direkt von der Speicherkapazität der peripheren Fettkompartimente abhängig ist ¹³⁰.

Der Unterschied im Uptake zwischen normal- und übergewichtigen Patienten war in der Desflurangruppe deutlich größer als in der Sevoflurangruppe. In der Desflurangruppe erhielten die übergewichtigen Patienten ein signifikant höheres Atemminutenvolumen als die normalgewichtigen Patienten, in der Sevoflurangruppe findet sich dieser Unterschied nicht. Auch dies erklärt den höheren Uptake bei den adipösen Patienten mit Desflurananästhesie und den letztlich größeren Unterschied zwischen normal- und übergewichtigen Patienten bei Desflurananästhesie verglichen mit Sevoflurananästhesie. Eine Interpretation der Unterschiede in den voneinander abweichenden F_A/F_{A0} -Ratios sollte vor dem Hintergrund dieser Daten nur mit Vorsicht erfolgen.

Die Zunahme des BMI bedingt auch eine Zunahme der fettfreien Körpermasse von ca. 20-40% und damit eine Zunahme von metabolisch sehr aktivem und gut vaskularisiertem Gewebe wie z.B. Muskeln^{131,132}. Eine höherer BMI bedeutet daher nicht ausschließlich eine Zunahme des peripheren Fettgewebes. Auch wenn der theoretisch fast doppelt so hohe Fett-Blut-Verteilungskoeffizient von Sevofluran (52) gegenüber Desfluran (29) eine verzögerte Elimination bei adipösen Patienten vermuten lässt, so zeigt sich dieser Effekt klinisch nicht¹¹⁸. Paradoxerweise zeigt sich in der klinischen Anwendung von Sevofluran bei adipösen Patienten ein schnellerer Wash-in und ein schnellerer Wash-out mit einer verkürzten Aufwachzeit¹³³.

5.6 Wahl des Inhalationsanästhetikums

Die Wahl des inhalativen Anästhetikums hat einen erheblichen Einfluss auf die Elimination im postoperativen Verlauf. Obwohl Desfluran relativ und absolut gesehen in deutlich höherer Konzentration aufgenommen wird, fielen die postoperativ im Exhalom gemessenen Konzentrationen volatiler Anästhetika bei Desfluran deutlich rascher ab als bei Sevofluran. Desfluran hat eine deutlich schlechtere Löslichkeit im Blut als Sevofluran, entsprechend einem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,45 (Sevofluran 0,65)¹²⁰ – es wird also auch leichter aus dem Blut ans Gewebe wieder abgegeben. Auch die Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten sind für Sevofluran durchgängig höher (s. Tabelle 14).

| <i>Gewebe</i> | <i>Desfluran</i> | <i>Sevofluran</i> |
|---------------|------------------|-------------------|
| Gehirn | 1,22 | 1,69 |
| Leber | 1,49 | 2,00 |
| Muskel | 1,73 | 2,62 |
| Fett* | 29 | 52 |

Tabelle 15: Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten, mod. nach ¹³, Mischwert aus gut perfundiertem, perivaskulärem Baufett und schlecht perfundiertem, peripherem Depotfett

Die unterschiedlichen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten für die Gewebe Muskel und Fett sind von besonderer Bedeutung, da eine Zunahme des BMI zu 20% - 40 % mit einer Zunahme der fettfreien Körpermasse verbunden ist. Hierzu gehört neben gut durchbluteten Organen vor allem das Muskelgewebe. Die deutlich kürzeren Zeitkonstanten für Muskelgewebe (Desfluran 38 Minuten, Sevofluran 63 Minuten²⁸) begründen die Relevanz dieser Kompartimente. Je mehr Muskelmasse vorhanden ist, desto mehr Inhalationsanästhetikum kann in diesen Geweben auch aufgenommen werden.

Die 99,999%ige Auswaschzeit unterscheidet sich zwischen normal- und übergewichtigen Patienten im Sinne einer längeren Auswaschzeit bei übergewichtigen Patienten, der Unterschied ist für Desflurannarkosen signifikant. Ob die schnelleren Auswaschzeiten von klinischer Relevanz sind lässt sich aufgrund dieser Daten nicht sagen. Vorherige Studien zeigten für Desflurannarkosen gegenüber Sevoflurannarkosen eine schnellere Aufwachzeit¹³⁴, bereits bei den Verweildauern im Aufwachraum bis zur Entlassung auf die Normalstation zeigt sich dieser Effekt zwischen den Inhalationsanästhetika aber nicht mehr^{135,136}.

5.7 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Im klinischen Alltag müssen sich Anästhesieteams oft in einer sorgfältigen Güterabwägung und unter Berücksichtigung patientenbezogener, individueller Aspekte zwischen mehreren verfügbaren Inhalationsanästhetika entscheiden. Die für Desfluran bekannt niedrigeren Löslichkeitskoeffizienten legen den Verdacht nahe, dass bei der Wahl des richtigen Inhalationsanästhetikums für adipöse Patienten die Wahl eher auf Desfluran fallen sollte. Tatsächlich zeigt sich in unseren Ergebnissen im Langzeitverlauf (Ratio AUC) über 14 Tage, dass der Unterschied zwischen den normal- und übergewichtigen Patienten nach Desfluran-Anästhesie größer ist als nach einer Sevofluran-Anästhesie. Die F_A/F_{A0} -Ratio für Desfluran beträgt nach 14 Tagen Messdauer bei normalgewichtigen Patienten etwa ein Fünftel dessen von übergewichtigen Patienten. Für normalgewichtige Patienten beträgt die F_A/F_{A0} -Ratio für Sevofluran etwa die Hälfte von der übergewichtiger Patienten.

Arain et al. beschäftigten sich in dem Artikel „Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: Sevoflurane or Desflurane“ explizit mit der Frage nach der Wahl des richtigen Inhalationsanästhetikums für adipöse Patienten¹³⁷ und konnten zeigen, dass die potentiellen Unterschiede in der Aufwachzeit bei Desfluran im Vergleich zu Sevofluran sich mit der richtigen

Dosierung nicht signifikant unterscheiden. Klinische Studien geben jedoch einen Hinweis darauf, dass auch Konzentrationen von Inhalationsanästhetika im subhypnotischen Bereich noch viele Tage nach Beendigung der Zufuhr einen Einfluss auf das Schmerzempfinden^{52,53}, die Störung des zirkadianen Rhythmus^{138,139} oder die Ausbildung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion^{57,60,69,73} haben könnten. Der Einfluss der von uns nachgewiesenen Konzentrationen auf die kognitive Restitution oder die Korrelation zu anderen unerwünschten Nebenwirkungen wurden im postoperativen Follow-up nicht untersucht und stellt einen spannenden Ansatz für zukünftige Untersuchungen dar.

5.8 Limitationen der Studie

Aufgrund bisheriger Daten^{28,127} gingen wir davon aus, dass ein Beobachtungszeitraum von 14 Tagen ausreicht um die vollständige Elimination volatiler Anästhetika bestimmen zu können. Die gemessenen Daten zeigten, dass nach Ablauf dieses Beobachtungszeitraums Inhalationsanästhetika in der Ausatemluft mittels MCC-IMS noch nachweisbar waren. Die Frage bis zu welchem Zeitpunkt nach einer Anästhesie Inhalationsanästhetika durch ein MCC-IMS nachweisbar bleiben, konnten wir daher nicht abschließend beantworten. Zukünftige Studien mit Messungen über einen längeren Zeitraum bis zu einem vollständigen Signalverlust im MCC-IMS könnten helfen, eine Antwort auf diese Fragen zu finden.

Bei der Bestimmung des Körperfettanteils mittels Calipometrie wurde versucht, die Untersucherabhängigkeit durch eine Schulung und ein standardisiertes Protokoll mit mehreren Messungen und einer Mittelwertbildung zu minimieren. Alternative Verfahren hätten hier möglicherweise präzisere Ergebnisse ermöglicht, erwiesen sich aber aufgrund der hohen Kosten und des unverhältnismäßigen Risikos als nicht praktikabel.

5.9 Schlussfolgerungen

Die volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran können mehrere Wochen nach einer Inhalationsanästhesie in der Ausatemluft nachgewiesen werden. Sevofluran ist über einen längeren Zeitraum und in höherer Konzentration nachweisbar als Desfluran. Übergewichtige Patienten nehmen im gleichen Zeitraum mehr volatiles Anästhetikum auf und atmen dieses über einen längeren Zeitraum in höherer Konzentration ab. Obwohl Sevofluran aufgrund seines geringeren MAC-Wertes in wesentlich niedrigerer Dosierung dem Körper zugeführt werden muss als Desfluran, wird es im postoperativen Verlauf in höherer Konzentration in der Ausatemluft abgeatmet. Selbst normalgewichtige Patienten nach Sevofluran-Anästhesie weisen höhere Konzentrationen des Inhalationsanästhetikums auf als übergewichtige Patienten nach Desfluran-Anästhesie. Die gemessenen Konzentrationen von Inhalationsanästhetika liegen bei übergewichtigen Patienten deutlich über denen von normalgewichtigen Patienten. Adipositas ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine verlängerte Elimination. Der Einfluss einer verzögerten Langzeitelimination auf pharmakodynamische Endpunkte bleibt unklar.

6 Literaturverzeichnis

1. Gschrey B, Schwarz W, Kimmel T ZB. Implementierung der ab dem Berichtsjahr 2013 gültigen IPCC Guidelines for National Greenhouse Gas Inventories 2006 in die Inventurerhebung fluorierter Treibhausgase (HFKW, FKW, SF6, NF3); S. 47 Kapitel 2.4.4.5 HFEs and HCFEs as inhalation anaesthetic age. *umweltbundesamt.de*. 2015:Seite 47; 2.4.4.5 HFEs and HCFEs as inhalation ana.
2. Statistisches Bundesamt W. Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (OPS 5). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>. Published 2020. Accessed October 4, 2020.
3. Humphry D. Researches, Chemical and Philosophical, Chiefly Concerning Nitrous Oxide or Dephlogisticated Nitrous Air [Lachgas] and its Respiration. 1800.
4. Long CW. An Account of the First Use of Sulphuric Ether by Inhalation as an Anæsthetic in Surgical Operations. *Surv Anesthesiol.* 1991;35(6). https://journals.lww.com/surveyanesthesiology/Fulltext/1991/12000/An_Account_of_the_First_Use_of_Sulphuric_Ether_by.49.aspx.
5. Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia. *J Invest Surg.* 2012;25(3):141-149. doi:10.3109/08941939.2012.690328
6. Michael K. Pharmakologisches Wissen – Inhalationsanästhetika. *Anästhesie und Intensivmed Franz-Josef Kretz, Frank Teufel.* (ISBN 3-540-62739-1):S. 19–28.
7. Kristina Warncke, Steffi Osterheld BG. *Inventarermittlung Der F-Gase 2017/2018.*; 2018.
8. Bruhn J, Wilhelm W. Intravenöse Anästhetika, TIVA und TCI BT - Praxis der Anästhesiologie: konkret - kompakt - leitlinienorientiert. In: Wilhelm W, ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018:65-82. doi:10.1007/978-3-662-54568-3_6

9. Röhrig S, Wilhelm W. Inhalationsanästhetika BT - Praxis der Anästhesiologie: konkret - kompakt - leitlinienorientiert. In: Wilhelm W, ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018:83-100. doi:10.1007/978-3-662-54568-3_7
10. Koch S, Pecher S. Neue Herausforderungen für die Anästhesie durch den Klimawandel. *Anaesthesist*. 2020;69(7):453-462. doi:10.1007/s00101-020-00770-1
11. Uhlig C, Bluth T, Schwarz K, et al. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(6):1230-1245. doi:10.1097/ALN.0000000000001120
12. Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T. Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika. *Anaesthesist*. 2007;56(6):538-556. doi:10.1007/s00101-007-1188-7
13. W. Green D. *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics: E. I. Eger, J. B. Eisenkraft, R. B. Weiskopf (Eds). Sponsored by the Dannemiller Memorial Educational Foundation and Privately Published under an Educational Grant from Baxter Healthcare, 2002, 327 Pp; Indexed, Ill. Vol 20.; 2005.* doi:10.1017/S0265021503220810
14. Fukazawa K, Lee HT. Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):884-892. doi:10.1681/ASN.2013111215
15. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res*. 2017;7(3):186-193. doi:10.4103/2045-9912.215748
16. McNicol L, Sisley I, Vaja R. Anaesthesia for patients with liver disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;10(1):15-19. doi:10.1093/bjaceaccp/mkp040
17. H. Richter, S. Weixler MS. Der CO₂-Fußabdruck der Anästhesie, Wie die Wahl volatiler

- Anästhetika die CO₂-Emissionen einer anästhesiologischen Klinik beeinflusst. *Anästhesie Intensivmed.* 2020;61:154-161. doi:10.19224/ai2020.154
18. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, et al. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth.* 1999;82(1):66-73.
 19. Brown AC, Canosa-Mas CE, Parr AD, Pierce JM, Wayne RP. Tropospheric lifetimes of halogenated anaesthetics. *Nature.* 1989;341(6243):635-637. doi:10.1038/341635a0
 20. Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg.* 2012;114(5):1081-1085. doi:10.1213/ANE.0b013e31824d6150
 21. Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M, et al. Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophys Res Lett.* 2015;42(5):1606-1611. doi:10.1002/2014GL062785
 22. M Gibaldi DP. Pharmacokinetics. In: *Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Drugs Pharm Sci.* 1982;(ISBN 0-8247-1042-8).
 23. Rowland, M.; Tozer T. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications.* 2010.
 24. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology.* 1981;54(2):100-106.
 25. Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth.* 1990;2(6):381-386.
 26. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg.* 1991;72(3):316-324.
 27. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure

- of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg*. 1991;73(2):180-185.
28. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology*. 1991;74(3):489-498.
 29. Scholz J. Pharmakokinetik der Inhalationsanästhetika. In: *Juni/Juli 1998, Frankfurt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998:241-249.
 30. Wilhelm W. Praxis der Anästhesiologie. 2018.
 31. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 1997;85(3):681-686.
 32. Anästhesiologie K, Schmerztherapie I, Saarlandes U, Saar H, St K. pharmakodynamische Modelle für Inhalations anästhetika. 2007:538-556. doi:10.1007/s00101-007-1188-7
 33. Lerou JCGC. Nomogram to estimate age-related MAC. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):288-291. doi:<https://doi.org/10.1093/bja/ae186>
 34. Cowles M.D., Ph.D. AL, Borgstedt M.D. HH, Gillies M.D. AJ. Tissue Weights and Rates of Blood Flow in Man for the Prediction of Anesthetic Uptake and Distribution. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1971;35(5):523-526.
 35. Davis NR, Mapleson WW. Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. *Br J Anaesth*. 1981;53(4):399-405. doi:10.1093/bja/53.4.399
 36. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):41-48. doi:10.1093/bja/67.1.41
 37. Kennedy RR, French RA, Spencer C. Predictive accuracy of a model of volatile anesthetic uptake. *Anesth Analg*. 2002;95(6):1616-1621, table of contents. doi:10.1097/00000539-200212000-00027
 38. MELTZER SJ. Studien über die Narcose, Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen

- Pharmakologie. *Science (80-)*. 1901. doi:10.1126/science.14.361.845
39. Missner A, Pohl P. 110 years of the Meyer-Overton rule: predicting membrane permeability of gases and other small compounds. *Chemphyschem*. 2009;10(9-10):1405-1414. doi:10.1002/cphc.200900270
 40. Servin FS. Update on pharmacology of hypnotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008. doi:10.1097/ACO.0b013e3283079b82
 41. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, et al. Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 2001. doi:10.1097/00000542-200104000-00014
 42. Heck M, Fresenius M, Busch C. Inhalationsanästhetika BT - Klinikmanual Anästhesie. In: Heck M, Fresenius M, Busch C, eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015:3-21. doi:10.1007/978-3-642-55440-7_1
 43. Mitra S, Chopra P. Chirality and anaesthetic drugs: A review and an update. *Indian J Anaesth*. 2011;55(6):556-562. doi:10.4103/0019-5049.90608
 44. Lynch C. Meyer and overton revisited. *Anesth Analg*. 2008. doi:10.1213/ane.0b013e3181706c7e
 45. Bovill JG. Mechanisms of anaesthesia: Time to say farewell to the Meyer-Overton rule. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000. doi:10.1097/00001503-200008000-00006
 46. Widmark C, Olaison J, Reftel B, Jonsson LE, Lindecrantz K. Spectral analysis of heart rate variability during desflurane and isoflurane anaesthesia in patients undergoing arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(2):204-210. doi:10.1111/j.1399-6576.1998.tb05110.x
 47. Ergönenç T, İdin K, Uzun U, et al. The recovery time of sevoflurane and desflurane and the effects of anesthesia on mental and psychomotor functions and pain. *Anesth Essays*

Res. 2014. doi:10.4103/0259-1162.143151

48. Liu FL, Chergn YG, Chen SY, et al. Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth*. 2015. doi:10.1007/s12630-015-0405-0
49. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2000;91(1):213-219.
50. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):162. doi:10.1186/s12871-018-0632-3
51. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:21. doi:10.1186/1750-1172-2-21
52. Sonner J, Li J, Eger EI 2nd. Desflurane and nitrous oxide, but not nonimmobilizers, affect nociceptive responses. *Anesth Analg*. 1998;86(3):629-634.
53. Zhang Y, Eger EI 2nd, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*. 2000;91(2):462-466.
54. Ghouri AF, Bodner M, White PF. Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology*. 1991;74(3):419-424.
55. Coloma M, Zhou T, White PF, Markowitz SD, Forestner JE. Fast-tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane, and desflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2001;93(1):112-115.
56. Iohom G, Collins I, Murphy D, et al. Postoperative changes in visual evoked potentials and cognitive function tests following sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;87(6):855-859. doi:10.1093/bja/87.6.855

57. Rundshagen I. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(8):119-125. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=154793>.
58. Bickel H, Grading R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(1):26-31. doi:10.1159/000140804
59. *NICE: Delirium - Diagnosis, Prevention and Management. NICE Clinical Guideline.*; 2010. www.nice.org.uk/guidance/cg103/resources/guidance-delirium-pdf (last accessed on 29.07.2014).
60. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane database Syst Rev.* 2018;8:CD012317. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2
61. Ishii K, Makita T, Yamashita H, et al. Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients. *J Clin Anesth.* 2016;33:428-431. doi:10.1016/j.jclinane.2016.04.043
62. Geng Y-J, Wu Q-H, Zhang R-Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2017;38:165-171. doi:10.1016/j.jclinane.2017.02.007
63. Zhou Y, Li Y, Wang K. Bispectral Index Monitoring During Anesthesia Promotes Early Postoperative Recovery of Cognitive Function and Reduces Acute Delirium in Elderly Patients with Colon Carcinoma: A Prospective Controlled Study using the Attention Network Test. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018;24:7785-7793.

doi:10.12659/MSM.910124

64. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013. doi:10.1093/bja/aet055
65. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013. doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba
66. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110(3):548-555. doi:10.1097/ALN.0b013e318195b569
67. Heyer EJ, Mergeche JL, Wang S, Gaudet JG, Connolly ES. Impact of Cognitive Dysfunction on Survival in Patients With and Without Statin Use Following Carotid Endarterectomy. *Neurosurgery*. 2015;77(6):880-887. doi:10.1227/NEU.0000000000000904
68. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth*. 2010;28(1):269-284. doi:10.1016/j.aan.2010.09.003
69. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9106):857-861. doi:10.1016/s0140-6736(97)07382-0
70. Young J, Cheater F, Collinson M, et al. Prevention of delirium (POD) for older people in hospital: study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *Trials*. 2015;16:340. doi:10.1186/s13063-015-0847-2
71. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-1174. doi:10.1001/jama.2017.12067

72. Statistisches Bundesamt W– GVA. 11. koordinierte Bevölkerungs- Vorausberechnung. 2006.
73. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(7):110-117. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=186329>.
74. Quan C, Chen J, Luo Y, et al. BIS-guided deep anesthesia decreases short-term postoperative cognitive dysfunction and peripheral inflammation in elderly patients undergoing abdominal surgery. *Brain Behav.* 2019;9(4):e01238-e01238. doi:10.1002/brb3.1238
75. Eiceman GA. Advances in Ion Mobility Spectrometry: 1980–1990. *Crit Rev Anal Chem.* 1991;22(1-2):471-490. doi:10.1080/10408349108055024
76. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe - Ionenmobilitätsspektrometer RAID-1 (Rapid Alarm and Identification Device). <https://www.bbk.bund.de/DE/AufgabenundAusstattung/CBRNSchutz/Chemie/CMundNwtechn/Imsspekm/Imsspekm.html>. Accessed November 15, 2020.
77. Baumbach JI, Eiceman GA. Ion mobility spectrometry: arriving on site and moving beyond a low profile. *Appl Spectrosc.* 1999. doi:10.1366/0003702991947847
78. Baumbach JI. Ion mobility spectrometry coupled with multi-capillary columns for metabolic profiling of human breath. *J Breath Res.* 2009;3(3):034001. doi:10.1088/1752-7155/3/3/034001
79. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Baumbach JI. *ION MOBILITY SPECTROMETRY IN THE DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS: RESULTS OF A FEASIBILITY STUDY.* www.jpp.krakow.pl. Accessed November 27, 2018.
80. Westhoff M, Litterst P, Bödeker B, Baumbach J. Ausatemluftanalyse mittels

- Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) zur Differenzierung von COPD und interstitiellen Lungenerkrankungen. *Pneumologie*. 2011;65(S 01):P278. doi:10.1055/s-0031-1272086
81. Westhoff M, Litterst P, Freitag L, Urfer W, Bader S, Baumbach JI. Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of patients with lung cancer: Results of a pilot study. *Thorax*. 2009. doi:10.1136/thx.2008.099465
 82. Fink T, Wolf A, Maurer F, et al. Volatile Organic Compounds during Inflammation and Sepsis in Rats. *Anesthesiology*. 2015. doi:10.1097/aln.0000000000000420
 83. Neri G, Lacquaniti A, Rizzo G, Donato N, Latino M, Buemi M. Real-time monitoring of breath ammonia during haemodialysis: Use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. doi:10.1093/ndt/gfr738
 84. Wang X, Zhou Q, Jiang D, Gong Y, Li E, Li H. Ion mobility spectrometry as a simple and rapid method to measure the plasma propofol concentrations for intravenous anaesthesia monitoring. *Sci Rep*. 2016;6:37525. <https://doi.org/10.1038/srep37525>.
 85. H.Buchinger, Kreuer S, R.Hellbrück, et al. Minimal retarded Propofol signals in human breath using ion mobility spectrometry. *Int J Ion Mobil Spectrom*. 2013;16. doi:10.1007/s12127-012-0118-9
 86. Hüppe T, Lorenz D, Wachowiak M, et al. Volatile organic compounds in ventilated critical care patients: a systematic evaluation of cofactors. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):116. doi:10.1186/s12890-017-0460-0
 87. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2013;14(3):106-111. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt038

88. Halliday D, Koch SW, Resnick R, Walker J. Halliday Physik. 2018. <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5085141>.
89. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gracia I. Review on ion mobility spectrometry. Part 1: current instrumentation. *Analyst*. 2015;140(5):1376-1390. doi:10.1039/c4an01100g
90. Bell AJ, Giles K, Moody S, Watts P. Studies on gas-phase positive ion—molecule reactions of relevance to ion mobility spectrometry The reactions of 2-methyl-2-propanol (t-butyl alcohol) with protonated water clusters in an ion mobility system. *Int J Mass Spectrom Ion Process*. 1998;173(1-2):65-70. doi:10.1016/S0168-1176(97)00273-5
91. Ewing RG. Ion Mobility Spectrometry, 2nd Edition By Gary A. Eiceman (New Mexico State University, Las Cruces, NM) and Zeev Karpas (Nuclear Research Center, Beer-Sheva, Israel). CRC Press (an imprint of Taylor and Francis Group): Boca Raton, FL. 2005. xvi + 350 pp. *J Am Chem Soc*. 2006;128(16):5585-5586. doi:10.1021/ja0598560
92. Karpas Z, Stimac RM, Rappoport Z. Differentiating between large isomers and derivation of structural information by ion mobility spectrometry / mass spectrometry techniques. *Int J Mass Spectrom Ion Process*. 1988;83(1-2):163-175. doi:10.1016/0168-1176(88)80093-4
93. Europe WHORO for. *The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response*. Copenhagen PP - Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/326533>.
94. Raschka C, Ruf S, eds. 34 Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung. *Sport und Ernährung*. 2018. doi:10.1055/b-0038-162277
95. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of

- women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;40(3):175-181. doi:10.1249/00005768-198023000-00009
96. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40(3):497-504.
97. KGaA DMA& C. MEDIBUS for Dräger Intensive Care Devices. 2005. ftp://hubble.informatimago.com/users/pjb/medical-equipment-documentation/Respirador_drager/intensive_care_devices.pdf. Published 2005.
98. GmbH ALD, 5 L-R-S, D-40235 Düsseldorf. Air Liquide's Gas Encyclopedia - ALPHAGAZTM 1 LUFT. :61-84. <https://produkte.airliquide.de/gasekatalog/pdb/alphagaz1luft.pdf>.
99. Chouinard CD, Wei MS, Beekman CR, Kemperman RHJ, Yost RA. Ion Mobility in Clinical Analysis: Current Progress and Future Perspectives. *Clin Chem.* 2016;62(1):124-133. doi:10.1373/clinchem.2015.238840
100. Cumeras R, Figueras E, Davis CE, Baumbach JI, Gracia I. Review on ion mobility spectrometry. Part 2: hyphenated methods and effects of experimental parameters. *Analyst.* 2015;140(5):1391-1410. doi:10.1039/c4an01101e
101. Lechner MD, Gehrke K, Nordmeier EH. *Makromolekulare Chemie : Ein Lehrbuch Für Chemiker, Physiker, Materialwissenschaftler Und Verfahrenstechniker.* Birkhäuser; 2010.
102. Perfluoralkoxy-Polymere - RÖMPP, Thieme. <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-16-00997>. Accessed September 21, 2019.
103. Puts GJ, Crouse P, Ameduri BM. Polytetrafluoroethylene: Synthesis and Characterization of the Original Extreme Polymer. *Chem Rev.* 2019;119(3):1763-1805. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00458
104. Bödeker B, Vautz W, Baumbach JI. Visualisation of MCC/IMS-data. *Int J Ion Mobil*

- Spectrom.* 2008;11:77-81. doi:10.1007/s12127-008-0011-8
105. Wilhelm W, Bone H-G. Pathophysiologische Veränderungen bei morbider Adipositas. In: *Praxis Der Anästhesiologie.* ; 2018:Kap. 40.2 S. 715 ff.
 106. J. Rudnicka. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland nach Staatsangehörigkeit am 31. Dezember 2019. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/723069/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland-nach-staatsangehoerigkeit/>. Accessed February 4, 2021.
 107. Strandell T. Cardiac Output in Old Age. In: Caird FI, Dall JLC, Kennedy RD, eds. *Cardiology in Old Age*. Boston, MA: Springer US; 1976:81-100. doi:10.1007/978-1-4615-8777-4_4
 108. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2014;14(3):106-111, Table 1 "Factors affecting the uptake and. doi:10.1093/bjaceaccp/mkt038
 109. Herm K-P. *Körperfettmessung Standards Der Sportmedizin Methoden Der Körperfettbestimmung.* Vol 54.; 2003. https://www.germanjournalsportsmedicine.com/fileadmin/content/archiv2003/heft05/stint_05_03.pdf. Accessed September 21, 2019.
 110. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg.* 1998. doi:10.1213/00000539-199809000-00031
 111. Lewandowski K LM. Adipositas. In: *Anästhesie Und Begleiterkrankungen.* ; 2014:464 ff.
 112. Behne M, Wilke HJ, Lischke V. Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *J Clin Anesth.* 1999;11(6):460-465. doi:10.1016/s0952-8180(99)00082-3
 113. Behne M, Wilke HJ, Harder S, Wilkel H, Harde S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane.

- Clin Pharmacokinet.* 1999;36(1):13-26. doi:10.2165/00003088-199936010-00002
114. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet.* 1999. doi:10.2165/00003088-199936010-00002
115. Umbrain V, Keeris J, D'Haese J, et al. Isoflurane, desflurane and sevoflurane for carotid endarterectomy. *Anaesthesia.* 2000;55(11):1052-1057. doi:10.1046/j.1365-2044.2000.01617.x
116. Eger EI, Bowland T, Ionescu P, et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology.* 1997;87(3):517-526. doi:10.1097/00000542-199709000-00010
117. Yasuda N, Targ AG, Eger EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg.* 1989;69(3):370-373.
118. Zhou JX, Liu J. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. *Anesth Analg.* 2001;93(1):234-238.
119. Eger EI 2nd. Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg.* 1987;66(10):971-973.
120. Lockwood GG, Sapsed-Byrne SM, Smith MA. Effect of temperature on the solubility of desflurane, sevoflurane, enflurane and halothane in blood. *Br J Anaesth.* 1997;79(4):517-520. doi:10.1093/bja/79.4.517
121. Strum DP, Eger EI 2nd. Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg.* 1987;66(7):654-656.
122. Esper T, Wehner M, Meinecke C, Rueffert H. Blood/Gas Partition Coefficients for Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane in a Clinically Relevant Patient Population. 2015;120(1):45-50. doi:10.1213/ANE.0000000000000516

123. Striebel HW. Die Anästhesie: Band I Grundlagen - Formen der Allgemeinanästhesie - Lokal- und Regionalanästhesie - Besonderheiten - Narkoseprobleme - Band II Nebenerkrankungen ... Sofortmaßnahmen -. 2013:Seite110.
124. Yasuda N, Targ AG, Eger EI 2nd, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs. *Anesth Analg.* 1990;71(4):340-348. doi:10.1213/00000539-199010000-00004
125. Jones RM, Cashman JN, Eger EI 2nd, Damask MC, Johnson BH. Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth Analg.* 1990;70(1):3-7. doi:10.1213/00000539-199001000-00002
126. Eger EI, Gong D, Koblin DD, et al. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg.* 1998. doi:10.1097/00000539-199802000-00037
127. Lockwood G. Theoretical context-sensitive elimination times for inhalation anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2010;104(5):648-655. doi:10.1093/bja/aeq051
128. Wahrenbrock EA, Eger EI, Laravuso RB, Maruschak G. Anesthetic Uptake—Of Mice and Men (and Whales). *Anesthesiology.* 1974;40(1):19-23. doi:10.1097/00000542-197401000-00007
129. Rossaint R, Werner C, Zwißler B, eds. *Die Anästhesiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/978-3-662-45539-5
130. Carpenter RL, Eger EI 2nd, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? *Anesth Analg.* 1987;66(1):1-8.
131. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to

- body composition: the strong heart study. *Circulation*. 2001;103(6):820-825.
132. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, et al. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol*. 1998;275(2):E249-58. doi:10.1152/ajpendo.1998.275.2.E249
133. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):353-358. doi:10.1093/bja/aem197
134. Jindal R, Kumra VP, Narani KK, Sood J. Comparison of maintenance and emergence characteristics after desflurane or sevoflurane in outpatient anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2011. doi:10.4103/0019-5049.76604
135. Saros GB, Doolke A, Anderson RE, Jakobsson JG. Desflurane vs. sevoflurane as the main inhaled anaesthetic for spontaneous breathing via a laryngeal mask for varicose vein day surgery: A prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006. doi:10.1111/j.1399-6576.2006.001022.x
136. White PF, Tang J, Wender RH, et al. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: The effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg*. 2009. doi:10.1213/ane.0b013e3181adc21a
137. Arain SR, Barth CD, Shankar H, Ebert TJ. Choice of volatile anesthetic for the morbidly obese patient: Sevoflurane or desflurane. *J Clin Anesth*. 2005. doi:10.1016/j.jclinane.2004.12.015
138. Ocmen E, Erdost HA, Duru LS, Akan P, Cimrin D, Gokmen AN. Effect of day/night administration of three different inhalational anesthetics on melatonin levels in rats. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. doi:10.1016/j.kjms.2016.04.016
139. Gokmen N, Baris I, Ocmen E, Yilmaz O, Gunerli A, Kavakli IH. Day-Time Isoflurane

Administration Suppresses Circadian Gene Expressions in Both the Brain and a Peripheral Organ, Liver. *Turkish J Anesth Reanim.* 2017. doi:10.5152/tjar.2017.68466

7 Publikationen

- 03/2018** *“DeSevEx – Studie zum Vergleich der postoperativen expiratorischen Desfluran- und Sevofluran-Konzentrationen über 14 Tage“*
Keynote
D. Dreyer, T. Hüppe, S. Kreuer
7. Anwendertreffen Ionenmobilitätsspektrometrie, Reutlingen
6. – 7. März 2018
- 04/2018** *“Vergleich der postoperativen expiratorischen Desfluran- und Sevofluran-Konzentrationen über 14 Tage“*
D. Dreyer, L.H.F. Genoux, T. Hüppe, F. Maurer, S. Kreuer
Abstract und Keynote
Wissenschaftlicher Vortragswettbewerb
Deutscher Anästhesie Congress, Nürnberg
25. – 27. April 2018
- 04/2019** *“Unterschiede in der Langzeit-Elimination zwischen Desfluran und Sevofluran“*
D. Dreyer, L.H.F. Genoux, T. Hüppe, F. Maurer, S. Kreuer
Poster
Deutscher Anästhesie Congress, Leipzig
9. – 11. Mai 2019

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Wolfram Wilhelm, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum Lünen, für die Ermöglichung und Ermutigung zur Realisierung dieses Projekts und die fortwährende, persönliche Unterstützung.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Sascha Kreuer aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Thomas Volk) für die Idee zu dieser Arbeit und die vielen wissenschaftlichen Hilfestellungen sowie die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Mitarbeit im *Center of Breath Research* unter seiner Leitung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Tobias Hüppe der mir als Arzt ein Vorbild, als Wissenschaftler ein idealer Begleiter und Berater und als Freund eine ganz besondere Unterstützung wurde und dieses Projekt so erst möglich machte.

Mein Dank gilt dem ganzen Team des *Center of Breath Research*, nennen möchte ich vor allem Herrn Dr. rer. nat. Felix Maurer, Dr. med. Lukas Martin Müller-Wirtz, Frau Beate Wolf, Laurent Genoux, Kathrin Meiers und Martin Seidel.

Danken möchte ich auch den Patientinnen und Patienten, die sich trotz anderer persönlicher Sorgen in den Dienst der Wissenschaft gestellt haben und bei dem Projekt mitgemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei dem Patienten, der wenige Tage nach dem Abschluss der Messungen aufgrund einer vorbestehenden, schweren Allgemeinerkrankung verstarb und dennoch bis zuletzt bei allen Messungen hochmotiviert bei der Sache blieb.

Ich danke Herrn Dr. med. Mario Wachowiak für seine Pionierarbeit und die kollegiale aber vor allem freundschaftliche Unterstützung auch über dieses Projekt hinaus.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für *roots to grow and wings to fly*, und dass sie mir den Zugang zur Medizin erst möglich machten.

Meiner lieben Frau Nina Dreyer kann ich nicht genug danken für ihre selbstlose und bedingungslose Unterstützung dieses für mich so wichtigen Projekts und die vielen Tage und Wochen, die sie auf mich verzichten musste. Genauso danke ich auch meinen Kindern Emil und Mathilda, die mich zu jeder Dienstreise oft traurig verabschieden mussten und ich danke Euch, dass ihr mich umso fröhlicher jedes Mal bei meiner Rückkehr wieder begrüßt habt.

Ihr musstet zeitweise sehr unter meiner Abwesenheit leiden und ich habe Euch viel abverlangt.

Daher ist diese Arbeit Euch gewidmet.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Die Forschungsergebnisse dieser Dissertation sind Teil der Habilitationsschrift zur Erlangung der *venia legendi* von Herrn Dr. med. Tobias Hüppe über das Thema „*Intraoperative und postoperative Pharmakokinetik von Desfluran und Sevofluran*“.

Überschneidungen lassen sich aufgrund des gemeinsam gewählten Forschungsschwerpunkts nicht vermeiden. Sofern fremde Abbildungen zur Illustration kopiert wurden, sind diese als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.

Lünen, den 5.5.2021

Daniel Botho Dreyer

11 Anhang

Anhang I - Vorlage Patientenaufklärung und Einverständniserklärung

Patienteninformation

Auswertung von genommenen Ausatemluftproben und die Analyse der Patientendokumentation zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen

Die Untersuchung der Ausatemluft stellt heutzutage eine Möglichkeit dar, Aussagen über Abläufe im menschlichen Körper zu treffen. Auch Krankheiten können auf diese Weise erkannt und frühzeitig diagnostiziert werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, Medikamente in der Ausatemluft zu messen.

Die Analyse der Luft erfolgt dabei durch ein so genanntes *Ionen-Mobilitäts-Spektrometer*, ein Gerät zur chemischen Analyse von Luft. Anwendungsgebiete dieses Spektrometers sind heute bereits vielfältig. Die Detektion von Sprengstoffen, Drogen oder chemischen Waffe sowie zahlreicher Lungenerkrankungen wie Lungenkrebs, Lungenentzündungen oder aber Abstoßungsreaktionen nach Lungentransplantationen sind damit möglich geworden.

Das *Ionen-Mobilitäts-Spektrometer* benötigt für eine Analyse lediglich wenige Milliliter Luft des Patienten. Diese Entnahme von Luft hat für den Patienten keine Risiken und beeinflusst auch nicht die weitere Therapie. Da dieses Analysegerät sehr genau arbeitet, können heutzutage auch Substanzen in der Luft mit extrem niedriger Konzentration nachgewiesen werden.

In der Untersuchung sollen Proben der Ausatemluft genommen werden. Hierfür wird am OP-Tag sowie an den folgenden - maximal neun Tagen – die Ausatemluft auf den Nachweis von ohnehin im Rahmen der Narkoseführung applizierten Narkosegasen gemessen. **Eine Beeinflussung der Narkoseführung findet nicht statt** - es werden lediglich die applizierten Mengen Narkosegas protokolliert.

Während der Narkose wird ein kleiner Teil der Ausatemluft über einen Probenschlauch entnommen und analysiert. Sobald Sie nach der Operation ausreichend wach sind atmen sie für die weiteren Messungen durch ein

Abteilung
Biomarkerdetektion u. -analyse

Telefon 0 68 41 / 16 - 22721
Fax 0 68 41 / 16 - 22791

Abteilung
Analytik und Drugmonitoring

Telefon 0 68 41 / 16 - 22728
Fax 0 68 41 / 16 - 22791

Abteilung
Molekularbiologische Analytik

Telefon 0 68 41 / 16 - 22721
Fax 0 68 41 / 16 - 22791

Abteilung
Klinische Atemluftanalyse

Telefon 0 68 41 / 16 - 22785
Fax 0 68 41 / 16 - 22791

offenes Röhrchen. Die Messungen dauern jeweils wenige Minuten.

Auch dieses Messverfahren ist komplett nicht-invasiv das heißt die Integrität des Körpers wird nicht verletzt.

Die Studie soll helfen, zukünftig zum Beispiel noch besser auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene Narkoseverfahren auszuwählen. Alle erhobenen Daten werden auf der Grundlage des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert, d.h. verschlüsselt und ohne Namensnennung ausgewertet.

Wenn Sie an dieser Studie *nicht* teilnehmen wollen, entstehen Ihnen/dem Patienten dadurch selbstverständlich *kein* Nachteil. Natürlich können Sie auch jederzeit Ihr zuvor erteiltes Einverständnis ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Untersuchung ablehnen.

Datenschutzerklärung

Die im Rahmen der geplanten Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind jederzeit gewährleistet.

Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden und speziell autorisierten Personen in Einzelfällen eine Einsichtnahme in die Studienunterlagen gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu.

Wir versichern jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an Dritte oder die Öffentlichkeit gelangen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in anonymisierter und zusammengefasster Form veröffentlicht, diese wissenschaftlichen Veröffentlichungen erlauben keinerlei Rückschlüsse auf einzelne Personen.

Wir danken für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis.

Ihr

Prof. Dr. med. Sascha Kreuer
Leiter des Center of Breath Research,
Stellv. Direktor der Klinik für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie

**Einverständniserklärung zur Auswertung von genommenen
Ausatemluftproben und Analyse der Patientendokumentation zur
Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen**

Ich wurde von Herrn / Frau Dr. _____ ausführlich über Inhalt und Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Untersuchung aufgeklärt. Die schriftliche Information über diese Studie habe ich erhalten. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Ich habe die Aufklärung verstanden und willige in die Teilnahme an der Auswertung ein.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir / dem Patienten daraus möglich Nachteile entstehen.

Homburg, den _____

Unterschrift der Probandin / des Probanden

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Anhang II - Ethikkommission Bewilligung

| | | | | |
|---|--|--|---|---|
| | | Ärztekammer des Saarlandes | |  |
| | | Körperschaft des öffentlichen Rechts | | |
| <hr/> | | | | |
| Ärztekammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethikkommission | | Ethikkommission | | |
| Herrn Professor Dr. med. T. Volk Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg | | Geschäftsstelle Faktorensstraße 4 66111 Saarbrücken Telefon Durchwahl (0681) 4003 - 218 (Frau Halder) (0681) 4003 - 210 (Frau Gorgen) Telefax (0681) 4003 - 394 E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de Internet: www.aerztekammer-saarland.de Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr | | |
| Unser Zeichen: | Ihr Schreiben vom: | Ihr Zeichen: | Datum | |
| 213/17 | 22.09.2017 | | 14. Dez. 2017 | |
| Postoperative Ausatemluftanalyse zur Untersuchung der Elimination volatiler Anästhetika | | | | |
| Unsere Kenn-Nr. 213/17 | | | | |
| Sehr geehrter Herr Kollege Volk, | | | | |
| wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird. | | | | |
| Die Unterlagen wurden entsprechend § 6 unseres Statuts vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt. | | | | |
| Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum Homburg-Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin u. Schmerztherapie/ Herrn Professor Volk, bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken. | | | | |
| Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens. | | | | |
| Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfzentren der Ethik-Kommission gemeldet werden. | | | | |
| -1- | | | | |
| Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der 12. Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gem. § 22 des Medizinproduktegesetzes sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert. | | | | |
| Commerzbank Saarbrücken Kto.-Nr. 53 89 200 IBAN: DE 36 6904 0000 0538 9200 00 BIC: COBADEFFXXX BLZ 590 400 00 | Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 928 209 | Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 66 16 996 | Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr.167 5007 | |
| | BLZ 590 906 28 | BLZ 590 100 66 | BLZ 691 900 00 | |

Anhang III - Standardisiertes Messprotokoll (VOCan)

Checkliste DESEVEX-Studie
Studienprotokoll

Patientennummer: _____ P____
Datum der 1. Messung (= OP-Tag): __.__.____

| ID-Vergabe PATIENTENMESSUNG | | |
|-----------------------------|---|----------|
| Parameter | Einheit | Beispiel |
| Patientennummer | „P“ plus zweistellige numerische Angabe | P01 |
| Valveswitchtime | Numerisch vierstellig plus Zeit in ms | 5000ms |

z.B. P06-200ms

Für das gesamte Projekt gilt:
Es werden niemals Messungen vom IMS-Rechner gelöscht!

Bei Rückfragen:

Daniel Dreyer
Dr. med. Tobias Hüppe, DESA

Exemplarischer Messverlauf bei einem Patienten (hier P01 genannt):

| | | |
|---------------------------|----------------------------------|---|
| 1. Messung | postoperativ im Aufwachraum | |
| | Leermessung vor Patientenmessung | <ul style="list-style-type: none"> • 1x Sequenz „DESEVEX-Reinigung“ starten • letzte FN und letzte TN in VisualNow vidieren • Gerät sauber? Ggf. Sequenz wiederholen |
| | Patientenmessung | <ul style="list-style-type: none"> • VS auf 200ms einstellen • ID: P01-200 • ExSC mit Spiroscout mit 200ms starten • Messung in VisualNow vidieren |
| 2. Messung | Abends auf Station | <ul style="list-style-type: none"> • 1x Sequenz „DESEVEX-Reinigung“ starten • letzte FN und letzte TN des Reinigungsprogramms in VisualNow vidieren • Gerät sauber? Ggf. Sequenz wiederholen • VS auf 200ms einstellen • ID: P01-200 • ExSC mit Spiroscout mit 200ms starten • Kontrolle in VisualNow |
| 3. - 5. Messung weiter... | | |
| 6. Messung | Morgens auf Station | <ul style="list-style-type: none"> • 1x Sequenz „DESEVEX-Reinigung“ starten • letzte FN und letzte TN des Reinigungsprogramms in VisualNow vidieren • Gerät sauber? Ggf. Sequenz wiederholen • VS auf 200ms einstellen • ID: P01-200 • ExSC mit Spiroscout mit 200ms starten • Kontrolle in VisualNow <p>>> VOCs nur schwach ausgeprägt, dann 2. Messung mit 1000ms VS <<</p> <ul style="list-style-type: none"> • FN und TN • Gerät sauber? Falls nicht: DESEVEX-Reinigungssequenz starten • Gerät sauber? • VS auf 1000ms ändern • ID: P01-1000 • ExSC mit Spiroscout mit 1000ms starten • Kontrolle in VisualNow |
| 7. Messung etc. | | ... |

Nach jeder Patientenmessung muss diese in VisualNow kontrolliert werden.
Sind die Peaks nur schwach ausgeprägt sollte die Messung mit der nächst höheren Valveswitchtime wiederholt werden.

Dafür:

- Start Sequenz „DESEVEX-Reinigung“
- Kontrolle der letzten FN / TN
- wenn Gerät sauber Änderung der VS von vorher 200ms auf z.B. 1000ms
- Messung mit ExSC und Spiroscout

Checkliste PATIENTENMESSUNG

Am Vortag:

- Patienten für Studie auswählen nach RS OA Dr. med. T. Hüppe, DESA
- Aufklärungsgespräch
- Patienteninformation aushändigen
- unterschriebene Patientenaufklärung (s. PDF im Anhang) abheften
- Patientenaufkleber in rote Mappe (Laufliste) im IMS-Wagen einkleben und Informationen zum Patienten eintragen

OP-Tag:

Um die Messung mit dem Anästhesieteam abzusprechen empfiehlt es sich morgens zu der Anästhesiepflege in den Einleitungsraum zu gehen und die geplante Messung anzukündigen, dann kann die Pflegekraft schon mal einen **Propofolperfusor für die Einleitung** vorbereiten. Im Anschluss macht es Sinn um 7:30 Uhr an der Frühbesprechung der allgemeinchirurgisch tätigen Anästhesisten teilzunehmen und nochmal auf die geplante(n) Messung(en) und die Besonderheiten (s.u.) hinzuweisen.

Mitzunehmen in den OP:

- Notebook (mit Akku)
- Adapterkabel RS232 – USB (pflegerisch behandeln, die Adapter gehen schnell kaputt)

Bevor der Patient in den OP fährt:

- das Notebook per Adapterkabel mit dem Dräger® Primus (an COM1, unterer Anschluss) verbinden
- am Notebook Eingang „PRIMUS“ wählen
- dann Notebook starten
BN: XXX PW: XXX
- Desktop > “START MEDIBUSLOGGER”
- COM 6 eingestellt?

– Patient im Saal –

- Log starten per Klick auf „Start“
- Dateneingang plausibel? Falls nicht folgende Optionen evaluieren:
 - COM-Port richtig gewählt?
 - Kontrolle unter Windows Systemeigenschaften > COM Port Nummer?
 - Protokolleinstellungen prüfen
 - MedibusX aktiviert?
 - Kabel defekt? (RS232-Adapter sind anfällig für Störungen)
- Umstellung TIVA auf Inhalationsanästhesie

OP Ende

- nach Extubation (!) Protokoll beenden per Klick auf „Stop“
- Eintrag in der Laufliste mit Namen, OP und OP-Zeit (von – bis)
- Datensicherung per Kopie z.B. auf externen Datenträger (USB-Stick o.ä.)
- Info an AWR-Personal über Rücksprache vor Verlegung, erneute Patienteninfo und Zettel an Patientenbett (AWR-Info.pdf)

Nach der Messung im OP:

- IMS von der Zentralversorgung für synthetische Luft jetzt schon direkt auf die mobile Flasche mit synthetischer Luft umstellen
- SpiroSCOUT konnektieren (!)
(Anmerkung: der SpiroSCOUT muss vor VOCan-Programmstart angeschlossen sein, sonst wird das Gerät nicht mehr erkannt, ein leises Piepsen im Spiroscout signalisiert die erfolgreiche Aktivierung)
- VOCan starten
- Ansicht wechseln mit „Steuerung + M“
- IMS-Wagencheck:
 - genügend Spiretten vorhanden? (falls $n < 30$ bitte bei Laborleitung nachbestellen!)
 - Vordruck Flasche „synthetische Luft“ > 20bar? (Sonst Flasche wechseln!)

Im Patientenzimmer:

- Wagen bremsen
- Sequenz *DESEVEX-Reinigung* starten
- Visuelle Kontrolle der letzten (60sec.) FN und TN mit VisualNow, ggf. Sequenz *DESEVEX-Reinigung* erneut laufen lassen wie folgt:
 - „select root“ auswählen
 - Desktop > IMS-Daten > Ordner auswählen (entsprechend der ID benannt)
 - auf „öffnen“ klicken (auch wenn der Ordner leer aussieht)
 - ..._ims.csv anklicken
 - Kontrollauswertung sollte eine plausible Leermessung ergeben
 - falls Inspektion auf Kontamination auffällig ggf. *DESEVEX-Reinigung* wiederholen bis keine Kontamination mehr sichtbar parallel Ursachensuche (Diskonnektion, Gasflaschen Druckniveau usw.)

Einstellungen VOCan für Patientenmessung:

- Patient wird instruiert und informiert wie folgt, ggf. einmal die Anwendung demonstrieren und den Patienten dabei testweise durch seine Spirette atmen lassen

„Sie werden gleich durch dieses offene Plastikrohr atmen. Sie können dabei ruhig und ganz normal weiter atmen. Bitte schließen Sie mit den Lippen das Plastikrohr dicht ab. Bitte machen Sie keine tieferen Atemzüge als sonst auch. Bitte sprechen Sie nicht während der Untersuchung und versuchen Sie auch nicht zu sprechen. Die Untersuchung dauert circa 30 Sekunden. Wir sagen Ihnen, wenn die Untersuchung beendet ist.“

- der Patient ist in der Lage, die Instruktionen zu verstehen und hat keine weiteren Fragen mehr
- Plastikverpackung der Spirette mit einer Schere öffnen (nicht aufreißen)
- Spirette richtig herum in den SpiroSCOUT einsetzen (es gibt eine Nase die oben passend in den SpiroSCOUT eingesetzt werden muss, ggf. seitliche Öffnungen beachten)
- den Patienten testweise durch die Spirette atmen lassen, ggf. korrigieren (keine forcierten Atemzüge, nicht am Mundstück vorbei atmen)

ID-Name unmittelbar vor der Messung nochmal prüfen (z.B. P01-200 o.ä.)!

Valveswitchtime unmittelbar vor der Messung nochmal prüfen!

- Messung starten** (per Klick auf „ExScMode“)
- Info an Patienten, wenn die Messung beendet ist
- Schnellauswertung der gelaufenen IMS-Messung in VisualNow (s.o.)
- VOC-Signal schwach?
jetzt ggf. Valveswitch erhöhen
(z.B. von 200ms auf 1000ms oder von 1000ms auf 5000ms)
und die Messung wiederholen!

Nach Beendigung der Patientenmessungen:

- IMS-Wagen ins Labor zurückbringen
- synthetische Luft von Flaschenversorgung auf Zentralversorgung umstellen
- Flasche „synthetische Luft“ zu drehen
- Sequenz „Nachtreinigung“ einmal laufen lassen (das Gerät wird im Anschluss selbständig auf „Flow saving“ schalten)
- IMS-Wagencheck:
 - genügend Spiretten vorhanden? (falls $n < 30$ bitte nachbestellen!)
 - Vordruck Flasche „synthetische Luft“ $> 20\text{bar}$? (ggf. Info an Laborleitung falls zu wenige Wechselflaschen vorhanden)

Ende des Protokolls

Anhang IV - Einstellungen VOfan-Software für Patientenmessung

| Prüfparameter | Vorgabe / Ergänzung / Info | OK |
|--|--|----|
| <i>VoCan Profil</i> | (default) auswählen | |
| <i>Ansicht wechseln</i> | Strg + M | |
| <i>Sequenz „DESEVEX-Patient“ auswählen</i> | Menü „Sequence“ > „DESEVEX-Patient“ auswählen (oder im Protokollfenster rechter Mausklick...) | |
| <i>STATISTIC</i> | Keine Veränderungen, „keep“ nicht ausgewählt | |
| <i>CONTROL</i> | | |
| <i>Sample is</i> | 100 | |
| <i>MCC is</i> | 150 | |
| <i>Drift is</i> | 100 | |
| <i>Pump</i> | 0 | |
| <i>Temp</i> | 40° | |
| <i>Polarität</i> | negativ | |
| <i>Humidity</i> | Off | |
| <i>Airflow valve</i> | Open | |
| <i>Sample valve</i> | Sampling | |
| <i>SETTINGS</i> | | |
| <i>Measurement duration</i> | 60sec | |
| <i>Mean rt</i> | 5 | |
| <i>Mean dt</i> | 5 | |
| <i>Denoise</i> | Häkchen gesetzt | |
| <i>Valve switching</i> | Am 1. OP-Tag postoperativ mit 200ms starten ggf. auf 1000ms bzw. 5000ms umstellen s. Protokoll | |
| <i>Use sample ID for save path</i> | Wichtig: Haken gesetzt ? | |
| <i>EXSC</i> | (gilt nur für Patientenmessungen mit SpiroScout) | |
| <i>ExSC-Mode</i> | SpiroScout | |
| <i>Min vol.</i> | - 300ml | |
| <i>Duration / Dauer</i> | 6 sec. | |
| <i>SEQUENCE</i> | | |
| <i>Sequenz öffnen</i> | Rechter Mausklick „open Sequence“ Kalibration: „DeSevEx Patientenmessung“ bzw. „DeSevEx Nullmessung“ | |
| <i>ID Name</i> | nach obigen Parametern vergeben Wichtig: Valveswitch passend? (Standard 5000ms) | |
| <i>„repeat“ deaktiviert</i> | nicht auswählen (Einzelmessung) | |

Anhang Tabelle 1 – Demographische Daten

| Nr. | Narkosedatum | Anästhetikum | Operation | Alter | Größe | | Gewicht [kg] | Geschlecht | BMI | LBM [kg] | Fett [%] | Fett [kg] | Messdauer intraoperativ |
|-----|--------------|--------------|--------------------------|-------|-------|-----|--------------|------------|------|----------|----------|-----------|----------------------------|
| | | | | | [cm] | [m] | | | | | | | |
| P02 | 15.01.18 | Desfluran | Leberteilresektion | 73 | 178 | 181 | 100 | m | 31,6 | 70 | 32 | 32 | 137 |
| P10 | 06.02.18 | Desfluran | Magensleeve | 38 | 163 | 181 | 161 | w | 60,6 | 28 | 47 | 76 | 131 |
| P16 | 08.02.18 | Desfluran | BLV | 67 | 158 | 162 | 85 | w | 34,0 | 48 | 34 | 29 | 174 |
| P27 | 06.03.18 | Desfluran | Leberteilresektion | 83 | 157 | 169 | 76 | w | 30,8 | 47 | 32 | 24 | 89 |
| P36 | 05.04.18 | Desfluran | Laparotomie | 55 | 178 | 157 | 97 | m | 30,6 | 69 | 32 | 30 | 157 |
| P41 | 05.04.18 | Desfluran | Sleevenagen | 67 | 158 | 174 | 94 | w | 37,7 | 48 | 41 | 38 | 136 |
| P42 | 06.04.18 | Desfluran | Magenbypass | 38 | 165 | 164 | 132 | w | 48,5 | 47 | 41 | 55 | 232 |
| P43 | 06.04.18 | Desfluran | Humerusplatte | 65 | 180 | 169 | 112 | m | 34,6 | 74 | 34 | 38 | 121 |
| P62 | 04.05.18 | Desfluran | Femurnagel | 28 | 180 | 180 | 120 | m | 37,0 | 75 | 42 | 50 | 296 |
| P68 | 06.06.18 | Desfluran | Knie-TEP | 61 | 183 | 149 | 155 | m | 46,3 | 79 | 49 | 76 | 201 |
| P04 | 16.01.18 | Desfluran | Ösophagusresektion | 65 | 183 | 181 | 85 | m | 25,4 | 66 | 26 | 22 | 288 |
| P07 | 18.01.18 | Desfluran | BAA | 67 | 170 | 181 | 85 | m | 29,4 | 62 | 29 | 25 | 255 |
| P11 | 06.02.18 | Desfluran | Rektumkarzinom | 76 | 158 | 162 | 63 | w | 25,2 | 44 | 34 | 22 | 169 |
| P30 | 07.03.18 | Desfluran | Cruraler Venenbypass | 73 | 175 | 169 | 80 | m | 26,1 | 61 | 34 | 28 | 368 |
| P32 | 07.03.18 | Desfluran | Hemikolektomie | 88 | 162 | 157 | 65 | w | 24,8 | 46 | 32 | 21 | 149 |
| P34 | 08.03.18 | Desfluran | OP nach Whipple | 54 | 188 | 188 | 72 | m | 20,4 | 60 | 29 | 21 | 171 |
| P40 | 04.04.18 | Desfluran | BAA | 75 | 172 | 159 | 81 | m | 27,4 | 61 | 25 | 20 | 223 |
| P47 | 30.04.18 | Desfluran | Humerusosteosynthese | 80 | 163 | 163 | 74 | w | 27,9 | 49 | 30 | 22 | 126 |
| P64 | 05.06.18 | Desfluran | Dünndarmsegmentresektion | 62 | 195 | 195 | 94 | m | 24,7 | 74 | 31 | 29 | 84 |
| P65 | 05.06.18 | Desfluran | Hemihepatiktomie | 59 | 163 | 173 | 56 | w | 21,1 | 42 | 19 | 11 | 126 |
| P24 | 05.03.18 | Sevofluran | OP nach Whipple | 61 | 173 | 173 | 90 | m | 30,1 | 64 | 31 | 28 | 304 |
| P26 | 06.03.18 | Sevofluran | Magenbypass | 68 | 161 | 161 | 149 | w | 57,5 | 33 | 48 | 71 | 159 |
| P33 | 08.03.18 | Sevofluran | Magenbypass | 58 | 174 | 174 | 132 | m | 43,6 | 72 | 30 | 40 | 379 |
| P44 | 30.04.18 | Sevofluran | Tumorsektion | 56 | 157 | 157 | 83 | w | 33,7 | 47 | 34 | 28 | 275 |
| P46 | 30.04.18 | Sevofluran | OP nach Whipple | 69 | 185 | 185 | 103 | m | 30,1 | 74 | 41 | 42 | 284 |
| P48 | 30.04.18 | Sevofluran | Hüft-TEP | 63 | 159 | 159 | 96 | w | 38,0 | 49 | 37 | 35 | 142 |
| P50 | 01.05.18 | Sevofluran | Hüft-TEP | 68 | 165 | 165 | 90 | w | 33,1 | 52 | 42 | 38 | 173 |
| P51 | 02.05.18 | Sevofluran | Hemihepatiktomie | 68 | 169 | 169 | 95 | m | 33,3 | 64 | 31 | 30 | 136 |
| P66 | 06.06.18 | Sevofluran | Hemihepatiktomie | 69 | 175 | 175 | 93 | m | 30,4 | 66 | 38 | 35 | 183 |
| P67 | 06.06.18 | Sevofluran | Stoma-Wiederschluss | 57 | 167 | 167 | 86 | w | 30,8 | 53 | 39 | 33 | 271 |
| P05 | 17.01.18 | Sevofluran | Ösophagusresektion | 54 | 181 | 181 | 96 | m | 29,3 | 70 | 24 | 23 | 182 |
| P06 | 17.01.18 | Sevofluran | Tumorsektion Abdomen | 55 | 181 | 181 | 60 | m | 18,3 | 52 | 21 | 12 | 181 |
| P35 | 09.03.18 | Sevofluran | Hüft-TEP | 58 | 162 | 162 | 70 | w | 26,7 | 47 | 34 | 24 | 152 |
| P49 | 30.04.18 | Sevofluran | Hüft-TEP | 78 | 169 | 169 | 70 | w | 24,5 | 50 | 30 | 21 | 103 |
| P52 | 02.05.18 | Sevofluran | Femoraler Venenbypass | 82 | 157 | 157 | 50 | w | 20,3 | 38 | 16 | 8 | 170 |
| P53 | 02.05.18 | Sevofluran | Carotis TEA | 67 | 174 | 174 | 56 | m | 18,5 | 48 | 22 | 12 | 82 |
| P55 | 02.05.18 | Sevofluran | Schulter-TEP | 80 | 164 | 164 | 80 | m | 29,7 | 58 | 31 | 24 | 138 |
| P56 | 02.05.18 | Sevofluran | Hüft-TEP | 86 | 169 | 169 | 82 | w | 28,7 | 53 | 32 | 26 | 68 |
| P59 | 03.05.18 | Sevofluran | OP nach Whipple | 62 | 180 | 180 | 92 | m | 28,4 | 68 | 21 | 20 | 252 |
| P63 | 05.06.18 | Sevofluran | ICR | 64 | 149 | 149 | 61 | w | 27,5 | 40 | 33 | 20 | 193 |

Anhang Tabelle 2 – Beatmungsparameter

| Intraoperativ | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-----------------|--------------|----------------|------------|------------|-------------|---------------|--------------|--------------|
| Nr. | Gas endtidal | Gas endtidal | Gas endtidal | Gas endtidal | Gas endtidal | AMV | AMV | AMV | AMV | AMV | CO2 endtidal | CO2 endtidal | CO2 endtidal |
| | max [Vol%] | mean [Vol%] | median [Vol%] | SD [Vol%] | AMV max [L/min] | mean [L/min] | median [L/min] | SD [L/min] | max [mmHg] | mean [mmHg] | median [mmHg] | SD [mmHg] | |
| P02 | 3,4 | 2,7 | 2,9 | 0,6 | 10,2 | 6,9 | 7,1 | 1,2 | 41,0 | 31,5 | 31,0 | 3,2 | |
| P10 | 4,0 | 3,4 | 3,7 | 0,9 | 8,9 | 7,1 | 7,4 | 1,3 | 63,0 | 39,9 | 40,0 | 4,7 | |
| P16 | 6,0 | 4,0 | 4,5 | 1,1 | 17,5 | 5,8 | 5,7 | 1,0 | 48,0 | 35,6 | 36,0 | 3,1 | |
| P27 | 3,3 | 2,6 | 3,0 | 0,9 | 6,3 | 4,8 | 5,0 | 0,8 | 41,0 | 33,4 | 33,0 | 2,8 | |
| P36 | 7,1 | 4,8 | 5,5 | 2,0 | 10,0 | 7,4 | 7,5 | 1,3 | 44,0 | 31,8 | 32,0 | 4,1 | |
| P41 | 4,1 | 2,9 | 3,3 | 0,9 | 9,5 | 7,1 | 7,4 | 1,6 | 49,0 | 32,8 | 34,0 | 5,5 | |
| P42 | 5,9 | 3,9 | 4,1 | 1,0 | 8,2 | 6,4 | 6,7 | 1,0 | 71,0 | 36,7 | 36,0 | 4,1 | |
| P43 | 3,2 | 2,3 | 2,7 | 0,9 | 12,9 | 7,4 | 7,8 | 2,6 | 47,0 | 39,0 | 43,0 | 12,6 | |
| P62 | 5,8 | 4,1 | 4,1 | 0,7 | 13,3 | 8,8 | 9,1 | 1,3 | 64,0 | 36,1 | 35,0 | 4,0 | |
| P68 | 4,0 | 3,3 | 3,5 | 0,7 | 17,1 | 8,9 | 8,8 | 1,1 | 53,0 | 37,7 | 37,0 | 2,6 | |
| P04 | 4,2 | 3,1 | 3,2 | 0,6 | 14,6 | 8,0 | 7,8 | 1,6 | 53,0 | 29,9 | 30,0 | 4,6 | |
| P07 | 3,8 | 2,9 | 3,0 | 0,7 | 10,4 | 6,1 | 5,6 | 1,1 | 41,0 | 30,2 | 30,0 | 2,9 | |
| P11 | 3,9 | 2,7 | 2,9 | 0,7 | 13,9 | 5,1 | 5,0 | 1,0 | 38,0 | 29,7 | 29,0 | 3,4 | |
| P30 | 3,2 | 2,9 | 2,9 | 0,3 | 8,6 | 6,5 | 6,6 | 0,6 | 49,0 | 33,1 | 33,0 | 2,6 | |
| P32 | 3,0 | 2,4 | 2,7 | 0,7 | 9,6 | 4,8 | 4,7 | 0,6 | 55,0 | 39,7 | 40,0 | 2,7 | |
| P34 | 5,3 | 3,6 | 4,4 | 1,7 | 8,5 | 5,6 | 6,1 | 2,2 | 41,0 | 31,4 | 34,0 | 10,4 | |
| P40 | 3,6 | 2,8 | 2,8 | 0,6 | 8,7 | 4,8 | 4,6 | 1,0 | 41,0 | 32,6 | 33,0 | 3,5 | |
| P47 | 3,6 | 2,6 | 2,8 | 0,8 | 6,4 | 5,1 | 5,2 | 0,7 | 50,0 | 34,7 | 36,0 | 4,2 | |
| P64 | 3,2 | 2,7 | 3,0 | 0,8 | 10,5 | 6,2 | 5,8 | 1,4 | 44,0 | 35,1 | 35,0 | 4,0 | |
| P65 | 3,1 | 2,6 | 2,8 | 0,6 | 5,7 | 4,1 | 4,0 | 0,8 | 37,0 | 28,7 | 28,0 | 3,0 | |
| P24 | 1,5 | 1,0 | 1,0 | 0,2 | 11,3 | 6,5 | 6,5 | 0,4 | 49,0 | 38,1 | 38,0 | 2,3 | |
| P26 | 1,3 | 0,9 | 1,0 | 0,3 | 11,9 | 7,7 | 7,7 | 2,1 | 54,0 | 43,5 | 46,0 | 7,7 | |
| P33 | 1,8 | 1,0 | 1,1 | 0,3 | 17,1 | 7,5 | 7,5 | 1,6 | 52,0 | 36,9 | 36,0 | 5,3 | |
| P44 | 1,4 | 1,0 | 1,0 | 0,2 | 7,4 | 4,6 | 4,8 | 1,0 | 56,0 | 31,6 | 32,0 | 5,2 | |
| P46 | 2,3 | 1,0 | 1,0 | 0,2 | 13,1 | 7,1 | 6,8 | 1,4 | 46,0 | 33,1 | 34,0 | 4,4 | |
| P48 | 1,1 | 0,9 | 0,9 | 0,2 | 7,0 | 6,2 | 6,5 | 0,7 | 46,0 | 39,7 | 40,0 | 3,3 | |
| P50 | 1,7 | 0,9 | 0,9 | 0,2 | 7,5 | 5,7 | 5,5 | 0,7 | 42,0 | 31,9 | 32,0 | 2,7 | |
| P51 | 2,1 | 1,4 | 1,4 | 0,5 | 7,9 | 5,9 | 5,8 | 0,8 | 44,0 | 35,8 | 36,0 | 4,3 | |
| P66 | 1,8 | 1,0 | 1,1 | 0,3 | 7,9 | 6,2 | 6,3 | 0,9 | 38,0 | 32,5 | 33,0 | 4,5 | |
| P67 | 1,9 | 1,2 | 1,2 | 0,3 | 7,1 | 5,4 | 5,4 | 0,7 | 50,0 | 32,8 | 33,0 | 4,0 | |
| P05 | 1,2 | 1,0 | 1,1 | 0,2 | 7,6 | 6,4 | 6,5 | 0,5 | 48,0 | 36,5 | 37,0 | 2,7 | |
| P06 | 1,2 | 1,0 | 1,1 | 0,2 | 7,6 | 6,4 | 6,5 | 0,5 | 48,0 | 36,5 | 37,0 | 2,1 | |
| P35 | 1,4 | 1,0 | 1,1 | 0,3 | 9,9 | 5,6 | 5,7 | 0,8 | 40,0 | 32,3 | 33,0 | 3,6 | |
| P49 | 1,3 | 0,9 | 0,9 | 0,2 | 11,0 | 4,7 | 4,6 | 0,6 | 38,0 | 34,1 | 34,0 | 2,4 | |
| P52 | 1,1 | 0,8 | 0,8 | 0,3 | 9,1 | 5,7 | 5,8 | 0,7 | 47,0 | 32,9 | 33,0 | 3,8 | |
| P53 | 1,3 | 0,7 | 0,9 | 0,3 | 9,5 | 4,8 | 4,7 | 0,9 | 48,0 | 30,9 | 32,0 | 4,7 | |
| P55 | 2,1 | 1,3 | 1,4 | 0,5 | 7,9 | 5,8 | 5,8 | 1,1 | 44,0 | 35,3 | 36,0 | 6,0 | |
| P56 | 1,2 | 0,7 | 0,8 | 0,3 | 7,5 | 5,0 | 5,0 | 1,0 | 48,0 | 33,7 | 34,0 | 4,3 | |
| P59 | 1,3 | 1,1 | 1,2 | 0,2 | 10,5 | 6,1 | 6,1 | 0,6 | 52,0 | 36,8 | 37,0 | 4,0 | |
| P63 | 1,1 | 0,8 | 0,8 | 0,2 | 10,1 | 4,8 | 4,6 | 1,0 | 46,0 | 33,0 | 32,0 | 3,3 | |

Anhang Tabelle 3 – Uptake

| Patienten | Uptake | | | | | | | | | | | Intraoperativ | | | Summativer Uptake | | |
|-----------|--------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------|------------|------------------------|----------------|------------------|-----|-------------------|--|--|
| | Nr. | Aufnahme max [g/min] | Summativ nach 15 min [g] | Summativ nach 30 min [g] | Summativ nach 45 min [g] | Summativ nach 60 min [g] | Summativ nach 90 min [g] | Summativ nach 120 min [g] | Aufnahme [g] | Abgabe [g] | Aufnahme gesamt [g] | R ² | a*x ² | b*x | | | |
| P02 | 0,36 | 5,03 | 8,49 | 11,23 | 13,92 | 18,73 | 23,18 | 24,08 | 0,88 | 23,20 | 0,9952 | -0,0008 | 0,2870 | | | | |
| P10 | 0,42 | 4,58 | 7,69 | 11,05 | 14,35 | 20,94 | 27,69 | 27,69 | 2,17 | 25,52 | 0,9985 | -0,0002 | 0,2569 | | | | |
| P16 | 0,63 | 6,01 | 9,28 | 12,45 | 15,74 | 21,18 | 23,39 | 26,36 | 1,20 | 25,16 | 0,9957 | -0,0012 | 0,3421 | | | | |
| P27 | 0,25 | 2,18 | 3,63 | 5,59 | 7,49 | | | 8,62 | 1,48 | 7,14 | 0,9971 | -0,0001 | 0,1291 | | | | |
| P36 | 0,52 | 5,98 | 11,60 | 17,28 | 23,62 | 32,51 | 41,46 | 41,52 | 6,82 | 34,70 | 0,9994 | -0,0006 | 0,4169 | | | | |
| P41 | 0,37 | 1,36 | 4,41 | 7,66 | 10,68 | 16,38 | 20,87 | 21,12 | 2,26 | 18,86 | 0,9930 | 0,0001 | 0,1646 | | | | |
| P42 | 0,56 | 3,89 | 8,08 | 10,80 | 13,89 | 19,92 | 24,67 | 36,04 | 3,74 | 32,30 | 0,9995 | -0,0005 | 0,2648 | | | | |
| P43 | 0,42 | 5,04 | 8,31 | 11,01 | 13,76 | 18,00 | 19,05 | 19,05 | 1,43 | 17,62 | 0,9972 | -0,0012 | 0,3091 | | | | |
| P62 | 0,55 | 6,09 | 11,53 | 15,35 | 20,41 | 26,63 | 33,87 | 51,21 | 1,59 | 49,62 | 0,9956 | -0,0007 | 0,3641 | | | | |
| P68 | 0,39 | 5,15 | 10,49 | 15,35 | 19,54 | 27,73 | 35,91 | 51,88 | 2,18 | 49,70 | 0,9997 | -0,0004 | 0,3485 | | | | |
| P04 | 0,44 | 4,19 | 7,16 | 11,40 | 14,51 | 21,26 | 28,41 | 47,47 | 2,54 | 44,93 | 0,9988 | -0,0004 | 0,2745 | | | | |
| P07 | 0,35 | 4,42 | 7,36 | 10,55 | 13,16 | 17,03 | 19,76 | 26,36 | 2,59 | 23,77 | 0,9839 | -0,0005 | 0,2354 | | | | |
| P11 | 0,41 | 3,35 | 4,90 | 6,86 | 8,12 | 10,70 | 12,92 | 15,11 | 1,24 | 13,87 | 0,9908 | -0,0006 | 0,1757 | | | | |
| P30 | 0,44 | 3,61 | 6,14 | 8,25 | 10,36 | 14,23 | 17,79 | 36,42 | 0,97 | 35,45 | 0,9971 | -0,0002 | 0,1757 | | | | |
| P32 | 0,36 | 2,62 | 3,90 | 5,16 | 6,58 | 9,21 | 11,21 | 12,12 | 2,09 | 10,03 | 0,9933 | -0,0003 | 0,1342 | | | | |
| P34 | 0,38 | 4,42 | 7,24 | 10,71 | 15,73 | 23,35 | 29,32 | 31,06 | 3,96 | 27,10 | 0,9968 | -0,0001 | 0,2627 | | | | |
| P40 | 0,45 | 3,22 | 4,97 | 6,43 | 7,73 | 10,74 | 12,91 | 21,64 | 1,65 | 19,99 | 0,9883 | -0,0003 | 0,1479 | | | | |
| P47 | 0,42 | 4,41 | 7,30 | 10,63 | 13,28 | 18,41 | 22,10 | 22,10 | 1,38 | 20,72 | 0,9989 | -0,0007 | 0,2666 | | | | |
| P64 | 0,71 | 5,06 | 8,71 | 11,87 | 14,88 | 18,88 | 22,10 | 17,10 | 2,46 | 14,64 | 0,9986 | -0,0016 | 0,3390 | | | | |
| P65 | 0,50 | 2,97 | 4,62 | 6,35 | 7,96 | 10,40 | 12,22 | 12,22 | 0,98 | 11,24 | 0,9963 | -0,0006 | 0,1680 | | | | |
| P24 | 0,34 | 2,85 | 3,59 | 4,06 | 5,00 | 6,56 | 7,83 | 10,89 | 1,26 | 9,63 | 0,9493 | -0,0002 | 0,0887 | | | | |
| P26 | 0,14 | 0,83 | 1,95 | 3,19 | 4,00 | 5,75 | 7,83 | 9,00 | 1,08 | 7,92 | 0,9979 | -0,0000 | 0,0673 | | | | |
| P33 | 0,27 | 1,98 | 4,62 | 6,92 | 9,50 | 13,67 | 18,12 | 40,13 | 4,11 | 36,02 | 0,9983 | -0,0002 | 0,1757 | | | | |
| P44 | 0,14 | 1,13 | 2,74 | 4,47 | 5,94 | 8,31 | 10,60 | 18,70 | 0,32 | 18,38 | 0,9989 | -0,0001 | 0,1018 | | | | |
| P46 | 0,54 | 2,29 | 3,62 | 4,77 | 5,97 | 9,22 | 12,12 | 23,29 | 0,89 | 22,40 | 0,9979 | -0,0001 | 0,1132 | | | | |
| P48 | 0,20 | 1,58 | 3,43 | 5,72 | 8,03 | 11,95 | 15,78 | 17,21 | 0,28 | 16,93 | 0,9980 | 0,0001 | 0,1248 | | | | |
| P50 | 0,32 | 2,86 | 4,15 | 5,46 | 6,69 | 8,74 | 10,94 | 14,02 | 0,25 | 13,77 | 0,9863 | -0,0004 | 0,1416 | | | | |
| P51 | 0,35 | 3,11 | 4,51 | 5,96 | 7,60 | 12,27 | 18,20 | 18,27 | 1,26 | 17,01 | 0,9885 | 0,0002 | 0,1237 | | | | |
| P66 | 0,37 | 3,11 | 5,11 | 7,28 | 9,46 | 13,81 | 17,75 | 21,97 | 0,91 | 21,06 | 0,9981 | -0,0003 | 0,1840 | | | | |
| P67 | 0,29 | 2,79 | 4,74 | 6,04 | 7,38 | 11,75 | 14,23 | 21,85 | 0,46 | 21,39 | 0,9971 | -0,0003 | 0,1495 | | | | |
| P05 | 0,19 | 2,08 | 4,49 | 6,21 | 7,61 | 9,98 | 12,46 | 16,86 | 0,74 | 16,12 | 0,9951 | -0,0003 | 0,1391 | | | | |
| P06 | 0,20 | 2,09 | 4,50 | 6,21 | 7,61 | 9,98 | 12,44 | 16,84 | 0,79 | 16,05 | 0,9950 | -0,0003 | 0,1392 | | | | |
| P35 | 0,25 | 1,55 | 2,97 | 4,71 | 6,62 | 9,95 | 12,50 | 13,15 | 0,53 | 12,62 | 0,9976 | 0,0000 | 0,1099 | | | | |
| P49 | 0,26 | 2,07 | 3,92 | 5,21 | 6,33 | 8,44 | 8,75 | 8,75 | 0,18 | 8,57 | 0,9981 | -0,0005 | 0,1403 | | | | |
| P52 | 0,13 | 1,51 | 2,85 | 3,86 | 5,07 | 6,90 | 7,35 | 8,31 | 0,57 | 7,74 | 0,9968 | -0,0004 | 0,1069 | | | | |
| P53 | 0,69 | 0,69 | 1,63 | 2,17 | 2,85 | 2,85 | 7,35 | 3,32 | 0,59 | 2,73 | 0,9955 | -0,0001 | 0,0543 | | | | |
| P55 | 0,34 | 3,07 | 4,49 | 5,96 | 7,58 | 12,26 | 18,18 | 18,24 | 1,22 | 17,02 | 0,9889 | 0,0002 | 0,1233 | | | | |
| P56 | 0,35 | 1,88 | 2,61 | 3,36 | 3,74 | #NV | 3,74 | 3,74 | 0,30 | 3,44 | 0,9877 | -0,0010 | 0,1226 | | | | |
| P59 | 0,24 | 2,53 | 4,72 | 6,54 | 8,07 | 10,97 | 13,39 | 23,46 | 1,03 | 22,43 | 0,9949 | -0,0002 | 0,1383 | | | | |
| P63 | 0,18 | 1,45 | 2,81 | 4,26 | 5,51 | 7,02 | 8,13 | 10,48 | 0,48 | 10,00 | 0,9956 | -0,0002 | 0,1010 | | | | |

Anhang Tabelle 4 - Postoperative Elimination

| Patienten | Postoperativ | | | Elimination | | |
|-----------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------|--------------|-------------------|
| | Anzahl Messungen postoperativ | letzte Messung [h] | letzte Messung [d] | m | b | $y = m \cdot x^b$ |
| P02 | 16 | 387 | 16 | 26230667,86 | -1,561158766 | 0,8912 |
| P10 | 9 | 176 | 7 | 12913195,02 | -1,218563192 | 0,9637 |
| P16 | 4 | 121 | 5 | 12033033,95 | -1,308217786 | 0,9406 |
| P27 | 12 | 197 | 8 | 33054621,63 | -1,478665933 | 0,8718 |
| P36 | 8 | 101 | 4 | 13209567,36 | -1,325224035 | 0,9842 |
| P41 | 8 | 98 | 4 | 7461179,205 | -1,163591613 | 0,9900 |
| P42 | 8 | 97 | 4 | 9691648,342 | -1,261961451 | 0,9756 |
| P43 | 9 | 98 | 4 | 5997286,124 | -1,394377444 | 0,9700 |
| P62 | 10 | 257 | 11 | 20278275,63 | -1,412014948 | 0,9576 |
| P68 | 9 | 285 | 12 | 9648518,671 | -1,357185469 | 0,9799 |
| P04 | 13 | 294 | 12 | 36051635,73 | -1,480178154 | 0,8520 |
| P07 | 9 | 292 | 12 | 24627802,82 | -1,505306456 | 0,8636 |
| P11 | 13 | 390 | 16 | 19456648,84 | -1,558902937 | 0,8790 |
| P30 | 21 | 437 | 18 | 55406664,8 | -1,619449367 | 0,8562 |
| P32 | 18 | 441 | 18 | 76875639,14 | -1,732030445 | 0,8870 |
| P34 | 15 | 290 | 12 | 81802629,07 | -1,637038997 | 0,8943 |
| P40 | 13 | 216 | 9 | 16588782,29 | -1,433340085 | 0,9490 |
| P47 | 9 | 174 | 7 | 9724097,229 | -1,424046834 | 0,9962 |
| P64 | 9 | 149 | 6 | 16021469,98 | -1,479335077 | 0,9936 |
| P65 | 10 | 189 | 8 | 4590232,274 | -1,374754967 | 0,9842 |
| P24 | 21 | 359 | 15 | 99860025,2 | -1,709893833 | 0,8676 |
| P26 | 12 | 151 | 6 | 5833489,965 | -1,281380284 | 0,9324 |
| P33 | 8 | 120 | 5 | 5008100,366 | -1,256178468 | 0,9443 |
| P44 | 11 | 232 | 10 | 4881094,432 | -1,01224767 | 0,9596 |
| P46 | 19 | 389 | 16 | 14102856,37 | -1,383274794 | 0,9162 |
| P48 | 18 | 382 | 16 | 8788439,198 | -1,383288192 | 0,9280 |
| P50 | 13 | 212 | 9 | 7506261,821 | -1,252251581 | 0,8879 |
| P51 | 14 | 216 | 9 | 8905906,587 | -1,30014858 | 0,9081 |
| P66 | 12 | 214 | 9 | 6756605,582 | -1,309658902 | 0,9647 |
| P67 | 15 | 353 | 15 | 5867396,754 | -1,281954497 | 0,9555 |
| P05 | 11 | 295 | 12 | 13994412,84 | -1,455369472 | 0,9088 |
| P06 | 14 | 343 | 14 | 14080266,64 | -1,542459634 | 0,9462 |
| P35 | 8 | 151 | 6 | 3378814,209 | -1,324167165 | 0,9900 |
| P49 | 8 | 186 | 8 | 2996745,065 | -1,261400951 | 0,9963 |
| P52 | 12 | 267 | 11 | 4975200,033 | -1,441972133 | 0,9889 |
| P53 | 7 | 98 | 4 | 4635280,7 | -1,445414792 | 0,9932 |
| P55 | 8 | 117 | 5 | 2977630,695 | -1,184527212 | 0,9519 |
| P56 | 11 | 184 | 8 | 2516107,45 | -1,319896456 | 0,9952 |
| P59 | 12 | 259 | 11 | 10798142,23 | -1,332994763 | 0,9022 |
| P63 | 13 | 215 | 9 | 6633536,869 | -1,345187873 | 0,9656 |

Anhang Tabelle 5 – Auswaschkonzentrationen und Auswaschzeiten

| Nr. | Auswaschkonzentrationen | | | | | | Auswaschzeiten | | | | | |
|-----|-------------------------|------------|------------|------------|----------------|------------|----------------|------------|------------|--------------|--|--|
| | -25% [ppb] | -50% [ppb] | -90% [ppb] | -99% [ppb] | -99,999% [ppb] | -25% [min] | -50% [min] | -90% [min] | -99% [min] | -99,999% [h] | | |
| P02 | 19673001 | 13115334 | 2623067 | 262307 | 262 | 1,20 | 1,56 | 4,37 | 19,10 | 26,58 | | |
| P10 | 9684896 | 6456598 | 1291320 | 129132 | 129 | 1,27 | 1,77 | 6,62 | 43,78 | 211,37 | | |
| P16 | 9024775 | 6016517 | 1203303 | 120330 | 120 | 1,25 | 1,70 | 5,81 | 33,79 | 110,62 | | |
| P27 | 24790966 | 16527311 | 3305462 | 330546 | 331 | 1,21 | 1,60 | 4,75 | 22,52 | 40,11 | | |
| P36 | 9907176 | 6604784 | 1320957 | 132096 | 132 | 1,24 | 1,69 | 5,68 | 32,30 | 98,81 | | |
| P41 | 5595884 | 3730590 | 746118 | 74612 | 75 | 1,28 | 1,81 | 7,23 | 52,34 | 330,29 | | |
| P42 | 7268736 | 4845824 | 969165 | 96916 | 97 | 1,26 | 1,73 | 6,20 | 38,44 | 152,73 | | |
| P43 | 4497965 | 2998643 | 599729 | 59973 | 60 | 1,23 | 1,64 | 5,21 | 27,19 | 64,22 | | |
| P62 | 15208707 | 10139138 | 2027828 | 202783 | 203 | 1,23 | 1,63 | 5,11 | 26,09 | 57,93 | | |
| P68 | 7236389 | 4824259 | 964852 | 96485 | 96 | 1,24 | 1,67 | 5,46 | 29,76 | 80,53 | | |
| P04 | 27038727 | 18025818 | 3605164 | 360516 | 361 | 1,21 | 1,60 | 4,74 | 22,45 | 39,79 | | |
| P07 | 18470852 | 12313901 | 2462780 | 246278 | 246 | 1,21 | 1,58 | 4,62 | 21,31 | 34,95 | | |
| P11 | 14592487 | 9728324 | 1945665 | 194566 | 195 | 1,20 | 1,56 | 4,38 | 19,18 | 26,87 | | |
| P30 | 41554999 | 27703332 | 5540666 | 554067 | 554 | 1,19 | 1,53 | 4,14 | 17,18 | 20,39 | | |
| P32 | 57656729 | 38437820 | 7687564 | 768756 | 769 | 1,18 | 1,49 | 3,78 | 14,28 | 12,84 | | |
| P34 | 61351972 | 40901315 | 8180263 | 818026 | 818 | 1,19 | 1,53 | 4,08 | 16,66 | 18,89 | | |
| P40 | 12441587 | 8294391 | 1658878 | 165888 | 166 | 1,22 | 1,62 | 4,99 | 24,85 | 51,31 | | |
| P47 | 7293073 | 4862049 | 972410 | 97241 | 97 | 1,22 | 1,63 | 5,04 | 25,38 | 54,07 | | |
| P64 | 12016102 | 8010735 | 1602147 | 160215 | 160 | 1,21 | 1,60 | 4,74 | 22,49 | 39,97 | | |
| P65 | 3442674 | 2295116 | 459023 | 45902 | 46 | 1,23 | 1,66 | 5,34 | 28,50 | 72,25 | | |
| P24 | 74895019 | 49930013 | 9986003 | 998600 | 999 | 1,18 | 1,50 | 3,84 | 14,78 | 14,00 | | |
| P26 | 4375117 | 2916745 | 583349 | 58335 | 58 | 1,25 | 1,72 | 6,03 | 36,38 | 133,01 | | |
| P33 | 3756075 | 2504050 | 500810 | 50081 | 50 | 1,26 | 1,74 | 6,25 | 39,10 | 159,29 | | |
| P44 | 3660821 | 2440547 | 488109 | 48811 | 49 | 1,33 | 1,98 | 9,73 | 94,58 | 1449,94 | | |
| P46 | 10577142 | 7051428 | 1410286 | 141029 | 141 | 1,23 | 1,65 | 5,28 | 27,92 | 68,62 | | |
| P48 | 6591329 | 4394220 | 878844 | 87884 | 88 | 1,23 | 1,65 | 5,28 | 27,91 | 68,62 | | |
| P50 | 5629696 | 3753131 | 750626 | 75063 | 75 | 1,26 | 1,74 | 6,29 | 39,55 | 163,93 | | |
| P51 | 6679430 | 4452953 | 890591 | 89059 | 89 | 1,25 | 1,70 | 5,88 | 34,54 | 116,83 | | |
| P66 | 5067454 | 3378303 | 675661 | 67566 | 68 | 1,25 | 1,70 | 5,80 | 33,66 | 109,56 | | |
| P67 | 4400548 | 2933698 | 586740 | 58674 | 59 | 1,25 | 1,72 | 6,03 | 36,32 | 132,48 | | |
| P05 | 10495810 | 6997206 | 1399441 | 139944 | 140 | 1,22 | 1,61 | 4,87 | 23,67 | 45,44 | | |
| P06 | 10560200 | 7040133 | 1408027 | 140803 | 141 | 1,21 | 1,57 | 4,45 | 19,80 | 29,07 | | |
| P35 | 2534111 | 1689407 | 337881 | 33788 | 34 | 1,24 | 1,69 | 5,69 | 32,39 | 99,50 | | |
| P49 | 2247559 | 1498373 | 299675 | 29967 | 30 | 1,26 | 1,73 | 6,21 | 38,51 | 153,35 | | |
| P52 | 3731400 | 2487600 | 497520 | 49752 | 50 | 1,22 | 1,62 | 4,94 | 24,38 | 48,90 | | |
| P53 | 3476461 | 2317640 | 463528 | 46353 | 46 | 1,22 | 1,62 | 4,92 | 24,19 | 47,98 | | |
| P55 | 2233223 | 1488815 | 297763 | 29776 | 30 | 1,27 | 1,80 | 6,99 | 48,80 | 277,30 | | |
| P56 | 1887081 | 1258054 | 251611 | 25161 | 25 | 1,24 | 1,69 | 5,72 | 32,75 | 102,34 | | |
| P59 | 8098607 | 5399071 | 1079814 | 107981 | 108 | 1,24 | 1,68 | 5,63 | 31,65 | 93,93 | | |
| P63 | 4975153 | 3316768 | 663354 | 66335 | 66 | 1,24 | 1,67 | 5,54 | 30,67 | 86,86 | | |

