Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums Eppendorf

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

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Xenon und Isofluran bei Anästhesien zu elektiven chirurgischen Eingriffen

D i s s e r t a t i o n

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

Christoph Hahn
aus Dieburg

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 09.12.2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. F. Wappler

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Priv. Doz. Dr. C. Busch

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Priv. Doz. Dr. M. Graefen

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen ***1***

1 Einleitung ***2***

1.1 Xenon 2

1.1.1 Eigenschaften 2

1.1.2 Frühe Experimente 3

1.1.3 Pharmakologie 4

1.1.4 Xenon in der Diagnostik 5

1.1.5 Toxizität 6

1.1.6 Umweltaspekte 7

1.1.7 Aktuelle Untersuchungen 8

1.2 Fragestellung der eigenen Untersuchung 9

2 Material und Methoden ***11***

2.1 Ethikvotum 11

2.2 Studiendesign 11

2.3 Patientenauswahl 11

2.4 Untersuchungsdurchführung 13

2.4.1 Verwendete Studienmedikamente 13

2.4.2 Randomisierung 13

2.4.3 Zeitlicher Ablauf und Dosierungen 14

2.4.4 Funktionsweise des geschlossenen Narkosegeräts 15

2.5 Zielkriterien 17

2.5.1 primäres Zielkriterium: Recovery Index (RI) 17

2.5.2 Sekundäre Zielkriterien 18

2.6 Datenerfassung 22

2.7 Statistische Auswertung 22

3 Ergebnisse ***24***

3.1 Biometrische Daten 24

3.2 ASA Klassifikationen 26

3.3 Primäres Zielkriterium – Recovery Index 27

3.4 Sekundäre Zielkriterien 28
3.4.1 Komponenten des Recovery Index 28
3.4.2 Intubationszeit (t_{In}), Schnittzeit ($t_{Schnitt}$), Nahtzeit (t_{Naht}) 30
3.4.3 Verbrauch der Narkotika 30
3.4.4 Anästhetikakonzentrationen 31
3.4.5 Blutdruckverhalten 32
3.4.6 Herzfrequenz 33
3.4.7 Sauerstoffsättigung 34
3.4.8 Digital Symbol Substitution Test (DSST) 34
3.4.9 „intraoperative recall“, EKG-Veränderungen, Temperatur 35
3.4.10 Unerwünschte Wirkungen („adverse events“) 36
4 Diskussion 39
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 39
4.2 Anästhetische Wirkungen 40
4.3 Hämodynamische Wirkungen 47
4.4 Unerwünschte Wirkungen 51
4.5 Narkosegasverbrauch 53
4.6 Schlussfolgerungen 54
5 Zusammenfassung 56
6 Anhang: Tabellen 57
7 Literatur 64
Danksagung 70
Lebenslauf 71
Erklärung 72
Veröffentlichung 73

Abkürzungen

CRF	=	Case Record Form
DSST	=	Digital Symbol Substitution Test
FAC	=	fractional area change
FiO_2	=	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GABA	=	γ-aminobutyric acid
HF	=	Herzfrequenz
Iso	=	Isofluran
MAC	=	minimale alveoläre Konzentration
$\bar{M}$	=	arithmetischer Mittelwert
MAD	=	mittlerer arterieller Blutdruck
Max	=	Maximalwert
min	=	Minuten
Min	=	Minimalwert
NMDA-	=	N-methyl-D-aspartat-
NO_2	=	Lachgas, Stickoxydul
O_2	=	Sauerstoff
PONV	=	postoperative nausea and vomiting
RI	=	Recovery Index
s	=	Sekunden
SD	=	Standardabweichung
SpO_2	=	periphere Sauerstoffsättigung
t_{au}	=	Zeit bis zum Augenöffnen
t_{ex}	=	Zeit bis zur Extubation
t_{In}	=	Intubationszeit
$t_{Schnitt}$	=	Schnittzeit
t_{Naht}	=	Nahtzeit
TIVA	=	total intravenöse Anästhesie
TOF	=	train of four
vs	=	versus, im Vergleich zu
Xe	=	Xenon

1 Einleitung

1.1 Xenon

1.1.1 Eigenschaften

Die meisten in der heutigen anästhesiologischen Praxis verwendeten Anästhetika können sowohl beim Patienten als auch beim damit tätigen Personal unerwünschte Nebenwirkungen vermitteln und darüber hinaus eine Ursache von Umweltschäden darstellen. Das inerte Gas Xenon hat viele Eigenschaften eines idealen Anästhetikums und könnte in Zukunft deutliche Vorteile gegenüber anderen gebräuchlichen Anästhetika bieten. Xenon ist geruchs- und geschmacklos, nicht atemwegsreizend, nicht explosiv, nach derzeitiger Ansicht nicht toxisch, unterläuft keiner Biotransformation im Körper des Menschen und zeigt als Narkosegas ein schnelles Einleitungs- und Aufwachverhalten am Patienten. Unter den inerten Gasen kommt Xenon besonderes Interesse zu, da es schon unter normobaren Bedingungen anästhetische Wirkungen zeigt [32]. Diese Eigenschaft hat Xenon zu einem bedeutendem Platz in der Geschichte der Anästhesie verholfen.

Xenon ist ein schweres, sehr seltenes Gas welches zur Gruppe O (Edelgase) des Periodensystems gehört. Es gefriert bei –111,9°C und der Siedepunkt liegt bei –107,1°C. Das in der Natur vorkommende Xenon besteht in unterschiedlicher Zusammensetzung aus neun verschiedenen Isotopen. Mit der Massenzahl 131,3 und der komplett besetzten äußeren Elektronenschale erlangt es seine Stabilität. Die britischen Chemiker *Sir William Ramsay* und *Morris W. Travers* [27] isolierten durch wiederholte fraktionierte Destillation 1898 erstmals Xenon aus einem Gemisch mit Krypton, welches sie 6 Wochen zuvor entdeckt hatten.

Xenon kommt in geringen Spuren in der Erdatmosphäre in einem Ausmaß von 0,0000086% vor. Hergestellt wird es heute durch kostenaufwendige fraktionierte Destillation von flüssiger Luft. Xenon findet Verwendung in Lampen, wie Stroboskopen, und Blitzleuchten für

Hochgeschwindigkeitsphotographie um intensive extrem kurze Lichtblitze zu erzeugen. Passiert elektrischer Strom dieses Gas wird ein bläulich-weißes Licht emittiert. Xenon wird derzeit vermehrt in Automobilscheinwerfern eingesetzt und zur Aktivierung von Rubinlasern verwendet [60]. Ein großer Teil der Weltproduktion von Xenon fließt in die Weltraumforschung zum Betrieb von Ionenmotoren und wird dadurch der Erdatmosphäre entzogen [16].

1.1.2 Frühe Experimente

Frühes Interesse in die anästhetischen Eigenschaften der Inertgase erwuchs aus Studien über die Effekte des Umgebungsdrucks auf mentale Fähigkeiten und besonders aus Studien über physiologische Effekte spezieller Gasmischungen im Tiefsee-Tauchwesen. 1935 führte *Benke* als erster Wissenschaftler militärmedizinische Untersuchungen bei Tiefseetauchern durch und konnte erstmals Hinweise auf die anästhetische Eigenschaft von Xenon zeigen [5]. In ersten tierexperimentellen Untersuchungen von 1946 studierte *J.H. Lawrence* Mäuse unter Xenonnarkose. Seine Arbeiten zeigten den engen Zusammenhang zwischen der anästhetischen Potenz von Xenon und dessen Lipidlöslichkeit gemäß der Meyer-Overton-Hypothese [36].

Die erste Xenonnarkose am Menschen wurde 1950 von *Stuart Cullen* und *Erwin Gross* durchgeführt [11]. Sie berichteten über zwei Patienten die sich chirurgischen Eingriffen unterzogen: Eine Orchiektomie bei einem 81-jährigen Mann und eine Tubenligatur bei einer 38-jährigen Frau 24 Stunden post partum. Beide wurden zunächst 10 Minuten mit 100% Sauerstoff präoxigeniert. Im Anschluss wurde die Narkose mit einem Gemisch von Xenon und Sauerstoff (80:20) inhalativ eingeleitet. Der Bewusstseinsverlust wurde nach 3 bzw. 5 Minuten verzeichnet. Nach ihren Beschreibungen hatten beide Patienten während des Eingriffs einen „auffallend normalen Blutdruck, Herzfrequenz und Pulscharakter“, sowie eine „gute Hautfarbe“. Die Aufwachphase verlief ohne Zwischenfälle; beide Patienten waren 2 Minuten nach Beendigung der Xenonzufuhr zu Ort, Zeit und Person

orientiert. Ebenfalls berichtete der Chirurg über gute Operationsbedingungen, So zeigte sich schon damals im Ansatz, dass eine Xenonanästhesie Vorteile besitzen könnte, deren weitere Untersuchung sich lohnen würde.

1.1.3 Pharmakologie

Untersuchungen über das Ausmaß der anästhetischen Potenz von Xenon wurden von *Eger et al.* [19] 1965 durchgeführt. Er stellte den Wert für die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Xenon mit zunächst 71% fest, was eine stärkere Potenz als das weitverbreitete Lachgas (MAC 104%) bedeutete. Nach neuen Untersuchungen muss jedoch von einer deutlich niedrigeren MAC von 63% ausgegangen werden [43]. In Verbindung mit Halothan war Xenon additiv wirksam ohne synergistischen Effekt [10]. Die MAC-awake – definiert als die endtidale Konzentration bei der 50% der untersuchten Personen die Augen auf verbale Aufforderung hin öffnen – konnte für Xenon mit 32 ± 5% und für Lachgas hingegen mit 68 ± 6% angegeben werden. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Xenon - ursprünglich mit 0,14 angegeben [58] – liegt nach neuerer Ansicht bei 0,11 [26] und damit deutlich niedriger als bei anderen Anästhetika. Dieser niedrige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist für die Kinetik von Xenon entscheidend und somit für die schnelle Einleit- und Aufwachcharakteristik bestimmend.

Nach der Lipoidtheorie von Meyer und Overton (1899) ist der narkotische Effekt vom Grad der Fettlöslichkeit eines Gases abhängig. 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; andere Inertgase wie z.B. Helium mit seiner geringeren Lipidlösichlichkeit deutlich geringer. Der eigentliche Mechanismus der Narkosewirkung ist aber damit nicht hinreichend erklärt. Während die meisten Anästhetika die Aktivität der inhibitorischen $GABA_A$ (γ-aminobutyric 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 [14].

Franks et al. fanden heraus, dass Xenon sehr potent die excitatorischen NMDA (N-methyl-D-aspartate)–Rezeptoren blockiert, wodurch wahrscheinlich nicht nur die narkotische Wirkung, sondern insbesondere auch die analgetische und amnestische Komponente – ähnlich dem Lachgas oder dem Ketamin – erklärt wird [22].

1.1.4 Xenon in der Diagnostik

1962 konnten *Lassen* und *Ingvar* unter Anwendung des radioaktiven Tracergases ^{133}Xenon die ersten Erfolge hinsichtlich einer klinisch anwendbaren Meßmethode erzielen [35]. Nach intraarterieller, intravenöser oder inhalativer Applikation kann die Aktivität des radioaktiven Xenon mittels Kollimatoren extrakraniell über beiden Hemisphären gemessen werden. Mit Hilfe dieser Methode war es erstmals möglich Aussagen über die cerebrale Durchblutung zu treffen.

Auch das stabile ^{131}Xenon kann zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden, da es in der Lage ist Röntgenstrahlen zu absorbieren. So führt die rund fünfminütige Inhalation von 50% stabilen ^{131}Xenon zu einer Zunahme der radiologisch darstellbaren Dichte der Lungenstruktur im Computertomogramm von bis zu 80 Houndsfieldeinheiten [21]. Weiterhin passiert dieses Isotop des Xenon ungehindert die Blut-Hirnschranke und ermöglicht so mit Hilfe eines Computertomogramms ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung und quantitativen Messung der regionalen Hirndurchblutung.

Neben der intravenösen, intraarteriellen und inhalativen Verwendung als cerebrales Diagnostikum bei Patienten mit Zustand nach Apoplex, Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirntrauma, Multipler Sklerose und Gehirntumoren, ist Xenon geeignet zur Bestimmung der Perfusion anderer

Organsysteme wie Niere und Leber sowie zur Evaluation der Lungenvolumina bei Lungenfunktionsprüfungen. Xenon wird als radioaktives Isotop ^{133}Xenon und als stabiles ^{131}Xenon im Rahmen der beschriebenen Diagnostikverfahren in Konzentrationen von 25 bis 70% über verschiedene Zeiträume ohne das Auftreten von gravierenden Nebenwirkungen eingesetzt.

1.1.5 Toxizität

Seit Jahren ist die hohe Inzidenz von Fehlgeburten bei weiblichem OP-Personal bekannt und wird der kontinuierlichen Exposition mit Lachgas zugeschrieben [2]. Ursächlich für die hämatologischen, neurologischen und fetotoxischen Wirkungen sind vor allem Interaktionen von Lachgas mit Vitamin B_{12} [15]. So kommt es unter dem Einfluss von N_2O zur Oxidation des Kobaltatoms im Vitamin B_{12} mit irreversibler Inaktivierung dieses Coenzyms. Dadurch wiederum wird die Aktivität Vitamin-B_{12}-abhängiger Enzyme wie der Methioninsynthetase und der Thymidylatsynthetase reduziert. Bei Patienten wurden nach 8-stündiger N_2O-Exposition abnorm hohe Plasmakonzentrationen von Thymidin oder Methionin gemessen [57]. Neben der potentiellen Gefahr, hierdurch genetische Schädigungen hervorzurufen, besitzt dieser Effekt klinische Relevanz durch die Hemmung der Funktion des Knochenmarks und damit der Depression der Granulo- und Erythropoese. Beschrieben wurden Erniedrigungen der zirkulierenden Leukozytenzahlen nach Verwendung von 50 Vol% N_2O über 12-24 Stunden, die jedoch nach spätestens 12 Stunden voll reversibel waren [49].

Zur Toxizität von Xenon gibt es einige wenige Studien, obwohl aufgrund fehlender Biotransformation und geringer Reaktivität solche Wirkungen unwahrscheinlich erscheinen. In einer russischen Untersuchung von *Burov et al.* inhalierten Hunde ein Gemisch von 80% Xenon und 20% Sauerstoff während 2 Stunden alle 3 Tage über einen Zeitraum von 2 Wochen. Die Autoren fanden keine pathologischen funktionellen, biochemischen, hämatologischen und morphologischen Befunde [9]. In einer weiteren Studie wurden vier Gruppen mit schwangeren Ratten jeweils Gasgemischen

bestehend aus Sauerstoff, Sauerstoff und Stickstoff, Sauerstoff und Xenon sowie Sauerstoff und Lachgas ausgesetzt. Eine Untersuchung der Feten zwanzig Tage später ergab in den ersten drei Gruppen eine Inzidenz von mikroskopischen Organmissbildungen, wie z.B. Gastroschisis und Hydrocephalus von 1-3%. In der Lachgas-Gruppe war die Inzidenz jedoch signifikant höher mit 15% - Skelettmissbildungen sogar mit 37% [34]. Biochemische Untersuchungen bei Patienten vor und nach Xenon-Narkose ergaben ebenfalls keine pathologischen Veränderungen [23].

Weiterhin besteht begründeter Anhalt für die Annahme das die Applikation von Xenon keine maligne Hyperthermie triggert. Muskelproben von für diese Erkrankung sensible Patienten zeigten unter Exposition keine für die maligne Hyperthermie typische Kontrakturentwicklung [4].

1.1.6 Umweltaspekte

Die Ozonschichtschädigende Wirkung von Lachgas ist bekannt und hauptsächlich auf die Degradation von N_2O Molekülen zu gefährlichen NO_x Spaltprodukten zurückzuführen. Zusätzlich ist Lachgas ein potentes Treibhausgas, dessen Anteil an der schädigenden Wirkung der Treibhausgase mit 7% beziffert wird [40]. In Europa werden jährlich mehr als 20 Billionen Liter Lachgas produziert; 10% der Emissionen stammen aus der Verwendung aus der Anästhesie. Die Reduktion solcher Emissionen wurde in der Umweltkonferenz von Kyoto 1997 beschlossen.

Die volatilen Anästhetika Halothan, Isofluran und Enfluran sind halogenierte Fluor-Kohlenwasserstoffe, die in der Stratosphäre unter der Einwirkung von UV-Licht degradieren und Halogene formieren, die wiederum mit Ozon reagieren und atomaren Sauerstoff freisetzen [62]. In den alten Bundesländern der BRD ist von einem jährlichen Ausstoß von 25 Millionen Litern volatiler Anästhetika auszugehen. Halogenierte Fluor-Kohlenwasserstoffe wurden 1992 in das Protokoll der Konferenz von Copenhagen aufgenommen und werden demnach ab dem Jahr 2030 ganz

verboten sein. Gerade vor diesem Hintergrund erscheint es besonders wichtig, dass neue umweltverträgliche Anästhetika erforscht werden.

Alternativ zur Verwendung volatiler Anästhetika besteht die Möglichkeit des Gebrauchs von Propofol (Diisopropylphenol) im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA). Diese Substanz ist ein Alkylphenol, wird als solche auch von den Patienten ausgeschieden und gelangt ins Abwasser. Genaue Untersuchungen zum Abbau von Propofol bezüglich Spaltprodukten und Halbwertzeit existieren nicht. Trotzdem muß von der Bildung von Phenolen mit der damit einhergehenden Toxizität ausgegangen werden. Von Alkylphenolen ist eine intrinsische östrogenähnliche Wirkung bekannt [42].

Von umweltprotektiver Seite betrachtet ist der anästhesiologische Einsatz von Xenon besonders interessant, da aufgrund der geringen Reaktivität keinerlei schädigende Wirkung auf die Ozonschicht besteht. Xenon wird der Erdatmosphäre entzogen und auch als unschädliches „Abgas“ wiederzugeführt.

1.1.7 Aktuelle Untersuchungen

Das aufwendige Herstellungsverfahren von Xenon bedingt dessen hohen Preis (ca. 10 US$ pro Liter). Die Wiederbelebung der Forschung auf dem Gebiet der Anästhesie mit Xenon in den 90iger Jahren ist eng assoziiert mit der Entwicklung von geschlossenen Narkosesystemen. Während bei frühen Experimenten mit hohen Frischgas-Flow durchaus 120 Liter pro Stunde Xenon verbraucht wurden, konnte der Verbrauch mit neueren Narkosegeräten unter „minimal-flow“ Technik deutlich reduziert werden, sodass der Einsatz von Xenon in ökonomische Reichweite gelangte. Jedoch nur mit der Entwicklung und Marktreife des komplett geschlossenen Narkosesystems wurde der Einsatz von Xenon in der klinischen Routine erstmals denkbar. Neuere Forschungsvorhaben setzten zusätzlich beim Recycling des Gases aus dem Narkoseapparat an [3].

Schwerpunkte der modernen Forschung zielen hauptsächlich auf die Erfassung der Charakteristik der Xenonnarkose ab. So zeigte sich, dass nach einer Xenonnarkose die Patienten sehr zügig aufwachten und es zu einer raschen Wiederkehr kognitiver Funktionen kam [25,24]. Neben dem Aufwachverhalten ist die Erforschung der dem Xenon eigenen analgetischen Komponente von Interesse [7]. Die analgetischen Effekte sind bekannt, aber in ihrem Ausmaß jedoch noch nicht genau quantifiziert.

Einige Studien geben Anhalt zur Annahme, dass der Einfluss auf das kardiovaskuläre System gering ausgeprägt ist [38,8]. Es gilt nun zu untersuchen, ob unter der Verwendung von Xenon als Anästhetikum eine Narkose mit größerer hämodynamischer Stabilität geführt werden kann und wie ausgeprägt diese eventuell günstigeren Effekte sind.

Veränderungen hinsichtlich der cerebralen Durchblutung und des Metabolismus werden kontrovers diskutiert [38,12,51]. So konnten einige Autoren eine Zunahme der cerebralen Blutflüsse zeigen, wohingegen von anderen Untersuchern diese Effekte nicht bestätigt werden konnten. Die Wirkungen auf andere Organsysteme wie Leber, Niere und Lunge sind bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingehend untersucht worden.

Weitere Studien sind daher notwendig um Vorteile und Indikationsgebiete für eine Xenonnarkose vor dem Hintergrund hoher Kosten zu rechtfertigen.

1.2 Fragestellung der eigenen Untersuchung

Wie bereits dargestellt existieren bereits einige wenige Studien, welche die verschiedenen Aspekte der Xenonnarkose behandeln. Abgesehen vom meist experimentellen Charakter der bisherigen Untersuchungen, fehlen kontrollierte und prospektive Studien an größeren Patientenkollektiven.

Das Ziel dieser klinischen Untersuchung soll sein die Wirksamkeit und Sicherheit der inhalativen Xenonnarkose während elektiver chirurgischer Eingriffe im Vergleich zu einem akzeptierten und standardisierten

anästhesiologischen Verfahren unter der Verwendung von Isofluran und Lachgas zu evaluieren. Bewusst soll im Gegensatz zu experimentellen Vorstudien jetzt der Schwerpunkt auf Untersuchungsbedingungen liegen, die der klinischen Routine möglichst nahe kommen. Diese Studie ist als Teil einer europäischen Multicenterstudie mit großer Patientenzahl und an internationalen Standards orientierend konzipiert.

Als primäres Zielkriterium ist der Recovery Index – ein gewichteter Faktor funktioneller Parameter, die das Aufwachverhalten beschreiben – definiert. Mittels diesem Index soll die Hypothese getestet werden, dass bei der Anästhesie unter der Verwendung von Xenon Vorteile gegenüber dem herkömmlichen Verfahren mit Isofluran und Lachgas bestehen. Neben den Parametern welche das Aufwachverhalten beschreiben, sollen des weiteren Gütekriterien wie hämodynamische und psychokognitive Parameter sowie das Nebenwirkungsspektrum berücksichtigt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Das Studienprotokoll orientierte sich an den Richtlinien der „good clinical practice“ und wurde der unabhängigen Ethikkommission der Ärtzekammer Hamburg zur Begutachtung angezeigt. Ein positives Votum wurde am 01.03.2000 erteilt (Bearbeitungs-Nr. 1645).

2.2 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde im klassischen Design prospektiv, kontrolliert randomisiert und mit zwei parallelen Gruppen konzipiert. Im allgemeinen wurde die Studie single-blinded durchgeführt; die Komponenten des primären Zielkriteriums (Recovery Index) wurden durch eine geblindete Untersuchungsperson („blind rater“), d.h. die nicht in das anästhesiologische Vorgehen involviert war, erhoben und dokumentiert. Darüber hinaus soll erwähnt werden, dass diese Untersuchung als Teil einer Multicenter-Studie durchgeführt wurde. Weitere Studienzentren befanden sich in Rotterdam, Aachen, Lille, Wien und Pisa, wobei jedes Zentrum mit n=36 Patienten teilnahm.

2.3 Patientenauswahl

Es sollten nur solche Patienten in die klinische Untersuchung miteinbezogen werden, welche sich einem elektiven chirurgischen Eingriff von mindestens zweistündiger Dauer unterziehen mussten. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich nach ausführlichem Aufklärungsgespräch mit einen an der Studie beteiligten Arzt einverstanden erklärten und dies in schriftlicher Form fixierten. Ein Informationsbogen mit allen wichtigen relevanten Daten,

sowie dem Hinweis auf eine bestehende Probandenversicherung wurde den Patienten zum Verbleib übergeben.

Folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien mussten für Patienten die an der Studie teilnahmen zutreffen:

Einschlusskriterien:

- Lebensalter 18 Jahre oder älter
- Frauen: adequate Kontrazeption oder nicht gebärfähiges Alter
- elektiver Eingriff
- American Society of Anesthesiologists (ASA) Status: I – III (siehe Anhang A)
- Dauer des Eingriffs mindestens 2 Stunden
- Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- ASA-Status IV und V
- Notfall-Operation
- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Erhöhter intrakranieller Druck oder Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- $SaO_2 < 90\%$ (Raumluftbedingungen)
- Gestörte Leberfunktion (Transaminasen mehr als 3-fach erhöht)
- Gestörte Nierenfunktion (Serumkreatinin mehr als 2-fach erhöht)
- Nebenniereninsuffizienz oder Kortikoidtherapie
- Insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
- parallele Teilnahme an anderer Studie innerhalb der letzten 4 Wochen
- Ablehnung des Patienten, an der Studie teilzunehmen

Darüber hinaus bestand die Option Patienten von der Teilnahme der Studie und der Auswertung bei fehlender Wirksamkeit, sowie intraoperativen Komplikationen und Zwischenfällen oder fehlender Compliance des Patienten auszuschliessen.

2.4 Untersuchungsdurchführung

2.4.1 Verwendete Studienmedikamente

Während der Einleitungsphase der Narkose erhielten alle Patienten Propofol (Disoprivan1%®, AstraZeneca, USA), Sufentanil (Sufenta®-mite, Janssen-Cilag, Neuss, BRD) und Cisatracurium (Nimbex®, Glaxo Wellcome, Greenford, GB).

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte wie folgend dargestellt:

Gruppe A: Isofluran (Forene®, Abbott, Wiesbaden, BRD) und N_2O/O_2 und Sufentanil (Dosierungsschema siehe unten)

Gruppe B: Xenon (Messer Griesheim, Krefeld, BRD) und O_2 und Sufentanil (Dosierungsschema siehe unten)

Vor Narkoseausleitung war die Verwendung des indirekten Parasympathomimetikums Neostimin (Prostigmin®, CuraMed, Karlsruhe, BRD) zur Antagonisierung eines eventuell bestehenden Muskelrelaxantienüberhangs erlaubt.

2.4.2 Randomisierung

Die Patienten wurden unter Verwendung des Modules Rancode 3.6 Professional (IDV Gauting, Germany) nach Blockdesign randomisiert. Die Zuteilung zu den Untersuchungsgruppen erfolgte am OP-Tag unmittelbar vor Narkosebeginn durch Öffnen von versiegelten Briefen mit dem

beinhaltendem Randomisierungscode. Somit war dem Untersucher und dem Patienten die Gruppenzugehörigkeit am Vortag der OP während der Auswahl bzw. Entscheidungsfindung nicht bekannt.

2.4.3 Zeitlicher Ablauf und Dosierungen

Alle Patienten erhielten eine orale Prämedikation in Form von 7,5 mg Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-LaRoche, Basel, Schweiz) 30 bis 40 Minuten präoperativ. Zur Überwachung der vitalen Funktionen bekamen alle Probanden ein kontinuierliches Monitoring mittels 5-Pol-Elektrokardiogramm, Pulsoximetrie und nicht invasiver Blutdruckmessung; bei größeren chirurgischen Eingriffen wurde nach Narkoseeinleitung das Monitoring durch invasive Blutdruckmessung an der Arteria radialis und Anlage eines zentralvenösen Katheters erweitert. Weiterhin wurde die Körpertemperatur pharyngeal gemessen. Zur Erfassung der Narkosetiefe wurde eine kontinuierliche Messung des Bispektralindex (BIS) vorgenommen. Dieser Index beinhaltet verschieden gewichtete und mittels Elektroenzephalogramm gemessene Parameter mit deren Hilfe die aktuelle Narkosetiefe abgeschätzt werden kann.

Über einen peripheren venösen Zugang wurde die Narkose bei allen Patienten mit Sufentanil (Dosis: 0,4 µg/kg KG), Propofol (Dosis: 1 - 2 mg/kg KG) und Cisatracurium (Dosis: 0,1 - 0,2 mg/kg KG) eingeleitet. Nach 5-minütiger Präoxigenierung unter Verwendung von 100% Sauerstoff und erfolgter endotrachealer Intubation wurde die Aufrechterhaltung der Anästhesie bis zur Einstellung der vollen Wirkkonzentration von Xenon bzw. Isofluran mittels kontinuierlicher Gabe von Propofol (Dosis: 5 mg/kgKG/h) sichergestellt. Zur Weiterführung der Narkose diente in

Gruppe A: Isofluran (0,5 Vol% endtidal), N_2O (60 ± 5 %) und O_2 (≤ 30 %),

sowie in

Gruppe B: Xenon (60 ± 5 %) und O_2 (≤ 30 %).

Die Gabe eines Bolus Sufentanil (10 µg) war in beiden Gruppen indiziert bei Anstieg des systolischen Blutdrucks und/oder der Herzfrequenz um mehr als 20% des Ausgangswertes in Verbindung mit klinischem Hinweis auf nicht ausreichende Narkosetiefe oder Analgesie (z.B. BIS > 60, Schwitzen, Mydriasis, operativ bedingter Schmerzreiz). Die Gabe von zusätzlichen Boli Sufentanil war frühestens drei Minuten nach ausbleibender Wirkung und/oder zusätzlichem Schmerzreiz möglich.

Mittels eines Relaxometers (TOF(train of four)-Guard®, Organon Technica, Belgien) ließ sich der Grad der Relaxierung erfassen. Ab einem TOF-Wert von > 20% wurde die wiederholte Gabe von Cisatracurium (1/5 der Ausgangsdosis) als indiziert angesehen.

Das Ende der Anästhesie wurde definiert als der Zeitpunkt zu dem alle chirurgischen Interventionen inklusive aller Lagerungsmaßnahmen vollendet waren. Zu diesem Zeitpunkt musste eine adäquate Beatmung sichergestellt sein. Normokapnie wurde in diesem Zusammenhang als Vorraussetzung gesehen und als endtidal gemessene CO_2-Konzentration von 40 – 50 mmHg definiert. Im Falle einer noch bestehenden neuromuskulären Restblockade – angezeigt durch einen TOF-Wert < 70% - musste diese unter Zuhilfenahme von Neostigmin behoben werden.

Die Beendigung der Zufuhr von Xenon bzw. Isofluran ging einher mit der Verwendung von 100% Sauerstoff um während der Ausleitphase ein erhöhtes Maß an Sicherheit zu gewährleisten. Die Extubation wurde nach Öffnen der Augen durchgeführt. Eine studienunabhängige geblindete Person erfasste und dokumentierte sowohl die Zeit vom Ende der Anästhesie bis zum Augenöffnen als auch bis zur Extubation.

2.4.4 Funktionsweise des geschlossenen Narkosegeräts

Die Zufuhr der gasförmigen Anästhetika erfolgte durch das Narkosegerät Physioflex® (Firma Dräger, Lübeck). Es handelt sich hierbei um ein komplett geschlossenes vollautomatisiertes Narkosegerät. Das System operiert

zentral computergesteuert auf der Basis von durch den Benutzer voreingestellten Parametern. Nach Voreinstellung dieser Parameter arbeitet das System automatisch ohne notwendige weitere manuelle Kontrolle.

Das komplett geschlossene Narkosekreissystem besteht aus Patientenlunge, Faltenschläuchen, CO_2-Absorberkalkbehältern und einer je nach Atemzugvolumen differierenden Anzahl von Membrankammern. Durch Kompression der Membran von außen erfolgt die Beatmung des Patienten. Die Durchmischung der Exspirationsluft mit dem “Frischgas” wird durch einen Ventilator sichergestellt. Volatile Anästhetika oder Xenon werden computergestützt über elektronisch gesteuerte Ventile dem geschlossenen System zugesetzt. Die Konzentrationen von Sauerstoff, Lachgas, volatilen Anästhetika bzw. Xenon werden kontinuierlich über Sensoren erfasst und über einen Feedback Regulationsmechanismus an die vom Benutzer gewünschten Konzentrationen angepasst. Die Eliminierung volatiler Anästhetika aus dem geschlossenen System wird über einen Aktivkohlefilter, der automatisch ins Kreissystem eingeschaltet wird, vorgenommen.

Das Konzept des geschlossenen Narkosesystems ermöglicht eine schnelle und präzise – und außerordentlich ökonomische - Anpassung an gewünschte Narkosegaskonzentrationen. Darüber hinaus bestehen durch den geringeren Temperaturverlust und höhere Wasserdampfsättigung Vorteile hinsichtlich der Atemgasklimatisierung.

Die Funktion und Arbeitsweise des Physioflex® werden auch in Abbildung 1 verdeutlicht.

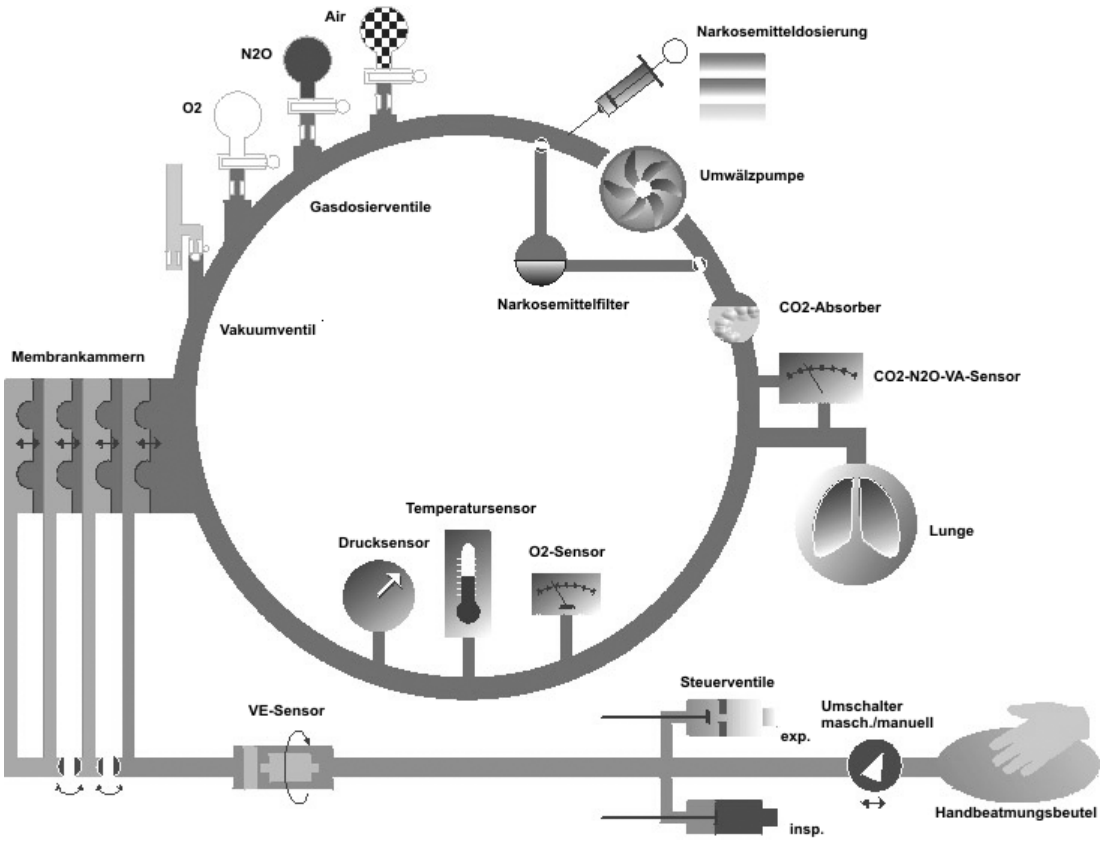


Abb. 1: Schematisierte Funktionsweise des Narkosegerätes Physioflex® (mit freundlicher Genehmigung der Firma Dräger)

2.5 Zielkriterien

2.5.1 primäres Zielkriterium: Recovery Index (RI)

Bei der Durchsicht der Literatur auf dem Gebiet vergleichbarer anästhesiologischer Studien wurde deutlich, dass in den meisten Fällen die Extubationszeit sowie die Zeit bis zum Augenöffnen mit Beendigung der Anästhetikazufuhr gemessen und kognitive und psychomotorische Funktionen erfasst wurden.

Dieser übliche Weg Aussagen über die Charakteristik von Anästhetika zu treffen, beinhaltet jedoch die Gefahr durch multiple Anwendung von Testverfahren einen erheblichen alpha-Fehler inkauf nehmen zu müssen. Aus diesem Grund war es das Ziel dieser Studie *ein* primäres Zielkriterium zu definieren, welches einer konfirmatorischen Teststrategie unterzogen werden

sollte. Alle sekundären Zielkriterien sollten hingegen durch explorative Testungen untersucht werden.

Als primäres Zielkriterium wurde der Recovery Index (RI) definiert als das Verhältnis von ALDRETE Score (erhoben 5 Minuten nach Extubation) plus 1 und der gewichteten Summe von Extubationszeit (Faktor 2) plus die Zeit bis zum Öffnen der Augen auf Kommando (Faktor 1) nach dem Ende der Anästhesie (zur Definition des ALDRETE Score siehe 2.5.2.3). Die hieraus resultierende Formel ist wie folgt beschrieben:

$$\mathbf{RI = [\ ALDRETE_{(5min)} + 1)\ ] / [\ 2 * Extubationszeit + Zeit\ bis\ zum\ Augenöffnen]}$$

Es war beabsichtigt einen stabilen Index zu schaffen, der verschiedene relevante Variablen unter der Bildung eines numerischen Wertes vereint. Die Validität dieser Formel wurde mittels publizierter Daten [37,18] getestet, wobei die Ergebnisse hinsichtlich der Aussagekraft dieses Indices überzeugten. Die Komponenten des RI wurden wie bereits erwähnt von einer studienunabhängigen geblindeten Person erfasst und dokumentiert um subjektive Einflüsse des Untersuchers auszuschließen.

2.5.2 Sekundäre Zielkriterien

Folgende weitere Parameter, welche der Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit der Anästhesie zugeordnet sind, wurden als sekundäre Zielkriterien definiert:

2.5.2.1 Zeit bis zum Augenöffnen (t_{Au})

Hierbei handelte es sich um die Zeit, die nach Beendigung der Zufuhr aller Anästhetika vergangen war bis der Patient auf verbale Aufforderung hin die Augen erstmalig öffnen konnte in Minuten.

2.5.2.2 Extubationszeit (t_{Ex})

Unter Extubationszeit war die Zeit nach Beendigung der Zufuhr aller Anästhetika bis zur erfolgten Extubation des Patienten in Minuten definiert.

2.5.2.3 ALDRETE Score

Zur Beschreibung des postoperativen physischen Gesamtzustandes des Patienten diente der 1970 vom gleichnamigen Entwickler vorgeschlagene ALDRETE Score [1]. In diesen Score gingen die Beurteilung der muskulären Aktivität, des respiratorischen und des zirkulatorischen Systems, des Bewußtheitgrades und der Hautfarbe ein. Jeder Teilaspekt konnte bei diesem Score mit 0, 1 oder 2 Punkten belegt werden, sodass im physiologischsten Fall ein Maximalwert von 10 Punkten erreicht werden konnte. Der Score-Wert wurde in folgenden Abständen nach Extubation erhoben: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 min.

Zur genauen Entnahme der Beurteilungskriterien ist der ALDRETE Score in der Originalversion unter Anhang B aufgeführt.

2.5.2.4 Intubationszeit (t_{In}), Schnittzeit ($t_{Schnitt}$), Nahtzeit (t_{Naht})

Um den Gleichbehandlungsgrundsatz beider Gruppen zu gewährleisten, sollte die Zeit von der intravenösen Narkoseeinleitung bis zur Intubation (t_{In}), sowie die Zeit von Einleitung bis zum Hautschnitt ($t_{Schnitt}$) und bis zur Beendigung aller chirurgischer Maßnahmen (t_{Naht}) erfaßt werden.

2.5.2.5 Anästhetikaverbrauch

Der Gesamtverbrauch der verwendeten Substanzen Propofol, Sufentanil, Cisatracurium und Neostigmin bezogen auf das Körpergewicht wurde dokumentiert und sollte auf signifikante Unterschiede in beiden Gruppen untersucht werden. Weiterhin war die Menge an verbrauchten Xenon bzw. Isofluran anzugeben.

2.5.2.6 Anästhetikakonzentrationen

Um einen Nachweis über das Erreichen bzw. Aufrechterhalten der Wirkdosis von Xenon bzw. Isofluran zu führen, wurden die Konzentrationen der Narkosegase vor Hautschnitt, sowie eine als auch zwei Stunden nach Hautschnitt und am Ende der Anästhesie erhoben.

2.5.2.7 Hämodynamische Parameter

Da die Sicherheit einer Narkose eng mit dem Kreislaufverhalten unter der Anwendung des zu untersuchenden Narkotikums zusammenhängt, sollten die hämodynamischen Parameter

- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD),
- Herzfreqeunz (HF) und
- Periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2)

gemessen und auf Gruppenunterschiede untersucht werden. Die Parameter wurden zu folgenden Messzeitpunkten erfasst: Vor Narkosebeginn (Baseline), vor Hautschnitt, 5 Minuten nach Hautschnitt und zum Ende der Anästhesie vor Stopp der Anästhetikazufuhr.

2.5.2.8 Digital Symbol Substitution Test (DSST)

Dieser Test zur Erfassung psychomotorischer und kognitiver Funktionen wurde nach Extubation des Patienten mehrfach durchgeführt. Der Patient musste hierzu den Ziffern 0 bis 9 verschiedene Symbole zuordnen deren Zugehörigkeit zur betreffenden Ziffer anhand einer Liste vordefiniert war. Zur Lösung dieser Aufgabe hatte der Patient einen Zeitrahmen von 90 Sekunden zur Verfügung. Zur Auswertung kam die Zahl der korrekt durchgeführten Zuordnungen. Der Test wurde in folgenden Abständen nach Extubation erhoben: 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 und 240 min. Ein Muster des DSST ist dem Anhang C zu entnehmen.

2.5.2.9 Weitere Sicherheitsparameter

Alle Patienten erhielten vor der Prämedikationsvisite am Vortag und am postoperativen Tag im Rahmen der postoperativen Visite einen Ausdruck eines Elektrokardiogramms (EKG). Auf Veränderungen des EKG insbesondere Lagetyp, Rhythmus, ST-Strecke und evtl. Neuauftreten von Blockbildern und Ischämiezeichen wurde geachtet.

Das Monitoring während der Narkose schloss die Erfassung der Körpertemperatur (temp) unter Verwendung einer pharyngealen Messsonde mit ein. Die Temperatur wurde vor Hautschnitt, nach einer und nach zwei Stunden OP-Dauer und vor OP-Ende erfasst.

Da es sich bei dieser Studie um die erstmalige kontrollierte Anwendung von Xenon unter Routinebedingungen handelte, wurde der Patient bei der postoperativen Visite zu seinem Erinnerungsvermögen an einen eventuellen Wach-/Bewußtheitszustand („intraoperativ recall“) befragt.

2.5.2.10 Auftreten von unerwünschten Wirkungen („adverse events“)

Alle unerwünschten Wirkungen und Anästhesieverlaufsbeobachtungen (AVB) mussten - unabhängig von einem Zusammenhang mit den Studienmedikamenten - dokumentiert werden. Zur statistischen Auswertung sollten besonders häufig beobachtete und als schwerwiegend klassifizierte „adverse events“ kommen.

2.6 Datenerfassung

Alle beobachteten und gemessenen Daten wurden durch die Untersucher bzw. den „blind rater” in einen vorgefertigten Vordruck („case record form“, CRF) übernommen. Die narkoserelevanten Daten wurden automatisch in der zentralen Recheneinheit des Narkosegeräts Physioflex® gespeichert und konnten nach Beendigung der Anästhesie mit Hilfe der Software flexcom® (Firma Dräger, Lübeck, BRD) auf einen Rechner übertragen werden. Die weitere Bearbeitung der Daten wurde mittels handelsüblicher Software (Microsoft-Office, Excel 97) bewerkstelligt.

2.7 Statistische Auswertung

Die biostatistische Analyse wurde mit statistischen Testverfahren, welche für den Vergleich von Zwischen-Gruppen-Unterschieden geeignet sind, durchgeführt. Die Daten wurden hierzu einerseits einer deskriptiven Analyse mit Darstellung von Mittelwert, Median, Standardabweichung Maximal- und Minimalwert unterzogen und andererseits Testmethoden der Inferenzstatistik zugeführt. Die deskriptive Statistik wurde mit der Software Module Report Version 6.1.05 (IDV, Gauting, BRD) erstellt. Ein Vergleich der Gruppen auf inhomogene Zusammensetzung fand durch statistische Analyse der biometrischen Daten statt. Im Falle von Inhomogenitäten sollten nachfolgend korrigierende Verfahren zur Anwendung kommen.

Lediglich das primäre Zielkriterium (RI) unterlief konfirmatorischen Testverfahren. Hierbei wurde der Log-rank-Test in Form des Peto-generalized-Wilcoxon-Tests angewendet. Dieses Verfahren wurde als besonders geeignet erachtet, da alle Komponenten des RI als zeitabhängige Variablen charakterisiert werden konnten.

Alle anderen Tests – sowohl für Vergleiche zwischen als auch innerhalb der Gruppen – wurden explorativ durchgeführt und erforderten aus diesem Grund keine alpha-Anpassung für multiple Testungen. Für intervall- oder proportionalskalierte Merkmale wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, für ordinalskalierte Merkmale der Mantel-Haenszel-Test verwendet. Für Untersuchungen innerhalb der Gruppen kam die Rangvarianzanalyse nach Friedmann zum Einsatz. Die Berechnungen zu den Tests wurde unterstützt durch das Softwaremodule Testimate 5.2a (IDV, Gauting, BRD).

Ein Signifikanzniveau von 1 % sollte Bedingung sein um die H_0-Hypothese, dass der Recovery Index sich bei beiden anästhesiologischen Verfahren nicht unterscheidet, anzunehmen bzw. zu verwerfen.

3 Ergebnisse

3.1 Biometrische Daten

Alle 36 Patienten, die primär in die Studie eingeschlossenen wurden, konnten in die endgültige Auswertung übernommen werden.

Das untersuchte Kollektiv setzte sich aus 6 weiblichen und 30 männlichen Patienten zusammen, die gleichmäßig auf beide Untersuchungsgruppen randomisiert wurden (jeweils 3 weibliche und 15 männliche Patienten in der Isofluran- bzw. Xenon-Gruppe). Die Grunderkrankungen, Alter, Geschlecht und das Operationsverfahren sowie die Gruppenzuteilung sind im Anhang D angegeben.

Das Alter lag zwischen 19 und 82 Jahren (Mittel: 56,8 ± 13,7 Jahre); das Gewicht betrug zwischen 44 und 104 kg (Mittel: 78,2 ± 13,9 kg), sowie die Körpergröße zwischen 149 und 193 cm (Mittel: 174,4 ± 9,6 cm).

Signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der biometrischen Daten konnten nicht gefunden werden, sodass nachfolgend keine korrigierenden statistischen Verfahren notwendig waren.

Die demographischen Daten werden aus Tabelle 1 ersichtlich:

Tab. 1: Verteilung der demographischen Daten auf die Untersuchungsgruppen (Statistik: Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test)

		Isofluran 3 ♀ 15 ♂	**Xenon** 3 ♀ 15 ♂	**Gesamt** 6 ♀ 30 ♂
Alter (Jahre)	M̄	59,1	54,6	56,8
	SD	11,4	15,6	13,7
	Min	37	19	19
	Max	82	78	82
	p	0,3926		
Gewicht (kg)	M̄	76,7	79,7	78,2
	SD	10,3	17,0	13,9
	Min	57	44	44
	Max	98	104	104
	p	0,4859		
Größe (cm)	M̄	174,4	174,4	174,4
	SD	9,6	10,0	9,6
	Min	154	149	149
	Max	193	189	193
	p	1,0000		

3.2 ASA Klassifikationen

In der Anästhesiologie finden Risikostratifizierungen aufgrund einer von der *American Society of Anesthesiologists* vorgeschlagenen Einteilung im Rahmen der Prämedikationsvisite statt (ASA Klassifikation I – V, siehe Anhang A). In dieser Untersuchung wurden – bedingt durch die Wahl der Einschlusskriterien - nur Patienten mit geringen Risiken eingeschlossen: 7 ASA I, 24 ASA II und 5 ASA III Patienten. Die Verteilung der Patienten mit unterschiedlicher Risikostratifizierung durch die Randomisierung auf die zwei Untersuchungsgruppen ist vor allem im Hinblick auf die zu untersuchenden Nebenwirkungen und „adverse events“ von besonderem Interesse. Die Auswertung ergab eine deutliche Prädominanz des ASA-Score II, jedoch keinen signifikanten Unterschied bei der Verteilung auf Xenon- und Isoflurangruppe (p= 0,0862), sodass in den Untersuchungsgruppen von einem homogenen Risikokollektiv ausgegangen werden konnte. Die exakte Verteilung der Patienten auf die Risikogruppen kann aus Abb. 2 entnommen werden.

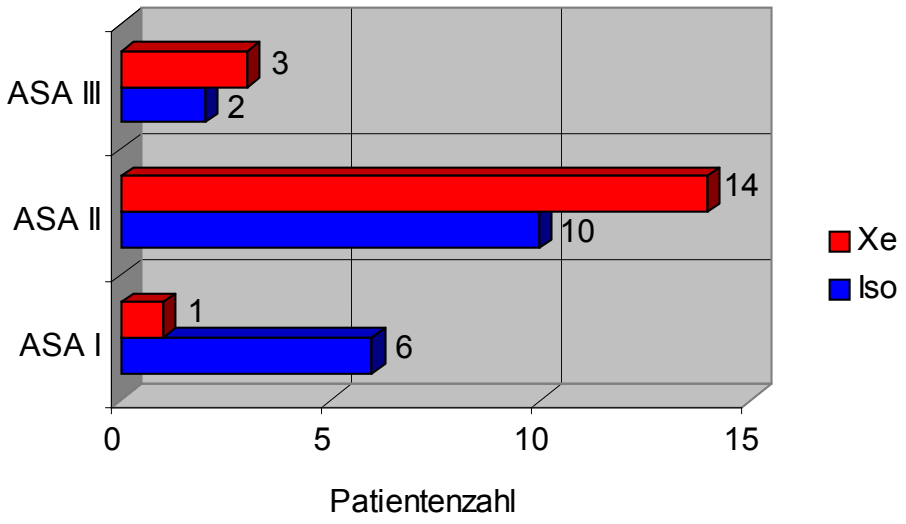


Abb. 2: Verteilung der Patienten nach der Risikoklassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA); Statistik: Mantel-Haenszel Test, p=0.0862

3.3 Primäres Zielkriterium – Recovery Index

Die Komponenten des primären Zielkriteriums konnten bei allen 36 Patienten erfasst werden. Hier zeigte sich ein deutlicher klinisch relevanter Unterschied in beiden Gruppen. Während der RI in der Xenon-Gruppe im Mittel 0.6267 betrug, wurde in der Isofluran-Gruppe nur der Wert 0,3313 erreicht.

Die klinische Überlegenheit von Xenon bei Betrachtung des RI wird ebenso durch die biostatistische Analyse mittels des log-rank-Test in Form des Peto-generalized Wilcoxon-Tests bestätigt, welche ein Ergebnis von $p < 0{,}0001$ ergab. Dieses Ergebnis lag über den Erwartungen des Protokolls, welches vorsah die H_0-Hypothese eines nicht bestehenden Unterschieds ab einem alpha von 0,01 abzulehnen.

Die detaillierte deskriptive Statistik des primären Zielkriteriums ist Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Recovery Index: Deskriptive Darstellung des primären Zielkriteriums; Statistik: Peto-generalized Wilcoxon-Test, p < 0,0001

	Xenon	Isofluran
$\bar{M}$	0,6267	0,3313
SD	0,18974	0,13120
Median	0,6429	0,3137
Min	0,265	0,143
Max	1,000	0,556

RI = [ALDRETE$_{(5min)}$ + 1)] / [2 ∗ Extubationszeit + Zeit bis zum Augenöffnen]

3.4 Sekundäre Zielkriterien

3.4.1 Komponenten des Recovery Index

3.4.1.1 Zeit bis zum Augenöffnen (t_{Au})

Die Zeit, die verging bis die Patienten erstmalig nach Beendigung der Anästhetikazufuhr die Augen öffneten, war unter der Verwendung von Xenon im Mittel um 4,6 min kürzer. Das erste Augenöffnen erfolgte hierbei nach 4,3 ± 1,3 min im Vergleich zu 8,9 ± 3,9 min in der Isofluran-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant mit $p < 0,0001$ (siehe Tab. 3).

3.4.1.2 Extubationszeit (t_{Ex})

Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der Betrachtung der Extubationszeit. So konnten Patienten nach der Xenonanästhesie im Mittel 5 min früher extubiert werden und zwar nach 5,7 ± 2,3 min. Nach der Verwendung von Isofluran war eine Extubation hingegen erst nach 10,7 ± 3,8 min möglich ($p < 0,0001$) (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Zeit bis zum Augenöffnen und Extubationszeit; Statistik: Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test, p < 0,0001

	Xenon		Isofluran	
	t_{Au}	t_{Ex}	t_{Au}	t_{Ex}
$\bar{M}$	4,3	5,7	8,9	10,7
SD	1,3	2,3	3,8	3,8
Median	4,0	5,0	7,5	10,5
Min	2,0	4,0	3,0	6,0
Max	7,0	14,0	17,0	18,0

3.4.1.3 ALDRETE Score

Die Beurteilung der physiologischen Parameter 5 min nach Extubation unter Verwendung des ALDRETE Score zeigte in beiden Gruppen vergleichbare Werte (Xenon: 8,0 ± 0,9 vs. Isofluran: 7,8 ± 1,1). Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,6709 bei Betrachtung des ALDRETE Score von 5 min.

Betrachtet man den ALDRETE Score über den zeitlichen Verlauf, zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg des Score-Werts in Richtung des maximal möglichen Werts von 10 unter gleichzeitiger Reduktion der Standardabweichung. Der Anstieg des ALDRETE Score bzw. die Normalisierung der physiologischen Parameter erfolgte in der Xenon-Gruppe jedoch zügiger, was sich statistisch durch Analyse der Fläche unter der Kurve (AUC) mittels Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test belegen ließ (p = 0,0096). Der zeitliche Verlauf des Score-Werts ist in Abb. 3 dargestellt.

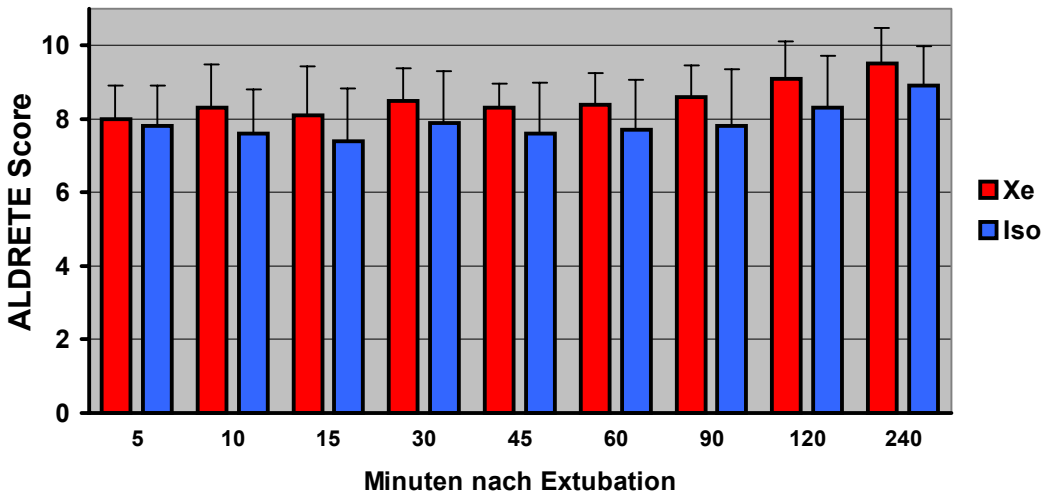


Abb. 3: Entwicklung des ALDRETE Score in den ersten 4 Stunden nach Extubation ($\bar{M}$ ± SD); Statistik: AUC (p = 0,0096)

3.4.2 Intubationszeit (t_{In}), Schnittzeit ($t_{Schnitt}$), Nahtzeit (t_{Naht})

Die sich ergebenden Zeiten bis zur Intubation, sowie bis zum Beginn und Ende der chirurgischen Intervention unterschieden sich in beiden Gruppen nicht wesentlich. Die statistische Untersuchung mit Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Zeiten können im Detail Tab. 4 entnommen werden:

Tab. 4: **Intubationszeit (t_{In}), Schnittzeit ($t_{Schnitt}$), Nahtzeit (t_{Naht}) ($\bar{M} \pm SD$); Statistik: Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test ($\bar{M} \pm SD$)**

	t_{In} (min)	$t_{Schnitt}$ (min)	t_{Naht} (min)
Xenon	7,5 ± 1,6	75,9 ± 17,0	205,8 ± 79,3
Isofluran	7,7 ± 3,3	81,9 ± 20,6	221,4 ± 87,9
p	0,8447	0,5468	0,4064

3.4.3 Verbrauch der Narkotika

Das Studienprotokoll sah für Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei der Verwendung von Propofol, Sufentanil und Cisatracurium jeweils flexible Dosisbereiche vor. Der Gesamtverbrauch dieser Anästhetika war in beiden Gruppen jedoch vergleichbar und unterschied sich statistisch nicht signifikant. Die Notwendigkeit einen bestehenden Überhang an Muskelrelaxantien zu antagonisieren bestand in beiden Gruppen in gleichem Ausmaß, angezeigt durch die statistisch nicht unterschiedliche verwendete Menge an Neostigmin.

Insgesamt wurden pro Patient 28,5 ± 7,2 Liter Xenon bzw. 10,3 ± 2,8 ml Isofluran zur Aufrechterhaltung der Narkose verbraucht.

Tab. 5: Anästhetikaverbrauch; Statistik: Wilcoxon-Mann-Witney-U-Test ($\bar{M} \pm SD$)

	Propofol (mg/kg)	Sufentanil (µg/kg)	Cisatracurium (mg/kg)	Neostigmin (mg/kg)
Xenon	2,238 ± 0,743	1,061 ± 0,576	0,449 ± 0,184	0,012 ± 0,004
Isofluran	2,365 ± 0,887	1,052 ± 0,524	0,446 ± 0,192	0,013 ± 0,001
p	0,8330	0,9315	0,8328	0,7460

3.4.4 Anästhetikakonzentrationen

Die Wirkkonzentrationen konnten während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten werden. Sobald der Fremdgasanteil im geschlossenen System ein Absinken der Wirkkonzentration verursachte wurde ein „Flush“ mit voreingestellter Anästhetikakonzentration durch den Untersucher ausgelöst. Bei diesem Vorgang wurde auf manuelle Anforderung das Narkosegerät für einen Zeitraum von einer Minute mit Frischgas, welches die Narkosegase in gewünschter Konzentration beinhaltete, gespült.

Die Konzentrationen der untersuchten Anästhetika Xenon und Isofluran sind im folgenden zu exemplarischen Zeitpunkten in Tab. 6 angeben. Desweiteren kann aus den Graphiken des Anhang E und F entnommen werden, dass die Anästhetikakonzentrationen über die gesamte Messperiode den geforderten Werten entsprachen.

Tab. 6: Konzentration von Xenon bzw. Isofluran zu ausgewählten Zeitpunkten ($\bar{M} \pm SD$)

	Hautschnitt	60 min	120 min	Ende
Xenon	58,4 ± 2,3	56,5 ± 1,8	56,2 ± 1,2	56,7 ± 2,1
Isofluran	0,50 ± 0,000	0,49 ± 0,024	0,51 ± 0,025	0,48 ± 0,073

3.4.5 Blutdruckverhalten

Der mittlere arterielle Blutdruck unterschied sich in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf. Vor Narkosebeginn war der MAD in beiden Gruppen nahezu identisch; statistische Unterschiede konnten hier nicht gezeigt werden.

Nach dem Anfluten von Isofluran traten jedoch deutliche Unterschiede im Blutdruckverhalten auf, die an den untersuchten Messzeitpunkten vor Hautschnitt sowie 5 Minuten nach Hautschnitt signifikant waren: Unter Verwendung von Isofluran kam es zu einer signifikanten Abnahme des MAD im Vergleich zur Baseline. Ebenso lagen die Blutdruckwerte in der Isofluran-Gruppe statistisch signifikant unter denen der Xenon-Gruppe. Auch zum Ende der Narkose lag der MAD in der Isofluran-Gruppe unter dem Ausgangswert. Das Signifikanzniveau um einen Unterschied zur Xenon-Gruppe aufzuzeigen wurde hier jedoch nicht erreicht. In der Xenongruppe konnte zu den Messzeitpunkten statistisch keine Veränderung des MAD im Verhältnis zum Ausgangswert gezeigt werden (siehe Abb. 4).

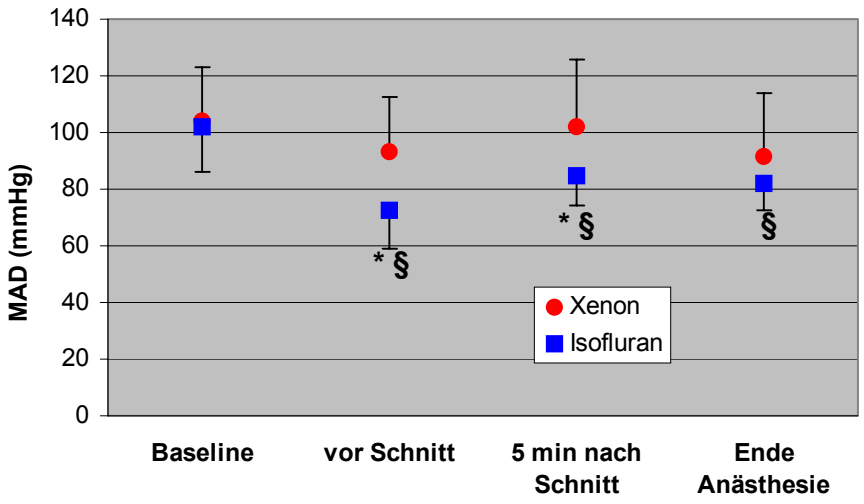


Abb. 4: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) zu Beginn, vor / nach Hautschnitt und zum Ende der Anästhesie ($\bar{M} \pm SD$)
Statistik: Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test für Intergruppenvergleich,
(*) $p < 0,05$ im Vergleich zu Xenon;
Rangvarianzanalyse nach Friedmann für Vergleiche zur Baseline,
(§) $p < 0,05$ zur Baseline

3.4.6 Herzfrequenz

Auch die Herzfrequenz zeigte zu Ausgangsbedingungen in beiden Gruppen vergleichbare Werte. Vor und 5 min nach Hautschnitt kam es in beiden Gruppen zu einem signifikantem Absinken der Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert. Zum Ende der Anästhesie unterschieden sich die Herzfrequenzen in beiden Gruppen – wohl auch aufgrund der Streubreite - nicht signifikant von den Startbedingungen (Abb. 5).

Im Anhang E und F ist der zeitliche Verlauf von MAD und HF und die Narkosegaskonzentration während der Einleitungs- und Anflutphase, sowie während der ersten zwei Stunden nach dem Hautschnitt graphisch dargestellt. Hier wird ebenfalls deutlich, dass der MAD im gesamten Verlauf in der Isofluran-Gruppe in der Regel deutlich unter dem der Xenon-Gruppe lag.

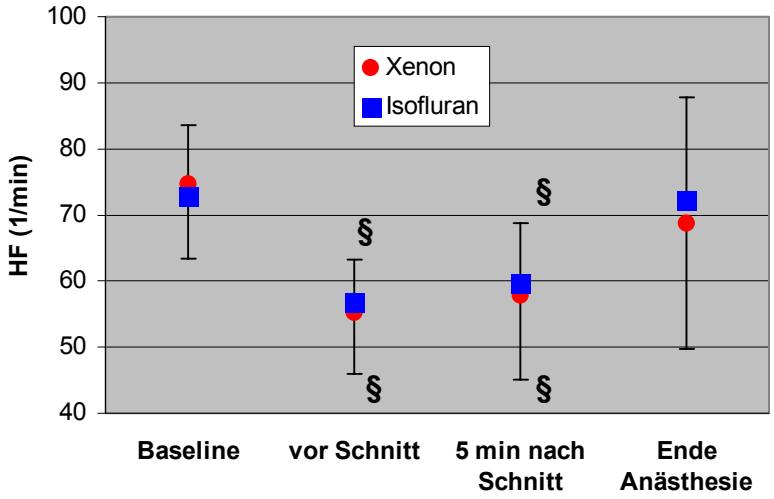


Abb. 5: Herzfrequenz (HF) zu Beginn, vor / nach Hautschnitt und zum Ende der Anästhesie ($\bar{M} \pm SD$)
Statistik: Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test für Intergruppenvergleich,
(*) $p < 0,05$ im Vergleich zu Xenon;
Rangvarianzanalyse nach Friedmann für Vergleiche zur Baseline,
(§) $p < 0,05$ zur Baseline

Unter Anhang G findet sich die tabellarische Übersicht von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck zu den untersuchten Zeitpunkten.

3.4.7 Sauerstoffsättigung

Bei der Betrachtung der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen und in Bezug zur Baseline gefunden werden. Zum Ende der Anästhesie entsprachen die gemessenen Sauerstoffsättigungen statistisch den Ausgangsbedingungen. Tab. 7 gibt Aufschluss über die zu den einzelnen Zeitpunkten gemessenen Werte.

Tab. 7: Sauerstoffsättigung (SpO_2) zu Beginn, vor / nach Hautschnitt und zum Ende der Anästhesie ($\bar{M} \pm SD$)

SpO_2 [%]	**Baseline**	**Vor Schnitt**	**5 min nach Schnitt**	**Ende**
Xenon	99,0 ± 1,5	98,3 ± 1,5	98,4 ± 1,2	97,9 ± 1,8
Isofluran	99,2 ± 1,1	98,9 ± 0,8	99,0 ± 0,7	97,8 ± 2,4
p	0,8248	0,9365	0,7326	0,4289

3.4.8 Digital Symbol Substitution Test (DSST)

Die unter der Abb. 6 abgebildeten Ergebnisse aus dem DSST zeigen, dass in der Xenon-Gruppe die frühen Testergebnisse höher waren als in der Vergleichsgruppe unter der Verwendung von Isofluran. Dennoch wurde das Signifikanzniveau bei der Analyse der Fläche unter der Kurve (AUC; p = 0,2672) nicht erreicht.

Aufgrund der großen Standardabweichung konnte hier mit der gegebenen Zahl an Patienten keine positive statistische Aussage für die Xenongruppe getroffen werden. Wie zu erwarten konnten nach längeren Intervallen nach Beendigung der Anästhesie höherer Testwerte erzielt werden.

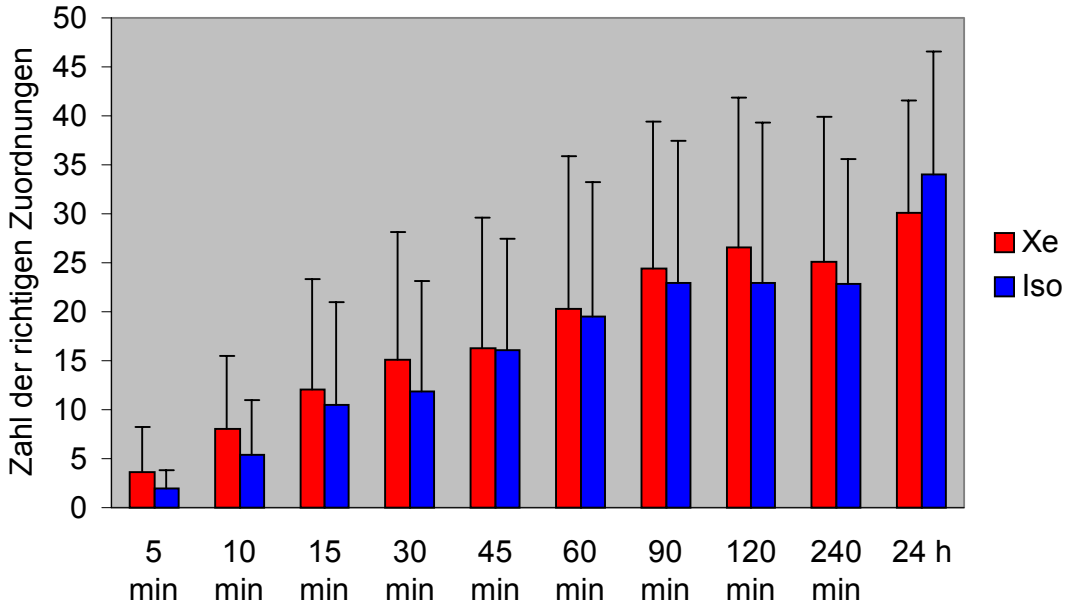


Abb. 6: Anzahl der richtigen Zuordnungen im DSST (Mittelwerte mit Standardabweichung)

3.4.9 „intraoperative recall“, EKG-Veränderungen, Temperatur

Alle Patienten wurden 24 Stunden nach der Narkose bei der postoperativen Visite bezüglich eines intraoperativen Wachheitszustandes befragt. Keiner der 36 Patienten konnte sich hierbei an Vorgänge erinnern, die während der Narkose stattfanden.

Die postoperativ aufgezeichneten Elektrokardiogramme zeigten im Vergleich zu den präoperativen EKGs in Hinblick auf Überleitungs-, Herzrhythmus-und Repolarisationsstörungen keinen Anhalt für mit der Narkose assoziierten Veränderungen im Erregungsablauf. Ischämiezeichen traten ebenfalls nicht auf.

Der intraoperative Temperaturverlauf war in beiden Gruppen unter aktiver Wärmezufuhr mittels WarmTouch® Decken vergleichbar. Keiner der Patienten unterschritt eine Temperatur von 35,5°C. Hyperthermien mit Temperaturen von über 38°C konnten nicht verzeichnet werden.

3.4.10 Unerwünschte Wirkungen („adverse events“)

Nahezu alle Patienten erfuhren unerwünschte Nebenwirkungen. In der Xenon-Gruppe waren alle 18 Patienten betroffen; in der Isofluran-Gruppe erfuhr nur einer von 18 Patienten keine unerwünschte Wirkung. Angegeben wurden ausnahmslos alle unerwünschten Wirkungen die beobachtet wurden unabhängig von deren wahrscheinlichem Zusammenhang mit dem entsprechendem verwendetem Anästhetikum. In Tabelle 8 sind jeweils die absoluten Zahlen der beobachteten unerwünschten Wirkungen angegeben sowie die Zahl der Patienten aus der jeweiligen untersuchten Gruppe welche die entsprechende Nebenwirkung aufwiesen. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass ein Patient auch mehrfach eine unerwünschte Wirkung zeigen konnte.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nausea, Hypotonus und Hypertonus. Nausea trat bei 8 Patienten der Xenon-Gruppe und bei 5 Patienten der Isofluran-Gruppe auf.

Von einem Hypotonus wurde ab einem systolischem arteriellen Blutdruck von unter 80 mm Hg bzw. einem mittlerem arteriellen Druck kleiner 60 mm Hg mit der Notwendigkeit einer Intervention ausgegangen. Dies war bei jeweils 6 Patienten aus beiden Gruppen der Fall.

Als Hypertonus wurde das Auftreten eines systolischen arteriellen Blutdrucks größer als 180 mm Hg oder eines mittleren arteriellen Blutdrucks über 115 mm Hg ohne Zusammenhang mit einem chirurgischen Stimulus gesehen. Ein interventionsbedürftiger Hypertonus trat in beiden Gruppen in 8 Fällen auf; bei 6 Patienten der Xenon-Gruppe und 5 Patienten der Isofluran-Gruppe.

Mit der unerwünschten Wirkung „Bewegung“ wurden nicht nur Bewegungen von Extremitäten verstanden sondern auch Ereignisse wie Augenbewegungen, Stirnrunzeln und Grimassieren verstanden. Dies erklärt die relative hohe Häufigkeit dieses Merkmals mit gleicher Ausprägung in beiden Gruppen.

Schwitzen und Hypersekretion/Salivation war nur bei drei bzw. zwei der Xenon-Patienten zu verzeichnen, wohingegen „insuffiziente Analgesie“ in der Isofluran-Gruppe deutlich prädominierte (6 versus 1 Patient).

Bei Patient Nr. 17 kam es zu einer Asystolie über ca. eine Minute. Dieses Ereignis war zeitlich mit der Punktion der Vena jugularis interna zur Anlage eines zentralen Venenkatheters verbunden. Ursächlich erscheint hier ein reflektorischer Mechanismus am wahrscheinlichsten. Ein Zusammenhang mit dem verwendetem Anästhetikum wurde nicht gesehen. Dieser Patient zeigte weiterhin eine Desorientierung nach der Narkose im Aufwachraum, welche zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Station nicht mehr nachzuweisen war.

Bei einem Patienten der Xenon-Gruppe kam es zu einer Hypokaogulation und Hypokalzämie. Bei diesem Patienten wurde eine radikale Prostatektomie durchgeführt bei der es aufgrund anatomischer Bedingungen zu einer ausgeprägten chirurgischen Blutung kam. Die Gabe von 8 Einheiten an Erythrozytenkonzentraten und 14 Einheiten an Frischplasmen verdeutlicht das Ausmaß der Blutung. Die Hypokalzämie trat in Zusammenhang mit der Gabe von Citrat-haltigem Frischplasma auf und war nach adäquaten Ersatz des Serumkalziums ausreichend therapiert. Ein Zusammenhang dieses Ereignisses mit der Verwendung von Xenon erschien sehr unwahrscheinlich.

Zu Diplopie kam es bei jeweils einem Patienten beider untersuchten Gruppen zeitlich unmittelbar nach der Gabe von Morphin zur Analgesie im Aufwachraum. Diese Nebenwirkung ist bei der Verwendung von Morphin bekannt.

Aufgrund der geringen Zahl von Beobachtungseinheiten und geringer Zahl an beobachteten unerwünschten Wirkungen wurde von einer statistischen Untersuchung abgesehen.

Tab. 8: Angabe der Gesamthäufigkeit der beobachteten unerwünschten Wirkungen (Zahl der Ereignisse) sowie Angabe der Zahl an Patienten, welche die betreffende Nebenwirkung aufwiesen (Verteilung auf die Beobachtungseinheiten)

	Xenon		**Isofluran**	
	Häufigkeit	Patientenzahl	Häufigkeit	Patientenzahl
Nausea	10	8	9	5
Hypotension	12	6	8	6
Hypertension	8	6	7	5
Bewegung	6	4	6	4
Bradycardie	2	2	3	3
Tachycardie	0	0	1	1
Schwitzen	3	3	0	0
Shivering	1	1	1	1
Insuffiziente Analgesie	1	1	7	6
Hypersekretion	2	2	0	0
Acidose	1	1	1	1
Diplopie	1	1	1	1
Arrhythmie	1	1	0	0
Asystolie	0	0	1	1
Husten	0	0	1	1
Flush	0	0	1	1
Hypokalzämie	1	1	0	0
Hypokoagulation	1	1	0	0
Disorientierung	0	0	2	2

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse sind Teil der ersten Mulicenter Studie bei Patienten zu elektiven chirurgischen Eingriffen die zeigt, dass unter klinischen Routinebedingungen eine Anästhesie mit Xenon ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil im Hinblick auf ein etabliertes weit verbreitetes Verfahren mit der Verwendung von Isofluran und Lachgas besitzt.

Da sich die Merkmale der biometischen Daten Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und der vorbestehenden anästhesiologischen Grunderkrankungen – charakterisiert durch die ASA-Klassifikation – in beiden Gruppen nicht unterschieden, kann von Untersuchungsgleichheit der Gruppen ausgegangen werden. Da die zur intravenösen Narkoseeinleitung verwendeten Anästhetika, sowie die intraoperativ verabreichten Analgetika mengenmäßig nicht in beiden Gruppen differierten, sind beobachtete Unterschiede am ehesten der Verwendung von Xenon bzw. Isofluran mit Lachgas zuzuschreiben.

Vorteile der Xenon-Narkose konnten bezüglich des günstigeren Aufwachverhaltens mit schnellerer „Erholung“ von der Narkose und in Bezug auf die hämodynamische Stabilität gezeigt werden. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar. Dies soll nachfolgend vergleichend diskutiert werden.

4.2 Anästhetische Wirkungen

Anästhetische Wirkkonzentrationen der Narkosegase konnten während des gesamten Narkoseverlaufs über Applikation im geschlossenen Narkosesystem Physioflex® nachweislich aufrechterhalten werden. Keiner der Patienten berichtete auf explizite Nachfrage hin über einen Zustand des Bewusstseins während der Narkose („awareness“). Für die Zeit des operativen Eingriffes bestand eine retrograde Amnesie. Auch in den Studien von *Lachmann* [33], *Luttropp* [38], *Boosma* [6] und *Goto* [25] *et al.*, die das Auftreten von „awareness“-Phänomenen bei insgesamt 63 Patienten unter Xenonnarkose untersuchten, wurde in keinem Fall über einen intraoperativen Wachheitszustand berichtet. Obwohl diese Zahlen die Sicherheit erhöhen kein „awareness“-Phänomen zu erleben, sind dies Fallzahlen insgesamt zu klein um diese Komplikation auszuschließen. Durch die Multicenterstudie, deren Teil die vorliegende Untersuchung ist, konnte an weiteren 112 Patienten keine „awareness“ beobachtet werden und somit ein weiterer Beitrag bezüglich dieses Sicherheitskriteriums geleistet werden [54].

Die Einleitung der Narkose erfolgte gemäß Studiendesign intravenös. Dies beinhaltet zwar die Möglichkeit das zur Narkoseinduktion intravenös verabreichte Substanzen auch auf zeitlich spätere Messwerte einen Einfluss haben könnten, entspricht jedoch eher der klinischen Realität in welcher die Einleitung der Narkose mit intravenösen Anästhetika die Regel ist. Die Untersuchungsgleichheit wurde davon nicht berührt, da in beiden Gruppen zur Induktion der Narkose das gleiche Verfahren mit gleicher Dosierung der Medikamente gewählt wurde. Prinzipiell ist eine komplikationsarme Narkoseeinleitung mit Xenon möglich wie *Nakata et al.* in ihren Untersuchungen nachwiesen [46]. Sie konnten bei 24 mit Midazolam prämedizierten Patienten zeigen, dass sich unter der inhalativen Verwendung von Xenon eine Narkose deutlich schneller und ebenfalls ohne Komplikationen im Vergleich zu äquipotenten Dosen an Sevofluran einstellen lässt (71 ± 21 vs. 147 ± 59 s). Unter Xenon zeigte sich eine geringere Abnahme des respiratorischen Tidalvolumens und der Atemfrequenz als unter Sevofluran. Problematisch zu sehen ist jedoch sicher der mit hohen Kosten verbundene zu erwartende hohe Gasverbrauch bei einer Einleitung

per inhalationem, worüber die Autoren in ihrer Studie keine Aussage machten. Hohe Kosten stehen im Gegensatz zur Intention der eigenen Studie, deren Ziel es war die „Tauglichkeit“ der Anästhetika im Routinebetrieb zu untersuchen. Desweiteren wäre eine Einleitung mit Isofluran und Lachgas aufgrund der Gefahr der Atemwegsreizung problematisch und allenfalls in langsam steigenden Konzentrationen möglich gewesen.

Um einen optimalen Vergleich zwischen zwei Anästhetika zu ermöglichen und um methodische Probleme zu vermeiden fiel die Entscheidung in der Kontrollgruppe auf ein weiteres inhalatives Vergleichsanästhetikum, da dieses ebenfalls im geschlossenen Narkosesystem angewendet werden sollte. Da gegenwärtig der Gebrauch von Desfluran im geschlossenen System aus technischen Gründen nicht möglich ist und Sevofluran nicht in allen teilnehmenden Ländern der Multicenter Studie Anwendung findet, wurde Isofluran in Kombination mit Lachgas als das am weitverbreitetste Inhalationsanästhetikum ausgewählt. Ziel der eigenen Untersuchung war äquipotente Konzentrationen von 1 MAC, was definiert ist als die minimale alveoläre Konzentration eines Gases welche die Antwort auf einen definierten Schmerzreiz bei 50% der Patienten unterdrückt, beider anästhesiologischer Regime miteinander zu vergleichen. Während die Konzentrationen der Kombination von Isofluran (0,50 ± 0,00%) und N_2O (59,7 ± 10,2%) 1 MAC ergaben, wurde in der Xenon-Gruppe nur Xenon (58,4 ± 2,3%) in einer Konzentration von ca. 92% der MAC zum Zeitpunkt des Hautschnittes verwendet, wenn man von einer MAC_{Xe} von 63% ausgeht. Obwohl die Diskussion über den genauen MAC-Wert von Xenon fortgeführt wird [44], ist davon auszugehen dass in der Xenon-Gruppe nicht genau 1 MAC erreicht wurde und damit nur annähernd äquipotente Konzentrationen miteinander verglichen wurden. Die Tatsache, dass etwas geringere Konzentrationen als 1 MAC in der Xenon-Gruppe verwendet wurden, reflektiert jedoch die realistische klinische Situation unter der Verwendung des Narkosegeräts mit geschlossenen System: Während der Narkose und Beatmung im geschlossenen System akkumuliert der im Blut und im Gewebe durch vorangehende Atmung von Umgebungsluft gelöste Stickstoff im geschlossenem Kreislauf wenn mit einem Sauerstoff-Xenon-Gasgemisch

beatmet wird. Um dieses Akkumulieren von Stickstoff zu vermeiden existieren zwei Optionen: Die erste Möglichkeit wäre reinen Sauerstoff über einen Zeitraum von ca. 20 Minuten vor Narkosebeginn vom Patienten einatmen zu lassen um damit den gelösten Stickstoff zu eliminieren, was unter Routinebedingungen nur unter größerem zeitlichen Aufwand möglich wäre. Die zweite - und hier favorisierte – Möglichkeit ist es, das geschlossene System regelmäßig mit frischem Sauerstoff-Xenon-Gemisch zu spülen um damit akkumulierten Stickstoff aus dem Kreislauf zu eliminieren, nachdem der Patient zumindest teilweise durch Präoxigenierung mit 100% Sauerstoff denitrogenisiert wurde. Um eine adequate Oxigenierung des Patienten sicherzustellen und im Hinblick auf die Menge des Gesamtverbrauchs an Xenon wurde eine Spülung mit Frischgas ab einer inspiratorischen Xenon-Konzentration von unter 55% durchgeführt. Berücksichtigt werden muss, dass bei Patienten welche zur ausreichenden Sättigung des Hämoglobins mehr als 30 - 35% Sauerstoff benötigen, die erhöhten Sauerstoffkonzentrationen in Verbindung mit dem abgeatmeten Stickstoff die Xenon-Konzentration im geschlossenen System deutlich unter 1 MAC reduzieren können. Die hier untersuchten Patienten zeigten keine respiratorischen Komplikationen und keinen erhöhtem FiO_2-Bedarf, sodass die Konzentration von Xenon zum Ende der Narkose bei 56,7 ± 2,1% (= 0,9 MAC) lag.

Die Qualität eines Anästhetikums wird maßgeblich durch dessen Steuerbarkeit bestimmt. Die Möglichkeit eine Narkose rasch zu vertiefen oder zu verflachen bzw. auszuleiten sind hierbei von Wichtigkeit. Weiterhin sind Anästhetika erwünscht, welche kurze Aufwachzeiten und ein zügiges „Erholen“ von der Narkose mit Rückkehr aller somatischen und psychischen Funktionen garantieren. Der Patientenkomfort spielt hier ebenso eine Rolle wie auch ökonomische Aspekte der besseren Führbarkeit des Patienten verbunden mit der Möglichkeit einer zügigen Verlegung aus dem Aufwachraum. Um den Erholungsvorgang nach Beendigung der Anästhetikazufuhr zu beschreiben wurde der Recovery Index (RI) verwendet. Es handelt sich hierbei gleichzeitig um das zentrale Zielkriterium der Studie, welches sowohl physiologische Variablen, repräsentiert durch den ALDRETE Score, als auch die Zeit vom Stopp der Narkosegase bis zum Augenöffnen

und bis zum Extubieren des Patienten in unterschiedlicher Gewichtung miteinschließt. Um zu bestätigen dass der RI ein geeignetes Zielkriterium ist wurden bereits publizierte Artikel ausgewählt, welche die notwendige Information bezüglich des Aufwachverhaltens deutlich anzeigten. Modellberechnungen mit den Ergebnissen von *Loscar* [37] und *Dupont* [18] ergaben beim RI einen Unterschied von 0,16 und 0,17 für die zwei getesteten Anästhetika Desfluran und Isofluran. Die Tatsache dass sowohl beide Studien unabhängig voneinander zu vergleichbaren Zwischengruppen-Unterschieden führten als auch die klinische Einschätzung, macht den RI zu einem reproduzierbaren geeigneten Parameter. Somit sollte ein Unterschied im RI von 0,17 oder größer einen klinisch relevanten Vorteil eines Anästhetikums aufzeigen. In der eigenen Untersuchung betrug der Unterschied des RI bei beiden Gruppen 0,30 und lag damit deutlich über dem erwarteten Wert von 0,17 der ein Vorteil eines Anästhetikums belegt. Die statistische Auswertung bestätigt die Überlegenheit von Xenon durch ein höchst signifikantes Ergebnis im log-rank-Test ($p < 0,0001$), sodass das primäre Zielkriterium als erfüllt gelten kann. Dieses Ergebnis lässt sich hauptsächlich durch den niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizient von Xenon mit 0,115 erklären, welcher Xenon zu dem am geringst löslichen Gas unter den Narkosegasen macht.

Bei weitergehender Analyse der einzelnen Komponenten des RI zeigt sich dass weniger der ALDRETE Score, der nach 5 Minuten erhoben wurde für das hochsignifikante Ergebnis verantwortlich war. Dieser Score-Wert zeigte zu diesem Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen an. Ausschlaggebend waren jedoch die Zeit bis zum Augenöffnen und bis zum Zeitpunkt der Extubation. Vereinfachend kann gesagt werden, dass die Patienten der Isofluran-Gruppe erst nach ungefähr der doppelten Zeit die Augen öffneten (8,9 ± 3,8 vs. 4,3 ± 1,3 min) und ebenfalls nach ungefähr der doppelten Zeit extubiert werden konnten (10,7 ± 3,8 vs. 5,7 ± 2,3 min). Bei Betrachtung des ALDRETE Scores über die folgenden Stunden zeigte sich bei Verwendung von Xenon statistisch nachweisbar ein zügigerer Anstieg zum Maximalwert, was ein schnelleres Normalisieren der untersuchten physiologischen Parameter anzeigt.

Im Digital Symbol Substitution Test, als Test zur Erfassung kognitiver und psychomotorischer Funktionen, konnten bei den frühen Messzeitpunkten von den Patienten der Xenon-Gruppe höhere Testergebnisse erzielt werden. Mit zunehmender Zeit nach Beendigung der Narkose gleichen sich die Testwerte der beiden Gruppen jedoch wieder an. Ein statistisches Signifikanzniveau wurde dennoch nicht erreicht. Angemerkt werden muss, dass bei der beobachteten Streuweite der Testwerte bei der begrenzten Zahl der Untersuchungspersonen eine statistische Aussage hinsichtlich der Überlegenheit einer Gruppe auch nicht zu erwarten war.

Die Befunde zum Aufwachverhalten stehen im Einklang zu den Ergebnissen von *Goto et al.* [25]. In seiner Studie wurden jeweils 10 Frauen, die sich einer abdominellen Hysterektomie unterzogen, verschiedenen anästhesiologischen Regimen unterzogen. Nach Anlage eines epiduralen Katheters zur Analgesieführung und intravenöser Einleitung wurde die Narkose entweder mit 60% Xenon oder 60% N_2O mit 0,5Vol% Isofluran oder 60% N_2O mit 0,7Vol% Sevofluran aufrechterhalten. Nach Beendigung der OP und Ablauf einer Zeitspanne von 2 Stunden wurde - wie auch in der eigenen Untersuchung - die Zeit bis zum Augenöffnen und bis zur Extubation erfasst. Darüber hinaus maß *Goto* die Zeit bis die Patienten ihren Namen, ihr Geburtsdatum und den Namen des Krankenhauses benennen konnten sowie die Zeit zu der die Patienten erstmals fehlerfrei von 10 bis 1 innerhalb von 15 Sekunden rückwärts zählen konnten. Auch hier waren die Ergebnisse ähnlich deutlich. So konnten die Patienten unter Verwendung von 60% Xenon bereits nach 3,4 ± 0,9 min die Augen öffnen und nach 3,6 ± 1,0 min extubiert werden. Die Aufwach- und Extubationszeit war nach seinen Untersuchungen unter Xenon ca. die Hälfte der unter N_2O mit Sevofluran sowie ca. ein Drittel der unter N_2O mit Isofluran beobachteten Zeit. Die im Vergleich zur eigenen Untersuchung noch kürzeren Aufwachzeiten bei *Goto* könnten durch den intraoperativen Verzicht auf Opiate, welchen eine eigensedative Komponente zukommt, bei Analgesieführung mit epidural appliziertem Mepivacain erklärt werden. Während die persönliche und örtliche Orientierung unter Xenon bereits nach 5,2 ± 1,4 min erfolgte und das Rückwärtszählen nach 6,0 ± 1,6 min fehlerfrei bewerkstelligt werden konnte, dauerte die Wiederkehr dieser komplexeren Leistungen in der Gruppe mit Lachgas und Isofluran deutlich

länger (14,3 ± 2,8 min). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit unseren Befunden zum Digital Symbol Substitution Test, wo wir deutliche Gruppenunterschiede mit günstigerem Ergebnis bei Xenon in den ersten 30 Minuten nach Extubation erkennen konnten.

Zu den Ergebnissen bezüglich des Aufwachverhaltens muss auch die Applikationszeit der Anästhetika mit in Betracht gezogen werden. Sowohl Intubations- als auch Schnitt- und Nahtzeiten unterschieden sich nicht signifikant zwischen Xenon- und Isofluran-Gruppe. Dennoch ist bei einer Narkosedauer von über 2 Stunden eine Verteilung von Anästhetika in Kompartimente mit langsamerer Elimination wahrscheinlich [20]. In einer weiteren Studie konnte *Goto* zeigen, dass die Dauer der Narkose bei Gebrauch von Xenon keinen Einfluss auf die Aufwachzeit hat. Im Gegensatz dazu konnte er nachweisen, dass es wohl eine Korrelation zwischen Narkosedauer und Aufwachverhalten nach Verwendung von Lachgas mit Isofluran gibt [24]. Dieser Sachverhalt lässt nicht ausschließen, dass zumindest ein Teil des schlechteren „Abschneidens“ von Isofluran durch dessen ungünstigere Pharmakokinetik bei langdauernden Narkosen begründet liegt.

Beide Anästhesieverfahren führten zu einer wirksamen Anästhesie unter statistisch nicht signifikant unterschiedlichem Sufentanil-Verbrauch. *Lachmann et al.* [33] verglichen die Wirksamkeit einer Xenon-Anästhesie bei 20 Patienten mit derjenigen einer N_2O-Narkose bei ebenfalls 20 Patienten und fanden, dass die zusätzlich benötigten Dosen des Opiats Fentanyl während einer Xenon-Narkose nur ein Fünftel der während einer N_2O-Anästhesie benötigten Menge betrugen. Dies könnte durch ein unterschiedliches Ausmaß an hemmender Potenz von Xenon und N_2O am N-methyl-D-aspartat-Rezeptor, dem der anästhethischen Wirkung mutmaßlich zugrunde liegendem molekularem Mechanismus [22], verursacht sein. Eine weitere Möglichkeit die den geringeren Opiatbedarf in der Studie von *Lachmann et al.* erklären könnte, wäre die von *Miyazaki et al.* [41] ermittelte größere inhibitorische Potenz von Xenon im Vergleich zu N_2O am spinalen Dorsalhorn-Neuron. In der eigenen Untersuchung führte Xenon im Vergleich zu Lachgas und Isofluran jedoch nicht zu einem reduzierten

Opiatbedarf intraoperativ. Ursächlich für diesen Befund könnte sein, dass das Verfahren mit dem kombinierten Gebrauch von Lachgas und Isofluran zwei Angriffspunkte auf molekularer Ebene besitzt: Die erhöhte Aktivität der inhibitorischen $GABA_A$-Rezeptoren unter Isofluran und die Inhibition der NMDA-Rezeptoren unter N_2O. Die analgetische Eigenwirkung von Xenon wird auch in weiteren Studien beschrieben, wohingegen das Ausmaß der analgetischen Potenz weiterhin unklar bleibt. So konnten *Nakata et al.* durch ein anästhesiologisches Verfahren unter Verwendung von Sevofluran in Kombination mit Xenon im Vergleich zu Sevofluran mit Lachgas eine analgetische Potenz beschreiben [45]. In einer weiteren Untersuchung konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die benötigten Fentanyl-Plasmaspiegel zur Verhinderung einer Reaktion auf einen chirurgischen Stimulus unter Verwendung von Xenon im Vergleich zu Lachgas signifikant geringer waren [48]. Im Gegensatz dazu beschreiben *Yagi et al.* [61] in ihrer Studie unter Gebrauch von subanästhetischen äquipotenten Dosen von 0,3 MAC Xenon bzw. N_2O, dass sich die Schmerzschwellen nach Reizung mit einem Hitze-Algometer nicht signfikant unterschieden. In einer sehr differenzierten Untersuchung einer Schweizer Arbeitsgruppe um *Petersen-Felix* [50] konnte ebenfalls bei vier unterschiedlichen äquipotenten MAC-Konzentrationen von Xenon bzw. N_20 kein Unterschied in einem mulitmodalem Schmerzmodell gefunden werden. Untersucht wurden hierbei als verschiedene Schmerzqualitäten der nocizeptive Reflex auf wiederholte Stimuli, die Schmerztoleranz auf eine Tourniquet-Ischämie, elektrische Stimulation sowie mechanischer Druck.

4.3 Hämodynamische Wirkungen

Unter der Verwendung von Isofluran mit Lachgas kam es in der eigenen Untersuchung zu niedrigeren mittleren arteriellen Blutdruckwerten während der Narkose im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Beobachtung konnte in der Xenon-Gruppe nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich hingegen ein deutlich stabileres Blutdruckverhalten. Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert konnten zu den untersuchten Messzeitpunkten nicht nachgewiesen werden. Wohl aber unterschieden sich die beiden untersuchten Gruppen signifikant voneinander zu den Messzeitpunkten vor und nach dem Hautschnitt. Auch im gesamten weiteren Narkoseverlauf lagen der mittlere arterielle Blutdruck in der Isofluran-Gruppe im Mittel immer unter dem der Xenon-Gruppe.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren gemacht und der Xenon-Narkose schlussfolgernd eine gute hämodynamische Stabilität zugeschrieben. So konnten *Lachmann et al.* [33] in ihrer Studie zeigen, dass die Veränderungen im systolischen Blutdruck während der gesamten Operation in der Xenon-Gruppe (70% Xe) signifikant ($p<0,01$) geringer ausfielen als in der Lachgas-Gruppe (70% N_2O). Kritischerweise muss hier angemerkt werden, dass bei dieser Untersuchung keine äquipotenten Konzentrationen miteinander verglichen wurden. So wurde in *Lachmanns* Untersuchung mehr als 1 MAC in der Xenon-Gruppe und deutlich weniger – nämlich ca. 0,7 MAC des Narkosegases – in der Lachgas-Gruppe verwendet. Die Schlussfolgerung könnte hieraus sein, dass trotz der „tieferen“ Narkose mit Xenon es zu weniger kardiovaskulärer Beeinträchtigung kam. Dies zieht jedoch nicht mit in Betracht, dass in *Lachmanns* Untersuchung in der Lachgas-Gruppe im Durchschnitt die fünffache Dosis an Fentanyl, von dem kreislaufsupprimierende Effekte bekannt sind, zum Einsatz kam. Unter Kenntnis dieses Sachverhalts relativiert sich natürlich die Aussage, die Verwendung von Xenon gehe mit deutlich geringeren Kreislaufwirkungen einher. Weiterhin fanden *Lachmann et al.* während der gesamten Narkose und auch nach Extubation sowohl bei Xenon als auch bei Lachgas signifikant niedrigere systolische Blutdruckwerte

im Vergleich zur Baseline. Dieser Befund konnte gerade in der Xenon-Gruppe in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden.

Luttropp et al. [38] untersuchten 17 Patienten bei einer Anästhesie mit 65% Xenon mittels transösophagealer Echokardiographie. Die von ihnen durch einen echokardiographischen Blick auf die kurze Achse des linken Ventrikels auf Höhe des Papillarmuskels gemessene „Fractional Area Change“ (FAC) als Parameter der linksventrikulären Performance zeigte 5, 10 und 15 Minuten nach Xenonapplikation keine signifikanten Unterschiede. Leider wurde in dieser Studie keine Vergleichsgruppe untersucht, sodass ein Vorteil von Xenon unter denen von ihnen gewählten Untersuchungsbedingungen nicht zu beweisen ist. Weiterhin kann durch diese Untersuchung keine Aussage getroffen werden, ob nicht doch nach längerer Applikationszeit von Xenon Auswirkungen auf die FAC und damit auf die myokardiale Kontraktilität zu erwarten sind.

In einer Untersuchung von *Dingley* [17] wurde bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen die Effekte einer Xenon-Sedierung im Vergleich zu einer Sedierung mit Propofol nach dem Muster einer „target controlled infusion“ gemessen. Hier zeigte sich in beiden Gruppen keine Veränderung bezüglich des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Signifikant höher waren aber unter Xenon-Sedierung der zentrale Venendruck, der Pulmonalarteriendruck sowie der pulmonalarterielle Verschlussdruck und der systemische Gefäßwiderstand. Xenon zeigte in seinem hämodynamischen Profil somit nicht die vom Propofol bekannten vasodilatatorischen Effekte. Bei *Dingleys* Studie handelte es sich jedoch nicht um Messungen unter Narkosebedingungen, sondern lediglich um eine anhand des Ramsay-Score gesteuerte Sedierung. Deshalb wurden auch nur subanästhetische Xenon-Konzentrationen von ca. 27% verwendet. Eine Aussage ob die hämodynamischen Vorteile von Xenon auch bei höheren – anästhetisch wirksamen Konzentrationen – reproduzierbar sind, lässt sich aus der Untersuchung weder entnehmen noch rückschließen. Dennoch ist anzumerken dass gerade bei diesem untersuchten Patientengut von kardialen Risikopatienten zu vermuten ist, dass kreislaufwirksame

Anästhetika auch schon in geringeren Dosierungen zu messbaren Kreislaufwirkungen führen können als bei einem Normalkollektiv.

Über den komplikationslosen Einsatz von Xenon bei einer kardialen Hochrisikopatientin wird durch *Hofland* [29] berichtet: Bei einer 51-jährigen Patientin mit Down-Syndrom und Herzvitium wurde eine laparoskopische Cholezystektomie unter Verwendung von 60% Xenon durchgeführt. Aufgrund eines Ventrikelseptumdefekts hatte sich bei dieser Patientin im Rahmen einer Eisenmenger-Reaktion ein pulmonaler Hypertonus ausgebildet. Besondere Ansprüche werden bei diesem Krankheitsbild an die Narkoseführung gestellt, da bei diesen Patienten die Fähigkeit reduziert ist, sich an plötzliche Änderungen der Hämodynamik anzupassen. Dennoch konnte bei der Patientin die besonders bedrohliche Gefahr eine Shuntumkehr mit konsekutiver Hypoxie unter der Xenon-Anästhesie vermieden werden.

Auch in tierexperimentellen Studien wurden die hämodynamischen Effekte und deren mögliche zugrunde liegenden Ursachen untersucht. *Preckel et al.* [52] konnten bei Studien am Hundeherz in vivo zeigen, dass unter 70% Xenon keine Veränderungen der globalen Hämodynamik, des Koronarblutflusses und der regionalen myokardialen Funktion im Einflussbereich der A. circumflexa auftraten. Lediglich die systolische Wandverdickung war geringst reduziert, was unter der Verwendung einer niedrigeren Dosierung von 50% Xenon nicht reproduzierbar war.

Stowe et al. [59] veröffentlichten im Jahr 2000 Daten welche anhand von isolierten Meerschweinchenherzen zeigen konnten, dass Xenon im Gegensatz zu anderen volatilen Anästhetika keinen Einfluss auf folgende Parameter hatte: Herzfrequenz, atrio-ventrikuläre Überleitungszeit, linksventrikulärer Druck, Koronarblutfluss, Sauerstoffextraktion, Sauerstoffverbrauch, Herzarbeit waren nach Gabe von 40% und 80% Xenon sowie auch in der Post-Kontrolle unbeeinflusst. Ebenfalls die Stickstoffmonoxid vermittelte Relaxierung der Koronargefäße - experimentell getestet durch einen Anstieg des Koronarflusses nach Bradykiningabe - wurde durch Xenon nicht alteriert. Als ursächlich für diese Befunde wurde spekuliert, dass Xenon im Gegensatz zu Sevofluran und Halothan zu keiner Veränderung am L-Typ Calcium-Kanal, Natrium-Kanal und

einwärtsgerichtetem Kalium-Kanal des Kardiomyozyten führt. Im darauf folgenden Jahr konnte gezeigt werden, dass auch am humanen Vorhofmyozyten die Flüsse am L-Typ Calcium-Kanal nicht reduziert werden [31]. Auch bei Hunden mit experimentell induzierter Kardiomyopathie führte die zusätzliche Applikation von Xenon nicht zu einer Reduktion der myokardialen Kontraktiliät [28]. In einer weiteren Studie konnte durch *Schroth* [56] bewiesen werden, dass Xenon die inotrope Stimulation von humanen Herzmuskelzellen durch Isoproterenol oder Calcium nicht stört.

Insgesamt werden weniger negative Einflüsse auf das kardiovaskuläre System durch Xenon beschrieben. Dies könnte Xenon besonders für die Anwendung bei Patienten mit reduzierter myokardialer Compliance und in Fällen in denen Vasodilatation oder Reduktion der Kontraktilität potentiell gefährlich sein können interessant machen.

4.4 Unerwünschte Wirkungen

In der zur Verfügung stehenden Literatur werden nur wenige Aussagen bezüglich des Auftretens unerwünschter Wirkungen unter Xenon getroffen. Da die untersuchten Patientenzahlen und die Inzidenzen der einzelnen Nebenwirkungen meist sehr klein sind, lassen sich – wie auch durch die eigene Untersuchung – keine allgemeingültigen Aussagen mit Sicherheit treffen.

Postoperatives Nausea und Erbrechen (PONV) trat in beiden Gruppen überdurchschnittlich häufig auf. So litten 44% der Patienten der Xenon-Gruppe und 27% der Isofluran-Gruppe unter dieser Nebenwirkung. Von einer hohen Inzidenz dieser Nebenwirkung wird auch durch *Petersen-Felix* berichtet [50]. Von anderen Autoren gibt es diesbezüglich keine Daten. Mit in Betracht gezogen werden muss, dass das Studienprotokoll in der eigenen Studie zur postoperativen Analgesie die Gabe von Morphin vorgab. Viele der Patienten erfuhren die o.g. Nebenwirkung nach Applikation dieser Substanz, sodass unklar ist ob dem Morphin oder dem Anästhetikum Isofluran/Lachgas bzw. Xenon die unerwünschte Wirkung zugeschrieben werden muss. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Phänomen PONV um ein multifaktorielles Geschehen, dessen einzelne Faktoren in dieser Studie nicht kontrolliert werden konnten.

In beiden untersuchten Gruppen kam es zu interventionsbedürftigen Phasen von Hyper- und Hypotonien. Die Intervention führte hierbei immer zum gewünschten Erfolg; therapierefraktäre Ereignisse wurden nicht beobachtet. Die Schwere des Ereignisses wurde immer mit „leicht“ bis „moderat“, aber niemals mit „schwerwiegend“ oder „ernsthaft“ klassifiziert.

Auch bei den Blutdruckabweichungen handelt es sich um multifaktorielle Geschehen. Operativ bedingte Auslöser, wie z. B. Zug am Peritoneum, Anlage eines Kapnopneumoperitoneums zu Laparoskopien oder plötzliche Blutverluste, waren häufig aber nicht eindeutig oder alleinig als auslösende Ursache der unerwünschten Wirkung zuzuschreiben.

Wie unter 3.4.10 beschrieben ist die bei einem Patienten der Xenon-Gruppe beobachtete Gerinnungsstörung zu großer Wahrscheinlichkeit auf einen chirurgisch bedingten Blutverlust zurückzuführen. Hierzu ist anzumerken, dass es in der Literatur Hinweise gibt, dass unter Gebrauch von Xenon weniger Gerinnungskomplikationen zu erwarten sind. So konnte von *de Rossi* erarbeitet werden, dass die Thrombozytenfunktion in vitro nicht beeinflusst wird [13]. Unter Xenon war im Gegensatz zu Halothan weder die unstimulierte noch die Agonist-induzierte Expression und Aktivierung von Glykoprotein GPIIb/IIIa der Plättchen alteriert. In einer weiteren Studie von *Horn et al.* [30] wurde gezeigt, dass unter Anästhesie mit Xenon Parameter der plasmatischen Gerinnung unverändert blieben. Isofluran oder Sevofluran führten hingegen zu Veränderungen, die wohl als statistisch signifikant aber nicht klinisch relevant beschrieben wurden.

Auffällig häufig fand sich nach Isofluran und Lachgas postoperativ eine schwierige Analgesieführung angezeigt durch das Merkmal „insuffiziente Analgesie“, welches in der Isofluran-Gruppe bei 6 Patienten und unter Verwendung von Xenon nur einmalig vergeben wurde. Diese Ergebnisse wurden auch von den anderen an der Mulitcenterstudie beteiligten Zentren geteilt. Es zeigte sich nach der Xenon-Narkose ein tendentieller, in der statistischen Untersuchung jedoch nicht signifikant niedrigerer Morphinbedarf zur postoperativen Analgesie. Eine plausible Begründung hierfür konnte nicht gefunden werden.

4.5 Narkosegasverbrauch

Xenon kostet derzeit ungefähr 10 US$ pro Liter. Unter Verwendung eines geschlossenen Narkosesystems ist die Verwendung von Xenon jedoch nicht ganz so kostspielig wie man zunächst vermuten würde, weil die von den Geweben absorbierte Gasmenge aufgrund der extrem niedrigen Löslichkeit gering ist. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei einer durchschnittlichen Narkosedauer von 206 ± 79 Minuten eine mittlere Menge von 28,5 ± 7,2 Liter Xenon benötigt.

In einer Rechensimulation der japanischen Arbeitsgruppe um *Nakata* [47] fiel die benötigte Xenonmenge deutlich niedriger aus. Nach deren Berechnungen würde eine 240 Minuten dauernde Narkose mit 71% Xenon im geschlossenen System bei einem Erwachsenen von 70 kg Gewicht 167 US$ kosten (inklusive Sauerstoff, Muskelrelaxantien und Atemkalk). Nicht berücksichtigt wurde dabei, dass das geschlossene Narkosesystem gelegentlich mit Frischgasen gespült werden muss um den aus dem Patientengewebe freigesetzten Stickstoff auszuwaschen. Dadurch wurde der tatsächliche Bedarf an Xenon in *Nakatas* Untersuchung wahrscheinlich unterschätzt. Im Gegensatz dazu belaufen sich die Kosten für eine Isofluran-Lachgas-Narkose laut *Nakata* auf 30 US$ bzw. 74 US$ in Abhängigkeit von der Verwendung eines geschlossenen Systems oder eines Frischgasflusses von 3 l/min.

Natürlich ist die Kostenanalyse abhängig vom Handelspreis des Xenons. Aufgrund des Wechselspiels von Angebot und Nachfrage kam es zu stark schwankenden Preisen in den letzten Jahren: So kostete der Liter Xenon in den 80er Jahren 4 US$, wurde bis 1998 am teuersten mit 18 US$ und wird derzeit wieder etwas günstiger mit 10 US$ angegeben. Den zukünftigen Preis vorherzusagen ist schwierig. Eine Belebung des Marktes durch Erschließung neuer Handelspartner könnte auch zu fallenden Preisen führen. So kostet der Liter Xenon in Russland beispielsweise derzeit nur ca. 5 US$.

4.6 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Daten belegen, dass die Wirksamkeit einer Anästhesie unter Verwendung von inhalativem Xenon dem Vergleich mit einem herkömmlichen Verfahren unter Verwendung von Isofluran und Lachgas standhält. Zusätzlich konnte durch den Recovery Index bewiesen werden, dass nach Anästhesie mit Xenon ein zügigeres Aufwachverhalten eintritt und sich eine raschere Erholung von der Narkose einstellt. Bezüglich der Sicherheit einer Xenon-Narkose zeigte sich ein mit etablierten Verfahren vergleichbares Nebenwirkungsspektrum.

Weiterhin konnte eine geringere Beeinträchtigung des Kreislaufverhaltens bei Xenon-Anästhesie aufgezeigt werden. So zeigte sich in dieser Studie unter Xenon ein stabileres Blutdruckverhalten als unter Isofluran-Lachgas-Anästhesie.

Den hier aufgezeigten Vorteilen des günstigeren Aufwachverhaltens und der hämodynamischen Stabilität stehen jedoch die hohen Kosten einer Xenon-Narkose entgegen. Präoperative Denitrogenisierung könnte die Kosten weiter reduzieren, da nachfolgend die kostspieligen Frischgasspülungen im geschlossenen System seltener notwendig werden. Durch die in Zukunft zu erwartende Entwicklung von Recyclingsystemen steht auch eine Ersparnis von Narkosegas oder zumindest eine Reduktion der Herstellungskosten in Aussicht.

Dennoch wird die Frage sein, ob Xenon die medizinischen Vorteile besitzt die höheren Kosten zu rechtfertigen. Die Vorteile im schnelleren Aufwachen nach Xenon und die zügigere Wiederkehr kognitiver Funktionen kann als höheres Maß an Patientenkomfort gesehen werden. Dennoch spielen sich diese Veränderungen im Minutenbereich ab und können die erhöhten Kosten höchstens in Bereichen rechtfertigen, in denen das schnelle Erlangen der kognitiven Funktionen von großer Wichtigkeit ist, wie beispielsweise in der ambulanten Anästhesie. Aufgrund eines geringeren Effektes von Xenon auf kardiovaskuläre Parameter könnten jedoch deutliche Vorteile bestehen. Gerade bei kardialen Hochrisikopatienten wäre eine Verbesserung des

Outcomes bei geringerer myokardialer Depression denkbar. Um mögliche Vorteile bei speziellen Indikationen beurteilen zu können, müssen jedoch weitere Studien folgen, welche mit reproduzierbaren validen Daten den Einsatz eines teureren Anästhetikums klar rechtfertigen. Ermutigend sind hier beispielsweise die Ergebnisse von *Preckel et al.* zu nennen. Er konnte tierexperimentell nachweisen, dass durch Verwendung von Xenon in der frühen Reperfusionsphase nach Myokardischämie das Ausmaß des Infarktareals reduziert wird [53].

5 Zusammenfassung

Einleitung: Von allen bisher verwendeten Anästhetika zur Allgemeinanästhesie sind negativ inotrope Nebenwirkungen und eine Beeinträchtigung des Blutdruckverhaltens bekannt. Sollten bei dem neuen Anästhetikum Xenon diese Effekte nicht zu beobachten sein, wird dessen Verwendung zukünftig von großem Interesse erachtet. Ziel dieser klinischen Studie als Teil einer internationalen Multicenterstudie war es die Hypothese zu testen, ob die Erholung nach inhalativem Xenon schneller als im Vergleich zu einem akzeptierten standardisiertem Verfahren mit Isofluran und Lachgas abläuft und ob vergleichbare Wirksamkeit bei angemessenem Nebenwirkungsprofil besteht.

Methodik: Mit Genehmigung der örtlichen Ethikkommission und nach schriftlicher Einwilligung wurden 36 Patienten, ASA I-III, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unterzogen, in die Studie eingeschlossen. Die Narkose wurde mit Sufentanil (0,4 µg/kg KG), Propofol (1 - 2 mg/kg KG) und Cisatracurium (0,1 – 0,2 mg/kg KG) eingeleitet. Nach oraler Intubation erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose nach Randomisierung entweder mit 60 ± 5 % Xenon oder 0,5 Vol% Isofluran mit 60 ± 5 % Lachgas. Boli von 10 µg Sufentanil wurden bei definierten Kriterien intravenös verabreicht. Erfasst wurden hämodynamische Parameter, der Recovery Index als Parameter für die Aufwachzeit und die Erholung nach Extubation sowie das Auftreten unerwünschter Wirkungen.

Ergebnisse: Alle 36 Patienten wurden in die Auswertung eingesschlossen. Der Recovery Index demonstrierte ein statistisch signifikant schnelleres Erholen nach einer Xenon-Anästhesie im Vergleich zu Isofluran-Lachgas. Die verwendete Menge an Sufentanil unterschied sich nicht in beiden Gruppen. Die hämodynamischen Parameter erwiesen sich als weitgehend stabil unter beiden Anästhesieverfahren mit nachgewiesenem Vorteil für Xenon, welches ein stabileres Blutdruckverhalten zur Folge hatte. Unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter beiden Verfahren in ungefähr gleichem Ausmaß. Schwerwiegende Nebenwirkungen stellten sich nicht ein.

Diskussion: Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von Xenon als inhalativem Anästhetikum ein anästhesiologisches Verfahren möglich ist, welchem eine bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum mit einem herkömmlichen Verfahren vergleichbare Bedeutung zukommt. Vorteile konnten im Aufwachverhalten und in der hämodynamischen Stabilität der Xenonnarkose aufgezeigt werden. Ein Benefit bei Hochrisikopatienten ist deshalb zu erwarten. Zukünftige Studien müssen klären, inwiefern die hohen Kosten einer Anästhesie mit Xenon durch ein verbessertes Outcome bei diesen Patientenkollektiven zu rechtfertigen sind.

6 Anhang: Tabellen

Anhang A

American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikationen [55] und perioperative Mortalität bis zum 7. ostoperativen Tag (nach *Marx* [39])

ASA	Medizinischer Zustand	Mortalität (%)
I	Normaler, gesunder Patient	0,06
II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung	0,47
III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung	4,39
IV	Schwere Allgemeinerkrankung , die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht	23,48
V	Moribund, Tod innerhalb von 24 h mit oder ohne Operation zu erwarten	50,77

Anhang B

ALDRETE Score

Assessment Area	Score level
Activity	
(able to move voluntarily on command)	
4 extremities	2
2 extremities	1
0 extremities	0
Respiration	
Able to breath deep and to cough freely	2
Dyspnea, shallow and limited breathing	1
Apnoeic	0
Circulation	
(systolic blood pressure, SBP)	
SBP < ± 20mmHg of pre-anaesthesia level	2
SBP ± 20-50mmHg of pre-anaesthesia level	1
SBP > ± 50 mmHg of pre-anaesthesia level	0
Level of Consciousness	
Alert	2
Drowsy but arousable on calling	1
No response	0
Colour	
Normal	2
Pale dusky, blotchy, jaundized, other	1
Cyanotic	0
Sum	

Anhang C

Digital Symbol Substitution Test

Explanation

1	2	3	4	5	6	7	8	9
--	⊥	⊃	⌊	U	o	∧	x	=

Test

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3

6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7

9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Test Result within 90 seconds (correct answers): ____

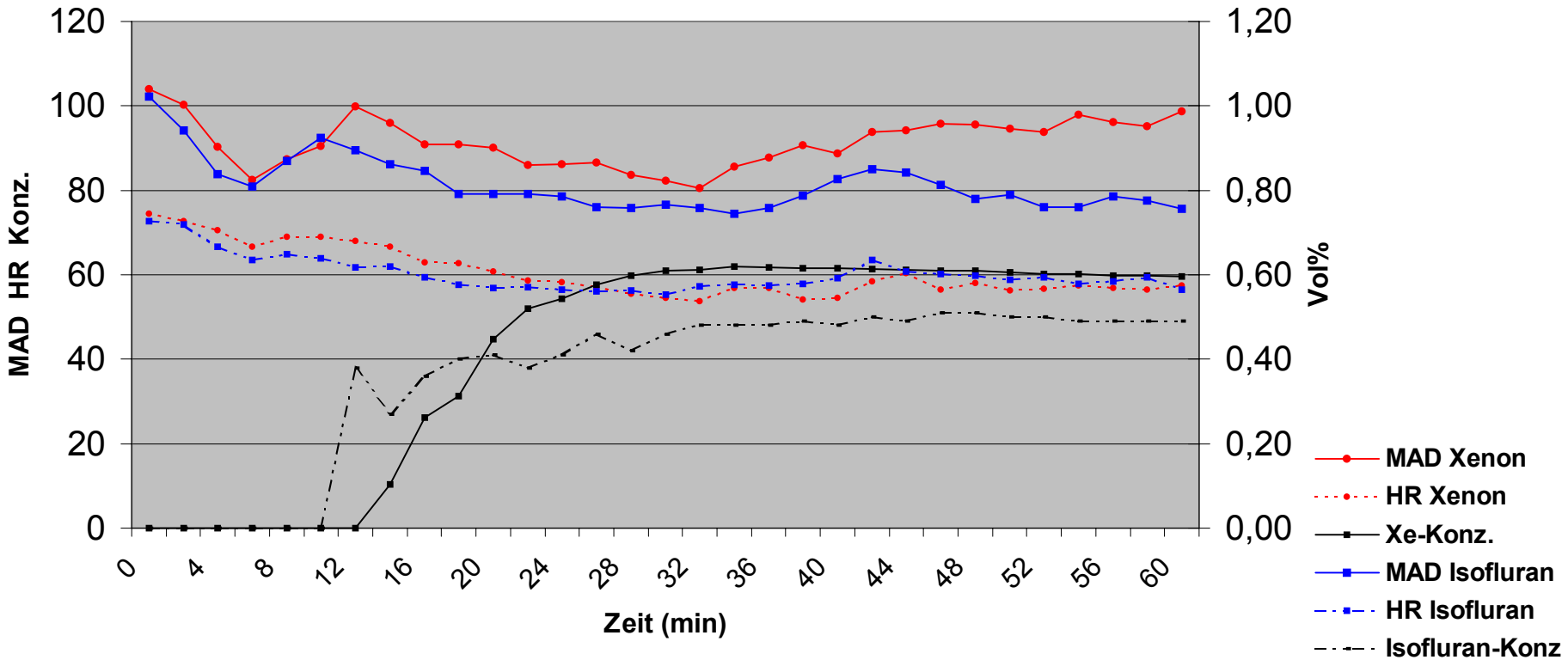
Anhang D

Demographische / Anamnestische Daten

Nr.	Gruppe	Sex	Alter	Größe	Gewicht	ASA	Diagnose	Eingriff
1	Xe	♂	65	168	79	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
2	Xe	♂	44	174	69	I	Z.n. Vasektomie	Vasovasostomie
3	Iso	♀	82	158	60	II	Divertikulose	Sigmaresektion
4	Iso	♂	51	178	80	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
5	Xe	♂	64	176	86	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
6	Xe	♂	54	176	85	II	Blasen-Ca	Cystektomie, Neoblasenanlage
7	Iso	♂	43	190	73	II	Lebermetastase	Leberteilresektion
8	Iso	♂	63	172	66	II	Rektum-Ca	Rektumresektion
9	Iso	♂	55	178	80	I	Colon-Ca	Hemikolektomie
10	Xe	♀	32	167	50	II	M. Crohn	Strikturoplastik
11	Xe	♂	56	172	77	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
12	Iso	♀	59	169	68	II	Lebermetastase	Metastasenexcision
13	Iso	♀	57	154	57	II	V.a. Pancreas-Ca	OP nach Whipple
14	Iso	♂	65	182	98	I	Prostata-Ca	Prostatektomie
15	Xe	♂	41	176	74	II	Z.n. Vasektomie	Vasovasostomie
16	Xe	♂	58	168	75	II	Induratio penis plastica	Penisplastik
17	Iso	♂	65	176	82	III	Blasen-Ca	Cystektomie, Neoblasenanlage
18	Iso	♂	73	179	82	II	Parastomale Hernie	Stomarekonstruktion
19	Xe	♀	55	159	58	II	Claviculäre Metastase	Metastasenresektion
20	Xe	♀	19	149	44	III	Colitis ulcerosa	Proktokolektomie, Ileoanaler Pouch
21	Iso	♂	41	193	82	I	Umbilikale Hernie	Herniotomie
22	Iso	♂	69	170	73	III	Z.n. Hartmann-OP	Rekonstruktion der Kontinuität
23	Xe	♂	78	186	100	III	Nierentumor	Nephrektomie
24	Xe	♂	67	184	79	III	Prostata-Ca	Prostatektomie
25	Iso	♂	59	172	84	II	Rektum-Ca	Rektumresektion
26	Xe	♂	58	189	103	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
27	Iso	♂	53	178	80	I	Inguinale Hernie	Hernioplastik
28	Xe	♂	63	180	98	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
29	Iso	♂	64	176	67	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
30	Iso	♂	59	168	74	I	Prostata-Ca	Prostatektomie
31	Xe	♂	56	183	92	II	Cholezystolithiasis	Cholezystektomie
32	Xe	♂	32	175	80	II	Achalasie	Hemifundoplicatio, Kardiomyotomie
33	Xe	♂	63	185	104	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
34	Xe	♂	77	172	81	II	Nieren-Ca	Ca-Resektion, Laserung
35	Iso	♂	69	168	88	II	Prostata-Ca	Prostatektomie
36	Iso	♂	37	178	86	I	Lebermetastase	Porth-a-Cath-Implantation

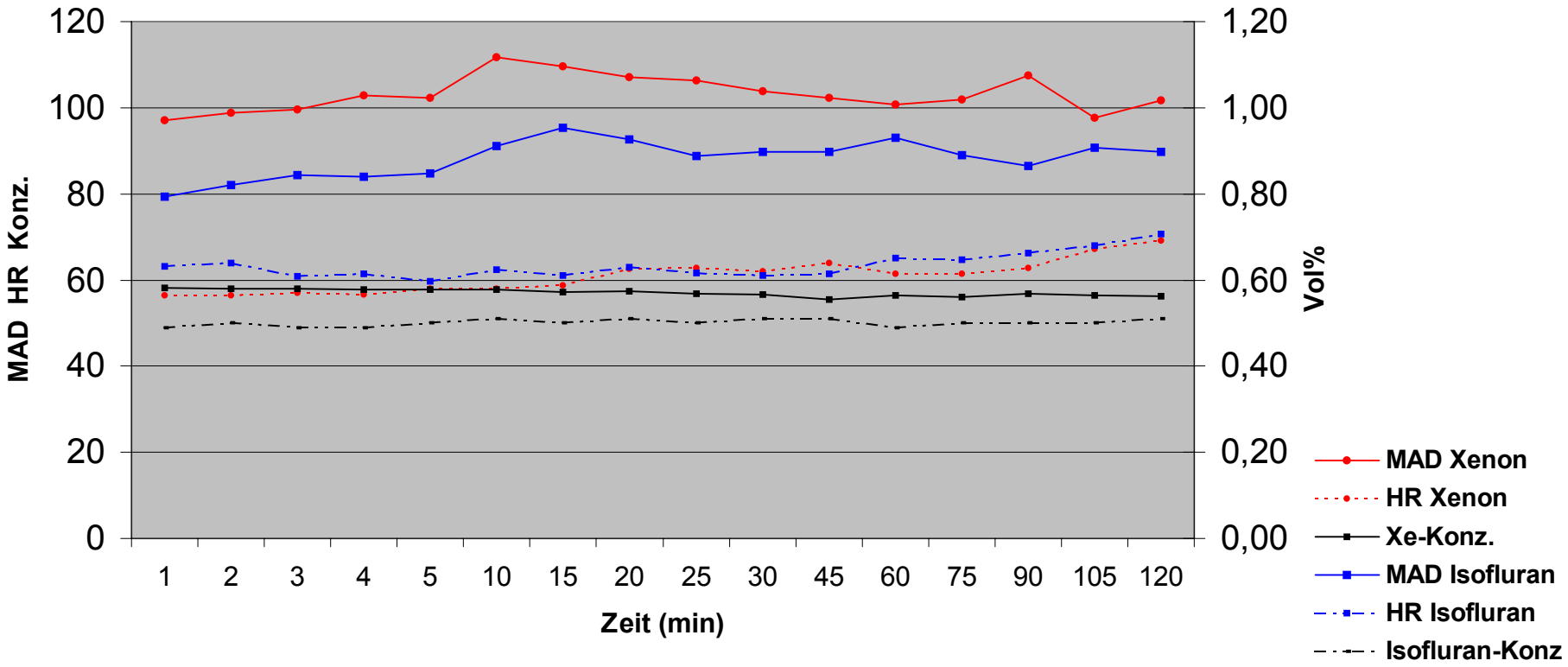
Anhang E

Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck (mmHg), Herzfrequenz (1/min) und Anästhetikakonzentrationen (Vol%) während der ersten Narkosestunde (Anflutzeit)



Anhang F

Verlauf von mittlerem arteriellem Blutdruck (mmHg), Herzfrequenz (1/min) und Anästhetikakonzentration (Vol%) während der ersten 2 Stunden nach Hautschnitt



Anhang G

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und Herzfrequenz (HF) zu Beginn, vor / nach Hautschnitt und zum Ende der Anästhesie ($\bar{M} \pm SD$)

Statistik: Wilcoxon-Mann-Withney-U-Test für Intergruppenvergleich,
(*) $p < 0,05$ im Vergleich zu Xenon;
Rangvarianzanalyse nach Friedmann für Vergleiche zur Baseline,
(§) $p < 0,05$ zur Baseline

MAD [mmHg]	**Baseline**	**Vor Schnitt**	**5 min nach Schnitt**	**Ende**
Xenon	103,9 ± 19,3	93,3 ± 19,3	102,2 ± 23,7	91,4 ± 22,5
Isofluran	102,2 ± 16,0	72,7 ± 13,6 *§	84,8± 10,7 *§	81,9 ± 9,5 §

HF [1/min]	**Baseline**	**Vor Schnitt**	**5 min nach Schnitt**	**Ende**
Xenon	74,7 ± 11,2	55,3 ± 9,3 §	57,9 ± 12,8 §	68,7 ± 19,0
Isofluran	72,8 ± 10,8	56,9 ± 6,35 §	59,7 ± 9,0 §	72,3 ± 15,5

7 Literatur

1. **Aldrete JA,** Kroulik D: A postanesthetic recovery score. Anesth Analg 1970; 49: 924-934
2. **Baden JM,** Rice SA: Metabolism and Toxicity of Inhaled Anaesthetics. In: Anaesthesia. Miller RD Ed 2nd Edition, Churchill Livingstone, 1986; Ch 22: 701-744
3. **Bader S,** Brand T: Reclaiming volatile and gaseous anaesthetics. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997; 32: 46-48
4. **Baur C,** Marx T, Klingler W, Georgieff M, Lehmann-Horn F: Xenon and malignant hyperthermia susceptibility: in vitro results. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998; 33: 304-311
5. **Benke AR,** Thomson RM, Motley EP: The physiological effects from breathing air at 4 atmospheres pressure. Am J Physiol 1935; 112: 554-558
6. **Boomsma F,** Rupreht J, Man in´t Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B: Haemodynamic and neurohumeral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. Anaesthesia 1190; 45: 273-278
7. **Boomsma R,** Ruprecht J, Man in´t Veld AJ, Long FH, Dzoljic M, Lachmann B: Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. Anaesthesia 1990; 45: 273-278
8. **Burov NE,** Ivanov GG, Ostapchenko DA, Dzhabarov DA, Kornienko L Iu, Shulunov MV: Hemodynamics and myocardial function in xenon anesthesia. Anesteziol I Reanimatol 1993; 5: 57-59
9. **Burov NY,** Korienko L Iu, Arzamastev YyeV, Korotich VN, Golubykh VL: Study of xenon toxicity in a subchronic experiment. Anesteziol I Reanimatol 1998; 3: 58-60
10. **Cullen SC,** Eger EI: Observations oh the anesthetic effects of combination of xenon and halothane. Anesthesiology 1969; 31: 305-309

11. **Cullen SC,** Gross EG: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. Science 1951; 113: 580-582
12. **Darby JM,** Remoto EM, Yonas H, Melick J: Stable xenon does not increase intracranial pressure in primates with freeze-injury-induced intracranial hypertension. J Cerebral Blood Flow Metabolism 1991; 11: 522-526
13. **de Rossi L,** Horn N, Baumert J, Gutensohn K, Hutschenreuter G, Rossaint R : Xenon does not affect human platelet function in vitro. Anesth Analg 2001 ; 93: 635-640
14. **de Sousa SL,** Dickinson R, Lieb WR, Franks NP: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthestics isoflurane and xenon. Anesthesiology 2000; 92: 1055-1066
15. **Deacon R**, Lumb M, PerryJ**,** Chanarin I, Minty B, Halsey MJ, Nunn JF: Selective inhibition of vitamin B12 in rats by nitrous oxide. Lancet 1978; 2: 1023-1024
16. **Dingley J,** Ivanova-Stoilova TM, Grundler S, Wall T: Xenon: recent developments. Anaesthesia 1999; 54: 335-346
17. **Dingley J,** King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, Youhana A, Watkins A: Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. Anaesthesia 2001; 56: 829-835
18. **Dupont J,** Tavernier B, Ghosez Y, Durneck L, Thevenot A, Moktadir-Chalons N, Ruyffelaerc-Moises I, Declerck N, Scherpereel P: Recovery after anesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. Br J Anaesth 1999; 82: 355-359
19. **Eger EI,** Brandstater B, Saieman LJ, et al.: Equipotent alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyl ether fluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 1965; 26: 771-777
20. **Eger EI:** II. Recovery from anesthesia. In: Eger EI II, ed. Anesthetic Uptake and Action. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1974; 228-248

21. **Foley WD,** Haughton VM, Schmidt: Xenon contrast enhancement in computed body tomograph. Radiology 1978; 129: 219-220
22. **Franks NP,** Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR: How does xenon produce anesthesia? Nature 1998; 396: 324
23. **Froeba G:** Xenon as an Inhalational anaesthetic agent. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997; 32: 48-51
24. **Goto T,** Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S: Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. Br J Anaesth 1997; 79: 595-599
25. **Goto T,** Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S: Xenon provides faster emerge than nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. Anesthesiology 1997; 86: 1273-1278
26. **Goto T,** Suwa K, Uezono S: The blood/gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. Br J Anaesth 1998; 80: 255-256
27. **Gwinn RP,** Norton PB, McHenry R: The new encyclopaedia Britannica. Chicago: Micropeaedia. 1992; Vol 12, 15th ed: 796-797
28. **Hettrick D,** Pagel P, Kersten J, Tessmer J, Bosnjak Z, Georgieff M, Warltier D: Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. Anesthesiology 1998; 89: 1166-1173
29. **Hofland J,** Gültuna I, Tenbrinck R: Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger`s syndrome. Br J Anaesth 2001; 86: 882-886
30. **Horn N,** Hecker K, Bongers B, Baumert H, Reyle-Hahn M, Roissant R : Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 634-638
31. **Hüneke R,** Jüngling E, Skasa M, Rossaint R, Lückhoff A: Effects of the anesthetic gases xenon, halothane and isoflurane of calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. Anesthesiology 2001; 95: 999-1006
32. **Kennedy RR,** Stokes JW, Dowing P: Anaesthesia and the inert gases with special reference to xenon. Anaesth Intens Care 1992; 20: 66-70

33. **Lachmann B,** Armbruster S, Schairer W, Landstra M Trouwborst A, van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. Lancet 1990; 335: 1413-1415
34. **Lane GA,** Nahrwold ML, Tait AR, Taylor-Busch M, Cohen PJ, Beaudoin AR: Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. Science 1980; 210: 899-901
35. **Lassen NA,** Ingvar DH: Regional cerebral blood flow measurement in man. Archives of neurology 1963; 9: 615-622
36. **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. J Physiol 1946; 105: 197-204
37. **Loscar M,** Allof T, Ott E, Conzen P Peter K: Aufwachverhalten und kognitive Funktion nach Desfluran und Isofluran. Anaesthesist 1996; 45: 140-145
38. **Luttropp HH,** Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O: Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler study. Anaesthesia 1992; 48: 1045-1049
39. **Marx G,** Mateo C, Orkin L: Computer analysis of postoperative death. Anesthesiology 1973; 39: 54-58
40. **Marx T,** Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H: Pollution of the Environment and the Workplace with Anesthetic Gases. Int Anesth Clin 2001; 39: 15-27
41. **Miyazaki Y,** Adachi T, Utsumi J, Shichino T, Segawa H: Xenon has a greater inhibitory effect on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats. Anesth Analg 1999; 88: 893-897
42. **Mückter H:** Intravenous anaesthetics in the environment – an update. Eur J Anaesthesiol 2000; 17 (suppl 20): 20
43. **Nakata Y,** Goto T, Ishiburo Y, Terui K, Kawakami H, Santo M: Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. Anesthesiology 2001; 94: 611-614

44. **Nakata Y,** Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, Niimi Y, Morita S: Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. Anesthesiology 2001; 94: 611-614
45. **Nakata Y,** Goto T, Morita S : Effects of Xenon on Hemodynamic Responses to Skin Incision in Humans. Anesthesiology 1999; 90: 406-410
46. **Nakata Y,** Goto T, Morita S: Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 1157-1161
47. **Nakata Y,** Goto T, Niimi Y, Morita S: Cost analysis of xenon anesthesia: A comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide sevoflurane anesthesia. J Clin Anesth 1999; 11: 477-481
48. **Nakata Y,** Goto T, Saito H, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Tsuruta Y, Niimi Y, Morita S: Plasma Concentration of Fentanyl with Xenon to Block Somatic and Hemodynamic Responses to Surgical Incision. Anesthesiology 2000; 92: 1043-1048
49. **O´Sullivan H,** Jennings F, Ward K, McCann S, Scott J, Weir D: Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 1981; 55: 645
50. **Petersen-Felix S,** Luginbühl M, Schnider T, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden A: Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. Br J Anaesth 1998; 81: 742-747
51. **Ploughmann J,** Astrup J, Pedersen J, Gyldensted C: Effect of stable xenon inhalation on intracranial pressure during measurement of cerebral blood flow in head injury. J Neurosurg 1994; 81: 822-828
52. **Preckel B,** Ebel D, Müllenheim J, Fräßdorf J, Thämer V, Schlack W: the direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo. Anesth Analg 2002; 94: 545-551
53. **Preckel B,** Müllenheim J, Moloschavij, Thämer V, Schlack W: Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo. Anesth Analg 2000; 91: 1327-1332

54. **Rossaint R,** Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giuinta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle A, Nagele P: Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 2003; 98: 6-13
55. **Saklad M:** Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology 1941; 2: 281-284
56. **Schroth S,** Schotten U, Alkanogly O, Reyle-Hahn M, Hanrath P, Rossaint R: Xenon does not impair the reaction of cardiac muscles bundles to positive inotropic stimulation. Anesthesiology 2002; 96: 422-427
57. **Skacel P,** Hewlett A, Lewis J, Lumb M, Nunn J, Chanarin I: Studies on the hematopoietic toxicity of nitrous oxide in man. Br J Haematol 1983; 53: 189
58. **Steward A,** Allott PR, Cowles AL, Mapleson WW: Solubility coefficients for inhaled anesthestics for water, oil and biological media. Br J Anaesth 1973; 45: 282-293
59. **Stowe D,** Rehmert G, Wai-Meng Kwok, weigt H, Georgieff M, Bosnjak Z: Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. Anesthesiology 2000; 92: 516-522
60. **Talat S Aziz:** Xenon in Anesthesia. Int Anesth Clin 2001; 39: 1-14
61. **Yagi M,** Mashimo T, KawaguchiT, Yoshiya I: Analgesic an hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. Br J Anaesth 1995; 74: 670-673
62. **Zellner R:** Ozonabbau in der Stratosphäre. Nachr Chem Tech Lab 1992; 40: 801-810

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. med. 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 Professor 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 dieser Arbeit bei.

Ausdrücklich danken möchte ich auch meinen Kollegen J. Stork, C. Stapelfeldt und Herrn T. Rath. Unverzichtbar waren ihre Hilfen v.a. bei der praktischen Durchführung sowie 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 alle anderen ärztlichen Kollegen und das Pflegeteam der Klinik für Anästhesie, 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 kaum möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Angaben zur Person	Name	H a h n, Christoph
	Anschrift	Lange Reihe 84 Haus 4
		20099 Hamburg
	geboren	25.10.1968
	Familienstand	ledig
	Nationalität	deutsch
Schule	1975 - 1979	Gutenbergschule, Dieburg
	1979 - 1985	Goethe-Gymnasium, Dieburg
	1985 - 1988	Gymnasiale Oberstufe, Dieburg
	Mai 1988	Abschluss Abitur
Zivildienst	1988 - 1990	Rettungsdienst JUH in Giessen
Studium	SS 1990	Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Giessen
	02.04.1992	Ärztliche Vorprüfung
	23.03.1993	1. Staatsexamen
	04.04.1996	2. Staatsexamen
	28.05.1997	3. Staatsexamen Gesamtnote 1,83
Approbation	09.01.1999	
Berufliche Tätigkeit	seit 09.07.1997 ärztlicher Mitarbeiter 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Christoph Hahn

Veröffentlichung

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit sind Bestandteil einer Multicenterstudie, die unter dem folgendem Titel veröffentlicht wurde:

Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giuinta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle A, Nagele P:
Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology 2003; 98: 6-13