

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des
Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Vergleich der intraoperativen Pharmakokinetik von Sevofluran und Desfluran

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023**

vorgelegt von
Laurent Genoux
geboren am 27.02.1989
in Luxemburg-Stadt

Tag der Promotion: 11.09.2023
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Hüppe
Prof. Dr. rer. nat. Adolfo Cavalié

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	5
1.1 Summary	6
2. Einleitung	7
2.1 Historische Entdeckung und Weiterentwicklung der modernen inhalativen Anästhetika	7
2.2 Pharmakologische Grundlagen von Desfluran und Sevofluran	9
2.2.1 Chemische Struktur	9
2.2.2 Physikalische Eigenschaften	9
2.2.3 Wirkmechanismus	12
2.3 Pharmakokinetik inhalativer Anästhetika	13
2.3.1 Löslichkeit, Verteilungskoeffizient und Blut-Gas-Verteilungskoeffizient	14
2.3.2 Frischgasfluss	18
2.3.3 Inspiratorische und alveoläre Konzentration	18
2.3.4 Konzentrationseffekt und Zweitgaseffekt	18
2.3.5 Partialdruck und alveolo-pulmonalkapilläre Partialdruckdifferenz	19
2.3.6 Funktionelle Residualkapazität	20
2.3.7 Metabolisierung und Elimination	21
2.4 Einfluss des Fettgewebes und des BMI auf den Narkosegasuptake	21
2.5 Hypothesen	21
3. Material und Methodik	22
3.1 Patienten	22
3.1.1 Registrierung, Ethikkommission und DRKS	22
3.1.2 Patientenaufklärung und Studieneinwilligung	22
3.1.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	22
3.1.4 Untersuchung der Patienten	23
3.2 Studienprotokoll	25
3.2.1 Studienaufbau	25

3.2.2 Patientenvorbereitung	25
3.2.3 Narkoseeinleitung, -aufrechterhaltung und -ausleitung	25
3.3 Messmethodik	26
3.4 Datenauswertung und statistische Analyse	29
3.4.1 Demographische und intraoperative Daten	29
3.4.2 Quantifizierung der intraoperativ aufgenommenen und abgegebenen Menge an Narkosegas	29
3.4.3 Vergleich des summativen Uptake	31
3.4.4 Quotient zwischen expiratorischer und inspiratorischer Narkosegaskonzentration (Ratio E/I)	32
3.4.5 Verhältnis zwischen Uptake und E/I-Ratio	32
4. Ergebnisse	33
4.1 Demographische und intraoperative Parameter	33
4.2 Narkosegasuptake und summativer Uptake	36
4.3 E/I-Ratio	45
4.4 Abhängigkeit des Uptake vom E/I-Ratio	47
5. Diskussion	50
5.1 Narkosegasuptake und summativer Uptake	50
5.2 Ratio E/I	52
5.3 Abhängigkeit von Uptake und Ratio E/I	56
5.4 Limitationen	57
5.5 Schlussfolgerung	59
6. Literaturverzeichnis	60
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	68
8. Anhänge	70
9. Danksagung	80
10. Lebenslauf	81

1. Zusammenfassung

Die heutzutage zur Verfügung stehenden inhalativen Anästhetika sind sicher und haben sich im Klinikalltag bewährt. Die beiden volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran weisen auf pharmakokinetischer Ebene deutliche Unterschiede auf. Von besonderer klinischer Relevanz sind ihre unterschiedlichen Blut- und Gewebelöslichkeiten. Diese haben einen entscheidenden Einfluss auf die Schnelligkeit der An- und Abflutung der alveolären Konzentration (F_A) während Narkoseeinleitung und -ausleitung sowie einen maßgeblichen Einfluss auf sekundäre Parameter wie Atmung und Kreislauf.

Infolge des höheren Fett-Blut-Verteilungskoeffizienten von Sevofluran im Vergleich zu Desfluran kommt es insbesondere nach längerer Anästhesieführung mit Sevofluran zu einer vermehrten Umverteilung und zu einem erhöhten Uptake ins Fettgewebe.

In den bis dato durchgeführten Studien ist nicht bekannt, wie sich der summative Uptake nach Narkosebeginn zwischen norm- und übergewichtigen Patienten unterscheidet. Ebenso wenig gibt es fundierte Daten, ob der Uptake mit dem Quotienten zwischen expiratorischer und inspiratorischer Narkosegaskonzentration (Ratio E/I) korreliert.

In der nachfolgenden Arbeit wurde bei 40 Patienten intraoperativ der Uptake volatiler Anästhetika (Desfluran und Sevofluran) erhoben und untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie heben hervor, dass der Uptake nach Narkoseeinleitung bei Desfluran zügiger ist als bei Sevofluran. Übergewichtige Patienten nehmen dabei in gleicher Zeit mehr Narkosegas auf als normgewichtige Patienten. Bei übergewichtigen Patienten liegt der summative Uptake beider Anästhetika deutlich über denen von normgewichtigen Patienten. Der Uptake des Narkosegases kann durch die Ratio E/I antizipiert werden.

1.1 Summary

Available volatile anesthetics are safe and efficacious. Their varying pharmacology however provides small but potentially clinically important differences between desflurane and sevoflurane. The blood-gas and blood-fat partition coefficients and their corresponding solubilities are of particular clinical relevance. The difference in solubility of both volatile anesthetics is responsible for the observed divergence regarding the dynamics of “wash-in” and “wash-out” during induction and emergence from anesthesia and is also influencing secondary parameters like respiration and hemodynamics.

The higher blood-fat partition coefficient of sevoflurane leads to an increased redistribution and uptake into fat tissue after sustained periods of anesthesia compared to desflurane.

Up to date there isn't any study available on how the uptake is behaving after induction with sevoflurane or desflurane and comparing overweight and normal weight patients. There is a lack of data whether the uptake correlates with the quotient of expiratory to inspiratory anesthetic gas concentration (Ratio E/I).

In the subsequent study we collected and investigated data of uptake levels of 40 patients during desflurane or sevoflurane anesthesia.

The results of the present study show that the uptake is more rapid with desflurane than with sevoflurane after induction. Overweight patients have a larger uptake over the same amount of time than normal-weight patients. Summative uptake is significantly larger in the overweight group in comparison to the normal weight group. Furthermore, it is possible to anticipate the uptake of the volatile anesthetic through the Ratio E/I.

2. Einleitung

2.1 Historische Entdeckung und Weiterentwicklung der modernen inhalativen Anästhetika

Inhalative Anästhetika spielen seit jeher eine Schlüsselrolle in der modernen Anästhesie ¹. Diäthyläther war das erste öffentlich vorgestellte Anästhetikum der „modernen Ära“ und zugleich auch ein Inhalationsanästhetikum ².

Die Attribute des optimalen volatilen Anästhetikums sind einfach: rasche Narkose-Ein- und-Ausleitung ohne relevante Nebenwirkungen. Die Suche nach diesem optimalen Anästhetikum lässt auf eine bereits mehr als 150-jährige andauernde Forschung zurückblicken und treibt sie auch heute noch weiter voran ³.

Der mit Abstand größte Unterschied zwischen der Entdeckung der ersten Anästhetika und den heutigen modernen Inhalationsanästhetika ist deren Entwicklungs- und Marktreifezeit. Heutzutage nimmt dies für neu entwickelte Produkte, im Gegensatz zu früher, Jahrzehnte in Anspruch.

Die Entdeckung der Allgemeinanästhetika ist eng mit der Geschichte der volatilen Anästhetika verbunden. Beginnend mit der Diäthyläther-Ära bis hin zum modernen heutigen Operationssaal haben Inhalationsanästhetika eine fundamentale Rolle in der Anästhesie gespielt.

In den 1950er- und 1960er-Jahren synthetisierte Ross Terrell mehr als 700 verschiedene volatile Anästhetika ⁴. Dazu gehörten auch die beiden „neuesten“ und heute am meisten genutzten Anästhetika Desfluran und Sevofluran, die in den 1960er-Jahren entwickelt wurden. Es dauerte bis in die 1980er- und 1990er-Jahre, als größere Bedenken bezüglich Effizienz, Toxizität und Outcome über bereits vermarktete fluorierte Inhalationsanästhetika geäußert wurden, um eine weitere Entwicklung von Desfluran und Sevofluran voranzutreiben ^{3 5}.

Sevofluran, welches erstmals in den 1960er-Jahren synthetisiert wurde, konnte in Tierversuchen zeigen, dass es mit seiner schnellen An- und Abflutung ausgezeichnete pharmakokinetische Charakteristika bot ⁶. Doch der damalige Entwickler Baxter-Travenol zeigte zu diesem Zeitpunkt nur wenig Interesse für Inhalationsanästhetika. Ein weiteres Problem war, dass im Vergleich zu den bereits vermarkteten

Anästhetika die potenzielle Toxizität von Sevofluran einerseits durch das theoretische Freisetzen von Fluor und andererseits die Bildung von Compound A durch Interaktion mit Atemkalk mit nachfolgendem Nierenversagen zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden konnte ^{6 7 8}.

Es dauerte dann weitere zwei Jahrzehnte, ehe das Interesse an Sevofluran wiedererweckt wurde. Im Jahre 1983 entstand eine Kooperation zwischen den beiden Pharmakonzernen Baxter und Maruishi, welche ihre Ressourcen bündelten und die Forschung in Japan weiter vorantrieben ⁹.

Die ersten Versuche an Probanden fanden im Jahr 1985 in den USA und in Japan statt. In den USA wurden bei Bedenken wegen der potenziellen Toxizität die Versuche erneut eingestellt. In Japan wurden die Versuche unter Maruishi ab 1986 wieder fortgesetzt, mit Erfolg. Die Freigabe zur klinischen Anwendung erfolgte dort im Jahr 1990 ^{7 10}. 1993 erklärten Maruishi und Abbott Laboratoris sich bereit, weitere Tests in den USA durchzuführen. Es dauerte nicht lange, da gab die FDA 1995 ebenfalls ihre Freigabe für den medizinischen Gebrauch von Sevofluran ⁹. In Deutschland wurde Sevofluran im selben Jahr ebenfalls zugelassen ¹¹.

Unter den 700 Gasen die Terrel in den 1960er-Jahren entwickelt hat, war auch Desfluran als 653tes entwickeltes Anästhetikum mit der zutreffenden Bezeichnung „I-653“ ^{3 12}. Nach der initialen Entdeckung wurde die Weiterentwicklung in einer ersten Phase aus zwei Hauptgründen wieder fallen gelassen. Die Herstellung benötigte das Element Fluor, welches ein gewisses Explosionsrisiko hatte. Ein weiterer Grund für die Verzögerung der Vermarktung war, dass ein spezieller Vapor zur Abgabe benötigt wurde ¹³. Erst 30 Jahre später wurden alternative, weniger gefährliche Syntheseschritte zur Herstellung von Desfluran gefunden. Dabei nutzte man die Ähnlichkeit von Desfluran und Isofluran und den Umstand, dass es sich bei beiden Verbindungen um fluorierte Methyläthyläther handelt. Durch Substitution von Chlor durch Fluor am alpha-Äthylkohlenstoff von Isofluran erhielt man Desfluran. Die Reaktion erfolgte durch Isofluran mit Bromtrifluorid ¹⁴. Im Jahre 1988 fanden schließlich die ersten Versuche an Menschen in London statt ³. Vier Jahre später erteilte die FDA die klinische Zulassung ⁹. In Deutschland wurde Desfluran Ende 1994 zugelassen.

Die Geschichte der Inhalationsanästhetika war somit auch das ewige Bestreben nach Patientensicherheit, bei dem im Laufe der Geschichte unzählige Derivate verschiedener Anästhetika ausprobiert wurden. Die Suche nach dem idealen Anästhetikum, welches zu einem schnellen Anfluten und einer raschen Einleitung führt, ohne relevante Nebenwirkungen ist und dabei angenehm riecht, geht weiter ¹⁵.

2.2 Pharmakologische Grundlagen von Desfluran und Sevofluran

2.2.1 Chemische Struktur

Bei den modernen volatilen Anästhetika handelt es sich um halogenierte Kohlenwasserstoffe. Isofluran, Enfluran, Desfluran und Sevofluran sind Ätherderivate. Enfluran und Isofluran sind Strukturisomere chlorierter und fluorierter Methyläthyläther. Desfluran und Sevofluran hingegen sind ausschließlich mit Fluor halogeniert. Desfluran ($C_3H_2F_6O$) ist ein hexa-fluoriertes halogeniertes Ether und Racemat. Sevofluran ($C_4H_3F_7O$) ist ein hepta-fluoriertes Methylpropyläther ohne asymmetrischen Kohlenstoff ¹¹ (s. Abbildung 1).

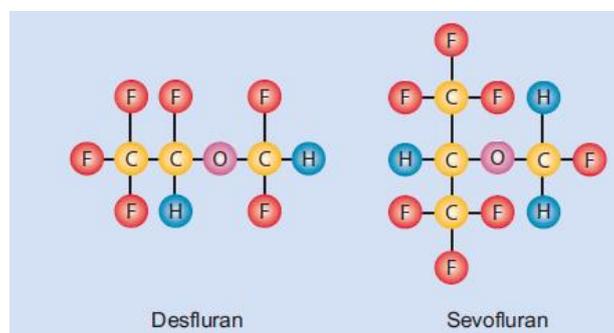


Abbildung 1: Strukturformeln von Desfluran, Sevofluran (nach Wilhelm)¹⁶.

2.2.2 Physikalische Eigenschaften

Desfluran unterscheidet sich von Isofluran durch die Substitution eines einzigen Chloratoms durch Fluor (s. Tabelle 1). Wegen des fehlenden Chloratoms hat Desfluran (168 g/mol) ein geringeres Molekulargewicht als Isofluran (184,5 g/mol). Gleiches trifft für Sevofluran und dessen analoge chlorierte Substanz zu, welche nie kommerziell entwickelt wurde. Die Substitution von Chlor durch

Fluor bewirkt eine erhöhte physikalische Stabilität und damit eine deutlich größere Widerstandsfähigkeit von Desfluran gegenüber Metabolismus und einhergehender Verstoffwechslung zu anorganischen Fluoriden im Vergleich zu Isofluran. Im Gegenzug dazu wird Sevofluran unerwartet stark metabolisiert ¹⁷. Sevofluran wird sowohl hepatisch ¹⁸ als auch extrahepatisch ¹⁹ abgebaut. Das mikrosomale Leberenzym Cytochrom P450 2E1 ²⁰ ist für den oxydativen Abbau von Sevofluran in Hexafluoro-isopropanol, anorganisches Fluorid und Kohlendioxid verantwortlich ²¹. Die Enzyminduktion führt dabei unter Umständen zu einem Anstieg des Fluoridspiegels ^{22 23}.

Adipositas veränderte in einer Studie die Serumfluoridspiegel nicht ²⁴, steigerte sie aber in einer anderen signifikant ²⁵. Bei Kindern konnte kein auffälliger Serumfluoridspiegel festgestellt werden ²⁶. Im Gegenzug ist Desfluran gegenüber dem Abbau durch humane Lebermikrosome deutlich resistenter als andere halogenierte Inhalationsanästhetika, Isofluran eingeschlossen ²⁷.

	Desfluran	Sevofluran
	C ₃ H ₂ O _F ₆	C ₄ H ₃ O _F ₇
Struktur	1-Fluoro-2,2,2-trifluoroäthyl-difluoro-methyläther	Fluoromethyl-2,2,2- trifluoro-1-trifluoromethyläther
Relative Molekülmasse	168,0	200,1
Siedepunkt [°C] bei 101,3 kPa bzw. 760 mmHg	22,8	58,5
Dampfdruck [kPa/mmHg] bei 20 °C	88,5/669	21,3/160
Konservierungsmittel	nein	nein
Stabilität gegenüber:		
• Metall	stabil	stabil
• Absorberkalk	bedingt	reagiert
• UV-Licht	stabil	stabil
Explosivität	nein	nein
Brennbarkeit: minimale Entflammbare Konzentration [%]	keine Angabe	11 in 100 % O ₂ ; 10 in 100 % N ₂ O
Geruch	unangenehm	angenehm

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Desfluran und Sevofluran (nach Loscar et al.)¹¹.

Eine eher ungewünschte physikalische Eigenschaft von halogenierten Anästhetika ist deren Zerfall in Verbindung mit Kohlendioxidabsorbentien. Die Folgen sind unter anderem der Verlust von Anästhetikum sowie die Bildung von toxischen Nebenprodukten wie z.B. Compound A und Kohlenmonoxid¹⁷. Einfluss auf den Zerfall haben dabei mutmaßlich die Feuchtigkeit und Temperatur des Atemkalks. Studien konnten zeigen, dass Desfluran in frischen und feuchten Kohlendioxidabsorbentien bis 80 °C nur in geringen Maßen abgebaut wurde^{28 29}. Vergleichsweise dazu zerfielen bei unter 40 °C schon beträchtliche Mengen an Sevofluran¹⁷. Der Zerfall in feuchten Kohlendioxidabsorbentien kann durch den Einsatz von Absorbentien, welche auf Ca(OH)₂ oder Ba(OH)₂ basieren, auf ein Minimum oder gar gänzlich verhindert werden³⁰.

Eine besondere Gefahr geht von trockenen Kohlendioxidabsorbentien aus. In deren Gegenwart werden Desfluran und Sevofluran in allen Temperaturbereichen abgebaut. Die Zerfallsraten liegen um ein Vielfaches höher als bei feuchtem Atemkalk¹⁷. Beim Zerfall von Desfluran entsteht in Verbindung mit trockenem Atemkalk das Nebenprodukt Fluoroform (CF₃H), ein möglicher Vorläufer von Kohlenmonoxid (CO)^{29 31}. Im Fall von Sevofluran entsteht Formaldehyd als Abbauprodukt³². Das entstandene CO kann in seltenen Fällen zur Bildung von Carboxyhämoglobin führen^{33 34}. Niedrigflussnarkosen in Verbindung mit normal hydrierten Kohlendioxidabsorbentien beugen einer Kohlenmonoxid-Bildung vor^{35 36}.

Unabhängig von der Feuchte des Kohlendioxidabsorbentien kommt es in Verbindung mit Sevofluran zum Zerfall des Anästhetikums. Dabei bildet sich Compound A [CH₂F-O-C(=CF₂)(CF₃)], ein Olefin, welches nephrotoxische Eigenschaften aufweist. Mehrere Studien haben in der Vergangenheit intensiv die Toxizität von Compound A untersucht. So wurde bei mehreren Studien die Schwellendosis^{37 38} sowie die LD₅₀³⁹ bei Nagetieren bestimmt. Dabei war das Zielorgan die Niere, dessen Nekrose zum Tode bei den untersuchten Nagetieren führte. Das Ausmaß der Nekrose stand dabei in Relation mit anderen Nephrotoxizitätsmarkern wie Protein- und Enzymurie⁴⁰.

In einigen Humanstudien konnte unter bestimmten Bedingungen ebenfalls eine Korrelation zwischen Nephrotoxizitätsparametern und Compound-A-Dosis nachgewiesen werden^{41 42 43}. Andererseits legen

mehrere Humanstudien nahe, dass Sevofluran-Narkosen zu keinen Schädigungen, bzw. Nekrosen der Nieren führen ^{44 45}.

Es besteht weiterhin noch keine eindeutige Klarheit, ob und welche Relevanz Compound A als Nephrotoxin bei Sevofluran-Narkosen hat. Sein Effekt scheint jedoch nur eine geringe klinische Gewichtung beim Menschen zu haben ^{17 46 47 48}. Das Entstehen von Compound A wird durch verschiedene Faktoren begünstigt, insbesondere niedrige Flussraten, hohe Sevofluran Konzentrationen, erhöhte Temperatur des CO₂-Absorbers und Austrocknung des Atemkalkes. Wenn diese Faktoren nicht eintreten, kann man davon ausgehen, dass die Gefahr vernachlässigbar ist ^{49 50}.

Ein erheblicher physikalischer Nachteil von Desfluran ist sein beißender Geruch. Aus diesem Grunde eignet es sich nur bedingt zur Einleitung beim Erwachsenen, wo es sehr schnell zu Atemwegsreizungen mit Husten kommen kann. Bei Kindern ist diese Symptomatik noch ausgeprägter. Es verwundert daher nicht, dass es in diesem Rahmen als Anästhetikum zur Einleitung nicht zugelassen ist. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Sevofluran durch einen süßlichen Geruch und die fehlende Atemwegsreizung aus. Dies ermöglicht den Einsatz von Sevofluran als Einleitungsanästhetikum bei Kindern und Erwachsenen ⁵¹.

2.2.3 Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus volatiler Anästhetika ist auch heute noch immer nicht ganz geklärt. Man nimmt an, dass einerseits spezifische Proteinwirkungen an Membranproteinen für die reversible Bewusstlosigkeit verantwortlich sind ⁵². Dafür sprechen würde jedenfalls die Meyer-Overton-Regel, die eine lineare Korrelation zwischen anästhetischer Potenz und Lipidlöslichkeit nachgewiesen hat ⁵³
⁵⁴.

Andererseits haben Inhalationsanästhetika auch eine belegte direkte Wirkung auf die axonale Nervenleitung mit einhergehender Amplitudenverringerng der Aktionspotenziale. Weitere anästhesiologische Effekte werden auf Rezeptorebene beschrieben. Die synaptischen Transmissionen betreffen sowohl die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung, die Wiederaufnahme Letzterer als

auch die postsynaptische Bindung des jeweiligen Transmitters an den Rezeptor^{55 56 57 58}. Ionenkanäle sind ein weiterer möglicher Wirkmechanismus^{59 60}.

Zuletzt bleibt aber nur die Erkenntnis, dass das Wissen um die Wirkungsweise der modernen Anästhetika auch heute noch, trotz modernster Forschung, weiterhin unvollkommen ist.

2.3 Pharmakokinetik inhalativer Anästhetika

Die Pharmakokinetik beschreibt die Aufnahme (Resorption), Verteilung und Elimination (Metabolisierung und Ausscheidung) eines Arzneimittels. Die Blut- und Gewebelöslichkeiten der Inhalationsanästhetika sind dabei für die Schnelligkeit der An- und Abflutung der alveolären Konzentration und damit auch deren Wirkung auf den Organismus ausschlaggebend. Eine niedrige Blut- und Gewebelöslichkeit führt dabei zu einer schnelleren Annäherung der alveolären Konzentration (F_A) an die inspiratorische Konzentration (F_i) heran. Durch die Diffusion, einen natürlich ablaufenden physikalischen Prozess aufgrund der Brown'schen Molekularbewegung, kommt es zum Ausgleich zwischen pulmonalkapillären und alveolären Partialdrücken.

Die volatilen Anästhetika befinden sich nach Diffusion physikalisch gelöst im Blut des Patienten. Von dort aus verteilen sie sich in den verschiedenen Gewebearten des Körpers, welche die gelösten Gase bis zum Ausgleich des Partialdruckes zwischen dem betreffenden Gewebe und Blut aufnehmen. Ausschlaggebend für die Narkosetiefe sind sowohl pharmakokinetische als auch pharmakodynamische Faktoren. Der Partialdruck im zentralen Nervensystem ist pharmakokinetisch gesehen maßgebend für die Tiefe der Anästhesie¹¹.

Die pulmonale Aufnahme von Narkosegas wird dabei durch zahlreiche physikalische, biochemische und physiologische Determinanten beeinflusst. Die wichtigsten Einflussfaktoren werden nachfolgend weiter aufgearbeitet¹¹.

Einflussfaktoren auf die pulmonale Aufnahme von Inhalationsanästhetika:

- Blutlöslichkeit
- Frischgasfluss
- Verluste durch Aufnahme im Narkosesystem

- Inspiratorische und alveoläre Konzentration
- Konzentrationseffekt und Zweitgaseffekt
- Alveolo-pulmonalkapilläre Partialdruckdifferenz
- Funktionelle Residualkapazität

2.3.1 Löslichkeit, Verteilungskoeffizient und Blut-Gas-Verteilungskoeffizient

Die volatilen Anästhetika diffundieren über die Alveolen in die Blutbahn und werden hierbei physikalisch gelöst an ihren Wirkungsort, das zentrale Nervensystem, transportiert.

Laut Henry-Gesetz ist die physikalische Löslichkeit eines Gases in einer Flüssigkeit bei konstanter Temperatur direkt proportional zum Partialdruck in der Gasphase.

$$C = P \times K$$

C = Konzentration des gelösten Gases; P = Partialdruck in der Gasphase; K = temperaturabhängiger Löslichkeitskoeffizient.

Die Löslichkeit charakterisiert dabei die vergleichsweise Affinität der Anästhetika für zwei verschiedene Phasen, zum Beispiel zwischen Blut und Gas, wenn ein Gleichgewicht zwischen beiden Phasen besteht. Ein Gleichgewicht besteht ab dem Zeitpunkt, ab dem kein Austausch des Inhalationsanästhetikums zwischen den beiden Phasen mehr stattfindet. In beiden Phasen ist zu diesem Zeitpunkt der Partialdruck identisch. Die vorhandene relative Konzentration spiegelt die Affinität des Anästhetikums für die jeweilige Phase wider.

Diese relative Affinität eines Inhalationsanästhetikums zu unterschiedlichen Phasen, z.B. zwischen Blut und Gas oder Blut und Gehirn, wird dabei in der Pharmakokinetik mit Hilfe des entsprechenden Verteilungskoeffizienten ausgedrückt (s. Tabelle 2).

Der Verteilungskoeffizient stellt demnach das Verhältnis der Narkotikakonzentration zweier Phasen dar, in denen der Partialdruck identisch ist und welche im Gleichgewicht zueinanderstehen. Dabei ist der Verteilungskoeffizient immer unabhängig vom Partialdruck eines Inhalationsanästhetikums.

Unter den existierenden Verteilungskoeffizienten der volatilen Anästhetika in den verschiedenen Geweben ist der **Blut-Gas-Verteilungskoeffizient** von besonderer Bedeutung (s. Tabelle 2 und Abbildung 2).

	Blut/Gas	Gehirn/Blut	Fett/Blut	Metabolisierung [%]
Lachgas	0,47	1,1	2,3	0,004
Halothan	2,54	1,9	51	15-20
Enfluran	1,80	1,4	36	2,4
Isofluran	1,46	1,6	45	0,2
Sevofluran	0,69	1,7	48	3-5
Desfluran	0,42	1,3	27	0,02

Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten unterschiedlicher Phasen verschiedener Inhalationsanästhetika und deren Metabolisierungsrate bei 37 °C (nach Heller et al.)⁶¹.

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient quantifiziert die Blutlöslichkeit, welche wiederum maßgeblich die Geschwindigkeit bestimmt, mit der sich die fraktionelle Gaskonzentration in den Alveolen (F_A) der inspiratorischen Konzentration (F_I) annähert. Die **Ratio F_A/F_I** bildet dabei den Quotienten zwischen alveolärer (= endtidaler) und inspiratorischer Narkosegaskonzentration.

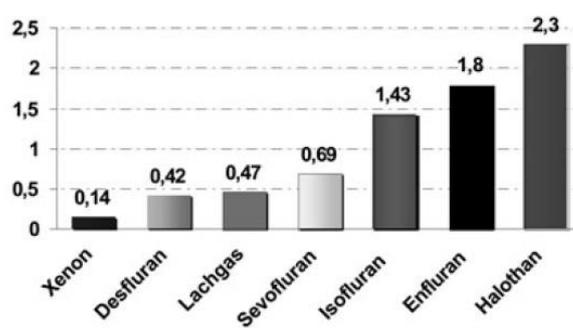


Abbildung 2: Blut-Gas-Verteilungskoeffizient volatiler Anästhetika und Narkosegase (Repetitorium Medizin Fr. HECK)⁶².

Da die Blutlöslichkeit vieler volatiler Anästhetika im Blut deutlich größer ist als die des verdrängten Stickstoffs, kommt es zur zügigen Aufnahme in die Blutbahn, was wiederum die fraktionelle alveoläre Konzentration (F_A) des Anästhetikums vermindert.

Wenn davon ausgegangen wird, dass ein inhalatives Anästhetikum in der Lunge zu 1/4 vom Blut aufgenommen wird, so beträgt das Verhältnis zwischen der alveolären Konzentration F_A zur inspiratorischen Konzentration F_I somit also 3/4. Man spricht von einer **Ratio F_A/F_I** von 3/4. F_A und F_I stehen somit in einem gegenläufigen Verhältnis zueinander. Eine bewusste Hyperventilation des Patienten führt demnach bei volatilen Anästhetika mit guter Blutlöslichkeit dazu, dass es zu einem schnelleren Anstieg der alveolären Konzentration kommt.

Für Desfluran gilt ein Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von **0,42**. Das heißt bei einer Konzentration von 1,0 Volumenprozent (Vol.-%) in den Alveolen beträgt die Konzentration im Blut 0,42 Vol.-%. Dies bedeutet, dass im Äquilibrium in der Blutphase eine Desflurankonzentration mit dem 0,42-Fachen der Alveolargas-Konzentration enthalten ist. Ist nun der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient, wie es bei Sevofluran der Fall ist, größer, kommt es zu einer erhöhten Aufnahme im Blut und im Umkehrschluss zu einer niedrigeren Ratio F_A/F_I (s. Abbildung 3).

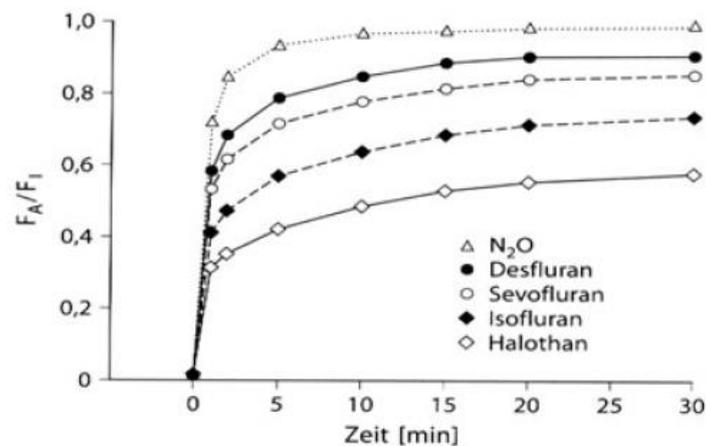


Abbildung 3: Aufnahme volatiler Anästhetika als Funktion der Zeit und Kinetik des Anflutungsprozesses verschiedener Inhalationsanästhetika. Mit zunehmender Blutlöslichkeit verlangsamt sich die Angleichung der endtidalen alveolären Konzentration (F_A) mit der inspiratorischen Konzentration (F_I) (mod. Nach Heller und Yasuda) ^{61 63}.

Die Anflutung verschiedener gebräuchlicher volatiler Anästhetika wird in Abbildung 3 als Beziehung zwischen dem Anstieg der endtidalen alveolären Konzentration F_A zur inspiratorischen Konzentration F_I (=Ratio F_A/F_I) gegenüber der Zeitachse ab dem Zeitpunkt der Narkoseeinleitung dargestellt.

Die initiale Steilheit der grafisch dargestellten Kurven in Abbildung 3 spiegelt die Anflutung im Totraum wider. Der erste „Knick“ stellt demnach die Löslichkeit im Blut und der zweite „Knick“ die Aufsättigung der gut durchbluteten Organe dar. Vergleicht man die Anflutungskinetik von Sevofluran und Desfluran, so erreichen beide volatilen Anästhetika schnell eine Ratio F_A/F_I von annähernd 1,0. Die Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran sind allerdings in der Anflutungsphase größer als nach der Blutlöslichkeit der beiden Substanzen zu erwarten ist. Eger et al. diskutierten diesen Effekt als Folge der um den Faktor 100 größeren Metabolisierungsrate des Sevoflurans⁶⁴.

Aus der Abbildung 3 ist ebenfalls zu entnehmen, dass die endtidale alveoläre Konzentration F_A sich bei Desfluran rascher der inspiratorischen Konzentration F_I annähert als bei den anderen Inhalationsanästhetika. Lediglich N_2O zeigt einen noch schnelleren Anstieg. Im Fall von N_2O ist dies aber eher auf die hohe inspiratorische Konzentration bei Anflutung zurückzuführen und weniger auf den Blut-Gas-Koeffizienten.

Bei Erreichen des Äquilibriumszustandes während der Narkoseführung wird laut Dalton-Gesetz kein zusätzlicher Uptake mehr durch den Körper erfolgen. Der Partialdruck volatiler Anästhetika ist zu diesem Zeitpunkt im Blut mit dem in der Alveole annähernd identisch, die alveolo-pulmonalkapilläre Partialdruckdifferenz ist annähernd null.

Mit zunehmendem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten kommt es zu einer Verzögerung der Zunahme des Partialdrucks im Blut und als direkte Folge ebenfalls im zentralen Nervensystem (ZNS). Als Ergebnis wird eine durch die inspiratorische Konzentration F_I am Vapor vorgegebene Narkosetiefe erst verzögert im ZNS erreicht. Es wird demnach vermehrt Narkosegas im Blut gespeichert und der zerebrale Partialdruck gleicht sich nur langsam dem alveolaren Partialdruck an.

Als klinisch relevante Konsequenz gilt deswegen folgende Regel: Es besteht ein direktes Verhältnis zwischen Blutlöslichkeit und Narkosegasuptake: Je größer die Löslichkeit beziehungsweise der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist, desto langsamer erfolgt die Ein- und Ausleitung bzw. umgekehrt. Desfluran und Sevofluran sind indes beides moderne Anästhetika, die nur sehr gering blutlöslich sind. Daher trifft dies für solche nur bedingt zu.

Infolgedessen besitzen Desfluran und Sevofluran durch ihre geringe Blutlöslichkeit eine hohe Steigrate der alveolären Konzentration F_A in Bezug auf die inhalierte Fraktion F_I während der Narkoseeinleitung (= Ratio F_A/F_I)⁶⁵.

2.3.2 Frischgasfluss

In halbgeschlossenen und geschlossenen Systemen kommt es durch die Rückatmung des Patienten zu einer Dilution des Frischgases mit dessen Expirationsluft. Diese ist für den Abfall der Anästhesiekonzentration vom Verdampfer bis zur Inspirationsluft verantwortlich. Um eine definierte Konzentration eines volatilen Anästhetikums in der Inspirationsluft zu erreichen und aufrechtzuerhalten, muss das inverse Verhältnis zwischen Frischgasfluss und eingestellter Konzentration am Vapor beachtet werden: Je niedriger der eingestellte Frischgasfluss ist, desto höher muss die Konzentration am Vapor gewählt werden.

2.3.3 Inspiratorische und alveoläre Konzentration

Bei der Einleitung und dem Anfluten von Narkosegasen gilt die sogenannte Gaskaskade, wobei P dem jeweiligen Partialdruck entspricht:

$$P_{Vapor} > P_{inspiratorisch} > P_{alveolär} > P_{arteriell} > P_{ZNS}$$

Dabei gilt, dass, je höher die Konzentration ist, die vom Vapor abgegeben wird, desto rascher im zentralen Nervensystem der erforderliche Partialdruck zur Narkoseführung erreicht wird.

2.3.4 Konzentrationseffekt und Zweitgaseffekt

Der Konzentrationseffekt bezeichnet das zügige Diffundieren von signifikanten Mengen an Inhalationsanästhetika aus den Alveolen Richtung Blut. Die Diffusion des Narkosegases führt zu einer Volumenverringerng in den Alveolen am Ende jeder Inspiration. Das in den Blutkreislauf aufgenommene Inhalationsanästhetikum führt dabei zu einem verringerten Expirationsvolumen im Vergleich zum Inspirationsvolumen. Das nun fehlende Narkosegas hinterlässt somit ein luftleeres

Volumen in den Alveolen, welches nun durch zusätzlich neu einströmendes Narkosegas in die Alveolen wieder ausgeglichen wird. Dieser Narkosegasstrom begünstigt wiederum den Ausgleich zwischen den weiter oben aufgeführten Partialdrücken innerhalb der Gaskaskade. Resultierend aus diesem Effekt kann man festhalten: Je höher die inspiratorische Narkosegaskonzentration ist, desto zügiger werden der Anstieg und die nachfolgende Angleichung der alveolären Konzentration gegenüber der inspiratorischen Narkosegaskonzentration erfolgen. Von klinischer Bedeutung wird der Konzentrationseffekt bei Inhalationsanästhetika sein, die eine sehr hohe Blutlöslichkeit haben oder aber in sehr hoher Konzentration appliziert werden ^{66 67}.

Der Zweitgaseffekt beschreibt die Wirkverstärkung eines ersten volatilen Anästhetikums durch den schnelleren alveolären Konzentrationsanstieg und die damit verbundene Aufsättigung in den Alveolen, wenn Ersteres mit einem zweiten Inhalationsanästhetikum wie z. B. Lachgas oder Xenon kombiniert wird. Die zügige Aufnahme von zum Beispiel Lachgas oder Xenon aus den Alveolen ins Blut führt dabei zu einer alveolären Volumenabnahme. Die alveoläre Konzentration des langsamer resorbierten Inhalationsanästhetikums wird dadurch im kleineren verbleibenden Volumen erhöht, die Konzentration steigt ⁶⁸. Die Konsequenz ist eine Erhöhung des alveolokapillären Partialdruckgradienten des ersten volatilen Anästhetikums, welche wiederum mit einer gesteigerten Aufnahme nach dem Wirkmechanismus wie in Punkt 2.3.2 beschrieben einhergeht.

2.3.5 Partialdruck und alveolo-pulmonalkapilläre Partialdruckdifferenz

Alle gängigen Inhalationsanästhetika werden heute als Gasgemisch verabreicht. Als Partialdruck bezeichnet man den Druck, der von einem bestimmten Element her ausgeübt wird. Dabei entspricht der Partialdruck dem Druck, welcher jenes Gas ausüben würde, wenn es allein in einem vorgegebenen Volumen vorherrschen würde. Basierend auf dem Dalton-Gesetz ist demnach der Partialdruck der ausschlaggebende Faktor, mit welcher Geschwindigkeit der Ausgleich zwischen der Konzentration des Narkotikums in den Alveolen und im Blut beziehungsweise im Gehirn erfolgt.

Die Quantität des Narkotikums, das pro Zeiteinheit Richtung Blutstrombahn diffundiert, steht dabei in direkter Relation zu der Partialdruckdifferenz zwischen Alveolen und Pulmonalkapillare.

Ebenso wird durch die fortlaufende Abgabe von Anästhetikum aus der Blutstrombahn in die verschiedenen Gewebe dessen Partialdruck gesenkt. Der Äquilibrationszustand wird erst erreicht, wenn die verschiedenen Kompartimente mit dem Anästhetikum aufgesättigt sind. Es kommt zum Ausgleich der Partialdrücke von Alveolen, Blut und Gewebe und kein weiteres Anästhetikum wird mehr vom Patienten aufgenommen. Dieser Zustand erfordert dabei nicht, dass die Konzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten identisch sind ⁶¹ (s. Abbildung 4).

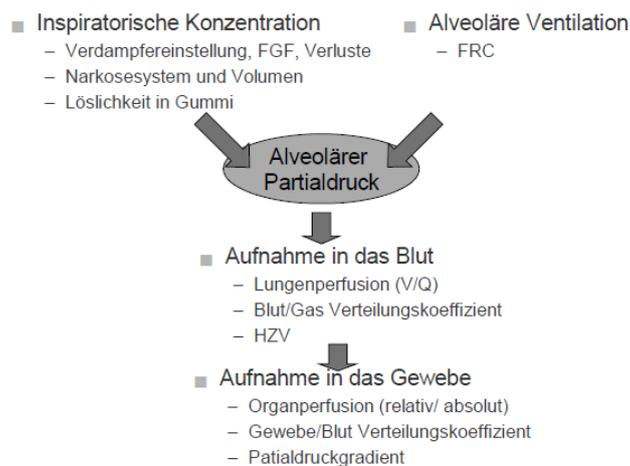


Abbildung 4: Alveolarer Partialdruck als „Drehscheibe“ für die Anflutung volatiler Anästhetika. FGF= Frischgasfluss; FRC= Funktionelle Residualkapazität; V/Q= Ventilations-Perfusions-Verhältnis (nach Heller et al.) ⁶¹.

2.3.6 Funktionelle Residualkapazität (FRC)

Während der Narkoseeinleitung wird das eingeatmete Narkosegas mit dem Volumen der funktionellen Residualkapazität vermischt. Dies führt anfänglich bei der inhalativen Einleitung unweigerlich zu einer Abnahme der Narkosegaskonzentration in den Alveolen. Es entsteht ein verzögerter Ausgleich des Partialdruckes in den Alveolen und eine verlangsamte Aufnahme in die Blutbahn.

Bei Patienten mit einer reduzierten FRC (z. B. Adipositas) wird sich im Umkehrschluss der inspiratorische Partialdruck zügiger an den alveolären angleichen.

2.3.7 Metabolisierung und Elimination

Die Metabolisierung wurde bereits ausführlich unter dem Punkt "2.2.2 Physikalische Eigenschaften" aufgeführt.

Die Elimination von Desfluran und Sevofluran findet nahezu ausschließlich über die Lunge statt. Dabei wird der Partialdruckabfall im ZNS durch die Ausscheidung bestimmt. Ab dem Zeitpunkt der Zufuhrunterbrechung diffundiert das volatile Anästhetikum vom Gewebe zurück ins Blut und von dort in die Alveolen, um dann abgeatmet zu werden. Die Metabolisierung hat auf die Eliminationskinetik keinen relevanten Einfluss.

2.4 Einfluss des Fettgewebes und des BMI auf die Kinetik volatiler Anästhetika

Bis dato gibt es nur vereinzelt Studien, welche sich mit dieser Thematik beschäftigt haben. Fast keine hat dabei die beiden Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran gegenübergestellt. In vielen Fällen wurden wichtige Korrelationen und Variablen außen vorgelassen bzw. nicht mitbedacht. Dadurch kam es bei vergangenen Studien zu teils widersprüchlichen Ergebnissen.

2.5 Hypothesen

In Anbetracht der bislang verfügbaren Daten wurden folgende Fragestellungen erhoben:

- Welche Faktoren beeinflussen den Narkosegasuptake von Desfluran und Sevofluran?
- Welchen Einfluss hat der Body Mass Index (BMI) auf den Uptake von Desfluran und Sevofluran?
- Wie unterscheidet sich der summative Narkosegasuptake zwischen Desfluran und Sevofluran, insbesondere zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten?
- Gibt es einen Unterschied zwischen der Ratio F_A/F_I von Desfluran und Sevofluran bei adipösen und normgewichtigen Patienten?
- Ist der summative Narkosegasuptake abhängig von der Ratio F_A/F_I ? Welchen Einfluss hat der Körperfettanteil auf diese mögliche Korrelation?

3. Material und Methodik

3.1 Patienten

3.1.1 Registrierung, Ethikkommission und DRKS

Die Studie wurde am 14.12.2017 unter der Vorlagen-Nummer 213/17 durch die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Es folgte die Registrierung im deutschen Register klinischer Studien unter der Studien-ID DRKS00014029. Mit dem schriftlichen Einverständnis der Ethikkommission wurden 60 Patienten eingeschlossen (s. Anhang 1).

3.1.2 Einwilligung und Patientenaufklärung

Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Rahmen einer anästhesiologischen Prämedikationsvisite mindestens einen Tag vor der Operation über die geplante Studie aufgeklärt. Im Falle einer Einwilligung wurde eine entsprechende schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (s. Anhang 2 und 3).

3.1.3 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Patienten unter Berücksichtigung folgender Kriterien eingeschlossen:

- Mindestalter ≥ 18 Jahre
- elektive Operationen
- inhalative Narkoseführung mit Desfluran oder Sevofluran
- Vorerkrankungen, Vormedikation sowie Ernährungs- und Rauchgewohnheiten waren für den Einschluss nicht relevant.

Ausgeschlossen wurden folgende Patienten:

- keine schriftliche Einwilligung einholbar, Ablehnung der Teilnahme an der Studie
- Notoperationen
- auf absehbar längere Zeit postoperativ nachbeatmete Patienten

- Indikation zur total intravenösen Anästhesie (TIVA)
- schwangere Patientinnen

3.1.4 Untersuchung der Patienten

Die für die Studie relevanten Parameter wurden während eines Prämedikationsgesprächs durch eine Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben. Folgende personenbezogene Werte wurden dokumentiert: biologisches Geschlecht, Alter [Jahre], Körpergröße [cm], Körpergewicht [kg], BMI [$\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$], fettfreie Körpermasse (Lean Body Mass) [kg], Körperfett-Anteil [%] und [kg].

Der Lean Body Mass (LBM) wurde anhand der Formel von James bestimmt ^{69 70}:

$$\text{Männer: } 1,1 \times \text{Gewicht [kg]} - 128 \times \left(\frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [cm]}} \right)^2$$

$$\text{Frauen: } 1,07 \times \text{Gewicht [kg]} - 148 \times \left(\frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [cm]}} \right)^2$$

Die Körperfettbestimmung in [kg] erfolgte in **vier** Schritten. In einem **ersten** Schritt wurde mit Hilfe einer Caliperzange an – bei Frauen und Männern verschiedenen – jeweils drei unterschiedlichen Körperstellen (s. Abbildung 5) die Hautfaldendicke in Millimetern gemessen (Calipometrie):

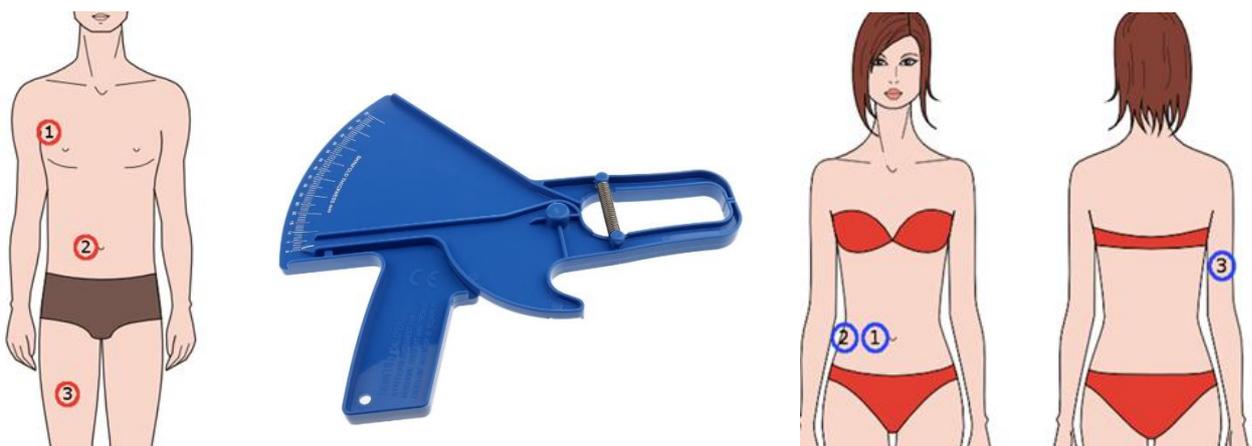


Abbildung 5: Jeweilige Messstellen der Hautfaldendicke mittels Caliperzange bei Mann und Frau.

Männer:

- 1. Brust: Mittelpunkt zwischen Brustwarze und der Achsel
- 2. Bauch: rechts neben dem Bauchnabel
- 3. Oberschenkel: auf der Vorderseite des Oberschenkels in der Mitte

Frauen:

- 1. Bauch: rechts neben dem Bauchnabel
- 2. Hüfte: diagonale Hautfalte direkt über dem Beckenknochen
- 3. Trizeps: auf der Rückseite des Oberarms in der Mitte zwischen Schulter und Ellbogen

In einem **zweiten** Schritt wurde anhand der **3-Falten-Formel nach Jackson & Pollock** ^{71 72} die Körperdichte (**KD** [$\frac{\text{g}}{\text{ml}}$]) bestimmt:

- Regressionsfunktion Körperdichte Männer:

$$\mathbf{KD} = 1.10938 - 0.0008267 * (X_3) + 0.0000016 * (X_3)^2 - 0.0002574 * A$$

- Regressionsfunktion Körperdichte Frauen:

$$\mathbf{KD} = 1.0994921 - 0.0009929 * (X_3) + 0.0000023 * (X_3)^2 - 0.0001392 * A$$

Formelzeichen: X_3 = Summe der Faltendicken aller drei Messpunkte in mm; A = Alter in Jahren

In einem **dritten** Schritt wurde anhand der errechneten Körperdichte der Körperfettanteil in Prozent (**KF** [%]) nach Siri ⁷³ bestimmt:

- Gleichung für Männer und Frauen:

$$\mathbf{KF} [\%] = \frac{495}{\mathbf{KD}} - 450$$

Formelzeichen: KD = Körperdichte in [$\frac{\text{g}}{\text{ml}}$]

In einem **vierten** Schritt konnte der Körperfettanteil in Kilogramm Körpergewicht (**KF** [kg]) errechnet werden:

- Gleichung für Männer und Frauen:

$$\mathbf{KF} \text{ [kg]} = \frac{\mathbf{KF} \text{ [\%]} * \mathit{Körpergewicht} \text{ [kg]}}{100}$$

Formelzeichen: KF [kg] = Körperfettanteil in kg; KF [%] = Körperfettanteil in Prozent

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Studienaufbau

Die Studie wurde als nicht-interventionelle Observationsstudie durchgeführt. Dabei erfolgte die Zuteilung zu den Gruppen Desfluran bzw. Sevofluran nach Maßgabe der Anästhesist*innen und nicht randomisiert. Es gab keine Verblindung. Der Rekrutierungsstandort war das Universitätsklinikum des Saarlandes. Die eingeschlossene Studienteilnehmeranzahl lag bei insgesamt 60 Patienten.

3.2.2 Patientenvorbereitung

Jeder Studienteilnehmer erhielt die mindestens vorgeschriebene Standardüberwachung, entsprechend den allgemein anerkannten Richtlinien zur Führung einer Vollnarkose (Monitoring mittels Pulsoxymetrie, 3-Kanal-EKG, Blutdruckmessung, Kapnometrie). Diese wurde im Bedarfsfall vom behandelnden Narkosearzt individuell auf weitere Überwachungsparameter erweitert.

3.2.3 Narkoseeinleitung, -aufrechterhaltung und -ausleitung

Die Narkoseeinleitung erfolgte in einem ersten Schritt, dem klinikinternen Standard üblich, im Vorbereitungsraum der Anästhesie. Da die dortigen Beatmungsgeräte keine Datenerhebung ermöglichten, erfolgte die Einleitung mittels einer total intravenösen Anästhesie (TIVA). Nach Eintritt in den OP-Saal und Anschluss an ein Dräger Primus® Beatmungsgerät (Dräger, Lübeck, Germany) mit „Daten-logging“-Kapazität erfolgte dann eine Umstellung auf eine inhalative Narkoseführung, sodass mit der Erhebung der Beatmungsdaten begonnen wurde. Der Frischgasfluss wurde während der

gesamten Narkose auf 1 l/min eingestellt. Die Narkosegaskonzentration konnte dabei frei vom Narkosearzt gewählt und anhand klinischer Parameter angepasst werden. Zur Ausleitung wurde die Einschränkung von 1 Liter Frischgas pro Minute dann aufgehoben, um ein rasches Abfluten zu ermöglichen. Im Anschluss wurden die Patienten in den bereichsinternen Aufwachraum gebracht. Die Rückverlegung erfolgte je nach Notwendigkeit der weiteren postoperativen Überwachung entweder auf Normal oder Operative Intermediate Care Station (IMC).

3.3. Messmethodik

Jedem Patienten wurde eine anonyme ID zugewiesen. Dokumentiert wurden jeweils Narkosedatum, Narkosegas und Art des Eingriffes. Weitere Zeitmarken waren:

- Timestamp **Start GAS** = erstmalig gemessene inspiratorische Narkosegaskonzentration > 0,0%;
- Timestamp **Stop GAS** = Beendigung der Zufuhr des Narkosegases → Schließen des Vapors;
- Timestamp **insp 0** = Zeitpunkt, an dem der inspiratorische Wert (Vol.-%) mit NULL gemessen wurde → ab diesem Zeitpunkt kein UPTAKE mehr;
- Timestamp **Extubation** = letzter dokumentierter CO₂-Wert.

Sowohl die intraoperativen inspiratorischen und expiratorischen Narkosegaskonzentrationen als auch die end-expiratorischen CO₂-Konzentration wurden mit einem optischen Detektor des Beatmungsgerätes gemessen. Die Funktionsweise beider Detektoren basiert dabei auf dem Prinzip der Infrarotlicht-Absorption.

Alle intraoperativen Beatmungsparameter wurden über das Medibus-Protokoll erhoben und geloggt. Dies erfolgte mithilfe eines Laptops, welcher an den COM R232-Ausgang des Beatmungsgerätes angeschlossen wurde (s. Anhang 4).

Das Speicherintervall der Datensätze innerhalb der MEDIBUS-Software wurde auf 2,5 Sekunden festgelegt. Dabei erfolgten 24 Messungen pro Minute. Folgende studienrelevante Parameter wurden dabei erhoben und gespeichert (s. Tabelle 3 und Tabelle 4):

Intraoperativ erhobene Beatmungsparameter	Einheit	Beschreibung
Messdauer intraoperativ	min	Beginn Beatmung mit Beatmungsgerät bis Ende Beatmung mit Beatmungsgerät
GAS entidal max	Vol.-%	Maximal gemessene Konzentration des Narkosegases in der Expiration während der Messdauer
Gas mean	Vol.-%	Mittelwert der expiratorisch gemessenen Narkosegaskonzentration über die gesamte intraoperative Messdauer
Gas median	Vol.-%	Mediane der expiratorisch gemessenen Narkosegaskonzentration über die gesamte intraoperative Messdauer
GAS SD	Vol.-%	Standardabweichung der expiratorisch gemessenen Narkosegaskonzentration über die gesamte intraoperative Messdauer
AMV max	l/min	Maximal intraoperativ gemessener Wert des Atemminutenvolumens
AMV mean*	l/min	Mittelwert des Atemminutenvolumens über die gesamte intraoperative Messdauer
AMV median*	l/min	Mediane des Atemminutenvolumens über die gesamte intraoperative Messdauer
AMV SD*	l/min	Standardabweichung des Atemminutenvolumens über die gesamte intraoperative Messdauer
CO ₂ entidal max	mmHg	Maximal gemessener Wert des Endexpiratorischen CO ₂ über die gesamte intraoperative Messdauer
CO ₂ mean*	mmHg	Mittelwert des gemessenen endexpiratorischen CO ₂ über die gesamte intraoperative Messdauer
CO ₂ Median*	mmHg	Mediane des gemessenen endexpiratorischen CO ₂ über die gesamte intraoperative Messdauer
CO ₂ SD*	mmHg	Standardabweichung des gemessenen endexpiratorischen CO ₂ über die gesamte intraoperative Messdauer
In[X]	Vol.-%	durch das Beatmungsgerät gemessene inspiratorische Narkosegaskonzentration zum Zeitpunkt X
Et[X]	Vol.-%	durch das Beatmungsgerät gemessene expiratorische Narkosegaskonzentration zum Zeitpunkt X
AMV	l/min	durch das Beatmungsgerät gemessenes Atemminutenvolumen zum Zeitpunkt X
etCO ₂	mmHg	fortlaufend gemessenes endtidales CO ₂ durch das Beatmungsgerät zum Zeitpunkt X
In min*	Vol.-%	Berechnung des Mittelwertes der Anästhetika-Konzentration in der Inspirationsluft pro Minute
Ex min*	Vol.-%	Berechnung des Mittelwertes der Anästhetika-Konzentration in der Expirationsluft pro Minute
AMV min*	l/min	Berechnung des Mittelwertes des gemessenen Atemminutenvolumens pro Minute
CO ₂ min*	mmHg	Berechnung des Mittelwertes des endexpiratorischen CO ₂ pro Minute
Differenz Vol.-% *	Vol.-%	Differenz zwischen In min und Ex min

Tabelle 3: Intraoperativ erhobene Beatmungsparameter. Berechnete Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet worden (*).

Intraoperativer Uptake	Einheit	Beschreibung
IN min*	l/min	Berechnung der reinen Aufnahme von Narkosegas in Liter pro Minute über die Werte von AMV min und In min $\left(\frac{\text{AMV min} * \text{In min}}{100} \right)$
INUP min*	g/min	Berechnung der reinen Aufnahme von Narkosegas in Gramm pro Minute $\left(\frac{\text{IN min}}{\text{Gaskonstante} * \text{Molmasse Narkosegas}} \right)$
EX min*	l/min	Berechnung der reinen Abgabe von Narkosegas in Liter pro Minute über die Werte von AMV min und Ex min $\left(\frac{\text{AMV min} * \text{Ex min}}{100} \right)$
EXOUT min*	g/min	Berechnung der reinen Abgabe von Narkosegas in Gramm pro Minute $\left(\frac{\text{EX min}}{\text{Gaskonstante} * \text{Molmasse Narkosegas}} \right)$
Aufnahme*	g/min	Entspricht INUP min. Nur positive Werte werden berücksichtigt
Abgabe*	g/min	Entspricht EXOUT min. Nur negative Werte werden berücksichtigt
Max Aufnahme*	g/min	Maximalwert gemessen aus der Spalte „Aufnahme“
Max Abgabe*	g/min	Maximalwert gemessen aus der Spalte „Abgabe“
Uptake*	g/min	Differenz aus INUP min und EXOUT min. Es handelt sich um den Netto Uptake von Narkosegas
Uptake gesamt*	g	Summe der minütlichen Uptakes [g/min] über den Zeitraum der OP → summativer Uptake [g]
summativer Uptake über die Zeit*		summativer Uptake über definierte Zeitpunkte: - 15-min-Intervalle bis zur vollen ersten Stunde - danach 30-min-Intervalle bis maximal 9 Stunden
MAC*		Minimale alveoläre Konzentration berechnet aus der Mapleson-Formel: $\text{MAC} = A * 10^{(BX)}$ A = MAC-WERT BEI 40-JÄHRIGEM PATIENTEN (DESFLURAN 6,6 %; SEVOFLURAN 1,8 %) B = -0,00269 (KONSTANTE) X = 40 – ALTERPATIENT

Tabelle 4: Intraoperativ erhobene Parameter in Bezug auf den Uptake. Berechnete Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet worden (*).

3.4 Datenauswertung und statistische Analyse

Die Datenauswertung, statistische Analyse und Grafikerstellung erfolgten mit Excel sowie dessen Solver-Add-Ins (2011, Microsoft Corporation, USA) und der Software SigmaPlot 12.5® (Systat Software GmbH, Erkrath).

3.4.1 Demographische und intraoperative Daten

Für die Parameter Alter [Jahre], Größe [cm], Gewicht [kg], biologisches Geschlecht, BMI [kg/m^2], LBM [kg], Fett [%], Fett [kg] und OP-Dauer [min] wurde der Mean (\pm SD) berechnet.

Vergleiche zwischen den Gruppen Desfluran und Sevofluran bzw. Adipositas und Normalgewicht wurden mithilfe des T-Tests (Normalverteilung) bzw. Mann-Whitney Rank Sum-Test (keine Normalverteilung) für nicht-abhängige Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit einem p von 0.05 festgelegt.

3.4.2 Quantifizierung der intraoperativ aufgenommenen und abgegebenen Menge an Narkosegas

Die durch das Medibus-Protokoll erhobenen Daten ermöglichten eine Berechnung von Narkosegasaufnahme und -abgabe.

Hierzu wurden intraoperativ folgende Parameter erhoben:

- In min [Vol.-%]
- Ex min [Vol.-%]
- AMV min [l/min]
- CO₂ min [mmHg]

Die Aufnahme eines zu 100 % gesättigten Atemgases in Liter pro Minute wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$IN \min \left[\frac{1}{\min} \right] = \left(\frac{AMV \min \left[\frac{1}{\min} \right] * In \min [\text{Vol. \%}]}{100} \right)$$

$IN \min \left[\frac{1}{\min} \right]$ = Aufnahme eines 100 % gesättigten Atemgases in Liter pro Minute; $In \min [\text{Vol. \%}]$ = Mittelwert der inspiratorischen Anästhetika-Konzentration pro Minute; $AMV \min \left[\frac{1}{\min} \right]$ = Mittelwert des gemessenen Atemminutenvolumens pro Minute.

Analog wurde die Abgabe des Atemgases in Liter pro Minute berechnet:

$$EX \min \left[\frac{1}{\min} \right] = \left(\frac{AMV \min \left[\frac{1}{\min} \right] * Ex \min [\text{Vol. \%}]}{100} \right)$$

$EX \min \left[\frac{1}{\min} \right]$ = Abgabe eines 100 % gesättigten Atemgases in Liter pro Minute; $Ex \min [\text{Vol. \%}]$ = Mittelwert der expiratorischen Anästhetika-Konzentration pro Minute; $AMV \min \left[\frac{1}{\min} \right]$ = Mittelwert des gemessenen Atemminutenvolumens pro Minute.

Die Masse der aufgenommenen bzw. abgegebenen Narkosegase konnte anhand der thermischen Zustandsgleichung idealer Gase berechnet werden:

$$p * V = n * R_m * T$$

$$\Leftrightarrow p * V = \frac{m}{M} * R_m * T$$

$$\Leftrightarrow m = \frac{p * V * M}{R_m * T}$$

m = Masse des aufgenommenen bzw. abgegebenen Narkosegases in Gramm pro Minute; $p = 101,325 \text{ kPa}$; V = Volumen des inspirierten bzw. expirierten Atemgases in m^3 pro Minute; M = Molmasse des jeweiligen Narkosegases: Desfluran = 168.038 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$, Sevofluran = 200,055 $\frac{\text{g}}{\text{mol}}$; R_m = molare Gaskonstante = 8.314 $\frac{\text{J}}{\text{mol} * \text{K}}$; T = Temperatur in Kelvin = 310,5 K.

Der tatsächliche minütliche Narkosegasuptake wurde anhand der folgenden Formel berechnet:

$$Uptake \left[\frac{g}{min} \right] = INUP \min \left[\frac{g}{min} \right] - EXOUT \min \left[\frac{g}{min} \right]$$

$INUP \min \left[\frac{g}{min} \right]$ = reine Aufnahme von Narkosegas in Gramm pro Minute; $EXOUT \min \left[\frac{g}{min} \right]$ = reine Abgabe von Narkosegas in Gramm pro Minute.

Die Summe des minütlichen Uptake ermöglichte die Berechnung der Gesamtaufnahme (**summativer Uptake**) während der durchgeführten Narkose:

$$\sum Uptakes \left[\frac{g}{min} \right] = Uptake \text{ gesamt [g]}$$

Um den summativen Uptake über die Zeit grafisch darzustellen, wurde der Uptake zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180 und 240 min ausgewählt und berechnet. Die angegebenen Datenpunkte wurden anhand der nachfolgenden quadratischen Funktion mit den Variablen x = Zeit in Minuten und y = summativer Uptake (g) für jeden einzelnen der 40 Patienten modelliert:

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

Die Parametrisierung sowie die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) erfolgten mithilfe des Solver-Add-Ins für Excel (2011, Microsoft Corporation, USA).

3.4.3 Vergleich des summativen Uptake

Der Median (25–75 %) der Parameter a und b wurde für jede Gruppe (Desfluran, Sevofluran, Adipositas, Normalgewicht) angegeben. Der Median (25–75 %) des Uptake einer jeden Gruppe (Desfluran, Sevofluran, Adipositas, Normalgewicht) wurde zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 min angegeben. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte mittels faktorieller Varianzanalyse (ANOVA One Way on Ranks, Tukey Post Hoc Test) bei einem alpha-Fehler von 0.05.

3.4.4 Quotient zwischen expiratorischer und inspiratorischer Narkosegaskonzentration

(Ratio E/I)

Um die Aufnahme des Atemgases zu ermitteln, wurde das Verhältnis von expiratorischer zur inspiratorischen Narkosegaskonzentration gebildet:

$$\frac{E}{I} \text{ Ratio} = \frac{\text{Ex min [Vol. \%]}}{\text{In min [Vol. \%]}}$$

In min [Vol. %] = Mittelwert der inspiratorischen Anästhetika-Konzentration in der Inspirationsluft pro Minute;

Ex min [Vol. %] = Mittelwert der expiratorischen Anästhetika-Konzentration in der Expirationsluft pro Minute.

Es wurden die Zeitpunkte berechnet, an denen die Ratio E/I einer jeden Gruppe (Desfluran, Sevofluran, Adipositas, Normalgewicht) 0.7, 0.8, 0.85, 0.9 sowie maximal war. Zum Vergleich der Ratios wurden anschließend anhand der nachfolgenden Exponentialfunktion (Exponential Rise to Maximum, Single, 2 Parameter) mit den Variablen x = Zeit in Minuten und y = E/I Ratio's modelliert:

$$y = a * (1 - e^{(b*x)})$$

Die Parametrisierung sowie die Berechnung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) erfolgten mithilfe des Solver-Add-Ins für Excel (2011, Microsoft Corporation, USA).

3.4.5 Verhältnis zwischen Uptake und E/I-Ratio

Um den Bezug zwischen dem Quotienten der expiratorischen/inspiratorischen Narkosegaskonzentration und der Narkosegasaufnahme zu evaluieren, wurden die E/I-Ratio's mit dem Narkosegasuptake $\left(\frac{g}{min}\right)$ korreliert (Spearman).

Dabei wurden die Daten der jeweiligen vier Gruppen getrennt linear modelliert (Desfluran, Sevofluran, Adipositas, Normalgewicht).

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und intraoperative Parameter

Von den 60 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 40 Patienten ausgewertet. 20 wurden aufgrund von vorzeitiger Entlassung, Revisionsoperationen, Isolation bei multiresistenten Keimen oder inkompletten Datensätzen aus der Studie ausgeschlossen. Die Aufteilung der 40 übrigen Patienten war wie folgt: Desfluran n = 20, Sevofluran n = 20. Innerhalb dieser beiden Desfluran- und Sevofluran-Gruppen befanden sich nach Einteilung jeweils zehn norm- ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) und zehn übergewichtige ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) Patienten (s. Abbildung 6).

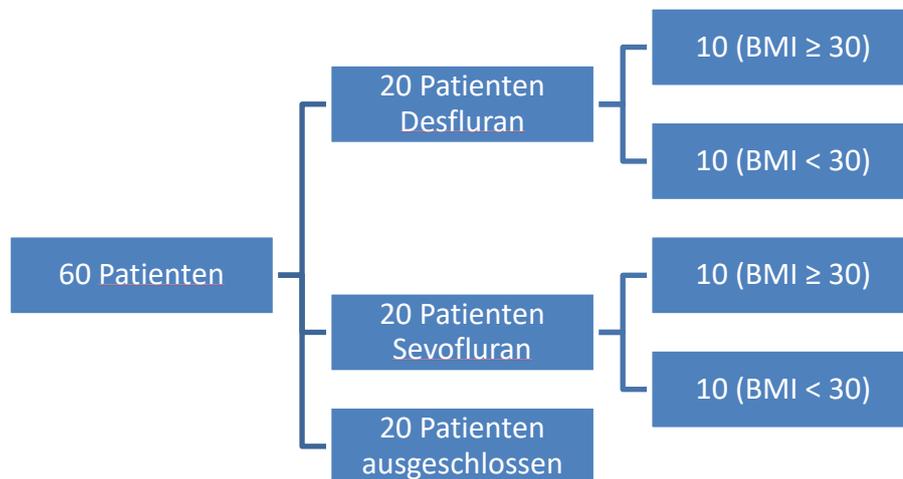


Abbildung 6: Patienten-Flussschema.

Tabelle 5 zeigt die demographischen Daten der Patienten getrennt nach den beiden Inhalationsanästhetika.

Demographische Daten der Patienten mit Desfluran- und Sevofluran-Narkose			
	Desfluran (n=20)	Sevofluran (n=20)	p-Wert
Alter [Jahre]	64 (±15)	66 (±9)	0.55
Größe [cm]	171 (±11)	168 (±9)	0.39
Gewicht [kg]	94 (±29)	87 (±24)	0.51
Geschlecht	11 m / 9 w	10 m / 10 w	0.75 [#]
BMI [kg/m ²]	32 (±10)	31 (±9)	0.76
LBM [kg]	57 (±14)	55 (±12)	0.54
Körperfett [%]	34 (±7)	32 (±8)	0.44
Körperfett [kg]	33 (±18)	29 (±14)	0.58
OP-Dauer [min]	181 (±75)	191 (±80)	0.53

Tabelle 5: Vergleich der demographischen Daten der Patienten mit Desfluran- und Sevofluran-Narkose. m = männliches Geschlecht, w = weibliches Geschlecht. BMI = Body Mass Index. LBM = Lean Body Mass. [#] χ^2 -Test. Angegeben ist der Mittelwert (±SD).

Tabelle 6 listet die demographischen und intraoperativen Daten getrennt nach BMI auf.

Demographische und intraoperative Daten von adipösen und normalgewichtigen Patienten			
	BMI (kg/m²)		
	< 30 (n=20)	≥ 30 (n=20)	p-Wert
Alter [Jahre]	69 (±11)	61 (±13)	0.03*
Größe [cm]	170 (±15)	169 (±9)	0.66
Gewicht [kg]	74 (±13)	107 (±25)	<0.001*
Geschlecht	11 m / 9 w	10 m / 10 w	0.75 [#]
BMI [kg/m ²]	25 (±4)	38 (±9)	<0.001*
LBM [kg]	54 (±10)	58 (±15)	0.29
Körperfett [%]	28 (±6)	38 (±6)	<0.001*
Körperfett [kg]	21 (±6)	41 (±16)	<0.001*
OP-Dauer [min]	174 (±75)	199 (±89)	0.32

Tabelle 6: Vergleich der demographischen und intraoperativen Daten zwischen den adipösen (BMI ≥30 kg/m²) und normalgewichtigen Patienten (BMI <30 kg/m²) unabhängig von dem Narkosegas. m = männliches Geschlecht, w = weibliches Geschlecht. BMI = Body Mass Index. LBM = Lean Body Mass. *p < 0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mittels t-Test. [#] χ^2 -Test. Mittelwert (±SD).

Tabelle 7 bildet die demographischen und intraoperativen Parameter getrennt nach BMI innerhalb der Desfluran-Gruppe ab.

Demographische und intraoperative Parameter von adipösen und normalgewichtigen Patienten mit Desfluran-Narkose			
	Adipositas (n=10)	Normalgewicht (n=10)	p-Wert
Alter [Jahre]	58 (±18)	70(±10)	0.07
BMI [kg/m ²]	39.2 (±9.7)	25.2 (±2.8)	<0.001*
LBM [kg]	58.3 (±16.9)	56.4 (±10.5)	0.52
Fettgewebe [kg]	44.8 (±18.8)	21.9 (±4.9)	<0.001*
Fettgewebe [%]	38.3 (±6.5)	28.9 (±4.6)	0.002*
Atemminutenvolumen [l/min]	11.4 (±3.7)	9.7 (±2.8)	0.28
Endtidale Narkosegaskonzentration [%]	3.4 (±0.8)	2.8 (±0.3)	0.09
CO ₂ endtidal [mmHg]	35.4 (±3.0)	32.5 (±3.3)	0.05
OP-Dauer [min]	167 (±61)	195 (±87)	0.41

Tabelle 7: Vergleich der demographischen und intraoperativen Parameter zwischen adipösen (BMI ≥ 30 kg/m²) und normalgewichtigen Patienten (BMI < 30 kg/m²) innerhalb der Desfluran-Gruppe. BMI = Body Mass Index. LBM = Lean Body Mass. *p < 0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Normgewicht und Übergewicht mittels t-Test zwischen den Gruppen. Mittelwert (±SD).

Tabelle 8 stellt die demographischen und intraoperativen Parameter getrennt nach BMI innerhalb der Sevofluran-Gruppe dar.

Demographische und intraoperative Parameter von adipösen und normalgewichtigen Patienten mit Sevofluran-Narkose			
	Adipositas (n=10)	Normalgewicht (n=10)	p-Wert
Alter [Jahre]	64 (±5)	69 (±12)	0.65
LBM [kg]	57.4 (±12.8)	52.4 (±10.3)	0.35
BMI [kg/m ²]	36 (±8.6)	25.2 (±4.5)	<0.001*
Körperfett [kg]	38.1 (±12.6)	19.1 (±6.2)	<0.001*
Körperfett [%]	37.1 (±5.5)	26.3 (±6.4)	<0.001*
Atemminutenvolumen [l/min]	6.3 (±1.0)	5.5 (±0.7)	0.06
Endtidale Narkosegaskonzentration [%]	1.03 (±0.16)	0.94 (±0.20)	0.09
CO ₂ endtidal [mmHg]	35.6 (±4.0)	34.2 (±2.0)	0.33
OP-Dauer [min]	230 (±83)	152 (±56)	0.02*

Tabelle 8: Vergleich der demographischen und intraoperativen Parameter zwischen adipösen (BMI ≥ 30 kg/m²) und normalgewichtigen Patienten (BMI < 30 kg/m²) innerhalb der Sevofluran-Gruppe. LBM = Lean Body Mass. BMI = Body Mass Index. *p < 0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Normgewicht und Übergewicht mittels t-Test zwischen den Gruppen. Mittelwert (±SD).

4.2 Narkosegasuptake und summativer Uptake

In der Abbildung 7 sind die individuell modellierten Verläufe vom summativen Narkosegasuptake während der Desfluran-Anästhesie (n=20, links) und der Sevofluran-Anästhesie (n=20, rechts) über einen Zeitraum von 120 min dargestellt. Erkennbar ist der höhere Narkosegasuptake bei den adipösen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) sowohl in der Desfluran- als auch in der Sevofluran-Gruppe. Besonders ausgeprägt ist der Narkosegasuptake bei den übergewichtigen Patienten in der Desfluran-Gruppe (s. Abbildung 8 und Anhang 6).

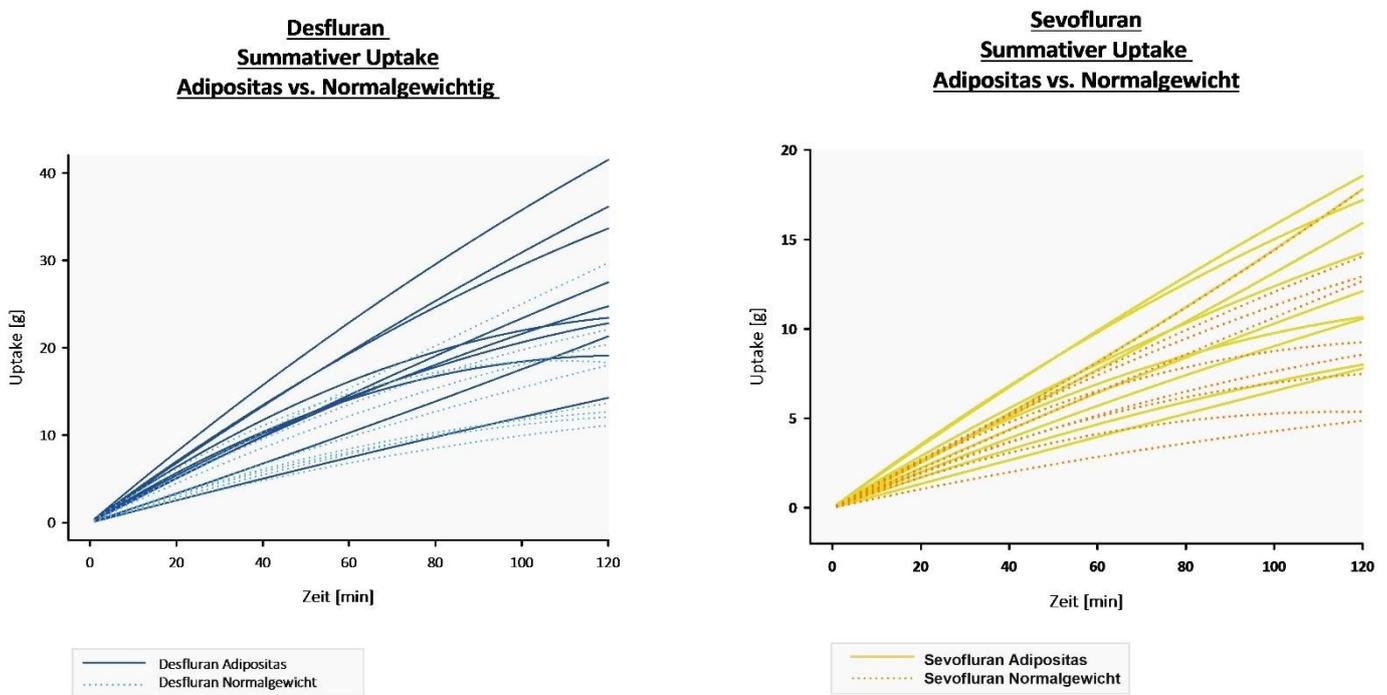


Abbildung 7: Individuell modellierte Werte des summativen Narkosegasuptake von Desfluran (links) und Sevofluran (rechts) der 40 Patienten über einen Zeitraum von 120 min. T0 war dabei als erstmalige Zufuhr des Inhalationsanästhetikums definiert. Die adipösen Patienten sind mit einer durchgezogenen, die normalgewichtigen Patienten mit einer gepunkteten Linie dargestellt.

Die nachfolgende Abbildung 8 veranschaulicht den höheren absoluten summativen Uptake bei Patienten mit Desfluran-Narkose sowohl bei norm- als auch bei übergewichtigen Patienten.

Desfluran vs. Sevofluran
Summativer Uptake
Adipositas vs. Normalgewicht

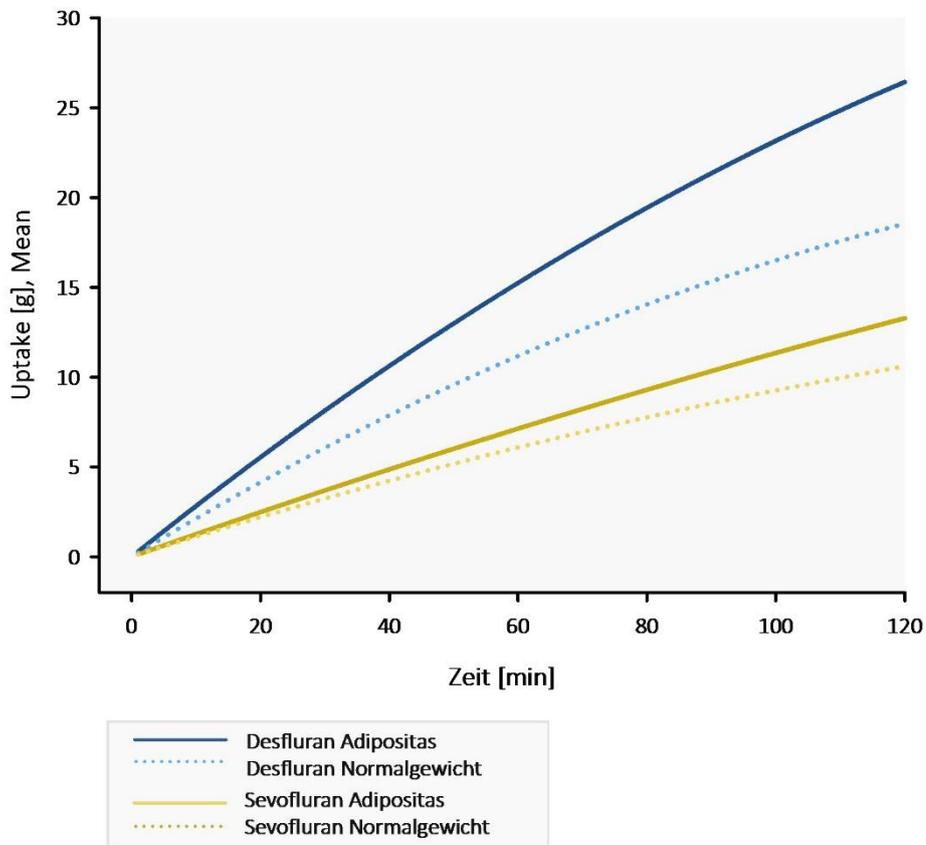


Abbildung 8: Grafische Darstellung des Mittelwertes [Mean] des modellierten summativen Uptake der vier Patientengruppen über einen Zeitraum von 120 min nach Narkosebeginn. Auf der X-Achse ist die Zeitachse in Minuten, auf der Y-Achse der durchschnittliche Uptake dargestellt. Jede der vier Kurven stellt dabei den Mittelwert von jeweils zehn Patienten dar.

Die Abbildung 9 zeigt den summativen Narkosegasuptake nach 60-minütiger Narkoseführung bei adipösen und normalgewichtigen Patienten mit Desfluran- bzw. Sevofluran-Narkose. Dieser Unterschied ist nur bei der Desfluran-Anästhesie signifikant.

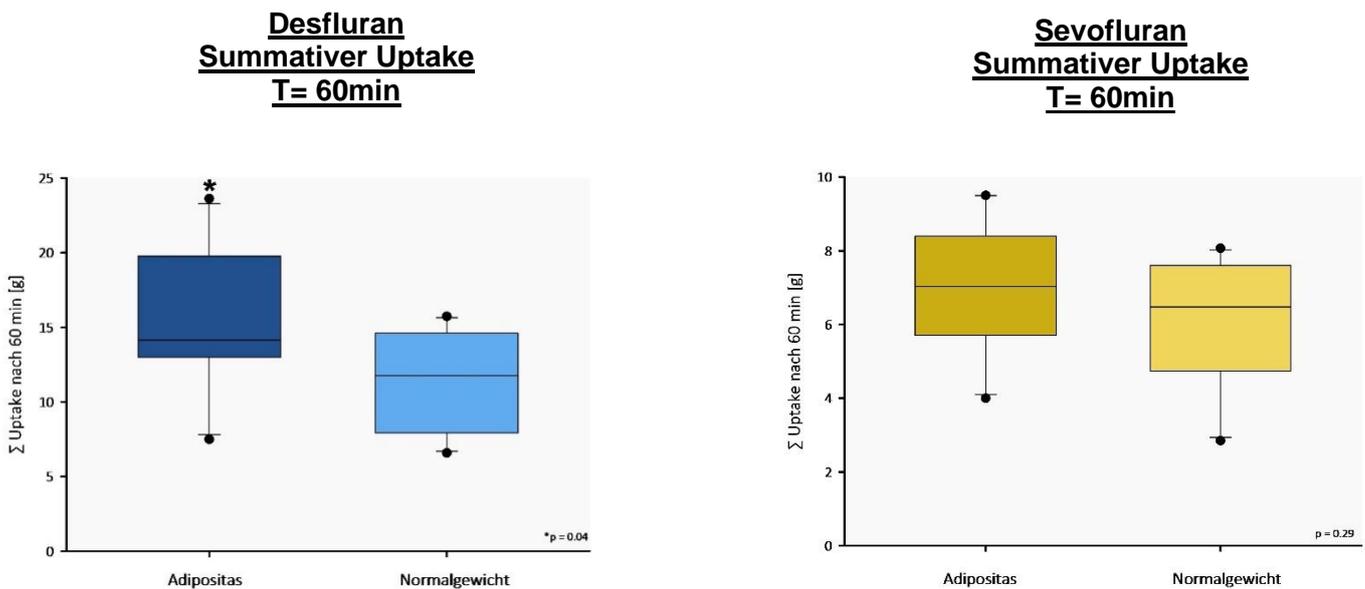


Abbildung 9: Boxplot-Darstellung des summativen Uptake für Desfluran (links) sowie Sevofluran (rechts) bei über- und normgewichtigen Patienten. * $p < 0.05$, signifikanter Unterschied zwischen Adipositas und Normalgewicht (t-Test). Der summative Uptake (g) nach 60 min ist bei adipösen Patienten signifikant größer als bei normalgewichtigen Patienten nach Desfluran-Narkose.

Innerhalb der Desfluran-Gruppe ist ein signifikanter Unterschied im Uptake zwischen den adipösen und normgewichtigen Patienten zu den intraoperativen Zeitpunkten T= 60 min, T= 90 min sowie T= 120 min feststellbar. Innerhalb der Sevofluran-Gruppe ist dieser Unterschied im Uptake zwischen beiden Gruppen zu den korrespondierenden Zeitpunkten dagegen nicht signifikant (s. Tabelle 9).

Bei den adipösen Patienten ist der Narkosegasuptake bei Desfluran-Anästhesie um 33 % höher als bei den normgewichtigen Patienten (Mean aus 30, 60, 90 und 120 min). Ähnliches gilt für die Sevofluran-Gruppe, bei der der Uptake bei adipösen Patienten gegenüber den normgewichtigen Patienten um 15 % erhöht war (s. Tabelle 9).

	30 min	60 min	90 min	120 min
Desfluran Adipositas	8.0 (6.9-10.1)	14.4 (13.1-19.4) *	20.4 (17.2-27.4) *	24.1 (20.8-34.3) *
Desfluran Normalgewicht	5.8 (4.4-7.8)	11.0 (8.0-14.9)	15.4 (10.9-19.2)	18.2 (12.5-23.4)
Sevofluran Adipositas	3.8 (2.8-4.5)	7.3 (5.4-8.6)	10.4 (7.8-13.1)	13.2 (9.9-17.4)
Sevofluran Normalgewicht	3.5 (2.7-3.9)	6.5 (4.8-7.5)	8.9 (6.2-10.6)	11.0 (7.0-13.2)

Tabelle 9: Medianer (25–75 %-Perzentile) summativer Uptake (g) zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 min nach Narkosebeginn in den vier Gruppen. *p < 0.05 signifikanter Unterschied zwischen den normgewichtigen und adipösen Patienten innerhalb der Desfluran-Gruppe (ANOVA One Way on Ranks, Tukey Post Hoc Test).

Tabelle 10 vergleicht die intraoperative Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie Beatmungsparameter bei Patienten mit Desfluran- und Sevofluran-Narkose über die gesamte OP-Dauer.

Vergleich der intraoperativen Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie der Beatmungsparameter			
	Desfluran	Sevofluran	p-Wert
MAC-Stunden	1.3 (±0.7)	1.5 (±0.8)	0.25
AMV [l/min]	6.3 (±1.4)	5.9 (±0.9)	0.25
etCO ₂ [mmHg]	34 (±3)	35 (±3)	0.39
Aufnahme [g]	27.5 (±13)	15.9 (±8.3)	0.002*
Abgabe [g]	2.2 (±1.4)	0.9 (±0.8)	<0.001*
Uptake [g]	25.3 (±12.5)	15 (±7.8)	0.004*
OP-Dauer [min]	181 (±75)	191 (±80)	0.53

Tabelle 10: Intraoperative Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie Beatmungsparameter bei Patienten mit Desfluran- und Sevofluran-Narkose. AMV = Atemminutenvolumen. Aufnahme = Differenz aus In g pro min und Ex g pro min. Abgabe = Differenz aus In g pro min und Ex g pro min. Uptake = Netto-Uptake von Narkosegas in g. *p < 0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mittels t -Test. Mittelwert (±SD).

Tabelle 11 zeigt die Unterschiede der Beatmungsparameter und der Narkosegasaufnahme bei adipösen und normgewichtigen Narkosegasgruppen über die gesamte OP-Dauer.

Vergleich der intraoperativen Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie der Beatmungsparameter			
	< 30	≥ 30	p-Wert
MAC-Stunden	1.2 (±0.6)	1.6 (±0.8)	0.04*
AMV [l/min]	5.6 (±0.9)	6.7 (±1.1)	0.002*
etCO ₂ [mmHg]	33 (±3)	36 (±3)	0.03*
Aufnahme [g]	18.2 (±10.9)	25.1 (±12.8)	0.053
Abgabe [g]	1.3 (±1)	1.7 (±1.6)	0.47
Uptake [g]	16.9 (±10.3)	23.4 (±11.9)	0.06
OP-Dauer [min]	174 (±75)	199 (±89)	0.32

Tabelle 11: Intraoperative Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie der Beatmungsparameter zwischen den adipösen (BMI >30 kg/m²) und normgewichtigen Patienten (BMI <30 kg/m²). AMV = Atemminutenvolumen. Aufnahme = Differenz aus In g pro min und Ex g pro min. Abgabe = Differenz aus In g pro min und Ex g pro min. Uptake = Netto-Uptake von Narkosegas in g. *p < 0.05 = signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mittels t-Test. Mittelwert (±SD).

Die Menge an aufgenommenem Desfluran nach 60 min ist proportional zum Atemminutenvolumen des Patienten (s. Abbildung 10).

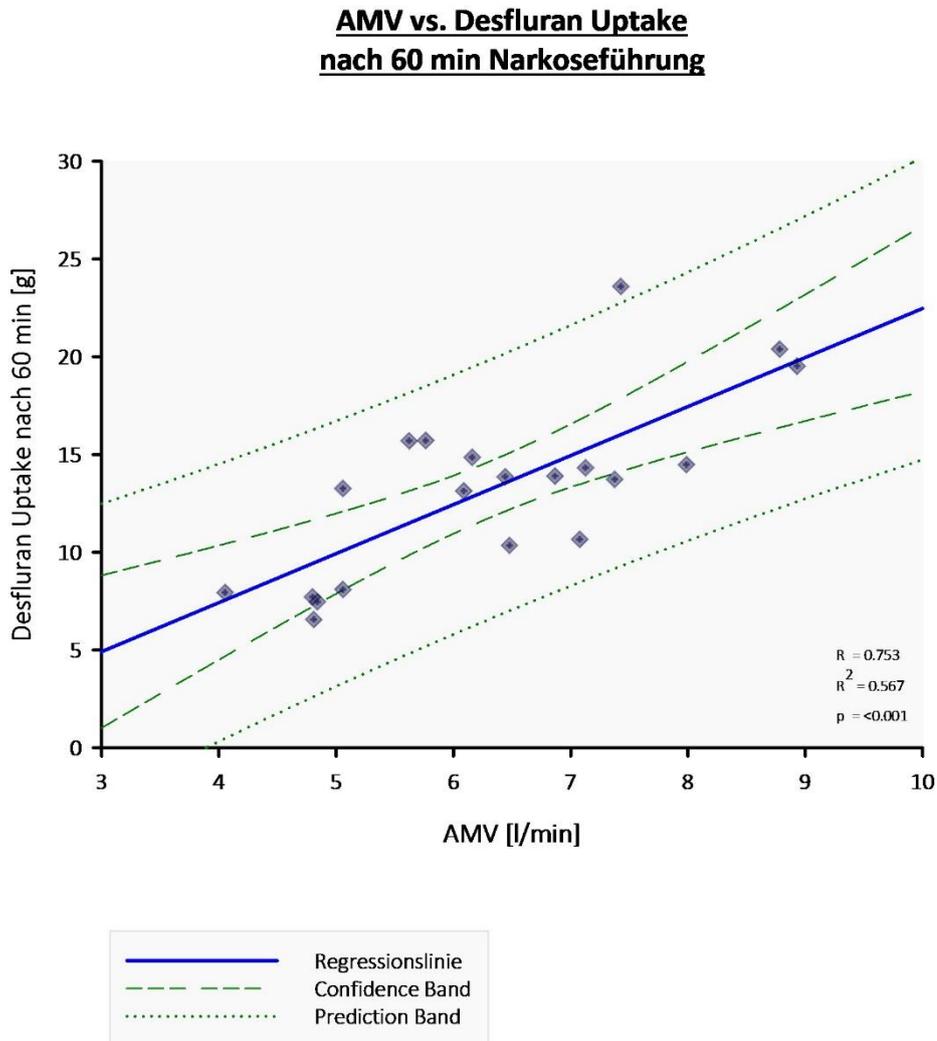


Abbildung 10: Lineare Regression von Desfluran-Uptake nach 60 min [g] und Atemminutenvolumen [l/min]. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß, R = Korrelationskoeffizient, p -Wert für Spearman-Korrelation.

Es besteht ein inverses Verhältnis zwischen dem Alter der Patienten und dem Uptake von Desfluran nach 60 min. Je älter die Patienten, umso geringer ist der Uptake (s. Abbildung 11).

Alter vs. Desfluran Uptake **nach 60 min Narkoseführung**

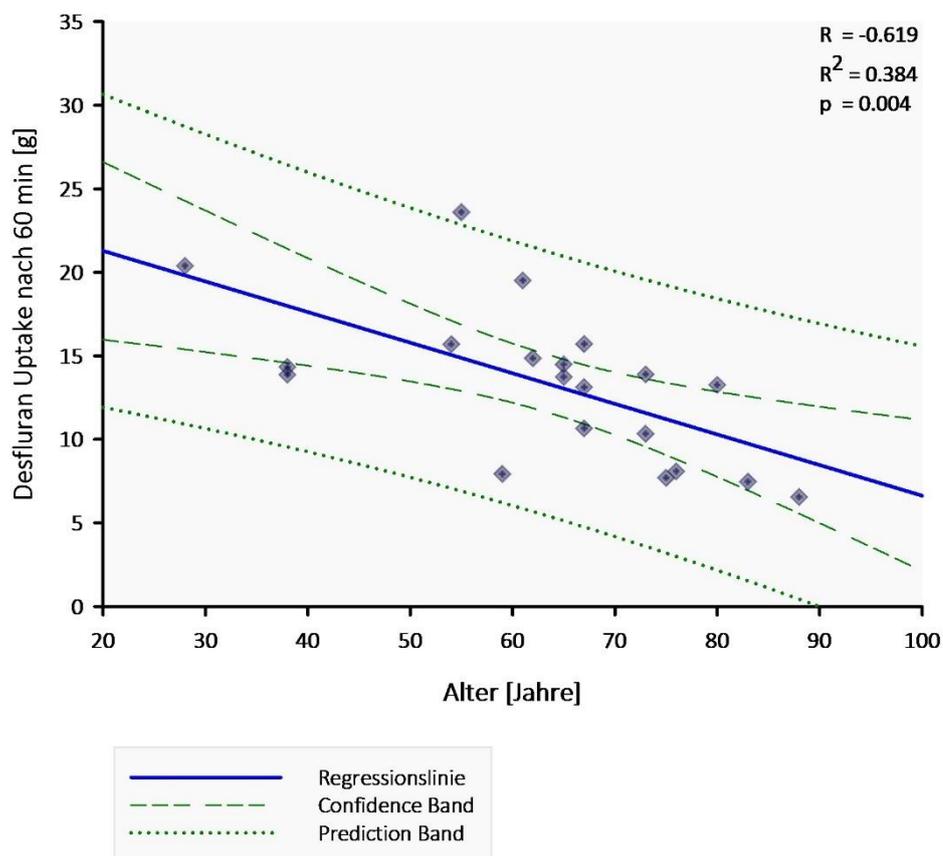


Abbildung 11: Lineare Regression von Desfluran-Uptake nach 60 min [g] und Alter [Jahre]. R^2 = Bestimmtheitsmaß, R = Korrelationskoeffizient, p -Wert für Spearman-Korrelation.

Für das Alter konnte ein Interaktionsterm zum Körperfett gezeigt werden: Es besteht eine negative Korrelation zwischen Alter [Jahre] und Fettmasse [kg] ($R = -0,608$, $p < 0.05$).

Der Desfluran-Uptake nach 60 Minuten ist proportional zur Lean Body Mass. Je größer die LBM, desto größer der Uptake nach 60 min (s. Abbildung 12).

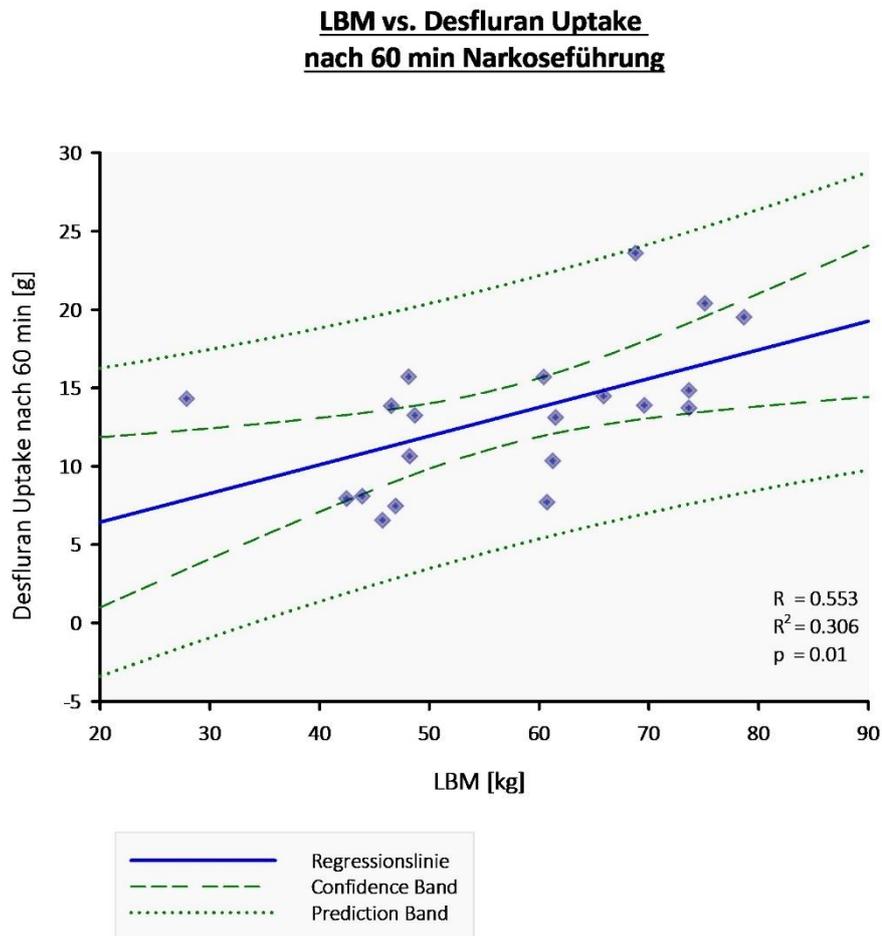


Abbildung 12: Lineare Regression von Desfluran-Uptake nach 60 min [g] und Lean Body Mass [kgKG]. $R^2 =$ Bestimmtheitsmaß, $R =$ Korrelationskoeffizient, p -Wert für Spearman-Korrelation.

Der Desfluran-Uptake nach 60 Minuten ist ebenfalls proportional zum Körperfett in kgKG. Je höher das Körperfett, desto größer der Uptake nach 60 min (s. Abbildung 13). Es gibt keine signifikante Korrelation für den Sevofluran-Uptake und dem Körperfett in kgKG.

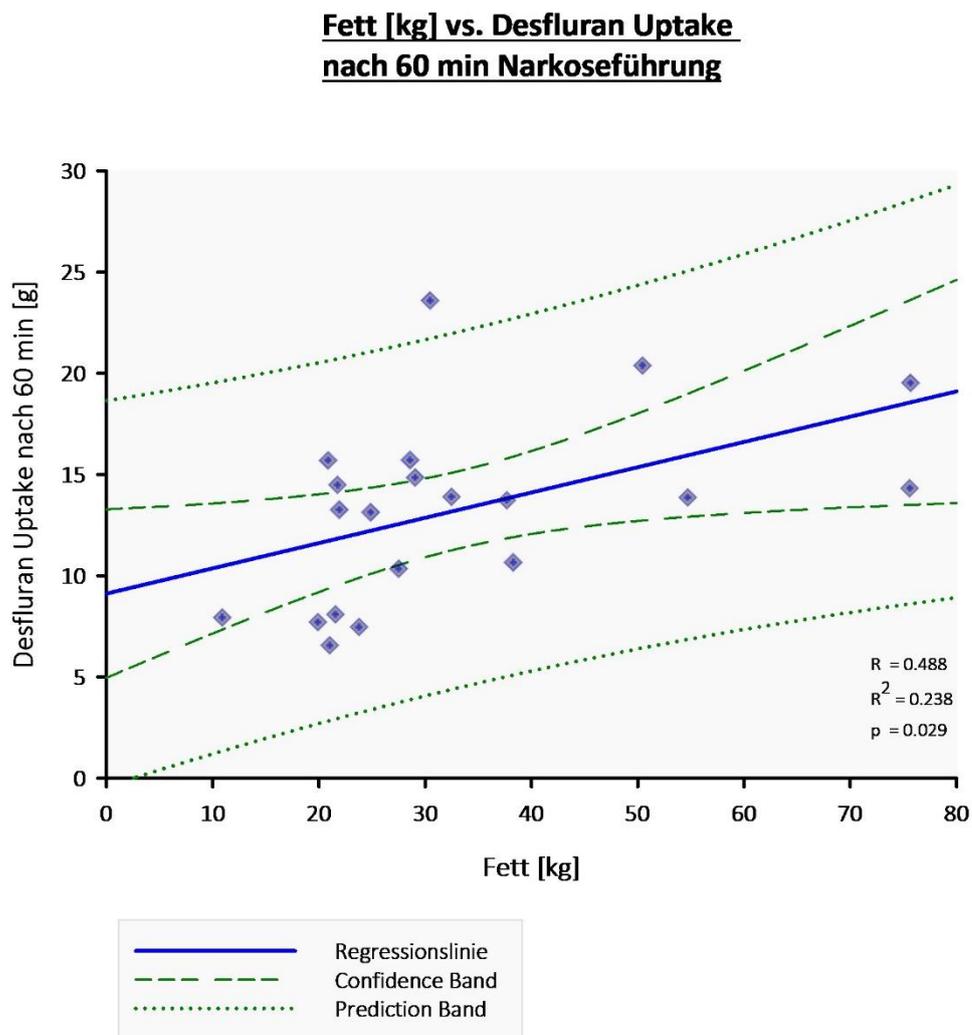


Abbildung 13: Lineare Regression von Desfluran-Uptake nach 60 min [g] und Körperfett [kgKG]. R^2 = Bestimmtheitsmaß, R = Korrelationskoeffizient, p -Wert für Spearman-Korrelation.

Für Sevofluran konnten keine Korrelationen (s. o.) nachgewiesen werden.

4.3 E/I-Ratio

Die individuellen, berechneten Verläufe der E/I-Ratio sowie deren Mediane sind in Abbildung 14 und 15 dargestellt. Die individuellen E/I-Ratios sind im Anhang 7 dargestellt.

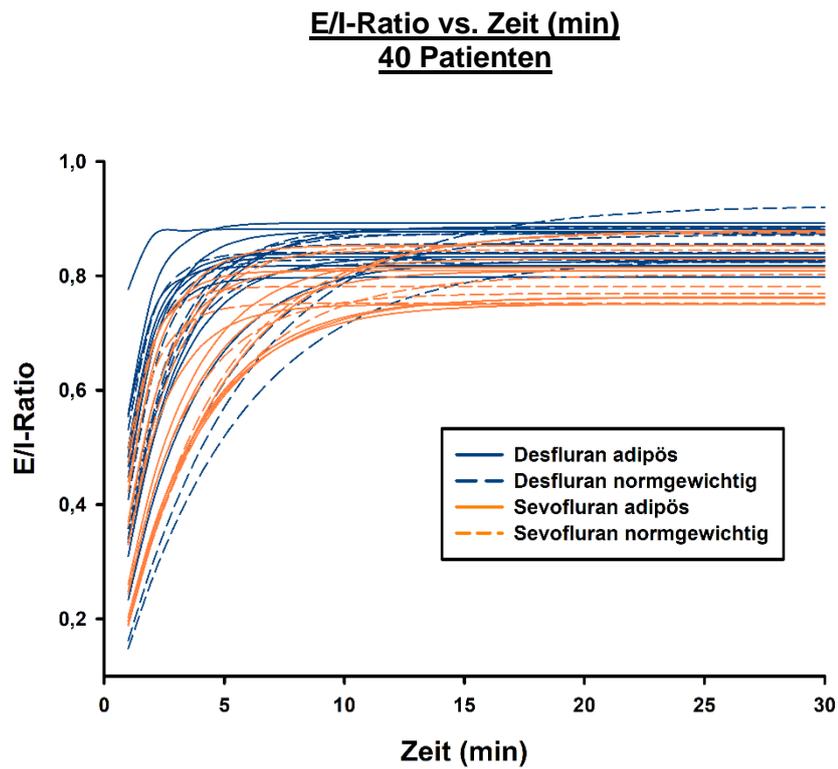


Abbildung 14: Individuelle, modellierte Verläufe der E/I-Ratio über die ersten 30 min nach Anästhesiebeginn.

E/I-Ratio vs. Zeit

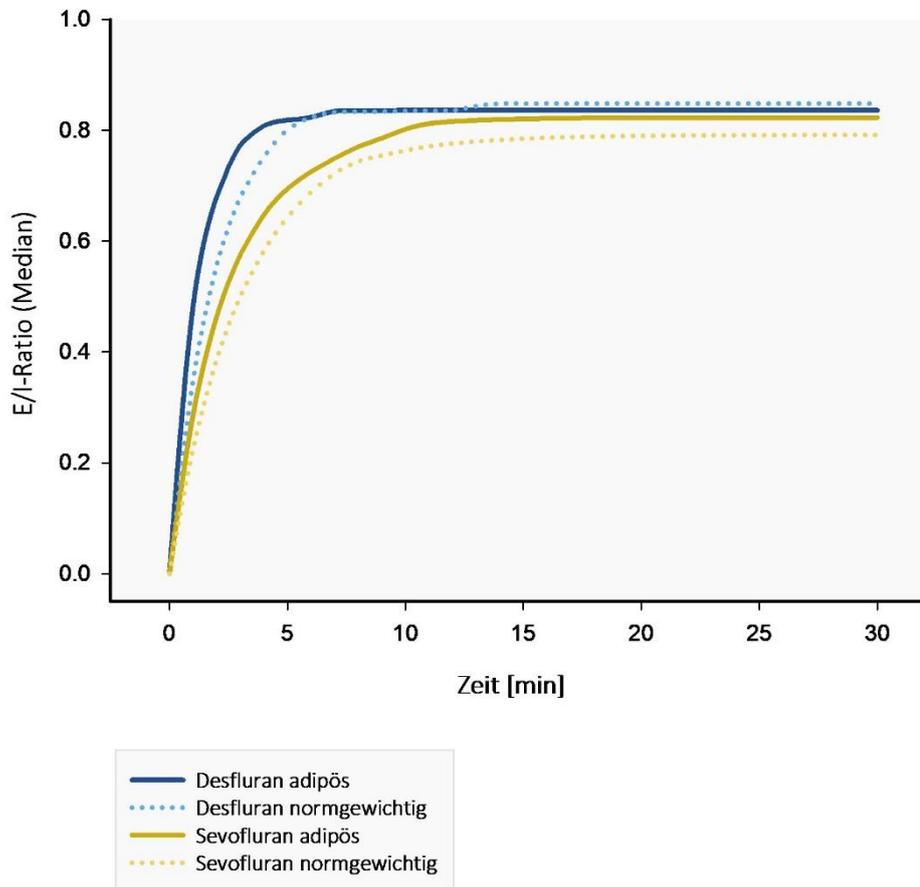


Abbildung 15: Mediane nach Gruppen der individuell modellierten Verläufe.

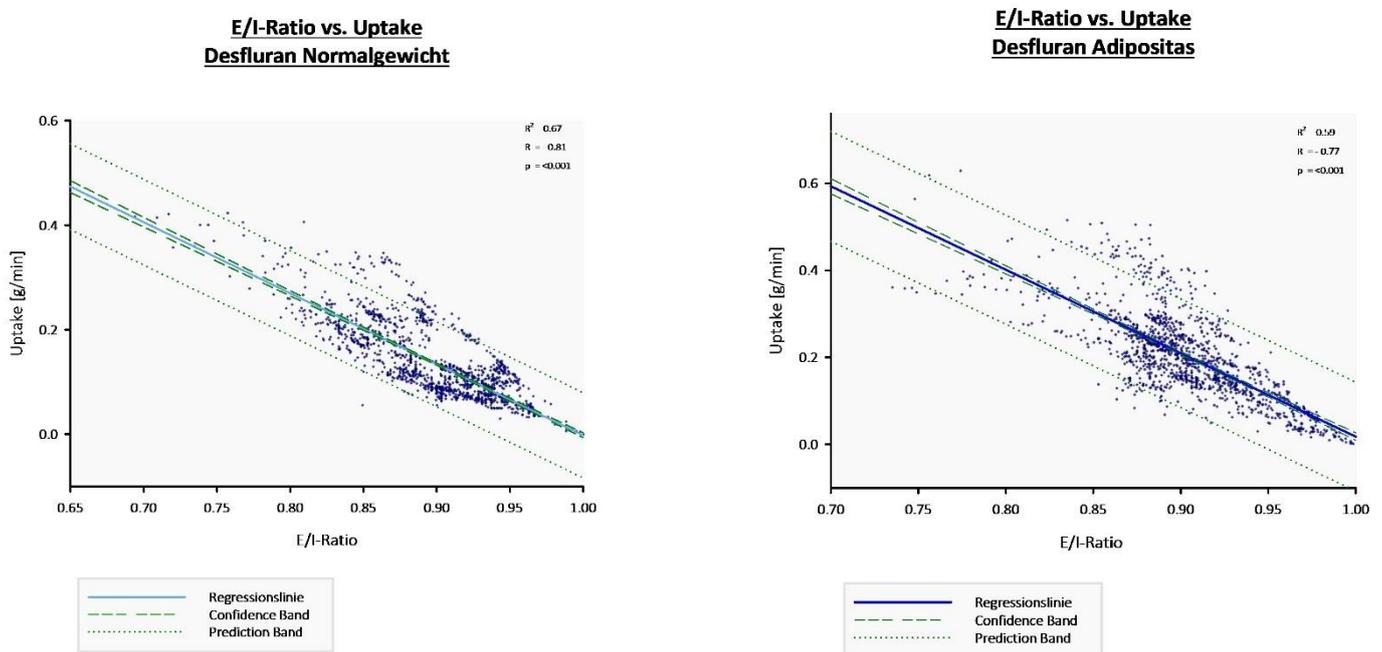
Die E/I-Ratio zeigt zu den Zeitpunkten 2.5 min, 5 min, 7.5 min, 10 min und 15 min nach Narkosebeginn einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Desfluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht. Dieser Unterschied ist ebenfalls zu den Zeitpunkten 10 min und 15 min zwischen den Gruppen Desfluran Normalgewicht und Sevofluran Normalgewicht nachweisbar (s. Tabelle 12).

	2.5 min	5 min	7.5 min	10 min	15 min
Desfluran Adipositas	0.72 (0.57-0.77) *	0.82 (0.78-0.86) *	0.83 (0.79-0.87) *	0.84 (0.81-0.88) *	0.84 (0.82-0.88) *
Desfluran Normalgewicht	0.62 (0.54-0.69)	0.8 (0.72-0.82)	0.83 (0.76-0.84)	0.84 (0.81-0.87) §	0.85 (0.83-0.87) §
Sevofluran Adipositas	0.53 (0.4-0.7)	0.71 (0.62-0.81)	0.74 (0.71-0.81)	0.81 (0.78-0.82)	0.82 (0.79-0.85)
Sevofluran Normalgewicht	0.44 (0.4-0.64)	0.64 (0.6-0.78)	0.71 (0.67-0.79)	0.76 (0.74-0.82)	0.79 (0.76-0.85)

Tabelle 12: Median (25 –75 %-Perzentile) der E/I-Ratio in den vier Gruppen zu den Zeitpunkten 2.5 min, 5 min, 7.5 min, 10 min und 15 min. *p < 0.05 signifikanter Unterschied zwischen Desfluran Adipositas und Sevofluran Normalgewicht, § p < 0.05 signifikanter Unterschied zwischen Desfluran Normalgewicht und Sevofluran Normalgewicht (ANOVA One Way on Ranks, Tukey Post Hoc Test).

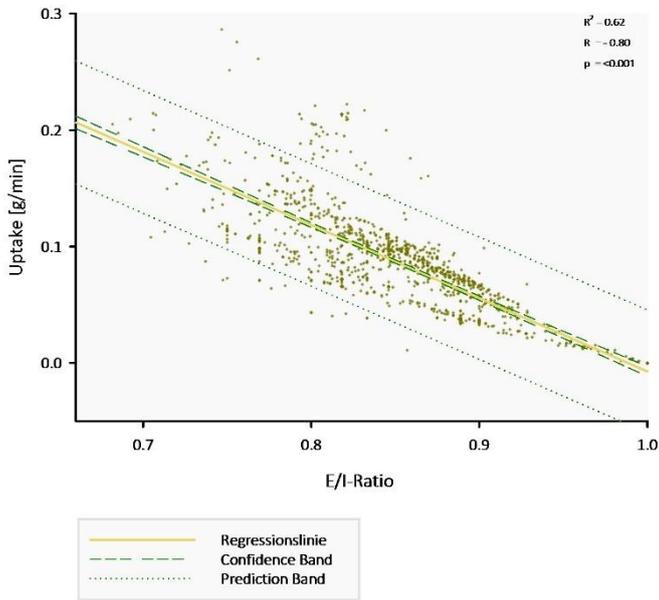
4.4 Abhängigkeit des Uptake vom E/I-Ratio

Die Menge des Narkosegasuptakes steht im umgekehrten Verhältnis zur E/I-Ratio: Je näher die E/I-Ratio an 1 liegt, desto geringer ist die Narkoseaufnahme. Diese Korrelation gilt für alle vier Gruppen (s. Abbildung 16 und 17).

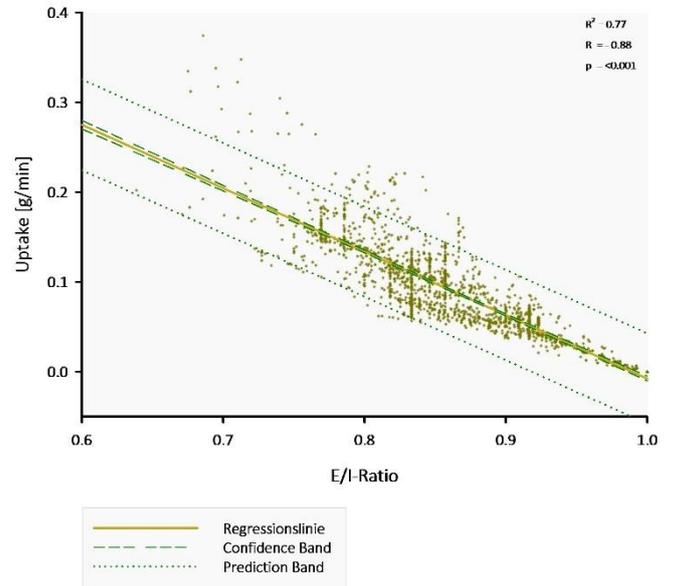


Abbildungen 16: Lineare Regression von Narkosegasuptake [g/min] und Ratio E/I für über- (rechts) und normalgewichtige (links) Patienten mit Desfluran-Anästhesie. R^2 = Bestimmtheitsmaß, R = Korrelationskoeffizient, p-Wert für Spearman-Korrelation.

E/I-Ratio vs. Uptake
Sevofluran Normalgewicht



E/I-Ratio vs. Uptake
Sevofluran Adipositas



Abbildungen 17: Lineare Regression von Narkosegasuptake [g/min] und Ratio E/I für über- (rechts) und normalgewichtige (links) Patienten mit Sevofluran-Anästhesie. R^2 = Bestimmtheitsmaß, R = Korrelationskoeffizient, p -Wert für Spearman - Korrelation.

Bei Desfluran-Anästhesien zeigt eine geringe E/I-Ratio eine hohe Nettoaufnahme des Inhalationsanästhetika an. Das Verhältnis der Steigungen Desfluran/Sevofluran zueinander beträgt 2,9 für adipöse Patienten bzw. 2,2 für normgewichtige Patienten. Das Verhältnis zum Anstieg liegt bei 1,4 für Desfluran adipöse/normalgewichtige Patienten sowie bei 1,1 für Sevofluran adipöse/normalgewichtige Patienten (s. Abbildung 18). Anhang 7 zeigt die individuellen Parameter des linearen Fits.

E/I-Ratio vs. Uptake Narkosegas

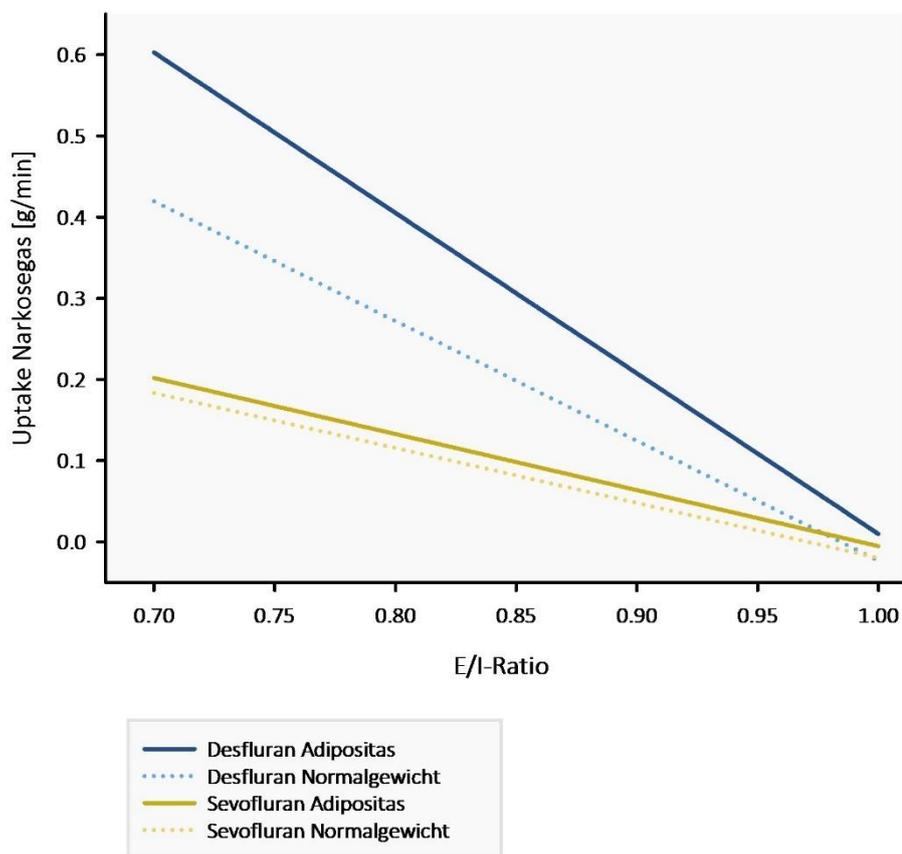


Abbildung 18: Vergleich der Korrelationen von Narkosegasuptake zu E/I-Ratio zwischen Desfluran und Sevofluran sowie Norm- und Übergewicht. Dargestellt ist der Median aus den jeweiligen individuellen linearen Fits vom Uptake vs. E/I-Ratio.

5. Diskussion

5.1 Narkosegasuptake und summativer Uptake

Adipöse Patienten haben bei gleicher Narkosedauer einen höheren summativen Uptake als normalgewichtige Patienten. Dies gilt sowohl für Patienten aus der Desfluran- als auch der Sevofluran-Gruppe. Die Differenz des Uptakes zwischen den über- und normalgewichtigen Patienten innerhalb der Desfluran-Gruppe ist dabei signifikant unterschiedlich. Für Sevofluran ergibt sich ebenso ein eindeutiger Trend zwischen beiden Gruppen. Der Desfluran-Uptake korreliert dabei mit der Körperfettmasse.

Der Uptake ist aber zugleich von weiteren Einflussfaktoren abhängig, die in Betracht gezogen werden müssen. Die thermische Zustandsgleichung idealer Gase besagt, dass die Masse des aufgenommenen Narkosegases in direkter Relation mit dem AMV in m^3 pro Minute steht. In unserer Studie benötigten adipöse Patienten ein höheres AMV, um eine Normokapnie zu erreichen. Das intraoperativ erhöhte AMV kann sowohl durch den erhöhten Sauerstoffbedarf als auch die erhöhte Kohlendioxid-Produktion innerhalb der adipösen Patientengruppe begründet werden. Kress JP et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass der Sauerstoffbedarf im Ruhezustand bis auf das 1.5-Fache gegenüber normalgewichtigen Patienten ansteigen kann ⁷⁴. In Bezug auf das PaCO_2 und dessen Korrelation zum BMI gibt es widersprüchliche Angaben. Anders als Hedenstierna et al. ⁷⁵ konnten Pelosi et al. ⁷⁶ keine Korrelation dieser beiden Parameter bei Probanden unter Vollnarkose feststellen.

Da die Aufnahme eines zu 100 % gesättigten Atemgases in direkter Funktion zum AMV steht, ist anzunehmen, dass das AMV auch einen direkten Einfluss auf den summativen Uptake hat. Die Korrelation zwischen Uptake [g] und Körperfettmasse [kg] wäre damit nicht rein das Resultat einer vermehrten Depotspeicherung im Körperfett, sondern mitunter das Ergebnis eines erhöhten Atemminutenvolumens innerhalb der adipösen Patientengruppe.

Verstärkt wird das Argument weiterer Einflussfaktoren durch Heranziehen der Zeitkonstanten des Fettgewebes. Diese liegen für das Fettgewebe bei 1340 min für Desfluran und 2120 min für Sevofluran ⁶³. Diese hohen Zeitkonstanten für das Fettgewebe legen dar, dass es äußerst lange braucht,

bis die Konzentration im Blut mit der im Fettgewebe angeglichen bzw. ausgeglichen ist. Der gemessene Zeitpunkt $T = 60$ min für den Uptake liegt dabei deutlich unter diesen beiden Werten und könnte zur Annahme führen, dass die Rolle des Körperfettes nur eine untergeordnete Rolle in unserer Beobachtung spielt.

Von größerer Bedeutung ist möglicherweise, dass adipöse Patienten mit einer erhöhten Körperfettmasse zeitgleich auch eine erhöhte fettfreie Körpermasse (LBM) besitzen⁷⁷ und damit auch jenes assoziierte, gut perfundierte Gewebe vermehrt vorhanden ist⁷⁸. Die deutlich kürzeren Zeitkonstanten von Desfluran (63 min) und Sevofluran (54 min) für das Muskelgewebe liefern hierbei einen Anhaltspunkt über ihren potenziellen Einfluss auf den höheren Uptake^{63 65 79}. Die demographischen Daten unserer Studie zeigen, dass die adipösen Patienten einen nicht signifikanten aber möglicherweise klinisch relevanten höheren LBM-Index hatten, welcher einen Einfluss auf den Uptake haben könnte.

Die Differenz des Narkosegasuptake zwischen den über- und normalgewichtigen Patienten war unerwarteterweise größer innerhalb der Desfluran- im Vergleich zur Sevofluran-Gruppe. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den bekannten niedrigeren Fett/Blut- und Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von Desfluran (27 bzw. 0.45) gegenüber Sevofluran (48 bzw. 0.65)⁸⁰. Rein pharmakokinetisch wäre somit eine geringere Aufnahme im Körperfettgewebe bei Desfluran-Narkosen zu erwarten gewesen.

Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich zum Teil durch die erhöhte Ventilation in der adipösen Patientengruppe gegenüber den normalgewichtigen Patienten erklären. Weiterhin sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Verteilungskoeffizienten eine relevante Variabilität zwischen den Patientengruppen aufweisen können und von einer Vielzahl von Co-Faktoren abhängig sind. Erythrozytenanzahl und Hämoglobingehalt⁸¹ sowie auf pulmonaler Ebene das Perfusion-Ventilations-Verhältnis⁸² sind nur einige in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren in Bezug auf den Verteilungskoeffizienten, die von klinischer Relevanz sind und aktiv beeinflusst werden können.

Die signifikant höheren MAC-Stunden innerhalb beider adipöser Patientengruppen gegenüber den normalgewichtigen Patienten bei gleicher OP-Dauer sind darüber hinaus Gründe für einen höheren

Uptake und sollten im Klinikalltag für die Narkoseführung beachtet und einbezogen werden. Es bleibt unklar, warum adipöse Patienten in unserer Studie mehr Narkosegas erhalten haben.

Eger et al. konnten 1974 bereits nachweisen, dass unter hohem Frischgasfluss und konstanter inspiratorischer Konzentration die Ventilation, das Herz-Zeit-Volumen (HZV) und der Blut-Gas-Koeffizient einen Einfluss auf den Uptake und dessen Steigrate haben ⁸³. Lowe und Ernst kamen mit ihrer Studie 1981 zu einem ähnlichen Schluss ⁸⁴. Für die aktuelle Studie war zwar der Frischgasfluss intraoperativ konstant auf 1 l/min festgelegt worden, HZV-Messungen sind aber nicht durchgeführt worden. Eine direkte Gegenüberstellung der Daten und Aussagen in Bezug zur Korrelation HZV und Uptake ist daher in unserer Studie nicht möglich.

5.2 Ratio E/I

Die durchgeführte Studie konnte zeigen, dass die E/I-Ratio in den ersten 30 min nach Narkoseeinleitung mit Desfluran höher ist als mit Sevofluran. Bei den adipösen Patienten war die E/I-Ratio höher als bei normgewichtigen Patienten.

Die gewonnenen Ergebnisse spiegeln die physikalischen Eigenschaften von Desfluran und Sevofluran wider. Die höhere E/I-Ratio von Desfluran gegenüber von Sevofluran lässt sich durch die Blutlöslichkeit beider Gase erklären. Die Blutlöslichkeit von Desfluran ist mit 0.42 deutlich niedriger als die von Sevofluran mit 0.69 ⁸⁰. Desfluran hat aufgrund seiner geringen Blutlöslichkeit gegenüber Sevofluran eine höhere Steigrate der alveolären Konzentration F_A in Bezug auf die inhalierte Fraktion F_I (= Ratio E/I) während der Narkoseeinleitung ^{80 85}. In Bezug auf die Blutlöslichkeit konnten Yasuda et al. in vergangenen Studien bereits zeigen, dass die E/I-Ratio von Desfluran über der von Isofluran und Halotan lag ⁶³. Jones et al. zeigten gar, dass die E/I-Steigrate von Desfluran sich der von Lachgas annäherte ⁶⁵. Yasuda kam zu ähnlichen Ergebnissen mit dem Aufzeigen einer erhöhten Steigrate der E/I-Ratio bei Lachgas und Desfluran im Vergleich zu Isofluran und Halotan ⁷⁹.

Mitverantwortlich für die beobachteten Ergebnisse sind auch der bei Desfluran-Narkosen höhere MAC-Stunden-Wert sowie die erhöhte Gesamtaufnahme von Desfluran aufgrund des höheren MAC-Wertes

gegenüber Sevofluran-Narkosen. Bei Desfluran-Gasnarkosen liegt der volumenprozentige Gasanteil in der inhalierten Fraktion F_I für einen eingestellten MAC-Wert von 0.5 deutlich über dem von Sevofluran-Gasnarkosen. Die höheren inspiratorischen Desfluran-Konzentrationen führen dabei zum vorherigen beschriebenen Konzentrationseffekt^{66 67}. Signifikante Mengen an Inhalationsanästhetika diffundieren dabei zügig aus den Alveolen Richtung Blut und damit zu einer Volumenverringerng in den Alveolen am Ende jeder Inspiration. Das in den Blutkreislauf aufgenommene Desfluran führt dabei zu einem verringerten Expirationsvolumen im Vergleich zum Inspirationsvolumen. Das nun fehlende Narkosegas hinterlässt somit ein luftleeres Volumen in den Alveolen, welches nun durch zusätzlich neu einströmendes Desfluran in die Alveolen wieder ausgeglichen wird. Dieser Narkosegasstrom begünstigt wiederum den Ausgleich zwischen den weiter oben aufgeführten Partialdrücken innerhalb der Gaskaskade. Je höher die inspiratorische Narkosegaskonzentration ist, desto zügiger werden der Anstieg und die nachfolgende Angleichung der alveolären Konzentration gegenüber der inspiratorischen Narkosegaskonzentration erfolgen. Resultierend ist eine per se erhöhte E/I-Ratio bei der Desfluran-Patientengruppe zu beobachten. Eger konnte den Konzentrationseffekt bereits 1963 für Lachgas nachweisen. Die gleiche Studie ergab, dass das AMV bzw. eine Hyper-/Hypoventilation einen direkten Einfluss auf den Konzentrationseffekt haben⁸⁶. B. Korman und W. W. Mapleson zeigten indes die Grenzen dieses frühen Modells durch Soelting und Eger auf und wiesen auf den Einfluss möglicher Kofaktoren hin (u. a. Einfluss der funktionellen Residualkapazität, Rückatmung über geschlossene Kreisteile, Zweitgaseffekt), die auf den Konzentrationseffekt Einfluss nehmen könnten⁶⁶.

Die bei adipösen Patienten im Vergleich zu normgewichtigen Patienten höhere E/I-Ratio und der damit verbundene schnellere Anstieg der alveolären Konzentration können durch mehrere Einflussfaktoren wie z. B. ein höheres AMV oder ein höherer MAC beeinflusst werden. Adipöse Patienten haben mit steigendem BMI eine zunehmende Atelektasenbildung und daraus resultierend eine exponentiell sinkende funktionelle Residualkapazität^{78 76}. Die deutlich niedrigere FRC bei adipösen Patienten führt dabei zu einer Reduktion der Diffusion von Narkosegas zwischen Alveole und Blut⁸⁷. Folglich ist eine reduzierte FRC mit einem schnelleren Anstieg der alveolären Konzentration und einer höheren E/I-Ratio bei adipösen Patienten verbunden^{78 88}.

Bis dato gibt es nur wenige Studien, welche die Ratio E/I zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten verglichen haben. Noch weniger wurden die beiden Narkosegase Desfluran und Sevofluran in diesem Kontext direkt gegenübergestellt.

Lemmens et al. untersuchten die Ratio F_I/F_A bei norm- und übergewichtigen Patienten während Isofluran- und Desfluran-Anästhesie ⁸⁹. Innerhalb der Desfluran-Patientengruppe konnte kein signifikanter Unterschied der F_I/F_A -Ratio zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten nachgewiesen werden. Leider war in dieser Studie jedoch die Korrelation zwischen den Variablen Atemminutenvolumen und Uptake nicht mit in Betracht gezogen worden.

Die Aufnahme eines zu 100 % gesättigten Atemgases steht, wie unter Punkt 5.1 beschrieben, in direktem Zusammenhang zum AMV. In unserer Studie benötigten adipöse Patienten ein höheres AMV, um eine Normokapnie zu erreichen. Das erhöhte AMV innerhalb dieser Patientengruppe hatte wiederum eine Konsequenz auf den Uptake. Eger wies bereits 1974 nach, dass das AMV dabei nicht nur einen direkten Einfluss auf den Uptake, sondern auch auf die E/I-Ratio hat ⁸³.

G. la Colla untersuchte ebenfalls die Ratio F_A/F_I zwischen norm- und übergewichtigen Patienten bei Desfluran-Narkosen ⁸⁷. Die Studie zeigte, dass die F_A/F_I -Ratio ab den Messpunkten 10 und 15 Minuten in der normalgewichtigen Patientengruppe signifikant höher war als in der adipösen Patientengruppe. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zur aktuell durchgeführten Studie.

Der Anstieg der endtidalen alveolären Konzentration F_A zur inspiratorischen Konzentration F_I war dabei zu Beginn der Narkose jeweils in beiden Patientengruppen am höchsten gewesen. Die initiale annähernd gleiche Steilheit der Ratio F_A/F_I bis zur ersten Minute nach Narkoseeinleitung wird durch G. la Colla damit erklärt, dass der Uptake zu Beginn der Narkose hauptsächlich vom Produktwert von Blutlöslichkeit und Herzzeitvolumen abhängig ist ^{90 87}. Ein ähnliches Herzzeitvolumen zwischen den beiden Patientengruppen könnte daher die fast identischen Ratios bis zur zehnten Minute erklären.

Die Autoren begründeten die Unterschiede ab der zehnten Minute zwischen beiden Ratios durch einen erhöhten Uptake von Desfluran in der adipösen Patientengruppe. Die niedrigeren endtidalen alveolären

Konzentrationen ab Minute 10 und die damit einhergehenden niedrigeren F_A/F_I -Ratios bei adipösen Patienten werden laut Colla durch einen vermehrten Uptake bei den adipösen Patienten begründet. Bei adipösen Patienten besteht ein erhöhtes Herzzeitvolumen mit erhöhtem Blutfluss Richtung Fettgewebe bei zeitgleich größerer Fettgewebsoberfläche zur Diffusion bereit. Zudem werden Störungen im Ventilations-Perfusions-Verhältnis als Grund für die beobachteten Ergebnisse genannt.

Als Hauptkritikpunkt und zugleich limitierenden Faktor der genannten Studie ist sicherlich das bewusste Ausschließen der beiden potenziellen Einflussfaktoren AMV und Konzentrationseffekt anzusehen.

Casati et al. publizierten 2004, welche Effekte ein erhöhter BMI auf die Kinetik von Sevofluran-Narkosen hat. Sie legten dar, dass die Ratio F_A/F_I in der Adipositas-Patientengruppe eine Minute nach Einleitung signifikant höher war als in der normgewichtigen Patientengruppe⁷⁸. Diese Beobachtungen stimmen mit unserer Studie überein⁷⁸.

Den schnelleren Anstieg der Ratio E/I in der ersten Minute nach Einleitung erklärten Casati et al. durch die reduzierte FRC bei adipösen Patienten^{78 76 88}. Paolo Pelosi et al. konnten in ihrer 1998 durchgeführten Studie sogar zeigen, dass mit steigendem BMI durch eine zunehmende Atelektasen-Bildung die FRC exponentiell abnimmt⁷⁶.

C.Y. Lin beschrieb 1994, dass die FRC einen Einfluss auf die Steigrate des Uptake während des Anflutungsprozesses („Wash-in“) von Lachgas hat. Er zeigte, dass das verabreichte Narkosegasgemisch sich dabei erst mit dem bereits vorhandenen Atemgas im vorhandenen Lungenvolumen vermischen muss. Die maximale alveoläre Konzentration in diesem Lungenvolumen wird dadurch erst etwas verzögert erreicht und somit der Uptake und dessen Steigrate reduziert. Erst wenn der Anflutungsprozess abgeschlossen ist, erreicht der Uptake einen Plateau-Effekt⁹¹.

Eger et al. wiesen 1974 bereits nach, dass eine erhöhte Ventilation dazu führt, dass sich das eingeatmete Narkosegas schneller mit dem Volumen der funktionellen Residualkapazität vermischt und damit einen schnelleren Anstieg der Ratio E/I nach sich zog (Linksverschiebung der Kurve). Während der Plateau-Phase konnte außerdem festgestellt werden, dass eine erhöhte Ventilation eine Verschiebung der

gesamten E/I-Kurve nach oben (Y-Achse) nach sich zog⁸³. Wir konnten diese Beobachtungen mit der aktuellen Studie bestätigen. In unserer Studie war das AMV bei adipösen Patienten im Vergleich zu normgewichtigen Patienten signifikant erhöht. Auch die damit einhergehende höhere E/I-Ratio und der damit verbundene schnellere Anstieg der alveolären Konzentration konnten wir reproduzieren.

Die physikalischen Eigenschaften, insbesondere die Löslichkeit von Desfluran und Sevofluran, können die beobachteten Ergebnisse zumindest zum Teil erklären. Da die Blutlöslichkeit vieler volatiler Anästhetika im Blut deutlich größer ist als die des verdrängten Stickstoffs, kommt es zur zügigen Aufnahme in die Blutbahn, was wiederum die fraktionelle alveoläre Konzentration (F_A) des Anästhetikums vermindert.

Mehrere vorherige Studien konnten zeigen, dass ein direktes Verhältnis zwischen Blutlöslichkeit und Narkosegasuptake besteht^{63 64 65}. Auch deutet vieles darauf hin, dass bei adipösen Patienten die höhere E/I-Ratio nicht zwingend eine direkte Konsequenz eines verstärkten Narkosegasuptakes, sondern das Resultat einer reduzierten FRC ist. Der Effekt einer reduzierten Diffusion des Narkosegases aus den Alveolen ins Blut durch eine reduzierte FRC ist damit eine mögliche Theorie für die erhöhte E/I-Ratio in der adipösen Patientengruppe.

5.3 Abhängigkeit von Uptake und Ratio E/I

Die aktuelle Studie legt dar, dass die Menge des Narkosegasuptakes im umgekehrten Verhältnis zur E/I-Ratio steht. Diese Aussage gilt sowohl für die Desfluran- als auch für die Sevofluran-Gruppe.

In der Sevofluran-Gruppe ist die Korrelation zwischen normgewichtigen und adipösen Patienten vergleichbar. In beiden Patientengruppen weist die E/I-Ratio auf einen vergleichbaren Uptake hin.

Innerhalb der Desfluran-Gruppe deuten identische E/I-Ratios bei adipösen Patienten, verglichen mit normgewichtigen Patienten, auf einen höheren Narkosegasuptake hin. Die dargestellten Unterschiede zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten, besonders in der Desfluran-Gruppe, müssen jedoch vor dem Hintergrund von Co-Variablen wie das AMV, das HZV und die FRC betrachtet werden.

Die Literaturrecherche konnte bis dato keine Studie ausfindig machen, welche den Einfluss dieser Co-Variablen auf das Verhältnis zwischen Uptake und Ratio E/I untersucht hat.

Im Hinblick auf unsere Studienergebnisse kann die Ratio E/I im klinischen Alltag allenfalls als Surrogatparameter für den Narkosegasuptake fungieren.

5.4 Limitationen

Ein limitierender Faktor dieser Studie ist der Umstand, dass es bis dato für die Bestimmung des Uptake kein einheitliches Verfahren („Gold Standard“) gibt. Dies lässt einen direkten Vergleich der bereits publizierten Studien untereinander nur bedingt zu.

Die unterschiedlichen Herangehensweisen, mit der die Pharmakokinetik – insbesondere die Resorption und die Distribution – der inhalativen Anästhetika in vergangenen Studien untersucht worden ist, stellt eine weitere relevante Hürde für den Vergleich dar. Zwei methodische Vorgehensweisen haben sich über die Jahrzehnte durchgesetzt.

Bei Ersterer wurden in offenen Kreisteilen ein hoher Frischgasfluss und eine vorgegebene F_I gewählt (= hoher Frischgasfluss / F_I konstant). Im angelsächsischen Raum wird diese Vorgehensweise in Studien oft als „The constant inspired concentration perspective“ beschrieben. In den betreffenden Studien wird dabei der Verlauf der E/I-Ratio über die Zeit im Rahmen der Narkoseführung mit hohem Frischgasfluss und konstant gehaltener F_I dargestellt. Dies trifft vor allem auf die durchgeführten Studien von Eger et al.^{64 83 86} zu und sollte mitbedacht werden, wenn die F_A/F_I -Kurven dieser Studien als Vergleich zur aktuellen Studie hinzugezogen werden.

Alternativ dazu wurden in Studien wie z. B. von Lowe et al.^{84 92} ein niedriger Frischgasfluss sowie eine vorgegebene alveoläre Konzentration F_A in einem geschlossenen Kreisteil appliziert. In den entsprechenden Studien ist diese Vorgehensweise auch als „The constant alveolar concentration perspective“ wiederzufinden. Um die Auswirkungen der Co-Variablen AMV, FRC und HZV einschätzen zu können, ist es fundamental, diese beiden Herangehensweisen zu unterscheiden. Die Konsequenzen zwischen offenem und geschlossenem Kreisteil für die Studien sind erheblich^{84 93}.

Weiterhin basieren viele der Arbeiten auf Computermodellen und sind nicht aus in-vitro- oder in-vivo-Studien entstanden ⁸⁴.

Für die Studie wurde auf ein intraoperatives Neuromonitoring wie z. B. Narcotrend® oder BIS-Monitor® verzichtet. Vielmehr wurde initial ein Sollwert von 0.5 MAC für jeden Patienten angestrebt, der im Verlauf individuell an den klinischen Bedarf angepasst wurde. Es konnte somit aber keine potenzielle Korrelation zwischen den Variablen EEG und Uptake untersucht werden.

Es wurden intraoperativ keine Herzzeitvolumenmessungen durchgeführt. Dieses invasive Verfahren konnte bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten aufgrund der fehlenden Indikation und potenzieller Risiken nicht angewandt werden. Es ist anzunehmen, dass der Einbezug von HZV und intraoperativ hämodynamischen Daten die Ergebnisse des Uptake beeinflusst und Co-Variablen identifiziert hätte.

Intraoperativ wurden die Atemgase mittels Infrarotanalyse quantifiziert. Die bisherigen durchgeführten Studien hingegen haben größtenteils auf die Gaschromatographie zurückgegriffen, um die F_A und Kinetik der Atemgase zu messen. Es ist anzunehmen, dass sich die Resultate mit einer differentiellen Messung mithilfe der Gaschromatographie unterscheiden würden. Hauptargument für die Infrarotmessung ist jedoch der deutlich reduzierte Aufwand pro Messung, welcher wiederum eine deutlich höhere Anzahl an Messpunkten erlaubt hat.

Die Körperfettbestimmung in [kg] erfolgte durch das Messen der Hautfaltendicke in Millimetern an drei verschiedenen Körperstellen mithilfe einer Caliperzange. Die Calipometrie hat den großen Nachteil, eine sehr untersucherabhängige Methode zu sein, um das Körperfett zu bestimmen. Alternative und genauere bildgebende Verfahren wie z. B. die Magnetresonanztomographie ⁹⁴ oder die Computertomographie ⁹⁵ sind erfolgreicher in der genauen Bestimmung des Körperfettes eingesetzt worden ⁹⁶. Diese Verfahren waren aber in Anbetracht der Risiken, Kosten und des Aufwandes nicht vertretbar. Die Variabilität der Calipermessungen wurde in dieser Studie durch den Einsatz von möglichst wenigen verschiedenen Personen zur Calipermessung so klein wie möglich gehalten.

5.5 Schlussfolgerungen

Die beiden untersuchten Narkosegase Desfluran und Sevofluran haben in unserer Studie deutliche Unterschiede in Bezug auf Resorption und Distribution aufgewiesen. Das Verhältnis zwischen Blutlöslichkeit und Narkosegasuptake hat direkte Konsequenzen auf den perioperativen Verlauf. Sowohl die Induktions- als auch die Aufwachzeiten werden hierdurch beeinflusst. Je größer die Löslichkeit ist, desto langsamer erfolgt die Ein- und Ausleitung bzw. umgekehrt. Dem Narkosearzt sollte im zeitlichen Umfeld eines chirurgischen Eingriffs bewusst sein, dass adipöse Patienten bei gleicher Narkosedauer einen höheren summativen Uptake als normalgewichtige Patienten haben. Der Uptake findet dabei für Desfluran-Narkosen zügiger als bei Sevofluran-Narkosen statt und ist zugleich markanter in der adipösen Patientengruppe. Der Äquilibrationszustand bzw. der Partialdruck im Blut und ZNS wird bei Desfluran-Narkosen dadurch schneller erreicht als bei Sevofluran-Narkosen. Damit verbunden ist ein zügigeres Erreichen der angestrebten Narkosetiefe. Der höhere summative Uptake führt seinerseits zu einer verzögerten Ausleitung bei adipösen Patienten. Intraoperativ kann der Arzt durch Betrachten der E/I-Ratio den Uptake vorhersagen. Je geringer die Ratio, desto größer ist die Aufnahme des Narkosegases.

Co-Variablen wie das AMV, das HZV, die FRC, die Erythrozytenanzahl und der Hämoglobingehalt haben ebenfalls einen Einfluss auf den Uptake und können im klinischen Alltag durch individualisierte Einstellungen am Beatmungsgerät, anhand Lagerungsveränderungen, durch die Gabe von vasoaktiven Medikamenten oder Bluttransfusionen zum Teil beeinflusst werden und müssen daher sehr wohl in Betracht gezogen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Whalen FX, Bacon DR, Smith HM. Inhaled anesthetics: An historical overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. Published online 2005. doi:10.1016/j.bpa.2005.02.001
2. Long CW. An Account of the First Use of Sulphuric Ether by Inhalation as an Anaesthetic in Surgical Operations. *Surv Anesthesiol*. 1991;35(6):375.
3. Jones RM. Desflurane and sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*. 1990;65(4):527-536. doi:10.1093/bja/65.4.527
4. Vitcha JF. A History of Forane. *Anesthesiology*. 1971;35:4-7.
5. Eger II EI, Saidman LJ, Westhorpe RN. *The Wondrous Story of Anesthesia.*; 2014. doi:10.1007/978-1-4614-8441-7
6. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*. 1975;54(6):758-766. doi:10.1213/00000539-197511000-00021
7. Young J, Apfelbaum JL. Inhalational Desflurane Anesthetics : and Sevoflurane. *Rev Lit Arts Am*. 1995;8180(95):564–577.
8. Kenna JG, Jones RM. The Organ Toxicity of Inhaled Anesthetics. *Anesth Analg*. 1995;81(6S).
9. Callan C, Delgado-Herrera L, Guzek D, Blahunka K. An Historical Perspective of the Successful Development of Sevoflurane. *Drug Inf J*. 1998;32(1):119-127. doi:10.1177/009286159803200116
10. Brown BJ. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesth Analg*. 1995;81(6 Suppl):S1-3. doi:10.1097/00000539-199512001-00001
11. Loscar M, Annecke T, Conzen P. Inhalationsanästhetika. In: *Die Anästhesiologie.* ; 2019. doi:10.1007/978-3-662-54507-2_22
12. Graham SG. New drug in volatile anaesthesia:Desflurane. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(4):510-518.
13. J. J, Johnston R V. The New Tec 6 Desflurane Vaporizer. *Anesth Analg*. 1993;76(6).
14. Filler, Y. Kobayashi, and L. M. Yagupolskii P. Halpern, D. F., Recent developments in fluorine substituted volatile anesthetics, in Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications, 48th ed. In: *Studies in in Organic Chemistry, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.* ; 1993:101–133.

15. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *Br J Anaesth.* 1990;64(1):3-6. doi:10.1093/bja/64.1.3
16. Wilhelm W. *Praxis Der Anästhesiologie.*; 2018. doi:10.1007/978-3-662-54568-3
17. Edmund Eger, James B. Eisenkraft RBW. *Die Pharmakologie der Inhalations-Anästhetika.* Unterschleißheim, Baxter Deutschland; 2009.
18. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1995;82(6):1369-1378. doi:10.1097/00000542-199506000-00008
19. Van Obbergh LJ, Verbeeck RK, Michel I, Lim S, Veyckemans F. Extrahepatic metabolism of sevoflurane in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology.* 2000;92(3):683-686. doi:10.1097/00000542-200003000-00011
20. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology.* 1995;82(6):1379-1388. doi:10.1097/00000542-199506000-00009
21. Biotransformation of sevoflurane by rat neonate liver slices. Published online January 1, 1995:the Biological Fate of Chemicals 23(4): 497-500.
22. Frink EJJ, Ghantous H, Malan TP, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg.* 1992;74(2):231-235. doi:10.1213/00000539-199202000-00010
23. Komatsu H, Ueki M, Morita J, Chujo K, Ogli K. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in paediatric patients during antiepileptic drug therapy. *Paediatr Anaesth.* 1996;6(5):379-382.
24. Frink EJJ, Malan TPJ, Brown EA, Morgan S, Brown BRJ. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. *Anesth Analg.* 1993;76(6):1333-1337. doi:10.1213/00000539-199376060-00026
25. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane-anesthesia. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1018-1021. doi:10.1213/00000539-199311000-00025

26. Levine MF, Sarner J, Lerman J, et al. Plasma inorganic fluoride concentrations after sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology*. 1996;84(2):348-353.
doi:10.1097/00000542-199602000-00012
27. Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(4):795-807. doi:10.1097/00000542-199310000-00023
28. Eger II EI. Stability of I-653 in Soda Lime. *Anesth Analg*. 1987;66(10).
29. Eger II EI, Strum DP. The Absorption and Degradation of Isoflurane and I-653 by Dry Soda Lime at Various Temperatures. *Anesth Analg*. 1987;66(12).
30. Förster H, Warnken UH, Asskali F. Unterschiedliche Reaktion von Sevofluran mit einzelnen Komponenten von Atemkalk. *Der Anästhesist*. 1997;46(12):1071-1075.
doi:10.1007/s001010050508
31. Fang ZX, Eger II EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon Monoxide Production from Degradation of Desflurane, Enflurane, Isoflurane, Halothane, and Sevoflurane by Soda Lime and Baralyme Registered Trademark. *Anesth Analg*. 1995;80(6).
32. Funk W, Gruber M, Wild K, Hobbhahn J. Dry soda lime markedly degrades sevoflurane during simulated inhalation induction. *Br J Anaesth*. 1999;82(2):193-198.
doi:10.1093/bja/82.2.193
33. Woehlck HJ, Dunning M, Connolly LA. Reduction in the Incidence of Carbon Monoxide Exposures in Humans Undergoing General Anesthesia. *Anesthesiology*. 1997;87(2):228-234.
doi:10.1097/00000542-199708000-00008
34. Berry PD, Sessler DI, Larson MD. Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1999;90(2):613-616. doi:10.1097/00000542-199902000-00036
35. Baum J. Low-flow- und Minimal-flow-Anästhesie. Sparen mit Sicherheit. BT-Juni/Juli 1998, Frankfurt. In: Springer Berlin, Heidelberg; 1998:21-32.
36. Baum J, Sachs G, vd Driesch C, Stanke HG. Carbon monoxide generation in carbon dioxide absorbents. *Anesth Analg*. 1995;81(1):144-146. doi:10.1097/00000539-199507000-00029
37. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):556-565.
doi:10.1097/00000542-199403000-00012

38. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 1994;80(3):566-573. doi:10.1097/00000542-199403000-00013
39. Kandel L, Laster MJ, Eger II EI, Kerschmann RL, Martin J. Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anesth Analg*. 1995;81(3):559-563. doi:10.1097/00000539-199509000-00024
40. Jin LX, Baillie TA, Davis MR, Kharasch ED. Nephrotoxicity of Sevoflurane Compound A [Fluoromethyl-2,2-Difluoro-1-(Trifluoromethyl)Vinyl Ether] in Rats: Evidence for Glutathione and Cysteine Conjugate Formation and the Role of Renal Cysteine Conjugate β -Lyase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;210(2):498-506. doi:https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1688
41. Eger II EI, Koblin DD, Bowland T, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;84(1):160-168. doi:10.1097/00000539-199701000-00029
42. Eger II EI, Gong D, Koblin DD, et al. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1997;85(5):1154-1163. doi:10.1097/00000539-199711000-00036
43. Higuchi H, Sumita S, Wada H, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1998;89(2):307-322. doi:10.1097/00000542-199808000-00006
44. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED. Absence of Biochemical Evidence for Renal and Hepatic Dysfunction after 8 Hours of 1.25 Minimum Alveolar Concentration Sevoflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(3):601-610. doi:10.1097/00000542-199803000-00008
45. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1998;86(3):662-667. doi:10.1097/00000539-199803000-00042
46. Holaday DA, Smith FR. Clinical Characteristics and Biotransformation of Sevoflurane in Healthy Human Volunteers. *Anesthesiology*. 1981;54(2):100-106. doi:10.1097/00000542-198102000-00002
47. Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology*. 2000;93(6):1401-1406. doi:10.1097/00000542-200012000-00010

48. Choi S, Cho W, Chin Y, Chung C. The Effects of Prolonged Minimal-flow Sevoflurane Anesthesia on Postoperative Hepatic and Renal Function. *Korean J Anesthesiol.* 2008;54. doi:10.4097/kjae.2008.54.5.501
49. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Kanno M, Satoh T. Compound A Concentrations During Low-Flow Sevoflurane Anesthesia Correlate Directly with the Concentration of Monovalent Bases in Carbon Dioxide Absorbents. *Anesth Analg.* 2000;91(2).
50. Sondekoppam R V, Narsingani KH, Schimmel TA, McConnell BM, Buro K, Özelsel TJ-P. The impact of sevoflurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth.* 2020;67(11):1595-1623. doi:10.1007/s12630-020-01791-5
51. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth.* 2000;85(2):305-307. doi:10.1093/bja/85.2.305
52. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature.* 1994;367(6464):607-614. doi:10.1038/367607a0
53. Meyer H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1899;42(2):109-118. doi:10.1007/BF01834479
54. Overton CE. *Studien Über Die Narkose: Zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie.* G. Fischer; 1901.
55. Kendig JJ. Spinal cord as a site of anesthetic action. *Anesthesiology.* 1993;79(6):1161-1162.
56. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB. The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology.* 1993;78(4):757-776. doi:10.1097/00000542-199304000-00020
57. Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, Lieb WR, Franks NP. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology.* 1997;86(4):866-874. doi:10.1097/00000542-199704000-00017
58. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology.* 1997;86(4):859-865. doi:10.1097/00000542-199704000-00016
59. Franks NP, Lieb WR. Volatile general anaesthetics activate a novel neuronal K⁺ current. *Nature.* 1988;333(6174):662-664. doi:10.1038/333662a0

60. Franks NP, Lieb WR. An anaesthetic-activated potassium channel. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1991;1:197-202.
61. HELLER AR, BRÜCKNER JB. Update Inhalationsanästhesie. *A&I Online Updat Inhal.* Published online 2009:1-12.
62. Heck M, Fresenius M, Busch CJ. *Repetitorium Anästhesiologie.* Springer; 2017. doi:10.1007/978-3-662-46829-6
63. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA FA. Kinetics of Desflurane, Isoflurane, and Halothane in Humans. *Anesthesiology.* 1991;Vol.74(3):489-498.
64. Eger II Edmond I, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ WR. 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;Volume 86(Issue 2):414-421.
65. Jones RM, Cashman JN, Eger II EI, Damask MC, Johnson BH. Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers. *Anesth Analg.* 1990;70(1):3-7.
66. Korman B, Mapleson WW. Concentration and second gas effects: Can the accepted explanation be improved? *Br J Anaesth.* Published online 1997. doi:10.1093/bja/78.5.618
67. Robert M. Epstein MD., Herbert Rackow MD., Ernest Salanitro A., Gerald L Wolf MD. Influence of the Concentration Effect on the Uptake of Anesthetic Mixtures: The Second Gas Effect. *Anesthesiology.* 1964;25(3):364–371. doi:10.1097/00000542-196405000-00015
68. Stoelting RK, Eger EI. An additional explanation for the second gas effect: a concentrating effect. *Anesthesiology.* Published online 1969. doi:10.1097/00000542-196903000-00007
69. James WPT. Research on obesity. *Nutr Bull.* 1977;4(3):187-190. doi:10.1111/j.1467-3010.1977.tb00966.x
70. James WPT (William PT, Secretary GBD of H and S, Britain) MRC (Great. *Research on Obesity : A Report of the DHSS/MRC Group.* London : H.M.S.O.; 1976.
71. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40(3):497-504. doi:10.1079/bjn19780152
72. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(3):175-181.

73. Siri W. Body composition from fluid spaces and density. In: Brozek J, Henschel A, editors. Techniques for measuring body composition. *Washington DC Natl Acad Sci*. Published online 1961.
74. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):883-886. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9902058
75. Hedenstierna GN, Santesson J. Breathing Mechanics, Dead Space and Gas Exchange in the Extremely Obese, Breathing Spontaneously and During Anaesthesia with Intermittent Positive Pressure Ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1976;20(3):248-254. doi:10.1111/j.1399-6576.1976.tb05036.x
76. 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;87(3):654-660. doi:10.1213/00000539-199809000-00031
77. Forbes GB, Welle SL. Lean body mass in obesity. *Int J Obes*. 1983;7(2):99-107.
78. Casati, A.; Marchetti, C.; Spreafico, E.; Mamo D. Effects of obesity on wash-in and wash-out kinetics of sevoflurane. Published online 2004:Volume 21-Issue 3-p 243-245.
79. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991;72:316-324. doi:10.1213/00000539-199103000-00007
80. Yasuda N, Targ AG, Eger EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg*. Published online 1989. doi:10.1213/00000539-198909000-00016
81. Esper T, Wehner M, Meinecke C-D, Rueffert H. Blood/Gas Partition Coefficients for Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane in a Clinically Relevant Patient Population. *Anesth Analg*. 2015;120(1):45-50. doi:10.1213/ANE.0000000000000516
82. Biricik E, Karacaer F, Güneş Y, et al. Effect of One-Lung Ventilation on Blood Sevoflurane and Desflurane Concentrations. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):442-449. doi:10.1053/j.jvca.2018.05.032
83. Eger II EI. *Anesthetic Uptake and Action*. Williams & Wilkins; 1974.
84. Lowe HJ, Ernst EA. *The Quantitative Practice of Anesthesia : Use of Closed Circuit*. Baltimore (Md.) : Williams and Wilkins; 1981.

85. Eger II EI, MD; Terri Bowland, BS; Pompiliu Ionescu, MD; Michael J. Laster, DVM; Zexu Fang M et al. Recovery and Kinetic Characteristics of Desflurane and Sevoflurane in Volunteers after 8-h Exposure, including Kinetics of Degradation Products. *Anesthesiology*. 1997;Vol.87(9):517-526.
86. Eger II EI. Effect of Inspired Anesthetic Concentration on the Rate of Rise of Alveolar Concentration. *Anesthesiology*. 1963;24(2):153-157. doi:10.1097/00000542-196303000-00001
87. La Colla G, La Colla L, Turi S, et al. Effect of morbid obesity on kinetic of desflurane wash-in wash-out curves and recovery times. *Minerva Anestesiol*. 2007;73(5):275-279.
88. Wahrenbrock EA, Eger II 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
89. Lemmens HJM, Saidman LJ, Eger II EI, Laster MJ. Obesity modestly affects inhaled anesthetic kinetics in humans. *Anesth Analg*. 2008;107(6):1864-1870. doi:10.1213/ane.0b013e3181888127
90. 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
91. Lin CY. Uptake of anaesthetic gases and vapours. *Anaesth Intensive Care*. 1994;22(4):363-373. doi:10.1177/0310057X9402200406
92. Hendrickx JFA, Soetens M, Van Der Donck A, Meeuwis H, Smolders F, De Wolf AM. Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. *Anesth Analg*. 1997;84(2):413-418. doi:10.1097/00000539-199702000-00032
93. Hendrickx JFA. Thesis: The Pharmacokinetics of Inhaled Anesthetics and Carrier Gases. Published online 2004.
94. Bosy-Westphal A, Müller MJ. Assessment of fat and lean mass by quantitative magnetic resonance: a future technology of body composition research? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(5):446-451. doi:10.1097/MCO.0000000000000201
95. Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1461-1468. doi:10.1016/j.ejrad.2016.02.005
96. Herm K-P. Standards der Sportmedizin. 2003;54(5):153-154.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:

Abb. 1: Strukturformeln von Desfluran, Sevofluran (nach Wilhelm) ¹⁶	9
Abb. 2: Blut-Gas-Verteilungskoeffizient volatiler Anästhetika und Narkosegase (Repetitorium Medizin Fr. HECK) ⁶²	15
Abb. 3: Aufnahme volatiler Anästhetika als Funktion der Zeit und Kinetik des Anflutungsprozesses verschiedener Inhalationsanästhetika. ^{61 63} (mod. Nach Heller und Yasuda)	16
Abb. 4: Alveolarer Partialdruck als „Drehscheibe“ für die Anflutung volatiler Anästhetika [nach Heller et al) ⁶¹	20
Abb. 5: Jeweilige Messstellen der Hautfaltendicke mittels Caliperzange bei Mann und Frau	23
Abb. 6: Patienten-Flussschema	33
Abb. 7: Individuell pharmakokinetisch modellierte Werte des summativen Narkosegasuptake von Desfluran (links) und Sevofluran (rechts) der 40 eingeschlossenen Patienten über einen Zeitraum von 120 min.	36
Abb. 8: Grafische Darstellung des Mittelwertes [Mean] des modellierten summativen Uptake der 4 Patientengruppen über einen Zeitraum von 120 min nach Narkosebeginn.	37
Abb. 9: Boxplot Darstellung des summativen Uptake für Desfluran (links) sowie Sevofluran (rechts) bei über- und normgewichtigen Patienten.	38
Abb. 10: Lineare Regression von Desfluran Uptake nach 60 min [g] und Atemminutenvolumen [l/min].	41
Abb. 11: Lineare Regression von Desfluran Uptake nach 60 min [g] und Alter [Jahren].	42
Abb. 12: Lineare Regression von Desfluran Uptake nach 60 min [g] und LMB [Jahren].	43
Abb. 13: Lineare Regression von Desfluran Uptake nach 60 min [g] und Fett [kgKG].	44
Abb. 14: Individuelle, modellierte Verläufe der E/I-Ratio über die ersten 30 min nach Anästhesiebeginn.	45
Abb. 15: Mediane nach Gruppen der individuell modellierten Verläufe	46
Abb. 16: Lineare Regression von Narkosegasuptake [g/min] und Ratio I/E für über- (rechts) und normalgewichtige (links) Patienten mit Desflurananästhesie.	48

Abb. 17: Lineare Regression von Narkosegasuptake [g/min] und Ratio I/E für über- (rechts) und normalgewichtige (links) Patienten mit Sevofluran-Anästhesie.	48
Abb. 18: Vergleich der Korrelationen von Narkosegasuptake zu E/I-Ratio zwischen Desfluran und Sevofluran sowie Norm- und Übergewicht.	49
Tab. 1: Physikalische Eigenschaften von Desfluran und Sevofluran (nach Loscar et al.) ¹¹	10
Tab. 2: Verteilungskoeffizienten unterschiedlicher Phasen verschiedener Inhalationsanästhetika und deren Metabolisierungsrate bei 37°C. (mod. nach Heller et al.) ⁶¹	15
Tab. 3: Intraoperativ erhobene Beatmungsparameter	27
Tab. 4: Intraoperativ erhobene Parameter in Bezug auf den Uptake	28
Tab. 5: Vergleich der demographischen Daten der Patienten mit Desfluran und Sevofluran-Narkose	34
Tab. 6: Vergleich der demographischen Parameter zwischen den adipösen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und normgewichtigen Patienten ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) in beiden Gruppen	34
Tab. 7: Vergleich der demographischen und intraoperativen Parameter zwischen adipösen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und normgewichtigen Patienten ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) innerhalb der Desfluran Gruppe	35
Tab. 8: Vergleich der demographischen und intraoperativen Daten zwischen adipösen ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und normgewichtigen Patienten ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) innerhalb der Sevofluran Gruppe	35
Tab. 9: Medianer (25–75 %-Perzentile) summativer Uptake (g) zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 min nach Narkosebeginn in den 4 Gruppen	39
Tab. 10: Intraoperative Narkosegasaufnahme und -abgabe sowie Beatmungsparameter bei Patienten mit Desfluran und Sevofluran Narkose.	39
Tab. 11: Intraoperative Narkosegaszufuhr und -abgabe sowie der Beatmungsparameter zwischen den adipösen ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) und normgewichtigen Patienten ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$)	40
Tab. 12: Median (25–75 %-Perzentile) der E/I-Ratio in den vier Gruppen zu den Zeitpunkten 2.5 min, 5 min, 7.5 min, 10 min und 15 min	47

8. Anhänge

Anhang 1: Einwilligung der Ethikkommission

			
Ärztekammer des Saarlandes Ethikkommission		Ärztekammer des Saarlandes Körperschaft des öffentlichen Rechts	
Ärztekammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken Ethikkommission		Ethikkommission Geschäftsstelle Faktoreistraße 4 66111 Saarbrücken Telefon Durchwahl (0681) 4003 - 216 (Frau Halder) (0681) 4003 - 218 (Frau Görger) 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	
Herrn Professor Dr. med. T. Volk Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes 66421 Homburg			
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 35 5904 0000 0538 9200 00 BIC: COBADEFFXXX BLZ 590 400 00	Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken Kto.-Nr. 0 001 926 209 BLZ 590 906 26	Postbank Saarbrücken Kto.-Nr. 95 15 666 BLZ 590 100 66	Bank 1 Saar Saarbrücken Kto.-Nr.157 5007 BLZ 591 900 00

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. G. Rettig-Stürmer
Vorsitzender

**Klinik für
Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie**

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk

Center of Breath Research, Universitätsklinikum des Saarlandes,
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, D-66421 Homburg



Universitätsklinikum des Saarlandes und
Medizinische Fakultät der Universität des
Saarlandes



Center of Breath Research

Leitung: Prof. Dr. med. Sascha Kreuer

Gebäude 56, Erdgeschoss links
D-66421 Homburg
Telefon 0 68 41 / 16 – 22721
Fax 0 68 41 / 16 – 22791
Web www.uks.eu/anaesthesiologie

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 4: Demographische Daten

Patientendaten											
Nr.	Anästhetikum	Operation	Alter	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Geschlecht	BMI [kg/m ²]	LBM [kg]	Fett [%]	Fett [kg]	Messdauer intraoperativ [min]
1	Desfluran	Leberteilresektion	73	178	100	m	31,6	70	32	32	137
2	Desfluran	Magensleeve	38	163	161	w	60,6	28	47	76	131
3	Desfluran	BLV	67	158	85	w	34,0	48	34	29	174
4	Desfluran	Leberteilresektion	83	157	76	w	30,8	47	32	24	89
5	Desfluran	Laparotomie	55	178	97	m	30,6	69	32	30	157
6	Desfluran	Sleevemagen	67	158	94	w	37,7	48	41	38	136
7	Desfluran	Magenbypass	38	165	132	w	48,5	47	41	55	232
8	Desfluran	Humerusplatte	65	180	112	m	34,6	74	34	38	121
9	Desfluran	Femurnagel	28	180	120	m	37,0	75	42	50	296
10	Desfluran	Knie-TEP	61	183	155	m	46,3	79	49	76	201
11	Desfluran	Ösophagusresektion	65	183	85	m	25,4	66	26	22	288
12	Desfluran	BAA	67	170	85	m	29,4	62	29	25	255
13	Desfluran	Rektumkarzinom	76	158	63	w	25,2	44	34	22	169
14	Desfluran	Cruraler Venenbypass	73	175	80	m	26,1	61	34	28	368
15	Desfluran	Hemikolektomie	88	162	65	w	24,8	46	32	21	149
16	Desfluran	OP nach Whipple	54	188	72	m	20,4	60	29	21	171
17	Desfluran	BAA	75	172	81	m	27,4	61	25	20	223
18	Desfluran	Plattenosteosynthese	80	163	74	w	27,9	49	30	22	126
19	Desfluran	Dünndarmsegmentresektion	62	195	94	m	24,7	74	31	29	84
20	Desfluran	Hemihepatektomie	59	163	56	w	21,1	42	19	11	126
21	Sevofluran	OP nach Whipple	61	173	90	m	30,1	64	31	28	304
22	Sevofluran	Magenbypass	68	161	149	w	57,5	33	48	71	159
23	Sevofluran	Magenbypass	58	174	132	m	43,6	72	30	40	379
24	Sevofluran	Tumorresektion	56	157	83	w	33,7	47	34	28	275
25	Sevofluran	OP nach Whipple	69	185	103	m	30,1	74	41	42	284
26	Sevofluran	Hüft TEP	63	159	96	w	38,0	49	37	35	142
27	Sevofluran	Hüft TEP	68	165	90	w	33,1	52	42	38	173
28	Sevofluran	Hemihepatektomie	68	169	95	m	33,3	64	31	30	136
29	Sevofluran	Hemihepatektomie	69	175	93	m	30,4	66	38	35	183
30	Sevofluran	Stoma-Wiederanschluss	57	167	86	w	30,8	53	39	33	271
31	Sevofluran	Ösophagusresektion	54	181	96	m	29,3	70	24	23	182
32	Sevofluran	Tumorresektion Abdomen	55	181	60	m	18,3	52	21	12	181
33	Sevofluran	Hüft TEP	58	162	70	w	26,7	47	34	24	152
34	Sevofluran	Hüft TEP	78	169	70	w	24,5	50	30	21	103
35	Sevofluran	Femoraler Venenbypass	82	157	50	w	20,3	38	16	8	170
36	Sevofluran	Carotis TEA	67	174	56	m	18,5	48	22	12	82
37	Sevofluran	Schulter TEP	80	164	80	m	29,7	58	31	24	138
38	Sevofluran	Hüft TEP	86	169	82	w	28,7	53	32	26	68
39	Sevofluran	OP nach Whipple	62	180	92	m	28,4	68	21	20	252
40	Sevofluran	ICR	64	149	61	w	27,5	40	33	20	193

Anhang 5: Intraoperativ aufgezeichnete Beatmungsparameter

Intraoperative Beatmungsparameter												
Nr.	Gas endtidal Max (Vol%)	Gas endtidal Mean (Vol%)	Gas endtidal Median (Vol%)	Gas endtidal SD (Vol%)	AMV Max (l/min)	AMV Mean (l/min)	AMV Median (l/min)	AMV SD (l/min)	CO ₂ endtidal Max (mmHg)	CO ₂ endtidal Mean (mmHg)	CO ₂ endtidal Median (mmHg)	CO ₂ endtidal SD (mmHg)
1	3,4	2,7	2,9	0,6	10,2	6,9	7,1	1,2	41,0	31,5	31,0	3,2
2	4,0	3,4	3,7	0,9	8,9	7,1	7,4	1,3	63,0	39,9	40,0	4,7
3	6,0	4,0	4,5	1,1	17,5	5,8	5,7	1,0	48,0	35,6	36,0	3,1
4	3,3	2,6	3,0	0,9	6,3	4,8	5,0	0,8	41,0	33,4	33,0	2,8
5	7,1	4,8	5,5	2,0	10,0	7,4	7,5	1,3	44,0	31,8	32,0	4,1
6	4,1	2,9	3,3	0,9	9,5	7,1	7,4	1,6	49,0	32,8	34,0	5,5
7	5,9	3,9	4,1	1,0	8,2	6,4	6,7	1,0	71,0	36,7	36,0	4,1
8	3,2	2,3	2,7	0,9	12,9	7,4	7,8	2,6	47,0	39,0	43,0	12,6
9	5,8	4,1	4,1	0,7	13,3	8,8	9,1	1,3	64,0	36,1	35,0	4,0
10	4,0	3,3	3,5	0,7	17,1	8,9	8,8	1,1	53,0	37,7	37,0	2,6
11	4,2	3,1	3,2	0,6	14,6	8,0	7,8	1,6	53,0	29,9	30,0	4,6
12	3,8	2,9	3,0	0,7	10,4	6,1	5,6	1,1	41,0	30,2	30,0	2,9
13	3,9	2,7	2,9	0,7	13,9	5,1	5,0	1,0	38,0	29,7	29,0	3,4
14	3,2	2,9	2,9	0,3	8,6	6,5	6,6	0,6	49,0	33,1	33,0	2,6
15	3,0	2,4	2,7	0,7	9,6	4,8	4,7	0,6	55,0	39,7	40,0	2,7
16	5,3	3,6	4,4	1,7	8,5	5,6	6,1	2,2	41,0	31,4	34,0	10,4
17	3,6	2,8	2,8	0,6	8,7	4,8	4,6	1,0	41,0	32,6	33,0	3,5
18	3,6	2,6	2,8	0,8	6,4	5,1	5,2	0,7	50,0	34,7	36,0	4,2
19	3,2	2,7	3,0	0,8	10,5	6,2	5,8	1,4	44,0	35,1	35,0	4,0
20	3,1	2,6	2,8	0,6	5,7	4,1	4,0	0,8	37,0	28,7	28,0	3,0
21	1,5	1,0	1,0	0,2	11,3	6,5	6,5	0,4	49,0	38,1	38,0	2,3
22	1,3	0,9	1,0	0,3	11,9	7,7	7,7	2,1	54,0	43,5	46,0	7,7
23	1,8	1,0	1,1	0,3	17,1	7,5	7,5	1,6	52,0	36,9	36,0	5,3
24	1,4	1,0	1,0	0,2	7,4	4,6	4,8	1,0	56,0	31,6	32,0	5,2
25	2,3	1,0	1,0	0,2	13,1	7,1	6,8	1,4	46,0	33,1	34,0	4,4
26	1,1	0,9	0,9	0,2	7,0	6,2	6,5	0,7	46,0	39,7	40,0	3,3
27	1,7	0,9	0,9	0,2	7,5	5,7	5,5	0,7	42,0	31,9	32,0	2,7
28	2,1	1,4	1,4	0,5	7,9	5,9	5,8	0,8	44,0	35,8	36,0	4,3
29	1,8	1,0	1,1	0,3	7,9	6,2	6,3	0,9	38,0	32,5	33,0	4,5
30	1,9	1,2	1,2	0,3	7,1	5,4	5,4	0,7	50,0	32,8	33,0	4,0
31	1,2	1,0	1,1	0,2	7,6	6,4	6,5	0,5	48,0	36,5	37,0	2,7
32	1,2	1,0	1,1	0,2	7,6	6,4	6,5	0,5	48,0	36,5	37,0	2,1
33	1,4	1,0	1,1	0,3	9,9	5,6	5,7	0,8	40,0	32,3	33,0	3,6
34	1,3	0,9	0,9	0,2	11,0	4,7	4,6	0,6	38,0	34,1	34,0	2,4
35	1,1	0,8	0,8	0,3	9,1	5,7	5,8	0,7	47,0	32,9	33,0	3,8
6	1,3	0,7	0,9	0,3	9,5	4,8	4,7	0,9	48,0	30,9	32,0	4,7
37	2,1	1,3	1,4	0,5	7,9	5,8	5,8	1,1	44,0	35,3	36,0	6,0
38	1,2	0,7	0,8	0,3	7,5	5,0	5,0	1,0	48,0	33,7	34,0	4,3
39	1,3	1,1	1,2	0,2	10,5	6,1	6,1	0,6	52,0	36,8	37,0	4,0
40	1,1	0,8	0,8	0,2	10,1	4,8	4,6	1,0	46,0	33,0	32,0	3,3

*AMV=Atemminutenvolumen

Anhang 6: Narkosegasaufnahme und -abgabe

Narkosegasaufnahme und -abgabe											Fitting Summativer Uptake, $y=a*x^2+b*x$		
Nr.	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]	MAC-Stunden	R ²	a	b
1	5,03	8,49	11,23	13,92	18,73	23,18	24,08	0,88	23,20	0,77	0,9952	-0,0008	0,2870
2	4,58	7,69	11,05	14,35	20,94	27,69	27,69	2,17	25,52	1,12	0,9985	-0,0002	0,2569
3	6,01	9,28	12,45	15,74	21,18	23,39	26,36	1,20	25,16	1,50	0,9957	-0,0012	0,3421
4	2,18	3,63	5,59	7,49			8,62	1,48	7,14	0,45	0,9971	-0,0001	0,1291
5	5,98	11,60	17,28	23,62	32,51	41,46	41,52	6,82	34,70	1,72	0,9994	-0,0006	0,4169
6	1,36	4,41	7,66	10,68	16,38	20,87	21,12	2,26	18,86	0,85	0,9930	0,0001	0,1646
7	3,89	8,08	10,80	13,89	19,92	24,67	36,04	3,74	32,30	2,24	0,9995	-0,0005	0,2648
8	5,04	8,31	11,01	13,76	18,00	19,05	19,05	1,43	17,62	0,60	0,9972	-0,0012	0,3091
9	6,09	11,53	15,35	20,41	26,63	33,87	51,21	1,59	49,62	2,85	0,9956	-0,0007	0,3641
10	5,15	10,49	15,35	19,54	27,73	35,91	51,88	2,18	49,70	1,45	0,9997	-0,0004	0,3485
11	4,19	7,16	11,40	14,51	21,26	28,41	47,47	2,54	44,93	1,94	0,9988	-0,0004	0,2745
12	4,42	7,36	10,55	13,16	17,03	19,76	26,36	2,59	23,77	1,56	0,9839	-0,0005	0,2354
13	3,35	4,90	6,86	8,12	10,70	12,92	15,11	1,24	13,87	0,92	0,9908	-0,0006	0,1757
14	3,61	6,14	8,25	10,36	14,23	17,79	36,42	0,97	35,45	2,16	0,9971	-0,0002	0,1757
15	2,62	3,90	5,16	6,58	9,21	11,21	12,12	2,09	10,03	0,67	0,9933	-0,0003	0,1342
16	4,42	7,24	10,71	15,73	23,35	29,32	31,06	3,96	27,10	1,40	0,9968	-0,0001	0,2627
17	3,22	4,97	6,43	7,73	10,74	12,91	21,64	1,65	19,99	1,26	0,9883	-0,0003	0,1479
18	4,41	7,30	10,63	13,28	18,41	22,10	22,10	1,38	20,72	0,64	0,9989	-0,0007	0,2666
19	5,06	8,71	11,87	14,88			17,10	2,46	14,64	0,48	0,9986	-0,0016	0,3390
20	2,97	4,62	6,35	7,96	10,40	12,22	12,22	0,98	11,24	0,74	0,9963	-0,0006	0,1680
21	2,85	3,59	4,06	5,00	6,56	7,83	10,89	1,26	9,63	2,41	0,9493	-0,0002	0,0887
22	0,83	1,95	3,19	4,00	5,75	7,83	9,00	1,08	7,92	1,11	0,9979	0,0000	0,0673
23	1,98	4,62	6,92	9,50	13,67	18,12	40,13	4,11	36,02	3,15	0,9983	-0,0002	0,1757
24	1,13	2,74	4,47	5,94	8,31	10,60	18,70	0,32	18,38	2,30	0,9989	-0,0001	0,1018
25	2,29	3,62	4,77	5,97	9,22	12,12	23,29	0,89	22,40	2,19	0,9979	-0,0001	0,1132
26	1,58	3,43	5,72	8,03	11,95	15,78	17,21	0,28	16,93	0,98	0,9980	0,0001	0,1248
27	2,86	4,15	5,46	6,69	8,74	10,94	14,02	0,25	13,77	1,22	0,9863	-0,0004	0,1416
28	3,11	4,51	5,96	7,60	12,27	18,20	18,27	1,26	17,01	1,43	0,9885	0,0002	0,1237
29	3,11	5,11	7,28	9,46	13,81	17,75	21,97	0,91	21,06	1,44	0,9981	-0,0003	0,1840
30	2,79	4,74	6,04	7,38	11,75	14,23	21,85	0,46	21,39	2,76	0,9971	-0,0003	0,1495
31	2,08	4,49	6,21	7,61	9,98	12,46	16,86	0,74	16,12	1,55	0,9951	-0,0003	0,1391
32	2,09	4,50	6,21	7,61	9,98	12,44	16,84	0,79	16,05	1,54	0,9950	-0,0003	0,1392
33	1,55	2,97	4,71	6,62	9,95	12,50	13,15	0,53	12,62	1,30	0,9976	0,0000	0,1099
34	2,07	3,92	5,21	6,33	8,44	8,75	8,75	0,18	8,57	0,65	0,9981	-0,0005	0,1403
35	1,51	2,85	3,86	5,07	6,90	7,35	8,31	0,57	7,74	0,95	0,9968	-0,0004	0,1069
36	0,69	1,63	2,17	2,85			3,32	0,59	2,73	0,47	0,9955	-0,0001	0,0543
37	3,07	4,49	5,96	7,58	12,26	18,18	18,24	1,22	17,02	1,33	0,9889	0,0002	0,1233
38	1,88	2,61	3,36	3,74	#NV	3,74	3,74	0,30	3,44	0,31	0,9877	-0,0010	0,1226
39	2,53	4,72	6,54	8,07	10,97	13,39	23,46	1,03	22,43	2,21	0,9949	-0,0002	0,1383
40	1,45	2,81	4,26	5,51	7,02	8,13	10,48	0,48	10,00	1,29	0,9956	-0,0002	0,1010

Anhang 7: E/I-Ratio und Verhältnis Narkosegasuptake vs. E/I-Ratio

Ratio E/I								Fit Ratio für $y = a * (1 - \exp(b*x))$			Fit Ratio/Uptake für $y=m*x+b$		
Nr.	Ratio E/I Max	Ratio E/I Min	Ratio E/I 0,7 [min]	Ratio E/I 0,8 [min]	Ratio E/I 0,85 [min]	Ratio E/I 0,9 [min]	Ratio E/I Max [min]	R ²	a	b	R ²	m	b
1	0,97	0,26	9	17	19	35	128	0,92	0,83	-0,33	0,85	-1,38	1,40
2	0,92	0,50	3	8	9	23	26	0,90	0,89	-0,43	0,92	-1,67	1,71
3	1,00	0,72	1	5	10	22	109	0,97	0,88	-0,71	0,94	-2,44	2,40
4	0,99	0,79	1	3	4	8	78	0,99	0,89	-0,98	0,74	-1,13	1,12
5	0,99	0,58	3	7	14	22	108	0,91	0,84	-0,91	0,89	-3,25	3,27
6	1,00	0,81	1	3	3	3	11	0,96	0,88	-2,13	0,84	-1,78	1,79
7	1,00	0,63	3	8	16	16	66	0,89	0,82	-1,13	0,84	-1,88	1,89
8	0,98	0,55	3	7	21	30	107	0,95	0,83	-0,87	0,95	-1,73	1,72
9	1,00	0,63	1	14	21	28	272	0,91	0,83	-0,47	0,94	-2,87	2,86
10	0,99	0,59	4	12	33	91	191	0,93	0,80	-0,93	0,77	-1,63	1,71
11	1,00	0,43	5	7	24	24	187	0,95	0,83	-0,56	0,74	-1,32	1,36
12	1,00	0,37	5	12	23	78	157	0,97	0,82	-0,53	0,97	-1,36	1,36
13	0,99	0,46	2	8	9	11	156	0,91	0,88	-0,49	0,83	-1,34	1,32
14	0,97	0,44	3	4	15	27	228	0,97	0,86	-0,65	0,97	-1,32	1,32
15	1,00	0,56	3	9	12	18	135	0,99	0,92	-0,19	0,94	-1,32	1,29
16	0,99	0,73	2	5	5	107	138	0,92	0,84	-1,00	0,72	-1,79	1,82
17	0,96	0,37	3	5	7	28	124	0,99	0,87	-0,53	0,82	-1,07	1,07
18	0,96	0,27	12	15	48	115	115	0,96	0,83	-0,20	0,92	-1,54	1,48
19	0,92	0,53	3	7	18	74	74	0,91	0,83	-0,83	0,71	-2,31	2,18
20	0,99	0,29	3	5	8	58	117	0,99	0,87	-0,48	0,90	-1,38	1,32
21	1,00	0,61	5	14	18	18	34	0,83	0,87	-0,24	0,90	-0,76	0,75
22	1,00	0,77	3	3	5	5	141	0,92	0,85	-0,90	0,70	-0,44	0,46
23	1,00	0,45	9	13	13	13	346	0,94	0,75	-0,31	0,82	-0,70	0,71
24	0,99	0,69	3	7	15	151	256	0,98	0,81	-0,88	0,66	-0,54	0,53
25	0,92	0,42	3	3	7	7	128	0,97	0,85	-0,68	0,82	-0,53	0,54
26	0,83	0,48	8	74			86	0,95	0,75	-0,58	0,50	-0,42	0,46
27	1,00	0,50	7	12	21	82	168	0,87	0,82	-0,61	0,76	-0,51	0,50
28	0,92	0,43	8	11	14	121	122	0,98	0,88	-0,24	0,67	-1,23	1,17
29	0,99	0,59	8	12	95	153	172	0,97	0,81	-0,36	0,82	-0,84	0,81
30	1,00	0,55	1	14	19	38	236	0,75	0,83	-0,38	0,90	-0,95	0,92
31	0,99	0,33	13	27	53	53	174	0,95	0,76	-0,30	0,92	-0,71	0,70
32	1,00	0,35	8	24	53	53	175	0,94	0,76	-0,31	0,92	-0,69	0,68
33	1,00	0,50	6	6	80	110	139	0,94	0,82	-0,28	0,87	-0,63	0,63
34	0,88	0,47	3	35	96		96	0,96	0,75	-0,88	0,86	-0,70	0,65
35	1,00	0,14	9	17	32	48	101	0,92	0,80	-0,27	0,94	-0,53	0,53
36	1,00	0,60	2	8	22	63	74	0,90	0,84	-0,56	0,97	-0,52	0,50
37	0,93	0,47	8	11	14	121	122	0,98	0,88	-0,25	0,66	-1,23	1,17
38	1,00	0,33	4	7	15	57	57	0,98	0,85	-0,49	0,88	-0,60	0,57
39	1,00	0,50	9	21	38	95	234	0,94	0,77	-0,39	0,94	-0,70	0,69
40	1,00	0,40	2	24	68	68	80	0,94	0,78	-1,01	0,85	-0,46	0,45

**Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät - Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 –
Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

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.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe. Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Laurent Genoux

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Sascha Kreuer, Leiter des Forschungslabors des Institutes für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die gegebene Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit innerhalb des *Center of Breath Research*.

Für die stetige Unterstützung sowie die konstruktive Kritik während der Durchführung der Studie als auch der Niederschrift der Dissertation möchte ich meinem Doktorvater PD. Dr. med. Tobias Hüppe meinen außerordentlichen Dank aussprechen. Dank seiner kompetenten und fürsorglichen Betreuung hat er einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet. Seine Vermittlung der Lehre und des kritischen Hinterfragens, sowohl im ärztlichen Alltag als auch in wissenschaftlichen Fragestellungen, habe ich während meiner Ausbildung zum Facharzt und darüber hinaus, sehr geschätzt.

Mein ausdrücklicher Dank geht an das gesamte Team des *Center of Breath Research*, den dort tätigen Mitdoktoranden sowie Herrn Dr. med. Daniel Botho Dreyer für die Hilfe bei der Planung und Organisation dieser Studie.

Dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Anästhesie-Team des Universitätsklinikums des Saarlandes, das mich bei der perioperativen Datenerhebung für diese Promotionsarbeit unterstützt hat, gebührt ein herzliches Dankeschön.

Ein besonderer Dank geht auch an die Patientinnen und Patienten. Deren freiwillige Teilnahme hat diese Studie erst möglich gemacht und damit wesentlich zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Nicht zuletzt gilt meiner Familie, welche mich während meines gesamten Lebens unterstützt und während des Studiums stets gefördert hat, ebenso ein außerordentlicher Dank.

10. Lebenslauf

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