

Klinik für Anästhesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

Vergleichende Untersuchungen zum Aufwachverhalten
nach Anästhesie mit Xenon/Desfluran oder Lachgas/Desfluran
bei Eingriffen an der unteren Extremität

Christina Schaarschmidt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl.Prof. Dr. St. Hargasser

2. Univ.-Prof. Dr. Chr. Werner

Die Dissertation wurde am 01.07.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2003 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung	4
1.1 Grundlagen	4
1.2 Ziel der Studie	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Anästhetika: Lachgas, Xenon	9
2.1.1 Physikochemische Eigenschaften	9
2.1.2 Pharmakologische Eigenschaften	10
2.1.2.1 Pharmakokinetik	10
2.1.2.2 Pharmakodynamik	12
2.1.2.3 Metabolismus, Ausscheidung und Toxizität	13
2.2 Patientenauswahl	14
2.3 Anästhesieverfahren	16
2.4 Monitoring und Datenerfassung	17
2.5 Postoperative Überwachung	18
2.6 Perioperative Tests	19
2.7 Postoperative Schmerztherapie	24
2.8 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Epidemiologische Daten	25
3.2 Anästhesieverlauf	25
3.3 Aufwachverhalten	28
3.4 Postoperative Vigilanz	29
3.5 Schmerz	36
3.6 Übelkeit und Erbrechen	39
4 Diskussion	40
4.1 Aufwachverhalten	40

4.2	Postoperative Vigilanz	44
4.3	Postoperativer Schmerzverlauf.....	45
4.4	Übelkeit und Erbrechen.....	47
5	Zusammenfassung.....	50
6	Literaturverzeichnis	52
7	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	65
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	65
7.2	Tabellenverzeichnis	66
8	Verzeichnis der Abkürzungen	67
9	Danksagung.....	68

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Seit der Entdeckung der narkotischen Wirkung von Äther und damit der Möglichkeit für den Patienten während chirurgischen Eingriffen Schmerzfreiheit zu erreichen, sind Technik und Medikamente zur Anästhesieführung ständig verbessert worden. Die Suche nach immer neuen Narkosemitteln orientiert sich an dem Idealbild eines Inhalationsanästhetikums, an das folgende Forderungen gestellt werden (33, 46, 64, 95):

- Hohe Potenz und geringe Löslichkeit, dadurch eine gute Steuerbarkeit, rasche Anästhesieinduktion und schnelle Erholung.
- Hohe molekulare Stabilität, keine Metabolisierung im Körper, keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.
- Keine Irritation der Atemwege, keine respiratorischen oder kardiovaskulären Nebenwirkungen.
- Hypnotische und analgetische Wirkungen.

Außerdem sollten noch folgende Bedingungen erfüllt sein:

- Umweltneutralität
- Keine Brennbarkeit
- Annehmbarer Preis

Die derzeit übliche Methode zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie durch Inhalationsanästhetika besteht in der Kombination mehrerer inhalativer oder intravenöser Narkosemittel. Durch das Zusammenwirken der verschiedenen Mittel werden viele dieser Forderungen erfüllt und das angestrebte Niveau der Allgemeinanästhesie erreicht (59, 64, 95).

Lachgas, ein seit mehr als hundert Jahren bekanntes und verwendetes Inhalationsanästhetikum, wird dabei in Kombination mit Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran verwendet. Lachgas wirkt schmerzstillend, besitzt aber nur eine mäßige hypnotische Potenz (59). Die benötigte Dosis der anderen Inhalationsanästhetika wird durch die Kombination gesenkt. Trotz dieses nachvollziehbaren Nutzens und der häufigen Anwendung besitzt Lachgas einige Nachteile. Bei der Anwendung sammelt es sich in allen Körperhöhlen an und steht im Verdacht, postoperativ Übelkeit und Erbrechen zu verursachen (34, 100, 110). Längerfristige Anwendung verursacht Störungen der Blutbildung durch Oxidation des Kobaltions im Vitamin B12 (4). Lachgas ist an der Zerstörung der Ozonschicht beteiligt (34, 71) und trägt zum Treibhauseffekt bei (74). Bei Personen, die chronisch lachgasexponiert sind, tritt gelegentlich Myeloneuropathie auf (63, 100), bei Frauen ist außerdem eine verminderte Fruchtbarkeit zu beobachten (34, 97, 100). Zusätzlich gibt es Anhaltspunkte dafür, daß es fetotoxisch wirken könnte (3, 57, 100).

Ein anderes als Anästhetikum verwendbares Gas ist das Edelgas Xenon. Es erfüllt viele der oben gestellten Forderungen geradezu beispielhaft (33, 64). Die Wirkung ist hypnotisch und analgetisch, allerdings meist nicht in ausreichendem Maße, um als Mononarkotikum eingesetzt werden zu können (36, 80, 95). Durch seinen geringen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten flutet es sehr schnell an und ab (43, 81, 85). Xenon ist als Edelgas chemisch inert und führt zu keiner Reizung der Atemwege. Da Xenon aus der normalen Atmosphäre extrahiert wird und nach der Anwendung als Inhalationsanästhetikum an seinen Gewinnungsort zurückkehrt, führt es zu keiner Kontamination der Atmosphäre. Der Hauptnachteil besteht im hohen Preis, der einen wirtschaftlichen Einsatz derzeit fragwürdig erscheinen läßt (7, 52, 64, 95, 100).

Der narkotische Effekt von Xenon wurde erstmals 1938 von Behnke et al. beobachtet (8). Er testete die Edelgase Xenon, Argon, Helium und Krypton, außerdem Stickstoff unter hyperbaren Bedingungen. Bei Stickstoff, Argon und Xenon ergab sich dabei eine hypnotische Potenz, für Xenon sogar unter Normaldruck. Die Feststellungen wurden 1946 von Lawrence et al. (62) bei Versuchen mit Mäusen bestätigt. Er ließ die Tiere eine Mischung von 80% Xenon und 20% Sauerstoff bei Normaldruck inhalieren. Nach einigen Minuten stellten sich

Krämpfe und Lähmungserscheinungen der Extremitäten ein. Erstmals beim Menschen wurde Xenon 1951 von Cullen et al. eingesetzt, zunächst bei einem 81-jährigen Patienten im Rahmen einer Orchiektomie. Der Patient war bei 80%iger Xenon-Inhalation für die gesamte Dauer der Operation in einem für chirurgische Stimuli ausreichendem Anästhesieniveau. Die zweite Patientin war eine 38-jährige Frau, die eine Xenon-Anästhesie für eine Tubenligatur erhielt. Beide Patienten erwachten binnen wenigen Minuten nach Beendigung der Xenon-Zufuhr, und waren wenig später orientiert (17). In einer 1953 veröffentlichten Studie derselben Arbeitsgruppe zeigten sich bei der Untersuchung von Blutbild, Serumelektrolyten, Blutungszeit und Kreatininclearance an 5 Patienten mit Xenon-Anästhesie kein signifikanter Unterschied zu Kontrollen, die eine herkömmliche Allgemeinanästhesie erhielten (92). 1955 wurde Xenon von Morris et al. für weitere 7 Allgemeinanästhesien angewendet, ohne daß es dabei zu Komplikationen gekommen wäre. Xenon wurde in dieser Reihe auch bei einem Kaiserschnitt angewendet, das Neugeborene zeigte post partum keine Auffälligkeiten (77).

Die bisher meisten Erfahrungen mit der Anwendung von Xenon am Menschen hat man beim Gebrauch als CT-Kontrastmittel (23, 26, 30, 45). Dabei wird Xenon in Konzentrationen von 30 - 50% der Atemluft zugemischt. In einer Untersuchung von Yonas et al. (1981) kam es einmalig zu kürzerer Bewußtlosigkeit und Mißempfindungen (116), bei Latchaw et al. (1987) kam es in geringer Anzahl zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (61). Foley et al. beschrieben Atemverzögerungen und Atempausen bei Xenon-Konzentrationen bis 50% (26, 112). Spätfolgen nach Exposition wurden bisher nicht beschrieben. Regelmäßig trat während der Inhalation eine Steigerung des zerebralen Blutflusses auf, der auch zu einer Hirndrucksteigerung führen könnte (19, 54, 70, 73, 98), die Autoregulation des zerebralen Blutflusses scheint aber nicht betroffen zu sein (114).

Studien der Anwendung als Inhalationsanästhetikum zeigen vor allen Dingen eine große Stabilität der Kreislaufparameter während der Anästhesie mit Xenon (20, 47, 66, 72, 73, 106, 113). In einer tierexperimentellen Studie haben Marx et al. festgestellt, daß bei Schweinen mit Xenon-Anästhesie die Kreislaufparameter stabil blieben, Serumkatecholaminspiegel sanken während der Anästhesie unter den Ausgangswert (72). Lane et al. haben Gruppen von

trächtigen Ratten für 48 h entweder Lachgas oder Xenon ausgesetzt. Andere Gruppen wurden in der Versuchseinrichtung als Kontrollgruppe beobachtet, ohne mit den Gasen in Kontakt zu kommen. Dabei wurde in der Lachgasgruppe eine erhöhte Rate an Mißbildungen beobachtet, die Xenongruppe zeigte keinen Unterschied zu den Kontrollen (57). Bei einer Untersuchung von Fröba et al. an MH-verdächtigen Schweinen zeigten diese auf Xenon-Inhalation keinerlei Kreislaufreaktionen. Bei darauffolgender Exposition mit typischen Triggersubstanzen trat sofort eine Reaktion im Sinne einer malignen Hyperthermie auf (31). Ishiguro et al. sowie Goto et al. haben festgestellt, daß Xenon die Aktivität des autonomen Nervensystems, sowohl sympathisch als auch parasympathisch, eher hemmt denn steigert (37, 48). Eine Untersuchung von Hettrick et al. von 1998 bei Hunden mit Kardiomyopathie zeigt nur geringe Änderung der Herzfunktion unter Xenon-Inhalation (47). Stowe et al. stellten 2000 an isolierten Meerschweinchen-Herzen unter Xenon-Einwirkung keine Beeinflussung der Funktion der Myozyten fest (106). Luttrup et al. haben 1993 an 17 Patienten mit intraabdominellen Eingriffen unter Xenon-Anästhesie eine hohe Stabilität der myokardialen Funktion bei Anstieg des zerebralen Blutflusses beschrieben (66).

Xenon scheint eine gute analgetische Wirkung zu haben. Unter der Kombination Xenon/volatiles Anästhetikum wird während der Operation geringere Mengen an Opioid benötigt, als unter der Kombination Lachgas/volatiles Anästhetikum (82, 84).

Aufgrund seines hohen Preises kam Xenon bisher nicht als in der Routine angewendetes Inhalationsanästhetikum in Frage. So blieb die bisherige Anwendung in der Anästhesie auf den experimentellen Bereich beschränkt. Bei diesen Untersuchungen wurde es von nahezu allen Autoren als überaus geeignetes Inhalationsanästhetikum bezeichnet (14, 18, 21, 30, 33, 52, 56, 64, 68, 69, 73, 92, 95, 100). Vorteilhaft wäre eine Anwendung anstelle von Lachgas, also in Kombination mit den oben erwähnten halogenierten Kohlenwasserstoffen. Mittlerweile lassen allerdings technische Neuerungen wie die Rückgewinnung (5, 10) und die Möglichkeit der Niedrigflußnarkose (6, 7, 10, 34, 67) eine wirtschaftliche Anwendung in den Bereich des Möglichen kommen (64, 73, 83, 93). Von großem Interesse ist dabei die Identifikation von Patientengruppen, die am stärksten von einer Xenon-Anästhesie profitieren würde. In diesen

Gruppen könnte sich aufgrund deutlicher Vorteile trotz höherer Kosten eine Kosten-Nutzen-Effizienz zeigen.

1.2 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, mögliche Unterschiede im Aufwachverhalten nach Anästhesie mit Xenon-Desfluran im Vergleich zu Lachgas-Desfluran zu untersuchen. Dabei wird sowohl die Zeit von Beendigung der Narkotikazufuhr bis zur vollständigen Wiederkehr des Bewußtseins verglichen, als auch in den ersten 24 postoperativen Stunden der Verlauf von ausgewählten motorischen und kognitiven Fähigkeiten erfaßt. Außerdem wird der postoperative Analgetikabedarf ermittelt.

2 Material und Methoden

2.1 Anästhetika: Lachgas, Xenon

2.1.1 Physikochemische Eigenschaften

Xenon ist ein farb-, geruch- und geschmackloses einatomiges Gas mit der Ordnungszahl 54 und einem Atomgewicht von 131,3 (1, 86). Es ist im normalen Luftgemisch zu einem Anteil von 0,08 ppm enthalten. Ein normaler Wohnraum mit einem Volumen von ungefähr 50m³ enthält ca. 4 ml Xenon. Gewonnen wird es aus der Luft durch fraktionierte Destillation, der Siedepunkt liegt bei - 108°C (44). Die Dichte ist mit 5,4 g/l wesentlich höher als die der Atemluft mit 1,2 g/l (13, 39). Als Edelgas ist Xenon chemisch nahezu inert, Verbindungen mit Xenon sind technisch nur unter hohem Druck bei hohen Temperaturen herstellbar (42). Xenon hat neun natürliche Isotope, außerdem eine größere Anzahl künstlicher Isotope, von denen vor allen Dingen das Isotop 133-Xe in der Nuklearmedizin Verwendung findet (30). Gelagert wird Xenon in Druckgasflaschen ähnlich dem Sauerstoff (30). Es kann durch Gummi diffundieren, auf diesem Wege kann es auch zu Gasverlusten aus dem Narkosekreisteil kommen (25, 68). Das Gas ist völlig umweltneutral, nach der Anwendung gelangt es wieder in die Luft zurück, aus der es auch gewonnen wurde (33, 95).

Lachgas ist ein leicht süßlich riechendes, farbloses Gas. Die chemische Formel ist N₂O, das Molekulargewicht beträgt 44,0. Lachgas wird durch die Erhitzung von Ammoniumnitrat auf 240°C gewonnen. Der Siedepunkt liegt bei – 88,5 °C, das Gas verflüssigt sich aber unter Kompression auch schon bei Umgebungstemperatur. In dieser Form wird es auch gelagert, in Stahlzylindern unter 45 bar Druck. Ein Liter Lachgasflüssigkeit ergeben dabei 662 Liter Gas. Im gasförmigen Zustand ist Lachgas mit einer Dichte von 1,53 g/l etwas dichter als Luft. Es ist nicht explosiv, kann aber Verbrennungsprozesse unterstützen, indem bei ca. 400 °C Sauerstoff abgespalten wird. Wie bereits oben erwähnt, trägt Lachgas zum Treibhauseffekt bei und ist mit

an der Zerstörung der stratosphärischen Ozonschicht beteiligt. Das zu Narkosezwecken verwendete Lachgas macht aber nur ca. 1% der globalen Lachgasemission aus. (59, 83, 97, 100)

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Xenon und Lachgas

	Xenon „Xe“	Lachgas „N ₂ O“
Atom-/Molekulargewicht	131,3	44,0
Siedepunkt	- 108°C	- 88,5°C
Dichte	5,4 g/l	1,53 g/l
Brennbarkeit	nein	nein

2.1.2 Pharmakologische Eigenschaften

2.1.2.1 Pharmakokinetik

Xenon hat als einziger Vertreter der Gruppe der Edelgase unter normobaren Verhältnissen eine hypnotische Wirkung (8, 53). Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient liegt bei nur 0,14 (68, 69, 88). Goto et al. haben in neueren Messungen sogar einen Wert von nur 0,115 festgestellt (41). Der Koeffizient von Lachgas hingegen liegt mit 0,47 erheblich höher. Dadurch ist Xenon das am geringsten lösliche Gas, das für Allgemeinanästhesien verwendet werden kann. Dementsprechend wird das Kompartiment Blut bei der Inhalation mit Xenon schnell gefüllt und das Gas rasch zu den Organen weitertransportiert (32, 103). Bereits nach 6-minütiger Inhalation eines Gemisches mit 80% Xenon und 20% Sauerstoff ist das Hirngewebe vollständig mit Xenon gesättigt ist (30, 91). Bei Beendigung der Anästhetikazufuhr ist bereits nach 5 Minuten Inhalation reinen Sauerstoffs die endexpiratorische Xenonkonzentration auf 2% gesunken (68). Überlegen ist Xenon auch durch eine schnellere inhalative Anästhesieinduktion ohne Komplikationen (81). Xenon ist das am schnellsten an- und abflutende Inhalationsanästhetikum, das derzeit bekannt ist.

Nach der Beatmung mit einem hohen Anteil an Lachgas in der Atemluft besteht in der Auswaschphase durch schnelle Rückdiffusion aus dem Blut in die Alveolarluft die Gefahr einer Diffusionshypoxie (59). Durch die rasche Diffusion des Lachgases in die Alveolarluft wird der Sauerstoffpartialdruck dort vermindert, es kann zur Hypoxie kommen. Bei Xenon ist dieser Effekt wesentlich weniger deutlich ausgeprägt (12, 14, 73, 94, 104). Dieser Unterschied ergibt sich aus der geringeren Blutlöslichkeit des Xenons. Hauptdeterminante für die Diffusionsrate ist die Löslichkeit des Gases in Flüssigkeit. Da diese bei Xenon wesentlich niedriger ist als bei Lachgas, ist die Menge an Gas, die in demselben Zeitraum diffundiert, kleiner, mit geringerer Wahrscheinlichkeit für eine Diffusionshypoxie (12, 21, 94, 104).

Die Erweiterung luftgefüllter Hohlräume innerhalb des Organismus wie Mittelohr, Darmschlingen oder ein Pneumothorax während einer Lachgasinhalation beruht auf demselben Mechanismus. Auch hier ist davon auszugehen, daß aufgrund der geringeren Blutlöslichkeit des Xenons dieser Effekt zumindest nicht im selben Ausmaß auftritt wie bei Lachgas (21).

Xenon ist lipophil, dadurch kommt es besonders zu einer Anreicherung in fettreichen Geweben (65, 103). Es wurde eine Anreicherung in der Leber beobachtet, besonders bei äthyltoxisch oder durch bestehenden Diabetes mellitus vorgeschädigter Leber (2, 99). Zwischen Lipidlöslichkeit und Wirkstärke eines Anästhetikums besteht nach der Meyer-Overton Hypothese eine Korrelation (96). So ist das Produkt aus minimaler alveolärer Wirkkonzentration und Olivenöl/Gas-Verteilungskoeffizient mit wenigen Ausnahmen für alle Inhalationsanästhetika ähnlich (24, 53, 58). Olivenöl steht dabei modellhaft für den vermuteten Wirkort des Anästhetikums. Der Öl/Gas Verteilungskoeffizient für Xenon liegt bei 1,8 (53) und damit in unmittelbarer Nähe des Lachgases mit 1,4 (24). Damit ist die Wirkstärke dieser beiden Gase in etwa in der selben Größenordnung anzusetzen, wobei Xenon dem Lachgas in der Wirkstärke überlegen sein dürfte.

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) stellt indirekt die Wirkstärke eines Inhalationsanästhetikums dar. Die Konzentrationen eines Gases in der Alveolarluft und im Gehirn sind im Gleichgewichtszustand nahezu identisch. Man kann durch diese Korrelation bei

normobaren Bedingungen aus der Konzentration des Anästhetikums in der Alveolarluft ableiten, welche Konzentration im Gehirn wirksam ist. MAC 50 ist beim Menschen als die alveoläre Konzentration definiert, bei der 50% der Testpersonen auf einen definierten Schmerzreiz, z.B. dem Hautschnitt, nicht mehr mit Bewegungen reagieren. Der MAC-Wert wurde 1971 von Cullen et al. auf 71% festgelegt (15, 35, 52, 78). Er stellte auch fest, daß Xenon und Halothan in Kombination eher additiv als synergistisch zusammenwirken (16, 78). Damit liegt die Wirkstärke des Xenons etwas höher als bei Lachgas, bei dem ein MAC-Wert von 110% bestimmt wurde (22, 24, 28, 59, 80, 111).

Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Xenon und Lachgas

		Xenon	Lachgas
Verteilungskoeffizient	Blut/Gas	0,14	0,47
	Olivenöl/Gas	1,8	1,4
MAC-Wert		71%	110%

2.1.2.2 Pharmakodynamik

Xenon-Inhalation bewirkt eine reversible Ausschaltung des Bewußtseins und der Schmerzempfindung. Die genauen Wirkmechanismen sind aber für Xenon genauso wenig wie für andere Inhalationsanästhetika bekannt. Generell gibt es zur Wirkungsweise der Anästhetika verschiedene Theorien. Zum ersten haben Anästhetika einen Einfluß auf die synaptische Funktion (102). Zum zweiten wirken Anästhetika auf Ionenkanäle der Nervenzellen und blockieren diese. Hierfür wird vor allen Dingen eine Wirkung auf die Ca-Kanäle verantwortlich gemacht, die viele Autoren schon zeigen konnten (90, 101). Die Wirkung ist dabei generell eine Hemmung der Bildung und Weiterleitung von Aktionspotentialen. Ob einer und welcher dieser Mechanismen beim Zustandekommen einer Allgemeinanästhesie eine entscheidende Rolle spielt, ist unklar. Die einzelnen Anästhetika wirken sicherlich auch nicht alle auf genau dieselbe Weise (58, 75, 96, 108, 109).

Nebenwirkungen der Xenon-Inhalation sind hauptsächlich aus der Anwendung als Kontrastmittel bekannt. Es werden hauptsächlich und nur während der Inhalation Störungen des zentralen Nervensystems wie Schwindel, Euphorie, Parästhesien oder Angstgefühl beobachtet (54, 61). Diese Wirkungen werden bei der Anwendung als Inhalationsanästhetikum naturgemäß nicht beobachtet oder sind als Teil der Hauptwirkung zu verstehen. Eher von Bedeutung ist das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen dieser Untersuchungen (61, 89), diese kann im Rahmen der Anästhesie zu Komplikationen führen. So ist der Vergleich zwischen Xenon und Lachgas auch im Bezug auf die Inzidenz postoperativer Nausea und Emesis interessant.

Einzelne Aspekte der Wirkung von Xenon im zentralen Nervensystem sind aber bereits erforscht worden. Franks et al. haben herausgefunden, das Xenon reversibel den exzitatorischen NMDA-Rezeptor hemmt (29, 95, 115). LaBella et al. und Franks et al. konnten zeigen, daß die Cytochrom P450 Oxygenase durch Xenon oder Lachgas kompetitiv gehemmt wird (27, 55). Xenon nimmt auch Einfluß auf den Ca-Haushalt der Zellen. Petzelt et al. stellten bei Xenon-exponierten Astrozyten einen Mitosestop in der Metaphase fest, der durch Erhöhung des intrazellulären Kalziums durchbrochen werden konnte (89). Mehrere Autoren beschrieben bereits, daß Xenon und andere Anästhetika die Aktivität der Plasma-Membran-Ca-ATPase (PMCA) hemmen, desgleichen ist der Anästhetikabedarf bei Ratten vermindert, deren PMCA-Aktivität durch vorbestehenden Diabetes mellitus bereits eingeschränkt ist (28, 49, 50, 101, 115).

2.1.2.3 Metabolismus, Ausscheidung und Toxizität

Xenon als Edelgas ist unter sehr speziellen Bedingungen in der Lage, mit hochreaktiven Elementen wie Fluor oder Chlor Verbindungen einzugehen. Dazu sind aber sowohl extrem hohe Drücke als auch Temperaturen notwendig (42, 86). Unter physiologischen Bedingungen ist also kein Metabolismus denkbar. Luttrup et al. haben gezeigt, daß Xenon größtenteils auch wieder über die Lunge ausgeschieden wird (67). Auch von Lachgas wurde lange Zeit angenommen, daß es chemisch inert sei und keinen Metabolismus aufweise. Inzwischen ist

bekannt, daß Lachgas in geringen Mengen verstoffwechselt wird und bei längerfristiger Anwendung auch schädigend wirken kann (3, 4, 34, 57, 63, 97, 100).

Daß ein Stoff im Körper keine chemischen Verbindungen eingehen kann, beweist nicht, daß er damit auf keinen Fall toxisch wirken kann. Xenon interagiert in irgendeiner Weise mit dem Organismus, sonst wäre keine narkotische Wirkung möglich. Bei den Erfahrungen in der Anwendung als CT-Kontrastmittel hat man bis heute aber keine toxische Wirkung für den Menschen festgestellt (23, 26, 30, 45, 61, 116). Bei mehreren tierexperimentellen Studien mit genauer Untersuchung der Organe nach Xenon-Inhalation wurden ebenfalls keine Veränderungen gefunden (11, 30). Toxische Wirkung entfaltet Lachgas vor allen Dingen durch Oxidation des Kobaltions im Vitamin B 12 und der daraus folgenden Hemmung der Folatsynthese. Dieser Mechanismus ist sowohl für neurologische und hämatologische Komplikationen verantwortlich und führt auch zu verminderter Fruchtbarkeit und erhöhter Abortrate bei chronisch lachgasexponierten Frauen (3, 57).

Xenon kommt als Triggersubstanz für die maligne Hyperthermie (MH) nicht in Frage (31). Bei Lachgas ist nicht sicher auszuschließen, daß es MH auslösen kann (59).

2.2 Patientenauswahl

Im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Einfach-Blind-Studie erhielten 60 Patienten eine Allgemeinanästhesie entweder mit Xenon-Desfluran oder Lachgas-Desfluran. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt.

Es wurden ASA I - Patienten im Alter zwischen 18 und 40 Jahren, die sich elektiven orthopädischen Operationen an den unteren Extremitäten unterzogen, untersucht. Zur Studie zugelassen wurden nur Personen, auf die folgende Ausschlußkriterien nicht zutrafen:

- therapiebedürftige Herz-, Lungen-, Nieren- oder Lebererkrankungen
- extremes Übergewicht oder Untergewicht (Broca \pm 20%)
- Diabetes mellitus
- Patienten mit neurologischer Grunderkrankung
- Dauermedikation mit Beeinflussung des zentralen Nervensystems (ZNS)
- Operative Eingriffe, bei denen eine Bewegung auf den Hautschnitt nicht auftreten darf
- vorbestehende Schädigungen des ZNS

Patienten, die oben genannte Bedingungen erfüllten, wurden eingehend über die Studie aufgeklärt und die schriftliche Einwilligung eingeholt.

Unmittelbar nach der schriftlichen Einwilligung mußten die Patienten zum erstenmal die Testbögen ausfüllen, die die kognitiven und motorischen Funktionen sowie die Befindlichkeit erfaßten. Es wurden den Patienten visuelle Analogskalen (VAS) vorgelegt, in denen individuelle Einschätzungen ihrer Wachheit und der motorischen Fähigkeiten gefordert wurde, sowie eine eigene Beurteilung ihrer psychischen Verfassung. Die erste dieser Skalen erfasste außerdem die Schmerzsituation. Außerdem mußten die Patienten einen Zahlen-Symbol-Test sowie einen Triegertest bearbeiten. Die Testbögen werden im Kapitel „perioperative Tests“ genauer beschrieben.

2.3 Anästhesieverfahren

Die Patienten wurde randomisiert den in Tabelle 3 ersichtlichen 3 Gruppen zugeteilt:

Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Patienten

70% Lachgas	30% O ₂	3% Desfluran oder 5% Desfluran	n = 10 Patienten n = 10 Patienten
50% Xenon	50% O ₂	2% Desfluran oder 4% Desfluran	n = 10 Patienten n = 10 Patienten
70% Xenon	30% O ₂	Ohne Desfluran oder 2% Desfluran	n = 10 Patienten n = 10 Patienten

Die Patienten erhielten keine Prämedikation. Eine Präkurarisierung erfolgte mittels 5 mg Atracurium. Die Narkoseeinleitung wurde mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Propofol und 1,5 mg/kg Körpergewicht Succinylcholin durchgeführt. Nach Intubation wurde die Allgemeinanästhesie durch volumenkontrollierte Beatmung entsprechend der Gruppeneinteilung mit 50 oder 70 % Xenon bzw. 70% Lachgas und dazu 0-5% Desfluran aufrechterhalten. Nach der Einleitung erfolgte eine Relaxierung mit 0,5 mg/kgKG Atracurium. Als Narkosegeräte wurden für die Xenon-Anästhesien ein modifizierter Cicero (Draeger, Lübeck), für die Lachgas-Anästhesien ein Titus A (Draeger, Lübeck) verwendet. Die Frischgaszufuhr betrug entsprechend einer Low-flow-Anästhesie in den ersten 10 Minuten 3 l pro Minute und wurde dann auf 1 l pro Minute reduziert.

Nach Hautschnitt wurde die endexpiratorische Konzentration von Desfluran nach Blutdruck und Pulsweiten angepasst. Stiegen arterieller Mitteldruck oder Pulsfrequenz über 10% über die Werte vor Anästhesieeinleitung, so wurde die Anästhesie um endexpiratorisch 0,7% Desfluran, entsprechend 0,1 MAC, vertieft. Blieben die Kreislaufparameter auf dem Niveau

vor Hautschnitt, so wurde die Anästhesie in ebensolchen Schritten abgeflacht. Intraoperativ wurden keine Opiode verabreicht, bei Bedarf erfolgte eine Nachrelaxierung mit Atracurium.

Zum Flüssigkeitsersatz erhielten die Patienten mindestens 0,5 ml/kgKG Vollelektrolytlösung.

Nach Beendigung der Hautnaht und des Verbandes wurde die Anästhetikazufuhr beendet und zum Auswaschen 10 l pro Minute Sauerstoff gegeben.

2.4 Monitoring und Datenerfassung

Blutdruck, Puls, EKG und pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung wurden vor und während der Anästhesie mit einem Datex AS3-Monitor (Datex, Finnland) erfasst. Die endtidale CO₂-Konzentration und die Konzentration von Sauerstoff, Lachgas und Desfluran bei In- und Expiration wurde bei Lachgas-Anästhesien mit Datex-Capnomac (Datex, Finnland) gemessen. Bei Xenon-Anästhesien wurde die Desfluran-Konzentration, sowie die Sauerstoff und CO₂-Konzentration durch den integrierten Monitor im modifizierten Cicero gemessen (Dräger, Lübeck). Die in- und expiratorischen Konzentrationen von Xenon wurden massenspektrometrisch (Xenotec, Leibold) bestimmt.

Oszillometrische Blutdruckbestimmung, Puls und Sauerstoffsättigung wurden jeweils 10 Minuten, 5 Minuten und 1 Minute vor Narkoseeinleitung ermittelt und dokumentiert.

Nach der Intubation wurden die obengenannten Werte, außerdem endtidales CO₂, die in- und expiratorische Konzentration von Sauerstoff, Lachgas oder Xenon und Desfluran, der Sauerstoff-, Xenon- oder Lachgas-Flow sowie die Einstellung am Desfluran-Verdampfer dokumentiert. Dazu erfolgte während der gesamten Anästhesiedauer eine kontinuierliche EKG-Ableitung und nasopharyngeale Temperaturmessung. Nach Einleitung bis zum Hautschnitt erfolgte die Erfassung der Werte alle 2 Minuten, die dem Hautschnitt folgenden 5 Minuten in zunächst einminütigem Abstand, danach über 20 Minuten alle 5 Minuten und bis zum Ende der Operation alle 15 Minuten. Bei besonderen Ereignissen innerhalb des Intervalls,

so zum Beispiel Puls- oder Blutdruckanstieg, Bewegung, Husten wurden ebenfalls die Werte erfaßt.

Nach Beendigung der Narkotikazufuhr wurden expiratorische Konzentration von Desfluran sowie Xenon oder Lachgas, Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung bis zur Extubation alle halbe Minute aufgezeichnet.

Die Beendigung der Narkotikazufuhr und die Einstellung des Frischgasflusses auf 10 l Sauerstoff pro Minute wurde als Zeitpunkt T0 für alle weiteren Messungen verwendet. Es wurden die Zeiten ab T0 bis zum Augenöffnen, Hand drücken, Namen sagen und Geburtsdatum sagen auf Aufforderung festgehalten.

Die genannten Daten wurden auf einem speziell für diese Studie vorbereitetem Datenerfassungsprotokoll aufgezeichnet.

2.5 Postoperative Überwachung

Die wachen und orientierten Patienten wurden auf die Station verlegt. In den 2 Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr (Zeitpunkt T0) wurde in 30-minütigem Abstand (Zeitpunkte T30, T60, T90 und T120) sowie 8 und 24 Stunden (Zeitpunkte T8h und T24h) später folgende Parameter erhoben: Puls, Blutdruck, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung im Blut. Außerdem wurde dabei die Sedierung mittels einer verbalen Schätzskala (VSS) erfaßt. Die Skala umfaßt 5 Kategorien: 1 = nicht erweckbar; 2 = schwer erweckbar; 3 = leicht erweckbar; 4 = wach, ruhig; 5 = wach, überaktiv. Ebenfalls dokumentiert wurde das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen. Wenn die Patienten über Übelkeit klagten oder sich erbrechen mußten, wurde zur Therapie 10 – 20 mg Metoclopramid gegeben.

2.6 Perioperative Tests

Den Patienten wurden zu denselben Zeitpunkten, 30, 60, 90 und 120 Minuten sowie 8 und 24 Stunden nach Beendigung der Narkosegaszufuhr, die Testbögen vorgelegt, die sie bereits präoperativ einmal bearbeitet hatten.

Auf den ersten beiden Bögen befanden sich die visuellen Analogskalen, in denen von den Patienten eine individuelle Einschätzung ihrer Schmerzsituation, Wachheit, motorischer Fähigkeit und psychischer Verfassung gefordert wurde.

Die Anweisung für die Patienten lautete: Bitte markieren sie auf diesen Skalen mit einem senkrechten Strich die Stelle, die ihrem Zustand entspricht. Die beiden Begriffe an beiden Enden der waagrechten Linien geben jeweils die extremen Ausprägungen der befragten Selbsteinschätzung an.

Ausgewertet wurden diese Skalen, indem der Abstand der senkrechten Linie vom linken Rand der Skala in cm gemessen wurde.

Im folgenden eine Abbildung der Skalen, die den Patienten vorgelegt wurden:

Xenon Protokoll		Pat. Nr.
Skalen		Initialen Gruppe T 30
kein Schmerz _____	unerträglich	
wach _____	schläfrig	
wirr _____	klar	
verlangsamt _____	geistig rege	
aufmerksam _____	verträumt	
stark _____	schwach	
geschickt _____	unbeholfen	
lethargisch _____	energiegeladen	
unfähig _____	fähig	
ruhig _____	aufgeregt	
zufrieden _____	unzufrieden	

Xenon Protokoll		Pat. Nr.
Skalen		Initialen Gruppe T 30
angespannt _____	entspannt	
froh _____	traurig	
feindlich _____	freundschaftlich	
interessiert _____	gelangweilt	
zurückgezogen _____	gesellig	
<u>3. Übelkeit:</u>	1	2 3
<u>4. Erbrechen:</u>	1	2 3
<u>5. Bemerkungen zum Ausfüllen der Befindlichkeitskalen:</u>		

Abbildung 1: Perioperative Test: visuelle Analogskalen

Die Wiederkehr der kognitiven und motorischen Funktionen wurde mittels zweier Tests auf dem dritten und vierten der Testbögen erfaßt.

Beim Test der kognitiven Funktion mußten die Patienten während 90 Sekunden einer Zahlenreihe die richtigen Symbole zuordnen. Die jeweils zu den Zahlen zugehörigen Symbole waren oben auf dem Testbogen abgebildet.

Die Anweisung für die Patienten lautete: Versuchen sie, soviel wie möglich der Kästchen mit dem richtigen Symbol zu füllen. Sie haben dafür 90 Sekunden Zeit.

Gemessen wurde bei diesem Test die Anzahl der richtigen Markierungen.

Im folgenden eine Abbildung des Tests, der den Patienten vorgelegt wurde.

Pat.Nr
 Initialen
T30

10. Zahlen-Symbol-Test

1	2	3	4	5	6	7	8	9	Punkte
—	⊥	⊐	L	U	O	^	X	=	

90°

Beispiel

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	

Abbildung 2: Perioperative Tests: Zahlen-Symbol-Test

Die motorische Funktion wurde durch eine Trieger- (Punkt-)figur getestet, die die Patienten nachzeichnen mußten.

Die Anweisung für die Patienten lautete: Bitte zeichnen sie die Punktfigur so genau wie möglich nach. Es geht dabei nicht um Geschwindigkeit, sondern um Genauigkeit.

Gemessen wurde bei diesem Test die Anzahl der verfehlten Punkte.

Im folgenden eine Abbildung des Tests, der den Patienten vorgelegt wurde.

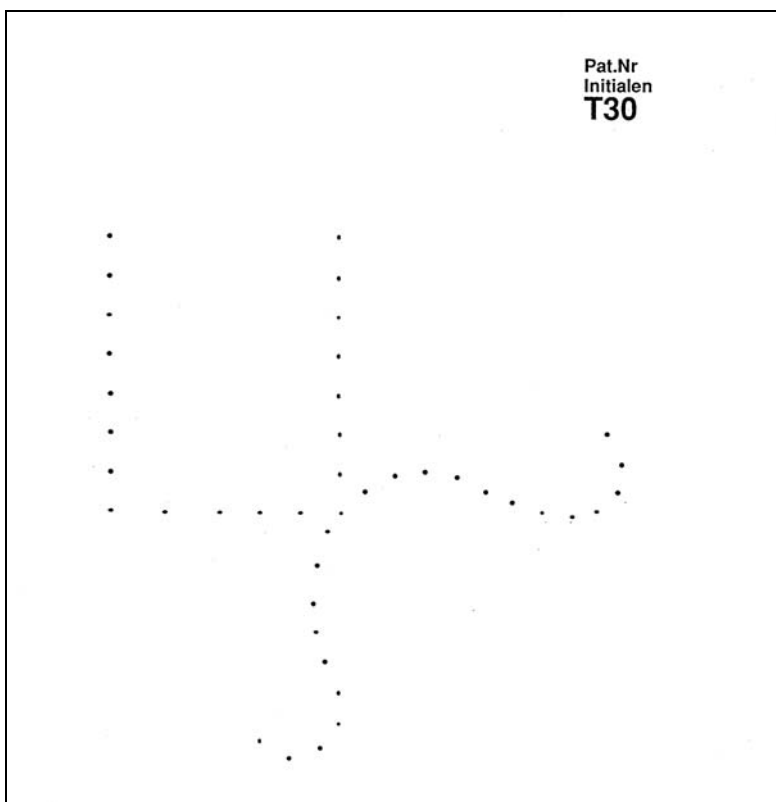


Abbildung 3: Perioperative Tests: Triegerfigur

Der Studienablauf und die Testzeitpunkte sind auf folgender Tabelle übersichtlich dargestellt:

Tabelle 4: Zeitlicher Ablauf der Studie

Vortag															
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Aufklärung über Anästhesie</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Aufklärung über Studie</td> </tr> <tr> <td>T prae</td> <td>Testreihe</td> </tr> </table>		Aufklärung über Anästhesie		Aufklärung über Studie	T prae	Testreihe								
	Aufklärung über Anästhesie														
	Aufklärung über Studie														
T prae	Testreihe														
Studientag															
	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;">Anästhesie</td> </tr> <tr> <td>T 0 min</td> <td>Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr</td> </tr> <tr> <td>T 30 min</td> <td>Testreihe</td> </tr> <tr> <td>T 60 min</td> <td>Testreihe</td> </tr> <tr> <td>T 90 min</td> <td>Testreihe</td> </tr> <tr> <td>T 120 min</td> <td>Testreihe</td> </tr> <tr> <td>T 8h</td> <td>Testreihe</td> </tr> </table>	Anästhesie		T 0 min	Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr	T 30 min	Testreihe	T 60 min	Testreihe	T 90 min	Testreihe	T 120 min	Testreihe	T 8h	Testreihe
Anästhesie															
T 0 min	Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr														
T 30 min	Testreihe														
T 60 min	Testreihe														
T 90 min	Testreihe														
T 120 min	Testreihe														
T 8h	Testreihe														
1. Tag post-OP															
	<table border="1"> <tr> <td>T 24h</td> <td>Testreihe</td> </tr> </table>	T 24h	Testreihe												
T 24h	Testreihe														

2.7 Postoperative Schmerztherapie

Das Schmerzniveau wurde postoperativ auf zwei Weisen erfaßt: Zum einen die visuelle Analogskala, die Teil des Skalenblattes ist, das die Patienten ausfüllen mußten, zum anderen durch eine verbale Schätzskaala, die von den Untersuchern zu den Testzeitpunkten erfragt wurde. Dabei konnten die Patienten zwischen den Graden 1 = keine Schmerzen; 2 = leicht; 3 = mittel; 4 = stark; 5 = unerträglich auswählen: Die Patienten wurden zur postoperativen Schmerztherapie mit einer PCA-Pumpe versorgt (Abbott, Wiesbaden). Verwendetes Medikament war Morphin in der Konzentration 1 mg/ml. Die PCA-Erhaltungsdosis wurde auf 0,02 mg pro kg Körpergewicht eingestellt, bei intravenöser Applikation, das Sperrintervall auf 8 Minuten, die 4-Stunden-Maximaldosis auf 30 mg. Bei Bedarf konnten die Patienten bis zu vier mal einen Bolus von 0,05 mg pro kg Körpergewicht erhalten, bis ein zufriedenstellendes Analgesieniveau erreicht war. Die Erhaltungsdosis konnten sich die Patienten selbst bei Bedarf verabreichen. Es wurde die Menge an Morphin notiert, die die Patienten über die PCA-Pumpe bis zum jeweiligen Testzeitpunkt erhalten hatten. Ebenfalls wurde die Dauer bis zur ersten postoperativen Analgetikagabe auf Wunsch der Patienten festgehalten. Trat unter der Morphintherapie Erbrechen auf, so wurde auf die gleiche Weise wie oben genannt therapiert. Wegen starker Schmerzen selbst unter hohen Morphindosen wurde sieben Patienten in der ersten postoperativen Nacht noch zusätzlich Metamizol oder Diclofenac verabreicht.

2.8 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden auf einem Studienprotokoll festgehalten und in eine Excel-Datei (Microsoft, USA) eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SAS, für Windows 8.1 (SAS-Institut Cary, USA).

Gruppenvergleiche zwischen den Studienarmen wurden mit Mann-Witney-U-Test durchgeführt. Die Berechnung von Konfidenzintervallen erfolgte über verteilungsfreie Verfahren.

Ergebnisse wurden als signifikant eingestuft, wenn die ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ($p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Bezüglich der Geschlechterverteilung, der Altersstruktur und des body-mass-index (BMI) ist die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben. Die Mediane für Alter und BMI der verschiedenen Gruppen liegen jeweils innerhalb der 95% Konfidenzintervalls (KI) der beiden anderen.

Tabelle 5: Epidemiologische Daten

		Gesamt		Xenon 50%		Xenon 70%		Lachgas	
Anzahl	Männlich	49	16	20	18	20	15	20	15
	Weiblich	11	4	20	2	20	5	20	5
Alter (Median)	95% KI	26	22	26,5	24	27	24	26	24
	vom Median		31		33		31		31
BMI (Median)	95% KI	24,1	23,4	24,7	23,0	24,1	21,7	23,3	21,7
	vom Median		26,0		25,5		26,2		26,2

3.2 Anästhesieverlauf

Bei allen Patienten konnte die Allgemeinanästhesie wie oben beschrieben durchgeführt werden. Es ergaben sich keine schwerwiegenden Komplikationen, bei keinem Patienten mußte intraoperativer Blutverlust ausgeglichen werden. Bei je einem Patienten aus der Lachgas- und der Xenon 70%-Gruppe war intraoperativ wegen Bradykardie die Gabe von Atropin notwendig, bei je einem Patienten aller drei Gruppen mußte vor Anästhesieende ein bestehender Relaxansüberhang mit Pyridostigmin und Atropin antagonisiert werden.

Die Anästhesiedauer ist bei allen drei Gruppen vergleichbar lang, die Mediane liegen jeweils innerhalb des 95% Konfidenzintervalls der beiden anderen.

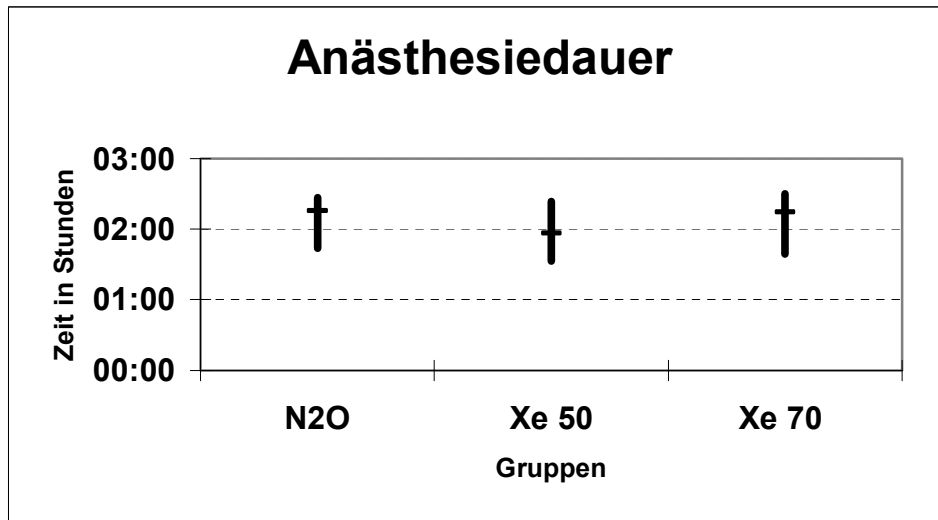


Abbildung 4: Median (oberes und unteres 95% Konfidenzintervall) der Anästhesiedauer der drei Gruppen

Beim Desfluran-Verbrauch ergeben sich im Vergleich zwischen den drei Gruppen deutliche Differenzen sowohl für die Gesamtdosis an Desfluran, gemessen in MAC-Stunden, als auch bei der zu OP-Ende benötigten endtidalen Desflurankonzentration.

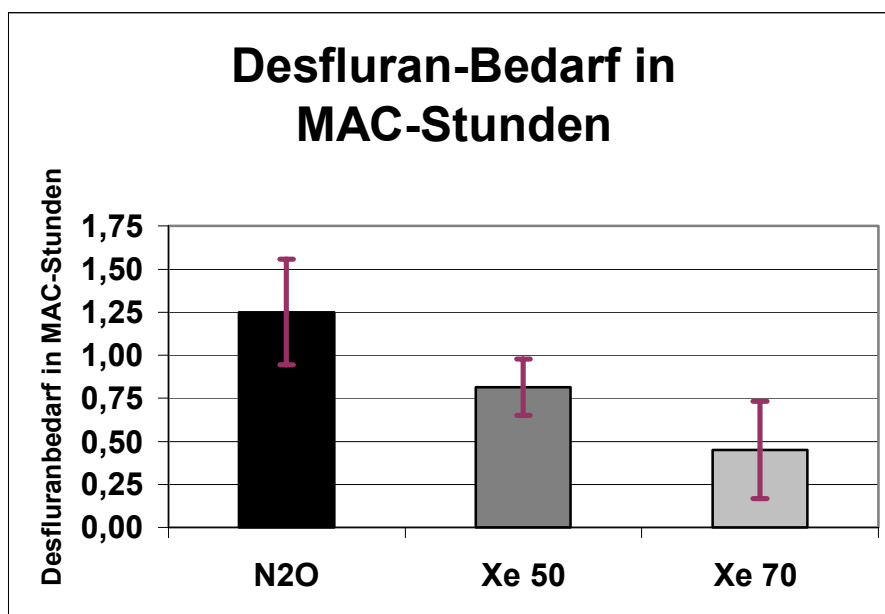


Abbildung 5: Unterschiede im Desfluranbedarf: Dosis in MAC-Stunden (Median und 95% KI)

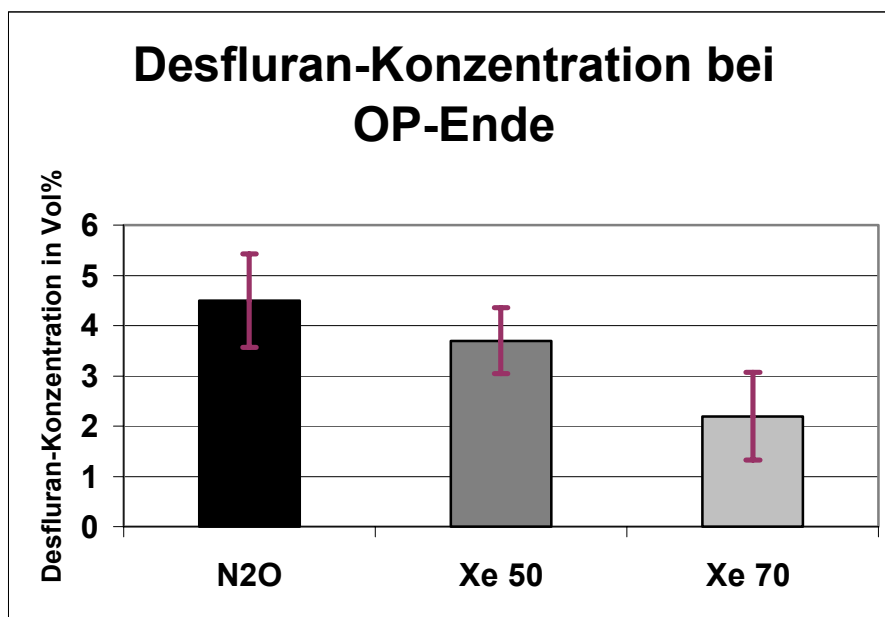


Abbildung 6: Unterschiede im Desfluranbedarf: endtidale Konzentration in Vol% bei OP-Ende (Median und 95% KI)

Die Differenzen sind signifikant, wenn die p-Werte unter 1,8% liegen. Die p-Werte orientieren sich hier nicht an den üblichen 5%, da aufgrund des dreifachen Testens der drei Gruppen gegeneinander die tatsächliche Irrtumswahrscheinlichkeit höher liegt. Somit besteht zwischen den drei Gruppen ein signifikanter Unterschied

Tabelle 6: Unterschiedswahrscheinlichkeit des Desfluran-Verbrauchs, p-Werte nach Mann-Witney-U

	Lachgas/Xenon 50	Lachgas/Xenon70	Xenon50/Xenon70
MAC-h	0,0123	0,0015	0,0166
Des-Konz bei OP-Ende	0,0177	0,0002	0,0160

3.3 Aufwachverhalten

Abbildung 7 zeigt die Unterschiede im Aufwachverhalten nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr. Bei den Aufforderungen „Hand drücken“, „Namen sagen“ und „Geburtsdatum sagen“ brauchen Patienten der Gruppe Lachgas mehr Zeit bis zur korrekten Antwort, die Zeiten der Gruppen Xenon 50% und Xenon 70% sind nahezu gleich.

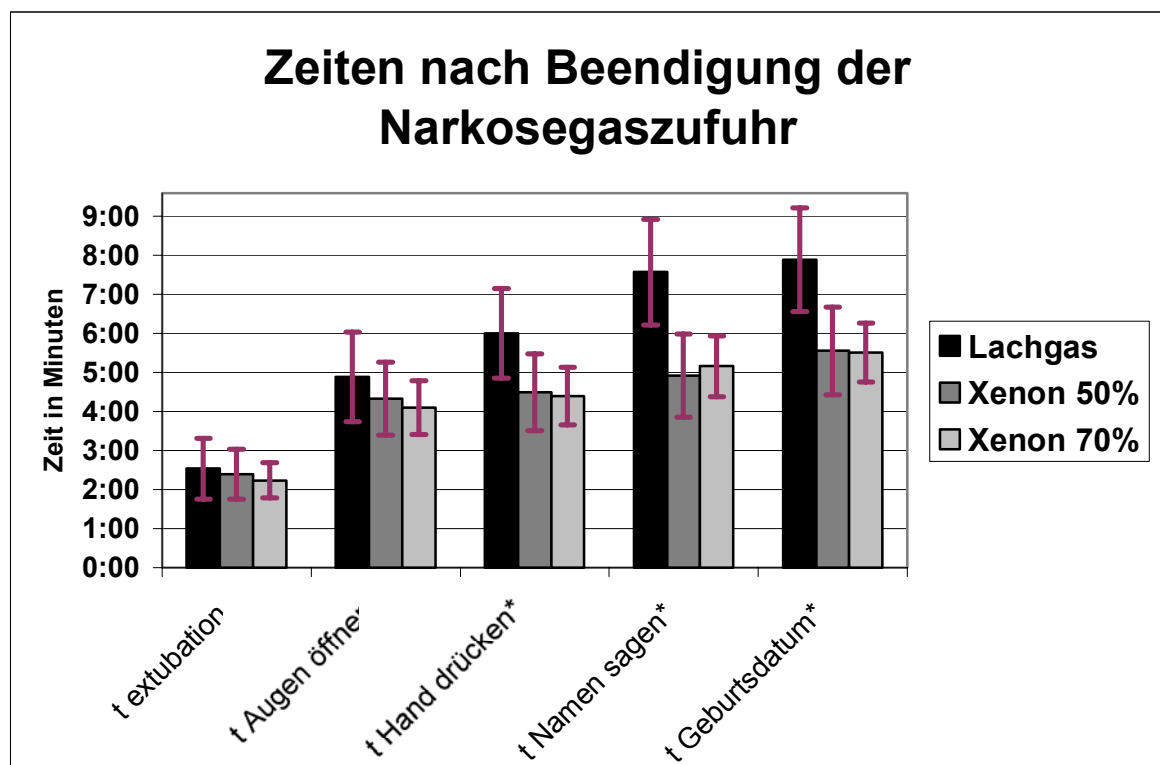


Abbildung 7: Aufwachzeiten nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr (Median und 95% KI)

*signifikanter Unterschied zwischen Lachgas und Xenon 70%

Es wurden hier die Gruppen Lachgas und Xenon 70% gegeneinander getestet. Bei den Kategorien Hand drücken, Namen sagen und Geburtsdatum sagen besteht zwischen den Gruppen Lachgas und Xenon 70% ein statistisch signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$.

Zwischen Anästhesiedauer und Aufwachzeit besteht kein Zusammenhang. Die nach Spearman berechneten Korrelationskoeffizienten für das Gesamtkollektiv zeigen keine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) die p-Werte sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten Aufwachzeiten / Anästhesiedauer

Spearman	Extubation	Augen öffnen	Hand drücken	Namen sagen	Geb.Dat.
Korr.-koeff.	0,097	0,066	0,086	0,149	0,132
p-Wert	0,47	0,62	0,52	0,26	0,32

Die Desflurandosis und die Desfluran-Konzentration bei OP-Ende dagegen beeinflusst die Aufwachzeiten. Es wurde bereits gezeigt, daß bei diesen Variablen ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Hier zeigen die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für das Gesamtkollektiv in allen Fällen außer MAC-h/Extubation eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$), die p-Werte sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten Aufwachzeiten / Desfluranbedarf

Spearman		Extub.	Augen	Hand	Namen	Geb.Dat.
MAC-h	Korr.-koeff.	0,233	0,361	0,408	0,445	0,475
	p-Wert	0,075	0,005	0,001	0,001	<0,001
Des.-Konz. bei OP-Ende	Korr.-koeff.	0,322	0,545	0,566	0,570	0,587
	P-Wert	0,013	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

3.4 Postoperative Vigilanz

In der postoperativen Phase lag die von einem Beobachter eingestufte Wachheit in den ersten 2 Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr immer zwischen 3 (leicht erweckbar) und 4 (ruhig). Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar.

Die eigene Einschätzung der Patienten ihres Wachheitszustandes auf den visuellen Analogskalen (VAS) zeigt ein genaueres Bild, da diese Skalen eine feinere Abstufung von Unterschieden ermöglichen. In den Abbildungen 9 und 10 werden zwei der Skalen, die sich auf den Wachheitszustand beziehen, ausgewertet. Dargestellt ist der Median sowie das 95% Konfidenzintervall der Markierungen.

Hier zeigen sich vor allen Dingen zwischen der Lachgas- und der Xenon 70%-Gruppe Differenzen. Statistisch getestet wurde jeweils der Unterschied zwischen Lachgas und Xenon 70% zu den Zeitpunkten T30 und T60, da ein möglicher Unterschied in der ersten Stunde nach Beendigung der Narkosegaszufuhr in der Praxis am bedeutsamsten ist (60). Bei der Skala „wach/müde“ ist dieser zum Zeitpunkt T60 auch signifikant mit einem p-Wert von 0,039.

An der x-Achse stehen hier die Zeitpunkte präoperativ, 30, 60, 90 und 120 Minuten, sowie 8 und 24 Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr, auf der y-Achse ist der Abstand von dem linken Rand der Skala mit dem Adjektiv wach, bzw. aufmerksam angetragen.

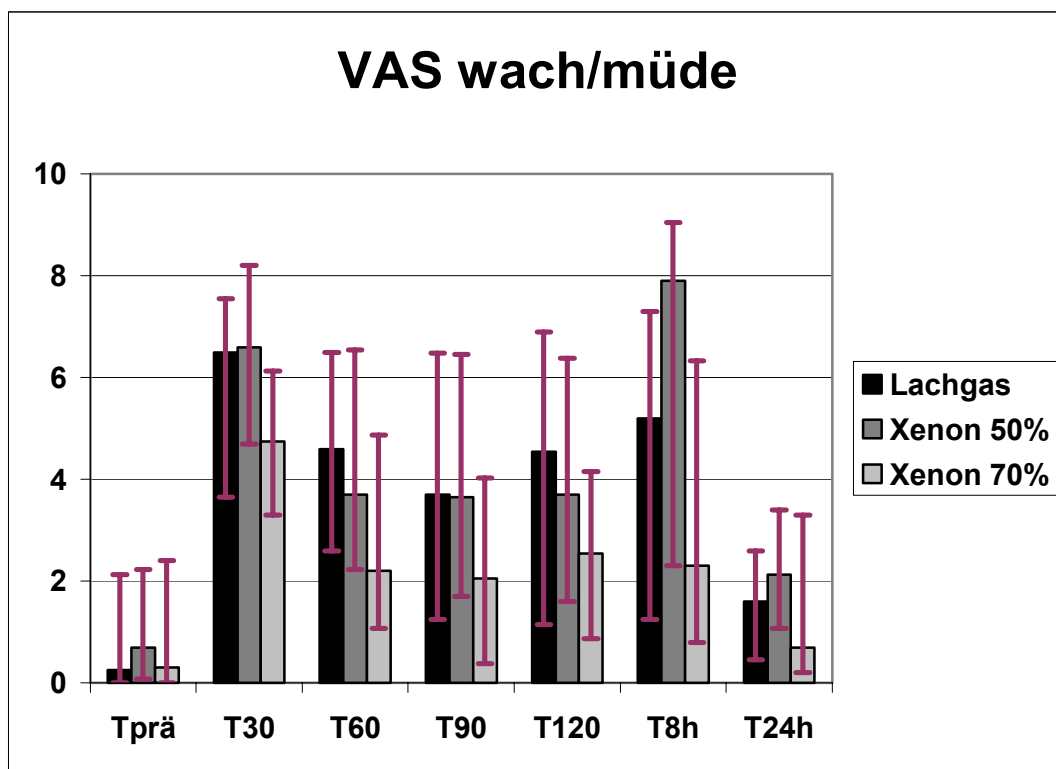


Abbildung 8: Visuelle Analog-Skala für wach (0) / müde (10), (Median, 25% und 75% Quantile)

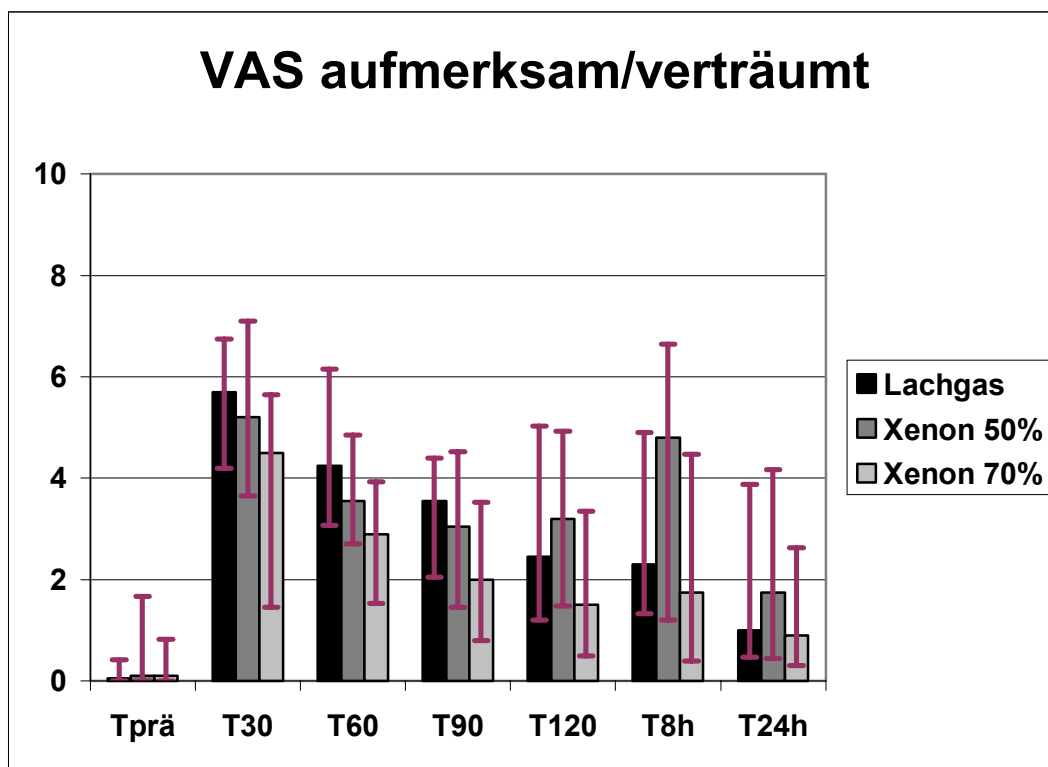


Abbildung 9: Visuelle Analog-Skala für aufmerksam (0) / verträumt (10), (Median, 25% und 75% Quantile)

Auf diesen Skalen hatten die Patienten nicht nur die Möglichkeit, ihren Wachheitszustand, sondern auch ihre motorischen und kognitiven Fähigkeiten einzuschätzen. In den Abbildungen 11 und 12 werden die Ergebnisse bei den Skalen unfähig/fähig und verlangsamt/geistig rege dargestellt, ebenfalls mit Median und 95% Konfidenzintervall.

Statistisch getestet wurde wiederum jeweils der Unterschied zwischen Lachgas und Xenon 70% zu den Zeitpunkten T30 und T60. Hier ist kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar.

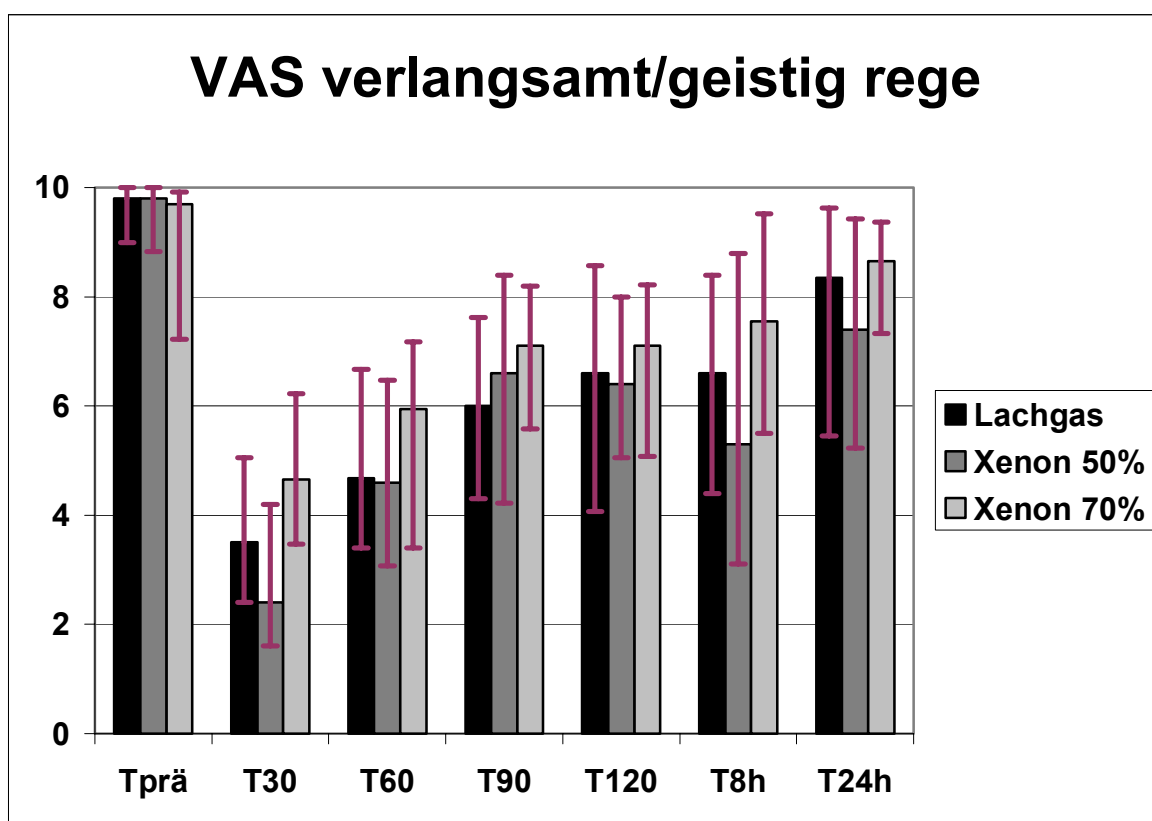


Abbildung 10: Visuelle Analog-Skala für verlangsamt (0) / geistig rege (10), (Median, 25% und 75% Quantile)

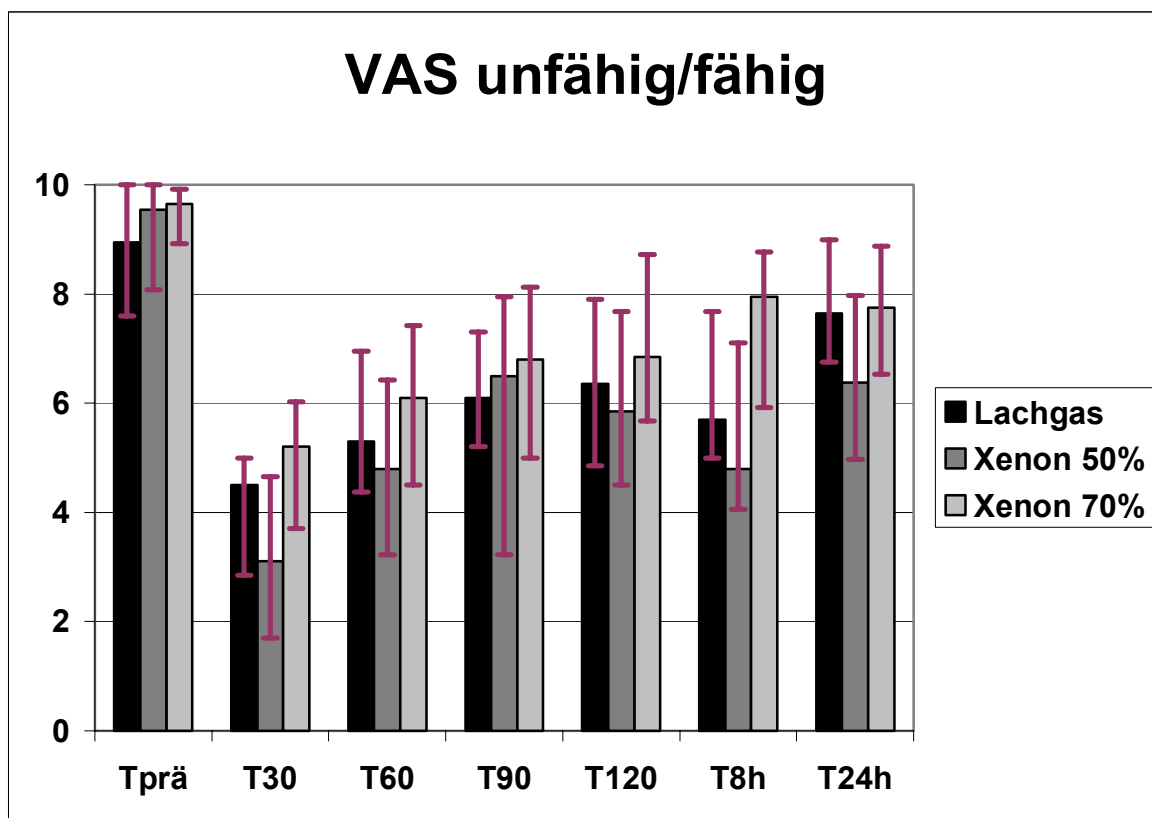


Abbildung 11: Visuelle Analog-Skala für unfähig (0) / fähig (10), (Median, 25% und 75% Quantile)

Diese Werte beruhen auf der subjektiven Einschätzung der Patienten ihres Wachheitszustandes und ihrer motorischen und kognitiven Fähigkeiten. Objektiver werden diese durch den Zahlen-Symbol-Test (ZST) und die Triegerfigur bestimmt, die die Patienten zu den üblichen Zeitpunkten durchzuführen hatten.

Um die Werte von einem ungleichmäßigen präoperativen Ausgangsniveau zu bereinigen und so einen möglichen Unterschied herauszufinden, haben wir die Werte der postoperativen Tests von dem Ausgangswert abgezogen, der am Vortag vor der Operation bestimmt wurde. Beim Zahlen-Symbol-Test besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen. Statistisch getestet wurde der Unterschied zwischen Lachgas und Xenon 70% zu den Zeitpunkten T30 und T60.

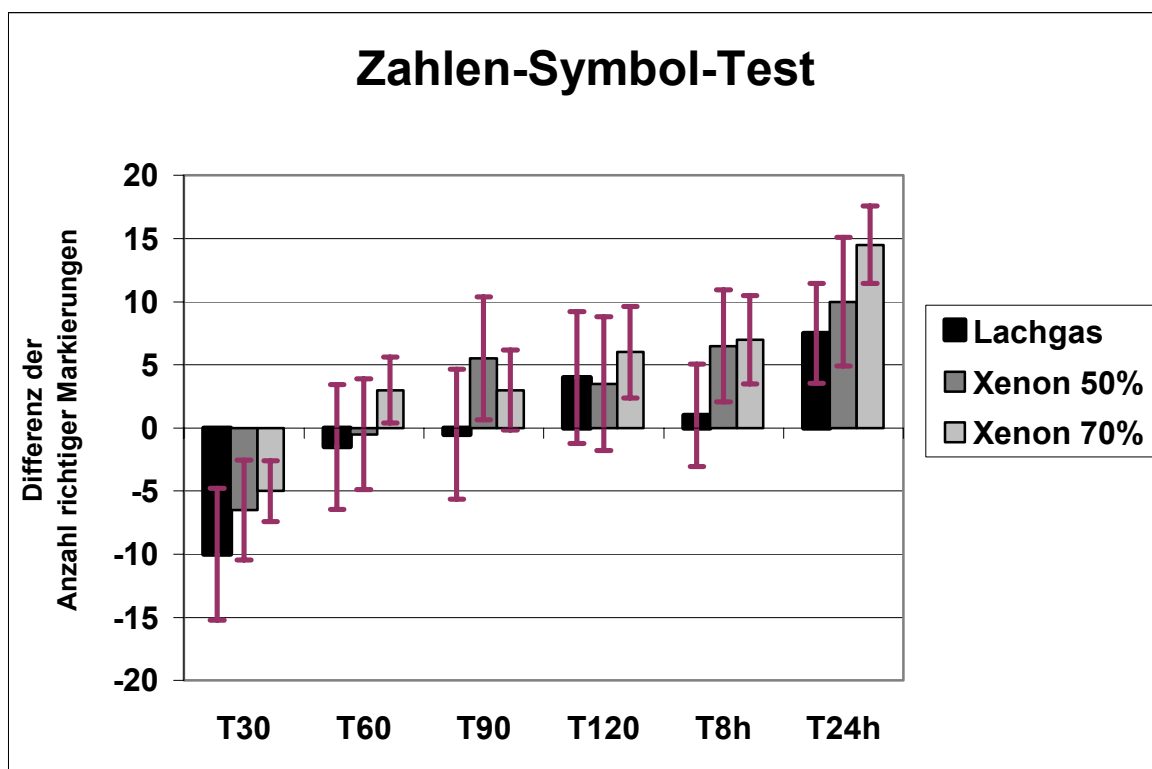


Abbildung 12: Differenz zwischen Ausgangsergebnis und postoperativen Ergebnissen beim ZST (Median und 95% Konfidenzintervall)

Ähnlich ist es bei der Triegerfigur. Die Streuung der Werte ist sehr groß und die Unterschiede erreichen wiederum kein signifikantes Niveau.

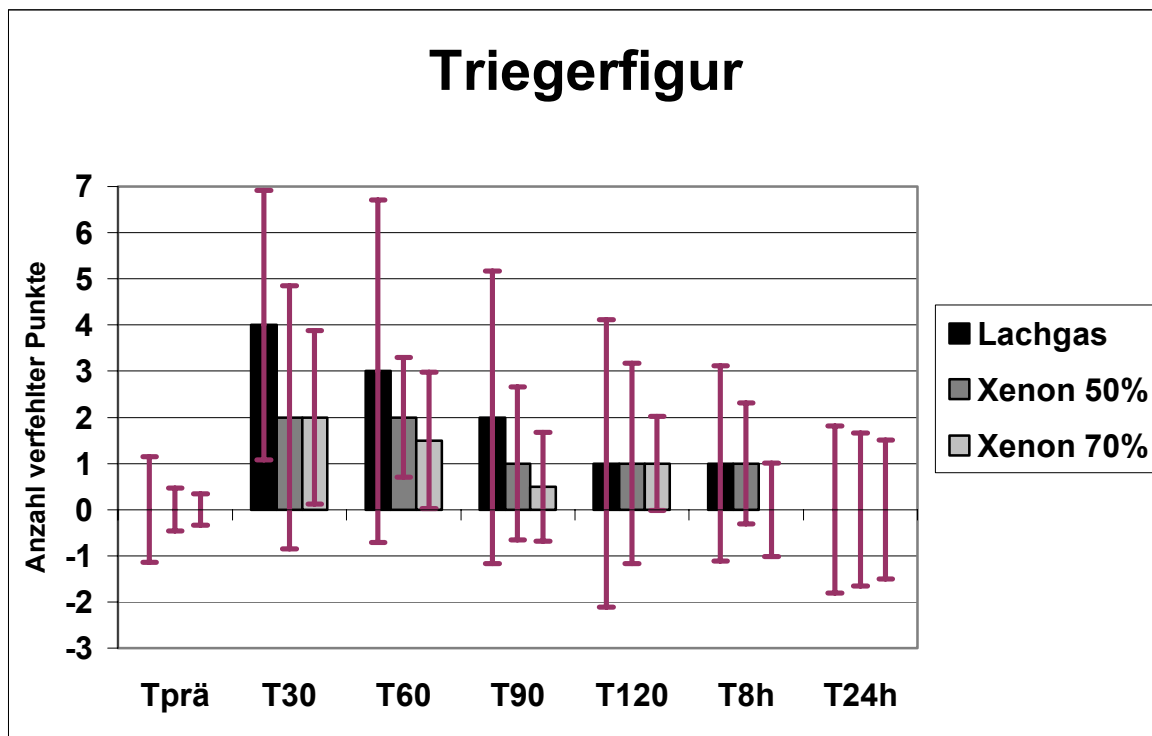


Abbildung 13: Anzahl der verfehlten Punkte bei der Triegerfigur (Median und 95%KI)

3.5 Schmerz

Bei der eigenen Einschätzung der Patienten auf der VAS sowie bei den objektiven Kriterien, Zeitpunkt bis zur ersten Morphingabe und Morphinanforderung über PCA, ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden. Ausgewertet wurden hier nur die Messungen bis 120 Minuten nach T0, da in Nacht nach OP zusätzliche Schmerzmittelgaben durch die Stationsärzte erfolgten, die nicht erfaßt werden konnten.

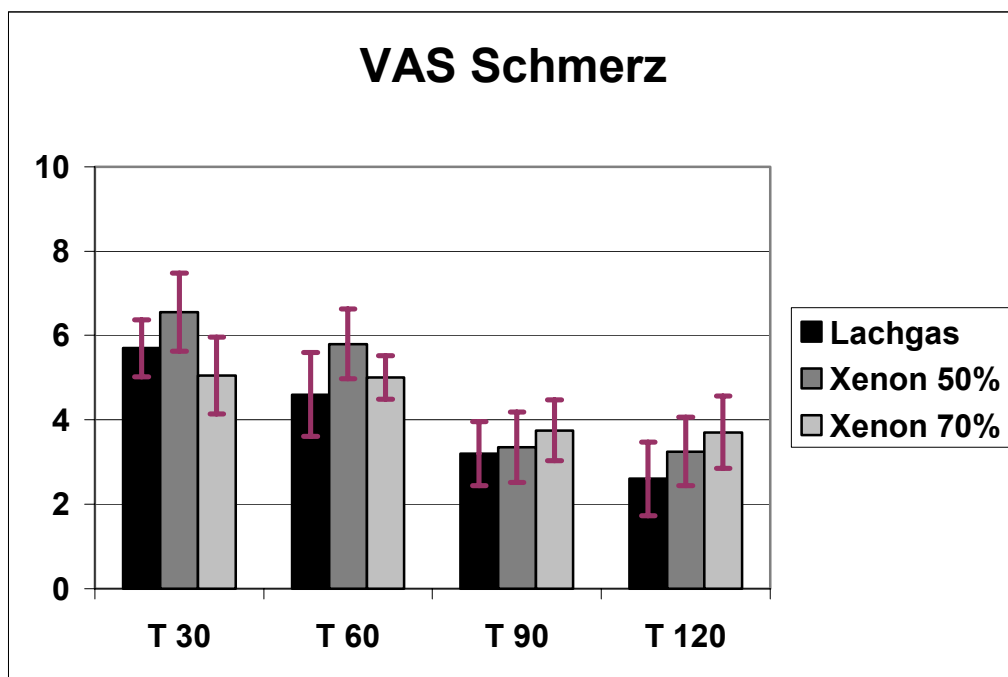


Abbildung 14: VAS für Schmerz zu den Testzeitpunkten T30 – T120, kein Schmerz = 0; unerträglicher Schmerz = 10; (Median, 25% und 75% Quantile)

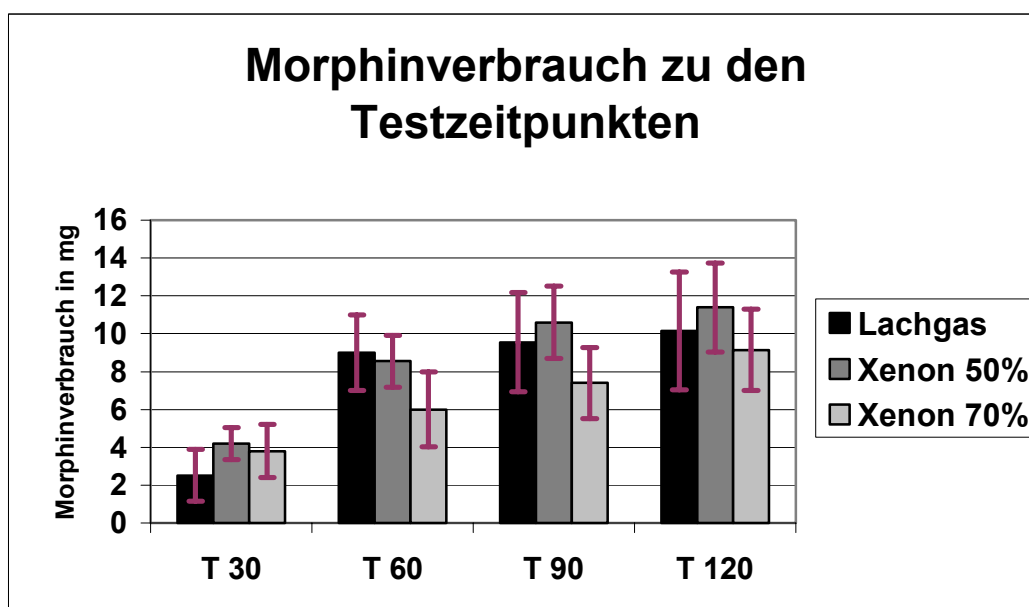
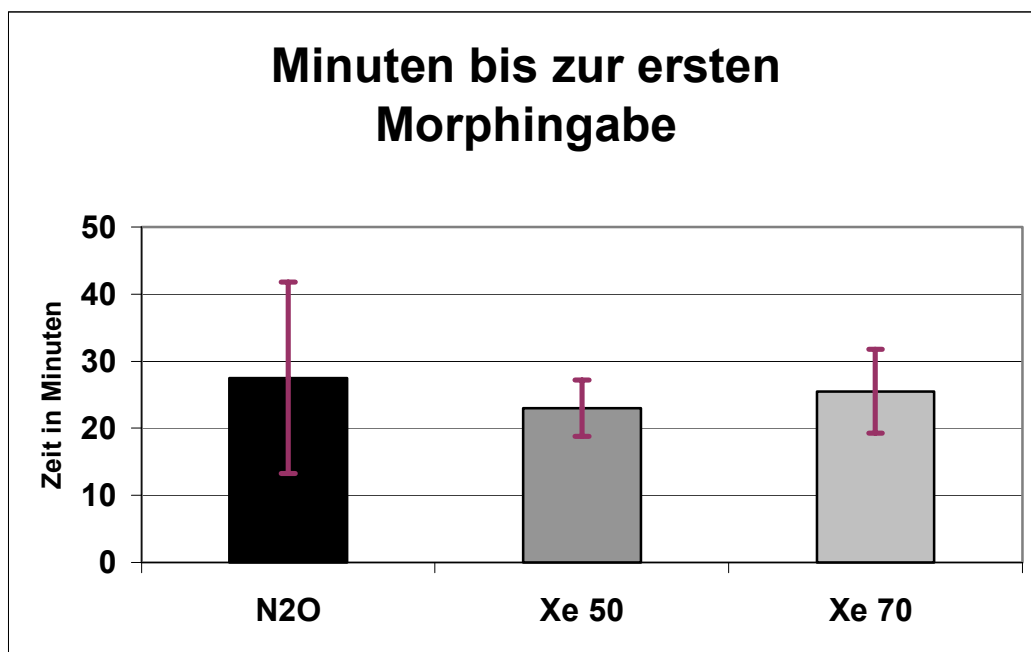


Abbildung 15: Kumulierter Morphinverbrauch in mg bis zu den Testzeitpunkten. (Median und 95% Konfidenzintervall)



**Abbildung 16: Zeit in Minuten bis zur ersten Morphingabe auf Wunsch des Patienten.
(Median und 95%KI)**

3.6 Übelkeit und Erbrechen

Bei der Anzahl der Patienten mit Übelkeit oder Erbrechen in den ersten zwei Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr besteht zwischen den drei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

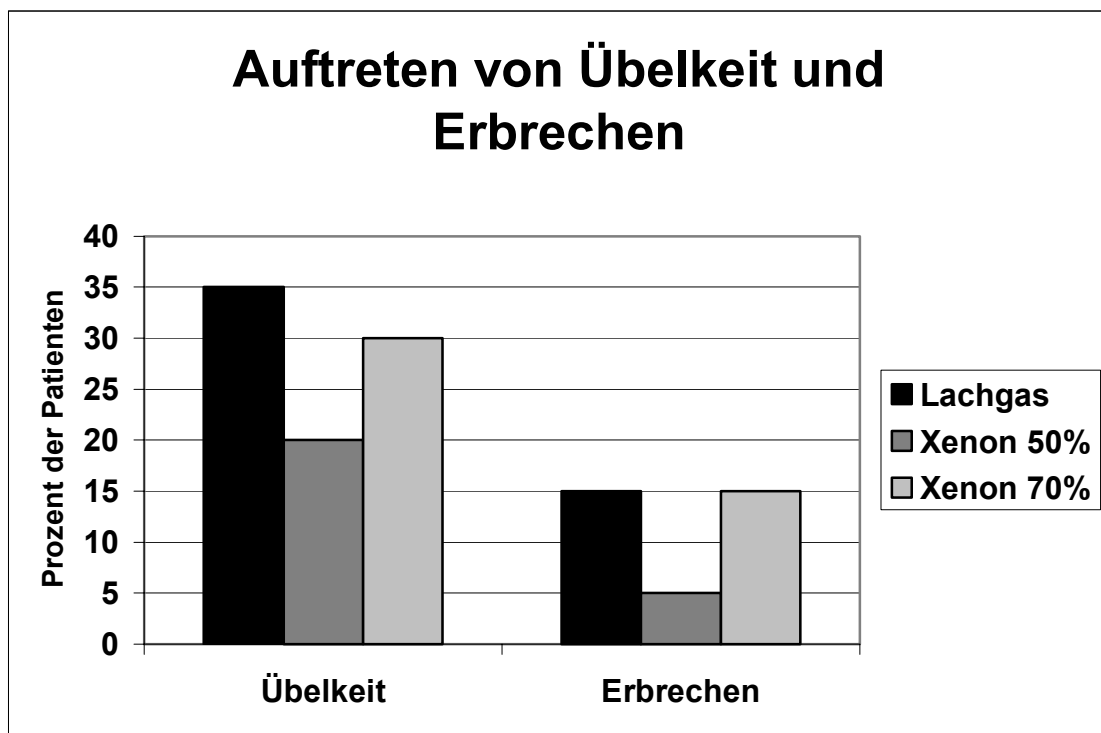


Abbildung 17: Prozentzahl der Patienten mit Übelkeit bzw. Erbrechen im Zeitraum bis 2 Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr

4 Diskussion

4.1 Aufwachverhalten

Es wird im allgemeinen davon ausgegangen, daß die Zeit, die ein Patient nach einer Allgemeinanästhesie zum Aufwachen benötigt, von dem Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten des verwendeten Inhalationsanästhetikums abhängt (18). Xenon hat von allen derzeit angewendeten Inhalationsanästhetika den niedrigsten Koeffizienten, er wird in der Literatur allgemein mit 0,14 (105) angegeben. Damit liegt er weit unter dem des Lachgases mit 0,47 (88), dem des Desfluran mit 0,42 (51) und dem des Sevofluran mit 0,65 (18). Dementsprechend sollten Patienten nach einer Allgemeinanästhesie mit Xenon deutlich schneller aufwachen, als nach der Verwendung herkömmlicher Inhalationsanästhetika. Allerdings kumuliert Xenon als sehr fettlösliches Gas in fettreichen Geweben. So haben Ahmad et al. gezeigt, daß sich das Isotop ¹³³Xenon in verfettetem Lebergewebe anreichert (2). Nach langen Anästhesien könnte sich dadurch die Aufwachzeit verändern. Goto et al. haben aber 1997 gezeigt, daß die Aufwachzeiten nach Xenon-Anästhesie nicht von der Dauer der Anästhesie abhängen (38).

Die Zeit bis zur Wiederkehr des Bewußtseins hängt außerdem noch von vielen anderen Faktoren ab. Unter anderem sind Alter, Körpertemperatur, Schmerz sowie die Menge an intraoperativ zusätzlich gegebenen Hypnotika und Analgetika von Bedeutung (60). Dadurch können nie die einzelnen Absolutwerte verschiedener Studien miteinander verglichen werden, es sind nur relative Angaben aussagekräftig.

Wir haben die Zeiträume zwischen Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr bei suffizienter Spontanatmung und Erwachen aus der Anästhesie verglichen. Dabei haben wir als vergleichbare Zeitpunkte die Extubation, erstmaliges Öffnen der Augen auf Aufforderung,

Drücken der Hand auf Aufforderung, korrekte Nennung des Namens und des Geburtsdatums gewertet.

In der hier vorliegenden Studie besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe Xenon70% und Lachgas bei den Kategorien Hand drücken, Namen sagen und Geburtsdatum sagen. Es ergab sich keine Korrelation zwischen Dauer der Anästhesie und Aufwachzeiten.

Unsere Resultate unterstützen die Hypothese, daß nach einer Anästhesie mit Xenon die Aufwachzeiten geringer sind als bei der Anwendung von Lachgas. Diese Ergebnisse werden aber auch durch unterschiedlich Faktoren beeinflusst, so daß man nicht daraus schließen kann, die Unterschiede seien alleine durch die geringere Löslichkeit zustande gekommen. Daß bei den Xenon-Anästhesien im Durchschnitt weniger Desfluran zusätzlich gegeben werden mußte, kann ebenfalls diese Ergebnisse begründen. Es ist nicht möglich, bei unseren Resultaten die Effekte durch die geringere Löslichkeit von Xenon und der geringeren Menge an Desfluran zu trennen.

Nach der Erstanwendung von Xenon als Inhalationsanästhetikum am Menschen durch Cullen et al. 1951 (17) testeten Morris et al. 1955 die Anwendbarkeit an 7 Patienten aus. Er wendete Xenon in Konzentrationen bis zu 80% als alleiniges Narkosemittel an. Bei 5 dieser 7 Patienten wird ein schnelles Erwachen beschrieben, ohne daß allerdings dabei genauer definiert wird, ab welcher Reaktion der Patient als wach angesehen wird. Bei Nummer 2 der beschriebenen Fälle scheint der Patient nach dem Erwachen etwas lethargisch, dieses wird durch einen Überhang an Curare, daß für die Intubation gegeben wurde, erklärt. Patient Nummer 5 wacht ebenfalls verzögert auf, ohne daß dafür eine Erklärung im Text angegeben wird. Diese Ergebnisse entsprechen der Erwartung einer schnellen Aufwachphase nach Xenon-Anästhesie und stimmen auch mit unseren Feststellungen überein. Interessant ist hier die Beobachtung des schnellen Erwachens unter der alleinigen Anwendung von Xenon, ohne zusätzliche andere Hypnotika (77).

Neuere Studien bestätigen diese Ergebnisse aus der Vergangenheit der Xenon-Anwendung. 1993 untersuchten Luttrop et al. 17 ASA-I Patienten, die sich elektiven Eingriffen unterzogen. Die Anästhesie wurde in diesem Fall durch 65 % Xenon aufrechterhalten, bei Bedarf wurde die Anästhesie mit Fentanyl in Boli von 0,1 mg ergänzt. Die durchschnittliche Zeit von der Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr bis zur Extubation betrug 4 min, nach weiteren 3 konnten die Patienten ihren Namen und Geburtsdatum sagen. Es fand kein Vergleich mit einem herkömmlichen Anästhesieverfahren statt, dadurch ist dieses Ergebnis nur begrenzt verwertbar (66).

Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte 1994 ein weiteres Mal Ergebnisse nach Xenon-Anästhesien. Dabei wird die Aufwachzeit im Durchschnitt mit weniger als 5 Minuten angegeben. Die Patienten konnten unmittelbar nach dem Erwachen Namen und Geburtsdatum angeben und berichteten von gutem traumlosen Schlaf. Wiederum wurde nicht mit anderen Allgemeinanästhesieverfahren verglichen.

Interessant ist diese Studie durch genaue Messung des wash-out des Xenons nach der Anästhesie. Bereits nach 2 Minuten betrug die Xenonkonzentration in der Ausatemluft nur noch 5%, 5 Minuten nach Beendigung der Zufuhr war die Konzentration unter 2%. Nach 5 Minuten hatten die Patienten durchschnittlich einen Liter Xenon ausgeatmet, 10 Minuten später einen zweiten Liter (68).

Direkt zwischen Lachgas und Xenon verglichen wurde 1990 bei einer Untersuchung von Lachmann et al. Jeweils 20 Patienten erhielten entweder 70% Xenon oder 70% Lachgas zur Anästhesie. Die beiden Gruppen waren vergleichbar in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Anästhesiedauer. Die Inhalationsanästhesie wurde in diesem Fall bei Bedarf durch Gabe von Fentanyl ergänzt. Dabei war der Fentanylbedarf in der Lachgasgruppe ungefähr fünfmal so groß wie in der Xenongruppe. Die Aufwachzeiten beider Gruppen waren vergleichbar, nur Patienten der Lachgasgruppe, die mehr als 0,4 mg Fentanyl erhalten hatten, benötigten signifikant mehr Zeit zum Aufwachen (56).

Ebenfalls 1990 veröffentlichten Boosma et al. Ergebnisse von 32 Patienten, die ebenfalls entweder 70 % Xenon oder Lachgas erhalten hatten, bei Bedarf ergänzt mit Fentanyl. Es zeigte sich kein Unterschied in den Aufwachzeiten, die für das Inhalationsanästhetikum geblindeten Untersucher konnten nicht sagen, welches der beiden Gase verwendet worden war (9).

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine Untersuchung von Goto et al., die im Jahr 1997 vorgestellt wurde. 54 ASA I-II Patienten, die sich einer abdominellen Hysterektomie unterzogen, wurden in drei Gruppen eingeteilt und erhielten entweder 60% Xenon, 60% Lachgas und 0,5% Isofluran oder 60% Lachgas und 0,7% Sevofluran. Die Allgemeinanästhesie wurde durch zusätzliche Epiduralanästhesie ergänzt. Bei Operationsende wurde die Inhalationsanästhetikazufuhr beendet und das System bei Spontanatmung der Patienten mit einem Frischgasfluß von 8 l/min gespült. Gemessen wurden die Zeiten bis zur Augenöffnung auf Aufforderung, Extubation, korrekte Nennung des Namens und Geburtsdatums und korrektes Zählen von 10 bis 1 in weniger als 15 Sekunden. Die Patienten der Xenon-Gruppe benötigten die Hälfte der Zeit wie die Patienten der N₂O-Sevofluran Gruppe und nur ein Drittel der Zeit der N₂O-Isofluran Gruppe. In dieser Untersuchung wurde auch, wie oben bereits erwähnt, festgestellt, daß die Dauer der Anästhesie keinen Einfluß auf die Ergebnisse hatte. Die Aufwachzeiten lagen unabhängig davon immer im selben Bereich (38, 40).

Diese Ergebnisse entsprechen unserer Feststellung, daß Patienten nach Xenon-Anästhesie weniger Zeit bis zur Extubation und Wiederkehr der Orientierung benötigen als nach Anwendung von Lachgas.

Es stellt sich aber noch die Frage, ob das schnellere Erwachen bei einer Xenon-Anästhesie praktische Vorteile hat. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn die Zeit, die im OP-Programm zwischen zwei Operationen liegt verkürzt werden kann. Man könnte in diesem Fall möglicherweise Zeit und damit auch Kosten einsparen. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann man vermuten, daß die Ausleitung der Allgemeinanästhesie bei Anwendung von Xenon kürzer dauert und die Patienten eher in den Aufwachraum verbracht werden können.

4.2 Postoperative Vigilanz

Die postoperative Vigilanz hängt Literaturangaben zufolge ähnlich der Aufwachzeit von der Löslichkeit der Inhalationsanästhetika im Blut ab (18). Es wird also bezüglich der postoperativen Vigilanz analog den Aufwachzeiten eine bessere Wachheit bei Patienten mit Xenon-Anästhesie und eine schnellere Erholung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten erwartet.

Einflußfaktoren sind vor allen Dingen die Menge an intra- und postoperativ gegebenen zusätzlichen Medikamenten, die Operationsdauer, Körpertemperatur und Schmerz. Die gängige Methode zur Erfassung der postoperativen Vigilanz ist, den Patienten Tests vorzulegen und ihre Ergebnisse zu vergleichen. Wiederum sind dabei Vergleiche der Absolutwerte der unterschiedlichen Studien mangels Eichung nicht möglich. Es ist nur möglich, generelle Trends in Beziehung zueinander zu setzen.

Wir haben den Wachheitszustand unserer Patienten 30, 60, 90 und 120 Minuten durch die Einschätzung eines Untersuchers mit einer verbalen Schätzskala und den subjektiven Eindruck unserer Patienten auf visuellen Analogskalen gemessen. Außerdem haben wir zu denselben Zeitpunkten ihre motorischen und kognitiven Fähigkeiten durch zwei Tests überprüft.

Bei der Einschätzung der Untersucher mittels verbaler Schätzskala ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Messung durch visuelle Analogskalen zeigt einen Trend in die Richtung, daß die Xenon 70%-Gruppe sich schneller erholt und sich selbst leistungsfähiger einschätzt als die Lachgas-Gruppe. Die Werte der Xenon 50%-Gruppe liegen meist zwischen denen der beiden anderen. Aus dieser Feststellung kann man eventuell eine Dosis-Wirkungsbeziehung ableiten, die diesen Trend weiter bestätigt. Der Unterschied ist bei der Skala wach/müde zum Zeitpunkt T60 auch signifikant. Ein vergleichbarer Trend zeigt sich bei der Auswertung des Zahlen-Symbol-Tests und der Triegerfigur, ohne daß die Unterschiede ein signifikantes Niveau erreichen.

Die Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung, die sich schon bei den Aufwachzeiten angedeutet hat, ohne daß signifikante Unterschiede meßbar sind. Wiederum ist nicht zu trennen, ob die Ergebnisse durch die geringere Löslichkeit des Xenons oder durch den geringeren Zusatz an Desfluran während der Anästhesie bedingt ist.

Bisher wurden zu der interessanten Frage des postoperativen Vigilanzniveaus nach Xenon oder Lachgas-Anästhesie keine Daten anderer Arbeitsgruppen veröffentlicht. Ein Vergleich, inwieweit unsere Ergebnisse durch andere Untersuchungen bestätigt werden, muß somit unterbleiben. Vielleicht könnte der Unterschied, der sich bei uns auf nicht signifikantem Niveau gezeigt hat, in einer Studie mit größeren Probandenzahlen bestätigt und validiert werden.

4.3 Postoperativer Schmerzverlauf

Die Erwartung bezüglich der Schmerzen ist von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Xenon hat eindeutig schmerzstillende Eigenschaften, diese wurden in tierexperimentellen Studien und an Probanden festgestellt (76, 87, 89).

In einer Studie von Petersen-Felix et al. 1998 wurde die analgetische Potenz von Lachgas und Xenon verglichen. Testpersonen atmeten als äquipotent angesehene Gaskonzentrationen ein, bei Lachgas 15%, 30%, 45% oder 60%, bei Xenon 10%, 20%, 30% oder 40%. Bei den Patienten wurde Reaktion auf Schmerzreiz durch Ischämie, Kälte und Strom, außerdem die Reaktionszeit gemessen. Weder bei Schmerzreiz noch Reaktionszeit ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Inhalationsanästhetika (89).

Dazu passen die Ergebnisse vieler Autoren, die den Verbrauch an zusätzlichen Schmerzmitteln während einer Allgemeinanästhesie mit Xenon im Vergleich zur Anästhesie mit anderen Inhalationsanästhetika, insbesondere Lachgas, gemessen haben. Der Schmerzmittelbedarf ist bei Anästhesie mit Xenon signifikant geringer als bei Lachgas oder volatilen Anästhetika (9, 68, 79, 82).

Für die Schmerzintensität in der postoperativen Phase nach Xenon-Anästhesie gibt es in der Literatur bisher keine exakten Aussagen. Xenon wirkt zwar schmerzstillend, wird aber, wie oben dargelegt, sehr schnell wieder aus dem Körper ausgeschieden. Dadurch kann man in der Phase unmittelbar nach der Operation im Vergleich eher stärkere Schmerzen erwarten, da die Komponente der Anästhesie, die schmerzstillend wirkt, am schnellsten abflutet.

Wir haben postoperativ das Schmerzniveau durch verbale Schätzskaleten und visuelle Analogskalen festgehalten. Außerdem haben wir den Schmerzmittelbedarf anhand der Anforderungen an eine PCA-Pumpe gemessen.

In der hier vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen festgestellt werden, weder in bezug auf die subjektive Einschätzung der Schmerzintensität, noch beim Morphinverbrauch über PCA. Die Schmerzintensität wurde sehr inhomogen eingeschätzt, und auch beim Morphinverbrauch ist die Bandbreite sehr groß, ohne daß man einen Trend zu größerem Verbrauch bei einer Gruppe erkennen könnte.

Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds zwischen Lachgas- und Xenonbehandlungsgruppen ist als ein Hinweis darauf anzusehen, daß Xenon bei diesem Kriterium keinen Nachteil aufweist.

Bisher wurden keine Daten veröffentlicht, die die postoperative Schmerzrate nach Xenon-Anästhesie im Vergleich mit anderen Allgemeinanästhesieverfahren beleuchten.

In der 1990 von Lachmann et al. veröffentlichten Studie sind die durchschnittlichen Blutdruckwerte der Patienten 10 und 30 Minuten nach der Extubation angegeben. 40 Patienten wurden untersucht, jeweils 20 erhielten entweder 70% Xenon oder 70% Lachgas zur Anästhesie, ergänzt mit Fentanyl. Es finden sich keine Angaben zu postoperativen Schmerzen, die durchschnittlichen Blutdruckwerte zeigen aber keine Unterschiede. Unter der Voraussetzung, daß bei Patienten mit größeren Schmerzen streßbedingt ein höherer Blutdruck zu erwarten wäre, kann man auf ein ähnliches Schmerzniveau schließen (56).

4.4 Übelkeit und Erbrechen

Die auslösenden Faktoren der postoperativen Nausea und Emesis sind nicht vollständig geklärt. Die Inzidenz wird in der Literatur zwischen 3,2% und 91 % angegeben (110). Die große Bandbreite der Angaben ist durch Unterschiede im beobachteten Patientengut, der Art des Anästhesieverfahrens oder der Operation bedingt (110). Die Faktoren, die das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen begünstigen, sind sehr vielfältig. Dazu zählen unter anderem Alter und Geschlecht, Adipositas, verwendete Anästhetika oder die Menge an verabreichten Opioiden. Abdominaleingriffe sowie Eingriffe an Auge und Mittelohr ziehen eine höhere Rate an postoperativer Nausea und Emesis nach sich als Eingriffe an den Extremitäten(110).

Ob Lachgas einen ursächlichen Faktor für Übelkeit und Erbrechen darstellt, wird kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse verschiedener randomisierter kontrollierter Studien zeigte sich, daß das allgemeine postoperative Emesisrisiko durch Vermeidung von Lachgas in der Anästhesieführung nicht beeinflußt wurde. In einer eigenen Gruppe, bei der nur Patienten mit Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen berücksichtigt wurden, zeigte sich aber bei Verzicht auf Lachgas eine signifikante Reduktion von Nausea und Emesis (107).

Wenn man der Frage nachgeht, wie Lachgas Übelkeit und Erbrechen auslösen kann, ist zumindest ein Effekt, der dabei eine Rolle spielt, geklärt. Lachgas diffundiert in alle luftgefüllten Hohlräume, so auch in Magen, Darm und Mittelohr (21). Eine Reizung der Gleichgewichtsorgane und ein Dehnungsreflex des Magens könnte somit dazu beitragen, daß es postoperativ zu Erbrechen kommt. Da Xenon ebenso, wenn auch in geringerem Maße, diese Hohlräume erweitert, wäre anzunehmen, daß es ebenfalls Übelkeit auslösen kann. Andere Mechanismen, die Nausea verursachen, sind bei Xenon nicht bekannt.

Wir haben 24 Stunden postoperativ Auftreten und Zeitpunkt von Übelkeit und Erbrechen erfaßt. Es ergab sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen. Damit wird die Erwartung, nach Anwendung von Xenon trete seltener

Übelkeit und Erbrechen auf als bei Anästhesie mit Lachgas, durch unsere Daten nicht unterstützt.

Der Gabe von Morphin hat allerdings sicherlich auch unsere Ergebnisse beeinflusst, so daß man von diesen Daten ausgehend keine eindeutige Aussage treffen kann.

In der bereits erwähnten Studie von Petersen-Felix et al. von 1998 war Bestimmung der Rate von Übelkeit und Erbrechen nicht als Zielkriterium angegeben. Im Studienablauf ergab sich aber, daß eine erhebliche Anzahl der Probanden während der Inhalation Übelkeit verspürten, so daß bei diesen die Studie abgebrochen werden mußte. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Inhalationsanästhetika, die Rate an Übelkeit und Erbrechen steigerte sich aber bei höheren Konzentrationen, so daß bei 40% Xenon respektive 60% Lachgas nur noch bei wenigen Probanden die Studie zu Ende geführt werden konnte (89). Dieses Ergebnis stützt die oben aufgestellte These, das Xenon und Lachgas in gleichem Maße abhängig von der Konzentration Übelkeit und Erbrechen auslösen.

1993 untersuchten Luttrup et al. 17 Patienten, die sich einer offenen Cholecystektomie unterzogen. Die Patienten wurden mit 70% Xenon narkotisiert, die Allgemeinanästhesie bei Bedarf mit Fentanyl ergänzt. Zielkriterium war bei dieser Studie der intrazerebrale Blutfluss und die Auswurfleistung des linken Ventrikels. Von den 17 Patienten kam es nur bei einem zu postoperativen Erbrechen, ein anderer beklagte sich über Übelkeit (66).

In der vergleichenden Untersuchung von Goto et al. 1997 an 54 Patienten, die eine Anästhesie mit 70% Xenon, Lachgas-Isofluran oder Lachgas-Sevofluran erhielten, wurde das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in den 24 Stunden nach der Operation erfaßt. Die Gruppen umfaßten jeweils 18 Patienten. In der Xenon-Gruppe klagten 9 Patienten über postoperative Nausea und Emesis, in der Gruppe Lachgas-Sevofluran 7, in der Gruppe Lachgas-Isofluran 8. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Lachgas und Xenon (38).

Die Möglichkeit der Gegenüberstellung der Ergebnisse untereinander wird durch die oben genannten Einflußfaktoren stark eingeschränkt. Der Vergleich zwischen Xenon und Lachgas innerhalb der verschiedenen Studien zeigt aber einen generellen Trend, der auch mit unseren Ergebnissen übereinstimmt: Übelkeit und Erbrechen ist auch nach einer Xenon-Anästhesie zu erwarten, in ähnlichem Ausmaß wie nach Anwendung von Lachgas. Somit scheint Xenon hier keine Vorteile gegenüber dem Lachgas zu besitzen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Einfach-Blind-Studie erhielten 60 Patienten, die sich orthopädischen Operationen der unteren Extremität unterzogen, eine Allgemeinanästhesie entweder mit Xenon-Desfluran oder Lachgas-Desfluran. Dabei wurden der intraoperative Verlauf der Kreislaufparameter, der Bedarf an zusätzlichen Narkotika, sowie das postoperative Aufwachverhalten beobachtet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen dieser Studie die Abweichungen im Aufwachverhalten, die Wiederkehr der kognitiven und motorischen Funktionen sowie den Schmerzmittelbedarf nach den beiden Allgemeinanästhesieverfahren zu untersuchen, um mögliche Unterschiede bei der Anwendung von Xenon anstelle von Lachgas aufzudecken.

Nach Einleitung der Anästhesie wurde entweder Xenon 50%, Xenon 70% oder Lachgas70% appliziert, in Kombination mit Desfluran in variablen Dosierungen. Der Desfluranbedarf wurde intraoperativ anhand der Kreislaufreaktionen auf chirurgische Stimuli wie den Hautschnitt angepaßt. Nach Operationsende wurde die Zufuhr der Inhalationsanästhetika beendet und der Frischgasfluß im Kreisteil auf 10 l reinen Sauerstoff gestellt, bis die Patienten erwachten.

Als vergleichbare Zielgrößen zur Beurteilung des Erwachens aus der Allgemeinanästhesie wurden die Dauer von Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr bis zur Extubation, erstmaliges Öffnen der Augen, Drücken der Hand, korrekte Nennung des Namens und Geburtsdatums gewertet.

Die kognitiven und motorischen Funktionen der Patienten in der postoperativen Phase wurden durch Tests verglichen, die die Patienten in 30-minütigen Abständen nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr bearbeiten mußten. Außerdem wurden den Patienten visuelle Analogskalen vorgelegt, bei denen sie ihr Schmerzniveau, aber auch ihre geistige Leistungsfähigkeit, Wachheit und Stimmung selber einschätzen mußten.

Das Schmerzniveau wurde ebenfalls durch die bereits oben erwähnten visuellen Analogskalen aufgezeichnet, außerdem wurden die Patienten durch eine PCA-Pumpe (patient-controlled-analgesia) versorgt, die die Menge an benötigtem Schmerzmittel bis zu den Testzeitpunkten aufzeichnete. Zusätzlich wurde festgehalten, ob bei den Patienten innerhalb der ersten 2 Stunden nach Anästhesieende Übelkeit oder Erbrechen auftrat.

Beim Erwachen aus der Anästhesie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Xenon 70% und Lachgas bei den Kategorien „Hand drücken“, „Namen sagen“ und „Geburtsdatum sagen“.

Die Einschätzung der motorischen und kognitiven Funktionen durch Tests und visuelle Analogskalen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Das postoperative Schmerzniveau unterschied sich nicht signifikant. Genauso wenig war ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu beobachten.

Unseren Ergebnissen zu Folge scheint die Aufwachphase bei Xenon im Vergleich zu Lachgas kürzer auszufallen. Die beobachteten Unterschiede können sowohl durch schnelleres Abfluten des Xenons aus dem Organismus, als auch durch die geringere notwendige Desfluranmenge bei Xenon-Anästhesie bedingt sein.

Um unsere Befunde unter klinischen und wirtschaftlichen Aspekten umfassend beurteilen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Durch den Einsatz von Xenon bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder bei extremen Altersklassen müssen weitere Aufschlüsse über mögliche Vorteile gegenüber anderen Verfahren gewonnen werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adriani, J.: The pharmacology of anesthetic drugs. Charles C Thomas Publisher, Springfield/ Illinois (1970), fifth edition,
- 2 Ahmad, M., Witztum, K.F., Fletcher, J.W., Hendershott, L.R., Klos, D., George, E.A.; Donati, R.M.: 133 Xenon accumulation in hepatic steatosis. *Journal Nuclear Medicine* 18 (1977) 881-885
- 3 American Society of Anesthesiologists: Occupational Disease among Operating Room Personnel, a National Study. *Anesthesiology* 41 (1974) 321-340
- 4 Amess, J.A.L.; Burman, J.F.; Rees, G.M.; Nancekievill, D.G.; Mollin, D.L.: Megaloblastic haemopoiesis in patient receiving nitrous oxide. *Lancet* (1978) 339-42
- 5 Bäder, S.; Brand, T.: Rückgewinnung volatiler und gasförmiger Anästhetika. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32 (1997) 46-48
- 6 Baum, J.: Niedrigflußnarkosen. *Anästhesist* 43 (1994) 194-210
- 7 Baum, J.: Niedrigflußnarkosen mit Xenon. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32 (1997) 51-55
- 8 Behnke, A.R.; Yarborough, O.D.: Physiologic studies of helium. *U.S. nav. med. Bull.* 36 (1938) 542-548
- 9 Boosma, F.; Ruprecht, J.; Man in't Veld, A.J.; de Jong, F.H.; Dzoljic, M., Lachmann, B.: Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. *Anaesthesia*, 45 (1990) 273-278
- 10 Bowler, I.; Mecklenburgh, J.; Dingley, J.; Findlay, G.: Xenon as a replacement for nitrous oxide. *Anesthesia* 53 (1998) 1234

- 11 Bracken, A., Bums, T.H.S., Newland, D.S.: A trial of xenon as a nonexplosive anesthetic. *Anesthesia*, 11 (1965) 40-49
- 12 Calzia, E.; Stahl, W.; Handschuh, T.; Marx, T.; Fröba, G.; Georgieff, M.; Radermacher, P.: Continuous arterial PO₂ and PCO₂ measurements in swine during Nitrous Oxide and Xenon elimination. *Anesthesiology*, 90 (1999) 829-34
- 13 Calzia, E.; Stahl, W.; Handschuh, T.; Marx, T.; Fröba, G.; Bäder, S.; Georgieff, M.; Radermacher, P.: Respiratory mechanics during Xenon anesthesia in pigs. *Anesthesiology*, 91 (1999) 1378-86
- 14 Chamberlain, S.K.; Ciccione, G.K.: Xenon as a replacement for nitrous oxide. *Anesthesia* 52 (1998) 828
- 15 Cullen, S.C.; Eger, E.I., Cullen, B.F.; Gregory, P.: Observations on the Anesthetic Effect of the Combination of Xenon and Halothane. *Anesthesiology*, 31 (1969) 305-309
- 16 Cullen, S.C.; Eger, E.I.; Gregory, P.: Use of Xenon and Xenon-Halothan in a study of basic mechanisms of anesthesia in man. *Anesthesiology*, 28 (1967) 243-244
- 17 Cullen, S.C., Gross, E.G.: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton. *Science* 133 (1951) 580-582
- 18 Conzen, P.; Nuscheler, N.: Neue Inhalationsanästhetika. *Anesthesist* 45 (1996) 974-694
- 19 Darby, J.M.; Yonas, H., Pentheny, S.; Marion, D.: Intracranial pressure response to stable xenon inhalation in patients with head injury. *Surg. Neurol.* 32 (1989) 343-345
- 20 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*. 56 (2001) 829-35.
- 21 Dingley, J.; Ivanova-Stoilova, T.M.; Grundler, S.; Wall, T: Xenon: recent developments. *Anaesthesia* 54 (1999) 335-346
 - 22 Domino, E., Gottlieb, S., Brauer, R-W., Featherstone, R-M., Cullen, S.C.: Effects of Xenon at elevated pressures in the dog. *Anesthesiology*, 25 (1964) 43-53
 - 23 Drayer, B.P.; Wolfson, S.K. Jr, Rosenbaurn, A.E.; Dujovny, M., Boehnke, M., Cook, E.E.: Comparative cranial CT enhancement in the normal primate. *Invest. Radiol.* 14 (1979) 88-96
 - 24 Eger, E.I.; Brandstater, B.; Saidman, L.J.; Regan, M.J.; Severinghaus, J.W.; Munson, E.S.: Equipotent concentrations of methoxyflurane, halothane, diethyletherfluroxene, cyclopropane, xenon and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 26 (1965) 771-777
 - 25 Featherstone, R-M.; Muehlbaecher, C.A.; De Bon, F.L., Forsaith, J.A., Interactions of inert anesthetic gases with proteins. *Anesthesiology* 22 (1961) 978-981
 - 26 Foley, W.D.; Haughton, V.M.; Schmidt, J.; Wilson: Xenon contrast enhancement in computed body tomograph. *Radiology* 129 (1978) 219-220
 - 27 Franks, J.L.; Horn, J-L., Janicki, P.K.; Singh, G.: Halothane, Isoflurane, Xenon, and Nitrous Oxide Inhibit Calcium ATPase Pump Activity in Rat Brain Synaptic Plasma Membranes. *Anesthesiology* 82 (1995) 108-117
 - 28 Franks, J.J.; Wamil, A.W.; Janicki, P.K.; Horn, J.L.; Franks, W.T.; Janson, Y.E.; Vanaman, T.C.; Brandt, P.C.: Anesthetic-induced Alteration of Ca²⁺ Homeostasis in Neural Cells. *Anesthesiology* 89 (1998) 149-64
 - 29 Franks, N.P.; Dickinson, R.; de Sousa, S.L.M.; Hall, A.C.; Lieb, W.R.: How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 396 (1998) 324

- 30 Fröba, G.: Xenon als Inhalationsanästhetikum. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32 (1997) 48-51
- 31 Fröba, G.; Marx, T.; Pazhur, J.; Baur, C.; Baeder, S.; Calzia, E.; Radermacher, P.; Georgieff, M.: Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 91 (1999) 1047-52
- 32 Fröba, G.; Marx, T.; Wagner, D.; Georgieff, M.: Xenon uptake and excretion. *Brit J. Anaesth.* 76 (1996) A 288
- 33 Georgieff, M.: Xenon Mini Symposium Editorial. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32 (1997) 43
- 34 Georgieff, M.: Xenon statt Lachgas. *Dt. Ärztebl.* 94 (1997) A-2202-2205
- 35 Goto, T.; Nakata, Y.; Ishiguro, Y.; Niimi, Y.; Suwa, K.; Morita, S.: Minimum alveolar concentration-awake of Xenon alone and in combination with isoflurane or sevoflurane. *Anesthesiology.* 93 (2000) 1188-93
- 36 Goto, T.; Nakata, Y.; Saito, H.; Ishiguro, Y.; Niimi, Y.; Morita, S.: The midlatency auditory evoked potentials predict responsiveness to verbal commands in patients emerging from anesthesia with xenon, isoflurane, and sevoflurane but not with nitrous oxide. *Anesthesiology.* 94 (2001) 782-9
- 37 Goto, T.; Matsukawa, T.; Sessler, D.; Uezono, S.; Ishiguro, Y.; Ozaki, M.; Morita, S.: Thermorulatory thresholds for vasoconstriction in patients anesthetized with various 1-minimum alveolar concentration of Xenon, Nitrous Oxide and Isoflurane. *Anesthesiology* 19(1999) 626-32
- 38 Goto, T.; Saito, H.; Nakata, Y.; Uezono, S.; Ichinose, F.; Morita, S.: Emergence times from Xenon Anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Brit. J. Anesth.* 79 (1997) 595-599
- 39 Goto, T.; Saito, H.; Nakata, Y.; Uezono, S.; Ichinose, F.; Uchiyama, M.; Morita, S.: Effects of Xenon on the performance of various respiratory flowmeters. *Anesthesiology* 90 (1999) 555-63

- 40 Goto, T.; Saito, H.; Shinkai, M.; Nakata, Y.; Ichinose, F.; Morita, S.: Xenon Provides Faster Emergence from Anesthesia than Nitrous Oxide-Sevoflurane or Nitrous Oxide-Isoflurane. 1995 annual meeting of American Society of Anesthesiologists, Atlanta, GA, USA
- 41 Goto, T.; Suwa, K.; Uezono, S.; Ichinose, F.; Uchiyama, M.; Morita, S.: The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth.* 80 (1998) 255-6.
- 42 Greenwood, N.N., Earnshaw, A.: *Chemie der Elemente: Edelgase*, VCH-Verlag
- 43 Gregory, P.; Shargel, R.O.; Eger, E.I.; Pollat, P.: Rate of Rise of Alveolar Xenon Concentration in Man. *Brit J Anaesth* 38 (1966) 853-856
- 44 Hampel, C.A.: *The encyclopedia of the chemical elements: Xenon*. Reinhold Book Corporation, New York Amsterdam London (1968), S.796-804
- 45 Haughton, V.M.; Donegan, J.H.; Walsh, P.R., Syvertsen, A., Williams, A.L.: A clinical evaluation of xenon enhancement for computed tomography. *Inv. Radiol.* 15 (1980) 160-163
- 46 Heijke, S.; Smith, G.: Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *Brit. J. Anaesth.* 64 (1990) 3-6
- 47 Hettrick, D.A.; Pagel, P.S., Kersten, J.R.; Tessmer, J.P.; Bosnjak, Z.J.; Georgieff, M.; Wartier, D.C.: Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89 (1998) 1166-73.
- 48 Ishiguro, Y.; Goto, T.; Nakata, Y.; Terui, K.; Niimi, Y.; Morita, S.: Effect of xenon on autonomic cardiovascular control--comparison with isoflurane and nitrous oxide. *J Clin Anesth.* 12 (2000) 196-201
- 49 Janicki, P.K.; Horn, J.L.; Singh, G.; Franks, W.T.; Franks, J.J.: Diminished brain synaptic plasma membrane Ca²⁺-ATPase activity in rats with

- streptozocin-induced diabetes: association with reduced anesthetic requirements. *Life Sciences* 55, No 18 pp. (1994) 359-364
- 50 Janicki, P.K.; Horn, J.L.; Singh, G.; Janson, V.E.; Franks, W.T.; Franks, J.J.: Reduced anesthetic requirements, diminished brain plasma membrane Ca²⁺-ATPase pumping, and enhanced brain synaptic plasma membrane phospholipid methylation in diabetic rats: effects of insulin. *Life Sciences* 56, No 18 pp (1995) 357-363
- 51 Jones, R.M.; Cashman, J.N.; Eger, E.I. II; Damask, M.C.; Johnson, B.H.: Kinetics and Potency of Desflurane (I-653) in Volunteers. *Anesth. Analg.* 70 (1990) 3-7
- 52 Kennedy, R.&, Stokes, J.W.; Downing, P.: Anesthesia and the inert gases with special reference to xenon. *Anesth. Intens. Care* 20 (1992) 66-70
- 53 Koblin, DD.; Fang, Z.; Eger, E.I.II; Laster, M.J.; Gong, D.; Ionescu, P.; Halsey, M.J.; Trudell, J.R.: Minimum alveolar concentrations of noble gases, nitrogen, and sulfur hexafluoride in rats: helium and neon as nonimmobilizers. *Anesth Analg.* 87 (1998) 419-24
- 54 Kohmura, E.; Guertner, P., Holl, K.; Nemati N., Stoppe, G.; Lerch, K.D., Samii, M.: Erfahrungen mit der Inhalation eines 33%igen Xenon-(stable)-Sauerstoffgemisches im Zusammenhang mit einer neuen Methode zur lokalen Hirndurchblutungsmessung. *Fortschr. Röntgenstr.* 144 (1986) 531-536
- 55 LaBella, F.; Stein, D.; Queen, G.: The site of general anesthesia and cytochrome P450 monooxygenase: occupation of the enzyme heme pocket by Xenon and Nitrous Oxide. *Europ. Jour. Pharmacology* 381 (1999) R1-R3
- 56 Lachmann, B., Armbruster, S., Schairer, W.; Landstra, M., Trouwborst, A., van Daal, G.J. -, Kusum, A.; Erdmann, W.: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335 (1990) 1413-1415

- 57 Lane, G.A., Nahrworld, M.L.; Tait, A.R., Taylor-Busch, M., Cohen, P.J.: Anesthetics as Teratogens: Nitrous oxide is Fetotoxic, Xenon is not. *Science*, 210 (1980) 899-901
- 58 Larsen, R.: Narkosetheorien und Wirkmechanismen von Anästhetika. Aus: Larsen, R.: Anästhesie. Verlag Urban und Schwarzenberg 6.Auflage 1999 München/Wien/Baltimore Seiten 3-8
- 59 Larsen, R.: Inhalationsanästhetika: Lachgas. Aus: Larsen, R.: Anästhesie. Verlag Urban und Schwarzenberg 6.Auflage 1999 München/Wien/Baltimore Seiten 53-56
- 60 Larsen, R.: Aufwachraum; Verzögertes Erwachen. Aus: Larsen, R.: Anästhesie. Verlag Urban und Schwarzenberg 6.Auflage 1999 München/Wien/Baltimore Seiten 753-57
- 61 Latchaw, R.E.; Yonas, H.; Pentheny, S.L.; Gur, D.: Adverse reactions to xenon-enhanced CT cerebral blood flow determination. *Radiology* 163 (1987) 531-254
- 62 Lawrence, J.H.; Loomis, W.F.; Tobias, C.A.; Turpin, F.H.: Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J. Physiol.* 105 (1946) 197-204
- 63 Layzer, R.B.: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet* ii (1978) 1227-1230
- 64 Leclerc, J.; Nieuviarts, R.; Tavernier, B.; Vallet, B.; Scherpereel, P.: Anesthésie au xénon: du mythe à la réalité. *Ann Fr Anesth Reanim.* 20 (2001) 70-6
- 65 Loevinger, R.; Budinger, T.; Warson, E.: MIRD Primer, For Absorbed Dose Calculations. The Society of Nuclear Medicine, S. 1067-1070, Xenon distribution in tissues

- 66 Luttropp, H.H.; Romner, B.; Perhag, L.; Eskilsson, J.; Fredriksen, S.; Werner, O.: Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. *Anaesthesia* 48 (1993) 1045-1049
- 67 Luttrop, H.H.; Rydgren, G.; Thomasson, R.; Werner, O.: A Minimal-flow System for Xenon Anesthesia. *Anesthesiology* 75 (1991) 896-902
- 68 Luttropp, H.H.; Thomasson, R.; Dahm, S.; Persson, J.; Werner, O.: Clinical experience with minimal flow xenon anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1994) 121-125
- 69 Lynch, C.; Baum, J.; Tenbrinck, R.: Xenon Anesthesia. *Anesthesiology* 92 (2000) 865-8
- 70 Marion, D.W.; Crosby, K.: The effect of stable xenon on ICP. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11 (1991) 347-350
- 71 Marx, T.: Umwelt- und Arbeitsplatzbelastung durch Anästhesie. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32 (1997) 44-46
- 72 Marx, T.; Froeba, G.; Wagner, D.; Baeder, S.; Goertz, A.; Georgieff, M.: Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Brit. J. of Anaesthesia* 78 (1997) 326-327
- 73 Marx, T.; Schmidt, M.; Schirmer, U.; Reinelt, H.: Xenon anaesthesia. *Journal of the Royal Society of Medicine* 93 (2000) 513-7
- 74 Marx, T.; Zwing, M.; Köble, R.; Fröba, G.; Klampp, D.; Georgieff, M.: Lachgas als Leitsubstanz zur Beurteilung der Arbeitsplatzbelastung mit Narkosegasen. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 33 (1998) 27-31
- 75 Miller, K.W.; Paton, W.D.M.; Smith, E.B.; Smith, R.A.: Physicochemical Approaches to the Mode of Action of General Anesthetics. *Anesthesiology* 36 (1972) 339-351

- 76 Miyasaki, Y.; Adachi, T.; Utsumi, J.; Shichino, T.; Segawa, H.: Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than Nitrous Oxide in spinal cord transected cats. *Anesth Analg* 88 (1999) 893-7
- 77 Morris, L.; Knott, J.; Pittinger, C.B.: Electroencephalographic and blood gas observation in human patients during xenon-anesthesia. *Anesthesiology* 16 (1955) 312- 319
- 78 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*. 94 (2001) 611-4
- 79 Nakata, Y.; Goto, T.; Ishiguro, Y.; Terui, K.; Niimi, Y.; Morita, S.: Anesthetic doses of sevoflurane to block cardiovascular responses to incision when administered with Xenon or Nitrous oxide. *Anesthesiology* 91 (1999) 369-73
- 80 Nakata, Y.; Goto, T.; Ishiguro, Y.; Terui, K.; Niimi, Y.; Morita, S.: Xenon suppresses hypnotical arousal in response to surgical stimulation. *Jour. Clin. Anesthesia* 11 (1999) 305-309
- 81 Nakata, Y.; Goto, T.; Morita, S.: Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 41 (1997) 1157-61
- 82 Nakata, Y.; Goto, T.; Morita, S.: Effects of Xenon on hemodynamic responses to skin incisions in humans. *Anesthesiology* 90 (1999) 406-10
- 83 Nakata, Y.; Goto, T.; Niimi, Y.; Morita, S.: Cost analysis of Xenon Anesthesia: A comparison with Nitrous Oxide-Isoflurane and Nitrous Oxide-Sevoflurane
- 84 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* 92 (2000) 1043-8

- 85 Nalos, M.; Wachter, U.; Pittner, A.; Georgieff, M.; Radermacher, P.; Froeba, G.: Arterial and mixed venous xenon blood concentrations in pigs during wash-in of inhalational anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 87 (2001) 497-8.
- 86 Römpps Chemie-Lexikon: Dr. Otto-Albrecht Neumüller: Xenon
- 87 Ohara, A.; Mashimo, T.; Zhang, P.; Inagaki, Y.; Shibuta, S.; Yoshiya, I.: A comparative study of the antinociceptive action of Xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg* 85 (1997) 931-6
- 88 Papper, E.M.; Kitz, R.J.: Uptake and distribution of anesthetic agents. McGraw Hill book company, inc. New York Toronto London (1962)
- 89 Petersen-Felix, S.; Luginbühl, M.; Schnider, T.W.; Curatolo, M.; Arendt-Nielsen, L.; Zbinden, A.M.: Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth*. 81 (1998) 742-7
- 90 Philp, R.B.; Arora, P.; McIver, D.J.: Effects of gaseous anesthetics and ultrashort and short-acting barbiturates on human blood platelet free cytosolic calcium: relevance to their effect on platelet aggregation. *Can. Physiol. Pharmacol.* 70 (1992) 1161-165
- 91 Pittinger, C.B.; Featherstone, R.M.; Gross, E.G.; Stickley, E.; Levy, L.: Xenon concentration changes in brain and other body tissues of the dog during inhalation of the gas. *J. Pharmacol* 110 (1954) 458-462
- 92 Pittinger, C.B.; Moyers, J.; Cullen, S.C.; Featherstone, R.M.; Gross, E.G.: Clinicopathologic studies associated with xenon anaesthesia. *Anesthesiology* 14 (1953) 10-17
- 93 Reinelt, H.; Marx, T.; Schirmer, U.; Schmidt, M.: Xenon expenditure and nitrogen accumulation in closed-circuit anaesthesia. *Anaesthesia*. 56 (2001) 309-11

- 94 Reinelt, H.; Schirmer, U.; Marx, T.; Topalidis, P.; Schmidt, M.: Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology*. 94 (2001) 475-7
- 95 Reyle-Hahn, M.; Rossaint, R.: Perspektiven der Anästhesie mit Xenon. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 36 (2001) 377-80
- 96 Rogers, M.C.; Tinker, J.H.; Covino, B.G.; Longnecker, D.E.: Principles and Practice of Anesthesiology, Volume one. S.1039. Mosby-Year Book, St.Louis Boston (1992)
- 97 Rowland, A.S.; Baird, D.D.; Weinberg, C.; Shore, D.L.; Shy, C.M.; Wilcox, A.J.: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *New Engl. J. Med*. 327 (1992) 993-997
- 98 Sase, S.: The effect of xenon inhalation speed on cerebral blood flow obtained using the end-tidal method in xenon-enhanced CT. *J Comput Assist Tomogr* 22 (1998) 786-91
- 99 Shafer, R.B.; Bianco, J.: Implications of Hepatic Xenon Activity in Ventilation Scans. *J. Nucl. Med*. 20 (5) 450-452
- 100 Shaw, A.D.S.; Morgan, M.: Nitrous oxide: Time to stop laughing? *Anesthesia* 53 (1998) 213-215
- 101 Singh, G.; Janicki, P.K.; Horn, J.L.; Janson, V.E.; Franks, J.J.: Inhibition of plasma membrane Ca²⁺-ATPase pump activity in cultured C6 glioma cells by halothane and xenon. *Life Sciences* 56, No 10 pp. (1995) 219-224
- 102 de Sousa, S.L.M.; Dickinson, R.; Lieb, W.R.; Franks, N.P.: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics Isoflurane and Xenon. *Anesthesiology* 92 (2000) 1055-66
- 103 Susskind, H.; Atkins, H.L.; Cohn, S.H.; Ellis, K.J.; Richards, P.: Whole-Body Retention of Radioxenon. *J. Nucl. Med*. 18 (1977) 462-471

- 104 Stahl, W.; Handschuh, T.A.; Calzia, E.; Marx, T.; Radermacher, P.; Georgieff, M.: Arterial oxygen pressures during nitrous oxide and xenon elimination. *Critical care* (1998) 108
- 105 Steward, A.; Alliot, P.R.; Cowles, A.L.; Mapleson, W.W.: Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *Brit. J. Anaesth.* 45 (1973) 282-293
- 106 Stowe, D.F.; Rehmert, G.C.; Kwok, W.M.; Weigt, H.U.; Georgieff, M.; Bosnjak, Z.J.: Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. *Anesthesiology* 92 (2000) 516-22
- 107 Tramer, M.; Moore, A.; McQuay, H.: Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Brit. J. Anaesth.* 76 (1996) 186-193
- 108 Trudell, J.R.; Koblin, D.D.; Eger, E.I.II: A molecular description of how noble gases and nitrogen bind to a model site of anesthetic action. *Anesth Analg.* 87 (1998) 411-8.
- 109 Utsumi, J.; Adachi, T.; Miyazaki, Y.; Kurata, J.; Shibata, M.; Murakawa, M.; Arai, T.; Mori, K.: The effect of Xenon on Spinal Dorsal Horn Neurons: A Comparison with Nitrous Oxide. *Anesth. Analg.* 84 (1997) 1372-6
- 110 Unkel, W.; Peters, J.: Postoperative Nausea und Emesis: Mechanismen und Behandlung. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 33 (1998) 533-544
- 111 Whitehurst, S.L.; Nemoto, E.M.; Yao Liping Yonas, H.: MAC of Xenon and Halothane in Rhesus Monkeys. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 6 (1994) 275-279
- 112 Winkler, S.S.; Nielsen, A.; Mesina, J.: Respiratory depression in goats by stable xenon: implications for CT studies. *J. Comp. Ass. Tomo.* 11 (1987) 496-498

- 113 Woerkens, van L.J.; Lachmann, B.; Daal, van G.J.; Schairer, W.; Tenbrinck, R.; Verdouw, P.D.; Erdmann, W.: Influences of different routinely used muscle relaxants on oxygen delivery and oxygen consumption by the heart during xenon-anesthesia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 248 (1987) 673-680
- 114 Wolfson, S.K. Jr; Yonas, H.; Gur,D., Cook, E.E.; Greenberg, J.; Brenner, R.P.: Autoregulation remains intact during stable xenon inhalation in the baboon. *Aus: Oxygen Transport to Tissue XII*, Plenum Press, New York (1990) 865-872
- 115 Yamakura, T.; Harris, A.: Effects of gaseous anesthetics Nitrous Oxide and Xenon on ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 93 (2000) 1095-1101
- 116 Yonas, H.; Grundy, B.; Gur, D.; Shabason, L.; Wolfson, S.K. Jr; Cook, E.E.: Side effects of xenon inhalation. *J. Comp. Ass. Tomo.* 5 (1981) 591-592

7 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Perioperative Test: visuelle Analogskalen	20
Abbildung 2: Perioperative Tests: Zahlen-Symbol-Test.....	21
Abbildung 3: Perioperative Tests: Triegerfigur	22
Abbildung 4: Median (oberes und unteres 95% Konfidenzintervall) der Anästhesiedauer der drei Gruppen	26
Abbildung 5: Unterschiede im Desfluranbedarf: Dosis in MAC-Stunden (Median und 95% KI)	26
Abbildung 6: Unterschiede im Desfluranbedarf: endtidale Konzentration in Vol% bei OP-Ende (Median und 95% KI).....	27
Abbildung 7: Aufwachzeiten nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr (Median und 95% KI)	28
Abbildung 8: Visuelle Analog-Skala für wach (0) / müde (10), (Median, 25% und 75% Quantile)	31
Abbildung 9: Visuelle Analog-Skala für aufmerksam (0) / verträumt (10), (Median, 25% und 75% Quantile)	32
Abbildung 10: Visuelle Analog-Skala für verlangsamt (0) / geistig rege (10), (Median, 25% und 75% Quantile).....	33
Abbildung 11: Visuelle Analog-Skala für unfähig (0) / fähig (10), (Median, 25% und 75% Quantile)	34
Abbildung 12: Differenz zwischen Ausgangsergebnis und postoperativen Ergebnissen beim ZST (Median und 95% Konfidenzintervall).....	35
Abbildung 13: Anzahl der verfehlten Punkte bei der Triegerfigur (Median und 95%KI)	36
Abbildung 14: VAS für Schmerz zu den Testzeitpunkten T30 – T120, kein Schmerz = 0; unerträglicher Schmerz = 10; (Median, 25% und 75% Quantile)	37

Abbildung 15: Kumulierter Morphinverbrauch in mg bis zu den Testzeitpunkten. (Median und 95% Konfidenzintervall)	37
Abbildung 16: Zeit in Minuten bis zur ersten Morphingabe auf Wunsch des Patienten. (Median und 95%KI).....	38
Abbildung 17: Prozentzahl der Patienten mit Übelkeit bzw. Erbrechen im Zeitraum bis 2 Stunden nach Beendigung der Inhalationsanästhetikazufuhr	39

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Xenon und Lachgas	10
Tabelle 2: Pharmakokinetische Eigenschaften von Xenon und Lachgas	12
Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Patienten.....	16
Tabelle 4: Zeitlicher Ablauf der Studie.....	23
Tabelle 5: Epidemiologische Daten.....	25
Tabelle 6: Unterschiedswahrscheinlichkeit des Desfluran-Verbrauchs, p-Werte nach Mann-Witney-U.....	27
Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten Aufwachzeiten / Anästhesiedauer.....	29
Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten Aufwachzeiten / Desfluranbedarf.....	29

8 Verzeichnis der Abkürzungen

ASA	Klassifikation des Anästhesierisikos	MAC	Minimale alveoläre Konzentration
bar	Bar	MAC-h	Inhalationsanästhetikadosis
°C	Grad Celsius	mg	Milligramm
Ca	Calcium	MH	Maligne Hyperthermie
CT	Computer-Tomographie	ml	Milliliter
CO ₂	Kohlendioxid	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
EKG	Elektrokardiogramm	N ₂ O	Lachgas
et al.	und Mitarbeiter	OP	Operation
Fa.	Firma	PCA	Patient controlled analgesia
g/l	Gramm/Liter	PMCA	Plasma-membran-Ca-ATPase
h	Stunde	ppm	Parts per million
kg	Kilogramm	VAS	Visuelle Analogskala
KG	Körpergewicht	VSS	Verbale Schätzskala
KI	Konfidenzintervall	Xe	Xenon
l	Liter	ZNS	Zentrales Nervensystem
m ³	Kubikmeter	ZST	Zahlen-Symbol-Test

9 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Univ.-Prof. Dr. med. E. Kochs, dem Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, danken, an dessen Klinik ich diese Arbeit erstellen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Hargasser, meinem immer ansprechbaren Doktorvater für seine Geduld, sein großes Engagement und seine vorbildliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. R. Hipp möchte ich für die bereitwillige und intensive Unterstützung bei der Durchführung der Studie und die anregenden Hinweise bei der Ausarbeitung des Textes danken.

Frau Dr. med. K. Bernett, Frau Dr. med. V. Ortner und Frau D. Dröse möchte ich für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie danken.

Meinen herzlichen Dank aussprechen möchte ich auch Herrn Dr. med. B. Bornschein und Herrn Dipl.-Stat. M. Hennig für die Erklärungen und wertvollen Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Daten.