

Update Inhalationsanästhesie

A. R. HELLER, J.B. BRÜCKNER

Hintergrund und Anforderungen

Seit mehr als 150 Jahren werden Inhalationsanästhetika in der klinischen Praxis eingesetzt. Der Begriff „volatile“ Anästhetika bezieht sich in diesem Zusammenhang auf Anästhetika, deren Aggregatzustand bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck „flüssig“ ist, die aber zur inhalativen Anwendung mit Hilfe eines Verdunsters verdampft, also in den gasförmigen Zustand überführt werden müssen (Halothan, Sevofluran, Desfluran etc.). Sprachlich hiervon unterschieden werden Anästhetika, deren Siedepunkt bei Umgebungsdruck deutlich unter der Raumtemperatur liegt (Lachgas, Xenon), die hier also gasförmig sind. Auch wenn diese Differenzierung gasförmiger Anästhetika lediglich aus ihrem Siedepunkt in Relation zur Raumtemperatur herrührt, ist sie dennoch üblich. Dabei gibt es eine unüberschaubare Zahl von Substanzen, deren Verwendung als Anästhetika geprüft wurde. In der modernen Anästhesie finden nur noch wenige dieser Substanzen Anwendung. Die meisten von ihnen wurden erstmals in den 50-er Jahren des letzten Jahrhunderts synthetisiert und ruhten teilweise Jahrzehnte lang bis zu ihrer klinischen Einführung in den Schubladen. Dies hängt teilweise mit der erforderlichen Technik zusammen, die für die sichere Bereitstellung als Gas (Dampf) erforderlich ist. Andererseits ergibt sich aus dem Anforderungsprofil an das ideale inhalative Anästhetikum (Tabelle 1) ein erheblicher Selektionsdruck auf die Substanzen.

• Gute Steuerbarkeit durch niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und geringe Fettlöslichkeit	• Keine Biotransformation, umweltneutral (FCKW)
• Hohe Wirkungsstärke	• Nichtentzündlich/ nichtexplosiv
• Vorhersagbar verdampfbar	• Chemisch/ physikalisch stabil
• Zusatzwirkungen • z. B. Relaxierung, Analgesie	• Minimale Nebenwirkungen bei hoher therapeutischer Breite (Arrhythmien, MH, Hämodynamik)
• Keine Reaktion mit Atemkalk	• Angenehmer Geruch
• Kostengünstig	

Tabelle 1: Anforderungen an das ideale Inhalationsanästhetikum, ergänzt nach [1]

Alle in der Klinik eingeführten Inhalationsanästhetika erfüllen diese Anforderungen nur zum Teil: Halothan ist physikalisch instabil, bedarf der Zugabe von Stabilisatoren und kann bei erhöhten Katecholaminspiegeln Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Keine Substanz hat eine dem Ether vergleichbare große therapeutische Breite. Alle mit Ausnahme des Lachgases verfügen über gute relaxierende Eigenschaften, allerdings wirken jene bereits im therapeutischen Bereich kardiodepressiv (außer Xenon) und vasodilatatorisch. Sevofluran reizt die Luftwege bei Konzentrationen bis 2 MAC nicht und kann auch bei Kindern in hoher inspiratorischer Konzentration zur Einleitung verwendet werden. Xenon, Sevofluran und Desfluran fluten infolge ihrer geringen Blutlöslichkeit schnell an. Isofluran und Desfluran werden nur minimal, Xenon wird nicht metabolisiert [2;3]. Mit Ausnahme von Lachgas und Xenon können alle Inhalationsanästhetika bei entsprechender Prädisposition eine maligne Hyperthermie triggern.

Neben diesen in der klinischen Praxis verwendeten Inhalationsanästhetika existiert eine weitaus größere Anzahl von inhalierbaren Stoffen mit einer enormen Diversität in ihren physikochemischen Eigenschaften, die eine Ausschaltung des Bewusstseins bewirken.

Diese Diversität legt den Verdacht nahe, dass nicht ein einzelner spezifischer Mechanismus/ Rezeptor für die Anästhetikawirkungen verantwortlich sein kann.

Die bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts von Meyer und Overton unabhängig voneinander gefundene Korrelation von Lipidlöslichkeit und anästhetischer Wirkstärke war immer ein Ausgangspunkt für die Hypothesenbildung zur Anästhetikawirkung. Sie erlaubte aber nie tatsächlich detaillierte Einsichten in die Pharmakodynamik dieser Stoffe. Die Schwierigkeit all der abgeleiteten Hypothesen war, dass sie nie ein vollständiges Bild der schnell und komplett reversiblen biochemischen Veränderungen ergaben und entsprechende Teilaspekte nicht erklärten. Dazu gehörten der cut off -Effekt, Druckreversibilität, Dynamik von Wirkeintritt und -beendigung.

Die modernen volatilen Anästhetika sind **halogenierte Kohlenwasserstoffe**. Isofluran, Enfluran, Desfluran und Sevofluran haben eine Etherstruktur. Desfluran, Enfluran und Isofluran enthalten eine potentiell reaktive $-OCHF_2$ -Gruppe (CO-Bildung mit trockenem, verbrauchten Atemkalk möglich). Enfluran und Isofluran sind Strukturisomere. Der Ersatz des Chloratoms gegen ein weiteres Fluoratom im Isofluranmolekül führt zur Desfluranstruktur und bewirkt eine größere chemische Stabilität.

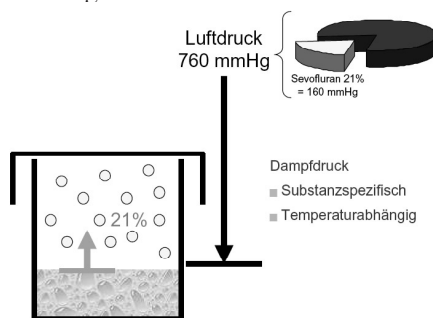


Abbildung 1: Die Sättigungskonzentration von 21% Sevofluran unter Raumtemperatur entspricht einem Partialdruck von 0,21 Atmosphären, also 160mmHg

Zum Verständnis der pharmakokinetischen Eigenschaften der Inhalationsanästhetika sind einige **physikalische Grundlagen** wichtig. Hierzu zählt das Prinzip des Dampfdruckes (Abbildung 1). Dabei entspricht der Dampfdruck eines Inhalationsanästhetikums in einem geschlossenen System im Sättigungszustand seinem Partialdruck in der Gasphase über der Flüssigkeit.

Aus der Verschiedenheit der Dampfdrücke der Inhalationsanästhetika und den damit verbundenen unterschiedlichen Sättigungskonzentrationen ergibt sich die Notwendigkeit, für jedes volatile Anästhetikum konstruktiv variierte Narkosemittelverdampfer (Vaporen, Abbildung 2) einzusetzen. Dabei bestimmt der variable Bypass-Anteil den Einstrom des Frischgases in die Verdunsterkammer und damit substanzspezifisch die zugemischte Konzentration des volatilen Anästhetikums.

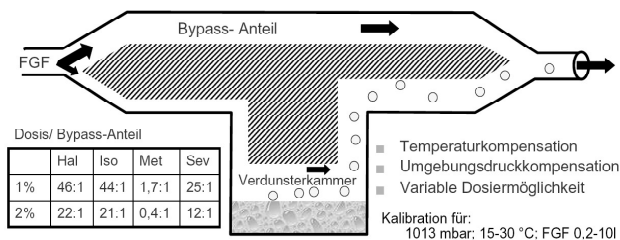


Abbildung 2: Schema Bypass-Verdampfer

Die Verwendung von volatilen Anästhetika in Vaporen, die nicht für dieses Anästhetikum konstruiert sind, wird mechanisch durch entsprechend codierte Einfüllstutzen ausgeschlossen. Zuvor kam es immer wieder zu tödlichen Überdosierungen durch Verwechs-

lung der Verdampfer [4]. Für Desfluran, dessen Siedepunkt in der Nähe der Raumtemperatur liegt, muss ein konstruktiv erweiterter Verdampfer eingesetzt werden, der den gasförmigen Aggregatzustand durch aktive Beheizung sicherstellt. Alle anderen Inhalationsanästhetika können aufgrund ihrer Siedepunkte um 50°C in Bypass-Vaporen verwendet werden.

Wirkungen volatiler Anästhetika

1899 und 1901 publizierten Meyer und Overton unabhängig voneinander ihre Beobachtung, dass eine Abhängigkeit der Potenz eines volatilen Anästhetikums von seinem Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten besteht. Dazu musste eine Größe eingeführt werden, die es erlaubte, die biologische Wirksamkeit zwischen den Anästhetika zu vergleichen. Auch die Untersuchungen von Ferguson (Abbildung 3) setzten diese Vergleichbarkeit voraus.

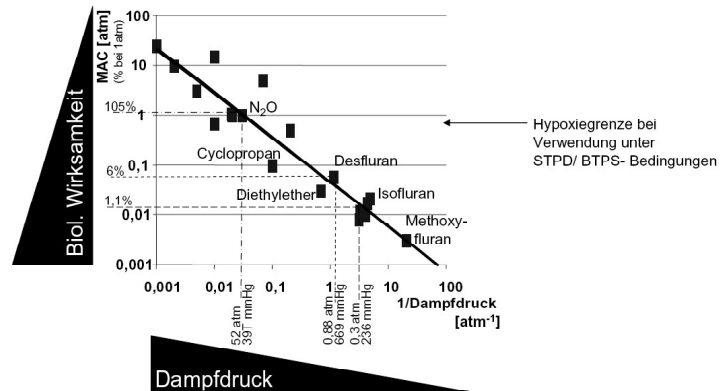


Abbildung 3: Ferguson-Korrelation, welche die umgekehrte Proportionalität von Potenz und Dampfdruck volatiler Anästhetika beschreibt

Die minimale alveolare Konzentration (MAC) eines Inhalationsanästhetikums bewirkt bei 50 % der Versuchspersonen auf einen chirurgischen Reiz (Hautinzision) keine Abwehrreaktion mehr, keine Reaktion mehr auf verbale Kommandos (MAC awake) oder keine Reaktion mehr auf die Intubation (MAC Intubation). Dabei gilt:

$$\text{MAC Intubation} > \text{MAC} > \text{MAC awake}$$

Der Vorteil des MAC-Konzeptes liegt in der Möglichkeit des Vergleichs notwendiger Gaskonzentrationen innerhalb und zwischen Spezies, deren unterschiedliche Biochemie Rückschlüsse auf zugrunde liegende Mechanismen erlaubt. Dabei konnte bei Probanden gezeigt werden, dass etwa 0,3 MAC die Fähigkeit verbale Inhalte zu lernen, unterdrücken [1]. Die MAC reduziert sich u.a. in höherem Alter, bei Schwangeren, Hypothermie, Hypotension, Anämie. Umgekehrt steigt die MAC bei Fieber, Säuglingen, erhöhten Katecholaminspiegeln (auch MAO-Hemmer) und chronischem Alkoholabusus.

Bei eingehender Betrachtung des Parameters MAC zeigt sich aber, dass dieser Messwert zwei Qualitäten abbildet, die Schlaf tiefe aber auch die Analgesie. Entsprechend wird MAC von der zeitgleichen Anwendung analgetischer und sedierender Pharmaka und Verfahren beeinflusst. Am deutlichsten wird das bei der Verwendung von analgetisch wirksamem Lachgas (Tabelle 2). Gleiches gilt aber auch für Opiate im Rahmen der balancierten Anästhesie und ebenso für Regionalanästhesieverfahren wie der Epiduralanästhesie im Rahmen der Kombinationsanästhesie [5]. Wenn auch die MAC volatiler Anästhetika durch die beschriebenen Verfahren reduziert werden kann, ist der Dosisreduktion durch die MAC awake eine Grenze gesetzt, die zur Vermeidung von Awareness nicht unterschritten werden sollte.

	MAC (Vol% in O ₂)	MAC (Vol% in 70%N ₂ O)	MAC awake (in MAC)
N ₂ O	105		0,67
Xenon	70		
Halothan	0,76	0,3	0,52
Enfluran	1,68	0,6	
Isofluran	1,15	0,5	0,38
Sevofluran	2,05	1,1	0,33
Desfluran	5 - 6	2,8	0,33

Tabelle 2: MAC- Werte volatiler Anästhetika bei 40-jährigen

Bis vor etwa 30 Jahren wurde von unspezifischen Wirkungen volatiler Anästhetika auf lipophile Zielstrukturen des Organismus ausgegangen. Grund hierfür war neben der molekularen Vielgestaltigkeit der Inhalationsanästhetika, die durch die Meyer-Overton-Regel (Proportionalität von Potenz eines volatilen Anästhetikums zu seiner Lipophilie) bzw. der Ferguson-Korrelation (Abbildung 3) eine gewisse Systematik erfahren hatten, die Beobachtung, dass eine Steigerung des Umgebungsdrucks auf 10 bis 100 Atmosphären die Anästhetikawirkung reduziert oder gar aufhebt (*pressure reversal*).

Dabei haben gerade Anästhetika, deren Potenz nicht durch die beschriebenen Gesetzmäßigkeiten vorhersagbar ist, interessante Fortschritte ermöglicht. Zum Beispiel weisen die Strukturisomere Isofluran und Enfluran bei nahezu identischer Lipophilie deutlich unterschiedliche MAC-Werte (Tabelle 2) auf. Ähnliches gilt für die (+)- und (-)-Enantiomere von Isofluran. Diese Beobachtungen weisen im Widerspruch zur Meyer-Overton-Regel darauf hin, dass mehr als nur die Lipophilie eines volatilen Anästhetikums seine biologische Wirksamkeit bestimmt.

Lange Zeit war die Lipidperturbationstheorie ein gängiges Modell zu Erklärung der Wirkung volatiler Anästhetika. Durch unspezifische Einlagerung der Anästhetika in die Lipiddoppelmembran von Nervenzellen sollten spannungsabhängige Natriumkanäle in ihrer Öffnung behindert werden und somit Hypnose und (oder) Analgesie vermitteln. Stützung fand diese und andere ähnlich gelagerte Theorien durch die *pressure reversal*-Beobachtung, indem man annahm, dass ein gesteigerter Umgebungsdruck die Anästhetikamoleküle wie aus einem Schwamm wieder aus dem neuronalen Gewebe herausdrücken und somit die Funktion der Natriumkanäle wieder restituieren würde. Im Hinblick auf diese Theorie des kritischen Volumens sollte eine Temperaturniedrigung ähnlich wie eine Drucksteigerung die Wirkung volatiler Anästhetika mindern. Tatsächlich aber sinkt die MAC mit sinkender Körpertemperatur.

Weiterhin existiert ein so genannter *cut off*-Effekt in chemisch homologen Reihen von Anästhetika. Hier kommt es bei Kettenverlängerung über definierte Längen hinaus zu einer Limitierung der Wirkungssteigerung, was einen Hinweis auf die Größe einer spezifischen Bindungsstelle gibt.

Die derzeit existierenden molekularbiologischen Untersuchungen beschreiben einzelne teilweise **dämpfende**, zum Teil **exzitatorische**, aber auch **indifferente** Effekte volatiler Anästhetika auf verschiedenste spannungsabhängige und *ligand gated*-Ionenkanäle. Hieraus ist aber trotz klarer Einzelhinweise [6] noch **kein umfassendes Modell ableitbar**. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der hohen Komplexität und Redundanz des Gehirns und den noch wenig verstandenen biochemischen und physiologischen Hintergründen für das Bewusstsein.

Die vereinfachte Annahme, dass Anästhesie durch eine Tonusreduktion des aufsteigenden retikulären Systems ARAS als Ort der Bewusstseinsmodulation wirkt, wird der Beobachtung differenzierter exzitatorischer, indifferenter oder dämpfender Wirkungen auf dezidierte Bereiche dieses Hirnstammabschnitts nicht gerecht [7] (Abbildung 4). Es konnte gezeigt werden, dass volatile Anästhetika die Informationsübermittlung im ZNS in klini-

schen Konzentrationen sowohl am Kortex als auch am Hippocampus modulieren. Auch der thalamokortikale Transfer sensorischer Informationen wird beeinflusst. Dabei kann einerseits die direkte Dämpfung, aber auch die Exzitation inhibitorischer Neurone eine Rolle spielen. Entsprechend zeigt eine Reihe volatiler Anästhetika im Hippocampus eine Verlängerung der GABA-induzierten Dämpfung [8]. Dabei wird auch eine Vielzahl von Neuroregulatoren wie Acetylcholin, Katecholamine, GABA, Glycin etc. in unterschiedlichen Regionen des Nervensystems prä- und postsynaptisch moduliert.

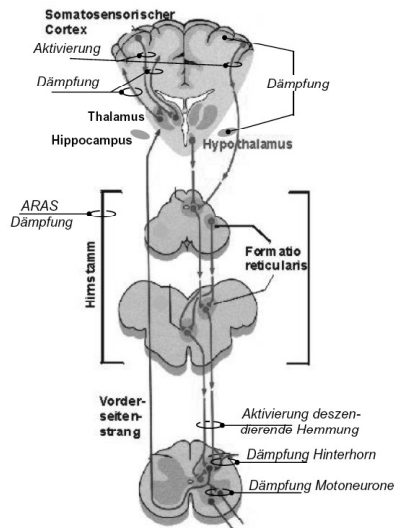


Abb 4: Effekte volatiler Anästhetika auf Schmerzverarbeitung und Bewusstsein

Außer Xenon, dessen Wirkung sich als NMDA-Antagonist [6] im EEG schwer nachweisen lässt [9], zeigen die derzeit für den klinischen Gebrauch zugelassenen Inhalationsanästhetika sowohl eine Verminderung der Frequenz als auch der Amplitude des EEG [2]. Unter Sevofluran sind konvulsive Pattern beschrieben worden, wenn die Konzentration schnell erhöht wird [10]. Ein weiterer Wirkmechanismus der halogenierten Volatila ist eine Stimulation inhibitorischer GABA_A-Rezeptoren, während Xenon hier keinen Einfluss nimmt [11]. Alle Inhalationsanästhetika steigern den cerebralen Blutfluss durch Verminderung des Hirngefäßwiderstands und können so eine Zunahme des intrakraniellen Drucks bewirken.

Neben Angriffsorten im Gehirn haben nach neueren Untersuchungen auch **Zielstrukturen im Rückenmark** Bedeutung für die Wirkung volatiler Anästhetika. Dabei ist die neuronale Dämpfung im sensorischen Hinterhorn ebenso von Bedeutung wie die Blockade von Motoneuronen oder die Beeinflussung absteigender schmerzmodulierender Systeme [12-14]. Diese Befunde korrespondieren mit den dosisabhängigen muskelrelaxierenden Effekten der Inhalationsanästhetika bzw. der Verstärkung der Relaxantienwirkung. Unter der Geburt werden entsprechend Kontraktionskraft, Wehenstärke und Ruhetonus durch Inhalationsanästhetika dosisabhängig reduziert. Wirkungen volatiler Anästhetika am **peripheren Nerven** scheinen dabei keine Rolle zu spielen [13].

Mit Ausnahme des Xenons wirken die modernen Inhalationsanästhetika dosisabhängig kreislaufdepressiv [2]. Neben dem Abfall des peripheren Widerstands nimmt die Kontraktilität des Myokards ab. Dabei kommt es zu einer Vasodilatation der Koronarien bis 1 MAC ohne klinisch relevante Minderung der Koronarreserve. Vielmehr konnte in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass die Anwendung volatiler Anästhetika im Gegensatz zur TIVA die Mortalität Koronarkrankter senkt [15]. Die Frage, ob die einheitlich inhibitorische Wirkung volatiler Anästhetika auf die pro-inflammatorische Reaktion immunkompetenter Zellen hiermit in ursächlichem Zusammenhang steht [16], ist bisher nicht geklärt.

Lachgas, der älteste inhalative Begleiter des Anästhesisten, entfaltet seine analgetische Wirkung durch Aktivierung von Opiatrezeptoren im periaquäduktalen Grau sowie im Hirnstamm in noradrenergen Neuronen des *locus ceruleus* A5 bzw. A7 [11]. Zudem scheint die Lachgaswirkung einerseits von supraspinaler GABA_A-Rezeptoreninhibition abzuhängen, während es diese andererseits auf spinaler Ebene stimuliert [11].

Wegen seines ursächlichen Beitrages zu postoperativen Komplikationen wie Erbrechen [17], cerebraler Dysfunktion und möglichen Wundheilungsstörungen [11] ist Stickoxydul allerdings in die Diskussion geraten. Zudem kommen trotz verpflichtenden Monitorings der inspiratorischen O₂-Konzentration immer wieder Todesfälle durch hypoxische Gasgemische beim Lachgaseinsatz vor [19]. Entsprechend wird in vielen Kliniken heute auf den Lachgaseinsatz verzichtet. Eine Konsequenz, die in diesem Zusammenhang bislang wenig Beachtung findet, ist die Steigerung des jährlichen Ausstoßes an halogenierten Kohlenwasserstoffen durch den Wegfall der MAC-Absenkung durch Lachgas. Damit wird N₂O, das ein 310-fach höheres Treibhauspotential (GWP = global warming potential) als CO₂ besitzt, letztlich ersetzt durch fluoridierte Kohlenwasserstoffe (Ozonkiller) mit einem GWP von 3.000 – 12.000 x CO₂. Für die Modellberechnung in Tabelle 3 wurde ein mittleres GWP der halogenierten Volatila von 8.000 x CO₂ zugrunde gelegt.

UKD 2006	Desfluran	Sevofluran	FKW	N ₂ O	Summen	Unterschiede
Liter (Flüss.)	315	189	504			
kg	457	284	741	6.972		
m ³ Dampf (Gas)	61	32	93	355		
€ mit N ₂ O	90.517	111.110	201.627	70.985	272.612	
€ N ₂ O frei	181.034	222.219	403.254	-	403.254	+130.642
GWP ¹ mit N ₂ O	3.653	2.276	5.928	2.161	8.089	
GWP ¹ N ₂ O frei	7.305	4.551	11.856	-	11.856	+3.767

Tabelle 3: Verbrauch 2006 und Modellrechnung für Lachgasverzicht (hinterlegt) mit Auswirkungen auf das Finanz- und Umweltjahresbudget am Uniklinikum Dresden. GWP = global warming potential. ¹Äquivalent aus Verbrauch [t] und GWP Faktor; Spalte 4 = Summe aus Spalten 2+3

Aus dem dargestellten Jahresverbrauch von 0,74t halogenierten Volatila und knapp 7t Lachgas ergibt sich ein GWP-Äquivalent von 8.089 bei Kosten von € 272.612. Unter Berücksichtigung der wegfallenden MAC-Einsparung ergeben sich bei Lachgasverzicht Mehrkosten von € 130.642 (Preisstabilität angenommen) und eine negative Umweltbilanz mit 1,5-facher Steigerung des ausgestoßenen Treibhauspotentials. In diesem Zusammenhang muss von der Einsparmöglichkeit durch Niedrigflussanästhesie [21] oder andere Arten des Recycling [22] konsequent Gebrauch gemacht werden.

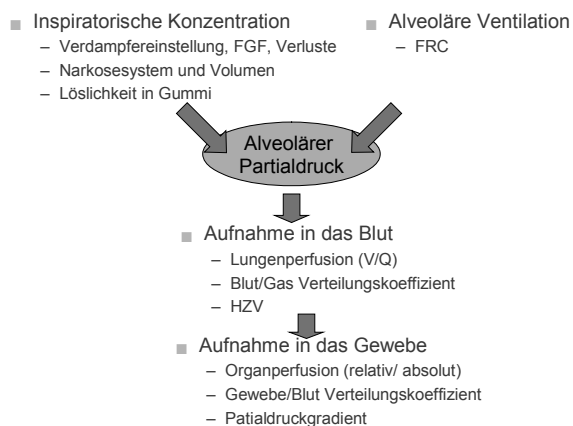


Abbildung 5: Alveolarer Partialdruck als „Drehscheibe“ für die Anflutung volatiler Anästhetika

Bedingt durch Löslichkeitsunterschiede von Lachgas (0,47) und Stickstoff (0,015) führt der Ersatz von Blutstickstoff durch Lachgas zu einer rapiden Volumenzunahme von mit Gas gefüllten Körperhöhlen (z. B. Darm, Pneumothorax, Pneumoperitoneum), Luftembolien oder Kunststoffcuffs (Endotrachealtubus, Swan- Ganz-Katheter), weil die Diffusion des Lachgases in diese Räume nicht mit einem mengenmäßig gleichen Hinausdiffundieren des Stickstoffs beantwortet werden kann. Bei einer inspiratorischen Lachgaskonzentration von 75% kann sich das Volumen eines Pneumothorax oder eines Swan-Ganz-Kathetercuffs so innerhalb von 10 min verdoppeln. In der Ausleitung einer Lachgasanästhesie führt die schnelle Abflutung dieses Gases bei Luftatmung wegen der unterschiedlichen Blutlöslichkeit des Stickstoffs zur erheblichen Verringerung des alveolären Gehalts an Sauerstoff (Diffusionshypoxie). Jeder Patient der eine Lachgas/O₂-Anästhesie erhalten hat, muss deshalb in der Ausleitungsphase (nach dem Abschalten des Lachgases) für etwa 5 - 10 min mit einem erhöhten F_IO₂ ventiliert werden.

	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 3: Verteilungskoeffizienten bei 37° C

Da die Löslichkeit der Inhalationsanästhetika im Blut wesentlich größer als die des verdrängten Stickstoff ist, kommt es zur zügigen Aufnahme in das Blut, was die alveoläre Konzentration der Substanz vermindert. Wenn z. B. $\frac{1}{3}$ des Anästhetikums in der Lunge vom Blut aufgenommen wird, beträgt das Verhältnis zwischen der alveolären zur inspiratorischen Konzentration (F_A/F_I ratio) $\frac{2}{3}$. Aufnahme und Ventilation sind somit gegenläufige Faktoren. Hyperventilation führt zu schnellerem Anstieg der alveolären Konzentration der Inhalationsanästhetika mit guter Blutlöslichkeit.

Verteilungskoeffizienten beschreiben die relative Affinität eines Inhalationsanästhetikums zu unterschiedlichen Phasen, z.B. zwischen Blut und Gas oder Blut und Gehirn (Tabelle 3). Ein Blut/Gas-Verteilungskoeffizient für Desfluran von 0,42 bedeutet im Gleichgewicht, dass in der Blutphase eine Desflurankonzentration vom 0,42-fachen der Alveolargaskonzentration enthalten ist. Ist der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient größer, kommt es zu verstärkter Aufnahme im Blut und zu einem niedrigeren F_A/F_I -Verhältnis (Abbildung 6). Da der aktuelle Partialdruck des Inhalationsanästhetikums im Blut dem in der Alveole fast entspricht, wird bei großer Löslichkeit im Blut der Anstieg des Partialdrucks im Blut und damit auch im ZNS verzögert und das Erreichen einer durch die inspiratorische Konzentrationen vorgegebenen Narkosetiefe dauert länger (Abbildung 7). Der Anästhesist kann durch initiale Anwendung höherer inspiratorischer Konzentrationen diesen Effekt kompensieren. Bei modernen schlecht blutlöslichen Pharmaka hat dieser Effekt aber kaum noch Bedeutung.

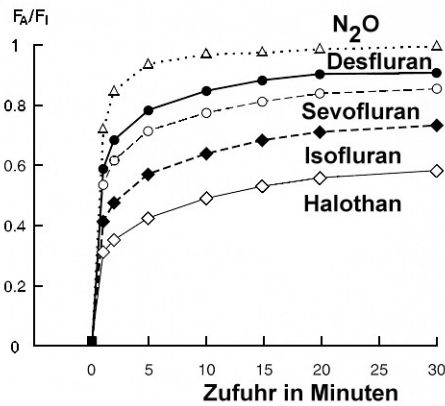


Abbildung 6: Aufnahme volatiler Anästhetika als Funktion der Zeit (nach Eger)

Das Narkosebeatmungsgerät stellt neben den Atemwegen des Patienten einen Teil des Gasvolumens dar, in dem bei Narkoseein- und -ausleitung die Ein- und Auswaschvorgänge stattfinden. Zu Beginn einer Anästhesie muss das Inhalationsanästhetikum das Systemvolumen (Kreisteil, Bälge, Absorber etc.) füllen. Bei Frischgasflüssen bis zu 5 l/min und einem Systemvolumen von 7 l erreicht das Atemkreisteil die am Vapor und den Rotame-tern eingestellten Gasverhältnisse annähernd erst nach etwa 10 min. Höhere Frischgasflüsse (Abbildung 5) können dies beschleunigen. In den Gummi- und Plastikteilen, die mit dem Inhalationsanästhetikum in Kontakt treten, werden ebenfalls große Mengen der Substanzen gelöst. Die Verteilungskoeffizienten für Gummi bzw. dem Plastik des Endotrachealtubus liegen z. B. für Isofluran bei 49 bzw. 114, für Halothan sogar bei 190 bzw. 233. Im klinischen Einsatz können sich Faktoren der Aufnahme mit den technischen Gegebenheiten des Kreissystems wechselseitig beeinflussen.

Die Anflutung eines Inhalationsanästhetikums wird in Abbildung 6 als Beziehung zwischen dem Anstieg der alveolären Konzentration (F_A) zur inspiratorischen Konzentration (F_I) dargestellt.

Die alveoläre Konzentration (F_A) nähert sich bei Desfluran rascher der inspiratorischen Konzentration (F_I) an als bei den anderen potenten Inhalationsanästhetika. Nur Lachgas zeigt einen noch schnelleren Anstieg, dies hängt jedoch mit der erhöhten inspiratorischen Konzentration zusammen und weniger mit den Unterschieden in der Blutlöslichkeit im Vergleich zu Desfluran. Die initiale Steilheit der Kurven (Abbildung 6) spiegelt die Anflutung im Totraum, das erste „Knie“ die Löslichkeit im Blut und das zweite „Knie“ die Aufsättigung der gut durchbluteten Organe wider.

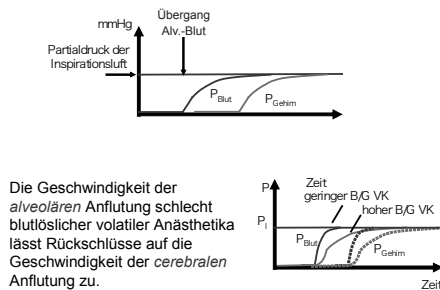


Abbildung 7: Dynamik alveolärer und cerebraler Anflutung

Ein Anstieg des Herzzeitvolumens wird mehr Inhalationsanästhetikum aus der Alveole entfernen und gleichzeitig die alveoläre Konzentration stärker vermindern. Der resultierende Partialdruckanstieg der verwendeten Substanz im arteriellen Blut wird langsamer erfolgen als bei normalem HZV. Eine Verminderung des HZV wird bei den im Blut

schlechter löslichen Narkosemitteln die Aufnahme beschleunigen. Bei Ventilations-/ Perfusionstörungen werden sich HZV- und Ventilationseffekte je nach vorhandenem Shunt überlagern.

Die Blut/Organ-Verteilungskoeffizienten differieren mit Ausnahme des Fettgewebes für die einzelnen Inhalationsanästhetika nicht sehr. Somit spielen Größe des Organs und der relative Anteil seiner Durchblutung am HZV eine wesentliche Rolle für die Aufnahme der Substanz in die verschiedenen Körpergewebe. Ein großes Organ mit geringer Perfusion hat zwar eine große Speicherkapazität für das Inhalationsanästhetikum, die Äquilibration wird aber längere Zeit dauern. Die hohe Durchblutung des Gehirns führt zu einer schnellen Aufsättigung, während die Muskulatur mit einer wesentlich geringeren Durchblutung 20-mal länger bis zum Erreichen eines Ausgleichs der A/V-Partialdruckdifferenz benötigt. Die Löslichkeit der Inhalationsanästhetika im Fettgewebe und die damit verbundene Speicherkapazität sind, etwa im Vergleich zum Blut, sehr hoch. Jeder ml Fettgewebe kann 52-mal soviel Isofluran speichern wie 1 ml Blut. Große Speicherkapazität und die geringe Perfusion des Fettgewebes bedingen jedoch einen sehr langsamen Anstieg des Partialdrucks. Bei länger dauernden Narkosen wird die im Fettgewebe gespeicherte Menge des Inhalationsanästhetikums jedoch sehr hoch sein. Entsprechend groß wird dann auch die absolute metabolisierbare Menge der jeweils verwendeten Substanz. Desfluran hat im Unterschied zu Isofluran und Sevofluran eine wesentlich geringere Löslichkeit im Fettgewebe. Aufgrund der geringeren biologischen Wirksamkeit (3 bis 5-fach höhere MAC) muss Desfluran aber entsprechend höher dosiert werden, woraus trotz geringer Löslichkeit ein hoher absoluter Fettgewebespiegel resultiert, so dass der pharmakokinetische Vorteil gegenüber Sevofluran hierdurch teilweise kompensiert wird. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass alle Organe mit hohem Anteil am HZV (Gehirn, Herz, Niere, Leber, endokrine Drüsen) in Relation zur Blutlöslichkeit des Inhalationsanästhetikums eine schnelle Äquilibration erreichen. Eine 90%-ige Sättigung wird bei Halothan, Enfluran und Isofluran innerhalb 4-8 min erreicht. Nach dieser Zeit wird die Aufnahme des Inhalationsanästhetikums wesentlich von der Muskulatur bestimmt, die ca. in 20 (Lachgas) bis 80 min (Halothan, Enfluran, Isofluran) zur Hälfte gesättigt ist. Die Zeiten bis zum Erreichen eines 50 %-Äquilibrium im Fettgewebe dauern dagegen etwa 75 min für Lachgas und 19 bis 37 Stunden für Enfluran, Isofluran und Halothan.

Die **Abflutungskinetik** der Inhalationsanästhetika kann sich wesentlich von den Anflutungskurven unterscheiden. Auch gehen die Abflutungskurven nicht synchron mit der Löslichkeit des Anästhetikums im Blut einher. Dauer der Anästhesie, Aufnahme in den schlechter durchbluteten Geweben, Metabolismus, Ventilations- und Perfusionsverhältnisse modifizieren die Abflutung eines Inhalationsanästhetikums wesentlich (Abbildung 8). Hinzu kommen Umverteilungsphänomene *zwischen* verschiedenen Geweben. Durch die hohe Speicherkapazität des Fettgewebes kann die Abflutung bei länger dauernden Inhalationsanästhesien einschließlich Metabolisierung mehrere Tage anhalten.

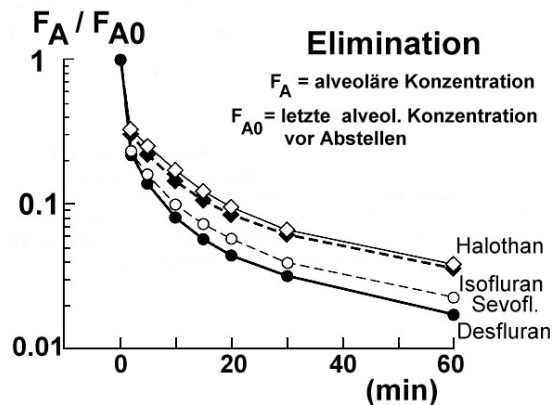


Abbildung 8: Elimination, Anästhetika als Funktion der Zeit

Pharmakokinetisch wird die Elimination definiert durch die Abnahme der alveolären Konzentration (F_A) des Inhalationsanästhetikums in Relation zur letzten alveolären Konzentration (F_{A0}) vor Abstellen der Zufuhr der Substanz. Sie stellt somit im Wesentlichen Umverteilungsvorgänge im Körper dar. Die F_A/F_{A0} -Quotienten in Abbildung 8 nehmen sehr schnell nach der Beendigung der Zufuhr des jeweiligen Anästhetikums ab. Der mittlere F_A/F_{A0} -Quotient für Desfluran ist dabei geringer als der für Sevofluran. Die vergleichsweise schnelle Elimination bei Halothan spiegelt auch die Metabolisierung der Substanz wider. Vergleicht man die An- und Abflutungskinetik von Sevofluran und Desfluran, so erreichen beide Substanzen schnell ein F_I/F_A -Verhältnis von annähernd 1,0 (Abbildung 6). Die Unterschiede zwischen Sevofluran und Desfluran sind allerdings in der Anflutungsphase größer und in der Abflutungsphase (F_A/F_{A0}) kleiner als nach der Blutlöslichkeit der beiden Substanzen zu erwarten ist. Eger diskutiert diesen Effekt als Folge der um den Faktor 100 größeren Metabolisierungsrate des Sevoflurans [10]. Vergleichende Untersuchungen des Aufwachverhaltens mit Sevofluran und Desfluran an anästhesierten Personen zeigen nach Sevofluran ein langsames Erwachen [23]. Diskutiert wird hier einmal die größere Sevofluran-Löslichkeit im Gehirn im Vergleich zu Desfluran, dann aber auch die Metabolisierung des Sevofluran zu HFIP und eine mögliche Bindung des Compound A an cerebrale Proteine als Ursachen für diesen von den physikalischen Eigenschaften (Blutlöslichkeit) abweichenden Effekt.

Bedeutung toxischer Interaktionen

Halothan, Isofluran und Desfluran können bei Verwendung verbrauchter, sehr trockener Atemkalk CO bilden. Isofluran und Desfluran sind bei Verwendung normalen Atemkalks stabil. Bei Verwendung von frischem Atemkalk oder Atemkalken ohne Alkalimetallhydroxyde (Dräger Sorb-free® und Amsorb®) ist eine CO-Bildung unter Desfluran ausgeschlossen. Ende der 90-er Jahre gab es Fallberichte, dass Sevofluran mit den Glasflaschen reagiert in denen es gelagert wird und potenziell lungenschädigende Zerfallsprodukte auftreten [24]. Diese Probleme der HF-Bildung konnten jedoch durch die Beimischung von Wasserspuren und die Verwendung von PEN-Flaschen beseitigt werden. Sevofluran ist bei höheren Temperaturen im Kontakt mit Atemkalk nicht stabil und es entsteht eine Reihe von toxischen Produkten (Compound A bis E u.a.), die aber quantitativ unterhalb gefährlicher Konzentrationen bleiben. Die mengenmäßig relevante Zerfallssubstanz ist Compound A. Bei Verwendung von konventionellem Natrium-Atemkalk mit normalem Wassergehalt (heute kaliumhydroxidfrei) sind bei Sevoflurannarkosen Compound A-Konzentrationen von ≤ 478 ppmh gemessen worden, allerdings ohne Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung bei Patienten [25].

Die Kommission technische Sicherheit der DGAI kommt daher zu dem Schluss: „Eine zeitlich oder an einem minimalen Frischgasfluss orientierte Einschränkung des Einsatzes von Sevofluran erscheint heute nicht mehr gerechtfertigt“. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass Natriumkalk routinemäßig nach 7 Tagen gewechselt werden muss. Ist der korrekte Umgang hiermit nicht sicher zu gewährleisten, wird der Gebrauch moderner CO₂-Absorbentien (z.B. Calciumhydroxidkalk) empfohlen.

Literatur:

- 1 Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. *Anesth Analg* 1997 Jul;85(1):204-10.
- 2 Servin FS. Update on pharmacology of hypnotic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(4):473-7.
- 3 Reyle-Hahn M, Rossaint R. Xenon--ein neues Anästhetikum. *Anaesthesist* 2000;49(10):869-74.
- 4 Callmann R. Narkose-Zwischenfall -- Was geschah mit Jürgen Bartsch? *Die Zeit* 7.5.1976
- 5 Panousis P, Heller AR, Burghardt M, Bleyl JU, Koch T. The effects of electromyographic activity on the accuracy of the Narcotrend monitor compared with the Bispectral Index during combined anaesthesia. *Anaesthesia* 2007;62(9):868-74.
- 6 Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JC, Valenzuela CA, et al. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology. *Anesthesiology* 2007;107(5):756-67.
- 7 Vahle-Hinz C, Detsch O. What can in vivo electrophysiology in animal models tell us about mechanisms of anaesthesia? *Br J Anaesth* 2002;89(1):123-42.
- 8 Banks MI, Pearce RA. Dual actions of volatile anesthetics on GABA(A) IPSCs: disassociation of blocking and prolonging effects. *Anesthesiology* 1999;90(1):120-34.
- 9 Laitio RM, Kaskinoro K, Sarkela MO, Kaisti KK, Salmi E, Maksimow A, et al. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108(1):63-70.
- 10 Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, et al. Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 1997;87(3):517-26.
- 11 Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008;109(4):707-22.
- 12 Kendig JJ. In vitro networks: subcortical mechanisms of anaesthetic action. *Br J Anaesth* 2002;89(1):91-101.
- 13 Pereon Y, Bernard JM, Nguyen The Tich, Genet R, Petitfaux F, Guiheneuc P. The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. *Anesth Analg* 1999;89(2):490-5.
- 14 Borges M, Antognini JF. Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* 1994;81(6):1511-5.
- 15 Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(4):502-11.
- 16 Loop T. Das Immunsystem: Grundlagen und Modulation durch Anästhetika. *Anaesth Intensivmed* 2003;44:53-67.
- 17 Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005;19(3):485-500.
- 18 Schönherr ME, Hollmann MW, Graf B. Lachgas. Sinn oder Unsinn für die heutige Narkoseführung. *Anaesthesist* 2004;53(9):796-812.
- 19 Herff H, Paal P, Lindner KH, von GA, Keller C, Wenzel V. Lachgasbedingte Todesfälle. Komplikationen durch Verwechslungen in der Lachgaszufuhr. *Anaesthesist* 2008;57(10):1006-10.
- 20 Hubmann G. Frage an Greenpeace: Lachgas oder mehr FKW? 19-9-2007. persönliche Mitteilung
- 21 Baum J. Niedrigflussnarkosen. *Anaesthesist* 1994;43(3):194-210.
- 22 Heller AR, Rössel T; Patent: Anordnung zur Rückgewinnung gasförmiger Stoffe.DE 10 2006 032 663. 2007 Nov 29.
- 23 Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, et al. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 1998;86(2):414-21.
- 24 Collins BC. Contaminated sevoflurane. *AANA J* 1997 Jun;65(3):200.
- 25 Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;84(1):160-8.
- 26 Kommission für Normung und technische Sicherheit der DGAI. Zum Thema Atemkalk - Erneute Stellungnahme der Kommission für Normung und technische Sicherheit der DGAI. *Anaesth Intensivmed* 2005;46:324-6.

