

# Physikalische Grundlagen der Inhalationsanästhesie (CME 7/01)

*Physical fundamentals of the inhalation anaesthesia*

D. Henze

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.Anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

**Zusammenfassung:** Die Inhalationsnarkose stellt auch gegenwärtig eine im klinischen Alltag häufig gebrauchte Anästhesieform dar. Ihre Anwendung unterliegt spezifischen physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Es werden physikalische Eigenschaften der gas- und dampfförmigen Narkotika behandelt, welche auf Aufnahme, Verteilung und Elimination Einfluß nehmen. Darauf aufbauend werden die Einflussgrößen für die Aufnahme (alveoläre Konzentration, Diffusionsparameter, Blutlöslichkeit, Herz-Zeit-Volumen, alveolopulmonalvenöse Partialdruckdifferenz), die Verteilung (Gewelöslichkeit, Durchblutung der einzelnen Organe und Gewebe, Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Blut und Gewebe) und die Elimination (alveoläre Ventilation, Blutlöslichkeit des Anästhetikums, Narkosedauer, Gewelöslichkeit des Anästhetikums) der Inhalationsanästhetika erörtert.

## 1. Einleitung

Die Anwendung der Inhalationsnarkotika unterliegt spezifischen physikalischen Gesetzmäßigkeiten, welche die Aufnahme, Verteilung und Elimination dieser Narkotika bestimmen. Die vorliegende Arbeit gibt dazu einen Überblick.

Die dargelegten physikalischen Sachverhalte beziehen sich auf ihre klinische Relevanz und sollten brauchbare praktische Handlungsanweisungen liefern.

Aus Erfahrung wird dieses Thema in der Anästhesieausbildung nicht in diesem Zusammenhang so dargestellt, gerade weil der praktische Bezug schwer unmittelbar herzustellen ist.

So erhebt dieser Artikel auch nur den Anspruch, einen kleinen Beitrag zum Schließen dieser Lücke zu leisten.

Um ein allgemeines Verständnis zu erreichen, wurden allerdings alle physikalischen Gegebenheiten redundant dargestellt.

Auf die Erörterung von Wirkmechanismen im ZNS, Wirkstärken, toxischen Effekten und Nebenwirkungen der Inhalationsanästhetika wurde bewußt, insofern sie nicht das engere Thema tangieren, verzichtet.

## 2. Aufnahme der Inhalationsanästhetika

Die Aufnahme der Inhalationsnarkotika setzt deren gasförmigen Aggregatzustand voraus. Inhalationsanästhetika können bei Raumtemperatur in flüssigem oder gasförmigen Zustand vorliegen, so daß die flüssigen Substanzen zunächst gasförmige (volatile) Eigenschaften erlangen müssen. Die Evaporation der flüssigen Inhalationsnarkotika erfolgt in sog. Narkosegasverdampfern. Flüssige Inhalationsnarkotika verdampfen nicht erst an ihrem Siedepunkt, sondern zu einem bestimmten Anteil bei Raumtemperatur. Nach einer gewissen Zeit stellt sich ein "steady state" zwischen flüssiger und gasförmiger Phase ein, d.h. im zeitlichen Verlauf treten genauso viele Gasmoleküle aus der Flüssigkeit aus wie ein.

Ist also für eine gegebene Gasmenge das Volumen (V), der Druck (p) und die Temperatur (T) bekannt, so ist damit der physikalische Zustand des Gases eindeutig definiert. Druck, Volumen und Temperatur heißen daher Zustandsgrößen. Ändert man von diesen Zustandsgrößen zwei willkürlich, stellt sich die dritte gesetzmäßig ein.

## Fort- und Weiterbildung

Jedes Gas nimmt bei konstantem Druck und Temperatur ein bestimmtes Volumen ein. Bei gleichem Volumen enthalten alle Gase unter den genannten Bedingungen ( $p; T = \text{konstant}$ ) die gleiche Anzahl von Molekülen ( $2,7 \cdot 10^{19}$ ).

**Merke: Alle Inhalationsnarkotika besitzen in ihrer Gasphase einen spezifischen Gasdruck (Dampfdruck), der wesentlich auf die Aufnahme im Organismus Einfluß nimmt.**

Dieser Gasdruck ist von der Temperatur abhängig und entsteht aufgrund der Molekularbewegung der Gasteilchen. In der Abbildung 1 ist dieser Zusammenhang modellhaft dargestellt. Abstrahiert ist ein würfelförmiger Raum der Kantenlänge 1 vom Volumen  $V = 1$ , und darin sei ein Gas unter dem Druck ( $p$ ) bei einer Temperatur ( $T$ ). Es seien ( $N$ ) Moleküle vorhanden, die in alle Richtungen auf die Würfelflächen ( $A$ ) prallen -

im Mittel auf jede Fläche  $\frac{N}{6}$ . Es soll der Druck ermittelt werden. Er ist

$$p = \frac{F}{A} = \frac{m \cdot a}{A} = \frac{m \cdot \Delta v}{A \cdot \Delta t} \quad (1)$$

$F = \text{Kraft}$   $m = \text{Masse}$   $a = \text{Beschleunigung}$

Es sei weiterhin ( $m_0$ ) die Masse eines Gasmoleküls. Die Gasmoleküle fliegen auf eine Fläche mit der Geschwindigkeit ( $v$ ) zu und prallen ab. Sie fliegen nach dem Stoß mit entgegengesetzter Geschwindigkeit ( $-v$ ) zurück. Die Änderung der Geschwindigkeit ist dann

$$\Delta v = v_{\text{nachher}} - v_{\text{vorher}} = (-v) - (v) = -2v \quad (2)$$

In der Zeit ( $\Delta t$ ) wird dabei die Strecke ( $s$ ) zurückgelegt, wobei

$$v = \frac{s}{\Delta t}$$

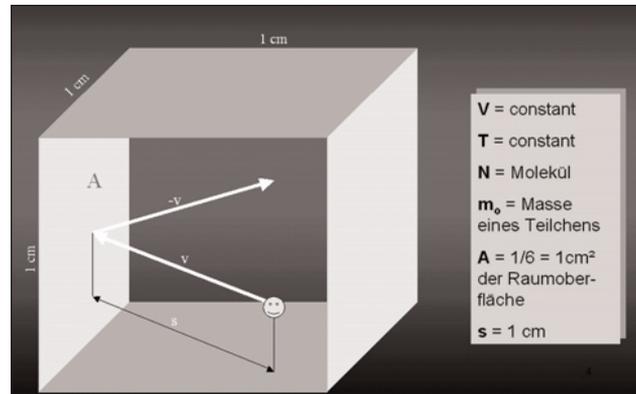
Die Formel umgestellt nach  $\Delta t$ , wobei  $s = 1$  gilt:

$$\Delta t = \frac{s}{v} = \frac{1}{v} = v^{-1} \quad (3)$$

Die Masse ( $m$ ) der in der Zeit ( $\Delta t$ ) auf eine Fläche zufliegenden Gasteilchen ist gleich der Zahl der Gasteilchen ( $\frac{N}{6}$ ) multipliziert mit der Masse eines Gasteilchens ( $m_0$ ).

$$m = \frac{1}{6} N \cdot m_0 \quad (4)$$

Setzt man die Terme der Formeln (2; 3; 4) in (1) ein, ergibt sich, wenn  $A = 1$ , für den Druck:



**Abbildung 1:** Darstellung eines würfelförmigen Raumes der Kantenlänge 1 cm und dem Volumen  $V = 1 \text{ cm}^3$ . Enthalten ist ein Gas unter dem Druck ( $p$ ) bei einer Temperatur ( $T$ ). Es sind ( $N$ ) Moleküle (Smiley) vorhanden, die in alle Richtungen auf die Würfelflächen ( $A$ ) prallen.

$$p = \frac{N}{6} \cdot m_0 \cdot \frac{|-2v|}{v^{-1}}$$

$$p = \frac{N}{6} \cdot m_0 \cdot 2v^2$$

$$p = \frac{1}{3} N \cdot m_0 \cdot v^2 \quad | \cdot 2$$

$$p = \frac{2}{3} N \cdot \frac{m_0 \cdot v^2}{\frac{1}{6} \cdot 3} \quad (5)$$

kinetische Energie einer Molekül

In dem in Abbildung 1 skizzierten Raumwürfel ist ( $N$ ) die Anzahl der Gasmoleküle in  $1 \text{ cm}^3$ , also die zahlenmäßige Dichte (numerische Dichte) der Gasmoleküle. Multipliziert man die numerische Dichte ( $N$ ) mit der Masse eines Gasmoleküls ( $m_0$ ) erhält man die Massendichte ( $\rho$ ). So kann für die Formel (5) auch geschrieben werden:

$$p = \frac{1}{3} \rho \cdot v^2 \quad (6)$$

Dies ist die Grundgleichung der Gastheorie. Aus dieser für das allgemeine Verständnis wichtigen ausführlichen Herleitung der Grundgleichung der Gastheorie ergeben sich folgende praktische Schlußfolgerungen.

**Merke:**

- **der Gasdruck ist der kinetischen Energie der Gasmoleküle und damit der Umgebungstemperatur proportional**
- **der Gasdruck ist der Dichte des Inhalationsnarkotikums proportional**
- **jedes Inhalationsnarkotikum hat einen spezifischen Gasdruck (Dampfdruck)**
- **je höher der Gasdruck, desto schneller kann das Anästhetikum einen Konzentrationsausgleich zwischen Alveolarluft und Blut erreichen.**

**Tabelle 1:** Physikalische Charakteristika der gebräuchlichen volatilen Anästhetika.

	Molekulargewicht (g/mol)	Dichte b. 20°C (g/l)	Siedepunkt (°C)	Gasdruck b. 20°C (mmHg)	Sättigungskonzentr. (Vol%)
Lachgas	44,0	1,96	-88,7	$p_{amb}^*$	100
Xenon	131,3	5,86	-108,1	$p_{amb}^*$	100
Desfluran	168,0		22,8	669,0	89
Isofluran	184,5		48,5	239,5	31
Halothan	197,4		50,2	244,1	32
Sevofluran	200,0		58,0	170,0	23

\* = Umgebungsdruck

In der Tabelle 1 sind neben anderen physikochemischen Eigenschaften die Gasdrücke einiger Inhalationsnarkotika aufgeführt.

Die Aufnahme eines Inhalationsanästhetikums hängt im einzelnen ab von:

- der alveolären Konzentration
- Diffusionsparametern
- der Blutlöslichkeit
- dem Herz-Zeit-Volumen
- der alveolopulmonalvenösen Partialdruckdifferenz.

## 2.1 Alveoläre Konzentration

Die alveoläre Konzentration des Inhalationsnarkotikums ist die entscheidende Stellgröße für die Geschwindigkeit der Narkoseeinleitung und die Narkosetiefe. Sie wird reguliert durch die inspiratorische Konzentration des Anästhetikums und die alveoläre Ventilation.

Da zu einer Inhalationsanästhesie keine reinen Narkosegase Anwendung finden, sondern nur Gasgemische, wird die inspiratorische Konzentration des Inhalationsnarkotikums durch seine fraktionelle Konzentration am Gesamtgasgemisch determiniert. Das Verhältnis zwischen Volumenanteil und Partialdruck eines Gases in einem Gasgemisch wird durch das Daltonsche Gesetz definiert. Ist beispielsweise die Volumenkonzentration eines Teilgases in einem Gemisch 21%, so beträgt seine fraktionelle Konzentration  $F_{Gas} = 0,21$ , und mit eben dieser Fraktion ist es auch am Gesamtdruck ( $p_{TOT}$ ) anteilig vertreten. Somit gilt:

$$p_{Gas} = F_{Gas} \cdot p_{TOT} \quad (7)$$

Beispiel: In einem Narkosegasgemisch sind 1,2 Vol% Isofloran enthalten, daher ist die  $F_{Isofloran} = 0,012$ . Folglich ist nach (7) der Partialdruck unter normobaren Bedingungen (Luftdruck = 760 Torr) von Isofluran 9,12 Torr (1,212 kPa oder 0,012 Bar). Ferner ist der Gesamtdruck ( $p_{TOT}$ ) gleich der Summe der Partialdrücke eines Gasgemisches.

$$p_{TOT} = \sum_{i=1}^n p_i \quad (8)$$

Die alveoläre Ventilation ( $\dot{V}_A$ ) bildet mit der Totraumventilation ( $\dot{V}_D$ ) die Bruttoventilation ( $\dot{V}_T$ ). Somit gilt für die alveoläre Ventilation:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_T - \dot{V}_D \quad (9)$$

Aufgrund der Differenz-Beziehung kommt der Totraumventilation eine wichtige Rolle bei der Effektivität des Gasaustausches und damit der Aufnahme und Elimination der Inhalationsanästhetika zu. Die Totraumventilation kann bei verschiedenen Krankheitszuständen eine nicht exakt zu ermittelnde Größe sein, denn sie wird bestimmt durch

- den anatomischen Totraum (2,2 ml/kg Körpermasse in allen Lebensaltern) (8)
- den alveolären Totraum (ventilierte, aber nicht perfundierte Alveolen)
- den Totraumeffekt bei zu großer Bruttoventilation im Verhältnis zur Perfusion.

Den Anteil der Totraumventilation an der Bruttoventilation kann man für klinische Belange nach folgender Gleichung bestimmen:

$$\dot{V}_D = \frac{(p_a \text{CO}_2 - \bar{p}_e \text{CO}_2) \cdot \dot{V}_T}{p_a \text{CO}_2} \quad (10)$$

$p_a \text{CO}_2$  = arterieller Kohlendioxidpartialdruck  
 $\bar{p}_e \text{CO}_2$  = mittlerer endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck

Für die Praxis genügt zu wissen, daß für alle Lebensalter ohne pulmonale Erkrankungen das Verhältnis von Totraum- zu Bruttoventilation ( $\dot{V}_D / \dot{V}_T$ ) bei ca. 0,3 liegt. Damit ist unter normoventilatorischen Bedingungen ca. 1/3 der Bruttoventilation Totraumventilation. Eine Erhöhung der Atemfrequenz bei gleichbleibenden Minutenvolumen führt zur Erhöhung des

## Fort- und Weiterbildung

Anteils der Totraumventilation und damit nach (9) zur Abnahme der alveolären Ventilation. Dies bewirkt dann eher eine Abnahme der alveolären Konzentration des Inhalationsnarkotikums.

**Merke: Die Höhe der alveolären Konzentration des Inhalationsnarkotikums bestimmt die Geschwindigkeit der Narkoseeinleitung und Narkosetiefe. Durch die Änderung der inspiratorischen Konzentration und der Beatmungsparameter kann der Anästhesist auf die alveoläre Konzentration des Anästhetikums direkt Einfluß nehmen.**

### 2.2 Diffusionsparameter

Der Gastransport zwischen alveolarer Luft und Kapillarblut, also der Übertritt des Narkosegases über die alveolokapillare Membran, wird als Diffusion bezeichnet. Die Diffusionskapazität des Narkosegases wird bestimmt von der Gasmenge pro Zeiteinheit, die über die Membran ausgetauscht wird.

Dies wird nach dem Grahamschen Gesetz von der Dichte ( $\rho$ ) bzw. dem Molekulargewicht des Narkosegases beeinflusst. Dieses Gesetz besagt, daß die Diffusionsgeschwindigkeit umgekehrt proportional der Quadratwurzel des Molekulargewichtes ist, d.h. für den Diffusionskoeffizienten ( $D$ ) eines bestimmten Gases mit dem Molekulargewicht ( $M$ ) gilt:

$$D = \frac{1}{\sqrt{M}} \quad (11)$$

Andere beeinflussende Faktoren sind die Diffusionsstrecke ( $s$ ) und die gesamte Alveolaroberfläche ( $A$ ). Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Diffusionsstrecke ca. 0,25 - 0,6  $\mu\text{m}$  (Alveolarzelle - Basalmembran - Endothelzelle). Die Diffusionsstrecke beeinflusst die Diffusionskapazität mit dem Reziproken des Quadrates der Strecke

$$\left(\frac{1}{s^2}\right),$$

was bedeutet, daß bei einer Verdopplung der Diffusionsstrecke die Diffusionsrate um den Faktor 4 verringert wird (z.B. Lungenödem).

Die Alveolaroberfläche stellt unter normalen Bedingungen mit einer Fläche zwischen 55 - 100  $\text{m}^2$  die Diffusionsfläche dar. Es ist unmittelbar einleuchtend, daß eine Dezimierung der Austauschfläche zu einer direkten proportionalen Verminderung der Diffusionsrate führt (z.B. Atelektasen).

**Merke: Diffusionsstörungen der Lunge behindern die Aufnahme volatiler Anästhetika und verzögern damit die Narkoseeinleitung.**

### 2.3 Blutlöslichkeit

Nach der Diffusion des Narkosegases in das pulmonalkapilläre Gefäßsystem muß es sich dort im Blut lösen. Dieser Lösungsvorgang dauert so lange bis ein

**Tabelle 2:** Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten der gebräuchlichen volatilen Anästhetika.

Anästhetika	Blut / Gas
Xenon	0,14
Lachgas	0,47
Desfluran	0,42
Sevofluran	0,69
Isofluran	1,4
Enfluran	1,8
Halothan	2,4

Partialdruckausgleich zwischen Alveolarraum und Blut erreicht ist.

Außerdem folgt die Lösung eines Gases in einer Flüssigkeit wieder physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Nach dem Henryschen Gesetz löst sich ein Gas in einer Flüssigkeit entsprechend der Höhe des Partialdruckes die dieses Gas selbst hat. Die gelöste Menge des Gases ( $C$ ) ist seinem Partialdruck ( $p_{\text{Gas}}$ ) über dem Flüssigkeitsspiegel proportional. Dabei gilt:

$$C = \alpha \cdot p_{\text{Gas}} \quad (12)$$

$$C = \text{Konzentration des gelösten Gases} \left[ \frac{\text{ml}_{\text{Gas}}}{\text{l}_{\text{Lösungsmittel}}} \right]$$

$$\alpha = \text{Bunsenscher Absorptionskoeffizient} \left[ \frac{\text{ml}_{\text{Gas}}}{\text{l}_{\text{Lösungsmittel}} \cdot \text{kPa}} \right]$$

$$p_{\text{Gas}} = \text{Gaspartialdruck in der Gasphase} [\text{kPa}]$$

Weiterhin beeinflusst die Bluttemperatur das Lösungsverhalten des Narkosegases. Für Narkotika wurde, basierend auf dem Bunsenschen Absorptionskoeffizienten, der Ostwaldsche Löslichkeitskoeffizient ( $\lambda$ ) eingeführt.

$$\left( \lambda = \left[ \frac{\text{ml}_{\text{Gas}}}{\text{l}_{\text{Lösungsmittel}} \cdot 101 \text{ kPa} \cdot 37^\circ\text{C}} \right] \right)$$

Dieser berücksichtigt die Temperatur und ist mit dem besser bekannten Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten identisch. Beispielhaft soll hier die Berechnung des Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten für Lachgas dargestellt werden. Der Gaspartialdruck von Lachgas in der Alveole sei mit 532 mmHg (0,7 bar; 70,7 kPa) gegeben, was einer inspiratorischen Konzentration von 70 Vol% entspricht. Aufgrund der Löslichkeit im Blut lösen sich jedoch nur 32,9 Vol% bis zum Ausgleich der Partialdrücke von Alveole ( $p_A$ ) und Blut ( $p_a$ ). Dies bedeutet, daß die Blutkapazität für Lachgas gegenüber der Alveole 32,9/70 Vol% beträgt, also 0,47 - das Maß für den Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten für Lachgas. In der Tabelle 2 sind für wesentliche Inhalationsnarkotika die Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten aufgelistet (7, 9).

Die Bedeutung der Blutlöslichkeit für die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums zeigt die Abbildung 2; bei schlechter Blutlöslichkeit ist ein schnellerer Konzentrationsausgleich zwischen Alveolarluft und inspiratorisch eingestellter Anästhetikakonzentration ( $F_A/F_I$ ) (Lachgas) als bei guter Blutlöslichkeit (Halothan), erreichbar.

**Merke: Eine gute Blutlöslichkeit eines Narkosegases (großer Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, entsprechend großer Ostwaldscher Löslichkeitskoeffizient ( $\lambda$ )) führt zu einer langsamen Narkoseeinleitung, eine schlechte Blutlöslichkeit (kleiner Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, entsprechend kleiner Ostwaldscher Löslichkeitskoeffizient ( $\lambda$ )) führt zu einer schnellen Narkoseeinleitung.**

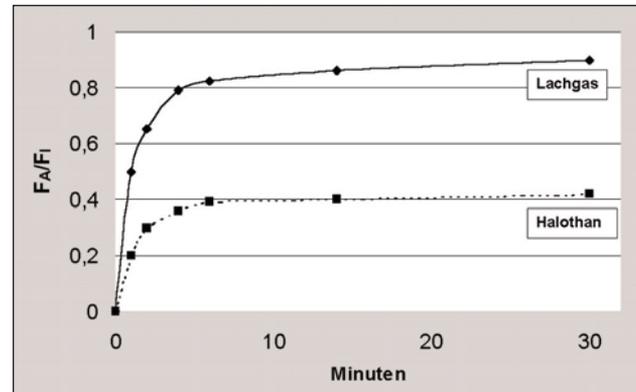
#### 2.4 Herz-Zeit-Volumen

Der Einfluß des Herz-Zeit-Volumens (HZV) für die Aufnahme eines Inhalationsnarkotikums ist unterschiedlich zu beurteilen. Prinzipiell führt allerdings eine Steigerung der Herz-Zeit-Volumens zu einem schnelleren Abtransport des Narkosegases aus dem Alveolarraum, was eine Verzögerung der Ausbildung eines Äquilibriums zwischen inspiratorisch eingestellter und alveolärer Gaskonzentration bewirkt.

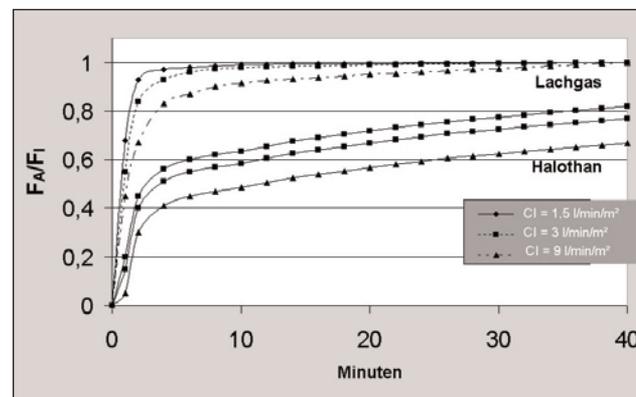
Dieser Effekt ist um so stärker ausgeprägt, je größer die Blutlöslichkeit des Inhalationsanästhetikums ist. In der Abbildung 3 sind diese Verhältnisse für das schlecht blutlösliche Lachgas und das gut blutlösliche Halothan dargestellt (5). Wie daraus zu ersehen, ist bei Lachgas kaum ein HZV-Einfluß auf die Ausbildung eines Äquilibriums zwischen inspiratorisch eingestellter und alveolärer Gaskonzentration zu erkennen. Im Gegensatz dazu führt bei Halothan ein niedriges HZV zu einem schnellen und ein hohes HZV zu einem langsamen Äquilibrium der inspiratorischen und alveolären Narkotikakonzentrationen.

Somit spielt bei den modernen Inhalationsnarkotika das HZV nur eine geringe Rolle bei der Geschwindigkeit der Narkoseeinleitung.

Andererseits muß bedacht werden, daß Inhalationsnarkotika in unterschiedlichem Maße selbst kardiovaskuläre Effekte haben, die Einfluß auf das HZV nehmen. Eine Übersicht dazu liefert die Tabelle 3 (1,2).



**Abbildung 2:** Vergleichsdarstellung des Einflusses der Blutlöslichkeit auf die alveoläre Konzentration der Inhalationsanästhetika Lachgas und Halothan. Bei schlechter Blutlöslichkeit ist ein schnellerer Konzentrationsausgleich zwischen Alveolarluft und inspiratorisch eingestellter Anästhetikakonzentration ( $F_A/F_I$ ) (Lachgas), als bei guter Blutlöslichkeit (Halothan) erreichbar.



**Abbildung 3:** HZV-Einfluß auf die Ausbildung eines Äquilibriums zwischen inspiratorisch eingestellter und alveolärer Gaskonzentration bei schlecht blutlöslichem Lachgas und gut blutlöslichem Halothan.

**Merke: Prinzipiell führt ein hohes HZV zu einer langsameren Narkoseeinleitung - umgekehrt analog. Im manifesten Schock sollten keine Inhalationsnarkotika, die das HZV negativ beeinflussen, zur Anästhesie benutzt werden.**

**Tabelle 3:** Häodynamische Einflüsse der gebräuchlichen volatilen Anästhetika.

Anästhetika	Inotropie	peripherer Gefäßwiderstand	HZV	koronarer Gefäßwiderstand	Arrhythmogenität
Xenon	o	o	o	o	o
Lachgas	-	+	+	o	+
Desfluran	-	-	o	o	+
Sevofluran	-	-	o	o	+
Isofluran	-	--	o	-	+
Enfluran	--	-	--	o	++
Halothan	---	-	--	o	+++

"-" Verminderung; "+" Erhöhung; "o" keinen Einfluß

### 2.5 Alveolopulmonalvenöse Partialdruckdifferenz

Je größer die Partialdruckdifferenz eines Anästhetikums zwischen den Alveolen ( $p_A$ ) und dem pulmonalvenösen Blut ( $p_a$ ), desto größer ist die in das Blut aufgenommene Menge ( $\Delta m$ ). Mathematisch läßt sich dieser Stofftransport (deshalb negative Masseänderung) folgendermaßen veranschaulichen:

$$p_a - p_A \sim - \Delta m \quad (13)$$

Durch Konvektion mit dem Blutstrom, Aufnahme und Verteilung des Inhalationsanästhetikums in den einzelnen Geweben und Organen nimmt im pulmonalvenösen Blut die Konzentration der Inhalationsnarkotika in der Einleitungsphase der Narkose ständig ab. Dies führt zu einer alveolopulmonalvenösen Partialdruckdifferenz, die sich über die Zeit ( $\Delta t$ ) asymptotisch dem Faktor 1 für  $F_A/F_I$  nähert, bis ein Steady state erreicht ist. Dieses Gleichgewicht ist dann erreicht, wenn alle Gewebe und Organe mit Narkosegas gesättigt sind.

**Merke:** Die alveolopulmonale Partialdruckdifferenz ist physikalisch die größte treibende Kraft für die Menge pro Zeiteinheit transportierten Narkosegases.

## 3. Verteilung der Inhalationsanästhetika

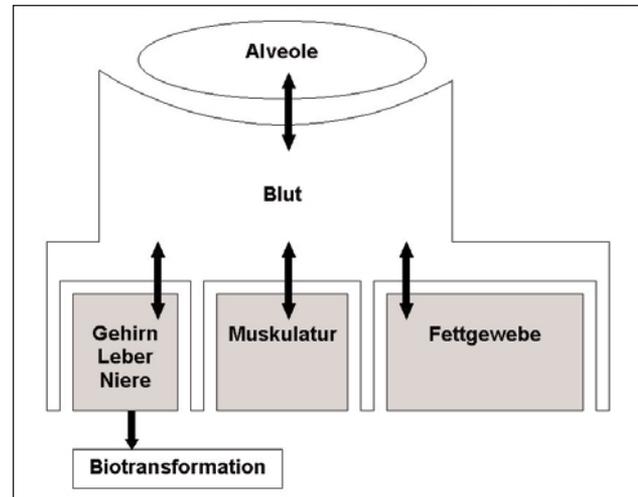
Als zweites pharmakokinetisches Element hat die Verteilung der Inhalationsnarkotika im Organismus für den Verlauf einer Inhalationsnarkose klinische Bedeutung. Die Verteilung der inhalativ aufgenommenen und im Blut gelösten Substanzen wird bestimmt durch die:

- Gewebelöslichkeit
- Durchblutung der einzelnen Organe und Gewebe
- Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Blut und Gewebe.

Aufnahme, Verteilung und Rückverteilung von Inhalationsnarkotika lassen sich in einem Drei-Kompartiment-Modell beschreiben (6), wobei das Kompartiment 1 aus Gehirn, Leber und Niere, das Kompartiment 2 aus Muskulatur und das Kompartiment 3 aus Fettgewebe besteht. Diese Unterteilung ist sinnvoll, da diese drei Gewebegruppen mit ihrem Anteil an der Gesamtkörpermasse und ihrer unterschiedlichen Durchblutung die Pharmakokinetik der Inhalationsnarkotika beeinflussen. Dieses Modell repräsentiert somit ein langsam (Fettgewebe), mittelschnell (Muskulatur) und schnell (Gehirn) aufsättigendes Kompartiment. Die Abbildung 4 verdeutlicht das Modell.

### 3.1 Gewebelöslichkeit

Analog zum Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten wird die Gewebelöslichkeit durch den Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten bewertet. Diese Koeffizienten sind nicht einheitlich für alle Gewebe. Je fettreicher



**Abbildung 4:** Pharmakokinetisches Modell zur Aufnahme, Verteilung und Elimination von Narkosegasen, welches ein langsam (Fettgewebe), mittelschnell (Muskulatur) und schnell (Gehirn) aufsättigendes Kompartiment repräsentiert.

**Tabelle 4:** Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten der gebräuchlichen volatilen Anästhetika.

Anästhetika	Gehirn/Blut	Muskel/Blut	Fett/Blut
Xenon			
Lachgas	1,1	1,2	2,3
Desfluran	1,3	2,0	27,0
Sevofluran	1,7	3,6	55,0
Isofluran	1,6	3,4	52,0
Enfluran	1,4	1,7	36,0
Halothan	2,0	4,0	62,0

ein Gewebe ist, um so größer ist seine Kapazität, Narkosegase zu lösen. Bei fettfreien Geweben ist für die meisten Inhalationsnarkotika der Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizient annähernd 1. Für Fettgewebe beträgt dieser das 30- bis 60fache gegenüber dem Nervengewebe.

Praktische Relevanz erlangt diese Erkenntnis bei der Durchführung der Inhalationsanästhesie bei Patienten mit Adipositas. Hier ist mit einer verlängerten Ausleitungszeit für die Narkose zu rechnen, da nach Beendigung der Narkosegaszufuhr das im Fettgewebe akkumulierte Narkosegas wieder rückverteilt werden muß. Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über verschiedene Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten.

Die physikalische Lösung der Narkosegase in den Geweben erfolgt ebenfalls nach dem Gesetz von Henry.

### 3.2 Durchblutung der Organe und Gewebe

Für die Geschwindigkeit der Ausbildung eines Äquilibrium zwischen Blut und Gewebe für ein bestimmtes Narkotikum ist das Verhältnis von Gewebewolumen zu seiner Perfusion von Bedeutung. Zu unterscheiden sind gut von weniger gut perfundierten Geweben.

**Tabelle 5:** Äquilibriumzeiten für Sevofluran.

Gewebe/ Organ	Äquilibriumzeit für Sevofluran (min)
Gehirn, Herz, Leber, Niere	4 - 8
Muskulatur, Haut	80 - 160
Fett	1140 - 2220

Gehirn, Herz, Leber und Niere sind sehr gut durchblutete Organe. Sie sind nur mit ca. 9% an der Gesamtkörpermasse beteiligt, aber beanspruchen ca. 75% des Herz-Zeit-Volumens. Die Muskulatur und Haut machen ca. 50% des Gesamtkörpergewichtes aus und sind mit 18% am Herz-Zeit-Volumen beteiligt. Das Fettgewebe macht beim normalgewichtigen Patienten 19% der Körpermasse aus und benötigt etwa 5,4% des Herz-Zeit-Volumens für seine Perfusion (4).

Aus der Tabelle 5 sind die Zeiten bis zum Erreichen eines Äquilibrium in den einzelnen Gewebekompartimenten für Sevofluran beispielhaft gezeigt (3). Es wird transparent, daß während üblicher Narkosezeiten eine Äquilibriumierung des Fettgewebes nicht erreichbar ist.

### 3.3 Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Blut und Gewebe

Vergleichbar der Partialdruckdifferenz zwischen Alveolarraum und Blut bestimmt das Partialdruckgefälle zwischen Blut und Gewebe die Geschwindigkeit und Menge des in das Gewebe diffundierenden Narkosegases. Eine Diffusion findet solange statt, bis ein Ausgleich der Partialdrücke von Blut ( $p_a$ ) und Gewebe ( $p_t$ ) erreicht ist.

Die Diffusion von Gasen in Flüssigkeiten unterliegt dabei physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Besteht nämlich zwischen zwei Nachbarorten in einem flüssigen Milieu ein Konzentrationsunterschied ( $\Delta C = C_2 - C_1$ ), so beginnt eine Teilchenwanderung vom Ort der höheren zum Ort der niederen Konzentration. Besteht der Konzentrationsunterschied über eine Distanz ( $\Delta s$ ) hinweg, so heißt

$$\left(\frac{\Delta C}{\Delta s}\right)$$

= Konzentrationsgradient. Ist (A) die durchsetzte Fläche,  $\Delta t$  die verstrichene Zeit, so gilt für den Massentransport (hier das Narkosegas) in die Gewebe

$$-\Delta m = D \cdot A \cdot \frac{\Delta C}{\Delta s} \cdot \Delta t \quad (14)$$

Der Faktor (D) heißt Diffusionskonstante und ist eine spezifische Stoffgröße, die für jedes Inhalationsnarkotikum verschieden ist. Dieses Gesetz ist das 1. Ficksche Diffusionsgesetz.

Da  $\left(C = \frac{m}{V}\right)$

**Tabelle 6:** Biotransformation der gebräuchlichen volatilen Anästhetika.

Anästhetika	Metabolisierungsrate (%)	Metabolite
Sevofluran	3,0	anorganisches Fluorid; Hexafluoroisopropanol, Kohlendioxid
Isofluran	0,2	Trifluoressigsäure
Desfluran	0,02	anorganisches Fluorid, Trifluoressigsäure
Enfluran	2,0	Fluoridionen
Halothan	20,0	Trifluoracetylchlorid, Trifluoressigsäure
Lachgas	0,004	Stickstoff
Xenon	0,0	

und damit die Dichte ( $\rho$ ) des Narkosegases darstellt und die Dichte proportional dem Partialdruck ist, kann für die Konzentrationsdifferenz ( $\Delta C$ ) auch die Partialdruckdifferenz ( $\Delta p$ ) geschrieben werden.

$$-\Delta m = D \cdot A \cdot \frac{p_t - p_a}{\Delta s} \cdot \Delta t \quad (15)$$

## 4. Elimination der Narkosegase

Der Hauptanteil der Narkosegase wird auf dem pulmonalen Weg, so wie sie in den Körper gelangten, eliminiert. Der Anteil an Narkosegas, welcher metabolisiert wird, ist bei den modernen Anästhetika relativ gering. Die Tabelle 6 gibt dazu einen Überblick (7).

Die pulmonale Elimination der Narkosegase ist in Analogie zur Aufnahme wiederum abhängig von

- der alveolären Ventilation
- dem Herz-Zeit-Volumen
- der Blutlöslichkeit des Anästhetikums
- der Narkosedauer
- der Gewebelöslichkeit des Anästhetikums.

Nach Beendigung der Narkosegaszufuhr entsteht rasch ein Partialdruckgefälle zwischen pulmonaler Gefäßbahn und Alveolarraum, was jetzt in umgekehrter Richtung zu einer Diffusion von Narkosegas aus dem Blutstrom in die Alveolare führt. Auch hier gilt wie bei der Narkoseeinleitung, daß das Ausmaß der Ventilation das Auswaschen des Narkosegases proportional beeinflusst. Von *Torri et al.* (10) wurde hierfür der Begriff "Lungenclearance" geprägt. Es ist der Narkosegasanteil im gemischt-venösen Blut, welcher bei einer Lungenpassage aus dem Blut eliminiert wird. Die Anästhetika-Clearance kann berechnet werden.

## Fort- und Weiterbildung

$$\text{Anästhetika Clearance} = \frac{\dot{V}_A \cdot \dot{Q}}{\dot{V}_A + \lambda} \quad (16)$$

$\dot{V}_A$  = alveoläre Ventilation

$\dot{Q}$  = Herz – Zeit – Volumen

$\lambda$  = Ostwaldscher Löslichkeitskoeffizient

Wie aus diesem Rechenansatz ersichtlich, hat das Herz-Zeit-Volumen, also die Organperfusion resp. Lungendurchblutung neben der alveolären Ventilation, einen wesentlichen Einfluß auf den Abtransport der Narkosegase. Auch hier kann grundsätzlich festgestellt werden, daß ein vermindertes HZV und eine Hypoventilation zu einer Verzögerung der Elimination führen.

Selbstverständlich sind diese Eigenschaften wiederum mit dem Lösungsverhalten des verwendeten Narkosegases verknüpft. Dies heißt, daß der Einfluß der Perfusion auf die Elimination um so größer ist, je besser löslich ein Narkosegas im Blut und Gewebe ist. In Abhängigkeit von der Narkosedauer sind, im Gegensatz zur Einleitung, bei der Ausleitung die Gewebekonzentrationen des verwendeten Narkotikums nicht null. Die gut durchbluteten Gewebe haben in der Regel ein Äquilibrium erreicht, wogegen die schlecht durchbluteten Gewebe noch kein Äquilibrium erlangt haben. Dies bedeutet z.B. für das Fettgewebe, daß selbst nach Beendigung der Narkosegaszufuhr dieses Kompartiment noch Narkosegas, solange im Blut der Partialdruck noch höher liegt, aufnimmt. Dies beinhaltet aber auch, je länger eine Narkose gedauert hat um so größer ist die Gesamtdosis des aufgenommenen Anästhetikums. Dies zieht nach sich, daß dann die vollständige Elimination des Anästhetikums ebenfalls länger dauert.

Zur Vollständigkeit soll noch erwähnt werden, daß auch das Ausmaß der Biotransformation von der Dauer der Substanzverfügbarkeit abhängt.

**Merke: Je länger eine Inhalationsnarkose dauert um so länger ist die Ausleitungsphase. Eine Hypoventilation, insbesondere dann, wenn der Patient in der Aufwachphase bereits spontan atmet, führt zu deren Verlängerung.**

**Summary: Inhalation anaesthesia is frequently used in daily clinical routine. The application of gaseous anaesthetics depends on particular physical criteria. The physical properties of volatile anaesthetics that influence uptake, distribution and elimination are reviewed. Factors are considered that are important for the uptake of inhalation anaesthetics (alveolar concen-**

**tration, diffusion parameters, blood solubility, cardiac output, alveolar-pulmonary-venous difference of partial pressure), in the distribution (tissue solubility, blood flow through the individual organs and tissues, difference of partial pressure of the anaesthetic between blood and tissue), and their elimination (alveolar ventilation, blood solubility of the anaesthetic, narcotic period, tissue solubility of the anaesthetic).**

**Key-words:****Anaesthesia, inhalation;****Anaesthetics;****Physics.****Literatur**

1. *Burov N E, Ivanov G G, Ostapchenko D A, Dzhabarov D A, Kornienko L I, Shulunov M V:* Hemodynamics and function of the myocardium during xenon anaesthesia. *Anesthesiol Reanimatol* (1993) 57–59
2. *Ebert T J, Harkin C P, Muzi M:* Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81 (1995) 11-22
3. *Eger E I:* New inhalational agents – desflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40 (1993) 3-8
4. *Egner I:* Inhalational Anaesthesia: Pharmacokinetics. In: Gray T C, Nunn J F (Edit.) *General Anaesthesia*. Third Edition. Vol. 1. London, Butterworths (1971) 439-464
5. *Munson E S, Eger E I, Bowers D L:* Effect of anesthetic-depressed ventilation and cardiac output on anesthetic uptake. *Anesthesiology* 38 (1973) 251
6. *Rietbrock I:* Biotransformation von Inhalationsnarkotika und ihre Bedeutung für klinische Nebenwirkungen. *Anästhesist* 42 (1975) 381-391
7. *Scholz J, Tonner P H:* Kritische Bewertung der neuen Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran. *Anesthesiol Reanimat* 22 (1997) 15-20
8. *Shapiro B A, Harrison R A, Walton J R:* Clinical application of blood gases. Second Edition. Year Book Medical publishers. Chicago (1977) 87
9. *Steward A, Allott P R, Cowles A L, Mapleson W W:* Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Br J Anaesth* 45 (1973) 282–293
10. *Torri G, Damia G:* Pulmonary clearance of anaesthetic agents, *Brit J Anaesth* 40 (1968) 757-766.

**Korrespondenzadresse**Dr. med. *Dirk Henze*

Universitätsklinik für Anästhesiologie und

Operative Intensivmedizin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Magdeburger Straße 16

D-06097 Halle/Saale.

**Antworten CME 4/01 (Heft 6/2001)**

Frage 1 : f	Frage 4 : b	Frage 7 : d	Frage 10 : c
Frage 2 : c	Frage 5 : d	Frage 8 : f	
Frage 3 : e	Frage 6 : d	Frage 9 : f	

## Multiple-Choice-Fragen

1. **Alle Inhalationsnarkotika haben den gleichen Gasdruck (Aussage 1), deshalb ist der Gasdruck der Dichte des Inhalationsnarkotikums proportional (Aussage 2). Was ist richtig?**
  - a) Aussage 1 ist richtig
  - b) Aussage 1 und 2 sind richtig
  - c) Aussage 2 ist richtig
  - d) Keine der Aussagen ist richtig
2. **Welche Bedeutung hat der Gasdruck (Dampfdruck) eines Inhalationsnarkotikums für den Konzentrationsausgleich zwischen Alveolarluft und Blut?**
  - a) Je höher der Gasdruck, desto höher die Sättigungskonzentration und um so langsamer verläuft der Konzentrationsausgleich
  - b) Je höher der Gasdruck bei konstanter Temperatur, desto höher die Sättigungskonzentration in der Alveolarluft und dem Blut
  - c) Je höher der Gasdruck, desto schneller erfolgt der Konzentrationsausgleich zwischen Alveolarluft und Blut
  - d) Ohne Gasdruck gäbe es keinen Konzentrationsausgleich und eine Inhalationsanästhesie wäre nicht möglich
3. **Wovon hängt die Aufnahme eines Anästhetikums ab?**
  - a) Von dessen alveolärer Konzentration
  - b) Von der Gewebelöslichkeit
  - c) Von seinem MAC-Wert
  - d) Von seinem Öl/Gas-Koeffizienten
  - e) Von seiner Blutlöslichkeit
  - f) Von dem Herz-Zeit-Volumen
  - g) Von der alveolopulmonalvenösen Partialdruckdifferenz
4. **Die alveoläre Konzentration des Inhalationsanästhetikums wird durch seine inspiratorische Konzentration (Aussage 1) und durch die alveoläre Ventilation (Aussage 2) bestimmt. Was ist richtig?**
  - a) Nur Aussage 1 ist richtig
  - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig
  - c) Nur Aussage 2 ist richtig
  - d) Keine Aussage ist richtig
5. **Die Narkosemenge, die pro Zeiteinheit über die Alveolarmembran diffundiert, wird bestimmt durch**
  - a) die Lungenperfusion
  - b) das Herz-Zeit-Volumen
  - c) den Beatmungsdruck
  - d) das Molekulargewicht des Narkosegases
  - e) die Diffusionsstrecke
  - f) die Alveolaroberfläche
6. **Der Ostwaldsche Löslichkeitskoeffizient ist mit dem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten (Aussage 1) und dem Bunsenschen Löslichkeitskoeffizienten für Gase in Flüssigkeiten (Aussage 2) identisch. Was ist richtig?**
  - a) Nur Aussage 1 ist richtig
  - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig
  - c) Nur Aussage 2 ist richtig
  - d) Keine Aussage ist richtig
7. **Welche Aussagen sind richtig?**
  - a) Prinzipiell führt die Steigerung des Herz-Zeit-Volumens zu einer schnelleren Aufnahme des Narkosegases.
  - b) Der Einfluß des Herz-Zeit-Volumens auf die Geschwindigkeit einer Narkoseeinleitung ist stets gering.
  - c) Bei schlecht blutlöslichen Narkotika und Steigerung des Herz-Zeit-Volumens verkürzt sich die Zeit bis zum Erreichen eines Äquilibriums zwischen eingestellter inspiratorischer und tatsächlicher alveolärer Narkotikakonzentration zusätzlich.
8. **Welche pharmakokinetischen Determinanten sind für die Verteilung eines Anästhetikums verantwortlich?**
  - a) Die Blutflußgeschwindigkeit im Gehirn, Herz, in der Leber und den Nieren
  - b) Der zerebrale Blutfluß
  - c) Die Gewebelöslichkeit des Anästhetikums
  - d) Die Durchblutung der einzelnen Organe und Gewebe
  - e) Die Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Gehirn und den restlichen Geweben und Organen
  - f) Die Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Blut und Gewebe
  - g) Der periphere Gefäßwiderstand
9. **Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Konzentrationsgradienten und der Partialdruckdifferenz bei der Diffusion von Narkosegasen in Flüssigkeiten (hier Blut/Gewebe)?**
  - a) Kein Zusammenhang
  - b) Ein indirekt proportionaler Zusammenhang
  - c) Der Konzentrationsgradient ist gleich dem Partialdruckgradienten
  - d) Die Konzentration des gelösten Narkosegases ist seiner Masse in einem bestimmten Blutvolumen proportional, dies ist die Dichte des gelösten Narkosegases im Blut und die Dichte ist proportional dem Partialdruck in der Flüssigkeit (Blut)
  - e) Der Konzentrationgradient ist proportional dem Partialdruckgradienten
10. **Welche Faktoren verlängern die Narkoseausleitung?**
  - a) Das Körpergewicht des Patienten
  - b) Ein hoher Körperfettanteil an der Gesamtkörpermasse
  - c) Hypoventilation bei der Narkoseausleitung
  - d) Eine lange Narkosedauer
  - e) Ein schlecht lösliches Inhalationsnarkotikum.

## Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 7/01) (aus Heft 10/2001)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--	--

Name:

Straße

PLZ, Ort

Fax:

Email:

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 5,- DM berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

**Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen\*:**

<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **31.12.2001**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 3 93 81 95)** zurück.

### Antwortfeld

	a	b	c	d	e	f	g
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Fragen

### MUSTER

Blackwell	Kurfürstendamm 57	D-10707 Berlin
PvSt. DPAG	A 2330	Entgelt bezahlt
01/01	<b>012345</b>	007

↑  
**Mitgliedsnummer**