Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch

Xenon beeinflußt zeitabhängig die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit beim Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

> Timo Rath aus Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am: 8. September 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Referent: Prof. Dr. F. Wappler

Korreferent: Prof. Dr. Dr. J. Schulte am Esch

Mit großem Dank meinen Eltern

Xenos = (griech.) der Fremde

Inhaltsverzeichnis

0. Abkürzungen	1
1. Einleitung	2
1.1. Historie	
1.1.1. Xenon in der Anästhesie	
1.1.2. Xenon in der Diagnostik	
1.1.3. Transkranielle Dopplersonographie	
1.2. Pharmakologie und anästhetische Wirkungen von Xenon 1.2.1. Biologische Reaktionen und Medizinischer Einsatz	4
1.2.2. Spezielle Pharmakodynamik	6
1.2.3. Pharmakokinetik	
1.2.4. Toxikologie	
1.2.5. Einfluß von Xenon auf den cerebralen Blutfluß	
13 Physiologie und Pathologie der Hirngefäße	11
1.3.1. Hirndurchblutung und Autoregulation	
1.3.2. Anatomie und Funktion der Arteria cerebri media	
14 Crundlagan dar Transkraniallan Dannlarsanagranhia (TCD)	15
1.5. Dedeutung des construiter Dirtflusses (CDE) und des transformeriel	
1.5. Bedeutung des cerebraien Bluthusses (CBF) und der transkramer Dopplersonographie (TCD) für die Anästhesie	ien
1.6. Fragestellung	
2 Material und Methoden	18
2 1 Patienten	18
2.2. A nösthesie	
2.2. Hutereneburg zehleuf	
2.3. Untersuchungsablauf	
2.4. Statistische Auswertung	
3. Ergebnisse	
3.1. Transkranielle Dopplersonographie	
3.1.2. Diastolische cerebrale Blutflussgeschwindigkeit	
3.1.3. Mittlere cerebrale Blutflußgeschwindigkeit	
3.1.4. Pulsatilitätsindex	
2.2. Hämedynemische Devenster	21
3.2.1. Mittlerer arterieller Blutdruck.	
3.2.2. Herzfrequenz	
3.2.3. Sauerstoffsättigung und endexpiratorische CO ₂ -Konzentration	
4. Diskussion	
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	
4.2. Einfluß der Anästhetika auf die Hirndurchblutung	

4.3. Einfluß des PaCO ₂ auf die Hirndurchblutung	
4.4. Einfluß der Hämodynamik auf die Hirndurchblutung	38
4.5. Methodenkritik der Studie	39
4.6. Schlußfolgerung	40
5. Zusammenfassung	
6. Anhang: Tabellen	
7. Literaturverzeichnis	
Danksagung	
Lebenslauf	
Erklärung	
Veröffentlichung	

0. Abkürzungen

Α.	=	Arteria
ACM	=	Arteria cerebri media
CBF	=	cerebraler Blutfluß (cerebral blood flow)
CBFV	=	cerebrale Blutflußgeschwindigkeit
		(cerebral blood flow velocity)
CPP	=	kranieller Perfusionsdruck (cranial perfusion pressure)
CW	=	Continuous wave
HF	=	Herzfrequenz
ICP	=	Intrakranieller Druck (intracranial pressure)
lso	=	Isofluran
KG	=	Körpergewicht
KHz	=	Kilohertz
Konf	=	95% Konfidenzintervall
MHz	=	Megahertz
MW	=	Mittelwert
MAD	=	mittlerer arterieller Druck
MP	=	Meßpunkt
NIBP	=	nichtinvasive Blutdruckmessung (noninvasive
		bloodpressure)
PaCO ₂	=	arterieller Partialdruck von CO ₂
PetCO ₂	=	endtidaler Partialdruck von CO ₂
PI	=	Pulsatilitätsindex = (Vsys-Vdia)/Vmean
PW	=	Pulsed wave
RR	=	nichtinvasive Blutdruckmessung nach Riva Rocci
SA	=	Standardabweichung
TCD	=	Transkranielle Dopplersonographie
Vdia	=	Diastolische Strömungsgeschwindigkeit
Vmean	=	Intensitätsgewichtete mittlere Strömungsgeschwindigkeit
Vsys	=	Systolische Strömungsgeschwindigkeit
Xe	=	Xenon

1. Einleitung

1.1. Historie

1.1.1. Xenon in der Anästhesie

Das Edelgas Xenon wurde 1898 von Ramsay und Travers als Restsubstanz bei der Zerlegung von Luft entdeckt. Das Wort Xenon kommt aus dem griechischen und leitet sich von "xenos" (fremd) ab. Bei Xenon handelt es sich um ein farb-, geruch- und geschmackloses Edelgas mit der Ordnungszahl 54, das circa viermal schwerer als Luft ist. Zusammen mit Helium, Neon, Argon, Krypton und Radon bildet es die Gruppe der "Inertgase". Inertgase - oder auch Edelgase genannt - wirken anästhetisch. 1936 untersuchte die U.S. Navy die Eigenschaften der Edelgase bei Tieftauchversuchen. Dabei entdeckte Behnke [7], daß die Edelgase Einflüsse auf das Bewußtsein unter hyperbaren Bedingungen haben. Xenon zeigte als einziges Edelgas narkotische Eigenschaften unter normobaren Bedingungen. 1946 untersuchte Lawrence, ob Xenon sich als Anästhetikum eignen würde, und er exponierte 5 Mäuse einem Gasgemisch von 60 – 80 % Xenon. Nach 2 Minuten traten ataktische Bewegungen auf, die 15 Minuten nach Beendigung der Inhalation reversibel waren [46]. Lawrence schloß daraus, daß Xenon eine hinreichende narkotische Potenz für einen operativen Eingriff haben müßte. Dieses wurde im Jahre 1951 durch Cullen und Gross bestätigt [16]. Sie setzten Xenon als Anästhetikum bei einem 81 jährigen Patienten in einer Konzentration von 80% ein. Die Leistenhernienoperation wurde ohne Komplikationen durchgeführt.

Der Weltmarktpreis für Xenon beträgt zur Zeit circa 10 US\$ pro Liter Xenon. Aufgrund des vergleichsweise hohen Preises ist es notwendig, den Xenonverbrauch während der Narkose so niedrig wie möglich zu halten, um Xenon im klinischen Routinebetrieb einsetzen zu können. Deshalb wurde erst in jüngster Zeit durch Einführung der Low-Flow-Anästhesie [51] und der geschlossenen Kreissysteme Xenon als Narkosegas wieder interessanter.

1.1.2. Xenon in der Diagnostik

Xenon kommt in der Natur in unterschiedlichen Isotopen vor. Für den medizinischen Gebrauch finden 2 Isotope Verwendung: das radioaktive Isotop ¹³³Xenon und das stabile Isotop ¹³¹Xenon.

1962 konnten *Lassen* und *Ingvar* unter Anwendung des radioaktiven Tracergases ¹³³Xenon die ersten Erfolge hinsichtlich einer klinisch anwendbaren neuroradiologischen Meßmethode erzielen [44]. Nach intraarterieller, intravenöser oder inhalativer Applikation wird das radioaktive Xenon mittels Kollimatoren extrakraniell über beiden Hemisphären gemessen.

Da stabiles ¹³¹Xenon Röntgenstrahlen absorbiert, wirkt es nach Inhalation und Perfusion ins Hirngewebe in der Computertomographie als "kontrastgebend".

So führt die rund fünfminütige Inhalation von 50%¹ stabilem ¹³¹Xenon zu einer Zunahme der Dichte der Lungenstruktur im Computertomogramm von bis zu 80 Houndsfieldeinheiten [25].

Nach Inhalation passiert Xenon ungehindert die Blut-Hirnschranke und ermöglicht so mit Hilfe eines Computertomogramms ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung und Messung der regionalen Hirndurchblutung.

Xenon wird bislang in der Klinik als routinemäßiges Diagnostikum zur Bestimmung der Organperfusion und zu Lungenfunktionsprüfungen eingesetzt. So wird Xenon seit Jahren von Radiologen und Nuklearmedizinern intravenös, intraarteriell oder per inhalationem bei Patienten mit Zustand nach Apoplex, Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirntrauma sowie Multipler Sklerose und Gehirntumoren zur Beurteilung des cerebralen Bluflusses verwendet. Xenon wird als radioaktives Isotop ¹³³Xenon und als stabiles ¹³¹Xenon in Konzentrationen von 25 bis 70% über verschiedene Zeiträume ohne das Auftreten von gravierenden Nebenwirkungen eingesetzt.

1.1.3. Transkranielle Dopplersonographie

Der österreichische Physiker *Christian Andreas Doppler* (1803 – 1853) veröffentlichte 1842 vor der königlichen Gesellschaft für Wissenschaften in Prag seine Publikation "Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels" und legte damit die Grundlagen für das später als Dopplereffekt bekannte physikalische Gesetz. *Buys Ballot* bestätigte 1845 durch den Nachweis von Tonhöhenverschiebungen bei Bewegung verschiedener Schallquellen im Verhältnis zu einem stationären Zuhörer *Dopplers* Theorie [19].

Erst Ende 1950 hielt die Dopplersonographie durch *Satomura* Einzug in die Medizin. Durch die Reflexion von Ultraschallwellen an einem bewegten Objekt (in diesem Fall an Erythrozyten und Mikroechokontrastpartikeln) kommt es zu einer Frequenzverschiebung zwischen ausgesendeten und empfangenen Schallwellen, dem sogenannten Dopplershift. Dieses Phänomen kann zur Messung der Geschwindigkeit der sich in den Gefäßen bewegenden Erythrozyten ausgenutzt werden [62].

Durch immer genauere Bildgebungsverfahren und die fehlende Strahlenbelastung ist die Sonographie eine der wichtigsten und am häufigsten angewendeten Methoden zur Beurteilung von Organfunktionen in der Medizin.

1.2. Pharmakologie und anästhetische Wirkungen von Xenon

1.2.1. Biologische Reaktionen und Medizinischer Einsatz

Xenon und Radon sind die seltensten Edelgase auf der Erde. Der Anteil von Xenon an der Atmosphäre beträgt 0,0000087%, dies entspricht circa 400 Millionen Tonnen. Der volumenmäßige Anteil von Xenon in der Luft ist sehr gering, so enthält die Luft in einem 50m³ großen Raum nur 4 ml Xenon. Es wird vermutet, daß die Erde wie alle anderen Objekte des Universums den gleichen prozentualen Anteil Xenon enthält. In der Atmosphäre findet sich jedoch nur der 2000te Teil davon. Die übrige, noch nicht entdeckte Xenon-Menge wird als "Missing-Xenon" bezeichnet. Es wird gegenwärtig spekuliert, daß dieses Xenon in flüssiger Form auf dem Grund der Ozeane liegt, wie dieses für Methan bekannt ist, was eine höhere Verfügbarkeit und geringere Kosten in Zukunft erhoffen lässt. Xenon wird durch fraktionierte Destillation bei der Verflüssigung von Luft gewonnen und kann ähnlich wie Sauerstoff in Gasbehältern ohne Zugabe von Stabilisatoren gelagert werden. Dieses Herstellungsverfahren ist zur Zeit noch sehr aufwendig und teuer und das gewonnene Xenon reicht so für circa 50.000 Narkosen pro Jahr.

Geruch und Geschmack von Xenon sind ohne Spezifika und reines Xenon besitzt keine Reizwirkung. Die physiko-chemischen Kenndaten für die Substanz sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Physiko-chemische Daten zu Xenon								
Molekulargewicht	131,290 g/mol							
Dichte	0,00589 g/ml (0°C, 1013 mbar)							
Schmelzpunkt	-111,9 °C/1013 mbar							
Siedepunkt	-108,2 °C/1013 mbar							
Löslichkeit in Wasser	1,08 L/L							
Dampfdruck	33 bar (20°C)							
Relative Dampf/Gasdichte	4,56							
Kritische Temperatur	16,6°C							
Kritischer Druck	59,0 bar							
Kritische Dichte	1,10 g/cm ³							
Öl/Gas-Koeffizient	1,9							
Blut/Gas-Koeffizient	0,14							

Seit den 40er Jahren ist bekannt, daß sich das Edelgas Xenon als Inhalationsanästhetikum eignet. In Untersuchungen, die mit Xenon als Inhalationsanästhetikum bei Menschen durchgeführt wurden, fanden sich als Vorteile gegenüber dem Lachgas ein subjektiv von den Patienten als sehr angenehm empfundener Schlaf, höhere Kreislaufstabilität, ein geringerer Verbrauch an Analgetika, geringere Adrenalinspiegel sowie Vorteile bei der regionalen Durchblutung einzelner Organe [11,14,15,16,41,42,54,59]. Xenon wirkt 1,5mal stärker anästhetisch als Lachgas und ist aufgrund seiner geringeren Blut/Gaslöslichkeit (0,14 gegenüber 0,47 bei Lachgas) und des deshalb rascheren An- und Abflutens im Körper besser als Lachgas für die Anästhesie geeignet [41]. Xenon wird aus diesen Gründen von vielen Autoren als ideales Narkosegas betrachtet [41,42,51].

Nach der Lipoidtheorie von *Meyer* und *Overton* (1899) ist die narkotische Potenz vom Grad der Fettlöslichkeit eines Gases abhängig [21]. Je besser ein Inertgas sich in den Lipoiden des Nervengewebes löst, um so eher ist eine narkotische Wirkung zu erwarten. So wirkt Xenon schon unter normobaren Bedingungen am stärksten narkotisch; hingegen Helium mit seiner geringen Löslichkeit am geringsten anästhetisch. Der eigentliche Mechanismus der Narkosewirkung ist damit jedoch nicht hinreichend erklärt. Während die meisten Anästhetika die Aktivität der inhibitorischen GABA_A (γaminobutyric acid type-A)-Rezeptoren erhöhen und damit einen narkotischen Effekt ausüben, ist die Wirkung von Xenon auf den inhibitorischen GABA_A-Rezeptor nur wenig ausgeprägt [26]. *Franks* et al. fanden heraus, daß Xenon sehr potent die excitatorischen NMDA (N-methyl-D-aspartate)-Rezeptoren blockiert [26], wodurch wahrscheinlich nicht nur die narkotische Wirkung, sondern insbesondere auch die analgetische und amnestische Komponente ähnlich bei Lachgas - erklärt wird.

1.2.2. Spezielle Pharmakodynamik

1990 verglichen *Boosma* et al. die Wirkung von 70% Xenon versus Lachgas (N₂O) an 32 Patienten, die sich einer Operation unterzogen und stellten folgende Unterschiede fest [11]:

Der zusätzliche Verbrauch von Schmerzmitteln war in der Lachgasgruppe doppelt so hoch wie in der Xenongruppe. Desweiteren kam es in der Lachgasgruppe während des operativen Eingriffes zu einem deutlichen Anstieg der Adrenalinkonzentration gegenüber der Xenongruppe. Bei den laborchemischen Parametern Cortisol, Wachstumshormon und Elektrolyten sowie hinsichtlich der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck bestand kein Unterschied. Diese Ergebnisse konnten in Untersuchungen bei einer größeren Anzahl an Patienten bestätigt werden [42].

In einer tierexperimentellen Untersuchung an tracheotomierten Kaninchen (n=5) wurden die Effekte eines Gasgemisches von 70% bzw. 80% Xenon und Sauerstoff auf die Organfunktionen verglichen. Hierbei wurden keine makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen in Gehirn, Lunge, Leber, Niere und Nebenniere nach 48h Exposition von Xenon festgestellt [12].

Ein wesentlicher pharmakodynamischer Kennwert ist die minimale alveoläre Konzentration (MAC). Die MAC ist als diejenige Konzentration definiert bei der 50% der Patienten auf einen definierten chirurgischen Stimulus keine motorische Abwehrreaktion zeigen. Zur Bestimmung der MAC wurde Xenon in verschiedenen Konzentrationen bei insgesamt 68 Patienten eingesetzt. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beschrieben; die MAC wurde bei 71% Xenon festgesetzt [14]. Die MAC-Werte der herkömmlichen volatilen und inhalativen Anästhetika sind zum Vergleich in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2:MinimalealveoläreKonzentration(MAC)volatilerundInhalativerAnästhetika in O2

Inhalationsanästhetikum	MAC
Xenon	71 %
Lachgas	105 % (theoretischer Wert)
Isofluran	1,2 %
Sevofluran	1,71 %
Enfluran	1,68 %
Halothan	0,74 %
Desfluran	6,0 %

Xenon erzeugt unter normalen atmosphärischen Bedingungen bei Hunden und Affen keine ausreichende Narkosetiefe [18,20,71]. Mittels einer Druckkammer wurden die Partialdrücke von Xenon erhöht und damit bei tracheotromierten Hunden (n=7) eine angemessene Narkosetiefe erlangt. Während der Xenonnarkose wurde durch mehrmalige intravenöse Gabe von 10µg/kg Körpergewicht (KG) Adrenalin versucht, Herzrhythmusstörungen zu provozieren, die jedoch nicht auftraten. Dieses wurde als Ausdruck einer suffizienten Narkosetiefe interpretiert. Eine Verlangsamung der Herzfrequenz während der Xenonnarkose kann als ausreichende Narkosetiefe, wie es bei allen intravenösen und volatilen Anästhetika gesehen wird, interpretiert werden [18].

Xenon scheint den intracerebralen Druck nicht zu steigern. So führte die diagnostische Applikation von Xenon (32%) bei 17 Patienten mit Schädel-Hirntrauma zu keiner Erhöhung des intrakraniellen Druckes [17].

In einer Übersichtsarbeit, in der insgesamt 1830 Patienten erfaßt wurden, die im Rahmen einer Bestimmung des cerebralen Blutflusses Xenon (32%) erhielten, kam es in 3,6% der Fälle zu einer kurzfristigen, 10-15 Sekunden dauernden Atemdepression [45]. Kopfschmerzen traten bei 0,4% und Übelkeit bei 0,2% der Patienten auf.

Xenon wurde in einem Fall auch schon zur Anästhesie für einen Kaiserschnitt mit Erfolg verwendet [54]. Das Neugeborene zeigte postnatal keine Auffälligkeiten.

1.2.3. Pharmakokinetik

Nach Inhalation von Xenon ist aufgrund seiner geringen Blut/Gaslöslichkeit ein schnelles Auffüllen des Kompartimentes Blut zu erwarten und damit auch ein rascher Transport von Xenon zu allen Organen. Aufgrund seiner Lipophilie ist mit Anreicherungen in Organen und Geweben mit hohen Fettkonzentrationen zu rechnen.

Untersuchungen mit ¹³³Xenon zufolge kommt es nach 20 minütiger Inhalation von einem 80% Xenon/O₂-Gemisch zu Anreicherungen in folgenden Geweben [23]: Nebenniere (155), Niere (86), Leber (58), Milz (58), Muskulatur (31) und nierenumgebendes Fettgewebe (25)¹. Spätere Ergebnisse, die an dem gleichen tierexperimentellen Modell erhoben wurden, konnten zeigen, daß es schon nach 6-minütiger Inhalation des o.g.

¹ Die Zahlen in Klammern stellen den prozentualen Anteil am Trockengewicht des Organes dar. Das Gehirn wird als 100% Wert angenommen, diese Daten wurden aus Gewebeproben erhoben [23].

Xenon/O₂-Gemisch zu einer vollständigen Sättigung des Gehirngewebes mit Xenon kommt [58].

Mehrere Arbeitsgruppen stellten bei der inhalativen Applikation von ¹³³Xenon eine hohe Speicherung von Xenon in der Leber gerade bei Patienten mit äthyltoxischer Fettleber bzw. Fettleber anderer Genese (z.B. auf dem Boden eines Diabetes mellitus) fest, was sich durch die Lipophilie von Xenon erklären läßt [6,10,13].

1.2.4. Toxikologie

In einer tierexperimentellen Untersuchung wurden 4 Gruppen à 32 trächtigen Ratten für 24h folgenden Gasgemischen ausgesetzt, 20 Tage nach Exposition getötet und die insgesamt 1270 Feten untersucht [43]:

- Gruppe 1 25-30% Sauerstoff
- Gruppe 2 25-30% Sauerstoff und 70-75% Stickstoff
- Gruppe 3 25-30% Sauerstoff und 70-75% Xenon
- Gruppe 4 25-30% Sauerstoff und 70-75% Lachgas

In den Gruppen 1 bis 3 kam es in 1 bis 3% der Fälle zu makroskopisch sichtbaren Organanomalien, wie z.B. Hydrocephalus, Anophthalmie und Gastroschisis, in der Gruppe 4 war dies bei 15% der Fall (p<0,0001), zu Skelettanomalien kam es bei 37% der Feten aus der Gruppe 4. Aufgrund dieser Resultate gehen die Verfasser von einer eindeutigen teratogenen Potenz für Lachgas aus, nicht aber für Xenon. Als mögliche Ursachen der höheren Teratogenität von Lachgas wurde diskutiert, daß Lachgas chemisch reaktiv ist und die auftretenden Metaboliten toxisch sein können, während Xenon stabil ist. Weiterhin kann Lachgas den Blutfluß innerhalb der Gebärmutter bzw. des Feten ungünstig beeinflussen und damit auf die Entwicklung nachteilig einwirken. Eine Hemmung der Biosynthese von Vitamin B₁₂ durch Lachgas ist schon seit langem bekannt. Bislang wurden dadurch negative Einflüße auf die Hämatopoese begründet, eine negative Beeinflußung der Organogenese durch eine Hemmung der Biosynthese von Vitamin B₁₂ wird von den Autoren als möglich angesehen [43].

Zusammenfassend gab es in allen bisherigen Anwendungen von Xenon, im Tierversuch wie an Patienten, bislang keinen Anhalt für toxisch bedingte Nebenwirkungen.

1.2.5. Einfluß von Xenon auf den cerebralen Blutfluß

Der Einfluß von Xenon auf die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit als Index des cerebralen Blutflusses wird in zahlreichen Studien kontrovers diskutiert. *Fink* et al. untersuchten die Einflüsse von Xenon auf die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit, Autoregulation, Hirndurchblutung, intrakraniellen Druck und Metabolismus an 15 Schweinen [24]. Es zeigte sich, daß Xenon bei narkotisierten Schweinen weder Einfluß auf die Autoregulation, noch auf die Hirndurchblutung oder andere hämodynamische Parameter hatte. Die Autoren empfahlen Xenon aufgrund dieses Tiermodells als adäquates Inhalationsanästhetikum in der Neurochirurgie.

Giller et al. untersuchten an 13 gesunden Freiwilligen mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) die Flußveränderung unter 25%, 30% und 35% Xenoninhalation. Bei 18 Patienten stellten sie einen signifikanten Anstieg der Blutflußgeschwindigkeit fest, während bei 3 Patienten ein signifikanter Abfall der Blutflußgeschwindigkeit zu beobachten war [29].

An 13 Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzung wurde von *Plougmann* et al. mittels Computertomographie der cerebrale Blutfluß unter Xenoninhalation in einer Konzentration von 33% gemessen [60]. Es wurde ein Anstieg des intrakraniellen Drucks und eine Abnahme des kraniellen Perfusionsdrucks beobachtet. Die Autoren empfahlen daher bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, dem erhöhtem intrakraniellen Druck mittels kontrollierter Hyperventilation entgegenzuwirken.

Bei der Untersuchung gesunder freiwilliger Probanden mit 33% Xenoninhalation zeigten *Hartmann* et al. einen Anstieg der cerebralen Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) während der Einwaschphase von Xenon in den ersten Minuten [36].

Einen zeitabhängigen Einfluß des cerebralen Blutflusses (CBF) beobachteten *Frietsch* et al. in einer tierexperimentellen Studie [27]. An 48 Ratten wurde der CBF bei 30% und 70% Xenoninhalation gemessen. In den ersten 2 und 5 Minuten der 70% igen Xenoninhalation stieg die CBF um 48%

und 37% an. Nach 45 Minuten Xenoninhalation waren wieder Ausgangswerte erreicht.

Xenon in einer Konzentration von 30% bewirkte zunächst einen Abfall der CBF nach 2 und 5 Minuten und ebenfalls nach 45 Minuten normalisierte sich die CBF wieder.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich teilweise damit erklären, daß Unterschiede hinsichtlich der Meßmethode (TCD versus Xe-CT, Autoradiographie), der Art und Dosierung (Diagnostik versus Narkose) der Inhalationsanästhetika und der Spezies (Mensch versus Tier) vorlagen.

1.3. Physiologie und Pathologie der Hirngefäße

1.3.1. Hirndurchblutung und Autoregulation

Pro Minute werden vom Herzen etwa 850 ml arterielles Blut in den Hirnkreislauf gepumpt, dieses entspricht circa 15% des Herzzeitvolumens. Das Gehirn benötigt bezogen auf das Gewicht mehr Sauerstoff als jedes andere Organ des Körpers; so beansprucht es 20% des gesamten Sauerstoffbedarfs des Organismus, wobei es lediglich 2% des Körpergewichtes ausmacht [63].

In den Nervenzellen des ZNS ist keine Glukosesynthese möglich. Das Gehirn ist daher auf eine konstante Zufuhr an Sauerstoff und Glukose angewiesen, deshalb muß eine konstante Hirndurchblutung auch bei unterschiedlichen physiologischen Bedingungen gewährleistet sein. Beim Menschen beträgt die mittlere Hirndurchblutung pro Minute 55 ml/100g Hirngewebe, welche unter physiologischen Bedingungen trotz schwankendem systemischen Blutdrucks konstant gehalten wird.

Die Kurve in Abbildung 1 zeigt eine konstante cerebrale Hirndurchblutung (CBF) zwischen 50 und 150 mmHg Perfusionsdruck. Demnach verursachen systemische Blutdruckänderungen innerhalb dieses Intervalls keine wesentlichen Schwankungen der cerebralen Hirndurchblutung. Ein zweiter Schutzmechanismus zur Vermeidung von Hypoxien ist die Fähigkeit des Gehirns bei reduzierter cerebraler Durchblutung den benötigten Sauerstoff durch eine Erhöhung der Sauerstoffextraktionsrate aus dem strömenden Blut

zu gewinnen. Allerdings sind auch diesem Mechanismus Grenzen gesetzt und bei Werten unter 25mmHg Perfusionsdruck kommt es zu einer konsekutiven Minderversorgung des Gehirns.

Dagegen reagiert die CBF sehr sensibel auf Änderungen des PaCO₂ im arteriellen Blut. Die CBF verändert sich um circa 3-4% bei einem Anstieg oder Abfall des PaCO₂ um 1 mmHg [22]. Hypokapnie, zum Beispiel Hyperventilation, bewirkt hervorgerufen durch eine cerebrale Vasokonstriktion mit nachfolgender Reduzierung der Hirndurchblutung. Hierdurch erklärt sich die hirndrucksenkende Wirkung der Hyperventilation bei maschinell beatmeten Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, z.B. nach Schädel-Hirn-Verletzung. In geringerem Ausmaß verursacht auch eine PaO₂ die cerebrale Durchblutung. Anderung des Eine drastische Reduzierung des PaO₂ bewirkt somit eine erhöhte CBF. Am wahrscheinlichsten ist dieser Effekt auf eine Vasodilatation durch eine erhöhte Laktatkonzentration infolge eines anaeroben Metabolismus mit konsekutiver Azidose zurückzuführen [41].



Abb. 1: Autoregulatorischer Effekt in Abhängigkeit vom cerebralen Perfusionsdruck (CPP), wobei CPP = MAP (mittlerer arterieller Druck) – ICP (intrakranieller Druck) ist. Die Hirndurchblutung wird durch Tonusveränderung der Hirngefäße so zwischen einem systemischen Blutdruck

von 50 und 150 mmHg konstant gehalten.



Abb. 2: Aufhebung der Autoregulation nach hirnschädigendem Ereignis, z.B. Insult, intracerebraler Blutung etc. Die cerebrale Durchblutung hängt hier direkt vom Perfusionsdruck und somit vom mittleren arteriellen Druck ab.

In ischämisch oder toxisch geschädigtem Nervengewebe ist die Autoregulation der Hirngefäße aufgehoben. Der Perfusionsdruck (CPP) hängt dann direkt vom mittleren arteriellen Blutdruck ab (Abb. 2). Blutdruckschwankungen können so nicht mehr durch Autoregulationsmechanismen ausgeglichen werden. Ebenfalls ist eine Beeinträchtigung der Autoregulation der Hirngefäße bei einigen Medikamenten bekannt und daher unterliegt der Einsatz dieser Medikamente, z.B. bei erhöhtem Hirndruck, besonderer Vorsicht. Die Auswirkungen von Isofluran auf die Hirndurchblutung und die Autoregulation sind in Studien untersucht worden. Übereinstimmend wurde festgestellt, daß für Isofluran die Anwendung unterhalb von 1 MAC keinen Einfluß auf die cerebrale Perfusion oder die Autoregulation hat [67,68,69]. Lachgas wird als potenter cerebraler Vasodilatator betrachtet [66]. Strebel et al. beschreiben einen signifikanten Anstieg der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit während der Inhalation von Lachgas.

1.3.2. Anatomie und Funktion der Arteria cerebri media

Die Arteriae carotides internae treten über das Foramen lacerum in den Schädel ein und liegen unmittelbar neben der lateralen Grenze des Chiasma opticum. Dort teilen sie sich in die A. cerebri anterior und media auf. Die Aa. cerebri mediae ziehen zwischen den temporalen und frontalen Lappen nach lateral (siehe Abb. 3). Sie verlaufen im Sulcus lateralis und fächern sich auf, um den größten Teil der lateralen Hemisphären zu versorgen. In ihrem Verlauf zwischen Lobus temporalis und Lobus frontalis geben die mittleren cerebralen Arterien die wichtigen Aa. striatae ab, die an der Versorgung der Capsula interna und ihrer absteigenden Bahnen beteiligt sind [63].



Abb. 3: Intrakranielle Versorung durch Blutgefäße.

M1: A. cerebri media; A1: A. cerebri anterior; P1 A. cerebri posterior

1.4. Grundlagen der Transkraniellen Dopplersonographie (TCD)

Die herkömmliche Dopplersonographie, die zur Untersuchung der extrakraniellen Hirngefäße verwendet wird, arbeitet nach dem Continuous wave (CW)-Prinzip, d.h. die Sonde besteht aus zwei Kristallen, von denen der eine ständig Ultraschallwellen sendet während der andere als Empfänger dient. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß es zu Signalüberlagerungen kommt und sich nahe beieinander- oder übereinanderliegende Gefäße nur unzureichend voneinander getrennt beurteilen lassen [70].

1982 verwendeten Aaslid et al. erstmals für die TCD ein gepulstes Dopplergerät, bei dem der Schallkopf aus einem Kristall besteht, der abwechselnd als Sender und Empfänger funktioniert [1]. Dieses System hat den Vorteil, daß es zur Untersuchung der für die CW-Dopplersonographie nicht zugänglichen Arterien des basalen Hirnkreislaufes verwendet werden kann: durch stufenweises Verändern der Pulsrate (Zeitverhältnis von Senden und Empfangen) läßt sich die Eindringtiefe verstellen, so daß Arterien abschnittsweise in ihrem Verlauf untersucht werden können, ohne daß es zu störenden Überlagerungen kommt. Das Meßvolumen ist relativ klein (5 mm Durchmesser und 10 mm Länge). Signale aus anderen Tiefen werden nicht mehr empfangen, da diese zeitlich versetzt reflektiert werden und der Kristall dann bereits auf Senden umgeschaltet ist. Auf diese Weise läßt sich selektiv die Meßtiefe einstellen. Herkömmliche CW-Systeme arbeiten mit Frequenzen von 4-10 MHz und sehr niedrigen Sendeleistungen. Im Gegensatz dazu arbeiten gepulste Geräte mit tieferen Frequenzen (2 MHz). Zusätzlich zur niedrigeren Sendefrequenz sind höhere Sendeleistungen (100 mW/cm²) nötig, um den Knochen zu durchdringen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein transkranielles Dopplersonographiegerät verwendet (Neuroguard, Firma Medilab, Würzburg), das folgende technische Spezifikationen aufweist (Tabelle 3):

Tabelle 3: TCD-Gerät: Neuroguard, Firma Medilab, Würzburg							
Sendefrequenz:	2 MHz						
Pulsrepititionsfrequenz:	1,9 – 5,2 KHz						
Eindringtiefe:	25 – 150 mm						
Fokus:	circa 50 mm						
Sammelvolumen:	7 und 13 mm (umschaltbar)						
Ultraschallenergie:	53,2 – 532 mW/cm ²						

1.5. Bedeutung des cerebralen Blutflusses (CBF) und der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) für die Anästhesie

Im Rahmen der Anästhesie und Intensivmedizin kann eine cerebrale Hypoxie als Folge systemischer arterieller Hypotension, bei erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP), cerebralem Vasospasmus, Embolien oder respiratorischer Insuffizienz entstehen. Durch die eingeschränkte klinisch neurologische Beurteilung der narkotisierten Patienten sind nur systemische Parameter wie Herzfrequenz, Blut- und Beatmungsdrücke Ausdruck des Zustandes des Patienten. Die Überwachung hirnelektrischer Signale ermöglicht die Einschätzung der Hirnaktivität und der Narkosetiefe, jedoch der entscheidende Parameter des Nervensystems wird nicht erfasst, die cerebrale Durchblutung. Mit den derzeit verfügbaren Meßmethoden ist es nicht möglich, die CBF kontinuierlich und nicht invasiv direkt zu erfassen. Andere Verfahren erlauben die Erfassung indirekter Parameter der CBF, die hinreichende Rückschlüsse auf die CBF zulassen.

Die Transkranielle Dopplersonographie ist eine nichtinvasive, kontinuierliche Methode zur Messung der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit als Index des cerebralen Blutflusses in den basalen Hirnarterien.

1.6. Fragestellung

Bei Xenon handelt es sich um ein noch wenig klinisch erprobtes Inhalationsanästhetikum, das wegen der niedrigsten bisher bei Narkosegasen beobachteten Blutlöslichkeit eine schnellere An- und Abflutung im Körper und somit eine gute Steuerbarkeit der Narkose erzielt. In tierexperimentellen und klinischen Studien wird Xenon aufgrund mangelnder Biotransformation und kardiozirkulatorischer Nebenwirkungen von vielen Autoren als optimales Narkosegas angesehen.

Lachgas (N₂O) wird seit Jahren als Ursache für das häufige Auftreten von Fehlgeburten bei OP-Personal diskutiert. Der Einsatz von Xenon anstelle von Lachgas könnte wegen der fehlenden Biotransformation und Fetotoxizität ein wichtiger Beitrag zur Belastungssenkung innerhalb des Arbeitsbereiches Operationsaal werden.

In tierexperimentellen Studien konnten bis jetzt nur widersprüchliche Ergebnisse bei verschiedenen Tierspezies über eine potentielle Änderung der Hirndurchblutung durch Xenon gefunden werden.

Von volatilen Anästhetika wie Isofluran oder Lachgas ist bekannt, daß Effekte am Menschen konzentrationsabhängig sind. Bei Isofluran z.B. gibt es keine Veränderung der Autoregulation der Blutgefäße und der Hirndurchblutung bei Konzentrationen unterhalb von 1,2 Vol%. Deshalb sind humanmedizinische Studien der Neuroradiologie, in denen Xenon in niedrigen Konzentrationen als kontrastgebenes Mittel inhaliert wurde, nicht auf Narkosebedingungen übertragbar.

Daher wurde in dieser Studie der Einfluß von Xenon im Vergleich zu Isofluran auf die Hämodynamik und die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit beim Menschen mittels der transkraniellen Dopplersonographie unter klinischen Routinebedingungen einer Narkose untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommision wurden in der prospektiven, randomisierten Studie im Zeitraum von Mai 2000 bis Juni 2001 insgesamt 36 Patienten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren untersucht. Die Patienten wurden über die Ziele der Untersuchung und den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung.

Um möglichst vergleichbare Ergebnisse zu erlangen, wurden Patienten mit neurologischen Vorerkrankungen oder unkontrollierten systemischen Bluthochdruck nicht in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden einem elektiven abdominalchirurgischen oder urologischen Eingriff unterzogen und hatten eine Klassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA) I-II, d.h. bei keinem Patienten lagen schwerwiegende Allgemeinerkrankungen vor.

Die Ein- und Ausschlußkriterien sind im folgenden aufgeführt:

Einschlusskriterien:

- schriftliche Einverständniserklärung
- Alter über 18 Jahre
- Frauen: adequate Kontrazeption oder nicht gebärfähiges Alter
- elektiver Eingriff
- American Society of Anesthesiology- (ASA-) Status: I II

Ausschlusskriterien:

- Zustand nach Subarachnoidalblutung
- Zustand nach Apoplex
- Zustand nach Schädelhirntrauma
- Epilepsie in der Vorgeschichte
- kardiale Erkrankungen in der Vorgeschichte
- Multiple Sklerose
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung

- erhöhter intrakranieller Druck
- Gehirntumor
- Alkohol- und/oder Drogenabusus
- SpO₂ < 90% (bei Raumluft)
- unkontrollierter arterieller Hypertonus
- Einnahme zentral wirkender Medikamente
- Nebenniereninsuffizienz
- insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- parallele Teilnahme an anderer Studie
- Ablehnung des Patienten, an der Studie teilzunehmen

Die Einteilung der Patienten in die Xenon- oder Isoflurangruppe erfolgte nach Narkoseeinleitung, und somit war während der Auswahl der Patienten am Vortag dem Untersucher die Gruppeneinteilung nicht bekannt.

2.2. Anästhesie

Für die Dokumentation und Überwachung der Narkose wurden folgende hämodynamische Parameter gemessen.

Die nichtinvasive Blutdruckmessung nach Riva Rocci; pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und EKG wurden mit einem handelsüblichen Monitor (Firma Marquette, USA) aufgezeichnet und während der Operation zur späteren Auswertung gespeichert. Die Relaxometrie erfolgte durch den TOF (Train-of-four)-Guard® (Firma Organon Teknika, Belgien).

Je nach Ausmaß und Indikation des elektiven Eingriffes gab es ein zusätzliches erweitertes Monitoring:

invasive Blutdruckmessung und Messung des zentralen Venendruckes über einen zentralen Venenkatheter.

Ein geschlossenes Narkosegerät (PhysioFlex®, Firma Dräger, Lübeck) wurde in dieser Studie verwendet. Folgende Parameter konnten mit Hilfe des PhysioFlex bestimmt werden:

-endtidaler Kohlendioxidpartialdruck (PetCO₂) in der Ausatemluft

-Xenon- und Sauerstoffkonzentrationen

-Beatmungsdrücke, Atemvolumina und Atemfrequenz.

Nach Auswahl (siehe 2.1.1.) und schriftlicher Einverständniserklärung am Vortag der Studie erhielten alle Patienten eine orale Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Fa Roche, Grenzach-Wyhlen) 30 – 45 Minuten präoperativ.

Die Narkose wurde bei allen Patienten über einen peripheren venösen Zugang mit Sufentanil (Sufenta®-mite, Janssen-Cilag, Neuss), Dosis: 0,3 – 0,5 µg/kg KG, Etomidat (Etomidat®-Lipuro, Braun, Melsungen), Dosis: 0,15 – 0,4 mg/kg KG und Cisatracurium (Nimbex®, Glaxo Wellcome, Greenford, GB) Dosis: 0,1 – 0,2 mg/kg KG eingeleitet.

Nach endotrachealer Intubation wurde die Narkose durch einen Etomidat-Perfusor mit 0,1 – 0,4 mg/kg KG/h bis zum Erreichen von 60% Xenon (Messer Griesheim, Krefeld), bzw: 1,2 Vol% Isofluran (Forene®, Abbott, Wiesbaden) aufrechterhalten. Während der Untersuchungsphase (4 Meßzeitpunkte) wurden die Gaskonzentrationen wie folgt eingestellt:

MP1: 0% Xenon, bzw. 0 Vol% Isofluran,

MP2: 30% Xenon, bzw. 0,6 Vol% Isofluran,

MP3: 60% Xenon, bzw. 1,2 Vol% Isofluran,

MP4: 60% Xenon, bzw. 1,2 Vol% Isofluran 15 Minuten nach MP3

Nach Beendigung der Untersuchungsphase wurde die Narkose mit der vollen Wirkkonzentration (MP4) fortgeführt.

Eine Übersicht der unterschiedlichen Gaskonzentrationen und des Zeitablaufes der Messungen können aus Abbildung 6 entnommen werden.

Seite 21

2.3. Untersuchungsablauf

Alle Patienten wurden in liegender Position untersucht. Dazu wurde zunächst mit einer frei beweglichen Sonde nach einem transtemporalen Fenster gesucht. Wie der Abbildung 4 zu entnehmen ist, kann das transtemporale Fenster in 4 Bereiche unterteilt werden, von denen eine Insonation der A. cerebri media (ACM) möglich ist: Das hintere Fenster (P) liegt über dem Arcus zygomaticus und vor dem Meatus acusticus externus, das mittlere (M) ist circa 1,5 cm vor dem hinteren und das vordere (A) circa 1,5 cm über und vor dem mittleren Fenster zu finden. Das 4. Fenster ist das frontale (F), das direkt hinter der Orbita liegt. Ebenso ist der Abbildung 4 zu entnehmen, daß je nach gewähltem Fenster der Sondenwinkel anzupassen ist.



Abb 4: Transtemporale Schallfenster: Es lassen sich 4 transtemporale sonographische Fenster lokalisieren, von denen eine Insonation der A. cerebri media (ACM) möglich ist: das posteriore Fenster (P), direkt vor und wenig oberhalb des oberen Ohransatzes. Das mittlere Fenster (M), auf der Temporalschuppe, zwischen Ohransatz und Augenbraue. Das anteriore Fenster (A), in Richtung Ansatz der Augenbraue und cranial davon das frontale Fester (F).



Abb. 5: Flußprofil der A. cerebri media mit den dazugehörigen Parametern: Vsys, Vdia, Vmean, PI, Insonationstiefe.

Ordinate: zerebrale Blutflußgeschwindigkeit (cm/s); Abszisse: Zeitverlauf (s).

Aufgrund der sehr schwach rückgestrahlten Dopplersignale für die intrakranielle Gefäßuntersuchung ist die Fast-Fourier-Spektrumanalyse (Abb.5) erforderlich. Eine oberhalb der Nullinie verlaufende Pulskurve zeigt bei den basalen Hirnarterien definitionsgemäß eine zur Sonde hin verlaufende Strömung an. Der Grund dafür ist, daß das wichtigste intrakranielle Gefäß - die ACM - zur temporal aufgesetzten Schallsonde hin verläuft. Auf diese Weise kann die systolische (Vsys) und diastolische (Vdia) Blutflußgeschwindigkeit angegeben werden. Daraus errechnet sich der Mittelwert der Strömungsgeschwindigkeit (Vmean) als intensitätsgewichteter Mittelwert des Frequenzdichtespektrums zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus. Die Pulskurven zeigen einen charakteristischen systolisch-diastolischen Verlauf, der als Pulsatilität bezeichnet wird. Gosling und King [30] errechneten 1974 aus den Parametern Vsys, Vdia, Vmean den Pulsatilitätsindex PI=(Vsys-Vdia)/Vmean. Der PI ist ein indirektes Maß für den cerebrovaskulären Widerstand. Ein hoher peripherer Widerstand geht mit einer hohen Pulsatilität einher und umgekehrt.

Eine Abnahme des PI bedeutet somit eine Hyperperfusion des Gefäßes und eine erhöhte Pulsatilität eine Abnahme der Perfusion.

Nach erfolgter Intubation und einem fünfminütigem steady-state ohne Manipulation am Patienten wurde die transkranielle Dopplersonographie (TCD) der A. cerebri media (ACM) mit einem gepulsten 2-MHz-Gerät (Neuroguard, Fa. Medilab) durchgeführt.

Nachdem in einer Tiefe von 30-60 mm die ACM identifiziert war, wurde deren Verlauf in 2 mm Schritten verfolgt, um eine möglichst signalstarke Darstellung der ACM zu erhalten. Bei optimaler Einstellung wurden die folgenden Parameter erfasst:

Tiefe der Insonation, systolische (Vsys), diastolische (Vdia), mediane (Vmean) Strömungsgeschwindigkeit, Pulsatilitätsindex (PI), Blutdruck, Herzfrequenz und endtidale CO₂-Konzentration.

Ausgangsbedingung in Narkose stellte der MP1 dar (Abb. 6). Weiterhin wurden nach Erreichen einer endexpiratorischen Konzentration von 30% Xe bzw. 0,6 Vol% Iso (MP2) und von 60% Xe bzw. 1,2 Vol% Iso (MP3) nach einem 5-minütigem steady-state die o.g. Parameter erfasst. 15 Minuten nach MP3 wurde unter gleichen Konzentrationen eine erneute Messung (MP4) durchgeführt. Eine graphische Übersicht über den Ablauf der Untersuchung gibt Abbildung 6. In sorgfältiger Weise wurden bei jeder Messung die Einstellungen der Sonde erneut vorgenommen, wobei die Voreinstellungen der ersten Untersuchung den Vorgang erleichterten. Bei einigen Patienten, die ein sehr enges akustisches Fenster hatten. nahm diese Einstellungsarbeit längere Zeit in Anspruch. Insbesondere konnte sich beim Auslesen der Parameter die soeben gefundene Einstellung leicht wieder so verändern, daß ein erneutes Aufsuchen der Arterie erfolgen mußte.

Cisatracurium wurde nach Relaxometrie und Sufentanil bei Abweichung der HF oder des MAD um mehr als 10% von der Baseline nachinjiziert, um eine möglichst konstante Anästhesietiefe und somit Meßumgebung aufrechtzuerhalten.

Nach Abschluß der Untersuchung erfolgte die chirurgische Vorbereitung (Abwaschen des Operationsgebietes und Abdecken mit sterilen Tüchern) mit daran anschließendem chirurgischen Eingriff.



Abb. 6: Zeitablauf der Untersuchung: Nach dem Ende der Untersuchungsphase erfolgte die chirurgische Vorbereitung (Abwaschen des Operationsgebietes und Abdecken mit sterilen Tüchern) mit daran anschließendem chirurgischen Eingriff.

2.4. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall dargestellt. Die Parameter CBFV (sys, dia, mean), Pulsatilitätsindex (PI), RR_{mean} und Herzfrequenz wurden auf Unterschiede der einzelnen Untersuchungsphasen (MP2 bis MP4) in Bezug auf den jeweiligen Ausgangswert (MP1) mit Hilfe der Rangvarianzanalyse nach *Friedman* untersucht. Um Signifikanzen zwischen den Gruppen festzustellen, ist eine "Area under curve"-Berechnung durchgeführt und die 2 Gruppen mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben verglichen worden. In dieser Studie wurde p<0,01 als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

In die Auswertung wurden 26 von insgesamt 36 Patienten (männlich: n=24; weiblich: n=2) im Alter von 18 bis 70 Jahren (Mittel: 49 ± 14 Jahre) einbezogen. Bei 6 Patienten (Xenon-Gruppe: n=3; Iso-Gruppe: n=3) konnten nicht alle Meßzeitpunkte untersucht werden, diese mußten deshalb aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei weiteren 3 Patienten (Xenon-Gruppe: n=1; Iso-Gruppe: n=2) war ein Auffinden des Schallfensters unmöglich und die Untersuchung mußte daraufhin abgebrochen werden.

Ein Patient mußte aus der Studie ausgeschlossen werden, da sich erst später herausstellte, daß der Patient einen zerebralen Infarkt in der Anamnese hatte. Die Flußprofile zeigten pathologische Veränderungen und wurden nicht verwendet.

Eine Darstellung der biometrischen Daten und der Art des elektiven Eingriffes enthalten die Tabellen 4 und 5.

Die Narkoseeinleitung fand unter klinischen Routinebedingungen statt. Die Meßzeitpunkte richteten sich daher immer an dem fünfminütigen steady-state nach Erreichen der jeweiligen gewünschten Bedingung (Tab. 6).

	MP 1	MP 2	MP 3	MP 4
Zeit (min)	0	13	26	47
SD (min)	± 0	± 4	± 6	± 10

Tab. 6: Zeitablauf der einzelnen Meßzeitpunkte

Die maximale Konzentration der einzelnen Anästhetika wurde nach 26 ± 6 (MP3) Minuten erreicht. 21 ± 10 Minuten später wurde die letzte Messung (MP4) ebenfalls nach Erreichen des steady-states gemessen.

3.1. Transkranielle Dopplersonographie

3.1.1. Systolische cerebrale Blutflussgeschwindigkeit

Abbildung 7 zeigt die Veränderungen der systolischen cerebralen Blutflussgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Meßpunkten 1-4. Entsprechend des Versuchsprotokolls wurden in beiden Gruppen die Konzentrationen der volatilen Anästhetika verändert.

In der Xenongruppe erhöhte sich die systolische CBFV während der Narkose signifikant (54 \pm 7 bis 65 \pm 14 cm/s), während in der Isoflurangruppe kein direkter Effekt zwischen Konzentration/Zeitablauf und CBFV feststellbar war, die Werte variierten zwischen 63 \pm 11 cm/s und 67 \pm 12 cm/s. Detaillierte Auflistungen der Einzelergebnisse sind in den Tabellen 7-10 zusammengefasst.



Abb. 7: TCD-Parameter der systolischen cerebralen Blutflußgeschwindigkeit. beider Gruppen während des Narkoseverlaufes.

Ordinate: systolische cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (cm/s)

Abszisse: Meßpunkte 1-4

* p<0,01 vs. MP1

3.1.2. Diastolische cerebrale Blutflussgeschwindigkeit

Abbildung 8 zeigt die diastolische CBFV beider Gruppen. Die diastolische CBFV der Xenongruppe zu Beginn der Messung (MP1) betrug 20 ± 3 cm/s. In der Isoflurangruppe war der Ausgangswert mit 25 ± 5 cm/s leicht höher. Die CBFV in der Xenongruppe stieg signifikant an den einzelnen Meßzeitpunkten bis auf 29 ± 6 cm/s an, während in der Isoflurangruppe kein direkter Effekt zwischen Konzentration/Zeitablauf und CBFV festzustellen war. Am MP4 entsprach die diastolische CBFV 25 ± 5 cm/s wieder dem Ausgangswert (MP1).



Abb. 8: TCD-Parameter der diastolischen cerebralen Blutflußgeschwindigkeit beider Gruppen während des Narkoseverlaufes. Äquivalent zur CBFVsys verhalten sich die Werte der CBFVdia.

Ordinate: diastolische cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (cm/s)

Abszisse: Meßpunkte 1-4

* p<0,01 vs. MP1

3.1.3. Mittlere cerebrale Blutflußgeschwindigkeit

Entsprechend den Ergebnissen der systolischen und diastolischen Blutflußgeschwindigkeit konnten vergleichbare Ergebnisse (Abb. 9) in der mittleren cerebralen Blutflußgeschwindigkeit festgestellt werden. In der Xenongruppe erhöhte sich die mittlere CBFV während der Narkose signifikant und in der Isoflurangruppe war erneut kein direkter Effekt zwischen Konzentration/Zeitablauf und CBFV festzustellen.

Die Blutflußgeschwindigkeit in der Isoflurangruppe variierte zwischen 37 \pm 6 cm/s und 39 \pm 8 cm/s. Im Vergleich zum Meßpunkt 1 zeigte sich bei längerer Inhalationsdauer und bei zunehmender Konzentration bei unveränderten Gasaustauschparametern von Xenon eine signifikante (p<0,01) Zunahme der mittleren CBFV von 30 \pm 4 cm/s (MP1) auf 41 \pm 7 cm/s (MP4). Dieses entsprach einer mittleren Zunahme um 37%.



Abb. 9: TCD-Parameter der mitteleren cerebralen Blutflußgeschwindigkeit beider Gruppen während des Narkoseverlaufes. Ordinate: mittlere cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (cm/s)

Abszisse: Meßpunkte 1-4

* p<0,01 vs. MP1

3.1.4. Pulsatilitätsindex

Der Pulstilitätsindex beider Gruppen ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Eine signifikante Abnahme (p<0,01) des PI war über den gesamten Beobachtungszeitraum unter Xenoninhalation zu beobachten (MP1: 1,14 ± 0,12 vs. MP4: 0,87 ± 0,16). Korrelierend mit der CBFV-Messung war bei der Isoflurangruppe auch für diesen Parameter keine Veränderung nachweisbar. Am MP4 war der Unterschied der Ergebnisse zwischen der Xenon- und der Isoflurangruppe so ausgeprägt, daß es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab.



Abb. 10: TCD-Werte des Pulsatilitätsindexes beider Gruppen während des Narkoseverlaufes.

Ordinate: Pulsatilitätsindex PI=(Vsys-Vdia)/Vmean

Abszisse: Meßpunkte 1-4

* p<0,01 vs. MP1

3.2. Hämodynamische Parameter

3.2.1. Mittlerer arterieller Blutdruck

Abbildung 11 zeigt die Veränderungen des mittleren arteriellen Blutsrucks in Abhängigkeit von den Meßpunkten 1-4. Während des Meßzeitraumes war ein signifikantes Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks in der Isoflurangruppe von MP1: 88 \pm 4 auf MP4: 70 \pm 4 mmHg zu beobachten. Xenon hatte nur wenig Einfluß auf den Blutdruck, welcher im Verlauf der Untersuchung um 6% leicht anstieg (87 \pm 6 bis 92 \pm 8 mmHg).

Am Meßpunkt 4 betrug der Unterschied des mittleren arteriellen Druckes zwischen der Xenongruppe ($92 \pm 8 \text{ mmHg}$) und der Isoflurangruppe ($70 \pm 4 \text{ mmHg}$) 24% und war damit auch im Vergleich zwischen den Gruppen signifikant.



Abb. 11: Mittlerer arterieller Blutdruck beider Gruppen während des Narkoseverlaufes.

Ordinate: mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)

Abszisse: Meßpunkte 1-4

* p<0,01 vs. MP1

3.2.2. Herzfrequenz

Während des Meßzeitraumes stieg die HF in der Isoflurangruppe leicht an (MP1 65 \pm 7 versus MP4: 68 \pm 6 min-1), während die Herzfrequenz in der Xenongruppe bei gleichbleibendem MAD signifikant abfiel (MP1: 54 \pm 3 versus MP4: 47 \pm 4 min-1). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren mit p<0,01 signifikant.



Abb. 12: Herzfrequenz beider Gruppen während des Narkoseverlaufes. Ordinate: Herzfrequenz (min⁻¹) Abszisse: Meßpunkte 1-4 * p<0,01 vs. MP1

3.2.3. Sauerstoffsättigung und endexpiratorische CO₂-Konzentration

Die Parameter pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (Abb. 13) und endexpiratorische CO₂-Konzentration (Abb. 14) blieben entsprechend den kontrollierten Beatmungsbedingungen während der Untersuchung bei allen Patienten ohne größere Abweichungen im physiologischen Bereich: (SpO₂: $99 \pm 1\%$; PetCO₂: 35 ± 2 mmHg) und es gab keine Gruppenunterschiede.



Abb. 13: Endtidale CO₂-Konzentration beider Gruppen. Ordinate: Endtidale CO₂-Konzentration: CO₂ (mmHg) Abszisse: Meßpunkte 1-4



Abb. 14: Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung beider Gruppen. Ordinate: Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung: SpO₂ (%) Abszisse: Meßpunkte 1-4

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß zwischen Xenon und Isofluran in äquipotenten Dosierungen signifikante Unterschiede in der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) nachweisbar sind. Die Inhalation von Xenon bewirkte bei konstanten Blutdrücken und sinkender Herzfrequenz eine Zunahme der CBFV. Unter Isofluraninhalation sank hingegen der systemische Blutdruck und eine Änderung der CBFV konnte nicht beobachtet werden.

4.2. Einfluß der Anästhetika auf die Hirndurchblutung

Um sowohl zeit- als auch konzentrationsabhängige Veränderungen der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit in der vorliegenden Studie zu erfassen, wurden folgende 4 Meßzeitpunkte definiert: am MP1 wurden die Parameter der CBFV ohne die Inhalation von Xenon bzw. Isofluran gemessen. 30% Xenon, bzw 0,6 Vol% Isofluran wurden am MP2 erreicht und MP3 erfolgte unter der maximalen Konzentration von 60% Xenon bzw. 1,2 Vol% Isofluran. Die Veränderungen, hervorgerufen durch langandauernde Inhalation von Xenon bzw. Isofluran, wurden an einem späterem Meßzeitpunkt (MP4), der im Mittel nach 47 ± 10 Minuten nach Applikationsbeginn der Gase erfolgte, erfasst. In der Xenongruppe stieg die CBFV_{mean} um 23% zwischen MP1 und MP3 an, während sich die CBFV_{mean} in der Isoflurangruppe nur um 5% erhöhte. Zwischen MP3 und MP4 gab es einen weiteren Anstieg der CBFV_{mean} in der Xenongruppe um 14% auf 37% im Vergleich zum MP1, obwohl die Konzentration der Anästhetika nicht weiter erhöht wurde. Die CBFV_{mean} in der Isoflurangruppe erreichte am MP4 fast wieder die Ausgangswerte von MP1 (+3%). Die Messung von MP4 erfolgte im Mittel 21 ± 4 Minuten nach MP3. Dieses zeigt, daß die CBFV_{mean} unter Xenoninhalation sowohl eine konzentrations- als auch zeitabhängige Dynamik aufweist.

In zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien wird Xenon aufgrund mangelnder Biotransformation und kardiozirkulatorischer Nebenwirkungen als optimales Narkosegas angesehen.

Vorausgegangene Studien haben sich durch Messung invasiv und nicht invasiv gewonnener Parameter mit den Effekten von Xenon auf den cerebralen Blutfluß, die Blutflußgeschwindigkeit und den Metabolismus beschäftigt. Die Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich. Es wurden sowohl Anstiege, als auch Reduktionen der CBF beschrieben:

Giller et al. stellten sich die Frage, ob eine Xenoninhalation eine Veränderung der CBF bewirkt [29]. Dazu wurden 13 freiwillige Probanden einer Xenon-CT-Untersuchung unterzogen. Die spontanatmenden Personen inhalierten Xenon in Konzentrationen von 25-35% für 5 Minuten. Die CBFV in der A. cerebri media erhöhte sich im Mittel um 38%. Die Autoren kamen daher zu dem Entschluß, daß Xenon-CT-Messungen kein valides Ergebnis liefern können, denn wichtige Voraussetzung einer Messung ist, daß sie das System, welches sie untersucht, nicht beeinflußt.

Diese Ergebnisse entsprechen denen der vorliegenden Studie, jedoch ist es aus folgenden Gründen problematisch, diese zu vergleichen: zum einen wurden spontanatmende Patienten untersucht und zum anderen wurden niedrige Xenonkonzentrationen für die Untersuchung mit dem CT verwendet. Von volatilen Anästhetika wie Isofluran oder Lachgas ist bekannt, daß Effekte am Menschen konzentrationsabhängig sind. Bei Isofluran z.B. gibt es keine Veränderung der Autoregulation der Blutgefäße und der Hirndurchblutung bei Konzentrationen unterhalb von 1,2 Vol%.

Durch das 4,6fach höhere spezifische Gewicht von Xenon im Vergleich zu Luft muß eine erhöhte respiratorische Arbeit erbracht werden. Eine erhöhte Atemarbeit bewirkt eine ansteigende neurale Aktivität und somit eine Zunahme der CBF [27].

Eine erhöhte Atemarbeit ist bei beatmeten Patienten wie in der vorliegenden Studie nicht gegeben. Die gesteigerte CBFV läßt sich also nicht durch eine mit erhöhter Atemarbeit verbundene neuronale Aktivitätssteigerung erklären. Deshalb sind humanmedizinische Studien der Neuroradiologie, in denen Xenon in niedrigen Konzentrationen als kontrastgebenes Mittel inhaliert wurde, nicht auf Narkosebedingungen übertragbar. Die Effekte von höheren Xenonkonzentrationen auf die cerebrale Durchblutung waren bislang nur in Tierversuchen beschrieben worden. Fink et al. nakotisierten 15 Schweine mit Xenon und untersuchten den Blutfluß durch eine invasive Messung am Sinus sagittalis [24]. Die systemischen hämodynamischen Parameter wurden konstant gehalten und der CBF veränderte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht. Durch die sinussagittalis-outflow-technique lässt sich nur eine globale Blutflußveränderung erfassen. Regionale Veränderungen, wie z.B. in ischämischen Gewebe mit fehlender Autoregulation, bleiben bei dieser Meßmethode unentdeckt. Hinzu kommt, daß Tierversuche, besonders wenn es um so komplizierte Vorgänge wie Narkose oder cerebrale Durchblutung geht, nur schwer auf den Menschen übertragbar sind. Die Grundlagen der Narkose beim Menschen sind noch nicht hinreichend geklärt, um Rückschlüsse vom Tier auf den Menschen zu zulassen. So ist z.B. bis heute nicht geklärt, warum Xenon in einer Konzentration von 70% eine adequate Narkosetiefe beim Menschen erzeugt, beim Hund jedoch diese Konzentration für eine Narkose nicht ausreicht.

Haase et al. postulieren in ihren Untersuchungen, daß sich die CBFV nach einem initialen Anstieg nach 5 Minuten der Xenoninhalation wieder verringert. Erklärt wird dieses Phänomen dadurch, daß tiefe Narkosen zu einer Verringerung des Metabolismus und damit zu einer Erniedrigung der CBF führen. Nach 5 Minuten erfolgt der Übergang von der Exzitationsphase in die Narkosephase und damit zu einem reduzierten Metabolismus [33]. In der vorliegenden Untersuchung fand jedoch eine CBFV-Erhöhung über einen Zeitraum von 47 \pm 10 Minuten unter Xenoninhalation statt. Von einem Abschluß der Excitationsphase innerhalb dieser Zeitspanne kann mit Sicherheit ausgegangen werden. Die kontinuierliche Herzfrequenzabnahme bei steigender Xenonkonzentration und Applikationsdauer sprechen jedoch für eine Zunahme der Narkosetiefe, was mit einer Reduktion des cerebralen Metabolismus einhergehen müßte. Trotzdem nimmt die CBFV unter Xenoninhalation in der vorliegenden Studie zu. Eine Erklärung der Zunahme der CBFV über einen erhöhten Metabolismus durch Exzitation erscheint deshalb unwahrscheinlich.

Petzelt et al. untersuchten in 2 Studien den Einfluß von Xenon auf intrazelluläre Ca²⁺-Kanäle von Endothelzellen im Menschen [55,56]. Die Autoren beschrieben, daß es unter Xenoneinwirkung zu einer Blockade der Ca²⁺-Kanäle käme, auf die der narkotische Effekt zurückzuführen sei. *Franks* et al. erklärten den narkotischen Effekt hingegen durch Inhibition von NMDA-Rezeptoren [26]. Möglich wäre jedoch, daß durch die Inhibition der Ca²⁺-Kanäle an den Endothelzellen eine Vasodilatation ähnlich wie bei Calciumantagonisten – z.B. Nifedipin – den cerebralen Blutfluß erhöht.

Eine Vasodilatation der Hirnarteriolen und Kapillargefäße hätte eine Reduzierung des Pulsatilitätsindexes zur Folge. In der vorliegenden Studie verringerte sich der PI von MP1 bis MP4 um 24% in der Xenongruppe (MP1: 1,14 \pm 0,12; MP4: 0,87 \pm 0,16). Dies könnte als indirekter Hinweis einer Vasodilatation der cerebralen Arteriolen gewertet werden.

Der Einfluß von Isofluran auf die Hirndurchblutung ist in zahlreichen klinischen und tierexperimentellen Studien untersucht worden. Mit Hilfe autoradiographischer Untersuchungen konnten im Tierexperiment die Hirndurchblutung und der cerebrale Stoffwechsel in einzelnen lokalen Hirnarealen bestimmt und damit die Aussagen globaler Meßmethoden verfeinert werden [34,35,49,52]. Ähnlich wie bereits im Wachzustand lassen sich hierbei auch unter Narkose deutliche Unterschiede zwischen der Durchblutung einzelner Hirnregionen feststellen. Diese Untersuchungen zeigen auch, daß unter Isoflurannarkose in bis zu 40 anatomisch definierten Hirnstrukturen [48,52] die Koppelung der Hirndurchblutung an den cerebralen Stoffwechsel erhalten blieb. Zahlreiche klinische Studien belegen hier, daß diese Erkenntnisse tierexperimenteller Studien auf die Spezies Mensch übertragbar sind [2,3,45].

Zusammenfassend kann gesagt werden: Isofluran in einer Konzentration von bis zu 1 MAC hat weder Einfluß auf die cerebrale Durchblutung noch auf die Autoregulation oder CO₂-Reaktivität des menschlichen Gehirns. Xenon hingegen steigert die CBF sowohl zeit- als auch konzentrationsabhängig. Am wahrscheinlichsten ist dieser Effekt durch eine Vasodilatation der Hirnarteriolen zu erklären (PI-Abhahme um 24%).

4.3. Einfluß des PaCO₂ auf die Hirndurchblutung

Ein Anstieg des PaCO₂ hat eine Vasodilatation der Hirngefäße und eine erhöhte Hirndurchblutung zur Folge (siehe 1.3.1.) [47]. Ein Abfall des PaCO₂, z.B. durch Hyperventilation, hat einen umgekehrten Effekt. Dieses wird in der Neuroanästhesie zur Verringerung der CBF und damit des intrakraniellen Druckes durch moderates Hyperventilieren ausgenutzt.

Wird Xenon von wachen Patienten inhaliert, wird eine erhöhte Atemtiefe und ein Abfall des $PaCO_2$ in Untersuchungen beschrieben [36]. Die Reaktion der Hirngefäße auf die $PaCO_2$ -Änderung beeinflußt die cerebrale Hirndurchblutung. Die CO_2 -Reaktivität unter Isofluran-Narkose untersuchten *Salord* et al. indem sie an Probanden die Blutflußgeschwindigkeit mittels TCD bestimmten [61]. Die Blutflußgeschwindigkeiten unter Isofluran-Narkose bei unterschiedlichen $PetCO_2$ -Werten ($PetCO_2 = 30$ mmHg bis 40 mmHg) unterschieden sich nicht von denen an wachen Patienten und folgten den vorher beschriebenen Mechanismen.

In der vorliegenden Studie wurden beide Untersuchungsgruppen kontrolliert beatmet und der PaCO₂ bei 35 mmHg konstant gehalten. Ein Einfluß des PaCO₂ auf das Meßergebnis kann somit in dieser Studie ausgeschlossen werden.

4.4. Einfluß der Hämodynamik auf die Hirndurchblutung

Ziel dieser Studie war es, Xenon und Isofluran unter klinischen Routinebedingungen zu untersuchen. Daher wurde bewußt weder der Blutdruck noch, die Herzfrequenz mit Medikamenten oder anderen Mitteln konstant gehalten.

Der Blutdruck in der Xenongruppe erhöhte sich während des Meßzeitraumes um 6%, während sich der Blutdruck in der Isoflurangruppe um 20% reduzierte.

Für den geringen Anstieg des Blutdruckes in der Xenongruppe könnte eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems Ursache sein. Ein leicht registrierbares klinisches Zeichen für eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist eine Mydriasis, die unter Anwendung eines Sympathikusantagonisten hemmbar sein müßte.

Smith et al. beobachteten während einer Lachgas-Narkose eine Zunahme des peripheren Gefäßtonus, des Blutdrucks und der Pupillengröße, die nach Injektion eines Ganglienblockers weniger ausgeprägt war [64]. Die Autoren folgerten, daß die Inhalation von Lachgas eine Sympathikusaktivierung zur Folge haben muß. Ein ähnlicher Wirkmechanismus für Xenon ist denkbar, jedoch in dieser Studie nicht kontrollierbar, da die Pupillengröße durch Opioidgabe nicht beurteilbar war.

Jedoch würde bei einer Sympathikusaktivierung nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Herzfrequenz ansteigen. Diese ist aber in der Xenongruppe über den Beobachtungszeitraum gesunken, welches eine hohe hämodynamische Stabilität vermuten lässt, die sich besonders bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems positiv darstellt.

Unter Isoflurannarkose ist bekannt, daß die Autoregulation der Hirngefäße bis zu 1 MAC nicht beeinflußt wird. Trotz des deutlichen Blutdruckabfalles ist die CBFV weitgehend konstant geblieben, was die erhaltene Autoregulationsfähigkeit der Hirngefäße dokumentiert.

Der Anstieg der CBFV von 37% in der Xenongruppe läßt sich jedoch nicht mit dem nur leichten Anstieg des Blutdruckes von im Mittel 6% erklären. Eine Beeinträchtigung der Autoregulation und damit eine direkte Abhängigkeit der CBFV vom systemischen Blutdruck wurde in der Studie von *Fink* et al. widerlegt [24].

4.5. Methodenkritik der Studie

Die folgenden methodischen Grenzen der TCD als Monitoring der cerebralen Hämodynamik sind klinisch relevant:

Doppler-Messungen sind sensibel gegenüber dem Winkel zwischen Schallstrahl und angeschalltem Gefäß. Es ist daher absolut unerläßlich, sowohl bei kontinuierlicher als auch bei diskontinuierlicher Überwachung diesen Winkel konstant zu halten. Veränderungen der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit verhalten sich nur dann proportional zur CBF, wenn der Durchmesser des beschallten Arteriensegments konstant bleibt. Da die Arterienquerschnitte mit der beschriebenen und angewandten Methode nicht meßbar sind, sind quantitative Aussagen der TCD-Signale bezüglich der CBF nicht zulässig.

Aufgrund der cerebrovaskulären CO₂-Reaktivität wird die CBF von Änderungen des PaCO₂ während des Beobachtungszeitraumes erheblich beeinflußt. Daher wurde in der vorliegenden Studie die Einhaltung eines konstanten PaCO₂ große Bedeutung zugemessen. Die erhobenen Werte belegen, daß es lediglich insignifikante Änderungen des PaCO₂ während der Studiendauer gab.

Möglicherweise blieb der initiale Gradient zwischen PetCO₂ und PaCO₂ als Ausdruck des terminalen alveolären Totraumes nicht konstant und unterliegt trotz hämodynamischer Stabilität Veränderungen. Die kapnographische Messung des PetCO₂ wird durch Störungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses beeinflußt, die zu signifikanten Abweichungen zwischen PetCO₂ und PaCO₂ führen könnte. Der PetCO₂ wurde in der vorliegenden Studie zwar konstant gehalten, jedoch blieben Schwankungen des PaCO₂ möglicherweise unerkannt.

4.6. Schlußfolgerung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, daß Xenon bei Patienten unter Anästhesie unter klinischen Routinebedingungen eine Zunahme der cerebralen Blutflußgeschwindigkeit induzierte. Diese ist am wahrscheinlichsten auf eine Vasodilatation. gemessen durch den abnehmenden Pulsatilitätsindex, zurückzuführen.

Zu diskutieren ist, inwiefern dieser Blutflußgeschwindigkeitsanstieg einen Einfluß auf den Patienten hatte. Der Anstieg der CBFV setzt wahrscheinlich voraus, daß das Gefäßsystem dilatationsfähig ist. Bei Infarktpatienten ist eine solche Reservekapazität auf der betroffenen Seite häufig nicht gegeben. Insofern ist zu vermuten, daß der Anstieg der Hirndurchblutung auf der gesunden Seite höher sein kann als auf der infarzierten Seite.

Bei Patienten mit pathologisch erhöhtem intrakraniellen Druck muß sichergestellt sein, daß eine mögliche Gefäßdilatation während der

Xenonnarkose nicht zu einer weiteren Drucksteigerung und damit zu einer Schädigung des Hirngewebes führt.

Eine vorsorgliche moderate Hyperventilation bei diesen gefährdeten Patienten könnte der Gefahr eines erhöhten intrakraniellen Blutflusses und Blutvolumens entgegenwirken.

Solange noch keine eindeutigen Ergebnisse über Ursache und Pathomechanismus dieses Effektes vorliegen, sollte Xenon trotz seiner zahlreichen klinischen Vorteile mit Vorsicht bei Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden. Eine kontinuierliche TCD-Messung der Hirngefäße bei Patienten mit eingeschränkter cerebraler Compliance oder erhöhtem intrakraniellen Druck während der Narkose würde eine Veränderung der Blutflußgeschwindigkeit - als Index des Blutflusses - frühzeitig erkennen lassen und zu empfehlen.

Um Xenon zu diagnostischen Methoden einzusetzen ist die Voraussetzung dieser Messung, daß sie inert ist, d.h. daß sie das System, welches sie untersucht, nicht beeinflußt. Dieses Prinzip ist derzeit beim Einsatz von Xenon in der Diagnostik nicht gewährleistet, denn - wie die vorliegende Anstieg führt Xenon zu einem der Arbeit zeigt _ cerebralen Blutflußgeschwindigkeit. Es ist theoretisch denkbar, daß diese Eigenschaft unterhalb einer Schwellendosis nachläßt, jedoch wird bei dem jetzigen Stand der Technik Xenon in Konzentrationen zwischen 25 und 35% benötigt, um einen ausreichenden Kontrastmittelanstieg zu gewährleisten. Auch eine Beeinflussung des Hirnmetabolismus sollte durch die Meßmethode ausgeschlossen sein, da dieser eng mit der Hirndurchblutung verknüpft ist.

5. Zusammenfassung

<u>Einleitung:</u> In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, daß es unter Xenongabe zu Veränderungen der cerebralen Hämodynamik kommt. Daher wurde der Einfluß von Xenon (Xe) im Vergleich zu Isofluran (Iso) auf die Hämodynamik und die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit (CBFV) beim Menschen mittels der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) unter klinischen Routinebedingungen untersucht.

Methodik: Mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommission und nach schriftlicher Einwilligung wurden 26 Patienten, ASA I-II, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Die Narkose wurde mit Sufentanil ($0,3 - 0,5 \mu g/kg KG$), Etomidate (0,15 - 0,4 mg/kg KG) und Cisatracurium (0,1 - 0,2 mg/kg KG)eingeleitet. Nach oraler Intubation erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose nach Randomisierung in Gruppe 1 mit 60% Xe (n=13) und in Gruppe 2 mit 1,2 Vol% Iso (n=13). Alle Patienten wurden kontrolliert beatmet; die endtidale CO₂-Konzentration wurde auf 35 mmHg eingestellt. An den Meßzeitpunkten (MP) wurde der arterielle Blutdruck (MAD), die Herzfrequenz (HF) sowie die CBFV der A. cerebri media mittels TCD in beiden Gruppen registriert. Nach der Intubation und 5-minütiger steady-state Phase wurde der Ausgangswert (MP1) erhoben. Weiterhin wurden nach Erreichen einer endexpiratorischen Konzentration von 30% Xe bzw. 0,6 Vol% Iso (MP2), sowie nach 60% Xe bzw. 1,2 Vol% Iso (MP3) und abschließend nach 15 Minuten Applikation der vollen Wirkkonzentration (MP4) o.g. Parameter erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte durch den t-test (Signifikanzniveau p<0,01); Angabe der Mittelwerte mit 95% igen-Konfidenzintervall.

<u>Ergebnisse:</u> Im Vergleich zum MP1 zeigte sich bei zunehmenden Konzentrationen von Xe und besonders nach längerer Inhalationsdauer (MP4) eine signifikante Zunahme der CBFV von 30±4 auf 41±7 cm/s, während unter äquipotenter Konzentration von Iso keine Änderung (35±7 vs. 35±7 cm/s) der CBFV zu beobachten war. Desweiteren war ein Absinken der HF in der Xe-Gruppe von 54±3 auf 47±5 min-1 zu verzeichnen, während es in der Iso-Gruppe zu keiner Änderung kam. Der MAD in der Iso-Gruppe sank signifikant von 88±5 auf 70±4 mmHg, hingegen erreichte in der XeGruppe die Änderung des MAD nicht das Signifikanzniveau (87±6 vs. 92±9 mmHg).

<u>Diskussion:</u> Xe weist einen konzentrations und zeitabhängigen Einfluß auf zentrale und/oder vaskuläre Mechanismen der cerebralen Durchblutung auf. Weitere Studien müssen klären, inwiefern diese Veränderungen – auch im Hinblick auf Patienten mit eingeschränkter cerebraler Compliance - klinische Relevanz besitzen.

6. Anhang: Tabellen

Tabelle 4:

Biometrische Daten der Patienten und Operationen der Xenon-Gruppe:

Nr	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	ASA	Diagnose	Eingriff
1	Männlich	42	182	79	I	Z.n. Sterilisation	Vasovasostomie
2	Weiblich	46	160	53	11	Nierentumor re.	Nierenfreilegung
3	Männlich	41	180	84	I	Z.n. Sterilisation	Vasovasostomie
4	Männlich	65	175	75	I Prostata- Carcinom		Radikale retropubische Prostatektomie
5	Männlich	56	180	90		Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie
6	Männlich	33	190	72		Leistenhernie rechts	Herniotomie
7	Männlich	63	180	75		Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie
8	Männlich	62	165	80	I	Nierentumor	Nierenentfernung
9	Männlich	58	185	115	II	Weichteiltumor Oberschenkel	Tumor-Resektion
10	Männlich	58	180	81	I	Blasen-Tumor	Transurethrale Blasenresektion
11	Männlich	51	195	112		Z.n. Sterilisation	Vasovasostomie
12	Männlich	61	170	78	11	Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie
13	Männlich	43	186	77		Z.n. Sterilisation	Vasovasostomie
Mean ±SA		52 ±10	179 ±8	82 ±15			

Tabelle 5:

Biometrische Daten der Patienten und Operationen der Isofluran-Gruppe:

Nr	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	ASA	Diagnose	Eingriff	
1	Weiblich	43	165	68	I	Lipom	Lymphknotenresekt	
2	Männlich	42	175	72	I	Z.n. Sterilisation	Vasovasostomie	
3	Männlich	36	179	74	I	V.a. Hodentumor	Hodenfreilegung	
4	Männlich	70	170	79	I	Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie	
5	Männlich	50	174	83	I	Lymphadenom	Lymphadenektomie	
6	Weiblich	39	162	88		Z.n. Diskontinuitäts- resektion	Anuspreter- Rückverlagerung	
7	Männlich	57	194	97	11	Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie	
8	Männlich	68	176	73	11	Benigne Prostata- hyperplasie	Transurethrale Prostatektomie	
9	Männlich	20	192	80	I	Penisdeviation	Penisaufrichtung nach Schröder- Essed	
10	Männlich	65	181	83	11	Mamma- Carcinom links	Subkutane Mastektomie	
11	Männlich	56	172	70	I	Prostata- Carcinom	Radikale retropubische Prostatektomie	
12	Männlich	18	178	75	I	Gynäkomastie	Subkutane Mastektomie	
13	Männlich	22	175	72	II	Penisdeviation	Penisaufrichtung nach Schröder- Essed	
Mean ±SA		45 ±17	176 ±9	78 ±8				

Tabelle 7: Vergleich der Ergebnisse für die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit, die Hämodynamik sowie pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und endtidale CO₂-Konzentration bei MP1 bei Xenon und Isofluran

	CBFV					RR					
	Pat.	Vs	Vm	Vd	Pi	Sys	Dia	Med	HR	SpO ₂	PetCO ₂
	Nr	cm/s	cm/s	cm/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	min ⁻¹	%	mmHg
	62	46	28	20	0,94	127	78	102	62	100	37
	63	58	31	20	1,21	105	56	73	53	100	34
	65	88	51	35	1,03	124	72	90	58	99	34
	67	41	21	13	1,30	116	62	81	45	100	36
	69	40	30	23	0,77	108	68	84	59	100	35
13)	72	65	38	25	1,04	112	56	87	47	99	34
)	76	65	34	25	1,24	110	74	91	54	100	34
u)	77	53	26	13	1,50	137	75	108	62	99	35
nc	79	55	31	21	1,05	122	78	92	51	100	35
ŝne	85	38	21	13	1,15	125	76	95	58	100	36
Xe	88	48	23	11	1,57	113	76	91	43	99	35
	92	66	38	25	1,08	82	43	61	54	100	35
	95	38	23	16	0,92	95	64	79	60	99	35
	mean	54	30	20	1,14	113	68	87	54	100	35
	SA	14,0	8,2	6,5	0,22	13,9	10,3	11,7	6,1	0,5	0,9
	Konf	7,6	4,4	3,6	0,12	7,6	5,6	6,8	3,3	0,3	0,5
	58	40	21	13	1 23	103	70	90	56	100	.34
	59	46	25	15	1 26	100	58	72	46	100	35
	60	55	33	23	0.95	.00	60	76	52	99	33
	64	36	20	11	1.25	129	82	104	58	100	34
(70	61	36	25	1.00	99	60	79	57	100	35
13	71	48	31	23	0.78	129	86	102	63	100	35
= u	74	55	35	25	0.85	105	63	80	64	100	35
I) (75	75	43	28	1,07	108	67	87	64	100	35
ar	78	60	36	26	0,90	118	70	90	65	100	35
Iu	81	77	43	26	1,15	112	68	88	75	99	35
of	84	65	38	26	1,00	108	71	87	63	100	35
S	86	105	65	46	0,89	142	56	90	97	99	35
	93	101	59	39	1,03	121	66	94	82	100	36
	mean	63	37	25	1,03	113	67	88	65	100	35
	SA	20,5	12,7	9,2	0,15	13,3	8,5	9,0	12,9	0,4	0,7
	Konf	11,1	6,9	5,0	0,08	7,2	4,6	4,9	7,0	0,2	0,4

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse für die cerebrale Blutflußge-schwindigkeit, die Hämodynamik sowie pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungund endtidale CO2-Konzentration bei MP2 bei Xenon und Isofluran

	CBFV					RR					
	Pat.	Vs	Vm	Vd	Pi	Sys	Dia	Med	HR	SpO ₂	PetCO ₂
	Nr	Cm/s	cm/s	cm/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	min ⁻¹	%	mmHg
	62	46	30	21	0,83	122	78	101	58	100	35
	63	66	38	25	1,08	120	78	101	49	100	34
	65	88	53	36	0,96	123	75	89	55	99	34
	67	40	23	16	1,00	104	52	72	34	100	34
	69	50	33	26	0,70	110	67	83	56	100	35
13	72	80	46	31	1,03	111	54	82	45	100	35
)	76	73	43	30	1,00	107	71	89	52	100	34
(r	77	51	25	13	1,53	131	70	108	64	99	35
nc	79	55	33	23	0,95	117	84	96	52	99	35
ŝne	85	45	25	16	1,13	125	76	95	58	100	36
Xe	88	46	26	16	1,12	120	82	101	44	99	34
	92	66	40	28	0,95	85	54	66	48	100	34
	95	36	20	13	1,16	87	57	70	53	98	35
	mean	57	33	23	1,03	112	69	88	51	100	35
	SA	15,5	9,6	7,2	0,19	13,4	10,9	12,8	7,3	0,6	0,6
	Konf	8,4	5,2	3,9	0,10	7,3	5,9	7,0	4,0	0,3	0,3
	58	43	23	15	1.21	104	67	86	55	100	34
	59	36	16	8	1,70	104	49	69	48	100	35
	60	55	31	21	1.05	96	53	73	57	99	34
	64	30	16	11	1,10	124	76	97	56	100	35
()	70	70	40	25	1,12	96	48	65	56	100	34
13	71	43	26	20	0,87	110	67	90	62	100	34
n=	74	46	26	18	1,06	92	60	75	62	100	35
) (75	75	41	26	1,16	116	69	90	62	100	35
rai	78	66	38	25	1,08	112	61	82	66	100	35
lu	81	71	40	25	1,16	100	59	77	72	99	34
of	84	40	23	15	1,07	96	50	64	59	100	34
<u>s</u>	86	105	58	35	1,20	118	51	78	86	99	35
	93	90	53	35	1,04	111	66	87	86	100	35
	mean	59	33	21	1,14	106	60	79	63	100	35
	SA	21,6	12,7	7,9	0,18	9,6	8,6	9,9	11,0	0,4	0,5
	Konf	11,7	6,9	4,3	0,10	5,2	4,7	5,4	6,0	0,2	0,3

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse für die cerebrale Blutflußge-schwindigkeit, die Hämodynamik sowie pulsoxymetrische Sauerstoffsättigungund endtidale CO2-Konzentration bei MP3 bei Xenon und Isofluran

	CBFV						RR				
	Pat.	Vs	Vm	Vd	Pi	Sys	Dia	Med	HR	SpO ₂	PetCO ₂
	Nr	cm/s	cm/s	cm/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	min ⁻¹	%	 mmHg
13)	62	46	30	21	0,83	127	80	103	54	100	35
	63	70	41	28	1,00	95	42	68	43	99	33
	65	80	53	41	0,71	120	84	99	46	98	34
	67	50	26	16	1,25	99	49	70	34	100	34
	69	51	35	28	0,66	110	70	86	52	95	35
	72	80	46	31	1,03	106	50	77	43	99	34
Ĩ	76	75	46	33	0,89	127	72	94	51	96	34
Ľ	77	66	33	16	1,50	137	75	108	62	99	35
n	79	58	36	26	0,86	124	81	96	46	97	35
ŭ	85	46	26	18	1,06	122	74	92	55	100	34
×e	88	50	30	21	0,94	115	71	97	41	98	34
	92	92	53	35	1,06	78	40	56	43	99	34
	95	41	25	18	0,93	94	62	77	51	97	35
	mean	62	37	26	0,98	112	65	86	48	98	34
	SA	15,6	9,6	7,7	0,21	16,1	14,6	14,9	7,0	1,5	0,6
	Konf	8,5	5,2	4,2	0,12	8,8	7,9	8,1	3,8	0,8	0,3
	58	35	18	11	1,27	104	65	84	63	100	34
	59	38	21	15	1,07	87	54	68	56	99	34
	60	58	38	28	0,78	83	52	67	64	97	36
	64	38	21	15	1,07	105	65	83	65	100	34
3	70	82	45	26	1,22	88	45	60	56	100	36
Ť	71	56	38	30	0,69	115	62	89	64	100	35
Ë	74	71	45	31	0,88	87	58	70	61	100	34
Ľ	75	71	41	26	1,08	100	60	79	75	100	35
ra	78	71	41	26	1,08	98	52	71	68	100	34
ll	81	80	46	30	1,07	104	58	77	75	99	35
õ	84	43	23	15	1,21	93	63	76	53	99	35
0	86	123	73	48	1,03	120	60	82	86	99	34
	93	110	57	33	1,34	95	48	73	103	99	35
	mean	67	39	25,7	1,06	98	57	75	68	99	35
	SA	26,2	15,1	9,5	0,18	10,7	6,2	7,8	13,2	0,8	0,7
	Konf	14.2	8.2	5.2	0.10	5.8	3.4	4.2	7.2	0.5	0.4

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse für die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit, die Hämodynamik sowie pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und endtidale CO₂-Konzentration bei MP4 bei Xenon und Isofluran

		CBFV				RR					
	Pat.	Vs	Vm	Vd	Pi	Sys	Dia	Med	HR	SpO ₂	PetCO ₂
	Nr	cm/s	cm/s	cm/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	min ⁻¹	%	mmHg
Xenon (n=13)	62	68	45	33	0,77	141	98	123	53	100	35
	63	68	38	25	1,13	109	46	74	42	99	35
	65	108	77	61	0,60	131	81	99	44	98	35
	67	68	41	28	0,96	102	48	67	34	98	36
	69	43	30	23	0,66	137	88	111	60	94	35
	72	85	51	36	0,93	103	51	75	40	99	34
	76	70	45	33	0,81	139	76	102	49	97	34
	77	53	28	16	1,29	142	69	110	66	99	35
	79	56	35	25	0,90	127	69	95	43	97	35
	85	46	26	18	1,06	125	75	97	51	99	34
	88	48	26	16	1,18	126	66	91	41	98	34
	92	90	56	40	0,09	91	63	76	44	99	34
	95	48	31	22	0,90	98	68	82	43	96	34
	mean	65	41	29	0,87	121	69	92	47	98	35
	SA	18,8	14,0	11,8	0,29	17,2	14,6	16,2	8,4	1,5	0,6
	Konf	10,2	7,6	6,4	0,16	9,4	7,9	8,8	4,6	0,8	0,3
Isofluran (n=13)	58	45	25	15	1,20	94	55	75	67	100	35
	59	38	21	15	1,07	90	51	66	55	100	34
	60	66	43	33	0,76	86	43	64	65	97	35
	64	36	16	8	1,70	102	66	79	62	100	35
	70	87	46	28	1,25	84	41	58	54	100	35
	71	41	26	20	0,81	99	55	75	81	100	34
	74	85	48	31	1,10	86	50	66	65	100	35
	75	82	43	25	1,30	83	47	64	70	100	34
	78	78	43	26	1,19	98	47	75	69	100	35
	81	70	41	28	1,00	96	54	74	76	98	34
	84	46	23	13	1,42	79	47	58	55	99	35
	86	110	68	48	0,90	105	59	81	73	99	34
	93	90	50	33	1,13	102	37	71	98	99	35
	mean	67	38	25	1,14	93	50	70	68	99	35
	SA	23,0	14,2	10,3	0,24	8,1	7,5	7,3	11,6	0,9	0,5
	Konf	12.5	7.7	5.6	0.13	4.4	4.1	4.0	6.3	0.5	0.3

7. Literaturverzeichnis

- 1. **Aaslid R:** Transcranial Doppler Sonography, 1986, Springer-Verlag, New York
- 2. Adams R, Cucchiara R, Gronert G Messick J: Isofluran and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. Anesthesiology 1981; 54: 97-99
- 3. Algotsson L, Messeter K, Nordstrom C, Ryding E: Cerebral blood flow and oxygen consumption during isoflurane and halothane anesthesia in man. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1988; 32: 15-20
- 4. **Algotsson L,** Messeter K, Rosen I: Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1992; 36: 46-52
- 5. **Alkire M,** Haier R, Shah N, Anderson C: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1997; 86: 549-557
- Ahmad M, Witztum KF, Fletcher JW, Hendershott LR, Klos D, George EA, Donati RM: ¹³³Xenon accumulation in hepatic steatosis. Journal of Nuclear Medicine 1977; 18: 881-885
- 7. **Behnke AR,** Yarborough OD: Physiologic studies of helium. U.S. Naval Medicine Bulletin 1938; 36: 542-548
- Bennett PB: Inert Gas Narcosis. In: Bennett PB, Elliott DH (eds.): The Physiology and Medicine of Diving and Compressed Air Work. 2nd ed. Baillere Tindall, London 1975; 207-230
- 9. **Bergholt B,** Plougmann J, Astrup J, Harees LO, Gyldensted C: Blood flow velocities in middle cerebral artery during inhalation of 30% stable xenon. Acta Neurologica Scandinavica 1996; 166: 46-49
- 10. **Bianco J,** Shafer R, Implications of Liver Activity Associated with ¹³³Xe Ventilation Lung Scans. Clinical Nuclear Medicine 1978; 3: 176-178
- 11. **Boosma F,** Rupreht J, Man in't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B: Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. Anaesthesia 1990; 45: 273-278
- 12. **Bracken A,** Burns THS, Newland DS: A trial of xenon as a nonexplosive anesthetic. Anesthesia 1956; 11: 40-49
- Carey J, Purdy J, Moses D: Localization of ¹³³Xenon during ventilation studies. Journal of Nuclear Medicine 1974; 15: 1179-1180

- 14. **Cullen SC,** Eger EI, Cullen BF, Gregory P: Observations on the Anesthetic Effect of the Combination of Xenon and Halothane. Anesthesiology 1969; 31: 305-309
- Cullen SC, Eger EI, Gregory P: Use of Xenon and Xenon-Halothan in a study of basic mechanisms of anesthesia in man. Anesthesiology 1967; 28: 243-244
- 16. **Cullen SC,** Gross EG: The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. Science 1951; 133: 580-582
- 17. **Darby JM**, Yonas H, Pentheny S, Marion D: Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. Surgical Neurology 1989; 32 (5): 343-345
- 18. **Domino E,** Gottlieb S, Brauer RW, Featherstone RM, Cullen SC: Effects of Xenon at elevated pressures in the dog. Anesthesiology 1964; 25: 43-53
- 19. Eden A: The Beginnings of Doppler, in: Transcranial Doppler sonography, Edited by Aaslid R, Springer Verlag
- 20. **Eger EI,** Brandstater B, Saidman LJ, Regan MJ, Severinghaus JW: Equipotent concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether fluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 1965; 26: 771-777
- 21. Ehm OF: Tauchen, noch sicherer. 6. Auflage 1993, Müller-Rüschlikon-Verlag. S. 187f
- 22. **Eng C,** Lam AM, Mayberg TS: The Influence of Propofol with and without Nitrous Oxide on Cerebral Blood Flow Velocity and CO₂ Reactivity in Humans. Anesthesiology 1992; 77: 872-9
- 23. **Featherstone RM,** Steinfield W, Gross EG, Pittinger CB: Distribution of the anesthetic gas xenon in dog tissues as determined with radioactive xenon. Journal of Pharmacology 1952; 106: 468-474
- 24. **Fink H,** Blobner M, Bogdanski R: Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: an experimental study in pigs; British Journal of Anaesthesia 2000; 84 (2): 221-225
- 25. Foley WD, Haughton VM, Schmidt: Xenon contrast enhancement in computed body tomograph. Radiology 1978; 129: 219-220
- 26. **Franks NP,** Dickinson R, Sousa SLM, Hall AC, Lieb WR: How does xenon produce anaesthesia? Nature 1998; 396: 324

- 27. **Frietsch T,** Bogdanski R, Blobner M, Werner C: Effects of Xenon on Cerebral Blood Flow and Cerebral Glucose Utilization in Rats. Anesthesiology 2001; 94: 290-297
- 28. **Fütterer C,** Lenz Ch, Frietsch T, Waschke K: Inhalaitonal anaesthetics and cerebral blood flow. Anästhesiologie und Intensivmedizin 2001; 41: 559-568
- 29. **Giller C,** Purdy P, Lindstrom W: Effects of Inhaled Stable Xenon on Cerebral Blood Flow Velocity. American Journal of Neuroradiology 1990; 11: 177-182
- 30. **Gosling RG,** King DH: Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1974; 67: 447-449
- Goto T, Suwa K, Uezono F: The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. British Journal of Anaesthesiology 1998; 80: 255-258
- 32. **Gur D,** Yonas H, Jackson D, Wolson SK: Measurment of cerebral blood flow during xenon inhalation as measured by the microspheres method. Stroke 1985; 16: 871-874
- Haase CG, Hartmann A, van Roost D: TCD Evaluation of stable xenoninduced blood flow velocity changes; Acta Neurologica Scandinavica 1996; 166: 44-48
- 34. **Hansen T,** Warner D, Todd M, Vust L: The role of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics. Journal of cerebral blood flow and metabolism 1989; 9: 323
- 35. **Hansen T,** Warner D, Todd M, Vust L: Distribution of cerebral blood flow during halothane versus Isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 1988; 69: 332
- Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ: Effect of stable Xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. Stroke 1991; 22 (2): 182-189
- 37. Hartmann A, Wassman H, Czernicki Z: Effect of stable Xenon in room air on regional cerebral blood flow and electroencephalogram in normal baboons. Stroke 1987; 18 (3): 643-648
- 38. **Ingvar DH,** Söderberg U: A new method for measuring cerebral blood flow in relation to the electroencephalogram. Clinical neurophysiology 1956; 8: 403-412
- 39. **Kashiwagi S,** Nagamitsu T, Yamashita T: Current status and controversies in the inhalation protocols for the Xenon CT CBF method. Acta Neurologica Scandinavica 1996; 166: 51-53

- 40. **Kennedy RR,** Stokes JW, Downing P: Anesthesia and the inert gases with special reference to xenon. Anesthesia and Intensive Care Medicine 1992; 20: 66-70
- 41. **Kochs E,** Hoffman WE, Werner C: Cerebral Blood Flow Velocity in Relation to Cerebral Blood Flow, Cerebral Metabolic Rate for Oxygen, and Electroencephalogram Analysis During Isoflurane Anesthesia in Dogs. Anesthesia and analgesia 1993; 76: 1222-6
- 42. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W: Safety and effiacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. Lancet 1990; 335: 1413-1415
- 43. Lane G, Nahrworld M, Tait A, Taylor-Busch M, Cohen PJ: Anesthetics as Teratogens: Nitrous oxide is Fetotoxic, Xenon is not. Science 1980; 210: 899-901
- 44. Lassen NA, Ingvar DH: Regional cerebral blood flow measurement in man. Archives of neurology 1963; 9: 615-622
- 45. Latchaw RE, Yonas H, Pentheny SL, Gur D: Adverse reactions to xenon-enhanced CT cerebral blood flow determination. Radiology 1987; 163: 251-254
- 46. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH: Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. Journal of physiology 1946; 105: 197-204
- 47. Lee JG, Smith JJ, Hudetz AG: Laser-Doppler Measurement of the Effects of Halothane and Isoflurane on the Cerebrovascular CO2 Response in the Rat. Anesthesia and analgesia 1995; 80: 696-702
- 48. Lenz C, Frietsch T, Futterer C, Rebel A: Local coupling of cerebral blood flow to cerebral glucose metabolism during inhalational anesthesia in rats: desflurane versus isoflurane. Anesthesiology 1999; 91: 1720
- 49. Lenz C, Rebel A, van Ackern K, Kuschinsky W: Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization and flow- metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 1998; 89: 1480
- 50. Lewett W, Williams C, Gupta A, Hummel R, Keenan R: Effect of 70% Xenon on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients, Acta Neurologica Scandinavica 1996; 166: 42-43
- 51. Luttrop HH, Rydgren G, Thomasson R, Werner O: A Minimal-flow System for Xenon Anesthesia. Anesthesiology 1991; 75: 896-902

- 52. **Maekawa T,** Tommasino C, Shapiro H: Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. Anesthesiology 1986; 66:332
- 53. **Meyer JS**, Hayman LA, Yamamoto M, Sakai F, Nakajima S: Local cerebral flood flow measured by CT after stable xenon inhalation. American journal of roentgenology 1980; 135: 239-51
- 54. **Morris L,** Knott J, Pittinger CB: Electroencephalographic and blood gas observation in human patients during xenon-anesthesia. Anesthesiology 1955; 16: 312-319
- 55. **Petzelt C,** Prieto JO, Klett FF: Effects of xenon on intracellular Ca2+ release in human endothelial cells. Experimental Biology Online 1997; 2:3
- 56. **Petzelt C,** Taschenberger G: Xenon-induced inhibition of Ca2+regulated transitions in the cell cycle of human endothelial cells. European journal of Physiology 1999; 437: 737-744
- 57. **Pittinger CB,** Faulconer A, Knott JR: Electroencephalographic and other observations in monkeys during Xenon anesthesia at elevated pressures. Anesthesiology 1955; 16: 551-563
- 58. **Pittinger CB,** Featherstone RM, Gross EG, Stickley E, Levy L: Xenon concentration changes in brain and other body tissues of th dog during inhalation of the gas. Journal of Pharmacology 1954; 110: 458-462
- 59. **Pittinger CB,** Moyers J, Cullen SC, Feahtherstone RM, Gross EG: Clinco-pathologic studies associated with xenon anaesthesia. Anesthesiology 1953; 14: 10-17
- 60. **Plougmann J,** Astrup J, Pedersen J: Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. Journal of Neurosurgery 1994; 81: 822-828
- Salord F, Naous H, Rizk T: Cerebrovascular reactivity to CO2 during general anesthesia maintained with either isoflurane-N2O or propofol-N2O. A comparative study by transcranial Doppler velocimetry. Annals of Anesthesiology and Reanimation 1995; 14: 166-171
- 62. **Satomura S.H:** Study of flow patterns in peripheral arteries by ultrasonics. Journal of Acoustic Society Japan 1959; 15: 151-158
- 63. Schiebler T, Schmidt W, Zilles K: Anatomie, 7. Auflage, Springer-Verlag 1997
- 64. **Smith NT,** Eger EI, Stoelting RK: The cardiovascular and sympathomimetic response to the addition of nitrous oxide to halothane in man. Anesthesiology 1970; 32: 410-421

- 65. **Steward A,** Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW: Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. British Journal of Anaesthesia 1973; 45: 282-293
- 66. **Strebel S,** Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG: Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. Acta Anaesthesiolica Scandinavica 1995; 39: 653-8
- 67. **Strebel S,** Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R: Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. Anesthesiology 1995; 83: 66-76
- 68. **Summors AC,** Gupta AK, Matta BF: Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: a comparison with isoflurane. Anesthesia and analgesia 1999; 88: 341-5
- 69. **Thiel A,** Schindler D, Dyckmans D: Effekte von Sevofluran im Vergleich zu Isofluran. Der Anaesthesist 1997; 46: 29-33
- 70. **Widder B:** Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien, 5. Auflage, 1999, Springer Verlag, New York
- 71. Whitehurst SL, Nemoto EM, Yao Liping Yonas H: MAC of Xenon and Halothane in Rhesus Monkeys. Journal of neurosurgical anesthesiology 1994; 6: 275-279
- 72. **Yao L,** Bandres J, Nemoto E, Boston R: Effect of 33% Xenon Inhalation on Whole-Brain Blood Flow and Metabolism in Awake and Fentanyl-Anesthetized Monkeys. Stroke 1992; 23: 69-74

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. J. Schulte am Esch danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Bei Herrn PD Dr. F. Wappler möchte ich mich ganz herzlich bedanken, der sich bereit erklärte, mir seine Unterstützung zu geben. Seine kontinuierliche Betreuung und seine konstruktiven Anregungen waren mir eine große Hilfe und trugen wesentlich zum Gelingen des Projektes bei.

Ausdrücklich danken möchte ich auch Herrn Chr. Hahn für seine vorzügliche Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Unverzichtbar war seine Hilfe v.a. in organisatorischen und technischen Belangen in der Zeit der Untersuchungen, aber auch in der folgenden Zeit der Auswertung und der Diskussion der Arbeit.

Nicht zu vergessen sind die Oberärzte Dr. H. Böttcher und Dr. R. Dietz, sowie das Ärzte- und Pflegeteam der Klinik für Anästhesiologie und Poliklinik, die mich trotz des zeitlichen und auch räumlichen Untersuchungsaufwandes immer unterstützten und so zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Zum Schluß möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich auch bei meinen Eltern zu bedanken, ohne deren Unterstützung nicht nur diese Arbeit, sondern auch das Studium der Medizin wohl kaum möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Angaben zur Person	Name	R a t h, Timo				
	Anschrift	Poßmoorweg 33				
		22301 Hamburg				
	geboren	23.09.74 in Hamburg				
	Familienstar	nd ledig				
	Nationalität	deutsch				
Schule	1993 Highschool Diplom, Keene High,					
	New	Hampshire, USA				
	1995 Gymnasium Bornbrook in Hamburg					
	Abscl	nluß: Abitur				
Wehrdienst	07/95 – 06/96 Sanitätsbatallion 141 in HH					
Studium	Seit 3/1997	Studium der Medizin am				
		Universitätsklinikum Hamburg-				
		Eppendorf				
	3/1999	Physikum				
	3/2000	1. Staatsexamen				
	8/2002	2. Staatsexamen				
	11/2003	3. Staatsexamen				
	11/2003	Teilapprobation				
Berufliche Tätigkeit	seit 01.12.2003 Arzt im Praktikum in der Klinik					
	und Poliklinik für Anästhesiologie am					
	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf					
	Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Schulte am Esch					

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Timo Rath

Veröffentlichung

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden in den nachfolgend aufgeführten Arbeiten veröffentlicht:

- Der Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivtherapie HAI 2001, Berlin, Deutschland 2001

Postervorstellung:

C.P. Hahn, T.H. Rath, J. Stork, T. Schleper, F. Wappler, J. Schulte am Esch: Xenon beeinflusst zeitabhängig die cerebrale Blutflußgeschwindigkeit beim Menschen, Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2001; 3: Seite: 207-8

- Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists (ASA),

New Orleans, Louisiana, USA 2001

Postervorstellung:

Christoph P. Hahn, M.D.; Frank Wappler, M.D.; Jan Stork, M.D.; Timo H. Rath; Jochen Schulte am Esch, M.D.: Effects of Xenon on Cerebral Blood Flow Velocities Are Time-Dependent, Anesthesiology 2001; 95: Seite 308

- Annual Meeting of the Society of Neurosurgical Anesthesia and Critical Care (SNACC) New Orleans, Lousiana, USA 2001

Postervorstellung:

CP Hahn, F Wappler, J Stork, T Schleper, TH Rath, J Schulte am Esch: Time-Dependent Effects of Xenon on Cerebral Blood Flow Velocities, Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2001; 13: Seite 356