

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken -

**Auswirkungen von Xenon auf die Blutgasanalyse,
die Narkoseausleitungszeit und die postnarkotische Vigilanz.
Eine prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät des
Universitätsklinikums Münster

vorgelegt von
Misch, Pascal
aus Münster / Westfalen

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Willhelms-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Elmar Berendes

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christof Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 07.04.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken -

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Elmar Berendes

2. Berichterstatter.

Zusammenfassung

**Auswirkungen von Xenon auf die Blutgasanalyse, die Narkoseausleitungszeit
und die postnarkotische Vigilanz. Eine prospektive, randomisierte
Doppelblind-Studie**
(Pascal Misch)

In dieser prospektiven, randomisierten klinischen Doppelblind-Studie sollte untersucht werden, ob es unter Xenonanästhesie zu Ungenauigkeiten in der Pulsoxymetrie kommen kann, da Xenon potentiell mit dem Messverfahren (Infrarotlicht) interferiert. Als Referenz wurde hier das Blutgasanalyseverfahren gewählt. Im zweiten Untersuchungsabschnitt wurde die Narkoseausleitungszeit (Zeit vom Operationsende bis zur Extubation) von Xenon vs. Isofluran gemessen. Des Weiteren wurde mit Hilfe des ALDRETE Score die postnarkotische Vigilanz der beiden Patientenpopulationen festgehalten, um Unterschiede in den zwei Gruppen an Hand von Aktivität, Atmung, Zirkulation, Bewusstseinsgrad und der Hautfarbe festzustellen.

Die zwei Gruppen (Xenon vs. Isofluran, jeweils $n = 16$) waren in Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht, ASA Klassifikation, Dauer der geschlossenen Ventilation und Dauer des Eingriffs vergleichbar. In einer Subpopulation von 20 Patienten wurden die Blutgasanalysen mit den homologen Sättigungen der Pulsoxymetrie durchgeführt. Die Narkoseausleitungszeit wurde als Zeit vom Operationsende bis zur Extubation definiert. Der ALDRETE Score wurde 5, 10, 15 und 30 Minuten nach Extubation bestimmt.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der Bestimmung der Sättigung mit einem Pulsoxymeter oder einem Blutgasanalyse-Gerät ($p > 0,005$). In der Betrachtung der Narkoseausleitungszeit zeigte sich, dass die Patienten schneller zu Bewusstsein gelangten (Xenon 7 ± 4 min vs. Isofluran 23 ± 10 min). Im dritten Untersuchungsabschnitt lieferte Xenon im ALDRETE Score zumeist die besseren Ausgangswerte (8 ± 1 vs. 7 ± 1). Im Verlauf der Messungen glichen sich die Werte an, bis sie zuletzt identisch waren (9 ± 1 vs. 9 ± 1).

Somit ist festzuhalten, dass es denkbar wäre, Xenon bei bestimmten Patientenpopulationen und bei besserer Konkurrenzfähigkeit bezüglich der Herstellungskosten, einen breiteren Einsatz in der Klinik zu ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
1.1	Xenon: historischer Überblick	3
1.2	Physikalische Eigenschaften	5
1.3	Zentrale Wirkungen von Xenon	7
1.4	Respirationstrakt	8
1.4.1	Atemmechanik	8
1.4.2	Diffusionshypoxie	9
1.5	Kardiovaskuläre Effekte	10
1.6	Endokrine und neurohumorale Wirkungen	11
1.6.1	Analgetische Potenz von Xenon	12
1.7	Fragestellung der Arbeit	13
2.	Material und Methoden	14
2.1	Patientenpopulation	14
2.2.	Verwendete Materialien und Geräte	15
2.2.1	Physioflex [®]	15
2.2.2	SOLAR [®] TRAM 4rR [®] Pulse Oximetry Module	16
2.2.2.1	Grundlagen der Pulsoxymetrie	16
2.2.3	Blutgasanalysator ABL520 [™]	19
2.2.3.1	Grundlagen des Blutgasanalysators	19
2.3	Anästhesieführung	24
2.4	ALDRETE Score	26

3.	Ergebnisse	28
3.1	Pulsoxymetrie versus Blutgasanalyse	28
3.2	Ergebnisse der Narkoseausleitungszeit	31
3.3	ALDRETE Score	32
3.3.1	Postoperative Aktivität	33
3.3.2	Postoperative Respiration	34
3.3.3	Postoperative Vigilanz	35
3.3.4	Postoperative Kreislaufsituation	36
3.3.5	Postoperatives Hautkolorit	37
4.	Diskussion	38
4.1	Einführung	38
4.2	Vigilanzbestimmung mit dem ALDRETE Score	39
4.3	Beeinflussung der Ausleitungszeit durch das Anästhetikum	39
4.4	Ausblick im Rahmen der Multicenterstudie	40
4.5	Verwendung von Xenon in der Anästhesie	41
5.	Zusammenfassung	44
6.	Literaturverzeichnis	46
7.	Danksagung	54
8.	Lebenslauf	55

1. Einleitung

1.1 Xenon: historischer Überblick

Das Wort Xenon kommt aus dem Griechischen und bedeutet „der Fremde“. Das Edelgas Xenon wurde 1898 von Ramsay und Travers als Restsubstanz bei der Zerlegung von Luft entdeckt und bildet zusammen mit Helium, Neon, Argon, Krypton und Radon die chemische Gruppe der „Inertgase“. Die gesamte Gruppe der „Inertgase“ wurde 1962 in „Edelgase“ umbenannt, nachdem einige mögliche chemische Verbindungen von Fluor und auch Xenon gefunden wurden. Xenon ist das schwerste stabile Gas dieser Gruppe und das Einzige mit anästhetischen Eigenschaften unter normobaren Bedingungen (16)

Abgesehen vom Edelgas Radon ist Xenon das seltenste Edelgas. Das Vorkommen ist mit 0,0000087% in der Atmosphäre extrem gering, sodass die weltweite Gesamtmenge an vorhandenem Xenon auf rund 400 Mio. Tonnen geschätzt wird. Zum besseren Verständnis kann man sich vorstellen, dass ein Raum mit 25 m² Grundfläche und 4 m Höhe (100m³) durchschnittlich 8 ml Xenon enthält. Ausgehend von der Hypothese, dass die relative Verteilung aller Elemente des Periodensystems zum Zeitpunkt der Erdentstehung die gleiche gewesen ist, enthält die Erdatmosphäre somit 2000-mal weniger Xenon als erwartet. Dies ist der Grund für die weltweite Suche nach bislang unentdeckten Xenonvorkommen.

Das Edelgas Xenon wird derzeit in der Lampenindustrie (Autolampen, Blitzlicht etc.), Elektronik- und Laserindustrie, im Rahmen von Raumfahrtprojekten, in Röntgenröhren und in der Medizin (Perfusionsmessungen, Anästhesie) benutzt. So zählt der Gebrauch von Xenon zur Bestimmung von Flussraten in unterschiedlichen Geweben oder zur Darstellung der intrapulmonalen Gasverteilung seit Jahrzehnten zum Standard. Neuerdings findet es auch im Bereich der Kernspintomographie Anwendung (35, 36).

Die anästhetischen Eigenschaften von Xenon im Menschen wurden vor annähernd 50 Jahren von Cullen et al. erstmals beschrieben (16). Die Idee hierzu lieferten Berichte von Tauchern während Tieftauchversuchen, die ab einer gewissen Tauchtiefe über das Auftreten von Müdigkeit bei mit Xenon versetzten Gasgemischen berichteten (6). Lawrence et al. führten aufgrund dieser Beschreibungen einige Jahre später die ersten Untersuchungen an Mäusen durch und zeigten die anästhetischen Eigenschaften des Gases (31). Der MAC Wert - das heißt die minimale anästhetische Konzentration, bei der 50% aller Patienten auf einen definierten chirurgischen Stimulus (ein mindestens fünf Zentimeter langer Hautschnitt an Brust oder Abdomen) nicht mehr mit einer Abwehrreaktion reagieren - im Menschen wurde von Cullen im Jahr 1951 mit 71 % bestimmt (16). Mittlerweile wurde dieser Wert aufgrund der damaligen technischen Einschränkungen auf 63% korrigiert (40). Nachdem es danach mehrere Jahrzehnte still um die Substanz war, wurde 1990 die erste Patientenstudie von Lachmann et al. durchgeführt (29). In dieser Studie wurde die anästhetische Effizienz und Potenz von Xenon und Lachgas und Ihre Effekte auf das Kreislauf- und Respirationssystem untersucht. An dieser Untersuchung nahmen 40 Patienten (24 weibliche und 16 männliche Patienten im Alter von 21 bis 59 Jahren) der ASA Klasifikation I und II, die sich einem elektiven Eingriff unterzogen haben, teil. Es zeigte sich, dass die Patienten unter der Xenonanästhesie kreislaufstabiler waren als in der Vergleichsgruppe. Des Weiteren war die Lungen-Compliance unter der Xenonanästhesie deutlich stabiler. Seitdem stößt Xenon auf immer breiteres Interesse und wird im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen von Arbeitsgruppen in Deutschland, den Niederlanden, Frankreich, Österreich, Schweden, Rußland und Japan erfolgreich angewandt.

Die Anwendung von Xenon in der Anästhesie zeichnet sich durch hämodynamische Stabilität des Patienten aus und hat, bedingt durch den geringsten Blutgas/Gas- Verteilungskoeffizienten aller Inhalationsanästhetika, die schnellste Einschlaf- und Aufwachcharakteristik (7, 8, 9, 23, 24, 27, 32, 33, 38, 41, 49).

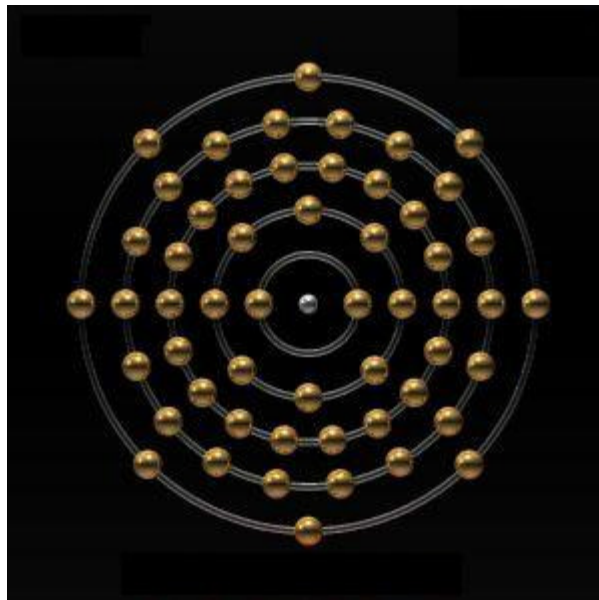
Da Xenon als Edelgas im Gegensatz zu den konventionellen Inhalationsanästhetika und zu Lachgas keine Umweltbelastung bzw. Effekt auf die Ozonschicht aufweist, ist dieses Edelgas aus ökologischen Aspekten als ideales Anästhetikum zu bewerten. Die Erkenntnis der Auswirkungen von Lachgas und allen anderen volatilen Anästhetika als Treibhausgas auf die Atmosphäre und seine z. T. immundepressiven Wirkungen haben zu einem verstärkten Interesse an der Anwendung von Xenon in der Anästhesie geführt.

1.2 Physikalische Eigenschaften

Xenon ist ein farbloses, geruchs- und geschmackloses Gas aus der Gruppe der Edelgase. Es trägt die Nummer 54 des chemischen Periodensystems und besitzt ein Molekulargewicht von 131,3 g/mol. Derzeit sind neun stabile Isotope und zahlreiche künstliche Isotope bekannt. Sein Gefrierpunkt liegt bei 107,1° Celsius. Die chemische Dichte ist viermal höher als die von Luft und 3,4 mal höher als die von Lachgas. Das Gas ist als Edelgas nicht brennbar und kann im Gasgemisch nicht zur Explosion gebracht werden. Sein Öl/Wasser-Löslichkeitskoeffizient liegt bei 20 und ist somit der höchste aller Edelgase. Xenon ist die einzige Substanz dieser Gruppe mit anästhetischen Eigenschaften unter normobaren Bedingungen. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist verglichen mit den anderen in der Anästhesie verwandten Gasen wie Lachgas (0,47) (19), Sevofluran (0,65) (15,18) oder Isofluran (1,4) (20) mit 0,14 (41) extrem gering. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient beschreibt das Lösungsverhalten eines gas- oder dampfförmigen Anästhetikums. Ein hoher Koeffizient bedeutet, dass bei einer Narkoseeinleitung erst große Mengen an Anästhetikum im Blut gelöst werden, bevor ein Ausgleich zwischen den Partialdrücken in Atemluft (der Luft in den Lungenbläschen-Alveole) und Blut eintritt. Somit kommt es indirekt zu verzögerter Abgabe des Narkotikums in das Zentrale Nervensystem, womit sich die Narkoseinduktion verlängert. Geringe Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten stehen für hohe Qualität des Narkotikums. Xenon diffundiert frei durch Gummi und kann zu signifikanten Gasverlusten bei Verwendung nicht geeigneter

Trachealtuben führen, was letztlich zu Kontraindikationen (z.B. bei Schädel-Hirn-Traumata und Ileus-Symptomatik) führen kann, da es so in freie Hohlräume diffundieren kann (Strukturformel Xenon Grafik 1).

Grafik 1: Shell-Formel von Xenon (© webelements.com)



1.3 Zentrale Wirkungen von Xenon

Pittenger et al. zeigten in einer Untersuchung an Rhesusaffen, dass die Applikation von Xenon bei einem Xenonpartialdruck über dem Atmosphärendruck zu einem Atemstillstand bei den Tieren führt (39). Aber auch niedrige Xenonkonzentrationen, wie von Turki bei Untersuchungen des zerebralen Blutflusses gezeigt, führen zu einer Verlangsamung der Atemfrequenz (54). Die Bradypnoe wird mit einem kompensatorischen Anstieg des Atemzugvolumens bei gleich bleibendem Atemminutenvolumen unter Xenonanästhesie kompensiert. Hier scheint ein Unterschied zu einer Erhöhung der Atemfrequenz mit konsekutivem Abfall der Atemzug- und Atemminutenvolumina zu führen (53).

Neueren Untersuchungen zufolge scheint Xenon als Antagonist des Glutamats am N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) zu wirken. Hiermit läßt sich in erster Linie die größere analgetische Potenz von Xenon im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika erklären. Ungeklärt erscheint jedoch, ob und wenn auf welche Weise Xenon am GABA-Rezeptor wirkt (21). In jedem Fall müßte dann ein anderer Mechanismus greifen als beispielsweise der des Isofluran, dessen hypnotische Wirkung auf einem Abfall der exzitatorischen postsynaptischen Spannung und einem Anstieg der inhibitorischen postsynaptischen Potentiale in Neuronen des Hippocampus zu beruhen scheint (17,21).

1.4 Respirationstrakt

1.4.1 Atemmechanik

Der Atemwegswiderstand wird nicht allein durch die Geometrie des Atemwegs bestimmt. Weitere Faktoren wie Viskosität und Dichte eines Gases sowie der Flow haben einen nicht unmaßgeblichen Anteil auf den Atemwegswiderstand (28).

Der Atemwegswiderstand selbst besitzt einerseits viskositätsabhängige, andererseits dichteabhängige Anteile. Ist der Flow innerhalb des Atemwegs laminar, so ist der Atemwegswiderstand viskositätsabhängig. Ist der Flow jedoch turbulent, so ist die Dichte eines Gases die entscheidende Einflussgröße auf den Atemwegswiderstand. In den Bronchiolen wird der intrapulmonale Gasfluss im Allgemeinen als laminar angenommen, wobei er in der Trachea und Bronchien als turbulent anzusehen ist, wenn der Gasfluss größer als $1\text{ l} \cdot \text{s}^{-1}$ ist (14). Das Edelgas Xenon ist etwa um den Faktor 3 dichter und seine Viskosität ist etwa doppelt so hoch wie Lachgas. Deshalb muß ein Anstieg des Atemwegswiderstandes während der Beatmung mit Xenon in höheren Konzentrationen in Abhängigkeit vom Beatmungsmodus erwartet werden.

Lachmann et al. verglichen in der ersten größeren klinischen Untersuchung an 40 Patienten auch die Effekte von 70% Xenon+30% O₂ mit 70% N₂O+30% O₂ auf die Lungenmechanik. Es zeigte sich eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes in der Xenon- sowie der Lachgasgruppe im Vergleich zur Baseline ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (29) feststellen zu können. Die arterielle Sauerstoffsättigung fiel bei acht Patienten der Lachgasgruppe unter 92%, jedoch bei keinem Patienten in der Xenongruppe. Es zeigte sich somit, dass die Patienten unter der Xenonanästhesie bei der Lungen-Compliance stabiler waren als in der Vergleichsgruppe.

1.4.2 Diffusionshypoxie

Die Diffusionshypoxie oder „Finkeffekt“ ist definiert als Abfall des Sauerstoffpartialdrucks nach Absetzen eines Gasgemisches und Atmen von Raumluft. In der Anästhesie tritt dieses Phänomen bekanntlich bei Verwendung von Lachgas/Sauerstoffgemischen (N_2O/O_2) auf. Bei einem Abfall des alveolären N_2O - Partialdrucks kommt es zu einer schnellen Äquilibration durch Ausstrom von N_2O aus der Blutbahn bedingt durch die hervorragende Löslichkeit. In der Alveole selbst findet der ausgleichende Einstrom von Stickstoff in die Blutbahn langsamer statt, und es kommt zu einer Verdrängung des Sauerstoffs in der Alveole. Aufgrund der hervorragenden Löslichkeit von Xenon kann es auch bei dieser Narkose zu einer Diffusionshypoxie kommen, wenn am Ende der Anästhesie Xenon nicht durch 100% Sauerstoff ersetzt wird. Stahl et al. untersuchten die Eliminationsphasen von Xenon vs. N_2O -Anästhesien beim Schwein. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Auftreten einer Diffusionshypoxie unter Xenon möglich, aber weniger wahrscheinlich ist als unter Verwendung von Lachgas (48). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die geringe Löslichkeit von Xenon in Flüssigkeiten. So ist die Löslichkeit eine Hauptdeterminante bei der Diffusion eines Gases über ein Gewebe, und Xenon diffundiert trotz seines geringen Blut-/Gas-Koeffizienten langsamer in die Alveole als Lachgas (11, 12, 13).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorhandenen Veränderungen der Atemmechanik verbunden mit einem Anstieg des Atemwegswiderstands keine Auswirkungen auf den Gasaustausch unter Xenonanästhesie haben.

1.5 Kardiovaskuläre Effekte

In den positiven kardiovaskulären Effekten liegen die eigentlichen Vorteile der Xenonanästhesie. So konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass Xenon wenig bis keine Auswirkungen auf den Herz-Index, Blutdruck oder den systemischen Widerstand hat (7). Jedoch wird von einigen Autoren über eine Verlangsamung der Herzfrequenz berichtet (9, 32, 38). Der Mechanismus dieser Frequenzreduktion ist bislang ungeklärt. Bislang liegen drei Untersuchungen zum Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität vor. So untersuchten Hettrick et al. den Einfluss im Tiermodell an Hunden mit induzierter Kardiomyopathie und Lutrop et al. die Wirkungen mittels transösophagealer Echokardiographie auf den linken Ventrikel im Menschen (27, 32). Rossaint et al. stellten in einer Multicenterstudie fest, dass Xenon weniger kardiovaskulären Stress in Bezug auf arteriellen Mitteldruck als Isofluran in der Gruppe der gesunden Patienten zeigt (47). Im Gegensatz zu den meisten Anästhetika alteriert Xenon nicht mit der myokardialen Kontraktilität. Stowe et al. zeigten in lokalisierten Meerschweinchenherzen, dass Xenon in Bezug auf andere Inhalationsanästhetika nicht erheblich Puls, atrioventriculäre Übertragungszeit, linken ventrikulären Druck, Koronarfluss, Sauerstoffextraktion, Sauerstoffverbrauch, Herz-Leistungsfähigkeit und Flussantworten zum Bradykinin ändert (50). In allen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es im Gegensatz zu den herkömmlichen Inhalationsanästhetika zu keiner Depression der myokardialen Kontraktilität durch Xenon kommt. Eine aktuelle Studie zeigt, dass es bei der Reperfusion unter Xenon zu keiner Einschränkung der myokardialen Kontraktilität kommt (25). Aus Untersuchungen im Tiermodell ist bekannt, dass eine Vielzahl der üblicherweise in der Anästhesie verwendeten Medikamente Einfluss auf den zellulären Ca^{2+} Ionenstrom nimmt (52). Im Gegensatz dazu konnte unter Xenonkonzentrationen von 80% gezeigt werden, dass der Ca^{2+} Ionenstrom unter Xenonanästhesie unbeeinflusst bleibt (45). Eventuell könnte hier der Grund für die geringen oben beschriebenen Effekte der Xenonanästhesie auf das myokardiale Gewebe gesehen werden.

1.6 Endokrine und neurohumorale Wirkungen

Boomsma et al. verglichen die kardiovaskuläre Stabilität während einer Xenonanästhesie mit Lachgas im Menschen (7). Innerhalb der Untersuchung wurde jeweils Fentanyl in Einzeldosen verabreicht, wenn der arterielle Blutdruck um 20% des Ausgangswerts überschritten wurde. Insgesamt war der Fentanylverbrauch in der Xenongruppe geringer als in der Vergleichsgruppe. Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Kortisol sowie Prolaktin wurden zu elf Messzeitpunkten vor, während und nach unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen bestimmt. Perioperativ stiegen Noradrenalin und Prolaktin in beiden Gruppen an. Adrenalin und Kortisol waren in der Lachgasgruppe im Gegensatz zur Xenongruppe erhöht. Die Plasmadopaminkonzentrationen waren in beiden Gruppen unverändert. In der unmittelbaren postoperativen Phase waren die Plasmakonzentrationen bei allen Patienten gleichermaßen erhöht und normalisierten sich innerhalb der ersten drei bis vier Stunden postoperativ. In Anbetracht der MAC-Werte ein jedoch zu erwartendes Ergebnis.

Marx et al. zeigten die Wirkungen unterschiedlicher Xenonkonzentrationen auf die endokrine Antwort in einem Groß-Tiermodell. Die Plasmakonzentrationen von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin wurden an intubierten Schweinen während eines standardisierten chirurgischen Stimulus (Hautinzision) bestimmt (38). Die gewonnenen Daten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die eine kontinuierliche intravenöse Anästhesie mit Thiopental erhielt. Zur Analgesie wurde Buprenorphin in Einzeldosen verabreicht. Die Untersuchung zeigte eine deutliche Reduktion der AdrenalinKonzentration in der Xenongruppe. Dopamin und Noradrenalin zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede und waren über den Versuchszeitraum innerhalb der normalen Grenzen. Letztlich konnte so auf eine bessere Kreislaufstabilität geschlossen werden.

1.6.1 Analgetische Potenz von Xenon

Xenon besitzt eine analgetische Eigenwirkung. Dies erscheint umso wahrscheinlicher unter Betrachtung der Wirkung von Xenon am NMDA-Rezeptor (17). Lachmann et al. untersuchten die Effektivität und Potenz eines 70% Xenon+30% O₂-Gemisches vs. 70% N₂O+30% O₂. Die Studiengruppe konnte zeigen, dass der Opiatverbrauch bei festgelegten hämodynamischen Grenzwerten in der Xenongruppe nur 20% im Vergleich zur Kontrollgruppe betrug (29). Neuere Untersuchungen belegen die analgetische Wirkung von Xenon während der Anästhesie. In diesem Zusammenhang untersuchten Nakata et al. die somatische und hämodynamische Antwort an 25 Patienten bei einer nach der Mapleson-Formel (37) errechneten konstanten Xenonkonzentration von 0,7 MAC bei unterschiedlichen Fentanylplasmakonzentrationen bei einem Hautschnitt. Nakata et al. konnten zeigen, dass die notwendige Plasmakonzentration von Fentanyl unter Xenon deutlich geringer war als im Vergleich zur Lachgasgruppe (40).

1.7 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Hypothese, dass Xenonlicht mit der Infrarotspektralphotometrie interagiert, was folglich mit der Verfälschung von Messwerten assoziiert sein kann. In der Anästhesie wird die Pulsoxymetrie als non-invasives Standard-Monitoring der Sauerstoffsättigung genutzt. Da dieses Verfahren auf der Lichtabsorption von Infrarotlicht basiert, können auch hier Messungenauigkeiten resultieren, wobei potentiell falsch hohe Werte geliefert werden (26). In Analogie ist es denkbar, dass auch Xenon pro Anaesthesia Abweichungen in der Pulsoxymetrie induziert und konsekutiv die Registrierung der exakten Sauerstoffsättigung alteriert. Da diese Überwachung essentiell für die Sicherheit der Patienten ist, sollte in dieser Studie evaluiert werden, ob die von der Pulsoxymetrie gelieferten Werte signifikant von den "wahren" Sauerstoffsättigungen der arteriellen Blutgasanalyse differieren. Ferner sollte kritisch hinterfragt werden, ob sich die Oxygenierung der Patienten während der Narkose statistisch von der mit Isofluran anästhesierten Kontrollgruppe unterscheidet. Da ökonomische Aspekte in der heutigen Zeit zunehmend an Bedeutung gewinnen, ist eine schnelle Regenerierung der Patienten von größter Bedeutung. Deshalb wurden in dieser Untersuchung ebenso die Narkoseausleitungszeiten wie der postoperative ALDRETE Score (1, 2), der die postoperative Vigilanz repräsentiert, ausgewertet.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulationen

Nach dem Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission und den unterschriebenen Einverständniserklärungen der Patienten wurden 32 Probanden in diese prospektive, randomisierte klinische Studie eingeschlossen. Hierbei handelte es sich um 14 Männer und 18 Frauen, die im Alter von 18-78 Jahren waren, der ASA-Klasse I oder II angehörten und sich einem elektiven urologischen, respektive gynäkologischen Eingriff unterzogen. Die Untersuchungen fanden an einem Zentrum (Universitätsklinikum Münster) im Rahmen einer europaweiten Multicenterstudie statt. An der Multicenterstudie nahmen insgesamt 218 Patienten in mehreren Zentren in 5 europäischen Staaten (Frankreich, Österreich, Holland, Italien und Deutschland) teil. Nach dem Zufallsprinzip wurde am Operationsmorgen ein Kuvert geöffnet, aus dem hervorging, ob die Patienten mit Xenon (Xenon pro Anaesthesia[®], Messer, Griesheim) oder Isofluran (Forene[®], Abbot Laboratories, Abbott Park, Illinois) anästhesiert wurden. Der ALDRETE Score wurde auf die gesamte Probandengruppe bezogen. In einer Subpopulation von 20 Patienten wurden die Blutgasanalysen mit den homologen Sättigungen der Pulsoxymetrie (SOLAR[®]TRAM 4rR[®] Pulse Oximetry Module, GE Medical Systems, Waukesha) verglichen.

2.2 Verwendete Materialien und Geräte

2.2.1 Physioflex®

Der Aufbau des Physioflex® (Dräger, Lübeck) basiert auf dem Prinzip eines Lungenfunktionsmessplatzes und bietet damit die Möglichkeit eines Physiologie-Management (Grafik 2). Bei der quantitativen Inhalationsanästhesie entspricht die Zufuhr aller Gase der tatsächlichen Aufnahme durch den Patienten. Der Physioflex® ist ein vollständig geschlossenes System, was weniger Xenonverbrauch impliziert, mit Umwälzpumpe, Membrankammern, Gasdosierventilen, Gasanalysatoren, Filter, elektronischer Narkosemitteldosierung und Narkosemittelfilter. Das System wird nach der Festlegung der Parameter über einen Rechner zentral gesteuert. Einmal eingestellt, arbeiten der Kreislauf und seine Komponenten ganz nach Vorgabe der gewünschten Anästhesieführung. Eine manuelle Steuerung entfällt weitgehend. Durch den geschlossenen Kreislauf wirkt die kontinuierliche Gasregelung schnell und präzise. Physioflex gleicht den Sauerstoff- und Lachgas-/Xenonverbrauch permanent aus.

Grafik 2: Physioflex® (Dräger, Lübeck)



2.3.2 SOLAR[®] TRAM 4rR[®] Puls Oximetrie Modul

Über dieses Modul der Firma GE Medical[®] (Boston, USA) (Grafik 3) wurde die Sauerstoffsättigung bestimmt. Das Gerät arbeitet mit einer Wellenlänge von 660 und 920 Nanometer (nm) und errechnet die Sauerstoffsättigung.

Grafik 3: SOLAR[®] TRAM 4rR[®] Puls Oximetrie Modul GE Medical[®] (Boston, USA)



2.3.2.1 Grundlagen der Pulsoxymetrie

Theorie

Das Konzept der Überwachung der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung durch optische Methoden ist seit 40 Jahren bekannt. Aber erst in den letzten zehn Jahren sind Oximeter, die kontinuierlich die Sauerstoffsättigung messen, im Handel erhältlich. So konnte sich diese Art der Messung aufgrund der Entdeckung der Pulsoxymeter-Technik und der revolutionären Entwicklung auf dem Gebiet der elektronischen Computertechnologie durchsetzen (43, 44).

Das Pulsoximeter erhält aus seiner In-vivo Messung des pulsierenden Blutes sein Signal und benötigt daher nur zwei Wellenlängen (oxygeniertes und desoxygeniertes Blut).

Ungefähr 1-2% des Sauerstoffs sind im Plasma gelöst, wogegen die verbleibenden ca. 98% durch das Hämoglobin transportiert werden. Hämoglobin enthält vier Eisenatome, von denen jedes ein Sauerstoffmolekül binden kann. Die tatsächliche Zahl der Sauerstoffmoleküle, die durch das Hämoglobinmolekül gebunden werden können, hängt sowohl vom Sauerstoffpartialdruck, pO_2 , als auch von der Konfiguration des Hämoglobins ab. Normalerweise ist der pO_2 in den Lungen so konstant, dass das Hämoglobin nahezu mit Sauerstoff gesättigt ist und zu Oxyhämoglobin wird. Da der aufgenommene Sauerstoff von den Zellen verbraucht wird, nimmt der pO_2 ab und das Hämoglobin wird veranlasst seinen aufgenommenen Sauerstoff wieder abzugeben und wird so wieder zu reduziertem Hämoglobin.

Hämoglobin existiert in den zuvor genannten Formen:

Mit Sauerstoff gesättigtes –oxygeniertes– Hämoglobin (HbO_2) und
 reduziert –desoxygeniertes– Hämoglobin (Hb).

Die Sauerstoffsättigung wird definiert als das Verhältnis der Konzentration an Oxyhämoglobin ($cHbO_2$) zu der Summe von Konzentration an $HbO_2 + Hb$ ($cHbO_2 + cHb$). Obwohl man genau genommen von einer Fraktion sprechen muss, wird die Sauerstoffsättigung allgemein als ein Prozentwert ausgedrückt und wie folgt definiert:

$$SaO_2 = \frac{cHbO_2 \cdot 100}{cHbO_2 + cHb} \quad [\%]$$

Die im Blut transportierte Sauerstoffmenge hängt in erster Linie von der im Blut vorhandenen Menge an HbO_2 ab und nur in geringerem Umfang von dem in Blut und Plasma gelösten Sauerstoff.

Wirkungsprinzip

Das Pulsoxymeter ist ein Gerät zur nicht-invasiven Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung. Kontinuierliche Puls- und Sauerstoffsättigungswerte werden durch Ohr-, Finger-, oder Softsensoren übermittelt. Das Oximeter ermittelt die arterielle Sauerstoffsättigung und die Pulsrate eines Patienten durch Messung der Absorption des durchstrahlten Gewebes bei diskreten Lichtwellenlängen. Die SaO₂-Berechnung des Pulsoximeters basiert auf der Annahme, dass Hb als oxygeniertes und als reduziertes Molekül vorhanden ist. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin absorbieren Licht als bekannte Funktionen von Wellenlängen. Es ist möglich den relativen Prozentsatz eines jeden Bestandteils und damit die arterielle Sauerstoffsättigung zu bestimmen.

$$\text{SaO}_2 = \frac{\text{cHbO}_2 \cdot 100}{\text{cHbO}_2 + \text{cHb}} \quad [\%]$$

Zwei Wellenlängen des Lichts, rot und infrarot, werden verwendet, um das HbO₂ und Hb nachzuweisen.

Zwei Leuchtdioden (LEDs) senden das Licht durch das Gewebe, und der Photodetektor des Sensors wandelt und moduliert das empfangene Licht in ein elektrisches Signal um.

Da HbO₂ und reduziertes Hb unterschiedliche Lichtmengen mit diskreten Wellenlängen zu dem Photodetektor durchlassen, variiert das Signal je nach der relativen Menge der Bestandteile des Signals.

Das Pulsoxymeter verstärkt das empfangene elektrische Signal. Die Information über die Lichtintensität wird durch analoge und digitale Verarbeitung in Werte für SaO₂ und Pulsrate umgewandelt, die dann auf dem Display des Oximeters angezeigt werden.

2.3.3 Blutgasanalysator ABL520™ (Radiometer Copenhagen®)

Der Blutgasanalysator der Firma Radiometer Copenhagen® (Copenhagen, Dänemark) wurde für die Spektralanalyse des arteriellen Blutes verwendet. Er misst die Sauerstoffsättigung in sechs verschiedenen Spektren (535, 560, 577, 622, 636 und 670nm).

2.3.3.1 Grundlagen des Blutgasanalysators

Der ABL520™ (Radiometer Copenhagen®, Copenhagen, Dänemark) ist ein Blutgasanalysator, der durch spektrophotometrische Messung die Sauerstoffsättigung misst.

Das optische System (Grafik 4) zur Bestimmung der Oximetrie-Parameter besteht aus einer Nassektion und einer elektronischen Station, die über eine Fieberoptik miteinander verbunden sind. Im einzelnen sind dies:

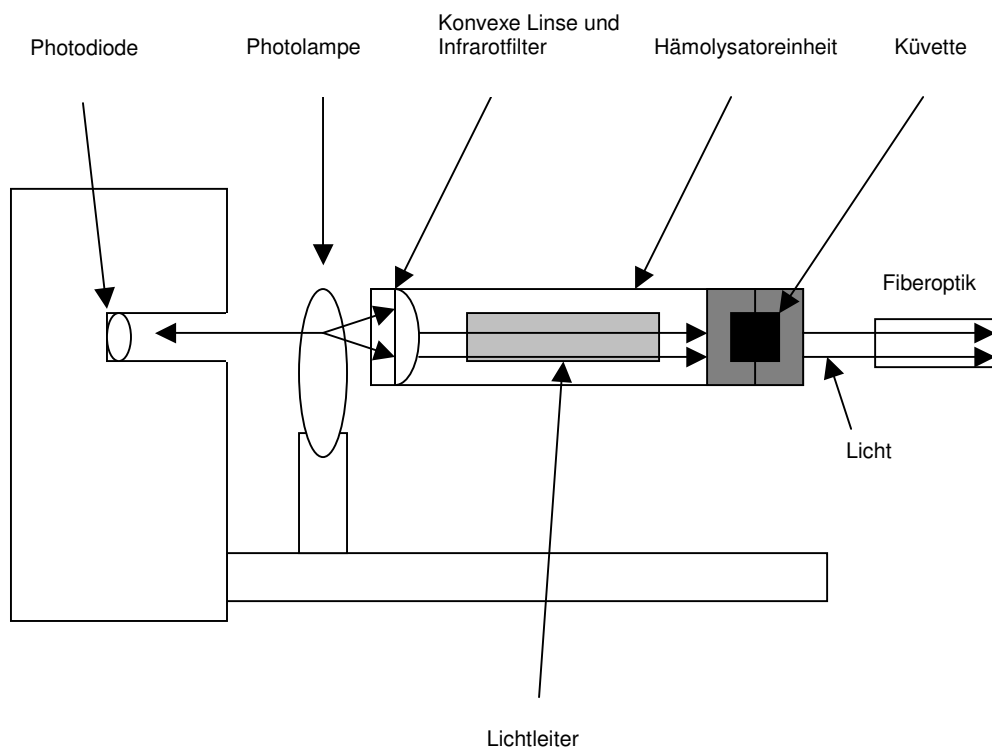
Nassektion:

- Lichtquelle
- Konvexe Linse und Infrarotfilter
- Hämolyseeinheit mit Küvette

Elektronische Sektion:

- Monochromatoradapter und bikonvexe Linse
- Monochromatoreinheit mit sechs Photodioden

Grafik 4: Aufbau des optischen Systems



Lichtquelle:

Die Lichtquelle des optischen Systems ist eine 6V/20 W Halogenlampe, die im Lampenhalter angebracht ist.

Da das Messprinzip auf der Messung von Lichtabsorption basiert, ist es essentiell, dass die Intensität des durch die Küvette strömenden Lichtes konstant ist. Eine in die Lampeneinheit integrierte Photodiode steuert die zur Lampe geleitete Energie über einen auf der Monochromator-Interface-Platine angeordneten Regelkreis. Zur Erhöhung der Lichtstabilität ist eine Photodiode thermostatisiert.

Konvexe Linse und Infrarotfilter

Diese Elemente der Nassektion leiten das Licht von der Photolampe in die Hämolyseeinheit, in der sich die Küvette befindet. Der Infrarot-Wärmeabsorptionsfilter und der Lichtleiter reduzieren die von der Lampe zur Probe in die Küvette übertragene Wärmemenge, so dass die Proben temperatur von der Wärme nicht beeinflusst wird.

Hämolyseeinheit

Die Hämolyseeinheit enthält auch die Glasküvette, in der sich die Blutprobe befindet. Aufgabe der Hämolyseeinheit ist es die Blutprobe vor der Messung zu hämolysieren und auf 37°C zu erwärmen.

Während der Hämolysierung vibrieren die Wände der Glasküvette bei einer Frequenz von etwa 30 kHz; diese wird mit zwei auf der Hämolyseeinheit angeordneten Piezokristallen mit Resonatoren erzeugt. Die Vibration spaltet die Membran der roten Blutkörperchen auf, wodurch das Hämoglobin freigesetzt wird und sich mit Intrazellulär- und Extrazellulärflüssigkeiten vermischt, so dass die Probe in der Küvette optisch klar wird. Nur derjenige Teil der Probe, der sich in der Küvette befindet (etwa 1µl), wird hämolysiert. Der restliche Teil wird nicht hämolysiert und schützt das Blut während des Transports vor Lufteinwirkung.

Temperiersystem

Dieses besteht aus einem Leistungstransistor, einem auf der Hämolyseeinheit angebrachten Temperaturdetektor und einem auf der Monochromator-Interface- Platine angeordneten Regelkreis.

Fiberoptik

Die Fiberoptik leitet das Licht von der Küvette zu dem Monochromatoradapter, in dem ein Spiegel angebracht ist. Der Spiegel reflektiert das Licht in 90°. Von hier wird es durch eine bikonvexe Linse und eine Schlitzeinheit mit einem Diaphragma, die als Eintrittsöffnung zur Monochromatoreinheit dient, weitergeleitet. Infolge des Verhaltens des Lichtes ist der durch den Schlitz geleitete Strahl kegelförmig.

Monochromatoreinheit

Das durch die Probe geleitete Licht wird durch diese Einheit in ein kontinuierliches Spektrum gewandelt:

Der kegelförmige Strahl, der durch die Schlitzeinheit in die Monochromatoreinheit gelangt, wird zur Spiegeleinheit der Monochromatoreinheit geleitet. Die Spiegeleinheit besteht aus einem Konkavspiegel, der den kegelförmigen Strahl in einen parallelen Lichtstrahl umwandelt.

Der parallele Lichtstrahl wird dem Dispersionsgitter zugeleitet, dessen ebenes Gitter den Strahl in ein kontinuierliches Spektrum umwandelt, das zur Spiegeleinheit zurückgeleitet wird.

Das Spektrum wird dann zur Schlitzeplatte zurückgeworfen, die nicht nur mit einem Eingangsschlitz, sondern auch mit sechs Ausgangsschlitzen versehen ist. Diese Ausgangsschlitze sind so angeordnet, dass sechs monochromatische Lichtstrahlen (entsprechen den sechs Wellenlängen im kontinuierlichen Spektrum: 535, 560, 577, 622, 636 und 670nm) passieren können. Die monochromatische Lichtenergie wird von sechs hinter den Schlitzen angebrachten Photodioden aufgenommen.

Die Photodioden erzeugen der aufgenommenen spektralen Lichtenergie proportionale Ströme. Der jeweilige Photodiodenstrom wird kurz vor dem Einschalten der Photolampe gemessen (der sogenannte Dunkelstrom) sowie bei eingeschalteter Photolampe während Messung oder Kalibrierung.

Zur Verbesserung der Messgenauigkeit bei niedriger Lichtintensität wird der Dunkelstrom von dem während des Brennens der Photolampe gemessenen Strom subtrahiert. Dieser Strom wird dann in Absorption für jede der sechs Wellenlängen umgerechnet.

2.4. Anästhesieführung

Alle Patienten wurden zunächst mit einem intravenösen Zugang und einem non-invasiven kardiovaskulären (EKG, Blutdruckmessung durch Manschette) Monitoring versorgt. Nach einer initialen fünfminütigen Denitrogenisierung mit einer Sauerstoffflow (FiO_2) von 100 % wurde die Anästhesie intravenös mit $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ Sufentanil (Sufenta[®], Janssen-Cilag GmbH, Schaffhausen, CH), $0,3 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Etomidate (Hypnomidate[®], Braun Melsungen A.G., Melsungen) und $0,15 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ Cisatracurium (Nimbex[®], Glaxo Wellcome GmbH, Hamburg) induziert. Die orotracheale Intubation erfolgte mit einem Magill-Tubus (ID 8,0 mm für Männer, respektive 7,5 mm für Frauen). Nach dem Platzieren einer intraarteriellen Verweilkanüle wurde die erste Blutgasanalyse (BGA) während einer Beatmung mit 100% Sauerstoff gewonnen. Die entsprechende, zeitgleich von der Pulsoxymetrie gelieferte O_2 -Sättigung, wurde exakt dokumentiert (t1). Um fakultative Veränderungen während der "Einwaschphase" der volatilen Anästhetika zu analysieren, wurden die endtidalen Volumina sukzessive erhöht. Um die Narkose bis zum Erreichen des MAC-Wertes von 70% adäquat aufrecht zu erhalten, erfolgte eine anfängliche Dauerinfusion von Etomidate ($0,4 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$). Bis zum Erzielen von 30 Vol% Xenon bzw. 0,6 Vol% Isofluran wurden die Patienten mit einer FiO_2 von 0,6 % ventiliert. Nach der Registrierung der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung und der simultanen Blutentnahme für die arterielle BGA (t2) wurden die Frischgaskonzentrationen erneut verändert. Bei einer inspiratorischen O_2 -Sättigungen von 30 Vol% betragen die endtidalen Zielkonzentrationen für Xenon 60 Vol%, bzw. 1,2 Vol% für Isofluran. Fünf Minuten nach Erzielen dieses steady states wurden die O_2 -Sättigungen bestimmt (t3). Erst nach Erreichen dieser narkotischen Konzentrationen wurde die intravenöse Applikation von Etomidate beendet. Zwei weitere Messungen fanden 15 und 30 Minuten nach Erreichen der jeweiligen Zielkonzentration statt (t3, t4).

Um ein ökonomisches Arbeiten zu ermöglichen, sollten die geräteassoziierten Gasverluste so gering wie möglich gehalten werden. Diese Voraussetzungen wurden durch Verwenden eines geschlossenen Narkosesystems (Physio-Flex[®], Dräger, Lübeck) bestmöglich gewährleistet. Überstieg der systolische Blutdruck während der Operation den präoperativen Ausgangswert um mehr als 20%, erhielten die Patienten einen weiteren Bolus von 10 µg Sufentanil. Nach Beendigung der Operation wurden die Studiengase mit reinem Sauerstoff ausgewaschen. Als Narkoseausleitung wurde die Zeit vom Operationsende bis zur Extubation definiert. Diese erfolgte erst nach adäquatem Wiedererlangen des Bewusstseins und suffizienter Spontanatmung. Um postoperative Vigilanz, Muskeltonus, Atmung, Zirkulation und Hautkolorit zu evaluieren, wurden 5, 10, 15 und 30 Minuten nach Extubation der jeweilige ALDRETE Score berechnet.

2.5. ALDRETE Score

Diese Daten sind Teilergebnisse einer europaweiten Multicenterstudie (47). Für die statistische Auswertung des ALDRETE Score (Grafik 4) (1, 2) und der Sauerstoffsättigungen wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen durchgeführt, die im Falle einer Signifikanz von einer Bonferroni-Korrektur gefolgt wurde. Die Berechnung fakultativer Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation und OP-Dauer sowie die Narkoseausleitungszeiten erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Alle Ergebnisse sind Mittelwerte \pm Standardabweichung, wobei p-Werte <0.05 als statistisch signifikant interpretiert werden.

Grafik 4: ALDRETE Score

Beurteilungskriterien	Score
Aktivität (aktives Bewegen nach Aufforderung) 4 Extremitäten 2 Extremitäten 0 Extremitäten	2 1 0
Atmung Freies Atmen und Husten Dyspnoe, seichtes und eingeschränktes Atmen Apnoe	2 1 0
Kreislauf (systolischer Blutdruck, SBD) SBD < \pm 20mmHg vom Ausgangswert SBD \pm 20-50mmHg vom Ausgangswert SBD > \pm 50mmHg vom Ausgangswert	2 1 0
Grad der Vigilanz wach schläfrig, aber ansprechbar keine Antwort	2 1 0
Hautkolorit normal bleich, fleckig, gelb, andere zyanotisch	2 1 0
Summe	

3 Ergebnisse

3.1 Pulsoxymetrie versus Blutgasanalyse

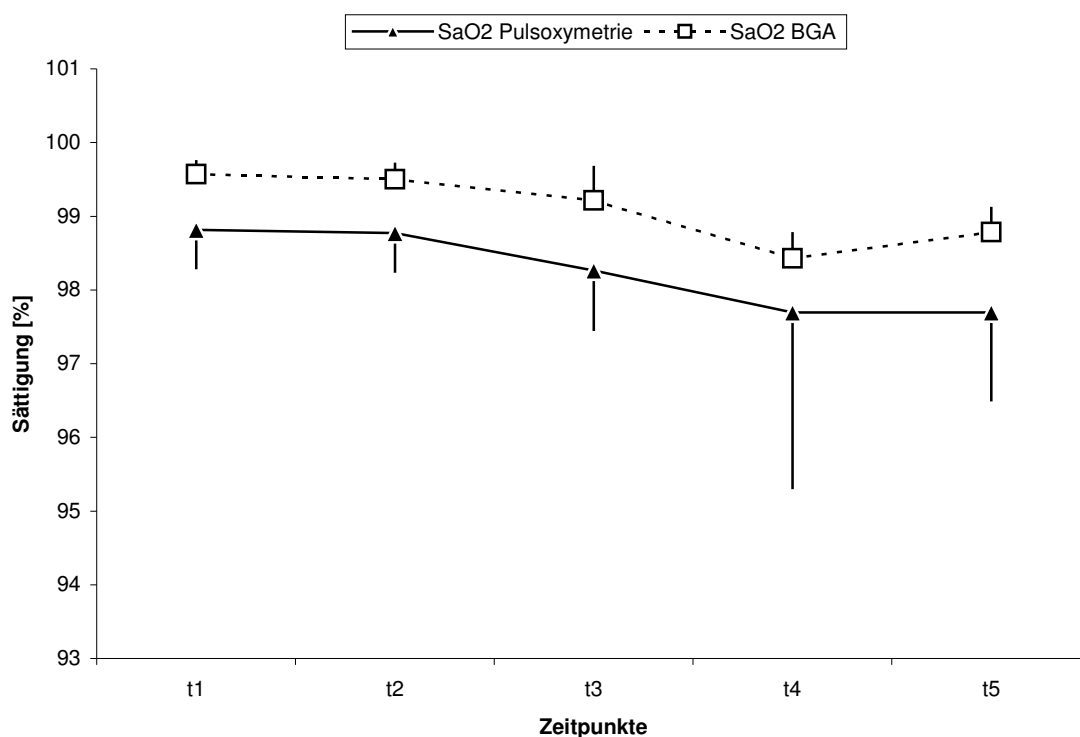
In den beiden Behandlungsgruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht, ASA-Klassifikation und Dauer des chirurgischen Eingriffs (Tabelle 2).

Tabelle 2: Vergleich der beiden Gruppen

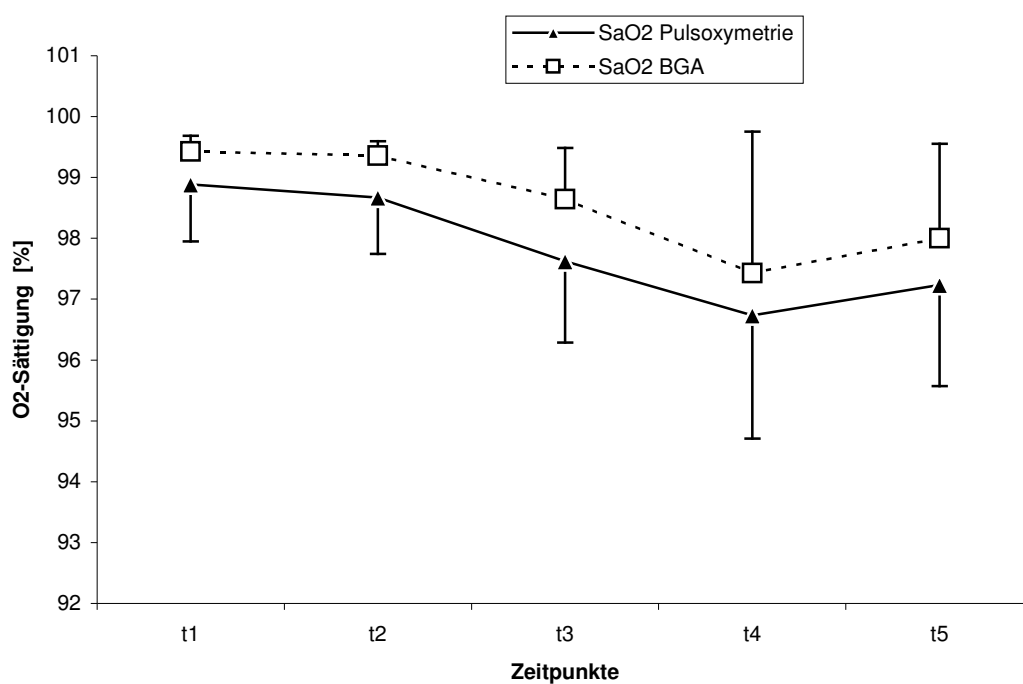
	Xenon	Isofluran
Alter (in Jahren)	32.9±9.2	37.5±11.2
Gewicht (kg)	77.7±14.0	69.1±14.3
Größe (cm)	176.3±10.8	174.2±12.0
Geschlecht		
Männlich	5	4
Weiblich	5	6
ASA Klassifikation I	6	6
ASA Klassifikation II	4	4
Dauer des Eingriffs (min)	71.9±40.1	83.8±45.6
Dauer der Ventilation (min)	81.0±44.3	106.8±48.1

Auch die Gegenüberstellung der mit beiden Messverfahren bestimmten Sauerstoffsättigungen ergab während der gesamten Beobachtungszeit keine Unterschiede, weder innerhalb noch zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die mittels Blutgasanalyse bestimmten O₂-Sättigungen differierten nur geringfügig von denen via Pulsoxymetrie gemessenen Werten. Dabei lagen jene durchschnittlich 1% unter den arteriellen Sättigungen. Somit konnte die Nullhypothese, dass die Pulsoxymetrie unter Xenonanästhesie falsch hohe Werte liefert, verworfen werden (Grafik 5 und 6).

Grafik 5: Die Grafik zeigt die SaO₂ der Pulsoxymetrie und der BGA mit ihren Standardabweichungen in der Isofluran-Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Es besteht ein minimaler Unterschied, der sich nicht als signifikant herausstellte ($p > 0.05$).



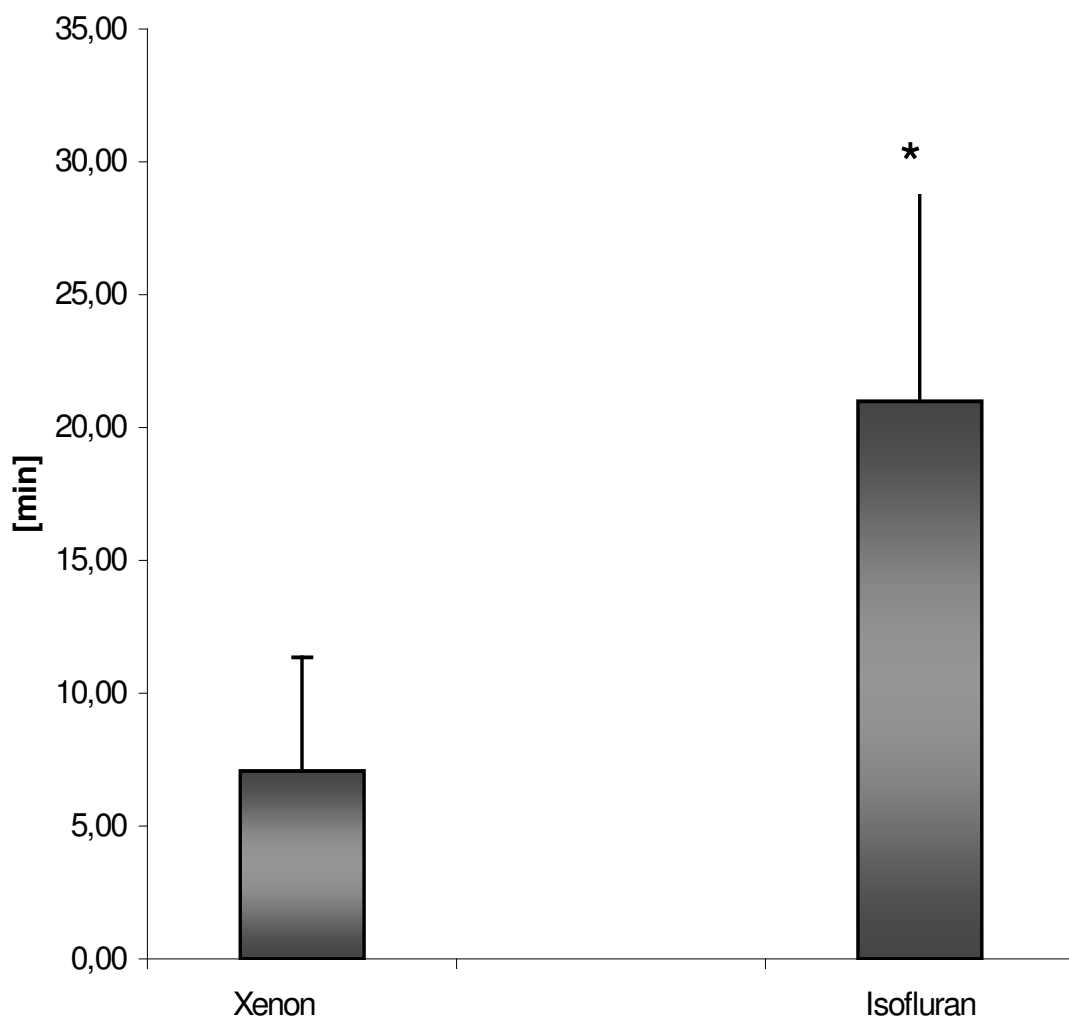
Grafik 6: Die Grafik zeigt die SaO₂ der Pulsoxymetrie und der BGA mit ihren Standardabweichungen in der Xenon-Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Es besteht ein minimaler Unterschied, der sich nicht als signifikant herausstellte ($p > 0.05$).



3.2 Ergebnisse der Narkoseausleitungszeit

Bezüglich der Narkoseausleitungszeit ergab sich ein signifikantes Ergebnis: Nach Beendigung der chirurgischen Intervention konnten die Patienten der Xenongruppe nach 7 ± 4 Minuten extubiert werden, die der Isoflurangruppe erst nach 21 ± 10 Minuten ($p=0,005$). In der Xenongruppe ergab sich somit ein zeitlicher Vorsprung von 14 Minuten (Diagramm 1).

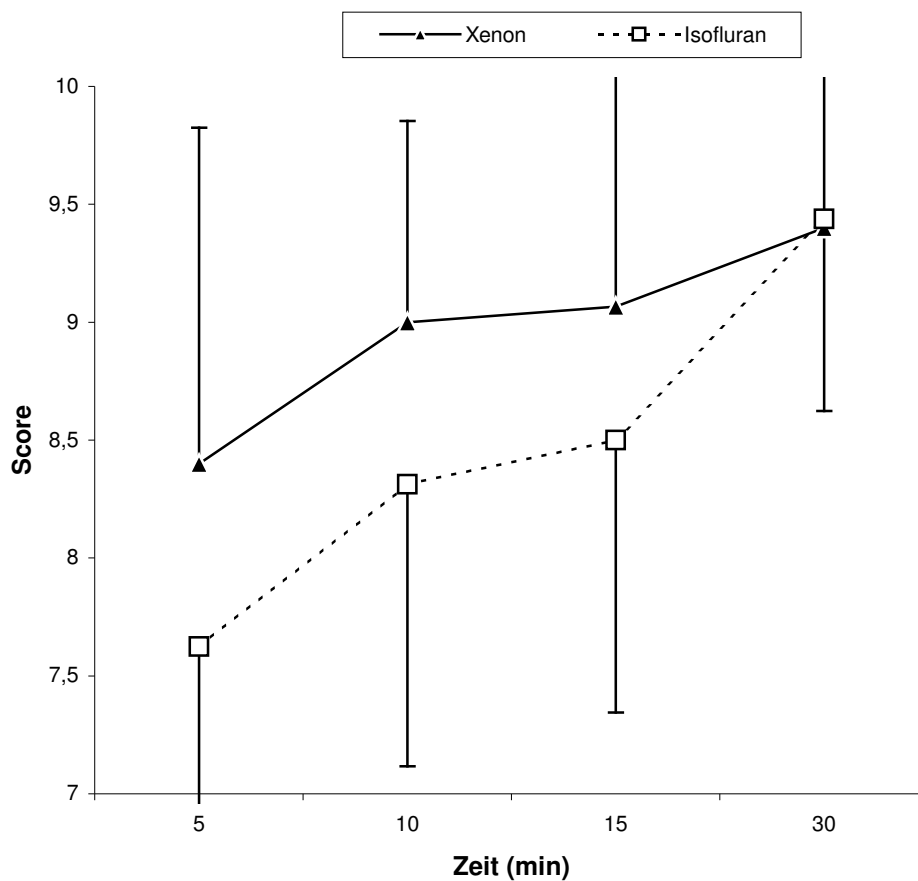
Diagramm 1: Das Diagramm stellt die Narkoseausleitungszeiten der beiden Gruppen dar.



3.3 ALDRETE Score

Bei der Evaluation des ALDRETE Score (1, 2) war ein tendenzieller, jedoch nicht signifikanter ($p=0,07$) Gruppenunterschied zu verzeichnen. Dieser Unterschied reduzierte sich jedoch im zeitlichen Verlauf, bis nach 30 Minuten schließlich überhaupt kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen war.

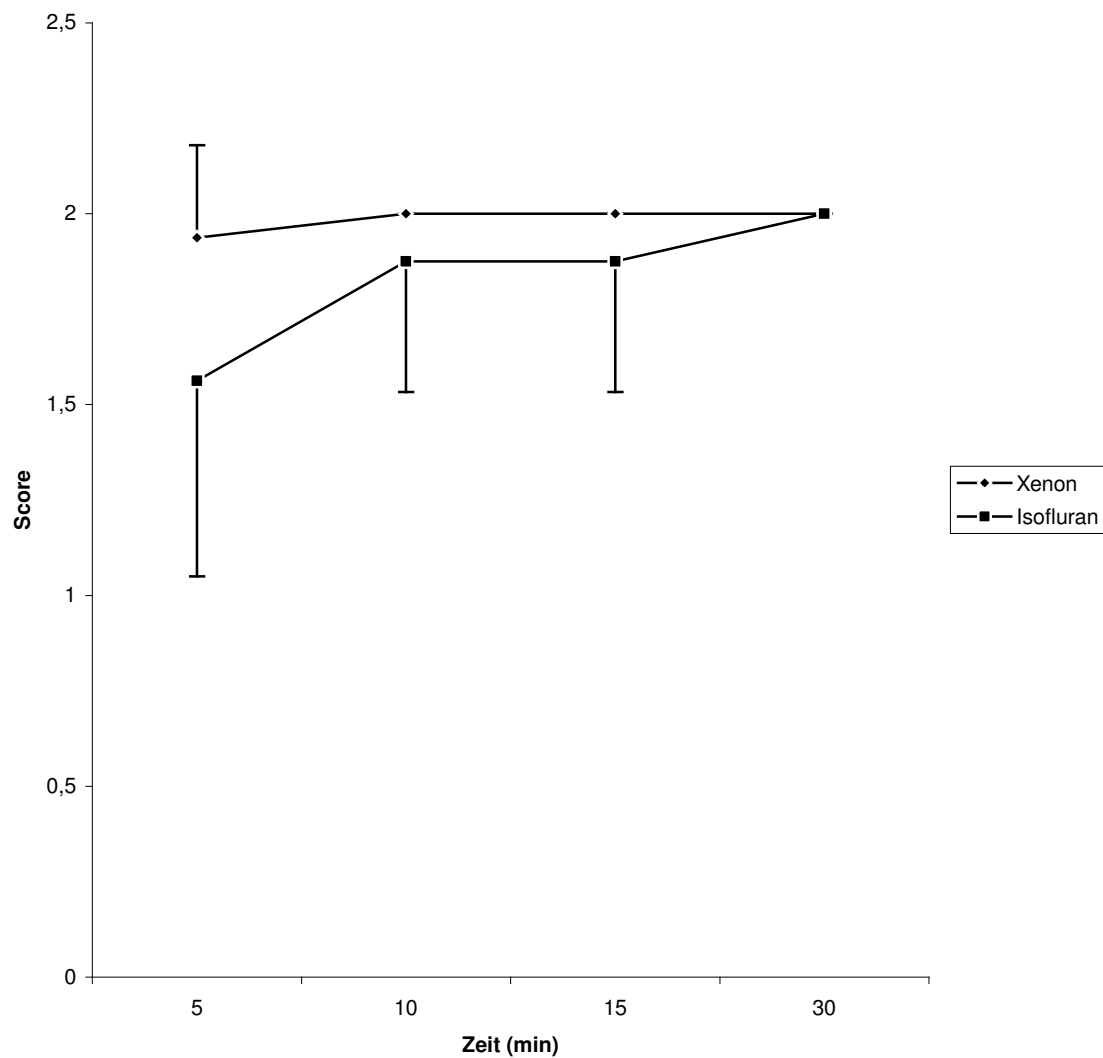
Diagramm 2: Die Grafik zeigt den ALDRETE Score der beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf.



3.4 Postoperative Aktivität

Die Patienten wurden wiederum zu den verschiedenen Zeitpunkten aufgefordert sowohl die obere als auch die untere Extremität zu bewegen. Hier zeichnete sich ein deutlicher Vorteil in der Xenongruppe ab. Aber auch hier wurde der Vorsprung zum Ende des Beobachtungszeitraumes in zunehmendem Maße geringer, so dass auch hier letztlich von einem gleichen Endergebnis nach 30 Minuten gesprochen werden kann.

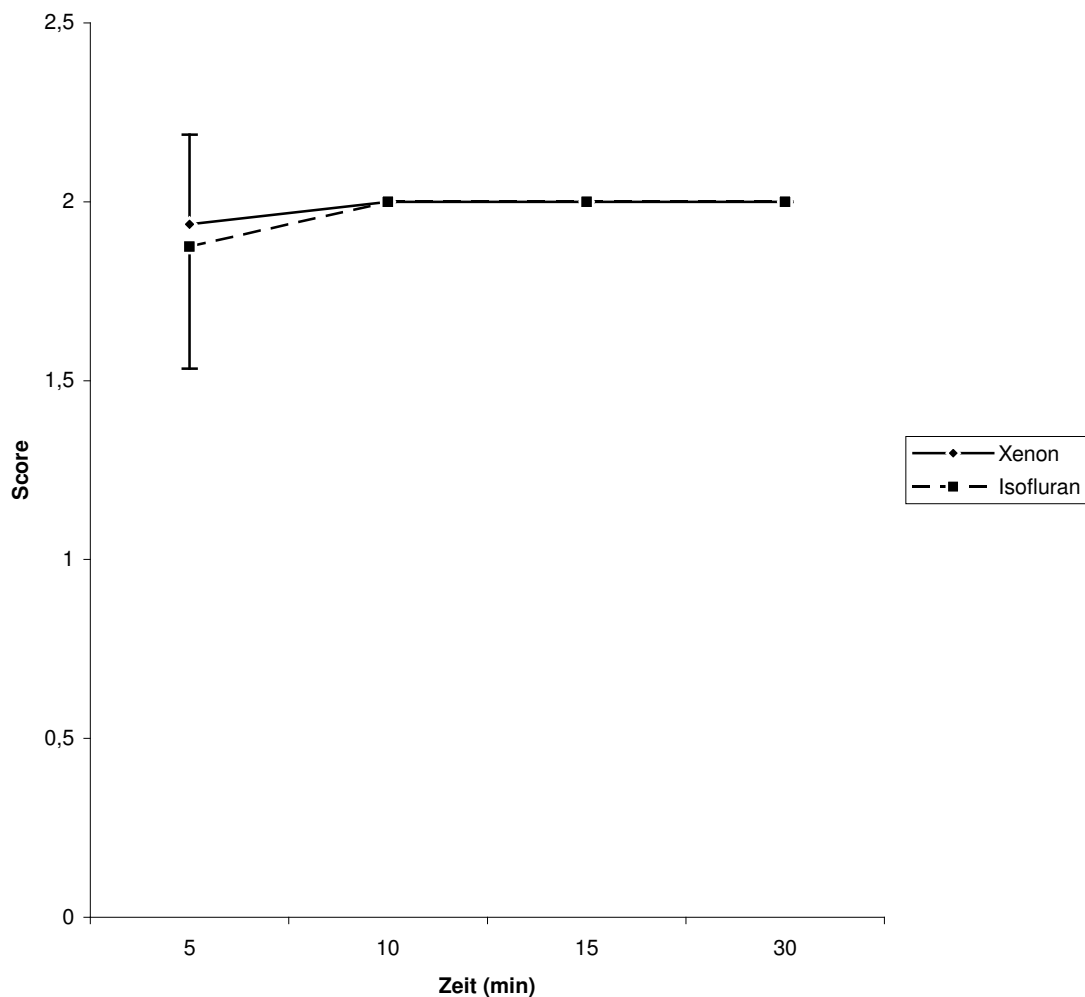
Diagramm 3: Postoperative Aktivität



3.5 Postoperative Respiration

Die Respiration zeigte einen fast identischen Verlauf. Es war kaum ein Unterschied zwischen der Xenon-Gruppe und der Isofluran-Gruppe zu erkennen. Lediglich beim ersten Messzeitpunkt war ein minimaler Unterschied festzustellen. Dieser fiel jedoch nur im Bereich des Mittelwertes auf. In absoluten Zahlen ist kein Unterschied auszumachen.

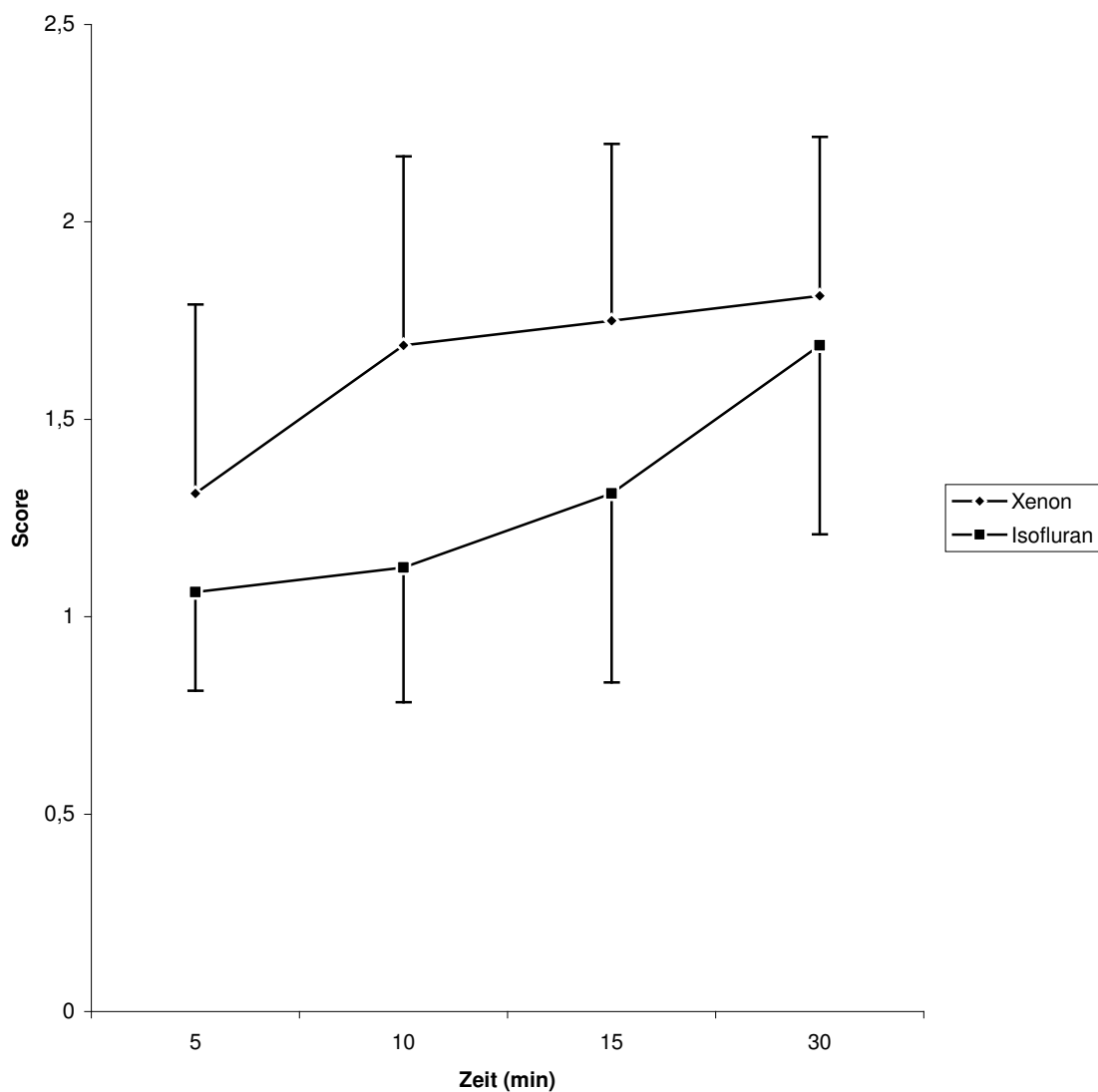
Diagramm 4: Postoperative Respiration



3.5 Postoperative Vigilanz

Im weiteren Untersuchungsabschnitt der Vigilanzbestimmung zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei in der Xenon-Gruppe die Bewusstseinslage der Patienten wesentlich besser war als in der Isofluran-Gruppe. Insgesamt wieder ein Bild der Angleichung zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

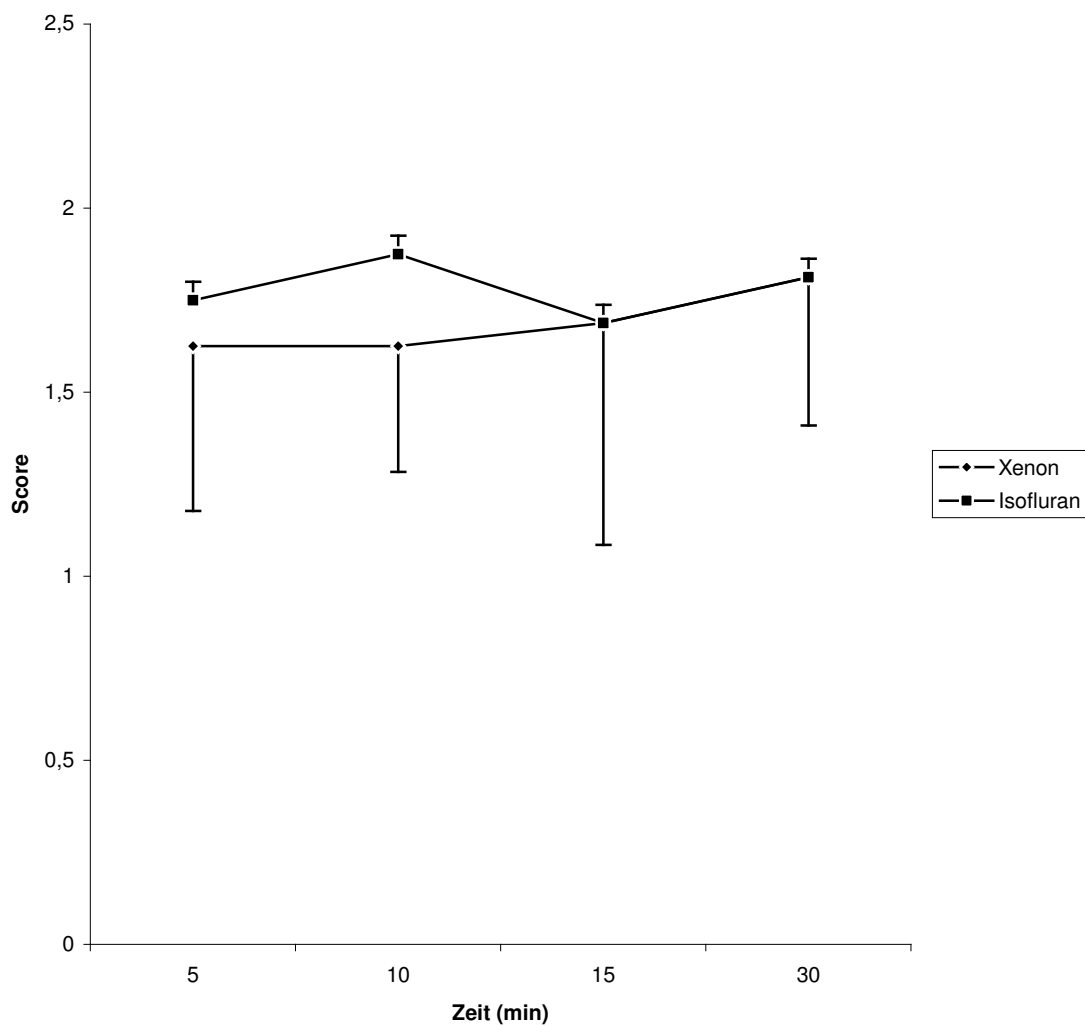
Diagramm 5: Postoperative Vigilanz



3.6 Postoperative Kreislauf

In der Respiration zeigte sich ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei in der Isofluran-Gruppe die Patienten instabiler in Bezug auf den präoperativen Blutdruck waren als in der Xenon Gruppe. Sie wichen meist über $\pm 20\text{mmHG}$ von ihrem Ausgangswert ab. Insgesamt wieder ein Bild der Angleichung zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

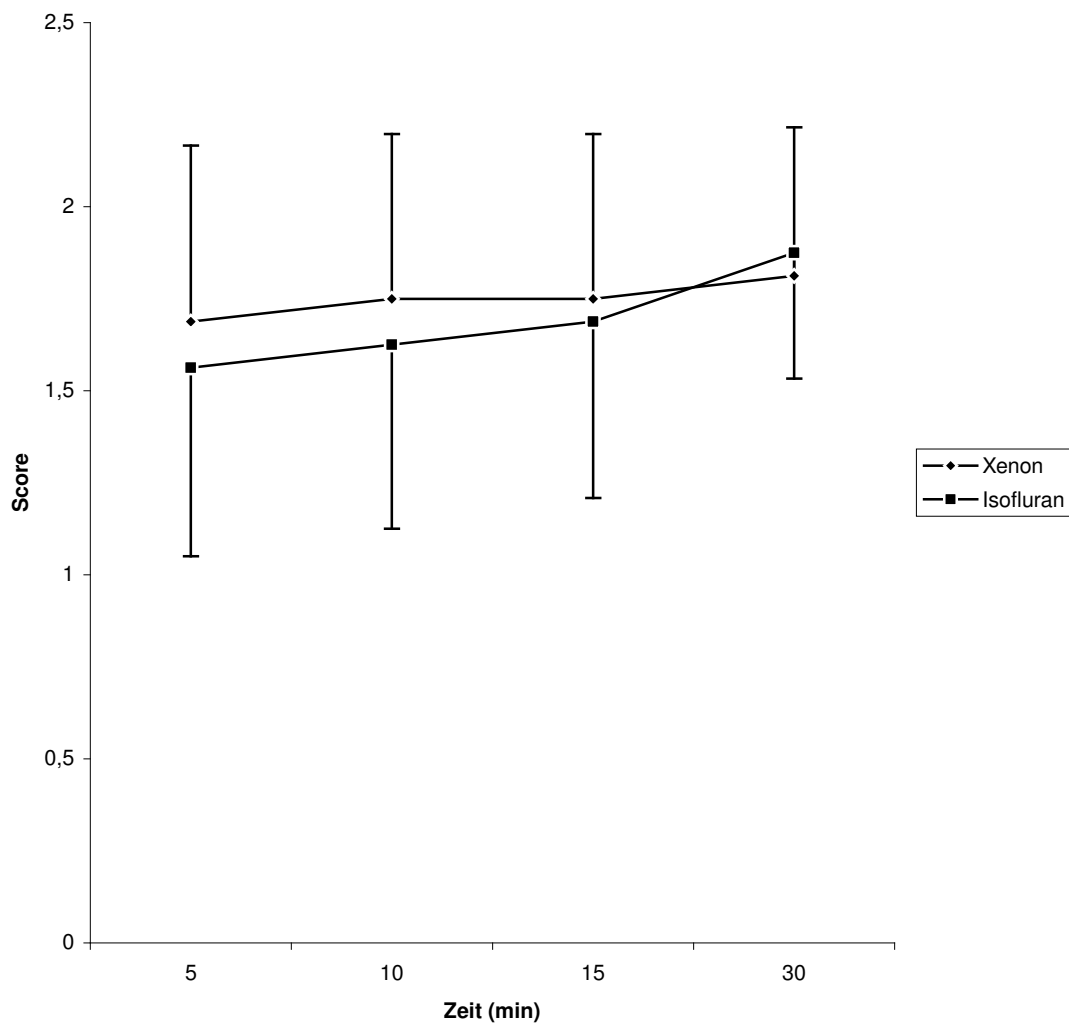
Diagramm 6: Postoperativer Kreislauf



3.7 Postoperativer Hautkolorit

Das Hautkolorit zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Xenon-Gruppe war auch hier leicht im Vorteil in den ersten drei Messzeitpunkten. Wobei es auch hier zu einer Angleichung bzw. zu einem leicht besseren Ergebnis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kam.

Diagramm 7: Postoperatives Hautkolorit



4. Diskussion

4.1 Einführung

In dieser klinischen Studie wurde mit Hilfe des ALDRETE Score untersucht, in welcher Weise Xenon einen positiveren Effekt auf das postoperative Management hat als Isofluran.

Es zeigte sich, dass Xenon tendenziell einen positiven Effekt auf das postoperative Management hat. Dies gilt auch für die jeweiligen Untergruppen. Hier ist insbesondere der erste Messzeitpunkt (fünf Minuten nach Extubation) des Beobachtungszeitraumes zu nennen.

Des Weiteren zeigte sich eine verringerte Ausleitungszeit. Hierbei resultiert eine Ausleitungszeit von 7 ± 4 Minuten beim Xenon gegenüber 21 ± 10 Minuten beim Isofluran.

Es sollte ebenfalls untersucht werden, ob Xenon einen Einfluss auf die Messung der Sauerstoffsättigung mittels der Pulsoxymetrie hat. Hier konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Verwendung beider Verfahren festzustellen war.

4.2 Vigilanzbestimmung mit dem ALDRETE Score

Wie oben erwähnt handelt es sich bei dem ALDRETE Score um ein Instrument zur Ermittlung der postanästhetischen Erholung.

Der ALDRETE Score ist ein mögliches Instrument, um einen Wert für die Vigilanz anzugeben. Er ist in seinen Bestandteilen jedoch nicht aussagekräftig genug, da er eine große Variationsbreite in Bezug auf die Einschätzung des jeweiligen Wertes hat. So lässt sich der Wert für die Blutdruckerhebung nur bedingt in der praktischen Anwendung verwenden. Die mittlere Grenze von 20 bis 50 mmHg als Messwert zum Ausgangswert kann nur ungenau die Zirkulation wiedergeben. Im Weiteren ist im Bereich der Aktivität sowohl ein minimales Anspannen der Muskeln als auch ein aktives Anziehen der Beine als Bewegung zu werten. Hier zeigt sich eine breite Streuung in der Auslegung der Messwerte. Insgesamt ist der ALDRETE Score jedoch als ein funktionierendes Mittel zur Feststellung der Tendenz der Vigilanz zu werten.

4.3 Beeinflussung der Ausleitungszeit durch das Anästhetikum

Die Gegenüberstellung der Narkoseausleitungszeiten ergab, dass die mit Xenon anästhesierten Patienten im Durchschnitt 14 Minuten schneller aufwachten als die Patienten mit Isofluran. Dieses impliziert schnellere OP-Wechselzeiten und eine kürzere Patientenbetreuung (schnellere Verlegung der Patienten in der Xenon-Gruppe) nach Xenonanästhesie. Dieser prima vista-Vorteil muss jedoch durch das Studienprotokoll und das Referenzgas relativiert werden. Isofluran kennzeichnet sich durch einen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 1,4, was rein physikalisch längere Ausleitungsphasen bedingt. Es wäre deshalb interessant, diesen Vergleich mit Gasen der neueren Generation, wie Sevofluran oder Desfluran, durchzuführen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass in dieser Studie erst nach Beendigung des chirurgischen Eingriffs mit der Reduktion der Narkosegaszufuhr begonnen wurde, was per se mit längeren Ausleitungszeiten

assoziiert ist. Bei vorhersehbarem Operationsende wird die Narkotikapplikation üblicherweise sukzessive vermindert, so dass insgesamt kürzere Aufwachphasen realistisch sind. So sind die schlechteren Werte in den ersten 14 Minuten nach Ausleitung bei der Isofluran Anästhesie in Frage zu stellen.

4.4 Ausblick im Rahmen der Multicenterstudie

Die Multicenterstudie implizierte den Ansatz die Verwendung von Xenon als ein Narkotikum bei einer großen Gruppe ASA I bis III Patienten, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen haben, zu untersuchen. Es zeigte sich, dass Xenon ein effektives und sicheres Narkosegas ist. Des Weiteren wurde in der Studie deutlich, dass Xenon im Vergleich zum Isofluran eine schnellere Erholung von der Narkose implementiert.

In der Multicenterstudie wurde festgestellt, dass im Mittel der ALDRETE Score in der Xenon-Gruppe immer höher lag als in der Isofluran-Gruppe (47). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Testergebnissen des Zentrums der Westfälischen Wilhelms Universität wieder. Es ist anzumerken, dass sich die Werte des ALDRETE Score der Gruppen zum Ende des Beobachtungszeitraumes annäherten und im Unterpunkt des Hautkolorits die Isofluran-Gruppe am letzten Meßpunkt (ALDRETE Score 30 Minuten) die Xenon-Gruppe einmalig höhere Testergebnisse zeigte. Im Hinblick auf die höhere Anzahl der Patienten (218 vs. 32) zeigt sich, dass auch schon in dieser Untergruppe die Ergebnisse bestätigt werden konnten.

4.5 Verwendung von Xenon in der Anästhesie

Aus dem bisherigen Einsatz von Xenon in der Anästhesie am Patienten lassen sich mehrere Vorteile ableiten (46). So wird zum einen der Schlaf als sehr angenehm empfunden. Während der Xenonanästhesie besteht durch die fehlende Ausschüttung von Stresshormonen eine hohe Kreislaufstabilität, was zu einer schnelleren Verlegung der Patienten führen kann und somit auch aus wirtschaftlichen Gründen besonders zu erwähnen ist. Ebenfalls ist die gute Steuerbarkeit des Xenongases bei einem geringen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten zu nennen. Es erfolgt keine Akkumulation und das Einwaschen sowie die Elimination erfolgen zügig. Die Aufwachzeiten sind somit unabhängig von der Anästhesiedauer, was auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden konnte.

Bisher ist Xenon in den Untersuchungen nicht als Trigger für eine Maligne Hyperthermie aufgefallen. Im Hinblick auf ökologische Vorteile ist Xenon nicht explosiv und unbedenklich unter Umwelt- und Expositionsaspekten (keine Biotransformation und Toxizität). Xenon ist nicht umweltbelastend und hat damit einen FCKW-, FKW-sparenden Effekt.

Bei der Betrachtung der medizinischen Vorteile von Xenon als Anästhetikum drängt sich die Frage auf, ob der Einsatz von Xenon weite Verbreitung finden wird. Derzeit, und vor allem im Rahmen der allgemeinen Kosteneinsparung ist der limitierende Faktor für den Einsatz der hohe Preis (teure Herstellung, geringe Ressourcen und die notwendigen closed-circle-Anästhesiegeräte).

Es liegt im gemeinsamen Interesse von Medizin und Medizintechnik nach möglichen Wegen zu suchen, die Xenon-Anästhesie ökonomisch akzeptabel zu machen. Der Verbrauch und damit die Kosten von Xenon auch unter Anwendung von "Low-Flow" und "Minimal-Flow" Strategien war lange Zeit aus ökonomischen Gründen nicht akzeptabel (3, 4, 5). Erst die Entwicklung eines vollständig geschlossenen Kreissystems auf der Basis eines seit Jahren eingeführten Anästhesierespirators hat dazu geführt, dass die Xenonanästhesie jetzt auch aus wirtschaftlicher Sicht zunehmend interessant erscheint (10, 34). Innerhalb eines geschlossenen Anästhesiesystems werden alle

Gaskonzentrationen inspiratorisch und expiratorisch gemessen und nur der wirkliche Gasverbrauch mit Frischgas ersetzt. Dies resultiert in einem niedrigen Xenonverbrauch. So ist die Verwendung eines geschlossenen Anästhesiesystems notwendig, um den Verbrauch und die Kosten einer Xenonanästhesie so gering wie möglich zu halten.

Durch die niedrige Xenonkonzentration in der Luft ist die Gewinnung nur dann praktikabel, wenn die Lufttrennungsanlagen über eine Kapazität von mehr als 1000 t Sauerstoff pro Tag verfügen. Russland gewinnt ca. 25-30% des Welt-Xenons. Aus 1000 t Sauerstoff erhält man nur ungefähr 4 m³ Xenon, dabei ist dem Xenon noch Krypton beigemischt. Unter Laborbedingungen erfolgt die endgültige Abtrennung vom Krypton. Die Weltproduktion wird mit über 6 Millionen Liter angenommen. Für 2001 rechnete man mit einem Anstieg auf ca. 9,5 Millionen Liter. Drei Millionen Liter werden schon in naher Zukunft in der Raumfahrt zum Einsatz für Satellitensteuersysteme verbraucht, gehen dabei der Atmosphäre verloren und sind einer Aufbereitung nicht mehr zugänglich. Daher ist trotz des Produktionsanstieges nicht mit einer deutlichen Kostensenkung für den Bezug von Xenon zu rechnen. Das Interesse muss sich darum auf die Vervollkommnung der Effizienz der Beatmungssysteme richten und/oder auf die Entwicklung von Recyclingsystemen.

Bei einer durchschnittlichen Xenon-Narkose wird ca. 16-18 l/h verbraucht. Die entsprechenden Kosten errechnete man zwischen 230-260 EURO pro Narkosestunde (10). Die Kosten-Nutzen Betrachtung im Vergleich mit herkömmlichen Anästhesietechniken läßt den Einsatz von Xenon weiterhin unökonomisch erscheinen. Kostenanalysen haben gezeigt, dass die größten Einsparungen der Xenon-Anästhesie beim Anfluten zu erzielen wären. Theoretisch ist der Verbrauch von Xenon mit der Rückstromtechnik minimal, und es ist unmöglich, die Menge von Xenon für seine betäubenden Effekte zu verringern. Im Moment erscheint der einzige Abschnitt der Xenon-Anästhesie, der weiter verringert werden kann, der für das Anfluten zu sein. Andernfalls sind die Kosten der Xenon-Anästhesie mit denen anderer Anästhesieverfahren vergleichbar. In früheren Untersuchungen (3, 4, 5, 10) wurde gezeigt, dass es beim Anfluten verschiedene

Methoden gibt um den Gebrauch von Xenon zu minimieren. Es müssen jedoch weitere Bemühungen angestrengt werden, die Kosten bei der Anflutung weiter zu senken, z.B. kann der Gebrauch eines Anästhesiesystems mit kleinerer Ausgabe die Kosten weiter verringern.

Diese Berechnungen beziehen aber nicht die möglichen Klimakosten, die durch N_2O_2 -Isoflurane oder N_2O_2 -Sevoflurane entstehen, mit ein, weil die quantitative Schätzung der intakten Ozon-Schicht oder des Mangels an Treibhauseffekten nur schwer abzuschätzen ist. Trotzdem ist zu beachten, dass Umweltschutz ein globales Gut ist und somit die ökonomischen Interessen in naher Zukunft vielleicht in einem anderen Blickwinkel betrachtet werden sollten. Die betrieblichen Folgekosten von Komplikationen in der herkömmlichen Anästhesie sollten ebenfalls in dieser Betrachtung berücksichtigt werden.

Andererseits sind die Kosten einer Xenonanästhesie im Vergleich zu Inhalationsanästhesien oder intravenösen Anästhesien um ein Vielfaches höher. Diese erhöhten Kosten lassen sich nur durch Verminderung der postoperativen Kosten oder eines besseren Outcomes nach bestimmten Operationen - was noch zu untersuchen wäre - bei beispielsweise kardial schwer vorerkrankten Patienten kompensieren.

5. Zusammenfassung

Die Gegenüberstellung der Ausleitungszeiten ergab, dass die mit Xenon anästhesierten Patienten im Durchschnitt 14 Minuten schneller aufwachten. Dieses impliziert schnellere OP-Wechselzeiten und eine eventuell schnellere Verlegung nach Xenonanästhesie. Bei unerwartet verkürzten Operationen ist die Verwendung von Xenon sicherlich hilfreich, um die Narkoseausleitung zu beschleunigen.

Bezüglich des ALDRETE Score fiel ein initialer, tendenzieller Unterschied zugunsten der Xenongruppe auf, der sich im zeitlichen Verlauf jedoch reduzierte. Die bessere postoperative Vigilanz der mit Xenon anästhesierten Patienten könnte eine schnellere Verlegung aus dem Aufwachraum bedingen, was ebenso mit Kosteneinsparungen assoziiert wäre. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in dieser Studie ausschließlich kardial gesunde Patienten der ASA-Klassifikation I und II eingeschlossen wurden. Ob diese Vorteile bei kranken Patienten nicht noch ausgeprägter sind, sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Das Charakteristische und der Hauptvorteil einer Xenonanästhesie ist sicherlich die fehlende hämodynamische Beeinträchtigung (7). Es lässt sich daher vermuten, dass besonders multimorbide Hochrisikopatienten von dem Einsatz dieses volatilen Anästhetikums profitieren könnten. Ob die erhöhten Kosten von Xenon durch eine schnellere Extubation und eine frühere Verlegung aus dem Aufwachraum kompensiert werden können, gilt weiterhin zu überprüfen. Besonders interessant wäre sicherlich eine Studie zur Beurteilung des anästhetikaassoziierten, postoperativen Outcomes kritisch kranker Patienten. Sollte sich die aus dieser vorläufigen Studie abgeleitete Hypothese bestätigen, wäre dies selbst im Falle erhöhter Kosten Grund für eine veränderte Strategie in der Anästhesie von Patienten der ASA-Klasse III und IV.

Diese vorläufigen Ergebnisse demonstrieren ebenfalls, dass die Pulsoxymetrie im Hinblick auf die Registrierung der Sauerstoffsättigung ein valides Verfahren ist, da sich die mit dieser Methode bestimmten Werte nicht signifikant von denen der arteriellen BGA unterscheiden. Die Differenzen, sowohl zwischen den beiden Versuchsgruppen als auch innerhalb der zwei Messverfahren, zeigten keine statistischen Unterschiede. Das pulsoxymetrische Verfahren wurde weder durch Xenon pro Anaesthesia noch durch Isofluran alteriert und ist somit eine geeignete Methodik für ein nicht-invasives Monitoring der Sauerstoffsättigung.

Die Pulsoxymetrie wird nicht durch den Einsatz von Xenon alteriert und ist daher ein sicheres non-invasives Verfahren zur Beurteilung der Sauerstoffsättigung. Aufgrund des niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und des inerten Charakters ermöglicht Xenon eine stabile Hämodynamik, verkürzte Ausleitungszeiten und eine verbesserte postoperative Vigilanz. Diese positiven Eigenschaften sowie der fehlende Treibhauseffekt machen den Einsatz unter bestimmten Voraussetzungen zu einer möglichen Alternative.

6. **Literaturverzeichnis**

1. **Aldrete JA** (1995) The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth. 7(1):89-91

2. **Aldrete JA**, Kroulik D (1970) A postanesthetic recovery score. Anesth Analg. 49(6):924-34

3. **Baum J** (1998) Low flow anesthesia with the anesthesia respirator Ventilog
2. Anaesthesist 47:361-364

4. **Baum J** (1994) Low flow anesthesia. Anesthesist. 43:194-210

5. **Baum J** (1997) Low flow anesthesia with xenon. Anasthesiol Intensimed Notfallmed Schmerzther 32:51-55

6. **Benhke AR**, Yarborough OD (1938) Physiologic studies of helium. U.S. Nav Med Bull 36:542-548

7. **Boomsma F**, Rupreth J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B (1990) Hemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. Anaesthesia 45:273-278

8. **Burov NE**, Dzhabarov DA, Ostapchenko DA, Kornienko LI, Shulunov MV (1993) Clinical stages and subjective sensations in xenon anesthesia. Anesteziol Reanimatol 7-11

- 9. Burov NE**, Ivanov GG, Ostapchenko Da, Dzhabarov DA, Kornienko LI, Shulunov MV (1993) Hemodynamics and function of the myocardium during xenon anesthesia. *Anesteziol Reanimatol* 57-59
- 10. Burov NE**, Makeev GN, Potanov VN Kornienko LI (1997) Alternative means for reducing the cost of xenon anesthesia. *Anesteziol Reanimatol* 71- 74
- 11. Calzia E**, Handschuh T, Stahl W, Marks T (1998) Respiratory mechanics during nitrous oxide and xenon anesthesia with and without metacholine-induced bronchoconstriction. *Crit Care Med* 2:107
- 12. Calzia E**, Stahl W, Handschu T, Marx T, Froeba G, Georgieff M, Radermacher P (1999) Continuous arterial P(O₂) and P(CO₂) measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia. *Anesthesiology* 90:829-834
- 13. Calzia E**, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froeba G, Bader S, Georgieff M, Radermacher P (1999) Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology* 91: 1378-1386
- 14. Castile RG**, Hyatt RE, Rodarte JR (1980) Determinants of maximal expiratory flow and density dependence in normal humans. *J Appl Physiol* 49:897-904
- 15. Clark KW** (1999) Desflurane and sevoflurane; new volatile anesthetic agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29 (3): 793-810

16. Cullen SC, Gross EG (1951) The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. *Science* 133:580-582

17. De Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP (2000) Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 92:1055-1066

18. Dudziak R & Vettermann J (1996) Uptake, distribution and metabolism of sevoflurane. *Anaesthetist* 45 (Suppl 1): S1-S9

19. Eger EI II (2000) Uptake and distribution in *Anesthesia* (Miller RD), Churchill Livingstone, Philadelphia, USA 74-95

20. Eger EI II (1987) Partition coefficients of I-653 in human blood, saline and olive oil. *Anesthesia & Analgesia* 66: 971-973.

21. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR (1998) How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 396:324

22. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, Eichinger HM, Radermacher P, Geordieff M (1999) Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 91:1047-1052

23. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S (1997) Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br. J Anaesth* 79:595-599

24. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S (1997) Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevofluran or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 86:1273-1278

25. Hartlage MA, Berendes E, Van Aken H, Fobker M, Theisen M, Weber TP (2004) Xenon improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs *Anesth Analg.* 99(3):655-64

26. Heck M, Fresenius M (1999) *Anaesthesiologie* 2. Auflage:197

27. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, Georgieff M, Warltier DC (1998) Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89:1166-1173

28. Jaffrin MY, Kesic P(1974) Airway resistance: a fluid mechanical approach. *J Appl Physiol* 36:354-361

29. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W (1990) Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335:1413-1415

30. Lachmann B, Verdouw PD, Schairer W, van Woerkens LJ, Van Daal GJ (1988) Xenon anaesthesia and circulation. 9th World Congress of Anaesthesiologists, Washington US(Abstract) No.2:186

31. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH (1946) Preliminary observations on the narcotic effects of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oil. J Physiol. 105:197-204

32. Luttropp HH, Romner B, Perhag L, Eskillsson J, Fredriksen S, Weerner O (1993) Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study. Anaesthesia 48:1045-1049

33. Luttropp HH, Thomasson R, Dahm S, Persson J, Werner O, (1994) Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. Acta Anesthesiol Scand 38:121-125

34. Lynch C, Baum J, Tenbrinck R (2000) Xenon Anesthesia Anesthesiology 92:865-868

35. Mair RW, Rosen MS, Wang R, Cory DG, Walsworth RL (2002) Diffusion NMR methods applied to xenon gas for materials study. Magn Reson Chem. 2002 40(13):S29-39

36. Mair RW, Wang R, Rosen MS, Candela D, Cory DG, Walsworth RL (2003) Applications of controlled-flow laser-polarized xenon gas to porous and granular media study. *Magn Reson Imaging*. 2003 21:287-92

37. Mapleson WW (1996) Effect of age on MAC in humans. *BR J Anaesth* 76:179-185

38. Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M (1997) Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br. J Anaesth* 78:326-327

39. Morris L, Knott J, Pittinger CB (1955) Electroencephalographic and blood gas observation in human patients during xenon anesthesia. *Anesthesiology* 16:312-319

40. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, Niimi Y, Morita S (2001) Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 2001 94(4):611-614

41. Nakata Y, Goto T, Morita S (1997) Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1157-1161

42. Nakata Y, Goto T, Saito H, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Tsuruta, Y, Niimi Y, Morita S (2000) Plasma concentration of fentanyl with xenon to black somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 92:1043-1048

43. New W (1985), Pulse oximetry. *J Clin Mon No* 2:126-129

44. Petty TL (1986), Clinical pulse oximetry. Denver, Colorado Webb-Waring Lung Institute S 45-49

45. Rehmert GC, Kwok WM, Weight HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ (1998) Xenon does not inhibit cardiac ion channels. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:402

46. Reyle-Hahn M, Rossaint R (2000) Xenon ein neues Anästhetikum : *Anesthesist* 2000 49:868-869

47. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giunta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle AF, Nagele P; Xenon Study Group (2003) *Anesthesiology*. 98(1):611-613

48. Stahl W, Handschuh T, Calzia E, Marx T, Radermacher P, Georgieff M (1998) Arterial oxygen pressures during norous oxide and xenon elimination. *Crit Care* 2:108

49. Steward A, Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW, (1973) Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. Br. J Anaesth 45:282- 293

50. Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM, Weigt HU, Georgieff M, Bosnjak ZJ (2000) Xenon does not alter cardiac function or major calcium currents in isolated guinea pig hearts or myocytes Anesthesiology. 92(2):516-22

51. Weast RC, Astle MJ, Beyer WH (1988-1989) CRC Handbook of Chemistry and Physics 69th Edition S322-323

52. Weight HU, Kwok WM, Rehmert GC, Bosnjak ZJ (1998) Modulation of the cardiac sodium current by inhalational anesthetics in the absence and presence of beta-stimulation. Anaesthesiology 88:114-124

53. Winkler SS, Turksi P (1985) Potential hazards of xenon inhalation. Am J Neuroradiol 6:974-975

54. Winkler SS, Nielsen A, Mesina J (1987) Respiratory depression in goats by stable xenon: implications for CT studies. J Comput Assist Tomogr 11:496-498

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo van Aken für die Bereitstellung des Themas und der Unterstützung bei meiner Dissertationsarbeit.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Elmar Berendes für das Überlassen des Themas und der Unterstützung bei meiner Dissertationsarbeit.

Bei Herrn Dr. med. Martin Westphal bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Studie und der folgenden Betreuung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Phys. G. Goder für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Pascal Misch
Geburtsdatum: 18.02.1975
Geburtsort: Ibbenbüren
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung:

1981-1985: Mauritius-Grundschule, Ibbenbüren
1985-1994: Goethe Gymnasium Ibbenbüren
Juni 1994: Abitur am Goethe-Gymnasium Ibbenbüren

Zivildienst:

Juni 1994- Nov. 1995 Klinik für Anästhesiologie des St. Elisabeth
Krankenhauses Ibbenbüren

Studium:

April 1996: Beginn des Medizinstudiums an der WWU Münster
April 1998 Physikum
April 2000 1. Staatsexamen
April 2002 2. Staatsexamen
April 2003 3. Staatsexamen

Promotionsarbeit:

Beginn Mai 2001 Forschungstätigkeit in der Gruppe von Univ.-Prof. Dr.
med. Dr. h.c. Hugo van Aken am Institut für
Anästhesiologie der Westfälischen Wilhelms
Universität Münster.

Seit Oktober 2003 Assistenzarzt für Unfallchirurgie im EVK Hamm in der
Unfallchirurgischen Klinik unter der Leitung von Dr. med. Hans-Jörg Helling