

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie
Abteilung Kardioanästhesiologie
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med U. Schirmer

**Untersuchungen zum Einfluss einer Xenonanästhesie auf die
rechtsventrikuläre Funktion**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Thomas Wilfried Reiter
aus München
2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Uwe Schirmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Hannekum

Tag der Promotion: 18.12.2008

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

IV

Abkürzungsverzeichnis

V

1.	Einleitung	1
1.1	Physikalische Eigenschaften von Xenon	1
1.2	Xenon in der Anästhesie	2
1.3	Klinische und tierexperimentelle Studien zu Xenon	3
1.3.1	Wirkung auf den Respirationstrakt	5
1.3.2	Kardiale Wirkungen	7
1.3.3	Xenon als ideales Anästhetikum	8
1.4	Der rechte Ventrikel	9
1.4.1	Messung der rechtsventrikulären Funktion	10
1.5	Untersuchungsziel	11
1.5.1	Fragestellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei den Versuchstieren	12
2.2	Monitoring und Instrumentierung	13
2.3	Versuchsprotokoll	14
2.3.1	Anflutungsphase	14
2.3.2	Reanimation	14
2.3.3	Reperfusionphase	15
2.4	Statistische Auswertung	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Anflutungsphase	17
3.1.1	Hämodynamische Parameter	17
3.1.2	Respiratorische Parameter	24
3.1.3	Blutgasanalysen	28
3.2	Reperfusionphase	29
3.2.1	Hämodynamische Parameter	29
3.2.2	Respiratorische Parameter	37
3.2.3	Blutgasanalysen	42
3.3	Reanimation	44
3.4	Allgemeine Daten	47
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4	Diskussion	52
4.1	Versuchsmodell	52
4.2	Rechtsventrikuläre Funktion	53
4.2.1	Anflutungsphase	54
4.2.2	Reperfusionphase	56
4.3	Reanimation	59
4.4	Methodenkritik	60
4.5	Schlußbemerkung	62
5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adreno-Corticotropes Hormon
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BE	base excess
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektraler Index
CBF	zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CCO	Kontinuierliches Herz-Zeitvolumen (continuous cardiac output)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CtO ₂	Sauerstoffbindungskapazität
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
etCO ₂	Endtidaler CO ₂ -Partialdruck
F _{insp}	Inspiratorische Konzentration eines Gases (hier Xenon oder Stickstoff)
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HPV	Hypoxisch-Pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	Intrakranieller Druck
KG	Körpergewicht
LV	Linker Ventrikel
MAC	Minimale alveoläre Konzentration (minimal alveolar concentration)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
MH	Maligne Hyperthermie
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mean pulmonal arterial pressure)
N ₂	Stickstoff
N ₂ O	Distickstoffmonoxid (Lachgas)
NMR	Kernspintomographie (nuclear magnetic resonance)
O ₂	Sauerstoff
PAK	Pulmonalarterienkatheter
paO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PASMC	Pulmonalarterielle glatte Muskelzellen (pulmonal-arterial smooth muscle cells)
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck (positive endexpiratory pressure)
p _{max}	Atemwegsspitzenndruck
p _{mean}	Mittlerer Atemwegsdruck
RV	Rechter Ventrikel
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVRI	Systemisch-vaskulärer Widerstandsindex
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
Xe	Xenon
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

Das Seltenste der stabilen Edelgase ist 1898 von RAMSEY und TRAVERS entdeckt worden: Xenon (gr. ξενον, das Fremde). Mit 0,000009 % ist sein Anteil an der Atmosphäre sehr gering. Ein Zimmer mit 50 m³ enthält folglich etwa 4 ml Xenon. Die Xenonkonzentrierung aus der Luft ist ein industrieller Prozess und erfolgt im Zusammenhang mit der Sauerstoffproduktion nach dem Lindeverfahren. Es wird aus dem nach der Sauerstofffraktionierung verbleibendem Gas durch weitere Destillation gewonnen. Seine Produktion ist damit eng an die industrielle Sauerstoffproduktion gekoppelt, wobei nur relativ wenige Sauerstoffhersteller auch über die zusätzlich notwendigen Anlagen für die Gewinnung von Xenon verfügen. Daher ist die Produktion nicht ohne Weiteres beliebig steigerbar. Die gesamte jährliche Weltproduktion liegt bei ca. 6 Millionen Liter (Garrett 1998). Ungefähr 12 % davon werden in der Anästhesie verwendet, wobei der Haupteinsatzort zurzeit Russland sein dürfte, wo es bereits seit 1999 als Anästhesiegas zugelassen ist. Dort wird es bereits in der klinischen Routine angewandt, wie bisher in noch keinem anderen Land der Welt (Burov et al. 2000). Für die Anwendung als Anästhesiegas ist Xenon seit 2005 auch in Deutschland zugelassen, der hohe Preis und das Fehlen eines dafür geeigneten und zugelassenen Narkosegerätes verhindert bislang jedoch seine klinische Anwendung. Weiterhin wird Xenon in der Technik verwendet, z.B. bei elektrischen Bauteilen, bei der Halbleiterfertigung, zur Lichterzeugung, sowie in der medizinischen Diagnostik, z.B. zur Bestimmung von Flussraten in unterschiedlichen Geweben oder als Kontrastmittel in der Kernspintomographie. Auch die amerikanische Raumfahrtbehörde NASA verwendete zeitweise Xenon in Ionenstrahltriebwerken für Raketen und Satelliten (Loeb 2000).

1.1 Physikalische Eigenschaften von Xenon

Xenon ist das schwerste Gas aus der Gruppe der Edelgase. Es ist farb-, geruch- und geschmacklos, nicht entzündlich und bildet unter normalen Bedingungen mit keinem anderen Element kovalente Bindungen. Seine Dichte ist viermal so hoch wie die von Luft und es diffundiert frei durch Gummi, was zu einem signifikanten Verlust bei Verwendung in herkömmlichen Narkosesystemen führt. Xenon weist den niedrigsten Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizienten (0,12) aller Edelgase und einen geringeren minimalen alveolaren Konzentrationskoeffizienten (MAC) als Lachgas (MAC Xenon: 0,71; MAC Lachgas 1,10) auf. Im Gegensatz zu den konventionellen Inhalationsanästhetika und Lachgas nimmt

Xenon keinen Einfluss auf die Ozonschicht (Lachmann 2000; Burov et al. 1997), der hohe Energieaufwand zur Herstellung schlägt sich jedoch negativ in der Umweltneutralität nieder. Weitere physikalische Eigenschaften sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von Xenon (nach Lachmann 2000)

Atomgewicht	131,3	
Gefrierpunkt (°C)	- 111,9	
Siedepunkt (°C)	- 108,2	
Dichte (gasförmig) Bei 1 bar, 15 °C	5.520 kg/m ³	
Verteilungskoeffizienten (ml Gas/ml Flüssigkeit)	bei 37 °C	bei 25 °C
Wasser/Gas	0,075	0,095
Öl/Gas	1,8	1,9
Gummi/Gas		1,36
Blut/Gas	0,115	
Muskel, Lunge, Niere	0,10	
Gehirn (graue Substanz)	0,13	
Gehirn (weisse Substanz)	0,23	
MAC (Anteil der Atemluft)		
Mensch	0,63	
Hund	1,19	
Maus	0,95	
Ratte	1,61	

MAC = minimal-alveolärer Konzentrationskoeffizient

1.2 Xenon in der Anästhesie

Die narkotischen Eigenschaften von Xenon wurden 1939 von BEHNKE entdeckt. Er untersuchte für die US-Navy die Ursachen des Tiefenrausches beim Tiefseetauchen. Dabei wurden auch die Einflüsse von Stickstoff und der Edelgase Helium, Argon, Krypton und Xenon auf das Bewusstsein studiert. Die Taucher schätzten damals ihre Tiefe anhand mentaler Effekte, die in bestimmten Tauchtiefen auftraten. Bei Veränderungen des Atemgemischs berichteten die Taucher über den Eindruck, im Wasser aufgetrieben zu werden oder abzusinken, obwohl ihre Tauchtiefe konstant gehalten wurde. Daraus schloss BEHNKE, dass Xenon auch unter normobaren Bedingungen Effekte auf das Bewusstsein haben sollte. Bei Stickstoff und Argon zeigte sich nur unter hyperbaren Bedingungen eine ausgeprägte hypnotische Potenz (Behnke et al., 1939).

Damit ist Xenon das einzige Edelgas, das unter normobaren Bedingungen zu einem Bewusstseinsverlust führt.

1941 fanden die ersten Versuche mit Xenon am Menschen statt. In Russland exponierte LAHZAREV Menschen einer Xenon-Atmosphäre. Die Ergebnisse konnten wegen des Krieges erst sehr viel später veröffentlicht werden.

LAWRENCE veröffentlichte 1946 die ersten Untersuchungsergebnisse. Er setzte Mäuse einem Gasgemisch mit 60 – 80 % Xenon-Anteil aus. Nach zwei Minuten wurden ataktische Bewegungen und muskuläre Schwächen beschrieben, die laut den Autoren 15 Minuten nach Ende der Exposition wieder verschwunden seien (Lawrence et al., 1946).

Die ersten Narkosen im Rahmen chirurgischer Eingriffe an Patienten wurden 1951 von CULLEN durchgeführt. Es gelang bei zwei Patienten die Narkose mit Xenon bei sehr schmerzhaften Operationen (Orchidektomie und Tubenligatur). Dabei wurden ausgezeichnete anästhetische Bedingungen beschrieben, sowie ein geringerer Bedarf an anderen, damals üblichen Substanzen zur Schmerzbekämpfung und Muskelrelaxation (Cullen et al., 1951).

Mit diesen Untersuchungen Anfang der sechziger Jahre endete vorerst das wissenschaftliche Interesse an Xenon als Narkosegas, teils aus technischen und teils aus finanziellen Gründen. Die Narkose mit Lachgas in Kombination mit anderen volatilen Anästhetika war einfacher zu handhaben, da diese nicht aus den damals üblichen Narkosegeräten entweichen konnten und zudem sehr viel billiger waren.

1988 keimte das Interesse an Xenon durch einen Vortrag von LACHMANN auf dem World Congress of Anaesthesiologists wieder auf, da die Nebenwirkungen und Umweltbelastungen von Lachgas und anderen volatilen Anästhetika immer mehr in den Vordergrund traten. Seitdem ist Xenon wieder Gegenstand intensiver experimenteller und klinischer Forschung. Trotz allem Fortschritt und der Zulassung als Medikament in Deutschland existieren noch eine Reihe ungelöster Probleme, wie fehlende zugelassene Narkosegeräte, und Beschaffung von Xenon in größeren Mengen zur Deckung eines klinischen Bedarfs.

1.3 Klinische und tierexperimentelle Studien zu Xenon

Aus der Radiologie ist bekannt, dass die Inhalation von Xenon in Konzentrationen größer als 50 % nach einigen Atemzügen eine euphorische Stimmungslage erzeugt, bis hin zur Atemdepression und Bewusstlosigkeit (Carey et al., 1974; Kohmura et al., 1986; Morris et al., 1955; Winkler et al., 1987). Man geht davon aus, dass Xenon als Antagonist des Glutamats am N-methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) wirkt und dadurch auch eine größere analgetische Potenz im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika aufweist

(de Sousa, 2000). Die Einsparung an Analgetika wurde von LACHMANN 1990 im Vergleich zu Lachgas mit etwa 80 % beziffert (Lachmann et al., 1990), NAKATA belegte dies 2000 erneut (Nakata et al., 2000).

Diffusionsverhalten

Ein enormer Vorteil von Xenon ist die Kinetik. Innerhalb von 6 Minuten ist das Gehirn vollständig mit Xenon aufgesättigt (Pittinger et al., 1954). Die Elimination verläuft ebenso rasch, da weniger als 15 % Xenon nach 6 Minuten Abflutungsphase im Körper messbar sind (Froeba 1996).

Im Gegensatz zu Lachgas, einem von den Diffusionswerten her vergleichbaren Narkosegas, besteht keine Gefahr für das Auftreten einer Diffusionshypoxie im Rahmen der Narkoseausleitung, wie CALZIA et al. 1999 im Tierexperiment nachgewiesen haben (Calzia et al., 1999).

Die Diffusion von Xenon in luftgefüllte Räume, z.B. den Darm, einen Pneumothorax, das Mittelohr oder Tubencuffs mit konsekutiver Druckerhöhung durch Volumenzunahme ist allerdings auch bei diesen Gas ein Problem. Sie ist zwar geringer als bei Lachgas-Anwendung, jedoch wird von einer Anwendung bei Ileussyptomatik aufgrund einer drohenden Verschlechterung des Zustandes eher abgeraten (Reinelt et al., 2001/2002).

Einflüsse auf das Gehirn

SCHMIDT et al. zeigten 2000 im Tierexperiment, dass Xenon keine zerebrotoxischen Eigenschaften aufweist. Gemessen wurde dies anhand des Proteins S-100, das bei Schädigungen des Nervensystems von den Gliazellen in den extrazellulären Raum und damit ins Serum abgegeben wird. Im Vergleich zu Halothan wurden dabei keine erhöhten Serumwerte bei Xenon festgestellt (Schmidt et al., 2000).

Uneinigkeit herrscht zur Zeit noch bezüglich der Wirkung von Xenon auf die zerebrale Durchblutung. Gerade bei Eingriffen an neurochirurgischen bzw. traumatologischen Patienten ist der Einfluss eines Narkotikums auf den zerebralen Blutfluss (CBF) und damit auf den intrakraniellen Druck (ICP) von großer Bedeutung, um zusätzliche Ischämien oder Erhöhungen des Hirndrucks und daraus entstehende Folgeschäden zu vermeiden. Die Steigerung des CBF wurde von mehreren Autoren bei unterschiedlichen Xenon-Konzentrationen ab 35 % beobachtet (Junk et al., 1985; Frietsch et al., 2001; Lewelt et al., 2001; Hartmann et al., 1990; Schmidt et al., 2001). Lediglich FINK fand keine signifikante Steigerung des CBF bei Xenon-Konzentrationen von 30 – 70 % (Fink et al., 2000).

Trotzdem raten die meisten Autoren von einer Xenon-Anwendung im Zusammenhang mit erhöhtem Hirndruck im Rahmen von Schädel-Hirn-Traumata, zerebralen Massenblutungen oder Schlaganfällen ab.

Eine mögliche zerebro-protective Wirkung von Xenon bei Ischämie ist Gegenstand aktueller klinischer Forschung. So zeigte eine Studie von SCHMIDT et al. am Schwein nach vierminütiger Ischämiephase eine schnellere Normalisierung zellulärer Ischämie-marker des Gehirns unter Xenon-Anästhesie im Vergleich zu einer TIVA-Kontrollgruppe (Schmidt et al., 2005).

Endokrinologische und allgemeine Wirkungen

Auch die Wirkungen von Xenon auf das Hormonsystem, insbesondere die Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol wurden in verschiedenen Arbeitsgruppen im Tierexperiment untersucht und mit den herkömmlichen volatilen Anästhetika verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Adrenalin-Spiegel unter Xenon im Gegensatz zu einer TIVA-Kontrollgruppe unter die Nachweisgrenze absinken, die Dopamin- und Noradrenalin-Spiegel verhalten sich ähnlich (Marx et al., 1997; Marx 1998). Die Kinetik von Cortisol ist gegenüber der Lachgasnarkose unverändert, wie BOOMSMA 1990 im Tierexperiment und BUROV 1995 an einem gemischten chirurgischen Patientenkollektiv zeigten (Boomsma et al., 1990; Burov et al., 1995).

In vielen weiteren Untersuchungen ist in der Anwendung von Xenon keine toxische, teratogene oder mutagene Wirkung beobachtet worden (Cullen et al. 1951; Froeba 1997).

Auch eine maligne Hyperthermie (MH), die bekanntermaßen von volatilen Anästhetika und depolarisierenden Muskelrelaxantien ausgelöst werden kann, wird von Xenon nicht getriggert, wie FROEBA et al. 1999 in einer Studie an für den MH-Defekt homozygoten Schweinen nachweisen konnten (Froeba et al., 1999).

1.3.1 Wirkung auf den Respirationstrakt

Xenon ist als Gas etwa 3 mal dichter und seine Viskosität ist etwa doppelt so hoch wie die von Lachgas (Baumert et al., 2002).

Der Atemwegswiderstand wird von der Geometrie der Atemwege bestimmt, sowie von der Dichte und der Viskosität des eingeatmeten Gases. Er ist bei laminaren Strömungen größtenteils dichteabhängig, bei turbulenten Strömungen jedoch abhängig von der Viskosität des jeweiligen Gases. In der Trachea und den Bronchien wird der Gasfluss ab 1

Liter / Minute als turbulent angesehen. In den zentraleren Abschnitten der Atemwege liegen hingegen eher laminare Strömungen vor (Castile et al., 1980). Daraus lässt sich für Xenon schliessen, dass es bei Beatmungen mit höheren Konzentrationen zu einem Anstieg des Atemwegswiderstandes kommen muss.

Eine erste klinische Untersuchung zur Lungenfunktion führte LACHMANN 1990 an 40 Patienten durch. Es wurde ein Gasgemisch von 70 % Xenon und 30 % Sauerstoff mit einem Gemisch aus 70 % Lachgas und 30 % Sauerstoff verglichen. Hierbei erhöhte sich der Atemwegswiderstand gleichermaßen in der Xenon- sowie in der Lachgas-Gruppe im Vergleich zu den Ausgangswerten, es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Lediglich die arterielle Sauerstoffsättigung fiel bei 8 Patienten der Lachgas-Gruppe unter einen Wert von 92 %, was bei keinem der Xenon-Patienten auftrat (Lachmann et al., 1990).

ZHANG et al. untersuchten Hunde mit unterschiedlichen Xenon- und Lachgas-Gemischen mit und ohne metacholin-induzierter Bronchokonstriktion. Bei Inhalation von 70 % Xenon zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Atemwegswiderstandes gegenüber 70 % N₂O, 50 % N₂O oder 70 % N₂ / 30 % O₂. Die Untersuchung eines Atemgases mit 50 % Xenon / 50 % O₂ zeigte keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Kontrollgasen. Der Atemwegsspitzenruck p_{\max} veränderte sich nicht bei Xenon-Inhalation, auch die Partialdrucke von O₂ und CO₂ im Blut zeigten keine Veränderungen. Bei metacholin-induzierter Bronchokonstriktion ergab sich kein signifikanter Unterschied von 50 % Xenon gegenüber 50 % N₂O oder 70 % N₂ / 30 % O₂. Die Messung von 70 % Xenon und 70 % N₂O konnte wegen kritischen Kreislaufverhältnissen der Versuchstiere nicht durchgeführt werden, was auf die gemeinsame Anwendung von Metacholin und hoch-dosiertem Xenon bzw. N₂O zurückgeführt wurde. Die Ursache für die Erhöhung des Atemwegswiderstandes wird in den physikalischen Eigenschaften von Xenon vermutet. Nachdem in den zentraleren Anteilen des Atemtraktes der Atemwegswiderstand dichteabhängig und in den peripheren Anteilen viskositätsabhängig ist (s.o.), vermuten die Autoren, dass dadurch kein additiver Effekt auf den Atemwegswiderstand durch Metacholin resultiert, da dieses die peripheren Anteile stärker beeinflusst als die zentralen. Die Autoren schliessen daraus, dass Xenon in Bezug auf die Lungenfunktion ein sicheres Narkosegas sei (Zhang et al., 1995).

Eine ähnliche Studie zur gleichen Fragestellung wurde 1999 von CALZIA et al. an Schweinen durchgeführt. Dabei wurde ebenfalls der Atemwegswiderstand vor und

während metacholin-induzierter Bronchokonstriktion bei 70 % Xenon mit 70 % N₂O verglichen. Es ergaben sich für Xenon signifikant höhere Werte. Die Atemwegsdrucke p_{\max} und p_{mean} unterschieden sich vor der Bronchokonstriktion nicht. Während der Bronchokonstriktion zeigten sich jedoch für das Xenon-Atemgas signifikant höhere p_{\max} und p_{mean} im Vergleich zur Lachgas- und Kontroll-Gruppe. Daraus schlossen die Autoren, dass während einer Xenon-Anästhesie die Atemwegsdrucke und –widerstände zwar erhöht sind, dies jedoch in einem tolerierbaren Bereich liegt (Calzia et al., 1999).

BAUMERT et al. untersuchten 2002 die physikalischen Eigenschaften von Xenon im Hinblick auf die Atemmechanik an Schweinen. Dabei ergaben sich erhöhte Beatmungsdrucke im Vergleich mit anderen Gaszusammensetzungen (100 % Sauerstoff als Kontrollgruppe, 1,5 % Isofluran in 70/30 % Stickstoff/Sauerstoff und 1,0 % Isofluran in 70/30 % Lachgas/Sauerstoff). Die Berechnung des Atemwegswiderstandes der einzelnen Gaszusammensetzungen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der angestiegene Beatmungsdruck wird von den Autoren in Gänze der erhöhten Dichte und Viskosität des Beatmungsgases zugeschrieben, da Xenon keinen Einfluss auf die Atemwegsdurchmesser haben soll (Baumert et al. 2002).

Unberücksichtigt bei diesen Studien blieb jedoch, dass der Endotrachealtubus einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Beatmungsdrucke hat. Dies zeigten SCHMIDT et al. in einem Versuchsaufbau, bei dem durch den Tubus ein dünner Katheter in die Trachea eingeführt wurde. Über diesen wurde nach der Reduktion des Durchmessers der Trachea durch den Tubus der tatsächliche endotracheale Druck gemessen. Der beatmungsgeräteseitig angezeigte Atemwegsspitzenruck war erhöht, allerdings konnte nach dem Tubus in der Trachea kein erhöhter Atemwegsdruck mehr nachgewiesen werden. Daraus schlossen die Autoren, dass erhöhte Atemwegsspitzenrucke beatmungsgeräteseitig nicht die Druckverhältnisse in der Trachea widerspiegeln. Dies bedeutet, dass das eingestellte Atemzeitvolumen bei der Inhalation mit Xenon mit einem erhöhten Beatmungsdruck erzielt wird, sich dieser aber nicht bis in die Lunge hinein fortsetzt (Schmidt et al. 2000 a).

1.3.2 Kardiale Wirkungen

Die Wirkung von Xenon auf das Verhalten von Herzfrequenz, Herz-Zeit-Volumen und Blutdruck wird von allen Forschungsgruppen als gering bis nicht vorhanden beschrieben. Von einigen Autoren wird jedoch über eine Verlangsamung der Herzfrequenz berichtet, deren Mechanismus noch ungeklärt sei (Burov et al. 1993, Luttrupp et al. 1993).

Allerdings zeigt diese keinen Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität, wie MARX et al. feststellen konnten (Marx et al. 1997). Die Untersuchung von MARX zeigte zudem eine signifikante Reduktion der Plasma-Adrenalinpiegel, welche rückblickend als Ursache für eine Verlangsamung der Herzfrequenz gesehen werden kann. Auch eine Sensibilisierung des Myokards gegenüber Adrenalin, wie dies speziell von Halothan bekannt ist, konnte nicht festgestellt werden (Ishiguro et al. 2000).

Der gesamte Einfluss auf die myokardiale Kontraktilität wurde von HETTRICK et al. an Hunden mit induzierter Kardiomyopathie und LUTTROPP et al. an Menschen mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht (Hettrick et al. 1998, Luttropp et al. 1993). Beide Untersuchungen zeigten, dass Xenon im Gegensatz zu den herkömmlichen Inhalationsanästhetika keinerlei kardio-depressive Wirkungen besitzt. Eine aktuelle Multicenterstudie von WAPPLER et al. untersuchte anhand von transösophagealer Echokardiographie die linksventrikuläre Funktion unter Xenonanästhesie im Vergleich zu Isofluran an herzgesunden Patienten (Wappler et al., 2007). Hierbei zeigte sich lediglich eine Reduktion der Herzfrequenz in der Xenongruppe, die Kontraktilität des Herzmuskels blieb von Xenon unbeeinflusst.

1.3.3 Xenon als ideales Anästhetikum

Die Anforderungen an ein modernes Narkosegas sind sehr vielfältig. Es werden rasches und angenehmes Einschlafen und Wiedererwachen, eine gute Steuerbarkeit, eine ausreichende Analgesie, Reflexdämpfung und Skelettmuskelrelaxierung mit großer therapeutischer Breite und fehlenden toxischen Wirkungen gefordert (Larsen 2002a). Da bislang kein Narkosegas alle diese Wirkungen zeigt, sondern im Allgemeinen eine sogenannte balancierte Anästhesie unter Zusatz von Injektionsnarkotika, Opioiden und Muskelrelaxantien durchgeführt wird, stellt Xenon trotz der noch bestehenden technischen Probleme eine echte Neuerung dar. Von einigen Autoren wurde Xenon auch als Alternative zu Lachgas bezeichnet (Georgieff 1997, Burov et al. 1997). Neben den guten analgetischen Eigenschaften, die zu einer deutlichen Einsparung an Opioiden intraoperativ führen (Lachmann 1990, Nakata 2000), können auch volatile Anästhetika eingespart (Schaarschmidt 2003) oder gar Monoanästhesien durchgeführt werden (Burov et al. 2000). Damit rücken die geringen kardialen Nebenwirkungen von Xenon in den Vordergrund (s.o.), gerade da kardiale Vorerkrankungen immer häufiger werden. Der Einfluss einer Xenonanästhesie auf den linken Ventrikel wird als gering bis nicht vorhanden beschrieben, die rechtsventrikuläre Funktion ist bislang noch nicht untersucht worden.

1.4 Der rechte Ventrikel

Die Rolle des rechten Ventrikels (RV) wurde lange Zeit unterschätzt, er galt als venöses Konduit, das Volumenschwankungen ausgleicht ohne selbst eine Pumpfunktion zu haben (Starr et al. 1943). FONTAN et al. zeigten 1971 nach entsprechenden Tierversuchen mittels ihrer Operationstechnik bei Trikuspidalatresie, dass eine Ausschaltung des rechten Ventrikels möglich ist und bestätigten damit dessen vermeintlich untergeordnete hämodynamische Rolle (Fontan et al. 1971).

Erst mit dem Aufkommen moderner, nicht-invasiver Untersuchungsmethoden gelang es die geometrisch schwierig zu fassende Form und die komplexen anatomischen Verhältnisse des rechten Ventrikels zu beschreiben (Oldershaw u. Bishop 1995). Damit wurde erkannt wie entscheidend der rechte Ventrikel für die Kreislauffunktion ist, was sich an der Beteiligung und dem zum Teil verlaufsbestimmenden Einfluss bei vielen Erkrankungen zeigt. Als Beispiele wären das adult respiratory distress syndrom (ARDS), die Sepsis, der komplizierte Herzinfarkt, die Lungenembolie oder die Herzinsuffizienz zu nennen. Bei der Herzinsuffizienz hat die rechtsventrikuläre Funktion auch prognostischen Wert. Die Funktion des rechten Ventrikels ist ohne Frage eng an die des linken Ventrikels gekoppelt, sie beeinflussen sich aber auch gegenseitig (sog. „ventricular interdependence“ nach LAVER et al. (Laver et al. 1979)), d.h. oftmals ist der rechte Ventrikel der limitierende Faktor bei Veränderungen der Hämodynamik und der Druckverhältnisse im Gefäßsystem. Durch die niedrigeren Druckverhältnisse in der pulmonalen Strombahn und die geringere Arbeit sind die Reserven des rechten Ventrikels, was eine Drucksteigerung und vermehrte Arbeit angeht, deutlich limitiert.

Durch die physikalischen Eigenschaften von Xenon (s.o.) könnten Folgen für den Kreislauf, besonders für den rechten Ventrikel, erwartet werden. Da die Überdruckbeatmung bereits den intrapulmonalen Druck erhöht, kann die Beatmung mit einem dichteren Beatmungsgemisch und folglich einem zusätzlich erhöhten pulmonalen Druck, einen weiteren Einfluss auf den pulmonalen Blutdruck und die rechtsventrikuläre Funktion haben. Im schlimmsten Fall nimmt das Herzzeitvolumen (HZV) aufgrund der artifiziellen pulmonalen Hypertension und einem konsekutiven rechtsventrikulären Versagen bzw. ausgereizter Reserven des RV ab. Dies kann sich besonders bei kardial vorerkrankten Patienten ungünstig auswirken, da sich damit die O₂-Transportkapazität verschlechtert (Lutch et al. 1972), vor allem mit einem Beatmungsgemisch, das durch die Beimischung von Xenon im Bereich von 1 MAC ohnehin „nur noch“ 25 – 30 % Sauerstoff enthält.

Um den Lungenkreislauf näher zu untersuchen bietet sich die Messung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) an. Mit diesem Parameter kann ein rechtsventrikuläres Versagen erkannt werden, bevor fatale, weil nicht mehr rückgängig zu machende, Veränderungen des HZV eintreten (Hines u. Barash 1986, Hines 1991).

1.4.1 Messung der rechtsventrikulären Funktion

Aufgrund der Form des Ventrikels, seiner Lage und der Überlagerung mit benachbarten Strukturen ergeben sich bei der Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion einige Probleme (Oldershaw 1992).

Bildgebende Verfahren, wie die biplane Angiographie, Radionuklidtechniken oder die NMR-Tomographie sind sehr aufwendig und immer noch mit Fehlern behaftet, wie zum Beispiel durch die massive geometrische Variabilität des RV unter Funktionsstörungen. Ein weiterer Nachteil ist, dass diese Untersuchungen weder am Patientenbett noch intraoperativ durchzuführen sind.

Hier bieten sonographische Verfahren, wie die transthorakale oder transösophageale Echokardiographie Vorteile. Die transthorakale Echokardiographie ist intra- und postoperativ nur schlecht einsetzbar. Ein transösophagealer Zugang ist hingegen nahezu immer möglich und bietet aufgrund der günstigen Position zum rechten Ventrikel eine gute Bildqualität. Jedoch stellt die Form des Ventrikels bei der Bestimmung von Volumen und Ejektionsfraktion ebenfalls für beide Techniken ein Problem dar (Oldershaw 1992).

Die momentan am weitesten verbreitete invasive Technik ist die Messung der rechtsventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion mittels Thermodilution nach dem Fick'schen Prinzip. Da die Reaktionszeit der herkömmlichen Katheter zur Messung des Herzzeitvolumens mit 300 bis 1000 Millisekunden zu lang ist, wurde ein spezieller Swan-Ganz-Katheter entwickelt. Dieser Ejektionsfraktionskatheter (REF-Katheter) arbeitet mit einem sogenannten „fast response thermistor“, dessen Reaktionszeit auf unter 100 Millisekunden reduziert ist und somit Temperaturänderungen von Herzschlag zu Herzschlag erfassen kann. Aus dem so entstehenden Temperaturplateau zwischen den Herzaktionen kann nun die RVEF berechnet werden. Die Positionierung dieses Katheters in einer Pulmonalarterie ist im Vergleich zu anderen Verfahren relativ einfach und der Katheter liefert zuverlässige, valide Ergebnisse (Kay et al. 1983, Vincent et al. 1986, Schirmer 1997). Für diese Technik spricht ebenfalls die jederzeitige Messmöglichkeit und sofortige Verfügbarkeit der Ergebnisse. Daher haben wir uns in der vorliegenden Arbeit für diese Messmethode entschieden.

1.5 Untersuchungsziel

Die meisten Eigenschaften von Xenon bezüglich seiner Wirkung, Verträglichkeit und der Handhabbarkeit sind von einigen Forschungsgruppen bereits erarbeitet worden. Jedoch sind manche Fragen noch unbeantwortet.

Die bisherigen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Xenon auf die Atemwege berücksichtigten nur die Atemwegsdrucke (p_{\max} und p_{mean}) und die Compliance und Resistance als Parameter der Lungenfunktion. Dabei erscheint es sinnvoll, Xenon im Hinblick auf den möglichen Einsatz in der Herz- und Thoraxchirurgie näher auf seine Wirkung auf den Lungenkreislauf zu untersuchen.

1.5.1 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit betrachtet zwei Fragestellungen:

1. Welche Auswirkungen hat eine Xenonanästhesie auf die Funktion des rechten Ventrikels, gemessen an der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion? Gibt es hierbei unterschiedliche Mechanismen in der Phase der Anflutung und in einer länger dauernden Narkose?
2. Ändert sich das Reanimationsverhalten unter einer Narkose mit Xenon?

Nach den vorliegenden Studien rechnen wir mit einer Reduktion der RVEF aufgrund der höheren Viskosität des Beatmungsgemisches und einem konsekutiv erhöhten intrapulmonalen Druck, allerdings erwarten wir keinen Einfluss auf die globale Herzfunktion.

Da unter Xenonanästhesie bislang keine negative Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem nachgewiesen wurden, gehen wir davon aus, dass es keine Einflüsse auf die Reanimierbarkeit des gesunden Herzens gibt.

2 Material und Methoden

2.1 Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose bei den Versuchstieren

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden 24 Schweine (Deutsche Landrasse, Durchschnittsgewicht $36,8 \pm 5,6$ kg) untersucht. Die Untersuchungen wurden in der zentralen Tierversuchseinrichtung der Universität Ulm durchgeführt. Jedes Tier fastete über Nacht mit freiem Zugang zu Wasser. Die Prämedikation erfolgte durch eine intramuskuläre Injektion von 5 mg Azaperon (Stresnil[®], Jansen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 2,5 mg Atropin (Atropinsulfat[®], Braun AG, Melsungen, Deutschland) ca. eine halbe Stunde vor der Einleitung. Nach Anlage eines Pulsoximeters wurde die Anästhesie mit 8 mg/kg KG Pentobarbital (Narkodorm-n[®], Alvetra GmbH, Neumünster, Deutschland) und 0,3 mg Buprenorphin (Temgesic[®], Essex Pharma, München, Deutschland) über eine Verweilkanüle in einer Ohrvene eingeleitet. Zur orotrachealen Intubation in Rückenlage (Rüschelit SS 9,0 mm ID, Willy Rüscher AG, Kernen, Deutschland) wurden die Tiere durch intravenöse Gabe von 100 mg Suxamethoniumchlorid (Pantolax 2%[®], Schwabe-Curamed, Karlsruhe, Deutschland) relaxiert. Zur weiteren Beatmungsadaptierung wurden 0,1 mg/kg KG Pancuroniumbromid (Pancuronium[®], Curamed Pharma, Karlsruhe, Deutschland) pro Stunde intravenös verabreicht. Die Beatmung ist volumenkontrolliert im geschlossenen System mit dem Narkosegerät Cicero (Drägerwerk Lübeck, Deutschland) durchgeführt worden. Das Atemminutenvolumen wurde bei einem Inspirations-zu-Expirations-Verhältnis von 1:2 mit einem Atemhubvolumen von 12 – 14 ml/kg KG eingestellt, so dass die Tiere normokapnisch waren.

Während der Narkoseeinleitung und der Präparation wurden die Tiere mit 100 % Sauerstoff beatmet, um eine möglichst geringe Stickstoff-Konzentration im Beatmungssystem zu erhalten. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte durch eine kontinuierliche Infusion von Pentobarbital (0,13 mg/kg KG/min) und Buprenorphin (0,07 µg/kg KG/min). Während der Instrumentierung erhielten die Versuchstiere intravenös 10 ml/kg KG Ringer-Laktat-Lösung infundiert, im weiteren Verlauf 3 ml/kg KG pro Stunde. Zum Schutz gegen Auskühlung wurden die Tiere auf einer Wärmematte gelagert und mit Tüchern bedeckt.

Die Tiere wurden anschliessend nach einem Randomisierungsplan in eine Xenon- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt, die in einer Anflutungsphase jeweils in Schritten von 10 % Xenon bzw. Stickstoff in Form von Raumluft zugeführt bekamen. Zielkonzentration war

75 % Xenon / 25 % Sauerstoff bzw. 75 % Stickstoff / 25 % Sauerstoff. Eine inspiratorische Konzentration von 75 % wurde gewählt, um die zu testende Substanz in der unter klinischen Bedingungen höchstmöglichen Dosierung zuzuführen. In- und expiratorische Xenon-, Sauerstoff- und Stickstoffkonzentrationen wurden massenspektrometrisch gemessen (Xenotec 2000, Leybold Heraeus, Köln, Deutschland). Die Messzeit des Gerätes betrug 8 ms, die Messgenauigkeit lag bei 0,01 Vol%. Die expiratorische Kohlendioxidkonzentration wurde mit dem Dräger PM 8020 Infrarot Monitor gemessen. Dessen Messzeit betrug 280 ms, die Messgenauigkeit lag bei 0,2 Vol%. Nachdem die Anflutungsphase abgeschlossen und die in- und expiratorischen Gaskonzentrationen ausgeglichen waren, wurde das System geschlossen und der Frischgasflow so gewählt, dass die voreingestellten Gaskonzentrationen konstant blieben, ohne dass es zu Über- oder Unterfüllung des Systems kam. Die Anflutungszeit betrug etwa 45 Minuten, die folgende Beobachtungszeit 240 Minuten.

2.2 Monitoring und Instrumentierung

Über Klebeelektroden wurde ein EKG (Ableitung II) abgeleitet. Zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung und für Blutentnahmen für arterielle Blutgasanalysen erfolgte die Präparation der linken Arteria femoralis und Kanülierung mit einem 5,0 French Einführungsbesteck (Arrow[®] International Inc., PA, USA).

Zur Messung des Herzzeitvolumens und zur Entnahme gemischt-venösen Blutes wurde ein Pulmonalarterienkatheter (PAK) mittels eines 8,5 French Einführungsbestecks (Arrow[®] International Inc., PA, USA) über die präparierte rechte Vena jugularis interna eingeführt (Baxter Swan-Ganz CCO/SVO₂ Catheter, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA). Dieser arbeitet mit einem am Katheterende befestigten Wärmedraht, der nach dem Thermodilutionsprinzip das Herzminutenvolumen ohne Injektion eines Bolus berechnen kann. Dazu wurde der entsprechende Monitor (Baxter Swan-Ganz CCO/SvO₂ Vigilance Monitor, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, USA) verwendet. Über diesen wurde zusätzlich die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung mittels glasfaseroptischer Reflexions-Spektrophotometrie, sowie die Temperatur des Blutes gemessen.

Zur Messung der RVEF wurde ein weiterer Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (Right Ventricular Ejection Fraction / Volumetric Catheter, Baxter Deutschland, American Edwards Laboratories, Santa Ana, CA, USA) über die rechte Vena subclavia mittels eines 8,5 French Einführungsbestecks platziert. Für die Thermodilutionsmessung und die Aufnahme und Verarbeitung der Messsignale und des EKG diente ein an den Katheter

angeschlossener Monitor (Edwards REF-1, Baxter Deutschland, American Edwards Laboratories, Santa Ana, CA, USA).

Der Einschwemmvorgang und die korrekte Positionierung in einer Pulmonalarterie erfolgten in der für Pulmonalarterienkatheter üblichen Weise anhand des Druckkurvenverlaufs nach den Vorgaben des Herstellers. Die einzelnen Messungen der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion wurden mit 10 ml auf 5 °C gekühlter Kochsalzlösung durchgeführt, ebenfalls analog den Empfehlungen des Herstellers.

Die Erfassung der Herzfrequenz, des arteriellen und pulmonalarteriellen Blutdruckes sowie des zentralen Venendruckes erfolgte mit dem Datex CS 3 Monitor (Datex Engström, Helsinki, Finnland).

Zu im Versuchsprotokoll (s.u.) festgelegten Zeitpunkten erfolgte die Entnahme von arteriellem Blut aus dem Katheter in der Arteria femoralis sowie von gemischt-venösem Blut aus dem Pulmonalarterienkatheter.

Die Blutgasanalysen erfolgten direkt nach den Entnahmen mittels dem ABL 700-Analysegerät (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark).

2.3 Versuchsprotokoll

2.3.1 Anflutungsphase

Nach der Narkoseeinleitung und der Instrumentierung der Versuchstiere folgte die Anflutungsphase. In dieser wurde jeweils in Schritten von 10 % Xenon bzw. Stickstoff in Form von Druckluft zum Atemgas hinzugefügt. Sobald die einzelnen Konzentrationen erreicht waren, sind nach dem Protokoll jeweils eine arterielle und gemischt-venöse Blutprobe zur Blutgasanalyse entnommen, sowie hämodynamische und respiratorische Parameter erhoben worden. Um eine möglichst realitätsnahe Anflutungssituation zu simulieren wurde darauf geachtet, die zeitlichen Abstände zwischen den Erhöhungen der Konzentrationen möglichst unter 5 Minuten zu halten. Die gesamte Anflutungsphase dauerte also maximal 45 Minuten.

2.3.2 Reanimation

Im Anschluss an die Anflutungsphase wurde ein vier Minuten dauernder Herz-Kreislaufstillstand induziert. Es folgte darauf die Wiederbelebung der Versuchstiere nach einem festgelegten Reanimationsalgorithmus (s.u.).

Dem Versuchstier wurden zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse 5000 IE Heparin (Heparin-Natrium, Braun, Melsungen, Deutschland) i.v. injiziert. Anschliessend wurden zwei Stech-Elektroden auf der Thoraxwand platziert, so dass die Durchflußrichtung des Stromes das gesamte Herz erfassen konnte. Beide Elektroden wurden durch ein Elektrokabel an ein Netzgerät angeschlossen, welches einen Wechselstrom von ca. 60 Volt erzeugte – damit wurde durch einen kurzzeitigen Impuls das Herz zum Flimmern gebracht. Der Kreislaufstillstand wurde anhand der ausbleibenden Blutdruckkurve dokumentiert. Nach Ende der vierminütigen Ischämiephase wurden die Wiederbelebungsmaßnahmen durch Einleiten einer Druckinfusion über den ZVK mit 500 ml HAES 6% (Voluven[®], Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) und einer Bolusinjektion von 20 mg Phenylephrin (Neosynephrin, Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland) begonnen. Die Sauerstoffkonzentration wurde auf 100% erhöht. Es folgte eine Herzdruckmassage über eine Minute, gefolgt von Defibrillationen (Lifepak 2[®], Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) mit 360 kJ, um wieder einen Sinusrhythmus herzustellen. Die Herzdruckmassage und die Verabreichung von 20 mg Phenylephrin-Boli wurden so lange weitergeführt, bis das Herz spontan einen systolischen Blutdruck von mindestens 60 mmHg erzeugen konnte. Dieser Zeitpunkt wurde mit ROSC (return of spontaneous circulation) bezeichnet. Die Zeit zwischen dem Ende der vierminütigen Ischämiephase und dem ROSC wurde dokumentiert. Bei Auftreten einer ventrikulären Tachykardie wurde diese durch die Gabe von Amiodaron (Cordarex[®], sanofi-synthelabo, Berlin, Deutschland) in 50 mg Boli terminiert.

2.3.3 Reperfusionphase

Nach Wiederherstellung eines stabilen Kreislaufs (ROSC) wurde die Beatmung wieder auf eine inspiratorische Konzentration von 75% Xenon bzw. Stickstoff eingestellt. Ab ROSC folgte eine Beobachtungszeit von vier Stunden, in der halbstündlich kardiozirkulatorische und respiratorische Werte dokumentiert sowie stündlich arterielle und gemischtvenöse Blutproben entnommen wurden. Anschließend wurden die Versuchstiere in Narkose entblutet.

Aufgrund septischer Komplikationen oder Problemen bei der Wiederbelebungsphase wurden insgesamt vier Tiere aus der Studie ausgeschlossen.

2.4 Statistische Auswertung

Zur Berechnung aller statistischen Vergleiche wurde das Programm Sigma Stat (Jandel Scientific, USA) benutzt. Das Programm testet alle Daten auf Normalverteilung und

schlägt in Abhängigkeit vom Ergebnis die adäquaten Testverfahren vor. Im Fall von 2-Gruppen-Vergleichen handelt es sich dabei um den t-Test oder den Wilcoxon-Test. Im Fall von Mehr-Gruppen-Vergleichen werden Varianzanalysen (ANOVA) oder multiple Gruppenvergleiche für nicht-normalverteilte Stichproben (ANOVA on Ranks) mit nachgeschalteten Dunn's, Dunnett's, Tukey oder Bonferroni-Tests durchgeführt. Alle statistischen Tests sind als explorativ zu verstehen.

Aus allen ermittelten Werten wurden Mediane gebildet, die für die statistischen Berechnungen verwendet wurden. Die Werte werden als Median und 25. – 75. Percentile bzw. als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten Daten kam der Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben mit Bonferroni-Holm Korrektur für multiple Vergleiche zum Einsatz. Für Unterschiede innerhalb der Gruppen wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen mit einem Tukey oder Dunnetts Test (Kontrolle: t1) bzw. bei nicht normalverteilten Daten eine Rangsummen-ANOVA mit einem post-hoc Bonferroni-Test durchgeführt. Für statistische Signifikanz wurde ein $p < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Anflutungsphase

Die Anflutungsphase zeigt die hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen des Organismus, wenn ein dichteres und visköseres Gasgemisch zur Beatmung verwendet wird. Durch die schrittweise Erhöhung des Xenon- bzw. des Stickstoffanteils können auftretende Veränderung einer bestimmten inspiratorischen Fraktion zugeordnet werden.

3.1.1 Hämodynamische Parameter

Die Hämodynamik zeigte sich im Hinblick auf die kardiovaskuläre Funktion des Organismus unbeeinflusst durch die Anflutung von Xenon. Das Herzzeitvolumen (Abb.1) zeigte keine statistisch signifikante Veränderung zwischen den Gruppen oder im Vergleich zum Ausgangswert.

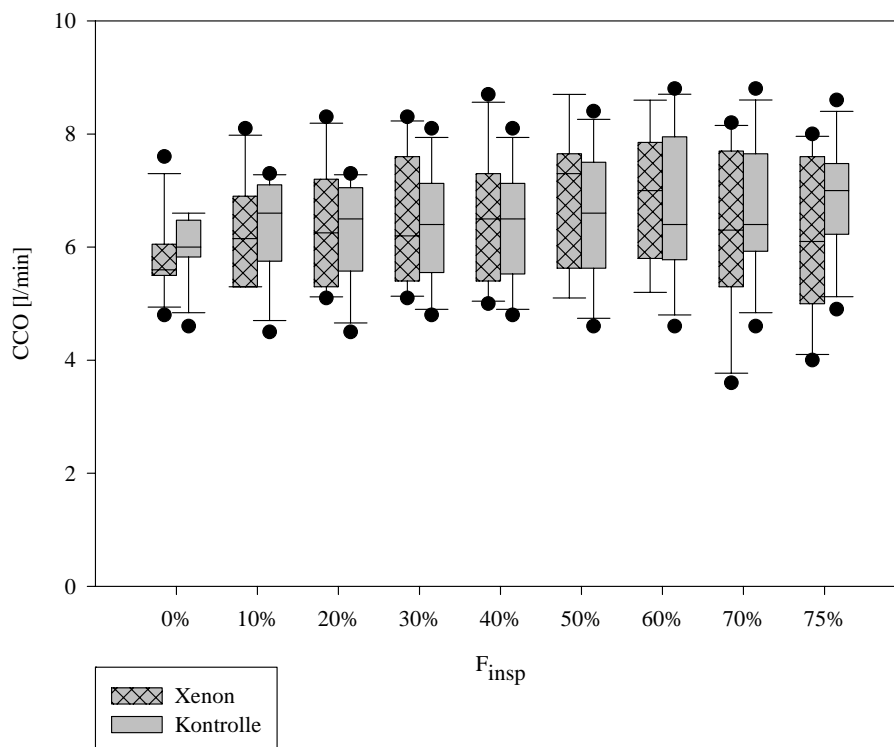


Abb. 1: Herzzeitvolumen (CCO)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; •: Minima/Maxima)

F_{insp} : inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede

Als Marker der rechtsventrikulären Funktion wurde die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion gemessen, an welcher sich auftretende Veränderungen der rechtsventrikulären Performance besonders rasch zeigen. Diese war gänzlich unbeeinflusst von der Anflutung von Xenon (Abb. 2) und zeigte auch keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

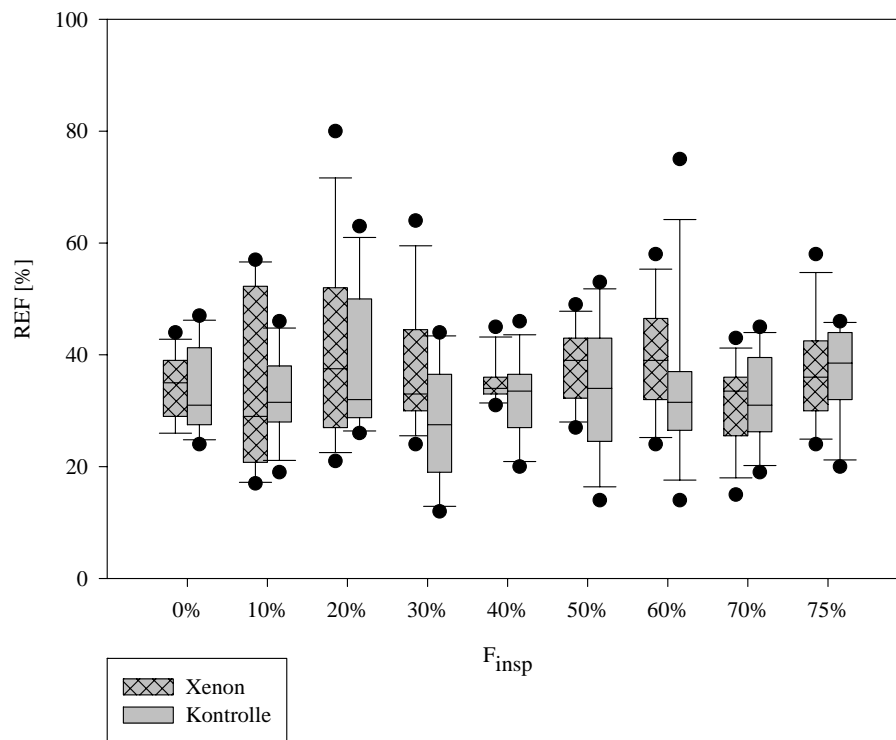


Abb. 2: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; •: Minima/Maxima)

F_{insp}: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine signifikanten Unterschiede.

Als weiterer Parameter, der die rechtsventrikuläre Funktion beeinflusst, wurde der mittlere pulmonalarterielle Druck gemessen (Abb. 3). Hier zeigte sich in der Xenongruppe eine signifikante Erhöhung des mPAP ab einer inspiratorischen Fraktion von 40% Xenon gegenüber des Ausgangswertes der Xenongruppe. In der Kontrollgruppe tritt dieser Anstieg nicht auf. Zwischen den Gruppen existiert kein signifikanter Unterschied. Aufgrund des fehlenden Unterschiedes zwischen den Gruppen und der mangelnden Auswirkung auf das Herz-Kreislaufsystem hat dies aber keine klinische Relevanz.

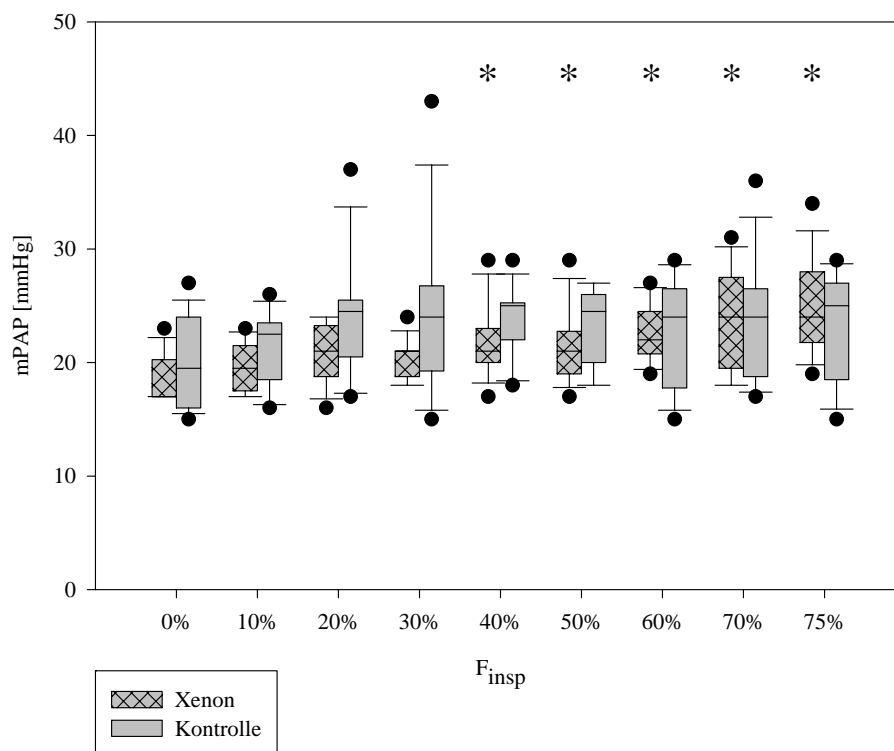


Abb. 3: Mittlerer pulmonalarterieller Druck

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; •: Minima/Maxima)

F_{insp}: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Statistisch signifikanter Anstieg des mPAP ab einer inspiratorischen Xenonkonzentration von 40 % (*) gegenüber des Ausgangswertes bei 0 % Xenon. In der Kontrollgruppe kein signifikanter Anstieg, sowie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bedingt durch die Reduktion der inspiratorischen Sauerstofffraktion kommt es zu einer signifikanten Abnahme der S_vO_2 in der Xenongruppe ab 40% und in der Kontrollgruppe ab 20% (Abb. 4). Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Hierdurch wird belegt, dass hypoxiebedingte Reaktionen des pulmonalvaskulären Systems nicht die Ursache für die gefundenen Veränderungen des pulmonalarteriellen Druckes sind.

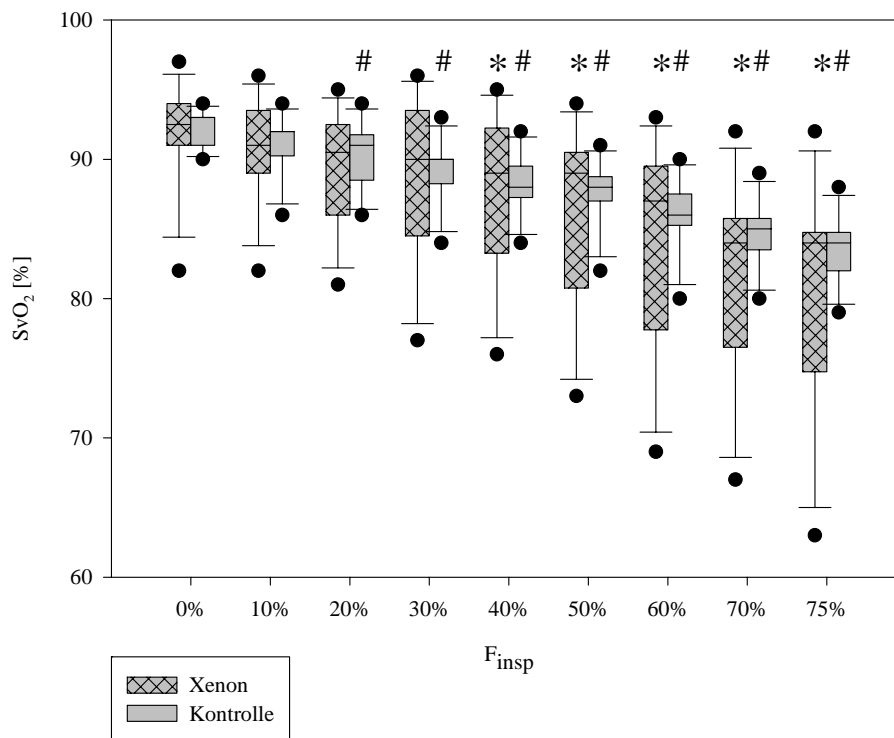


Abb. 4: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_{insp} : inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Signifikante Abnahme der S_vO_2 gegenüber dem Ausgangswert bei Xenon ab 40 % (*) und in der Kontrollgruppe ab 20 % (#). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zur Dokumentation eines regelhaften Narkoseverlaufs ohne relevante hämodynamische Einschränkungen folgen noch die Abbildungen der Herzfrequenz (Abb. 5), des mittleren arteriellen Blutdrucks (Abb. 6) und des zentralen Venendrucks (Abb. 7). In diesen ist kein signifikanter Unterschied zwischen Xenon- und Kontrollgruppe zu verzeichnen, auch innerhalb der Gruppen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Werten.

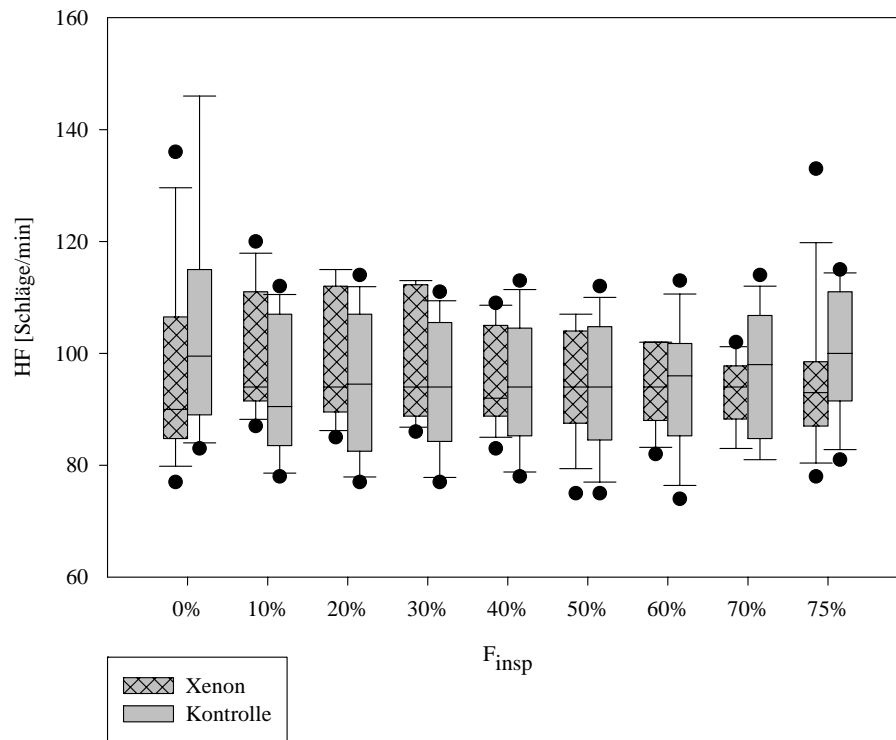


Abb. 5: Herzfrequenz

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_{insp} : inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine signifikanten Unterschiede.

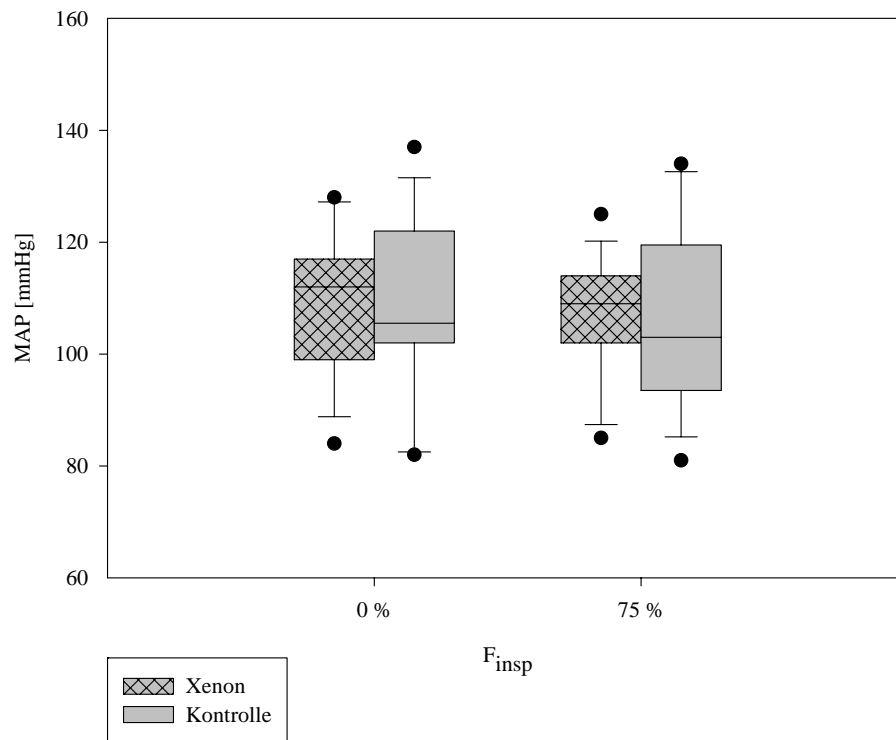


Abb. 6: Mittlerer arterieller Blutdruck

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; •: Minima/Maxima)

$F_{i\text{insp}}$: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine signifikanten Unterschiede.

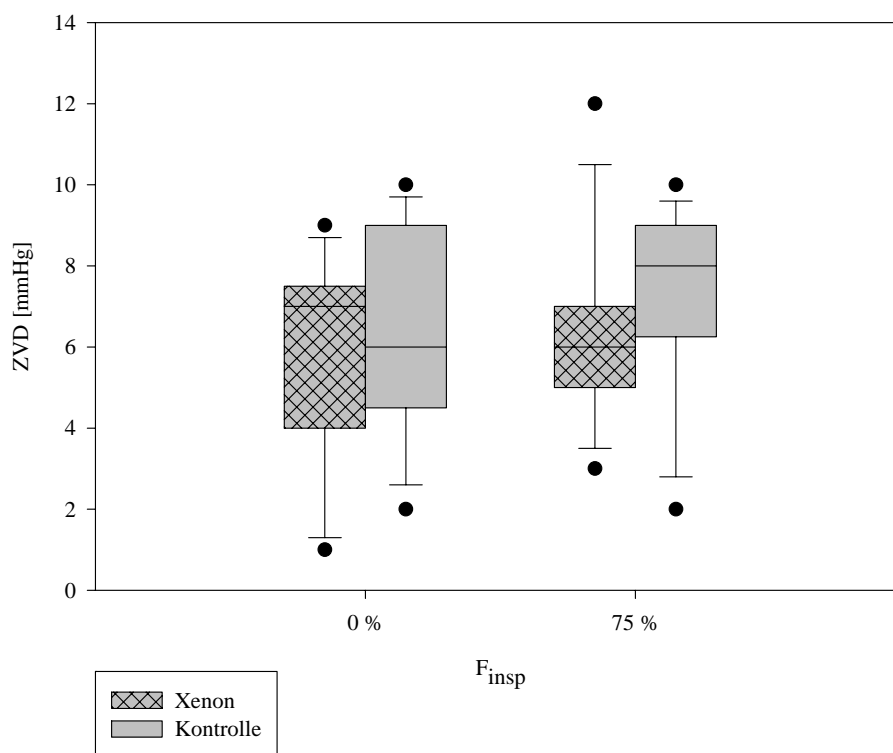


Abb. 7: Zentraler Venendruck

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

$F_{i\text{insp}}$: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine signifikanten Unterschiede.

3.1.2 Respiratorische Parameter

Auf Seiten der respiratorischen Parameter vollziehen sich einige erwartete physiologische Veränderungen, die bislang dem veränderten Gasgemisch zugeschrieben werden. Die Atemwegsdrucke p_{\max} (Abb. 8) und p_{mean} (Abb. 9) zeigen ab jeweils 30% Xenonfraktion einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert der Gruppe. Bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen bedeutet dies eine Zunahme des Atemwegswiderstandes, die den physikalischen Eigenschaften des Gases zugeschrieben wird.

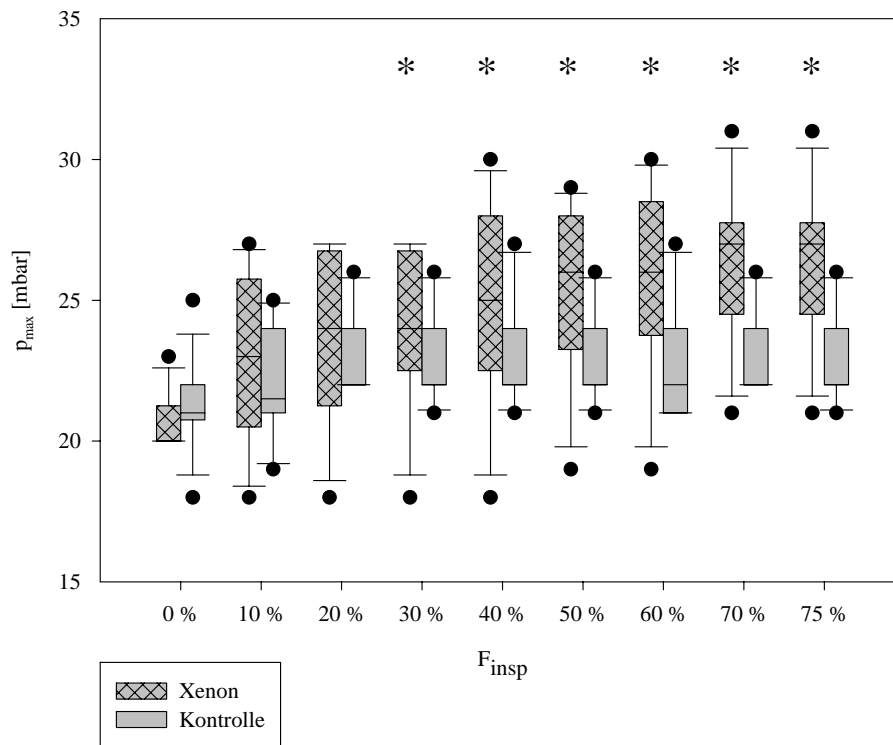


Abb. 8: Atemwegsspitzenendruck (p_{\max})

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_{insp} : inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Statistisch signifikanter Anstieg ab 30 % Xenon (*) gegenüber dem Ausgangswert. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

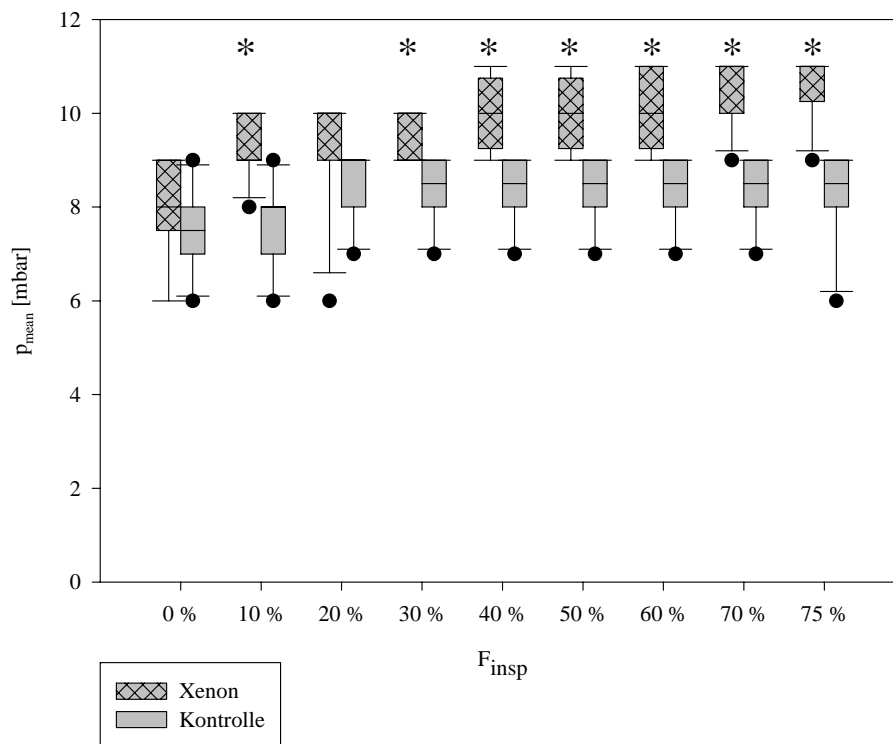


Abb. 9: Mittlerer Atemwegsdruck (p_{mean})

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_{insp}: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Signifikant höher als der Ausgangswert bei 10 % Xenon und 30 % bis 75 % Xenon (*), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zur Dokumentation einer ausreichenden Ventilation sowie zum Ausschluss hypoxie- oder hyperkapniebedingter Effekte während der Anflutungsphase folgen die Aufzeichnungen über arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2 , Abb. 10) und endtidalen Kohlendioxidpartialdruck (Abb. 11). Bei der paO_2 zeigen sich signifikante Abnahmen der Werte ab 10% in der Kontroll- und 30% in der Xenongruppe gegenüber dem Ausgangswert. Da keine Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen sind, kann von einer gleichsinnigen physiologischen Anpassung ohne Einfluss auf die Untersuchung ausgegangen werden, die sich analog zur Reduktion der inspiratorischen Sauerstofffraktion vollzieht.

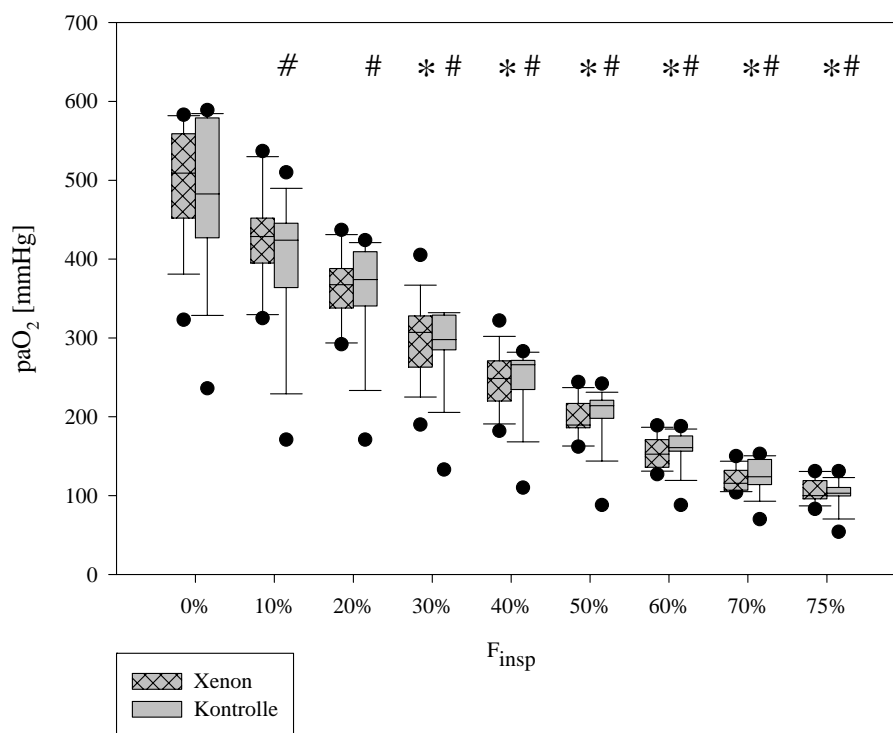


Abb. 10: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_{insp} : inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

In beiden Gruppen fiel der paO_2 im gleichen Maße ab, statistisch signifikant bei Xenon ab 30 % gegenüber dem Ausgangswert, in der Kontrollgruppe ab 10 % gegenüber dem Ausgangswert. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

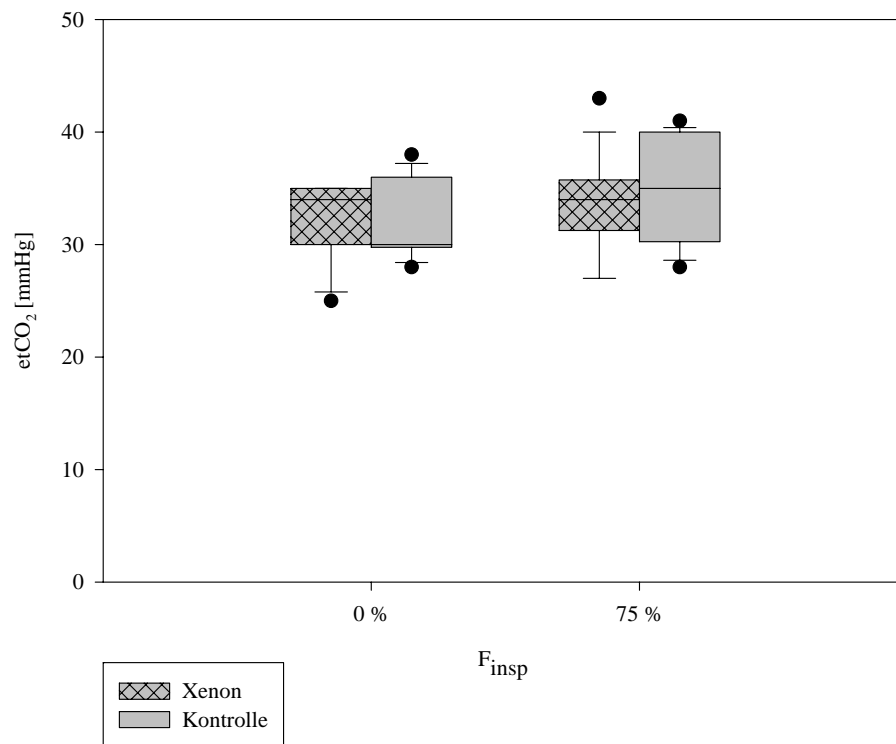


Abb. 11: Endtidaler CO₂-Partialdruck (etCO₂)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

F_iinsp: inspiratorische Konzentration von Xenon bzw. Stickstoff (in der Kontrollgruppe)

Keine signifikanten Unterschiede.

3.1.3 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen dokumentieren ebenfalls eine regelhafte Anflutungsphase ohne relevante Einflüsse auf den Untersuchungsablauf.

3.1.3.1 Xenon-Gruppe

Tabelle 2: Arterielle Blutgasanalysen der Xenon-Gruppe, soweit nicht als Grafik wiedergegeben.

(pCO₂: Arterieller CO₂-Partialdruck; BE: Basenüberschuss; Hb: Hämoglobin; CtO₂: Content O₂ (Sauerstoffbindungskapazität))

Messpunkte	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	75 %
pH	7,53 ± 0,05	7,53 ± 0,06	7,53 ± 0,05	7,51 ± 0,04	7,50 ± 0,04	7,51 ± 0,04	7,50 ± 0,04	7,49 ± 0,04	7,50 ± 0,03
pCO ₂ [mmHg]	36 ± 5	36 ± 5	36 ± 5	37 ± 4	39 ± 5	39 ± 4	39 ± 4	40 ± 5	39 ± 4
BE [mmol/l]	7,1 ± 1,9	7,0 ± 1,8	7,0 ± 2,0	7,0 ± 2,1	6,8 ± 2,0	7,1 ± 1,9	6,8 ± 2,1	6,9 ± 2,0	6,9 ± 1,8
Hb [g/dl]	9,6 ± 1,0	9,7 ± 0,9	9,4 ± 1,1	9,3 ± 1,1	8,8 ± 1,2	9,1 ± 1,1	8,1 ± 1,8	8,4 ± 1,5	8,6 ± 1,4
Glucose [mmol/l]	8,8 ± 4,7	10,3 ± 6,5	10,2 ± 6,6	10,2 ± 6,4	10,1 ± 6,1	10,1 ± 6,1	9,7 ± 6,0	9,7 ± 5,9	9,6 ± 5,8
Lactat [mmol/l]	2,0 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,6 ± 0,6
CtO ₂ [Vol %]	14,7 ± 1,5	14,5 ± 1,3	14,1 ± 1,5	13,6 ± 1,6	12,8 ± 1,7	13,2 ± 1,6	11,7 ± 2,4	12,0 ± 2,1	12,0 ± 1,9

Keine klinisch bedeutsamen statistischen Veränderungen.

3.1.3.2 Kontroll-Gruppe

Tabelle 3: Arterielle Blutgasanalysen der Kontroll-Gruppe, soweit nicht als Grafik wiedergegeben.

(pCO₂: Arterieller CO₂-Partialdruck; BE: Basenüberschuss; Hb: Hämoglobin; CtO₂: Content O₂ (Sauerstoffbindungskapazität))

Messpunkte	0 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %	70 %	75 %
pH	7,49 ± 0,05	7,49 ± 0,05	7,49 ± 0,04	7,49 ± 0,05	7,49 ± 0,05	7,48 ± 0,06	7,49 ± 0,06	7,48 ± 0,06	7,48 ± 0,07
pCO ₂ [mmHg]	38 ± 3	38 ± 5	38 ± 4	38 ± 4	38 ± 4	39 ± 4	38 ± 4	39 ± 4	38 ± 4
BE [mmol/l]	6,9 ± 1,5	6,6 ± 1,3	6,9 ± 1,4	6,7 ± 1,4	6,6 ± 1,2	6,6 ± 1,5	6,5 ± 1,4	6,6 ± 1,5	7,3 ± 0,9
Hb [g/dl]	10,4 ± 1,0	9,8 ± 1,1	9,7 ± 1,1	9,6 ± 1,2	9,0 ± 1,3	8,9 ± 1,3	8,4 ± 1,8	9,3 ± 1,5	9,7 ± 1,1
Glucose [mmol/l]	7,2 ± 2,3	8,2 ± 2,3	8,3 ± 2,4	8,3 ± 2,4	8,3 ± 2,3	8,4 ± 2,3	8,5 ± 2,3	8,6 ± 2,3	8,5 ± 2,4
Lactat [mmol/l]	1,8 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3
CtO ₂ [Vol %]	15,8 ± 1,3	14,7 ± 1,4	14,5 ± 1,5	14,1 ± 1,6	13,2 ± 1,8	12,8 ± 1,8	12,0 ± 2,4	13,0 ± 1,9	13,3 ± 1,3

Keine klinisch bedeutsamen statistischen Veränderungen.

3.2 Reperfusionphase

Die Reperfusionphase dient als Beobachtungszeitraum für ggf. auftretende Veränderungen, die sich erst nach einer gewissen Äquilibrationszeit einstellen und somit eine Anwendung von Xenon bei längeren Eingriffen untersuchen. Sie folgt im Verlauf des Experiments der Reanimationsphase, auf die im Abschnitt 3.3 eingegangen wird.

3.2.1 *Hämodynamische Parameter*

Die Hämodynamik in der Reperfusionphase zeigt deutliche Einflüsse der vorangegangenen Reanimation. So sind Herzzeitvolumen (Abb. 12) und rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (Abb. 13) im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Reanimation signifikant vermindert. Ein Unterschied zwischen den Gruppen tritt nicht auf, im Verlauf stellt sich ein stabiles Plateau ein. Die breite Streuung der RVEF-Werte zeigt eine der methodischen Schwächen der Messmethode, die im Nachhinein vermutlich durch eine Mehrfachmessung und Mittelwertbildung hätten ausgeglichen werden können. Ein Einfluss der Xenonanästhesie auf das Herzkreislaufsystem, insbesondere auf die rechtsventrikuläre Funktion, kann anhand der gemessenen pulmonalarteriellen Drucke (Abb. 14) ausgeschlossen werden. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Xenon- und Kontrollgruppe.

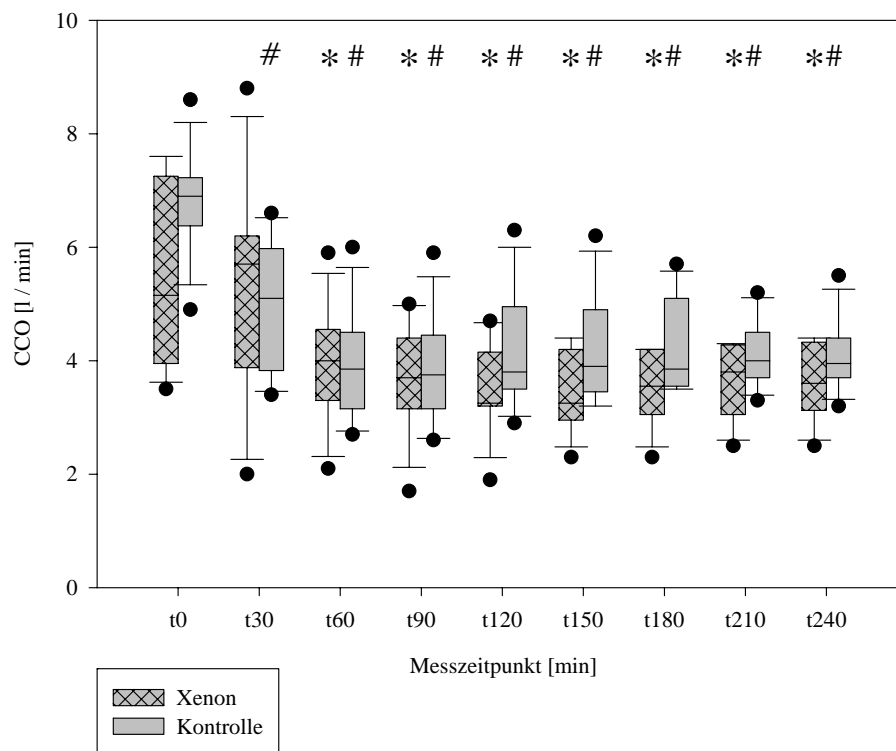


Abb. 12: Herzzeitvolumen (CCO)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikante Abnahme des HZV unter den Ausgangswert bei Xenon ab t60 (*) und in der Kontrollgruppe ab t30 (#). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

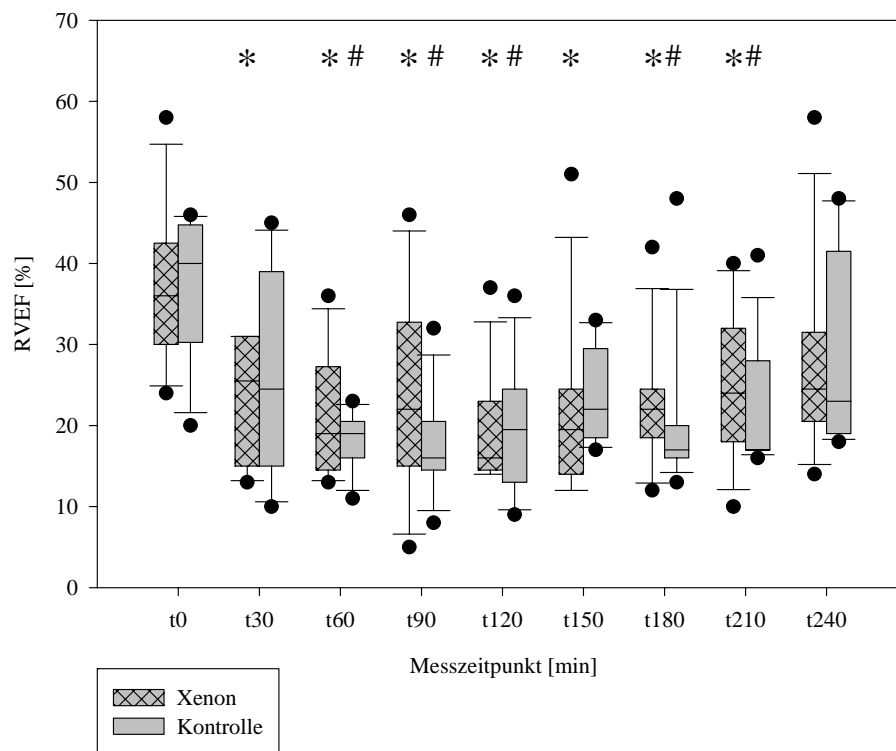


Abb. 13: Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikante Abnahme der RVEF bei Xenon von t30 bis t210 (*) und in der Kontrollgruppe (#) bei t60 bis t120 und bei t180 bis t210 gegenüber dem Ausgangswert. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

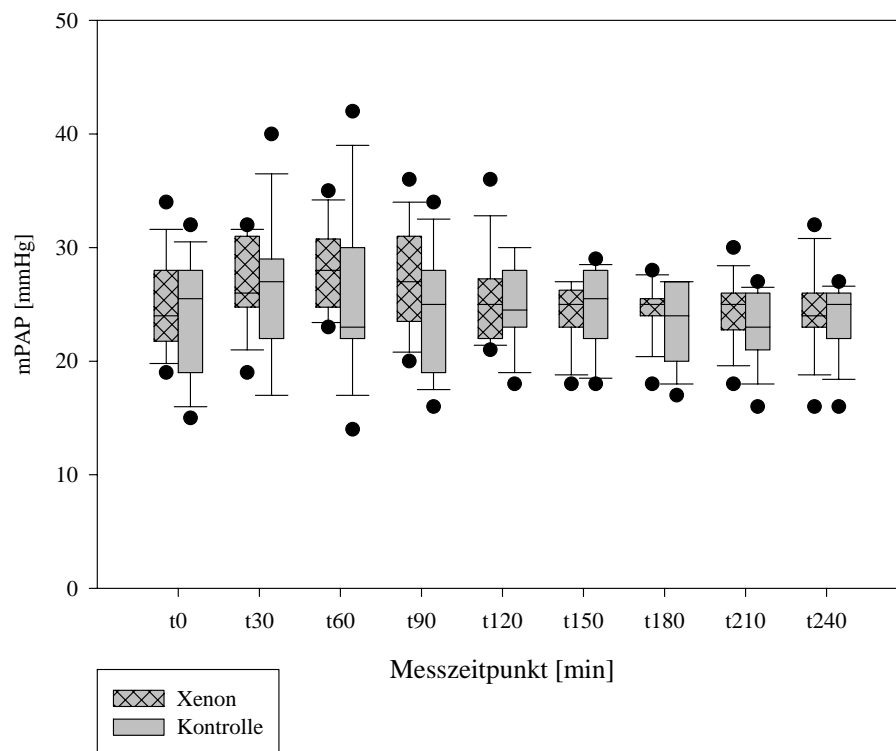


Abb. 14: Mittlerer pulmonalerterieller Druck

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung zeigt in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme gegenüber der Ausgangswerte. Diese Verminderung kann auf die ebenfalls aufgetretene Abnahme des CO zurückgeführt werden, da in der Reperfusionphase mit konstanten Gasgemischen beatmet wurde. Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht.

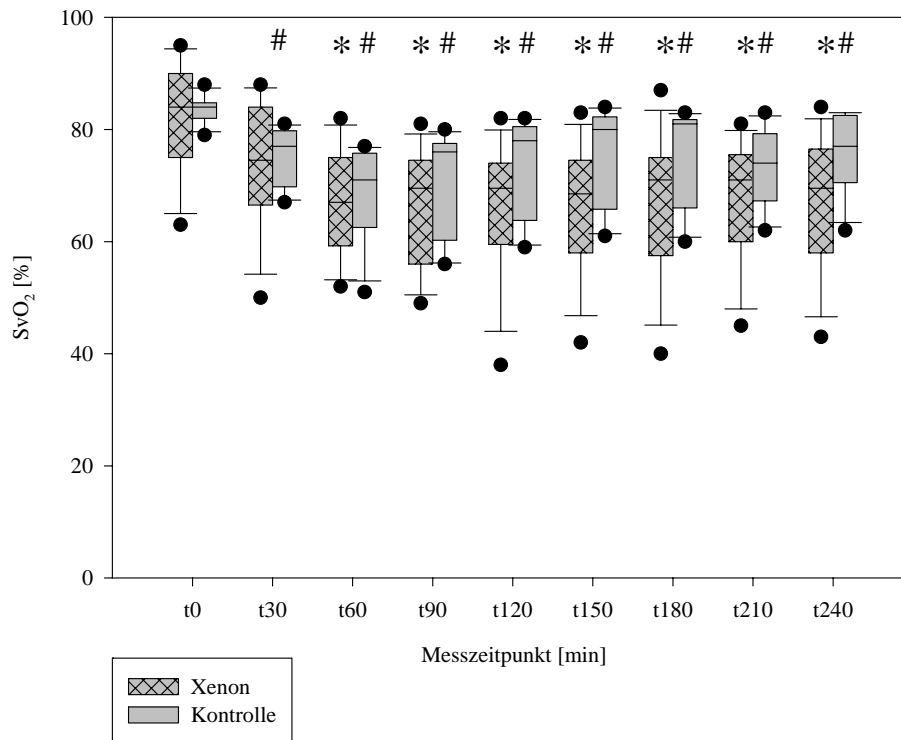


Abb. 15: Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikante Abnahme der SvO₂ gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten bei Xenon ab t60 (*) und in der Kontrollgruppe ab t30 (#). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bezüglich der Herzfrequenz (Abb. 16) zeigen sich erneut primär reanimationsbedingte Veränderungen. Der signifikante Anstieg der Herzfrequenz bei t30 in der Xenongruppe wird als artifiziell gewertet, bedingt durch den erhöhten Sympathikotonus post reanimationem. Die signifikant niedrigeren Herzfrequenzen in der Kontrollgruppe ab t120 gegenüber dem Ausgangswert sind klinisch für diese Untersuchung nicht relevant, da auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen.

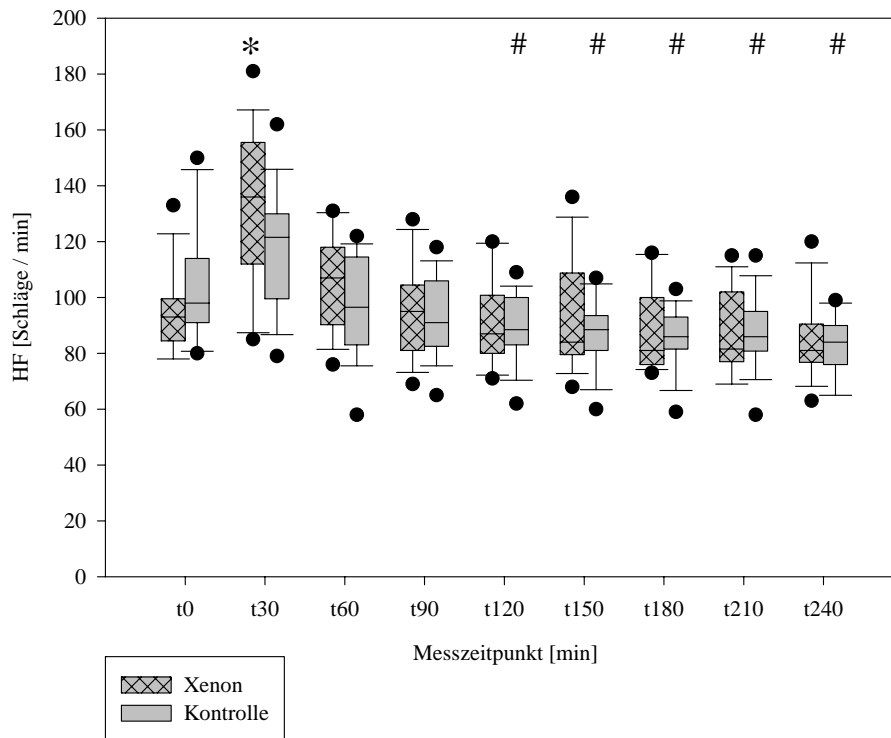


Abb. 16: Herzfrequenz (HF)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikante Zunahme der Herzfrequenz bei Xenon t30 (*) gegenüber des Ausgangswertes. Statistisch signifikante Abnahme der Herzfrequenz in der Kontrollgruppe ab t120 bis t240 (#) gegenüber des Ausgangswertes. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die kardiovaskuläre Stabilität von Xenonanästhesien zeigt sich insbesondere beim Verlauf des arteriellen Blutdrucks (Abb. 17). Auch die Reanimationsbehandlung verursacht keine Veränderungen in der Xenongruppe. Die Abnahme des MAP in der Kontrollgruppe bei t30 bis t90 wird als Artefakt der Reanimationsbehandlung gewertet, nachdem jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, kann nicht von einer erhöhten Stabilität der Xenongruppe ausgegangen werden.

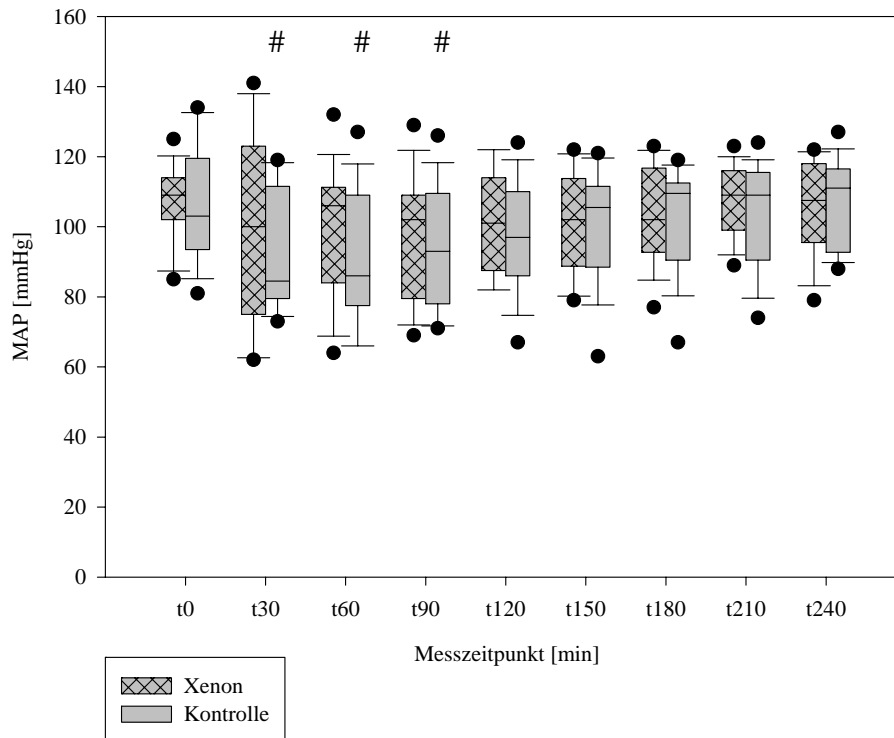


Abb. 17: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikant niedrigerer Blutdruck in der Kontrollgruppe bei t30 bis t90 (#) im Vergleich zum Ausgangswert. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der ZVD (Abb. 18) zeigt keinerlei signifikante Einflüsse der durchgeführten Maßnahmen.

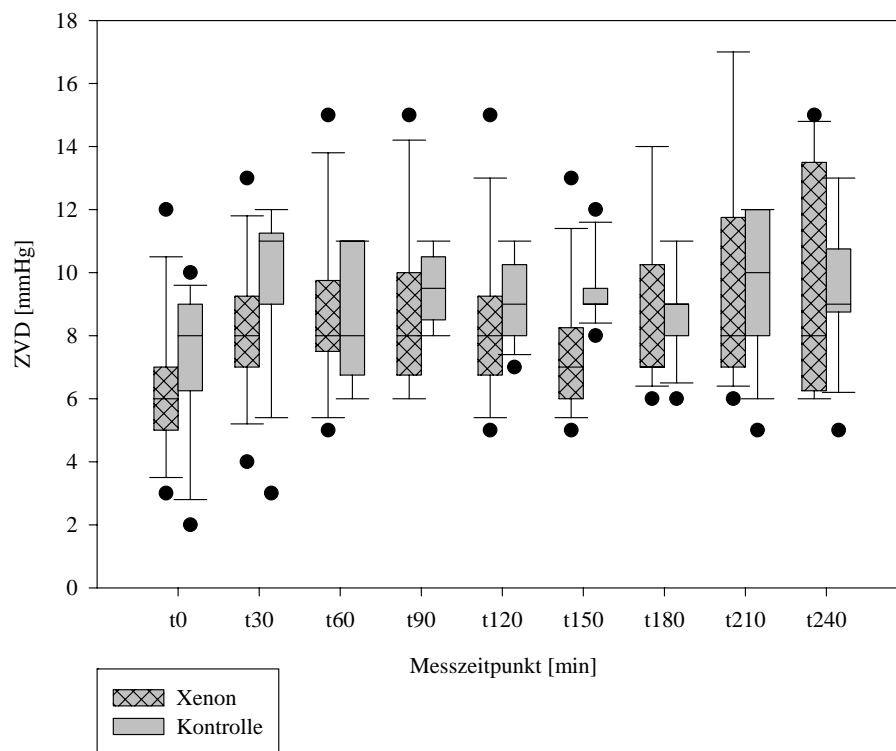


Abb. 18: Zentraler Venendruck (ZVD)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Veränderungen.

3.2.2 Respiratorische Parameter

Die Veränderungen der Atemwegsdrücke, die sich in der Anflutungsphase abzeichneten, setzen sich im Beobachtungszeitraum fort. Nach 60 Minuten Narkosedauer wird ein signifikanter Unterschied im Atemwegsspitzenwert zwischen Xenon- und Kontrollgruppe sichtbar (Abb. 19), im Atemwegsmitteldruck ab 150 Minuten (Abb. 20). Auch zeichnet sich bei beiden Parametern keine Plateauphase ab sondern die Werte der Xenongruppe scheinen stetig weiter zu steigen, während die Kontrollgruppe unverändert bleibt.

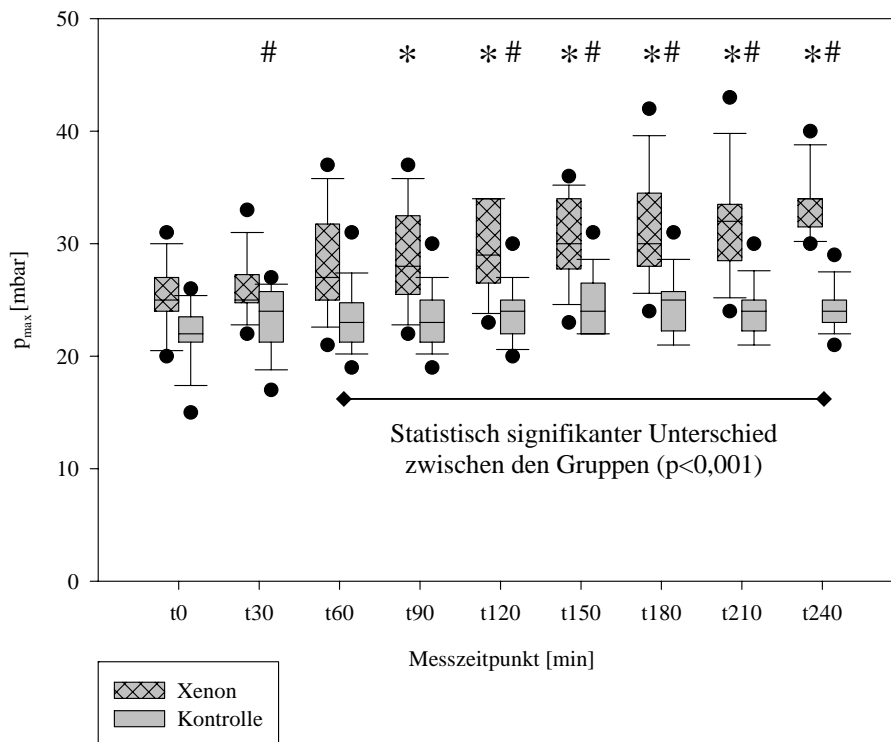


Abb. 19: Atemwegsspitzenwert (p_{\max})

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöhter p_{\max} bei Xenon ab t90 (*), in der Kontrollgruppe bei t30 und von t120 bis t240 (#).

Der p_{\max} von Xenon ist ab t60 signifikant höher, als der in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; ◆—◆).

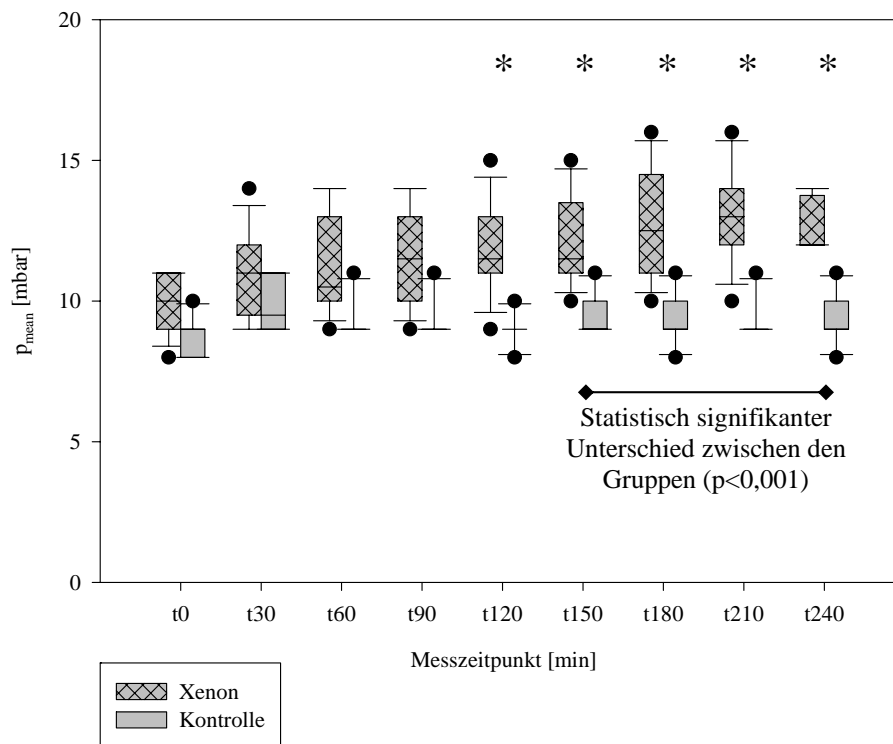


Abb. 20: Mittlerer Atemwegsdruck (p_{mean})

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikanter Anstieg des p_{mean} in der Xenon-Gruppe ab t120 gegenüber dem Ausgangswert (*).

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist ab t150 statistisch signifikant ($p < 0,001$, ◆—◆).

Zum Ausschluss anderer Einflüsse, wie Hypoxie und Hyperkapnie, auf die gefundenen Veränderungen der Atemwegsdrucke dokumentieren arterieller Sauerstoffpartialdruck (Abb. 21) und endtidaler Kohlendioxidpartialdruck (Abb. 22) sowie ein konstantes Atemminutenvolumen (Abb. 23) den Verlauf der Narkose. Es liegen keine statistischen Veränderungen zwischen den Gruppen in diesen Werten vor. Die gefundenen Veränderungen in den Blutgasanalysen (Tab. 4 und 5) sind aufgrund fehlender Unterschiede zwischen den Gruppen als klinisch nicht relevant zu werten, da sie in beiden Gruppen gleichsinnig auftraten und keinen Einfluss auf die untersuchten Veränderungen aufweisen.

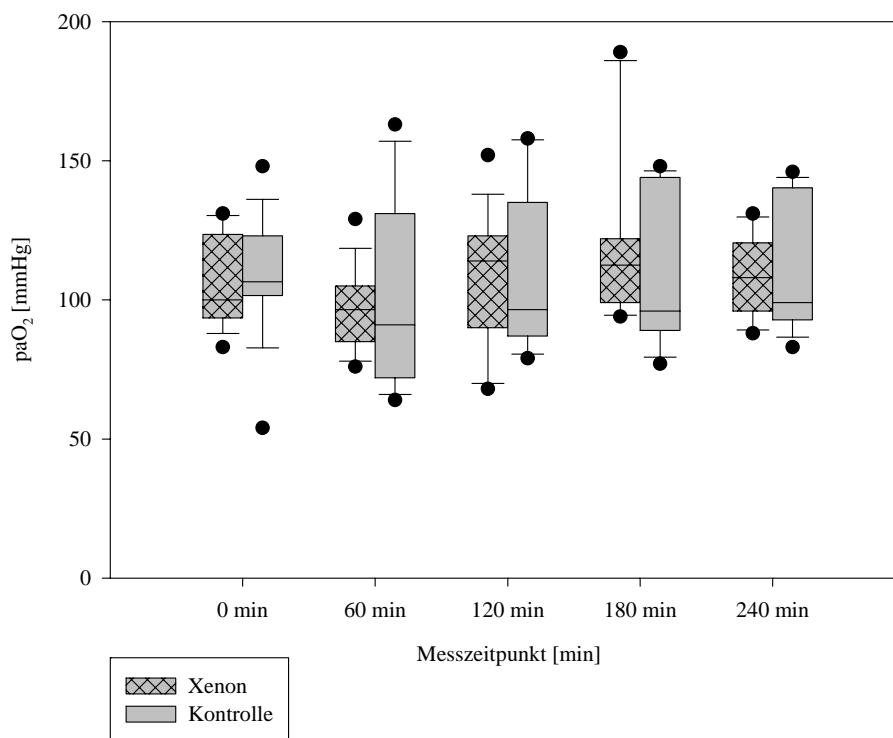


Abb. 21: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Meßzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

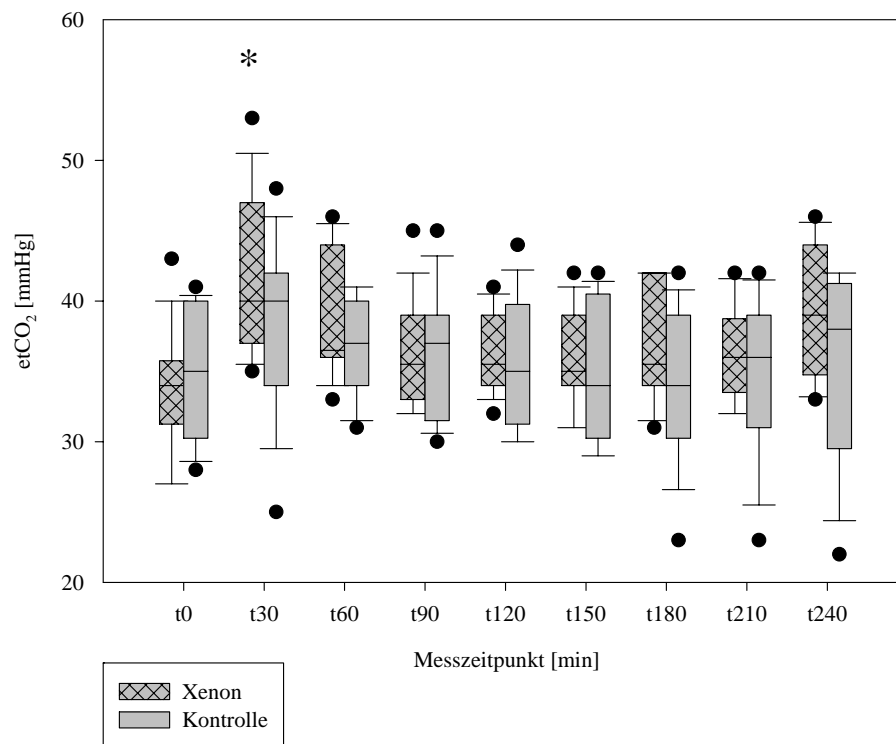


Abb. 22: Endtidaler CO₂-Partialdruck (etCO₂)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Statistisch signifikante Erhöhung des etCO₂ in der Xenon-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert bei t30 (*).

Sonst keine signifikanten Unterschiede.

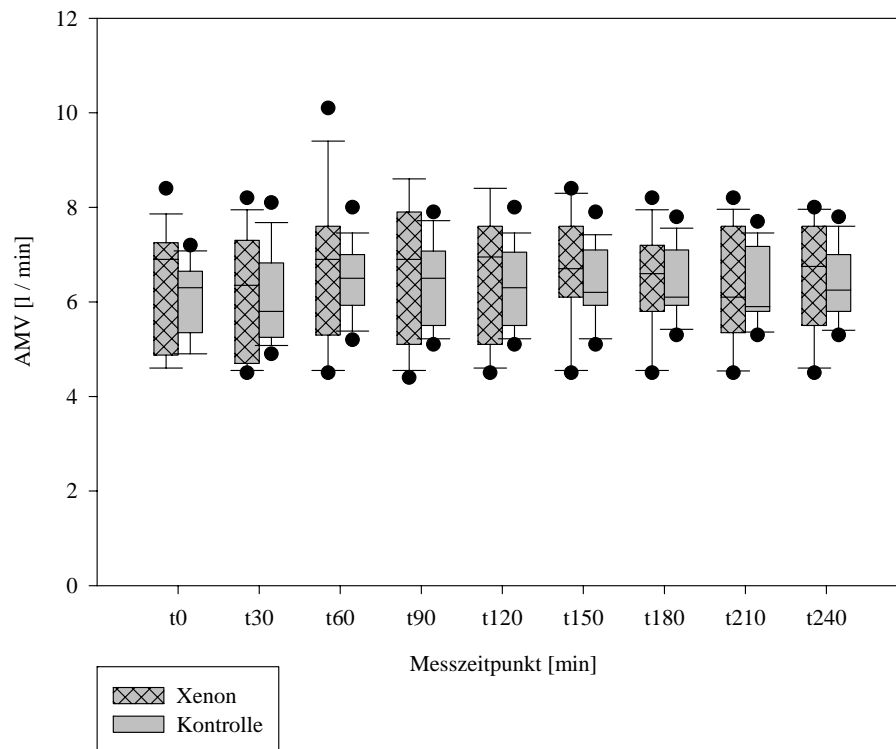


Abb. 23: Atemminutenvolumen (AMV)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2.3 Blutgasanalysen

3.2.3.1 Xenon-Gruppe

Tabelle 4: Arterielle Blutgasanalysen der Xenon-Gruppe, soweit nicht als Grafik wiedergegeben.

(pCO₂: Arterieller CO₂-Partialdruck; BE: Basenüberschuss; Hb: Hämoglobin; CtO₂: Sauerstoffbindungskapazität)

Messpunkte	0 min	60 min	120 min	180 min	240 min
pH	7,49 ± 0,04	7,37 ± 0,03 *	7,41 ± 0,05 *	7,44 ± 0,03 *	7,44 ± 0,03 *
pCO ₂ [mmHg]	39 ± 4	44 ± 4	41 ± 5	41 ± 4	42 ± 4
BE [mmol/l]	6,9 ± 1,8	1,1 ± 2,2 *	2,8 ± 2,0 *	3,6 ± 1,7 *	4,9 ± 1,9 *
Hb [g/dl]	8,6 ± 1,4	10,1 ± 0,9 *	10,3 ± 0,7 *	10,3 ± 0,8 *	10,5 ± 0,9 *
Glucose [mmol/l]	9,6 ± 5,8	17,4 ± 8,7 *	16,6 ± 7,5 *	15,1 ± 7,5 *	15,3 ± 7,8 *
Lactat [mmol/l]	1,6 ± 0,6	4,0 ± 1,4 *	3,0 ± 0,9 *	2,4 ± 0,8	2,0 ± 0,6
CtO ₂ [Vol %]	12,0 ± 1,9	14,1 ± 1,3 *	14,3 ± 0,7 *	14,4 ± 0,9 *	14,8 ± 1,2 *

pH: Statistisch signifikante Abnahme des pH-Wertes gegenüber 0 min.

pCO₂: Keine signifikanten Unterschiede.

BE: Statistisch signifikante Abnahme gegenüber dem Ausgangswert.

Hb: Statistisch signifikante Zunahme des Hb gegenüber dem Ausgangswert.

Glucose: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert.

Lactat: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei 60 min und 120 min.

CtO₂: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert.

3.2.3.2 Kontroll-Gruppe

Tabelle 5: Arterielle Blutgasanalysen der Kontroll-Gruppe, soweit nicht als Grafik wiedergegeben.

(pCO₂: Arterieller CO₂-Partialdruck; BE: Basenüberschuss; Hb: Hämoglobin; CtO₂: Sauerstoffbindungskapazität)

Messpunkte	0 min	60 min	120 min	180 min	240 min
pH	7,48 ± 0,06	7,39 ± 0,08 *	7,44 ± 0,05	7,47 ± 0,06	7,45 ± 0,08
pCO ₂ [mmHg]	38 ± 4	41 ± 4	40 ± 5	37 ± 4	39 ± 5
BE [mmol/l]	7,3 ± 0,9	2,4 ± 3,0 *	3,5 ± 1,7 *	4,4 ± 1,1 *	4,9 ± 0,9
Hb [g/dl]	9,7 ± 1,1	10,9 ± 1,2 *	10,4 ± 1,1 *	10,5 ± 1,2	10,4 ± 1,1 *
Glucose [mmol/l]	8,5 ± 2,4	16,2 ± 6,3 *	15,0 ± 6,6 *	14,2 ± 7,0 *	13,6 ± 7,4 *
Lactat [mmol/l]	1,3 ± 0,3	4,1 ± 1,8 *	3,4 ± 2,0 *	2,9 ± 2,2 *	2,7 ± 2,4
CtO ₂ [Vol %]	13,3 ± 1,3	15,0 ± 1,8	14,7 ± 1,6	14,8 ± 1,6	14,7 ± 1,6

pH: Statistisch signifikante Abnahme des pH-Wertes bei 60 min gegenüber 0 min.

pCO₂: Keine signifikanten Unterschiede.

BE: Statistisch signifikante Abnahme gegenüber dem Ausgangswert bei 60 min bis 180 min.

Hb: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei 60, 120 und 240 min.

Glucose: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert.

Lactat: Statistisch signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei 60, 120 und 180 min.

CtO₂: Keine signifikanten Unterschiede.

Keine signifikanten Unterschiede zwischen der Xenon-Gruppe und der Kontroll-Gruppe.

3.3 Reanimation

In der Reanimation zeigte sich in der Xenongruppe kein signifikanter Vor- oder Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Reanimationszeit von Beginn der Reanimationsmaßnahmen bis zur Wiederkehr eines stabilen Kreislaufs („return of spontaneous circulation“, ROSC) vergingen in der Xenongruppe im Median 3 Minuten und in der Kontrollgruppe im Median 2,5 Minuten (Abb. 25). Auch bezüglich der benötigten Defibrillationen (Abb. 26, im Median jeweils eine Defibrillation in beiden Gruppen) und der benötigten Vasopressordosen (Abb. 27, Xenon im Median 60 mg Phenylephrin vs. 45 mg Phenylephrin in der Kontrollgruppe) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

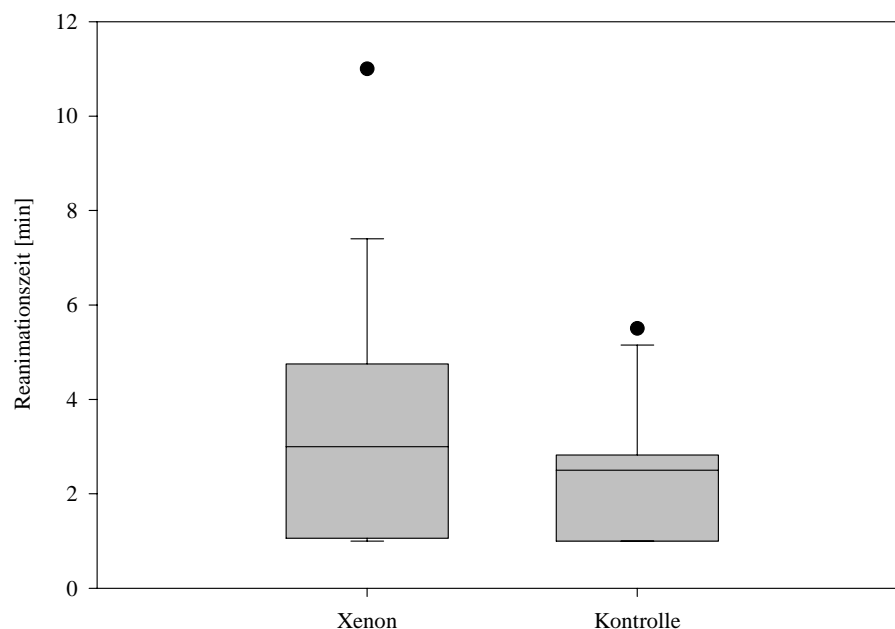


Abb. 25: Notwendige Reanimationszeit bis zum Erreichen des ROSC, Xenongruppe und Kontrollgruppe

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Xenongruppe : Median 3 Minuten

Kontrollgruppe: Median 2,5 Minuten

Kein signifikanter Unterschied zwischen Xenon und Kontrolle

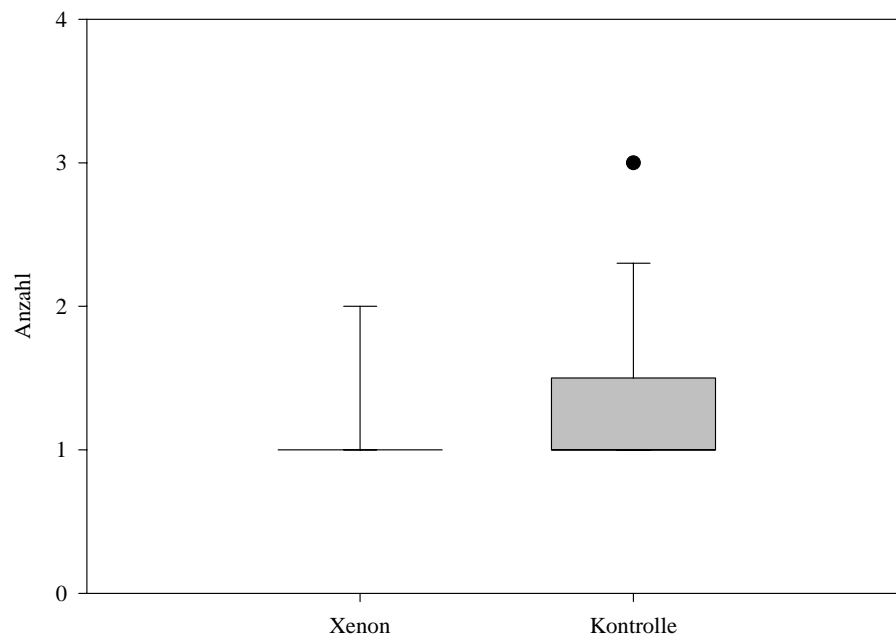


Abb. 26: Anzahl notwendiger Defibrillationen bis zum Erreichen des ROSC, Xenongruppe und Kontrollgruppe

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Xenongruppe : Median 1

Kontrollgruppe: Median 1

Kein signifikanter Unterschied zwischen Xenon und Kontrolle.

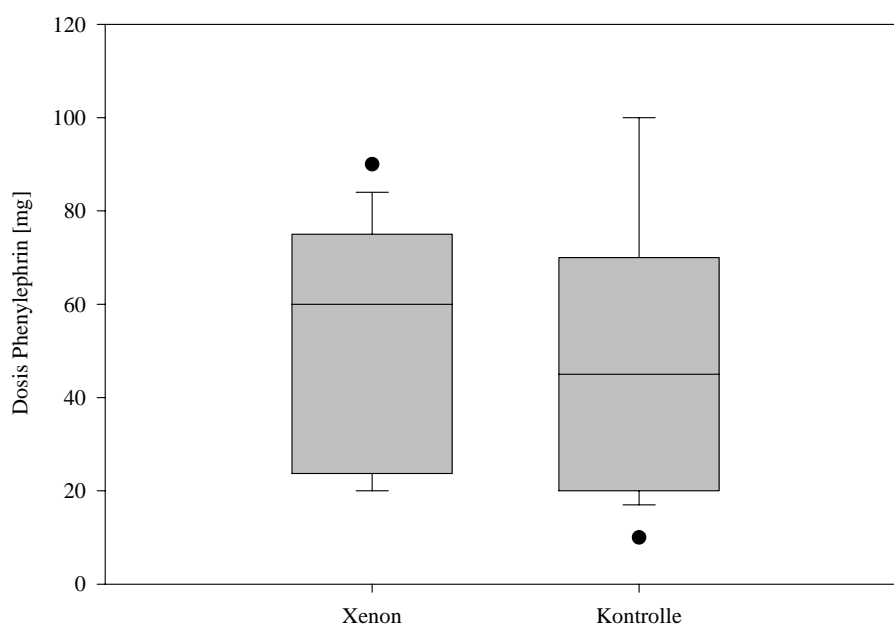


Abb. 27: Notwendige Dosis an Phenylephrin bis zum Erreichen des ROSC, Xenongruppe und Kontrollgruppe

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Xenongruppe : Median 60 mg

Kontrollgruppe: Median 45 mg

Kein signifikanter Unterschied zwischen Xenon und Kontrolle.

3.4 Allgemeine Daten

Hinsichtlich Körpergewicht (Abb. 28), Temperatur (Abb. 29) und Narkosetiefe (Abb. 30) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, womit die Gruppen vergleichbar sind. Die Narkosetiefemessung mittels Bispectralanalyse ist am Schwein zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht validiert, jedoch als Anhaltspunkt in unserer Untersuchung verwendet worden.

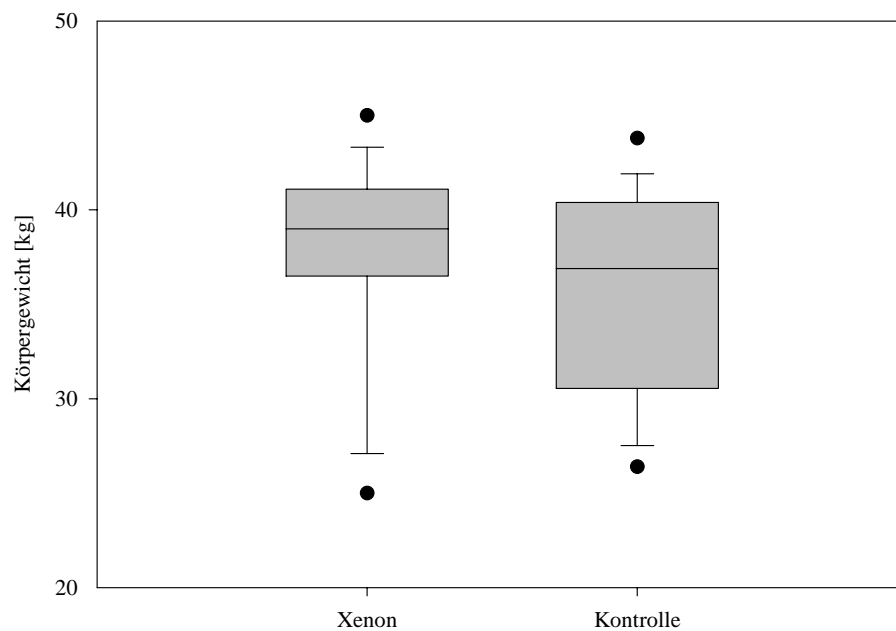


Abb. 28: Gewichtsverteilung der Versuchstiere

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

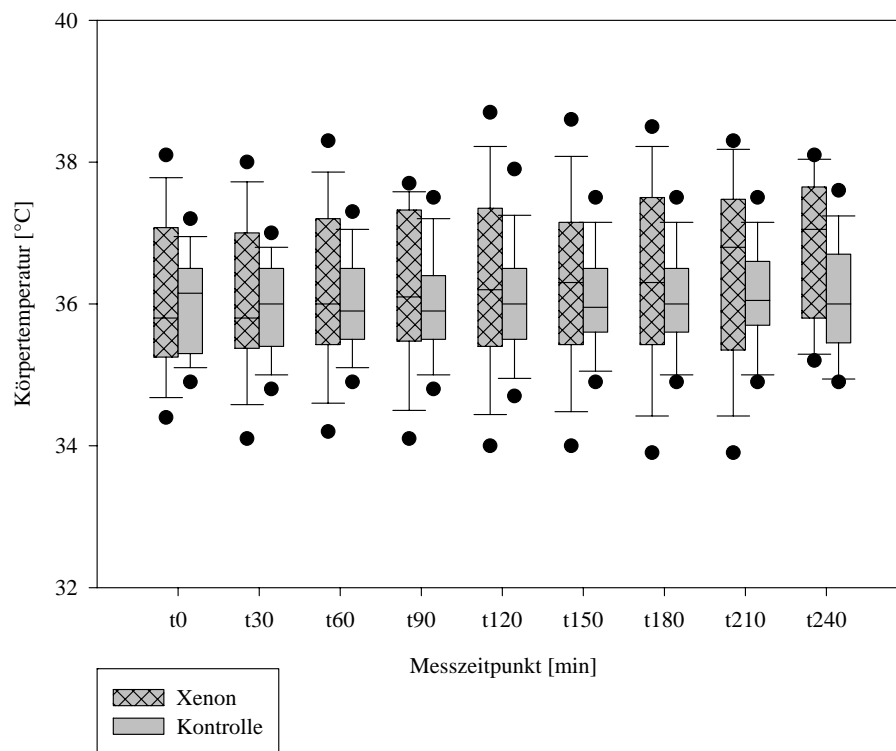


Abb. 29: Körpertemperatur der Versuchstiere

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

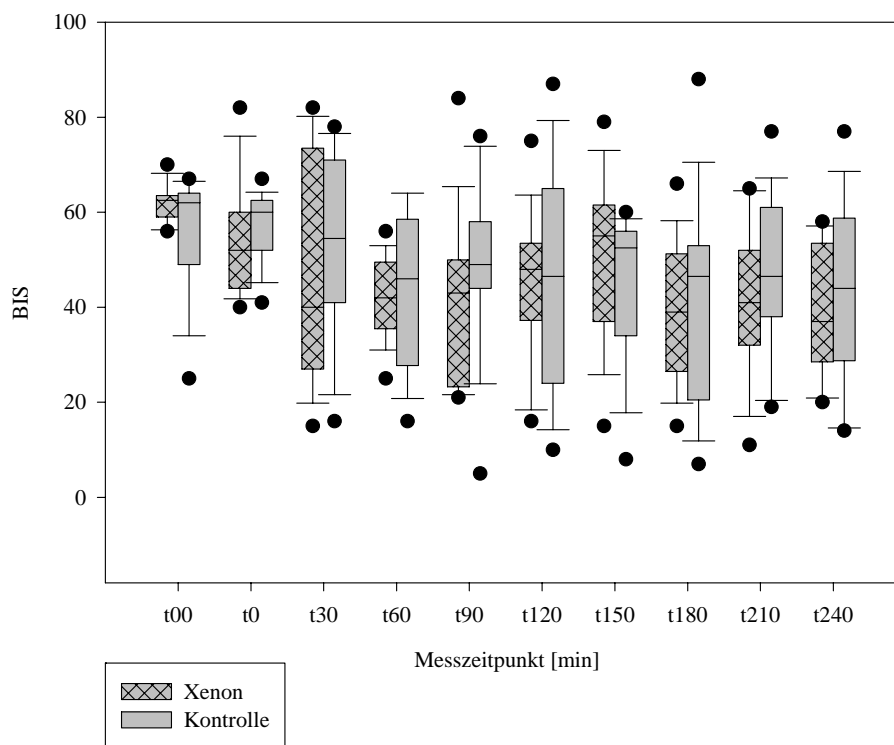


Abb. 30: Bispektraler Index (BIS)

(Median; box: 25 - 75 Perzentile; Whiskers: 5 - 95 Perzentile; ●: Minima/Maxima)

Als Messzeitpunkt t00 wurde der Beginn der Anflutungsphase bezeichnet, die bei jedem Versuchstier in etwa 45 Minuten dauerte. Messzeitpunkt t0: Ende der Anflutungsphase (75% Xenon oder Stickstoff im Atemgemisch)

Keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Als für die Arbeit wesentlich können folgende Ergebnisse zusammengefasst werden:

Das Herzzeitvolumen (Abb. 1) und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (Abb. 2) waren unbeeinflusst von der Anflutung von Xenon. Der mittlere pulmonalarterielle Druck (Abb. 3) zeigte einen signifikanten Anstieg ab einer inspiratorischen Konzentration von 40 % Xenon gegenüber dem Ausgangswert, in der Kontrollgruppe war kein Anstieg zu beobachten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht zu verzeichnen. Die Atemwegsdrucke p_{\max} (Abb. 8) und p_{mean} (Abb. 9) reagierten beide mit einem signifikanten Anstieg ab jeweils 30 % Xenon inspiratorisch gegenüber dem Ausgangswert, einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es nicht. Zur Dokumentation eines regelhaften Narkoseverlaufs wurden Herzfrequenz (Abb. 5), Blutdruck (Abb. 6), ZVD (Abb. 7), gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (Abb. 4), arterieller Sauerstoffpartialdruck (Abb. 10), endtidaler Kohlendioxidpartialdruck (Abb. 11) und arterielle Blutgasanalysen (Tab. 2 und 3) aufgezeichnet. Die dort auftretenden Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und stellen physiologische Veränderungen auf die veränderten Bedingungen dar.

In der Reperusionsphase zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme des Herzzeitvolumens in beiden Versuchsgruppen (Abb. 12), auch die RVEF war in beiden Gruppen signifikant geringer als der Ausgangswert (Abb. 13). Der mittlere pulmonalarterielle Druck zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert oder zwischen den Gruppen (Abb. 14). Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (Abb. 15) weist in beiden Gruppen (Kontrolle ab t30, Xenon ab t60) eine signifikante Reduktion gegenüber dem Ausgangswert auf, diese ist jedoch durch die Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 100 % bei t0 auf 25 % ab t30 und das reduzierte Herzzeitvolumen bedingt und zeigt keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Herzfrequenz (Abb. 16) zeigt bei t30 in der Xenon-Gruppe eine signifikante Steigerung gegenüber dem Ausgangswert t0, welche sich aber im Verlauf wieder aufhebt. In der Kontrollgruppe zeigt sich ab t120 eine signifikante Verringerung der Herzfrequenz gegenüber dem Ausgangswert, Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht. Der mittlere arterielle Blutdruck ist in der Kontrollgruppe von t30 bis t90 signifikant niedriger als der Ausgangswert t0, jedoch ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar.

Die respiratorischen Parameter in der Reperfusionphase zeigen signifikante Unterschiede bei folgenden Messwerten: Der Atemwegsspitzenruck (Abb. 19) ist ab t60 in der Xenongruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der mittlere Atemwegsdruck (Abb. 20) zeigt in der Xenongruppe erst ab t150 eine signifikante Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe. Die übrigen gemessenen Werte wie paO_2 , $etCO_2$, AMV und Blutgasanalysen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und dokumentieren die regelhafte Narkoseführung.

Beim Reanimationsverhalten zeigten sich im Vergleich der Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Wiederbelebenszeit (Abb. 25), der Anzahl der benötigten Defibrillationen (Abb. 26) oder den benötigten Vasopressordosen (Abb.27).

4 Diskussion

4.1 Versuchsmodell

In unserer Studie wurde erstmals der Einfluss von Xenon auf die Funktion des rechten Ventrikels untersucht. Wir wählten die Ejektionsfraktion als Parameter der rechtsventrikulären Funktion, da diese vergleichsweise einfach zu bestimmen ist sowie einen validen Eindruck der RVF vermittelt (Schirmer 1997, Hines u. Barash 1986, Hines 1991). In vorangegangenen Studien von anderen Autoren wurde über erhöhte Beatmungsdrucke sowie einen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks unter Xenoninhalation berichtet (Dingley et al. 2001, Baumert et al. 2002). Auch die von DINGLEY festgestellte Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes deutet auf einen Einfluss von Xenon auf die Funktion des rechten Ventrikels hin. Auf die globale Herzfunktion sollen die beobachteten Phänomene jedoch keinen negativen Einfluss haben.

Diese Aussage wird durch ein normales bzw. unverändertes Herzzeitvolumen gestützt. Da dieser Parameter jedoch erst in der Endstrecke des rechtsventrikulären Pumpversagens mit einer Verminderung reagiert und der rechte Ventrikel großen Einfluss auf den Verlauf einer kardialen Belastung hat (Vincent 1994), kann diese Aussage nicht als allgemein gültig akzeptiert werden. Insbesondere, da Xenon als kardioneutrales Anästhetikum besonders interessant für einen Einsatz in der Herzchirurgie und bei kardio-pulmonal schwer vorerkrankten Patienten erscheint.

Unser Versuchsmodell am Schwein wurde in verschiedenen Forschungsgruppen bereits verwendet und gilt als gut validiert (Stadlbauer et al., 2003).

Die Anflutungsphase soll eine schnelle Einleitung bzw. Aufsättigung mit Xenon simulieren, so wie sie klinisch ablaufen wird, wenn nur ein Xenon-fähiges Beatmungsgerät vorhanden ist. Zur Einleitung wird mit 100 % O₂ beatmet und Stickstoff aus der Lunge ausgewaschen. Dies war besonders wichtig, da Xenon in der klinisch höchst-möglichen Dosierung getestet werden sollte, also mit einer Konzentration von 75 % inspiratorisch, und aus Sicherheitsgründen mit einem höchstmöglichen Sauerstoffanteil an den verbleibenden 25%. Dieses Ziel konnte mit der Stickstoffauswaschung erreicht werden, die Stickstoffkonzentrationen konnten in unserem Experiment kleiner als 2 % gehalten werden.

Im Hinblick auf die Reanimation war es notwendig, einen Algorithmus zu wählen der vergleichbare und standardisierte Bedingungen bietet. Hierzu orientierten wir uns am

Innsbrucker Reanimationsalgorithmus der vor einer Kardioversion eine festgelegte Zeit (bei uns 1 Minute) zur Herzdruckmassage beinhaltet, da sich dadurch die koronare Gefäßdurchblutung und der mittlere arterielle Blutdruck erhöhen. Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Defibrillation erhöht (Achleitner et al. 2001). Während der Wiederbelebung bis ROSC wurde mit 100% Sauerstoff beatmet und im Anschluss wieder auf die Zielkonzentrationen von 75% Xenon bzw. Stickstoff umgestellt.

4.2 Rechtsventrikuläre Funktion

Die Hämodynamik des Lungenkreislaufs wird bereits durch eine Überdruckbeatmung beeinflusst. Pathophysiologisch kommt es zu Erhöhung des intrathorakalen Drucks mit einer Verminderung des venösen Rückfluss, einer Erhöhung der Nachlast sowie einer direkten Kompression des Herzens bei sehr hohen Beatmungsdrucken (Zwissler 2000). Zudem wird in einer jeden Narkose durch die Lagerung das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verändert, was sich in einer Aktivierung der hypoxisch-pulmonalen Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) und einer zusätzlichen Druckerhöhung im Lungenkreislauf äußert. Diese Veränderungen können von einem gesunden Herzen ohne Funktionseinbußen durch Steigerung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz kompensiert werden.

RV-Funktionsstörungen können grundsätzlich auf zwei verschiedene Weisen beginnen: Chronisch oder akut. Ein langsamer Beginn einer pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung bringt die Möglichkeit der Anpassung mit sich, z.B. auf Grund einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Im Rahmen solcher Erkrankungen werden in späten Stadien mittlere pulmonalarterielle Drucke von zum Teil 60 mmHg und mehr toleriert, die ihrerseits zur Ausbildung eines Cor pulmonale, also einer rechtsventrikulären Hypertrophie, mit der Möglichkeit der Kompensation solch hoher Drucke führen.

Der schnelle Beginn ohne Anpassungsmöglichkeit, z.B. bei einer Lungenembolie, birgt ein vielfach höheres Risiko. Bei akuten Verschlüssen von mehr als 50% des Lungengefäßquerschnittes kann der muskelschwächere RV die damit verbundene pulmonal-arterielle Drucksteigerung und Nachlasterhöhung bereits ab ca. 40 mmHg nicht mehr kompensieren, dilatiert und wird insuffizient. Im Gegensatz zum muskelstarken LV ist der RV extrem Nachlastabhängig und beeinflusst über die ventricular interdependence den Gesamtkreislauf (McIntyre u. Sashara 1971, Zwissler 2000). Jede weitere Reduktion des pulmonalen Gefäßquerschnitts führt zu einer konsekutiven Abnahme des HZV bis hin zum irreversiblen Rechtsherzversagen. Im vorliegenden Fall wäre bei gesunden Versuchstieren

ohne pulmonale Vorerkrankungen und stattgefundenen Adaptation mit einer Reaktion der zweiten Art zu rechnen.

Die Beatmung mit einem dichteren und visköseren Beatmungsgemisch beeinflusst die Beatmungsdrucke (Baumert et al. 2002). Es wurden erhöhte Werte für den inspiratorischen Atemwegsdruck bei 70% Xenon gegenüber Kontrollgruppen mit 100% Sauerstoff, Raumluft und 70% Lachgas festgestellt. Die Resistance und Compliance seien hierbei unverändert, sofern sie auf Standardbedingungen korrigiert wurden. Auch der Atemwegsdurchmesser sei von der Xenonbeatmung unbeeinflusst. Als zugrundeliegenden Mechanismus geht die Forschungsgruppe um BAUMERT von den physikalischen Eigenschaften von Xenon aus (Baumert et al. 2002). Dem gegenüber steht eine Arbeit von SCHMIDT und Kollegen (Schmidt 2000 a), in der die Druckverhältnisse in der Trachea berücksichtigt werden. Grundlegender Gedanke ist hierbei, dass ein Tubus per se eine Stenose des Atemwegs darstellt, welche Auswirkungen auf die Beatmungsdrucke hat. Die „poststenotischen“ Atemwegsdrucke in der Trachea entsprechen bei einer Beatmung mit einem Xenon-Gemisch nicht den vom Respirator gemessenen Werten, sondern sind niedriger. Dies bedeutet, dass sich der erhöhte Druck, den der Respirator bei volumenkontrollierter Beatmung aufbringen muss, nicht in gleicher Höhe bis in die Alveolen fortsetzt und der dort auftretende Druck geringer ist, als der am Respirator gemessene.

4.2.1 Anflutungsphase

In der Anflutungsphase wurde untersucht ab welcher inspiratorischen Xenon-Konzentration erstmals ein messbarer Effekt der Beatmung mit einem dichteren und visköseren Beatmungsgemisch auftritt. Hierbei fallen die physikalischen Eigenschaften des sich stetig verändernden Gasgemisches besonders ins Gewicht.

Der signifikante Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (Abb. 3) ab 40 % Xenon wird in der Literatur bislang über die physikalischen Eigenschaften des Gasgemisches, die zu einem erhöhten Atemwegsdruck (Abb. 8 und 9) führen (Baumert et al. 2002), erklärt. Da nach SCHMIDT jedoch kein Druckanstieg in der Trachea feststellbar sei, kann auch eine andere Ursache zugrundeliegend sein. Hierzu zählen die hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion, eine endotheliale Reaktion auf das Gasgemisch oder Mechanismen im Rahmen einer endogenen Steigerung des endexpiratorischen Drucks (sog. Auto-PEEP).

Die hypoxisch-pulmonale Vasokonstriktion (HPV), auch Euler-Liljestrand-Reflex genannt, ist eine physiologische Anpassung der Pulmonalgefäße auf minderventilierte Lungenareale um vor einem Absinken der Sauerstoffsättigung im arterialisierten Blut durch minder-

oxygeniertes Blut, und damit vor einem Rechts-Links-Shunt, zu schützen (Moudgil 2005). Grundsätzlich ist bei einer Narkoseeinleitung eine Hypoxie unwahrscheinlich, da initial mit hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet wird („Präoxygenierung“). Lediglich eine Veränderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnis durch flache Lagerung und daraus resultierender Atelektasenbildung kann ein Absinken der Sauerstoffkonzentration in den abhängigen Lungenpartien bewirken. Eine solche Reaktion ist im Rahmen einer Atelektasenbildung durchaus denkbar, vor allem, da die Versuchstiere während der Präparation und Vorbereitungsphase mit 100% Sauerstoff beatmet wurden, um den Stickstoffgehalt der Beatmungsluft möglichst gering zu halten. Hierbei kann es zur Bildung sogenannter Resorptionsatelektasen kommen, also zu Lungenarealen, die durch die vollständige Resorption des Sauerstoffs in sich kollabieren. Diese führen ihrerseits zur Ausbildung eines erhöhten pulmonalarteriellen Druckes via HPV. Da auch in der Kontrollgruppe ein Anstieg des mPAP zu bemerken ist, welcher jedoch nicht signifikant ist, wäre diese Erklärungsmöglichkeit durchaus denkbar. Dagegen sprechen die Blutgasanalysen (Tab. 2 und 3), insbesondere der paO_2 (Abb. 10) und die SvO_2 (Abb. 4) sowie der endtidale CO_2 -Partialdruck (Abb. 11), in denen kein Anhaltspunkt für eine Hypoxie, Hypoventilation oder eine Verringerung der Gasaustauschfläche gefunden werden kann. Die signifikanten Abnahmen der SvO_2 und des paO_2 sind durch die Reduktion der FiO_2 von 100 % auf 25 % erklärbar und in beiden Gruppen gleichsinnig. Auch die $etCO_2$ (Abb. 11) und der $paCO_2$ (Tab. 2 und 3) zeigten keine Veränderung, wie es bei einer Hypoventilation oder durch eine verringerte Gasaustauschfläche zu erwarten wäre.

Da die HPV eine Calcium-vermittelte Reaktion der pulmonal-arteriellen glatten Muskelzellen ist (Moudgil 2005), kann über diesen Weg Xenon auch einen Einfluss auf zellulärer Ebene haben. MOUDGIL et al. vermuten nach der Redox Theorie, dass Sauerstoffmangel einen diffusiblen Mediator, sog. „reactive oxygen species“ (ROS) in der pulmonalen Gefäßmuskelzelle hervorbringt, der einen Kalium-Ausstrom aus der Zelle bewirkt. Diese Veränderung des Membranpotentials öffnet wahrscheinlich spannungsabhängige Calcium-Kanäle, die eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur und folglich eine Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes hervorrufen. Die genauen Mechanismen sind noch nicht abschließend aufgeklärt.

Da in unserem Experiment eine Erhöhung des mPAP gefunden wurde, die durch einen nur geringen Anstieg des Atemwegwiderstandes nur ungenügend erklärt werden kann und diese von der inspiratorischen Xenon-Konzentration abhängig ist, wäre ein molekularer

Mechanismus denkbar. In einer Studie von PETZELT et al. konnte ein Einfluss von Xenon auf den Zellzyklus menschlicher Endothelzellen gefunden werden, welcher den Zellzyklus unterbricht (Petzelt et al. 1999). Dies wird durch eine Beeinflussung der Calcium-Homöostase begründet, wobei die genauen Angriffspunkte von Xenon noch nicht bekannt sind. Im Gehirn-Stoffwechsel wird diese Blockade des Calcium-Stoffwechsels für den neuroprotektiven Effekt von Xenon verantwortlich gemacht (Petzelt et al. 2003). An Kardiomyozyten hat Xenon keinen Einfluss auf die Calcium-Ströme, jedoch auf den Kaliumtransport aus der Zelle heraus, womit die fehlenden kardialen Nebenwirkungen von Xenon begründet werden (Hüneke et al. 2001). Die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks durch Beatmung mit Xenon wird bislang durch die physikalischen Eigenschaften des Gases begründet. Die Ergebnisse vorliegender Arbeit lassen jedoch vermuten, dass dies nur eine unvollständige Erklärung sein könnte. Aus unserer Sicht sind für die pulmonalvaskuläre Druck- und Widerstandserhöhung unter Xenonbeatmung auch molekulare Mechanismen der Xenonwirkung zu diskutieren. Dies muss jedoch durch weitere Studien näher erforscht werden.

Auto-PEEP ist ein Mechanismus, der vor allem bei Bronchialobstruktionen zur Geltung kommt. Da die Arbeitsgruppe um BAUMERT nachwies, dass Xenon keine wesentlichen Einflüsse auf den Atemwegsdurchmesser hat (Baumert et al. 2002), ist dieser Mechanismus eher unwahrscheinlich.

Bei den die rechtsventrikuläre Funktion beeinflussenden respiratorischen Parametern fiel eine signifikante Erhöhung des Atemwegsspitzen- und Atemwegsmitteldrucks in der Xenongruppe ab 30% Xenon gegenüber der Ausgangswerte auf, ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (Abb. 8 und 9). Diese Erhöhung ist unserer Ansicht nach ohne Einfluss auf die intrapulmonalen Druckverhältnisse sondern als schlichte Mehrarbeit für den Ventilator zu interpretieren, der ein dichteres und visköseres Gasgemisch durch den die Atemwege verengenden Tubus in die Lungen pumpen muss. Laut der oben bereits zitierten Studie von SCHMIDT et al. ist der pulmonale Druck unabhängig vom Druck, der von Ventilator gemessen wird und hat folglich auch keinen nachweisbaren Einfluss auf die Hämodynamik (Schmidt 2000 a).

4.2.2 *Reperfusionphase*

Im Beobachtungszeitraum ist ein signifikanter Anstieg der Atemwegsdrücke der Xenongruppe gegenüber der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Der maximale Atemwegsdruck p_{\max} ist in der Xenongruppe ab 60 min signifikant höher als in der Kontrollgruppe, der mittlere

Atemwegsdruck p_{mean} ist ab 150 min signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Für diese Veränderung im Rahmen einer Xenoninhalation ist bislang noch keine Erklärung bekannt, auch wurde sie noch nicht in der Literatur beschrieben. Nach MARINO ist die Ursache für einen erhöhten Spitzen- und Plateaudruck eine verminderte Dehnbarkeit von Lunge und Thorax (Marino 2002). Als Beispiele hierfür werden Pneumothorax, Lappenatelektase, akutes Lungenödem und zunehmende Pneumonie oder ein ARDS genannt. Eine Kontraktion der Thoraxwandmuskulatur oder erhöhter intraabdomineller Druck werden auch angeführt, ebenso wie bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung ein Auto-PEEP aufgebaut werden kann und diese Veränderung der Drucke verursachen. Eine Obstruktion würde zwar auch zu einem erhöhten Spitzendruck führen, allerdings wäre der Plateaudruck hierbei unverändert. Die Theorie der Stenosierung durch den Tubus ist hierfür daher auch keine Erklärung, zudem tritt der Effekt erst ab 60 min Beatmung mit Xenon auf und ist dann weiter zunehmend. Unter dieser Theorie würden wir ein sofortiges Einsetzen des Effektes erwarten, welcher dann auch konstant sein müsste. Die physikalischen Eigenschaften des Beatmungsgases sind ebenfalls keine ausreichende Erklärung, da sich diese während der Beobachtungsphase nicht geändert haben.

Eine denkbare Ursache für dieses dynamische Geschehen ist in unseren Augen eine zunehmende Atelektasenbildung durch Resorption des Atemgases. Bei einer Atelektasenbildung wäre jedoch mit einer Verschlechterung des Gasaustausches zu rechnen, welche in den stündlich durchgeführten Blutgasanalysen und der überwachten endtidalen CO_2 -Drucke sichtbar sein müsste. Erwartet würde ein Anstieg des paCO_2 mit azidotischeren pH-Werten sowie ein niedrigeres etCO_2 als Ausdruck der reduzierten Gasaustauschfläche. Tatsächlich sind die pH-Werte in der Xenon-Gruppe (Tab. 4) leicht vermindert gegenüber der Kontroll-Gruppe (Tab. 5), jedoch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die arteriellen CO_2 -Partialdrucke in der Xenon-Gruppe sind im Vergleich zur Kontroll-Gruppe leicht, jedoch auch nicht signifikant, erhöht. Beim etCO_2 (Abb. 22) ist abgesehen von einer signifikanten Erhöhung in der Xenon-Gruppe bei 30 min gegenüber dem Ausgangswert, die der vorausgegangenen Reanimation zugeschrieben werden kann, auch kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe zu bemerken, insbesondere keine Erniedrigung.

Trotz eines seit Stunden unveränderten Gasgemisches und konstanten Beatmungsparametern verzeichneten wir eine stetige Zunahme des Beatmungsdruckes. Dies ist alleine mit der Viskosität des Xenon-Gasgemisches schwer erklärbar. Auch hier ist zu diskutieren, ob weitere lokale Xenon-Effekte an der Bronchialmuskulatur und / oder der

Gefäßmuskulatur auftreten können. Neben dem bereits beschriebenen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel sollten weitere Untersuchungen auch andere mögliche Mechanismen untersuchen.

Die signifikante Erhöhung der Beatmungsdrucke zeigt in unserem Versuchsaufbau keine Effekte auf rechtsventrikulärer Seite, da die Versuchstiere myokardial und pulmonal gesund waren und der relativ langsame Anstieg der inspiratorischen Xenonkonzentration offensichtlich gut kompensiert werden konnte. Als direkte Folgen einer RV-Dekompression würde man einen Anstieg des pulmonalarteriellen oder zentralvenösen Druckes erwarten. Der mPAP (Abb. 14) zeigt jedoch keine signifikanten Veränderungen zur Kontrollgruppe, ebenso wenig der ZVD (Abb. 18.).

DINGLEY et al. beschreiben einen signifikanten Anstieg von ZVD, PCWP, mPAP und dem SVRI bei postoperativen Patienten aus der Herzchirurgie, die mit Xenon sediert wurden. Diese Sedierung erfolgte nach individuellen Erfordernissen der Patienten mit inspiratorischen Konzentrationen von 15,2 bis 53,3 % Xenon (MW 27,4 +/- 11,8%), also im subnarkotischen Bereich. Soweit man aus diesen gemessenen Werten schliessen kann, scheint zumindest eine leichte Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion (RVF) bzw. eine zunehmende Belastung des rechten Ventrikels vorzuliegen, die jedoch in diesem Rahmen klinisch gut kompensiert werden konnte. Die in unserer Studie verwendete inspiratorische Xenon-Konzentration von 75% sollte daher ähnlich deutliche Veränderungen der o.g. Parameter mit sich bringen, was aber bis auf den nicht signifikanten Anstieg des mPAP nicht der Fall war. Das führen wir darauf zurück, dass das Kollektiv von DINGLEY, im Gegensatz zu unserem, aus kardial vorerkrankten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen bestanden hat. Daher könnten als Risikogruppen für eine Xenon-Anwendung Patienten gelten, die unter Erkrankungen leiden, die mit einer vorbestehenden rechtsventrikulären Belastung einhergehen, unter myokardialen Einschränkungen des rechten Ventrikels leiden, nach Schädigung des Herzens durch eine Operation oder nach traumatischer Myokardkontusion.

Anhand der von uns gemessenen RVEF kann gesagt werden, dass trotz eines Anstiegs des mittleren pulmonalarteriellen Drucks im Rahmen der Anflutung von Xenon keine negativen Auswirkungen auf die Funktion des Lungenkreislaufs feststellbar waren. Während der Beobachtungsphase zeigte sich eine signifikante Reduktion der RVEF (Abb. 13) und des CCO (Abb. 12) in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert, welche aber den Folgen des Herzstillstandes und der Reanimation zuzuschreiben sind, ähnlich wie im

Kollektiv von DINGLEY. In der Beobachtungsphase kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung des mPAP (Abb. 14) innerhalb oder zwischen den Gruppen. In unserer Studie konnte kein Anstieg des ZVD durch Xenon festgestellt werden (Abb. 7 und 18) der einen Anhaltspunkt auf ein Rückwärtsversagen des rechten Ventrikels geben könnte. Das signifikant niedrigere Herzzeitvolumen kann aus unserer Studie heraus in der Anflutungsphase nicht bestätigt werden, wohl aber in der Reperfusionphase. Dort war das Herzzeitvolumen im Anschluss an die Reanimation signifikant niedriger als der Ausgangswert. Hier erkennt man Parallelen zu dem bei DINGLEY untersuchten Patientenkollektiv nach herzchirurgischen Eingriffen. Da bei uns jedoch beide Gruppen im Beobachtungszeitraum ein signifikant niedrigeres HZV aufwiesen, ist dieser Effekt durch den Versuchsaufbau und die Reanimation und nicht auf den Einfluss von Xenon zurückzuführen.

Eine relevante Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion durch Xenon kann nach den von uns ermittelten Daten nicht festgestellt werden. Die Druckerhöhungen in der Lunge bereiteten in der von uns beobachteten Zeit keinerlei Probleme in der Narkoseführung. Um diese Effekte abschließend einzuordnen und zu erklären sind allerdings weitere Studien nötig. Nachdem in den aktuell durchgeführten klinischen Studien (Bein et al. 2005, Wappler et al. 2007) inspiratorische Konzentrationen von maximal 60% Xenon zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet wurden und keiner der Autoren auf Probleme hinsichtlich erhöhter Beatmungsdrucke hinwies, gehen wir davon aus, dass die in unserem Versuchsaufbau festgestellten signifikanten Unterschiede auch durch die hohe Xenonkonzentration bedingt waren. Die Verwendung eines Gasgemisches mit 75% Xenon scheint klinisch sinnvoll, da eine Einsparung an Analgetika oder volatilen Narkotika das Nebenwirkungsspektrum minimiert, und die Vorteile von Xenon, wie rasche Erholung und kardiale Stabilität voll zur Geltung kommen können.

4.3 Reanimation

Da sich Xenon aufgrund der kardioneutralen Eigenschaften gerade bei Patienten mit vorerkrankten Herzen besonders eignen würde, ist es notwendig zu untersuchen, ob durch Xenon ein Einfluss auf das Reanimationsverhalten des Herzens besteht. Da unsere Versuchstiere kardial gesund waren, ist dies sicher nur ein Ausgangspunkt für weitere Studien. Unser Versuchsmodell bezog sich auf eine Wiederbelebung nach künstlich induziertem Kammerflimmern. Als Ischämiezeit wählten wir vier Minuten.

Die dabei beobachtete Zeit von Beginn der Herzdruckmassage bis zum Erreichen des Spontankreislaufs (ROSC) unterschied sich nicht signifikant voneinander (Abb. 25). Ebenso wenig zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf benötigte Defibrillationen oder Dosen an Phenylephrin. Anhand dieser Parameter lässt sich kein Unterschied von einer Narkose mit Xenon zu einer reinen TIVA feststellen, auch das Ansprechen des Herzens auf Reanimationsmaßnahmen ist von Xenon nicht beeinflusst.

In der Beobachtungszeit zeigten sich jedoch weitere Veränderungen, die am ehesten dem Kreislaufstillstand und der Reanimation zuzuschreiben sind. Es ist davon auszugehen, dass durch die kurzzeitige Ischämie des Herzens und die nachfolgende Herzdruckmassage zumindest kleine myokardiale Läsionen entstanden sind. Dies ist damit zu begründen, dass das CCO (Abb. 12) und die RVEF (Abb. 13) post Reanimationem abnahmen und während des Beobachtungszeitraums nicht wieder an die Ausgangswerte herankamen. Die Herzfrequenz (Abb. 16) ist in der Xenon-Gruppe bei 30 Minuten signifikant höher als der Ausgangswert, ab 60 Minuten geht sie jedoch wieder auf Werte zurück, die unverändert zum Ausgangswert sind. In der Kontrollgruppe fällt eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz unter die Werte zu Beginn auf, diese beginnt ab 120 Minuten bis zum Beobachtungsende. Der MAP (Abb. 17) zeigte sich in der Xenon-Gruppe sehr stabil, es gab keine signifikanten Abweichungen von Ausgangsblutdruck, in der Kontrollgruppe zeigten sich jedoch signifikant niedrigere Blutdrucke als der Ausgangswert von 30 bis 90 Minuten nach der Reanimation. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

Abschließend kann davon ausgegangen werden, dass Xenon keinen negativen Einfluss auf eine Reanimation nach einem kurzen Herzstillstand hat. Inwiefern eine Reanimation unter Xenonanästhesie nach einem längeren Herzstillstand, wie er z.B. bei herzchirurgischen Eingriffen notwendig ist, erfolgreich sein wird, müssen weitere Studien zeigen.

4.4 Methodenkritik

Einfluss der TIVA auf den Kreislauf

Nach LARSEN et al. beeinträchtigen Barbiturate und Buprenorphin dosisabhängig die Herz-Kreislauffunktion. Es ist eine direkt negativ inotrope Wirkung und daraus resultierend eine Verminderung des Herzzeitvolumens bekannt. Auch der Sympathikotonus wird zentral gedämpft (Larsen et al., 2004). Allerdings tritt dies in beiden Gruppen im gleichen Maße auf, womit dieser systematische Fehler ausgemittelt wird. Die kontinuierliche Infusion von Pentobarbital und Buprenorphin bietet auch den

Vorteil, dass bei allen Versuchstieren vergleichbare und konstante Plasmaspiegel vorlagen, welche durch Bolusgaben alternativer Substanzen nicht hätten erreicht werden können und ggf. noch größere Einflüsse auf die kardiale Funktion hätten haben können. Zudem ist diese Art der Narkoseführung bei allen tierexperimentellen Untersuchungen lange etabliert und validiert.

Messmethoden mit REF-Katheter

Der REF-Katheter ist seit seiner Entwicklung ein Mittelpunkt vielfacher Diskussionen. Von den einen Autoren wird er als unverzichtbares diagnostisches Instrument angesehen, andere sehen in ihm nur ein Spielzeug, dessen ungenaue Messwerte keine Aussagekraft haben (Vincent 1986 und 1994, Hines 1986 und 1991, Schirmer 1997). Fakt ist, dass es keine andere vergleichsweise einfach durchzuführende Messmethode für die Arbeit des rechten Ventrikels gibt, wie bereits in der Einleitung ausgeführt wurde. Wir entschieden uns für eine einmalige Messung an jedem Messzeitpunkt. Zum einen sollte die Anflutungsphase so kurz wie möglich gehalten werden um den realen Anflutungsbedingungen einer Narkoseeinleitung so nahe wie möglich zu kommen. Zum anderen wollten wir die Volumenbelastung des Tieres bei über 20 Messungen so gering wie möglich halten. Bei einer dreifachen Messung mit Mittelwertbildung wäre die dreifache Volumenmenge binnen 30 Minuten in der Anflutungsphase injiziert worden (200 versus 600 ml NaCl), was durchaus einen Einfluss auf den Volumenstatus haben kann und somit auf die Kreislaufverhältnisse. Durch die Verwendung von 5° C kaltem Injektat wurde eine erhöhte Messgenauigkeit durch eine größere Temperaturamplitude nach den Vorgaben des Herstellers erreicht. Es besteht bei Rechtsherzkathetern auch die Gefahr einer Dislokation aus der idealen Messposition, welche vom Untersucher nicht bemerkt wird, so er keine regelmäßige Lagekontrolle durchführt. Falls während der Versuchsdurchführung unerklärbare Sprünge in den Messwerten oder unwahrscheinliche Werte auftraten, wurde eine Lagekontrolle durch Darstellung der Druckkurven durchgeführt. Eine Korrektur der Messposition war in unserer Studie nicht notwendig.

Reanimationseffekte im Beobachtungszeitraum

Im Rahmen dieser Studie wurden aus Kosten- und Effizienzgründen sowohl neuroprotektive (Schmidt et. al, 2005) als auch kardiopulmonale Auswirkungen einer Xenon-anästhesie untersucht. Hierdurch ließen sich manche Effekte des Versuchsablaufes nicht exakt von den beobachteten Veränderungen trennen. Auch das Ausmaß des durch die Reanimation hervorgerufenen myokardialen Traumas wurde in dieser Studie nicht näher

bestimmt, da dies kein Ziel der Studie war. Dies wird besonders im Beobachtungszeitraum deutlich, wo Einflüsse der Reanimation die Auswirkungen einer längeren Xenonanästhesie überlagern können. Jedoch treten diese Effekte in beiden Gruppen gleichsam auf und können als systematischer Fehler gewertet werden. Der explorative Wert der Beobachtungen wird hierdurch nur gering gemindert und kann in weiteren Studien als Ausgangsbasis dienen.

4.5 Schlußbemerkung

Die vor dieser Studie formulierte Nullhypothese, dass die Anstiege der Beatmungsdrucke einen Einfluss auf die rechtsventrikuläre Funktion haben, konnte widerlegt werden. Damit ist zumindest beim gesunden Herzen mit keiner Einflussnahme von Xenon auf den Lungenkreislauf zu rechnen. Dies wird in den europäischen Multicenterstudien von ROISSANT et al. 2003 und WAPPLER et al. 2007 ebenfalls untermauert, da dort kein negativer Einfluss von Xenon auf die Herzfunktion festgestellt werden konnte (Roissant et al. 2003, Wappler et al. 2007). Allerdings wurden in diese Studien lediglich herzgesunde Patienten eingeschlossen sowie kein besonderes Augenmerk auf die rechtsventrikuläre Funktion gerichtet.

Die in der Beobachtungsphase festgestellten weiteren Anstiege des Beatmungsdrucks haben keine relevanten Auswirkungen auf die kardiopulmonale Funktion gezeigt. Jedoch ist der Mechanismus dieses Druckanstieges und inwieweit sich dieser Druckanstieg fortsetzen wird nicht bekannt, da in unserer Beobachtungszeit von vier Stunden keine sichtbare Plateauphase erreicht wird. Hierzu sind sicher weitere Studien nötig um die Anwendungssicherheit auch bei langen Eingriffen zu garantieren und die möglichen molekularen Wirkmechanismen von Xenon an den pulmonalarteriellen Muskelzellen aufzuklären.

Von einem gesunden rechten Ventrikel werden die von Xenon hervorgerufenen Anstiege des pulmonalarteriellen Druckes ohne messbare Einschränkungen rasch kompensiert, auch bei langen Eingriffen und nach myokardialem Trauma durch Herzstillstand und Reanimationsbehandlung. Die Studie von DINGLEY et al. zeigt Veränderungen der Kreislaufparameter bei einem Kollektiv von myokardial erkrankten und frisch am Herzen operierten Patienten. Dies legt den Schluss nahe, dass ein eingeschränkt arbeitender rechter Ventrikel eher auf die Belastung einer Beatmung mit einem visköseren und dichteren Beatmungsgemisch reagiert. Allerdings konnte von DINGLEY keine Kontraindikation von Xenon bei solchen Patienten formuliert werden, da auch diese Reaktion gut kompensiert

werden konnte. Es sollte allerdings bei Patienten mit stark eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion diese engmaschig überwacht werden, um drohende Komplikationen rechtzeitig abwenden zu können. Schwere kardiale Vorerkrankungen stellen hingegen kein Ausschlusskriterium dar, wie ein Fallbericht von HOFLAND et al. zeigt, in dem eine Patientin mit einem perimembranösen Ventrikel-Septum-Defekt und einem daraus resultierenden Eisenmenger Syndrom sicher mit Xenon anästhesiert werden konnte, obwohl bei solchen Patientin mit einer perioperativen Letalität von 30% gerechnet wird (Hofland et al., 2000).

Das Reanimationsverhalten unter Xenonanästhesie ist unverändert gegenüber der TIVA-Kontrollgruppe, von daher ist mit keiner Verschlechterung der Reanimierbarkeit zu rechnen, ein positiver Effekt von Xenon auf eine Reanimation konnte ebenso wenig abgeleitet werden.

Abschließend kann gesagt werden, dass die klinische Anwendung von Xenon immer mehr befürwortet werden kann, insbesondere im Hinblick auf die kardiopulmonale Stabilität, die durch Xenon erreicht wird. Die Zulassung von Xenon als Arzneimittel erfolgte am 12.01.2002 durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Ein Einsatz in der Herzchirurgie ist aktuell noch eher unwahrscheinlich, da ein Einsatz mit einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) bislang an den technischen Möglichkeiten, dem hohen Xenon-Verlust und den damit verbundenen Kosten scheitert. Für herzkranken Patienten, die Eingriffe ohne EKZ benötigen, wäre Xenon jedoch eine sichere Alternative, bislang steht allerdings der Nachweis des klinischen Vorteils von Xenon durch raschere Aufwachzeiten (Wappler et al., 2007) und eine hervorragende kardiopulmonale Stabilität gegenüber herkömmlichen Narkosen jedoch noch aus (Bein et al., 2005).

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war die Untersuchung der Auswirkungen von Xenon auf die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und der Reanimierbarkeit unter Xenonanästhesie.

Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion

Bisher wurde Xenon nur im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion untersucht. Es zeigten sich keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen. Da es in mehreren Studien zu Steigerungen der Beatmungsdrucke kam, interessierte, ob durch diese Druckerhöhungen Effekte im Lungenkreislauf und dem rechten Ventrikel nachweisbar sind. Dazu wurde der Parameter der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion gewählt.

Reanimationsverhalten unter Xenonanästhesie

Es existiert keine Studie, die sich mit dem Reanimationsverhalten unter Xenonanästhesie beschäftigt hat.

Studienablauf

Es wurde 30 intravenös narkotisierten Schweinen in Schritten von 10 % Xenon bzw. Stickstoff in das Beatmungsgas zugegeben, dabei wurden kardio-zirkulatorische und respiratorische Parameter notiert sowie arterielle und gemischt-venöse Blutproben analysiert. Die Zielkonzentration lag bei 75 % Xenon, um die höchstmögliche klinische Dosierung zu wählen. Im Anschluss daran wurde das Herz mittels Wechselstrom in ein Kammerflimmern versetzt und nach vier Minuten Herzstillstand mit standardisierten Wiederbelebungsmaßnahmen begonnen. Die benötigten Zeiten sowie die verbrauchten Medikamente bis zur Wiederherstellung eines Spontankreislaufs wurden dokumentiert. Danach wurde die Narkose mit 75 % Xenon oder Stickstoff in der Atemluft über einen Zeitraum von vier Stunden fortgeführt und das Versuchstier bezüglich der o.g. Parameter überwacht.

Ergebnisse

In der Anflutungsphase fand sich ab einer inspiratorischen Konzentration von 40% Xenon eine signifikante Erhöhung des Atemwegspitzendrucks und des mittleren Atemwegsdrucks ($p < 0,001$) gegenüber dem Ausgangswert. Der mittlere pulmonalarterielle Druck war ab einer Konzentration von 40% Xenon signifikant höher als der Ausgangswert. Die Kontrollgruppe zeigte keine signifikante Veränderungen bezüglich dieser Parameter. Die

rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die linksventrikuläre Funktion blieben davon unbeeinflusst.

Das Reanimationsverhalten unter Xenonanästhesie unterschied sich weder in Reanimationszeiten noch im Medikamentenverbrauch signifikant von der Kontrollgruppe.

Im Beobachtungszeitraum zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Atemwegsspitzen druck ab 60 Minuten nach Beginn der Beobachtungsphase gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Auswirkungen bezüglich der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) zeigten sich in beiden Gruppen, die RVEF ist signifikant niedriger als der Ausgangswert. Dies ist ein Effekt, den wir auf die Reanimationsmaßnahmen zurückführen, da er in beiden Gruppen gleichermaßen auftrat. Aufgrund dieser Ergebnisse ist die Erklärung erhöhter Atemwegsdrucke alleine durch die physikalischen Eigenschaften des Beatmungsgases fraglich. Molekulare Mechanismen werden möglicherweise daran beteiligt sein. Hierzu sind jedoch weitere Studien notwendig.

Damit kann gesagt werden, dass Xenon ab einer inspiratorischen Konzentration von 30% erste messbare Veränderungen im Atemtrakt nach sich zieht, was bei gesunden Versuchstieren allerdings keine negative Auswirkungen auf die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion hat.

Im Hinblick auf die Beatmungsdrucke wurden keine physiologischen Grenzen überschritten und keine Einflüsse auf die kardiozirkulatorische Funktion festgestellt, jedoch ist auch hier ein weiteres Augenmerk darauf zu richten, insbesondere in der klinischen Anwendung bei Patienten mit pulmonalen und kardialen Vorerkrankungen. Eine Anwendung mit einer inspiratorischen Konzentration von 60% Xenon scheint nach aktueller Studienlage sicher und ohne nennenswerten Einfluss auf die Durchführung auch längerer Eingriffe. Ob Xenon einen klinischen Vorteil gegenüber herkömmlichen Narkoseverfahren mit sich bringt ist gegenwärtig Gegenstand der klinischen Forschung, bislang wurde hinsichtlich der höheren Kosten im Vergleich zu balancierten Anästhesieverfahren noch keine signifikanten Vorteile gefunden.

6 Literaturverzeichnis

1. Achleitner U, Wenzel V, Strohmenger HU, Lindner KH, Baubin MA, Krismer AC, Mayr VD, Amann A: The beneficial effect of basic life support on ventricular fibrillation mean frequency and coronary perfusion pressure. *Resuscitation* 51: 151-158 (2001)
2. Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K, Tenbrinck R, Kuhlen R, Rossaint R: Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. *Br J Anaesth* 88: 540-545 (2002)
3. Behnke AR, Yarborough OD: Respiratory resistance, oil-water-solubility and mental effects of argon compared with helium and nitrogen. *Am J Physiol* 126: 409-415 (1939)
4. Bein B, Turowski P, Renner J, Hanss R, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH: Comparison of xenon-based anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in high risk surgical patients. *Anaesthesia* 60: 960-967 (2005)
5. Boomsma F, Ruprecht J, Man in't Veld AJ, De Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B: Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia-a comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 45: 273-278 (1990)
6. Burov NE, Ivanov GG, Ostapchenko DA, Dzhabarov DA, Kornienko L Yu, Shulunov MV: Hemodynamics and myocardial function in xenon anesthesia. *Anesteziol Reanimatol* 5: 57-59 (1993)
7. Burov NE, Kasatkin IuN, Ibragimova GV, Shulunov MV, Kosachenko VM: Comparative assesment of the hormonal status during N2O and xenon anaesthesia using similar methods. *Anesteziol Reanimatol*. 4: 57-60 (1995)
8. Burov NE, Makeev GN, Potanov VN, Kornienko LY: Alternative means for reducing the cost of xenon anaesthesia. *Anesteziol Reanimatol* 4: 71-74 (1997)
9. Burov NE, Makeev GN, Potanov VN: Applying xenon technologies in Russia. *Appl Cardiopulm Pathophys* 9(2): 108 (2000)
10. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Fröba G, Georgieff M, Rademacher P: Continuous arterial P(O₂) and P(CO₂) measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia. *Anaesthesiology* 90: 829-834 (1999)
11. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Fröba G, Bader S, Georgieff M, Radermacher P: Respiratory mechanics during xenon anaesthesia in pigs: a comparison with nitrous oxide. *Anaesthesiology* 91: 1378-1386 (1999)
12. Carey JE, Purdy JM, Moses DC: Localization of ¹³³Xenon in liver during ventilation studies. *J Nucl Med* 15(12): 1179-1181 (1974)
13. Castile RG: Determinants of maximal expiratory flow and density dependence in normal humans. *J Appl Physiol* 49: 897-904 (1980)

14. Cullen SC, Gross EG: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 113: 580-582 (1951)
15. De Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anaesthetic isoflurane and xenon. *Anaesthesiology* 92: 1055-1066 (2000)
16. 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: 829-835 (2001)
17. Fink H, Blobner M, Bogdanski R, Hanel F, Werner C, Kochs E: Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: an experimental study in pigs. *Brit Journ of anaesthesia* 84: 221-225 (2000)
18. Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thoraxchirurgie* 26: 240-248 (1971)
19. Frietsch T, Bogdanski R, Blobner M, Werner C, Kuschinsky W, Waschke KF: Effects of xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats. *Anaesthesiology* 92: 290-297 (2001)
20. Fröba G: Xenon als Inhalationsanästhetikum. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 48-51 (1997)
21. Fröba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Bäder S, Calzia E, Eichinger HM, Rademacher P, Georgieff M: Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anaesthesiology* 91: 1047-1052 (1999)
22. Garrett ME: The production and availability of xenon. Annual Meeting of the Association for Low Flow Anaesthesia (ALFA). Gent
<http://www.alfanaes.freeserv.co.uk/alfa-1.htm> (1998)
23. Georgieff M: Xenon statt Lachgas. *Dt Ärztebl* 94: A2202-2205 (1997)
24. Hartmann A, Dettmers C, Schuier FJ, Wassmann HD, Schumacher HW: Effect of stable xenon on regional cerebral blood flow and the electroencephalogram in normal volunteers. *Stroke* 22: 182-189 (1991)
25. Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZP, Georgieff M, Warltier DC: Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anaesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anaesthesiology* 89: 1166-1173 (1998)
26. Hines R, Barash PG: Intraoperative right ventricular dysfunction detected with a right ventricular ejection fraction catheter. *J Clin Monit* 2: 206-208 (1986)
27. Hines R: Right ventricular function and failure: a review. *Yale J Biol Med* 64: 295-307 (1991)

28. Hofland J, Gültana I, Tenbrinck R: Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Appl Cardiopulm Pathophys* 9(1): 60-61 (2000)
29. Hüneke R, Jüngling E, Skasa M, Rossaint R, Lückhoff A: Effects of the Anesthetic Gases Xenon, Halothane, and Isoflurane on Calcium and Potassium Currents in Human Atrial Cardiomyocytes. *Anesthesiology* 95: 999-1006 (2001)
30. 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: 196-201 (2000)
31. Junck L, Dhawan V, Thaler HT, Rottenberg DA: Effects of xenon and krypton on regional cerebral blood flow in the rat. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 5: 126-132 (1985)
32. Kay HR, Afshari M, Barash P, Webler W, Iskandrian A, Bemis C, Hakki A, Mundth ED: Measurement of ejection fraction by thermal dilution techniques. *J Surg Res* 34: 337-346 (1983)
33. Kohmura E, Gurtner P, Holl K, Nemati N, Stoppe G, Lerch KD, Samii M: Erfahrungen mit der Inhalation eines 33%igen Xenon(stable)-Sauerstoffgemisches im Zusammenhang mit einer neuen Methode zur lokalen Hirndurchblutungsmessung. *Fortschr Röntgenstr* 144: 531-536 (1986)
34. Kozlov IA, Stepanova OV, Voronin SV: Central hemodynamics, gas exchange, and gas oxygen-transporting function in combined anesthesia using xenon during operations under extracorporeal circulation. *Anesteziol Reanimatol.* 2006 Sep-Oct: 20-25 (2006)
35. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335: 1413-1415 (1990)
36. Lachmann B, Haitsma JJ: Xenon anesthesia (review). *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 9: 62-63 (2000)
37. Larsen R: Anästhesie. Urban & Fischer, München Jena, S. 20f (2002a)
38. Larsen R: Anästhesie. Urban & Fischer, München Jena, S. 62-69 (2002b)
39. Laver MB, Strauss HW, Pohost GM: Right and left ventricular geometry: adjustments during acute respiratory failure. *Crit Care Med* 7: 509-516 (1979)
40. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH: Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubility of gases in water and oils, *J Physiol* 105: 197-204 (1946)
41. Loeb HW: Xenon for advanced Rocket propulsion. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 9: 165-166 (2000)

42. Lutch JS, Murray JF: Continuous positive-pressure ventilation: Effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. *Ann Int Med* 76: 193-202 (1972)
43. Luttrupp HH, Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O: Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. A transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography study. *Anaesthesia* 48: 1045-1049 (1993)
44. Marino PL: *Das ICU-Buch, Praktische Intensivmedizin*. Urban & Fischer, München Jena, S. 299 – 307 (2002)
45. Marx T, Fröba G, Wagner D, Bäder S, Görtz A, Georgieff M: Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth* 78: 326-327 (1997)
46. Marx T: Hemodynamics and catecholamines in anaesthesia with different concentrations of xenon. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 7: 251-261 (1998)
47. McIntyre KM, Sashara AA: The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28: 288-295 (1971)
48. Morris LE, Knott JR, Pittinger CB: Electroencephalographic and blood gas observations in human surgical patients during xenon anaesthesia. *Anesthesiology* 16: 312-319 (1955)
49. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 98: 390-403 (2005)
50. 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: 1043-1048 (2000)
51. Oldershaw P: Assessment of right ventricular function and its role in clinical practice. *Br Heart J* 68: 12-15 (1992)
52. Oldershaw P, Bishop A: The difficulties of assessing right ventricular function (Editorial). *Br Heart J* 74: 99-100 (1995)
53. Petzelt C, Taschenberger G, Schmehl W, Kox WJ: Xenon-induced inhibition of Ca²⁺-regulated transitions in the cell cycle of human endothelial cells. *Pflugers Arch* 437: 737-744 (1999)
54. Petzelt C, Blom P, Schmehl W, Muller J, Kox WJ: Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon. *Life Sci* 72: 1909-1918 (2003)
55. Pittinger CB, Featherstone RM, Gross EG, Stickley EE, Levy L: Xenon concentration changes in brain and other body tissues of the dog during inhalation of the gas. *J Pharmacol Exp Ther* 110: 458-462 (1954)
56. Reinelt H, Schirmer U, Marx T, Topalidis P, Schmidt M: Diffusion of Xenon and nitrous oxide into the bowel. *Anesthesiology* 94: 475-477 (2001)

57. Reinelt H, Marx T, Schirmer U, Luederwald S, Topalidis P, Schmidt M: Diffusion of xenon and nitrous oxide into the bowel during mechanical ileus. *Anaesthesiology* 96: 512-513 (2002)
58. Schaarschmidt C: Vergleichende Untersuchungen zum Aufwachverhalten nach Anästhesie mit Xenon/Desfluran oder Lachgas/Desfluran bei Eingriffen an der unteren Extremität. Med. Dissertation, Seite 26f, Technische Universität München (2003)
59. Schirmer U: Untersuchung von Einflußfaktoren auf die Funktion des rechten Ventrikels bei kardiochirurgischen Eingriffen. Med. Habilitationsschrift, Universität Ulm (1997)
60. Schmidt M: Intratracheale Druckverhältnisse unter Xenonanästhesie (Publikation in Vorbereitung) (2000 a)
61. Schmidt M, Papp-Jambor C, Schirmer U, Steinbach G, Marx T, Reinelt H: Is xenon anaesthesia cerebrotoxic? A comparative study with halothane using protein S-100 determination. *Appl Cardiopulm Pathophys* 9: 87-90 (2000)
62. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J, Lüderwald S, Armbruster S, Topalidis P, Schirmer U, Reinelt H: Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia. *Anaesthesia* 56: 1154-1159 (2001)
63. Schmidt M, Marx T, Glöggel E, Reinelt H, Schirmer U: Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anaesthesiology* 102: 929-936 (2005)
64. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Klima G, Rheinberger K, Pechlaner S, Mayr VD, Lindner KH: Survival with full neurologic recovery after prolonged cardiopulmonary resuscitation with a combination of Vasopressin and Epinephrine in Pigs. *Anesth Analg* 96: 1743-1749 (2003)
65. Starr I, Jeffers WA, Meade RH: The absence of conspicuous increments in venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease. *Am Heart J* 26: 291-301 (1943)
66. Vincent JL, Thirion M, Brimiouille S, Lejeune P, Kahn RJ: Thermodilution measurement of right ventricular ejection fraction with a modified pulmonary artery catheter. *Intensive Care Med* 12: 33-38 (1986)
67. Vincent JL: What is right ventricular (dys)function? *Crit Care Med* 22: 2024-2026 (1994)
68. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, Berendes E, Klein J, Gommers D, Hammerle A, Franke A, Hofmann T, Schulte Esch J; Xenon Multicenter Study Research Group: Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patient undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 106: 463-471 (2007)

69. Winkler SS, Nielsen A, Mesina J: Respiratory depression in goats by stable xenon: implications for CT studies. *J Comput Assist Tomogr* 11: 496-498 (1987)
70. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I: Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anaesth* 42: 547-553 (1995)
71. Zwissler B: Das akute Rechtsherzversagen. Ätiologie-Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie. *Anäthesist* 49: 788-808 (2000)

Danksagung

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden in der Abteilung Kardioanästhesiologie der Universität Ulm durchgeführt. Ich danke dem kommissarischen Leiter Herrn Prof. Dr. med Uwe Schirmer sehr herzlich für seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, seine stets konstruktiven Verbesserungsvorschläge und Literaturhinweise und vor allem für seine Geduld.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med Michael Schmidt und Herrn PD Dr. med Helmut Reinelt, die die praktische Durchführung ermöglicht und supervidiert haben, sowie die statistische Auswertung der Daten und die graphische Umsetzung tatkräftig unterstützten. Meinem Mitstreiter und Dissertationskollegen Herrn Dr. med Dott. (Univ. Trento) Egon Glöggl gilt ebenfalls mein Dank für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Versuche.

Großer Dank gilt auch meiner Lebensgefährtin Carolin Mayr, die den Weg dieser Dissertation vom ersten Wort an erdulden musste und ohne deren moralische und sprachliche Unterstützung diese Dissertation sicherlich nicht beendet worden wäre.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und die Unterstützung in allen Lebenslagen. Auch wenn einer nicht mehr alles erleben durfte.