

Narkose mit Halothan

Peter Bützer

Inhalt

1	Einleitung/Theorie	2	
2	Aufgabenstellung.....	3	
2.1	Beobachtungen/Messungen.....	4	
Das Modell kann noch verfeinert werden, wenn man weiss, dass das Halothan sich in drei wesentlichen Kompartimenten etwas unterschiedlich verhält:.....			
Simulation (Simulations-Typ 4).....			5
2.2	Simulationsdiagramm.....	5	
2.2.1	1-Kompartiment-Modell.....	5	
2.2.2	3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma).....	5	
2.3	Zeitdiagramm	6	
2.3.1	1-Kompartiment-Modell.....	6	
2.3.2	3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma).....	6	
2.4	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	7	
2.4.1	1-Kompartiment-Modell.....	7	
2.4.2	3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma).....	7	
2.5	Vergleich	9	
2.5.1	1-Kompartiment-Modell.....	9	
2.5.2	3-Kompartiment-Modell.....	9	
3	Interpretation	10	

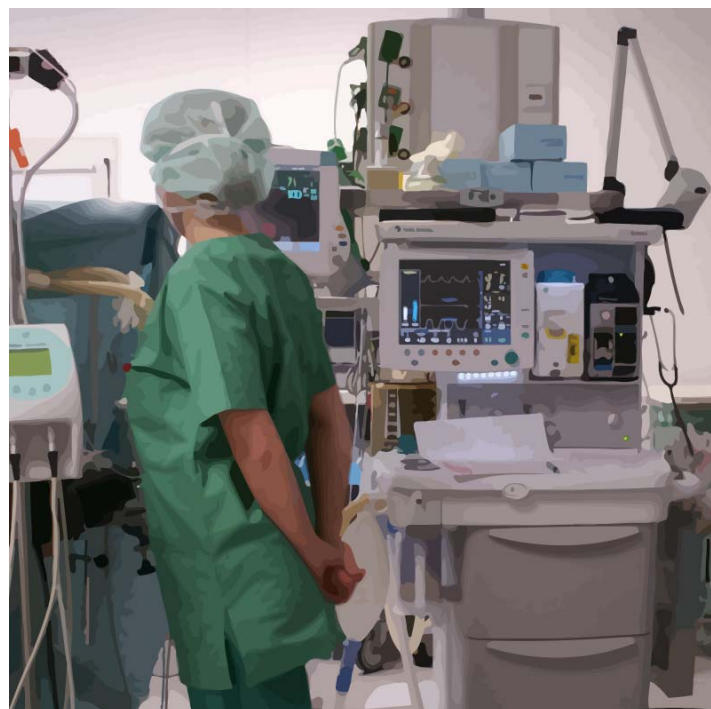


Abbildung 1: Narkoseapparat

1 Einleitung/Theorie¹

IUPAC Name: 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane

SMILES: C(C(F)(F)F)(Cl)Br

InChI: InChI=1/C2HBrClF3/c3-1(4)2(5,6)7/h1H

CAS Nr.: 151-67-7

Halothan ist der Trivialname für das Inhalationsnarkotikum 2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan, $F_3C-CHClBr$ (ist chiral!!), Molmasse 197.39 g/mol. Es ist eine leicht flüchtige, nicht brennbare Flüssigkeit, Dichte 1.871 g/cm³, Sdp. 50 °C, mischbar mit Petrolether und anderen lipophilen Lösungsmitteln, MAK 40 mg/m³, Lagerung licht- und luftgeschützt (Zersetzungs-Gefahr). Es darf mit 0.01% Thymol² stabilisiert werden.

Halothan wird heute fast ausschliesslich zusammen mit Lachgas (Distickstoffoxid, N₂O, Dosis zur Narkoseunterhaltung: 0,8 Vol% Halothan bei 65% Lachgasanteil) angewendet, um die Konzentration von Halothan mit 0.5 - 1 Vol.% so niedrig zu halten, dass Narkosezwischenfälle und bleibende Schädigungen des Patienten nur noch sehr selten vorkommen.

Verwunderlich ist, dass die beiden Enantiomeren in der Wirkung und der Anwendung nicht unterschieden werden und in der medizinischen Literatur ausschliesslich das Racemat diskutiert wird.

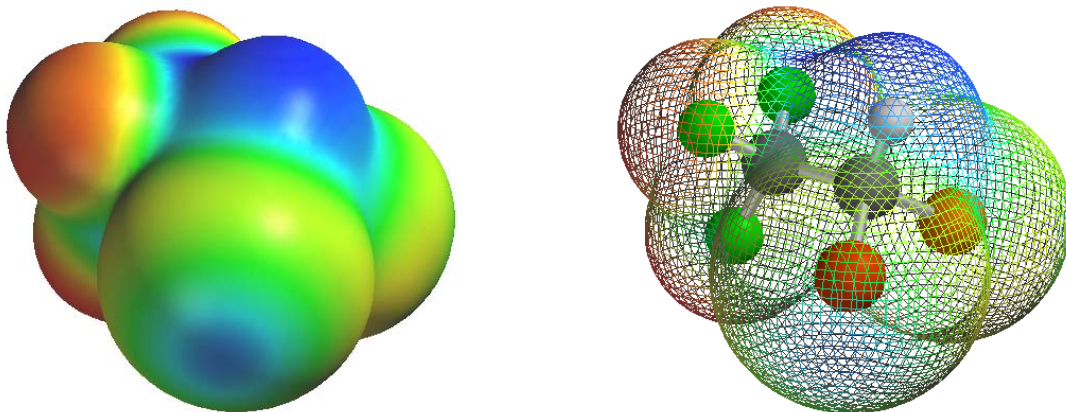


Abbildung 2: Molekülmodelle von Halothan

Das stark lipophile Halothan wird als Gas rasch über die Alveolarmembran resorbiert. Mit dem hohen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten, $K_{BG} = 2.3$, baut sich bei Inhalation konstanter narkotisch wirkender Konzentrationen in ca. 20 min und bei MAK bis mehreren Stunden ein Gleichgewicht zwischen inhalierter Luft und Blutkonzentration auf. Die Lipidlöslichkeit (K_{BG}) gibt einen Hinweis dafür, wie schnell ein Inhalationsanästhetikum ins Gehirn diffundiert.

Die Einleitung der Narkose erfolgt mit einer Konzentration von etwa 1 Vol. % Halothan. Die weitere Narkose erfolgt mit 0.5 - 1.2 Vol. %. Der Steady state ist nach ca. einer Stunde Halothan-Narkose erreicht. 5-10 Minuten nach Beendigung der

¹ NCBI, PubChem, Halothane, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?sid=17388981>, 2008-03-03

² Thymol: 2-Isopropyl-5-methyl-phenol, ein Monoterpen

Halothan-Zufuhr wird das Bewusstsein wieder erlangt. Geringe Überdosierungen führen zeitabhängig und ohne Korrekturmassnahmen zum Tode.

Für Arbeitnehmer gilt am Arbeitsplatz eine Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) von 5 ppm resp. 40 mg/m³.

Verteilungskoeffizienten³:

Lunge/Blut:	2.1
Blut/Gas:	2.5
Gehirn/Blut:	1.9
Niere/Blut:	1.2
Muskel/Blut:	3.4
Muskel/Blut:	51

Der grösste Teil des Halothans, d.h. ungefähr 60 - 80%, verlässt den Kreislauf unverändert über die Lunge. 20 - 40% des absorbierten Halothans werden in der Leber über das Cytochrom P450 System metabolisiert. Bei einer ausreichenden Sauerstoffsättigung, wird Halothan oxidiert. Ca. 12% - 20% des aufgenommenen Halothans wird zum Hauptmetabolit, der Trifluoroacetat-Säure. Weitere Metaboliten sind anorganisches Chlorid, Bromid und wenig Fluorid.

Die Wirkung, vor allem beim Menschen, ist nur bedingt steuerbar und weist erhebliche Nebenwirkungen auf: Es besteht Gefahr der Leberschädigung, Atemdepression und Herzmuskelschwäche. In Europa und den USA ist Halothan daher von den neueren Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran weitgehend abgelöst worden.

2 Aufgabenstellung

Die vorhandenen Daten einer Narkose (Einleitung, steady state, Abbruch, Abklingen) sind mit einem geeigneten Modell zu simulieren. Man weiss heute, dass für die Aufnahme der Narkosegase drei unterschiedliche Kompartimente angenommen werden müssen.

³ Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, CliniPharm, CliniTox, Halothan – Pharmakokinetik, http://vptserver1.uzh.ch/WIR/00000015/1677__F.htm, 2008-03-03

2.1 Beobachtungen/Messungen

Die Daten eines Patienten in der Narkose⁴

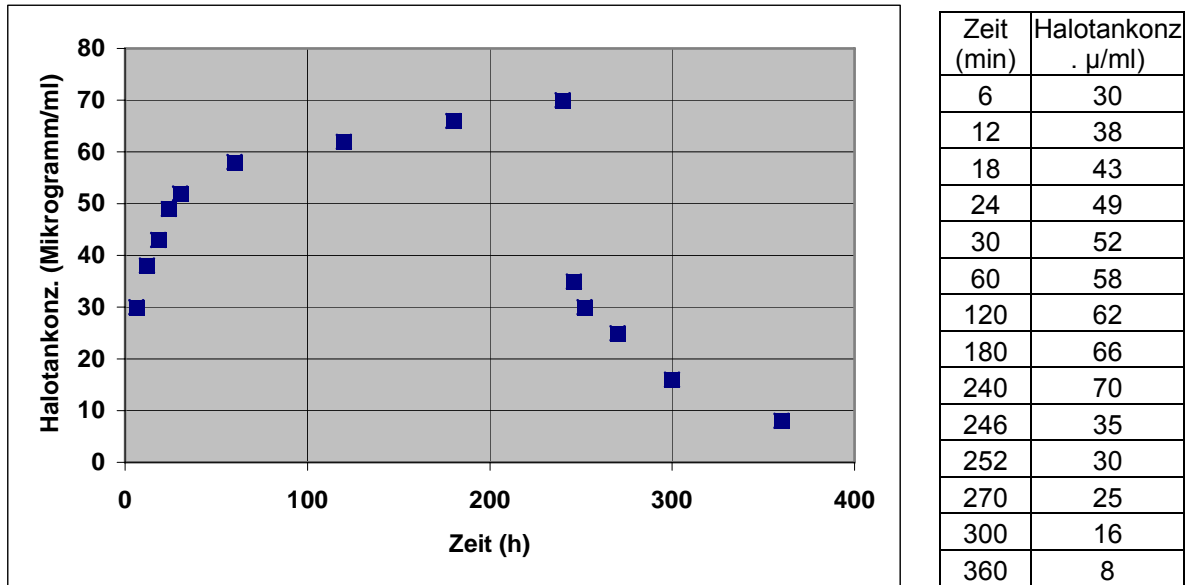


Abbildung 3: Halothankonzentration im Blut bei 0.5 % Halothan in der Atemluft

Dieser Verlauf der Halothankonzentration im Blut soll mit einem einfachen Modell nachgebildet werden.

Das Modell kann noch verfeinert werden, wenn man weiss, dass das Halothan sich in drei wesentlichen Kompartimenten etwas unterschiedlich verhält:

Experimentelle Daten für Halothan mit den drei Kompartimenten alpha, beta, gamma:

	Anflutung HWZ (min)	Abflutung HWZ (min)
alpha	2.8	1.2
beta	4.7	10.5
gamma	99	65

⁴ Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke.(Hrsg.), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Mannheim, 1992, 244

Simulation⁵ (Simulations-Typ 4)⁶

2.2 Simulationsdiagramm

2.2.1 1-Kompartiment-Modell

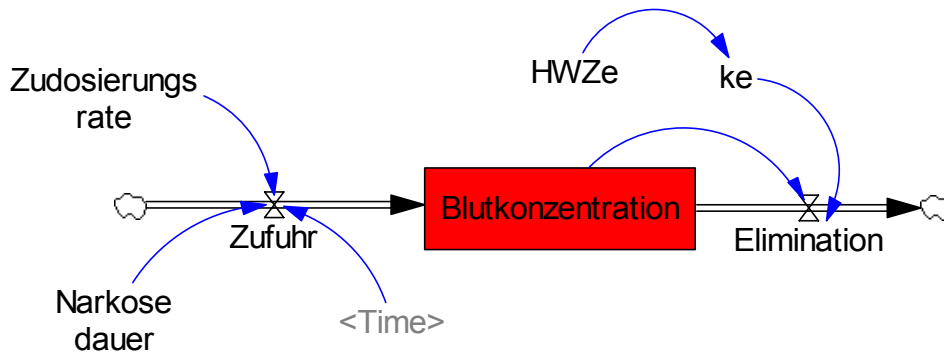


Abbildung 4: Simulationsdiagramm der Anästhesie mit Halothan mit einem einfachen 1-Kompartimentmodell

2.2.2 3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma)

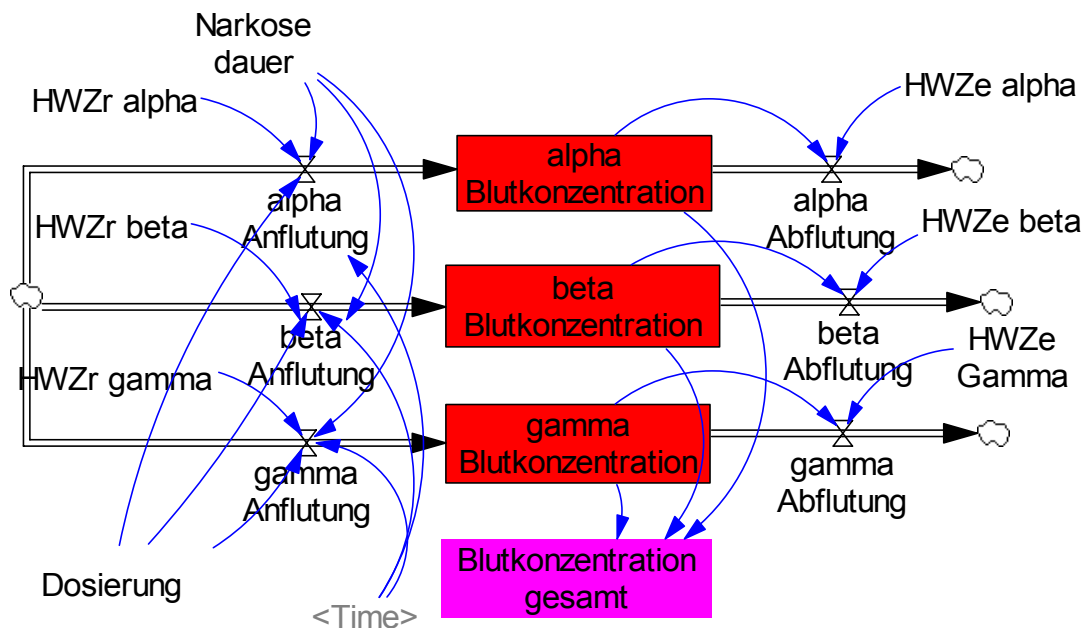


Abbildung 5: Simulationsdiagramm der Anästhesie mit Halothan mit einem 3-Kompartimentmodell

⁵ Simulations-Software: Vensim® PLE, Ventana Systems, Inc., <http://www.vensim.com/>

⁶ Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, 57ff

2.3 Zeitdiagramm

2.3.1 1-Kompartiment-Modell

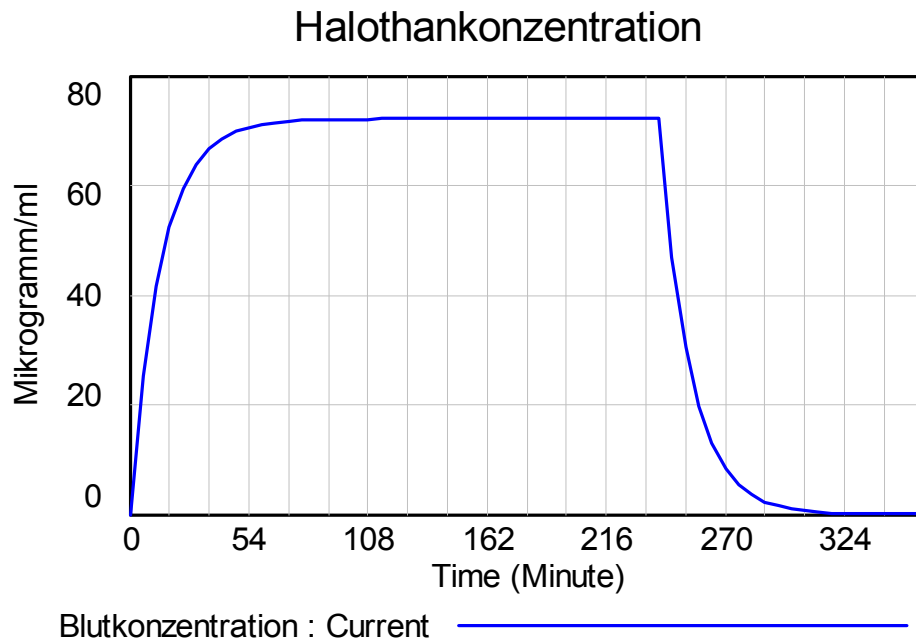


Abbildung 6: Zeitdiagramm der mittleren Halothankonzentration im Blut

2.3.2 3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma)

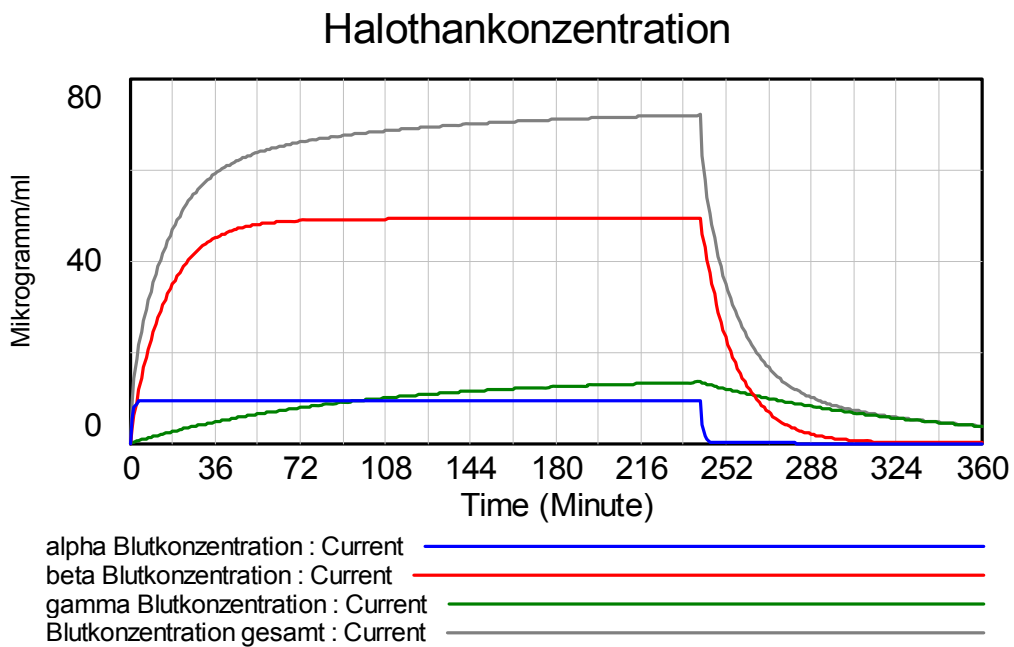


Abbildung 7: Zeitdiagramm der Halothankonzentration im Blut, gebildet durch 3 Kompartimente

2.4 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

2.4.1 1-Kompartiment-Modell

- (01) Blutkonzentration= INTEG (+Zufuhr-Elimination, 0)
Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (02) Elimination= ke*Blutkonzentration
Units: Mikrogramm/ml/Minute [0,?]
- (03) FINAL TIME = 360
Units: Minute
The final time for the simulation.
- (04) HWZe= 10
Units: Minute [0,?]
- (05) INITIAL TIME = 0
Units: Minute
The initial time for the simulation.
- (06) ke= ln(2)/HWZe
Units: 1/Minute [0,?]
- (07) Narkosedauer= 240
Units: Minute [60,360,30]
- (08) SAVEPER = 6
Units: Minute [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (09) TIME STEP = 1
Units: Minute [0,?]
The time step for the simulation.
- (10) Zudosierungsrate= 5
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [1.5,6,0.5]
- (11) Zufuhr= IF THEN ELSE(Time>=Narkosedauer, 0 ,1)*Zudosierungsrate
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]

2.4.2 3-Kompartiment-Modell (alpha, beta, gamma)

- (01) alpha Abflutung= ln(2)/HWZe alpha*alpha Blutkonzentration
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (02) alpha Anflutung=IF THEN ELSE(Narkosedauer>=Time,ln(2)/HWZr alpha ,0)
*Dosierung
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (03) alpha Blutkonzentration= INTEG (+alpha Anflutung-alpha Abflutung, 0)
Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (04) beta Abflutung= ln(2)/HWZe beta*beta Blutkonzentration
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (05) beta Anflutung=IF THEN ELSE(Narkosedauer>=Time,ln(2)/HWZr beta ,0)
*Dosierung
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (06) beta Blutkonzentration= INTEG (+beta Anflutung-beta Abflutung, 0)
Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (07) Blutkonzentration gesamt=(alpha Blutkonzentration+beta Blutkonzentration+gamma Blutkonzentration)

- Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (08) Dosierung= 22
Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (09) FINAL TIME = 360
Units: Minute
The final time for the simulation.
- (10) gamma Abflutung= $\ln(2)/HWZe$ Gamma*gamma Blutkonzentration
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (11) gamma Anflutung= IF THEN ELSE(Narkosedauer>=Time, $\ln(2)/HWZr$ gamma
,0)*Dosierung
Units: Mikrogramm/(Minute*ml) [0,?]
- (12) gamma Blutkonzentration= INTEG (+gamma Anflutung-gamma Abflutung,0)
Units: Mikrogramm/ml [0,?]
- (13) HWZe alpha= 1.2
Units: Minute [0,?]
- (14) HWZe beta= 10.5
Units: Minute [0,?]
- (15) HWZe Gamma= 65
Units: Minute [0,?]
- (16) HWZr alpha= 2.8
Units: Minute [0,?]
- (17) HWZr beta= 4.7
Units: Minute [0,?]
- (18) HWZr gamma= 99
Units: Minute [0,?]
- (19) INITIAL TIME = 0
Units: Minute
The initial time for the simulation.
- (20) Narkosedauer= 240
Units: Minute
- (21) SAVEPER = TIME STEP
Units: Minute [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (22) TIME STEP = 1
Units: Minute [0,?]
The time step for the simulation.

2.5 Vergleich

2.5.1 1-Kompartiment-Modell

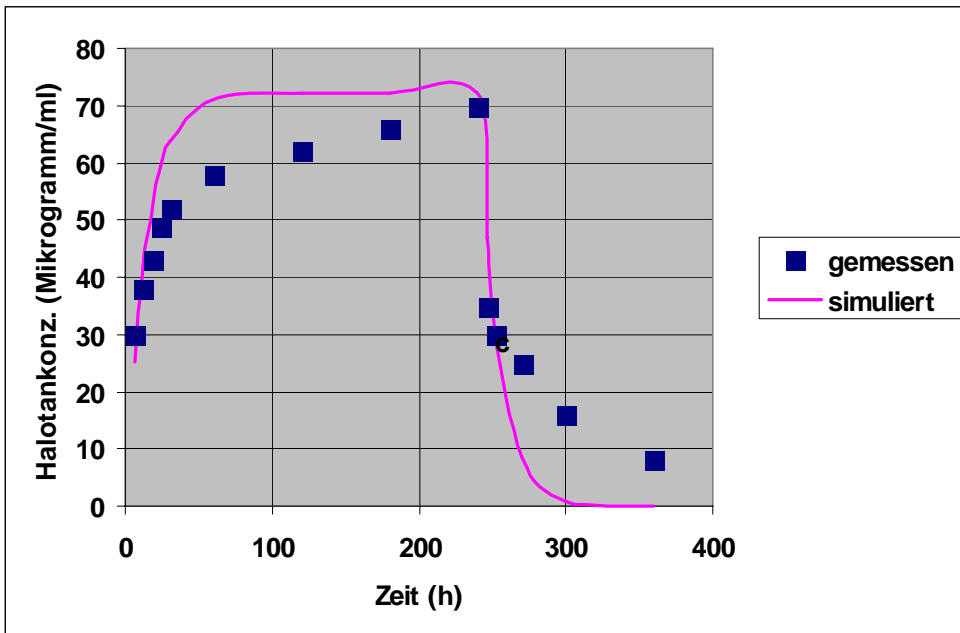


Abbildung 8: Vergleich von Messungen und Simulation mit dem 1-Kompartiment-Modell

2.5.2 3-Kompartiment-Modell

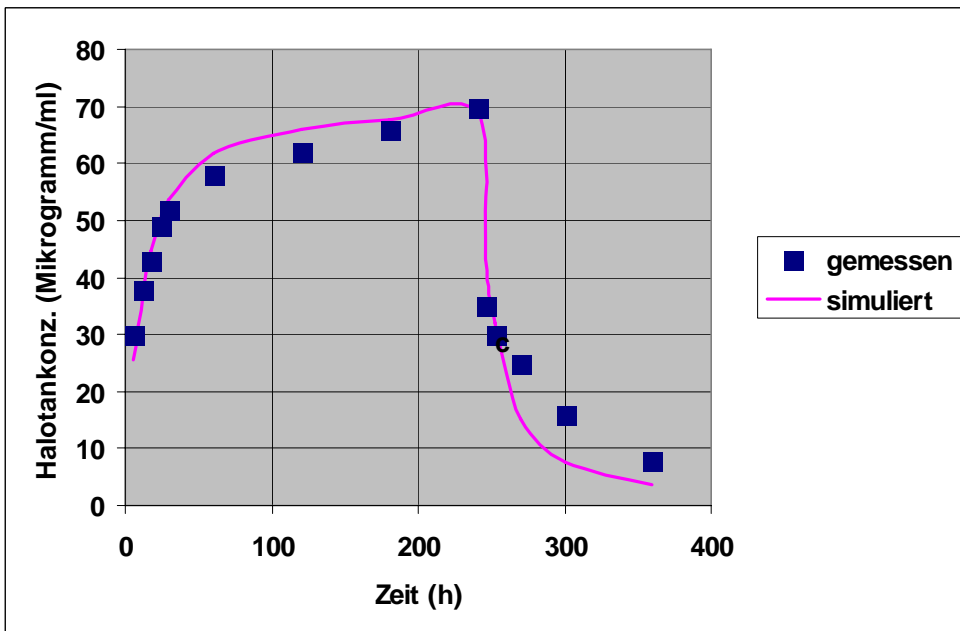


Abbildung 9: Vergleich von Messungen und Simulation mit dem 3-Kompartiment-Modell

3 Interpretation

Es wurde ein N_2O/O_2 /Halothan-Gemisch für die Narkose verwendet. Bei der Simulation wurde nur das Halothan berücksichtigt, was gewisse Abweichungen, vor allem in der Abflutungsphase erklären könnte.

Wenn man die Verteilungskoeffizienten betrachtet, dann speichert das Fettgewebe sehr viel Halothan. Aus diesen Simulationen geht jedoch hervor, dass dieser Anteil unbedeutend ist, was deutlich macht, dass die kleine Reaktionsgeschwindigkeit der Aufnahme wichtiger ist, als die Gleichgewichtskonstante.

Der spannendste Teil für einen Chemiker ist die Tatsache, dass keine leicht verfügbaren Daten über die Unterschiede der Wirkungen der beiden chiralen Moleküle in der medizinischen Literatur zu finden sind.

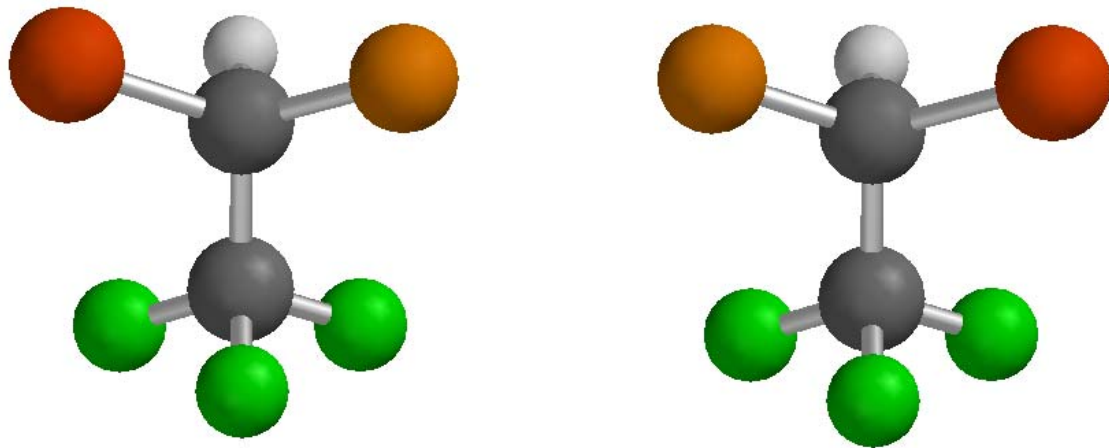


Abbildung 10: R-Halothan (links) und S-Halothan (rechts) (Farben: Dunkelgrau: C, hellgrau: H, grün: F, orange: Cl, rot: Br)