

# **Veränderung der Hämodynamik durch die Kombinationsnarkose aus Xenon und Isofluran im Vergleich zu der aus Xenon und Sevofluran an Schweinen**

Von der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen  
Technischen Hochschule Aachen zur Erlangung des akademischen  
Grades eines Doktors der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von

**Daniel Christopher Rörtgen**

aus Aachen

Berichter: Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. Rolf Rossaint

Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. vet. Werner Küpper

Tag der mündlichen Prüfung: 20. September 2004

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek  
online verfügbar.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	Einführung	5
1.2	Historischer Überblick	5
1.3	Chemische Eigenschaften des Edelgases Xenon	6
1.4	Verwendung volatiler Anästhetika als Narkosegase und deren kardiovaskuläre Auswirkungen	6
1.5	Bekannte Wirkung von Xenon auf das kardiovaskuläre System	7
1.6	Kombinationsnarkose aus Xenon und volatilem Anästhetikum	8
1.7	Fragestellung	9
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>10</b>
2.1	Versuchstiere	10
2.2	Prämedikation	11
2.3	Narkose	11
2.4	Anlage der Messgeräte	12
2.5	Monitoring	12
2.6	Versuchsdurchführung	13
2.7	Studienprotokoll	13
2.8	Statistik	15

<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>16</b>
3.1	Normalwerte	16
3.2	Ergebnisse der hämodynamischen Parameter	16
3.2.1	Herzfrequenz	17
3.2.2	Herzzeitvolumen	19
3.2.3	Mittlerer arterieller Druck	21
3.2.4	Totaler peripherer Widerstand	23
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>26</b>
4.1	Kritik der angewendeten Methode	26
4.1.1	Prämedikation und Narkoseeinleitung	27
4.1.2	Äquilibrierungszeit	28
4.1.3	Ventilation	29
4.1.4	Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium, pH - Wert, Base-Excess, Bikarbonat, Hämoglobin	30
4.1.5	Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV)	30
4.2	Parameter mit Einfluss auf die Versuchsergebnisse	31
4.2.1	Körpertemperatur	31
4.2.2	Alter der Versuchstiere	31
4.2.3	kontinuierliche Hydratation	32
4.3	Diskussion der hämodynamischen Ergebnisse	33
4.3.1	Herzfrequenz (HF)	33
4.3.2	Herzzeitvolumen (HZV)	36
4.3.3	Arterieller Mitteldruck (MAD)	38
4.3.4	Totaler peripherer Widerstand (TPR)	39

## Inhaltsverzeichnis

<b>4.4</b>	<b>Fazit</b>	<b>41</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>43</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>47</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>60</b>

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1 Einführung**

Bei der Suche nach einem idealen Inhalationsanästhetikum hat sich das Edelgas Xenon gegenüber volatilen Inhalationsnarkotika als vorteilhaft erwiesen. So gibt es bis jetzt keinen Hinweis darauf, dass Xenon negative Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Stabilität des Patienten hat. Außerdem haben die Fortentwicklung von Narkosetechniken mit geschlossenem Kreislauf, sowie die Möglichkeit der Rückgewinnung nach der Narkose, die hohen Kosten des Xenons für die Verwendung in der klinischen Routine gesenkt. Vor diesem Hintergrund wird die Verwendung von Xenon als Inhalationsnarkotikum gerade für Risikopatienten immer interessanter. Allerdings ist die hier während der Narkose maximal verabreichbare inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $F_{iO_2}$ ) durch die hohe minimale alveoläre Anästhetikakonzentration (MAC) des Xenon von 63.1% auf lediglich 30% begrenzt.

### **1.2 Historischer Überblick**

Ramsay und Travers entdeckten 1898 das Gas Xenon, und es wurde mit anderen Edelgasen in einer Gruppe zusammengefasst (1). Bereits im Jahre 1946 entdeckten Lawrence et al., dass Xenon eine narkotisierende Wirkung auf Mäuse hat (2). Wenig später wurde diese Eigenschaft durch Cullen et al. auch für den Menschen gezeigt. 1951 setzten sie Xenon erstmals als Narkosegas für chirurgische Operationen ein (3, 4).

Im Jahr 1990 entdeckte die Gruppe um Lachmann die Sicherheit und Effektivität von Xenon als Inhalationsgas für die Routineverwendung (5). Seitdem war Xenon Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Nakata et al. bestimmten zuletzt im Jahre 2001 die minimale alveoläre Anästhetikakonzentration (MAC) bei 63.1% (6).

### **1.3 Chemische Eigenschaften des Edelgases Xenon**

Xenon ist ein einatomiges, farb-, geruch- und geschmackloses Edelgas mit der Ordnungszahl 54 und einem Molekulargewicht von 131,3 Dalton. Wie viele andere Edelgase auch, ist es chemisch inert. Es verhält sich bei chemischen Reaktionen äußerst träge. So ist Xenon nicht brennbar und kann auch im Gasgemisch nicht zur Explosion gebracht werden. Xenon ist etwa fünfmal schwerer als Luft. Mit einem prozentualen Anteil von  $8,7 \cdot 10^{-6}$  in der Erdatmosphäre ist es extrem selten. Ein normal großer Wohnraum mit 50 m<sup>3</sup> enthält lediglich ca. 4 ml Xenon (7).

Kennedy et al. zeigten, dass Xenon beim Menschen nicht der Biotransformation unterliegt (8). Ein weiterer Vorteil für die Verwendung in der Anästhesie ist sein im Vergleich zu volatilen Anästhetika mit 0,14 sehr geringer Blut/Gas – Verteilungskoeffizient.

### **1.4 Verwendung volatiler Anästhetika als Narkosegase und deren kardiovaskuläre Auswirkungen**

Isofluran wurde 1965 von Terrell synthetisiert und findet schon seit 1984 in Deutschland Verwendung. Das volatile Anästhetikum Sevofluran wird seit seiner erstmaligen Einführung im Jahre 1990 in Japan heute weltweit in der klinischen Routine verwendet. Bei beiden ist durch zahlreiche Studien allgemein bekannt, dass sie einen dosisabhängigen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System des Patienten haben (9, 10). Dieser äußert sich im klinischen Alltag durch einen Abfall des systemischen Blutdruckes. Auslöser hierfür sind der negativ inotrope Effekt und eine periphere Vasodilatation, vermittelt durch direkte Interaktion der volatilen Gase mit verschiedenen Kalziumkanälen und Transportern (11, 12). Torri et al. untersuchten in ihrer Studie die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Isofluran im Vergleich zu Sevofluran bei der Narkose an 247 ASA physical status I, II, III Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren (13). Ein Ergebnis war, dass es bei Patienten im

## Einleitung

Alter von mehr als 50 Jahren gehäuft zur ausgeprägten Hypotension kommt, die hier definiert war als ein Abfall des Blutdruckes um mehr als 30% vom Ausgangswert. Dabei ist die Inzidenz bei Verwendung von Isofluran noch signifikant höher als bei Verwendung von Sevofluran (Isoflurangruppe: 27.8%, Sevoflurangruppe: 12.5% der Patienten mit ausgeprägter Hypotension). So kommt es, dass die Verwendung volatiler Anästhetika bei Patienten in höherem Lebensalter nur eingeschränkt möglich ist. Dieses bekräftigt eine weitere Studie von Stephan et al. für Isofluran (14).

### **1.5 Bekannte Wirkung von Xenon auf das kardiovaskuläre System**

Diese Arbeit bezieht sich besonders auf bisherige Studien zu Auswirkungen der Xenonnarkose auf die intraoperative, kardiovaskuläre Situation des Patienten. Ein häufiges Versuchsergebnis in diesem Zusammenhang war, dass Xenon als Narkosegas eine kardiovaskulär-stabilisierende, beziehungsweise eine fehlende kardiodepressive Eigenschaft hat (15). Diese Studien, zum großen Teil am Menschen durchgeführt, konnten keine signifikanten Veränderungen der myokardialen Kontraktilität während einer Narkose mit unterschiedlichen Xenonkonzentrationen aufzeigen (16-19).

Ebenso gab es nach Luttrupp keine Veränderung der Hämodynamik unter einer Xenonnarkose bei gesunden Patienten (20). Die Studie von Morita et al. kam sogar bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit zu diesem Ergebnis (21). Daher scheint es sinnvoll, Xenon als Narkosegas für Risikopatienten zu verwenden. Allerdings wird der Einsatz unter diesen Bedingungen zur Zeit dadurch limitiert, dass die maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration aufgrund des hohen MAC-Wertes von 63,1% lediglich ca. 30% beträgt. Das kann für dieses Patientengut zu wenig sein, so dass hier bisher keine sichere Xenonnarkose angeboten werden konnte.

## **1.6 Kombinationsnarkose aus Xenon und volatilem Anästhetikum**

Alle gebräuchlichen volatilen Anästhetika sind hinreichend auf ihre Wirkungen und Nebenwirkungen im Tierversuch sowie im klinischen Einsatz untersucht worden.

Über die Kombination von Xenon mit anderen volatilen Anästhetika bestehen bisher nur wenige Erfahrungen. Die Idee dieser Studie ist, die Einflüsse einer Kombinationsnarkose aus Xenon und Isofluran im Vergleich zu der aus Xenon und Sevofluran, auf die Hämodynamik zu untersuchen. In der Literatur sind für viele Anästhetika synergistische Wirkungen bei Kombination zweier Anästhetika beschrieben worden. Dabei kam es zur Dosisreduktion beider Anästhetika mit Verringerung der Nebenwirkungen. Falls dies auch für die Kombination von Xenon mit den volatilen Anästhetika Sevofluran und Isofluran zutrifft, ermöglicht es der durch die Kombination reduzierte MAC- Wert des Xenons, eine erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentration zu verabreichen. Eine Reduktion der MAC der volatilen Anästhetika hätte eine Stabilisierung der Hämodynamik zur Folge. Beides macht diese Narkoseform für Risikopatienten interessant.

Zusammenfassend kann vermutet werden, dass die positiven Einflüsse des Xenons im Sinne einer balancierten Narkose erhalten bleiben, die negativen Auswirkungen des volatilen Anästhetikums jedoch reduziert werden.

Schon seit vielen Jahren werden Schweine wegen der guten Vergleichbarkeit ihrer Physiologie mit der des Menschen zu Tierversuchszwecken verwendet (22-26). Es gibt bisher aber noch keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Kombinationsnarkose mit Xenon und Sevofluran beziehungsweise Xenon und Isofluran auf die kardiovaskuläre Stabilität von Schweinen.



## **1.7 Fragestellung**

Welche Auswirkungen haben die Kombinationsnarkosen aus Xenon und Isofluran im Vergleich zu der aus Xenon und Sevofluran auf das kardiovaskuläre System bei Schweinen?

## **2. MATERIAL UND METHODE**

### **2.1 Versuchstiere**

Diese Studie wurde anhand der Richtlinien der Tierschutzkommission des Universitätsklinikums der Rheinisch-westfälischen-technischen Hochschule Aachen durchgeführt. Alle im Folgenden beschriebenen experimentellen Untersuchungen sind gemäß §8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes von der zuständigen Behörde genehmigt worden (Bezirks-Regierung Köln, Aktenzeichen: 23.203.2-AC 38, 27/99).

Als Versuchstiere wurden 21 weibliche Hausschweine einer deutschen Landrasse im Alter von 10 bis 12 Wochen und einem Gewicht von 29,4 bis 39,4 kg (Minimal - bzw. Maximalgewicht) verwendet. Die Tiere der Isoflurangruppe hatten ein mittleres Gewicht von 34,7 kg mit einer Standardabweichung von 2,7 kg. In der Sevoflurangruppe betrug das mittlere Gewicht 31,4 kg bei einer Standardabweichung von 1,6 kg. Für die Kombinationsnarkose mit Isofluran wurden 11 Tiere verwendet, bei der mit Sevofluran 10 Tiere.

Die Versuchstiere wurden über das Institut für Versuchstierkunde der RWTH Aachen bezogen. Direkt nach Anlieferung wurden alle Tiere einer Aufnahmeuntersuchung durch Tierärzte des Institutes unterzogen. Zu dieser Untersuchung gehörte die Beobachtung des Verhaltens der Tiere, weiterhin wurden Körperhaltung, Gliedmaßen, Haut, Haare und die Schleimhäute eingehend untersucht. Bei jedem Tier erfolgte auch die Auskultation von Herz und Lunge. Eine Zulassung für den Versuch wurde nur erteilt, wenn die Körpertemperatur und Leukozytenwerte der Tiere im Normbereich waren, und es nach der körperlichen Untersuchung auch sonst keinen Anhaltspunkt für eine Erkrankung gab. Zwischen Aufnahme und Verwendung im Versuch lag bei jedem Tier eine Zeitspanne von fünf Tagen, in der eine weitere Beobachtung erfolgte.

## Material und Methode

Die Haltung der Tiere erfolgte in Gruppen zu 3 bis 5 Schweinen. Als Futter erhielten sie eine Standardtiernahrung für Schweine, frisches Wasser war ad libidum vorhanden.

### 2.2 Prämedikation

Es wurde eine Nahrungskarenz von 24 Stunden vor Beginn der Untersuchungen eingehalten. Wasser war bis zur Prämedikation ad libidum vorhanden.

Die Versuchstiere wurden mit 3 mg/kg Körpergewicht Azaperon (Stressnil®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) prämediziert. Etwa 15 bis 20 Minuten später wurde ein intravenöser Zugang (Vasofix-Braunüle® B. Braun Meisungen AG, Melsungen, Deutschland) in eine Ohrvene gelegt.

### 2.3 Narkose

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 1 – 2 mg/kg KG Propofol 1% (Disoprivan®, Parke-Davis GmbH, Berlin, Deutschland) i.v. als Bolus, und anschließend wurde mit einem 7.0 mm Trachealtubus (Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) orotracheal intubiert. Beatmung und Narkoseführung, mittels des speziell für die Verwendung von Xenon umgerüsteten Narkosegerätes Dräger Physioflex (Dräger, Lübeck, Deutschland), erfolgten direkt nach Intubation.

Die Beatmungsparameter wurden wie folgt eingestellt: Tidalvolumen (VT):10 ml/kg KG, positiv endexpiratorischer Druck (PEEP): 3 cmH<sub>2</sub>O, Inspirations- zu Expirationsverhältnis: 1:1. Es erfolgte eine kontrollierte Beatmung mit einem konstanten Kohlendioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) zwischen 35-45 mmHg.

Initial wurde die Narkose allein mit Sevofluran bzw. Isofluran nach humanmedizinischen Kriterien aufrechterhalten.

Zur adäquaten Hydratation wurde jedem Tier initial 400 ml HAES-steril® 6%–Infusionslösung (Fresenius Kabi AG, Schweiz) infundiert. Mit Ringer-Lösung

## Material und Methode

(Delta-Pharma, Boehringer, Ingelheim, Deutschland) per Dauerinfusion mit einer Infusionsrate von 3 ml/kg KG/h wurde die Normovolämie aufrechterhalten. Eine Heizdecke (Mallinckrodt Medical, Irland) diente dazu, die Körpertemperatur normotherm bei 38,0 +/- 0.5 Grad Celsius zu halten. Bei jedem Tier erfolgte die transurethrale Katheterisierung (Rüsch AG, Schweiz) der Harnblase.

### **2.4 Anlage der Messgeräte**

Zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdruckes wurde die Arteria femoralis mit einem Vygon Leader Catheter (Vygon GmbH +Co KG, Aachen, Deutschland) in Seldingertechnik kanüliert. Über eine Schleuse in der Vena femoralis erfolgte die Einschwemmung eines Pulmonalarterienkatheters (AH-05050-7,5 F, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) nach der Methode von Swan-Ganz unter EKG Beobachtung. Beide Katheter wurden über einen Druckwandler (pvb, Medizintechnik, Kirchseeon, Deutschland) mit dem Anästhesiemonitor (Datex Ohmeda Engstrom, Helsinki, Finnland) verbunden. Des Weiteren wurde eine Temperatursonde bis in den Ösophagus vorgeschoben, ein dreipol EKG mit Ableitung nach Einthoven sowie die Pulsoxymetrie angeschlossen.

### **2.5 Monitoring**

Das Narkosegerät Dräger Physioflex (Dräger, Lübeck, Deutschland) diente der Messung von in- und expiratorischer Xenonkonzentration. Die inspiratorischen und endtidalen Konzentrationen von Sauerstoff, Kohlendioxid und dem jeweiligen volatilen Narkosegas wurden von einem Anästhesiemonitor (Datex Ohmeda Engstrom, Helsinki, Finnland) aufgezeichnet. Dieser diente weiterhin der Ableitung des dreipoligen EKG (Ableitung II) sowie der Messung von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck, peripherer Sauerstoffsättigung und

Temperatur. Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens wurde ein Pulmonalarterienkatheter (AH-05050-7,5 F, Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) verwendet. Die genaue Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte über den Anästhesiemonitor.

### **2.6 Versuchsdurchführung**

Der gesamte Versuch dauerte bei jedem Tier je nach Vorbereitungszeit zwischen 9 und 12 Stunden. Um Einflüsse anderer Medikamente auszuschließen, wurde der Versuch frühestens 3 Stunden nach Verabreichung der Prämedikation und 1 Stunde nach Narkoseeinleitung mittels i.v.-Anästhetikum begonnen. In der Überbrückungsphase wurde eine Mononarkose mit dem jeweiligen volatilen Anästhetikum durchgeführt.

### **2.7 Studienprotokoll**

Zu Beginn wurden die Kontrollmessungen bei Mononarkose mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran bzw. Sevofluran durchgeführt. Es wurde mit 1,0 MAC begonnen, gleiche Messungen bei 1,3 und anschließend 1,6 MAC folgten.

Danach begannen die Messungen mit der Kombinationsnarkose aus Xenon und Isofluran beziehungsweise Xenon und Sevofluran. Bei ansteigenden Xenonkonzentrationen von 15, 30, 40, 50 und 65% wurden jeweils drei Einzelmessungen mit den oben angeführten unterschiedlichen Konzentrationen der volatilen Anästhetika durchgeführt. Somit ergeben sich insgesamt 18 verschiedene Kombinationen für jedes verwendete volatile Anästhetikum und Versuchstier.

Die MAC - Wert Bestimmungen der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran bei unterschiedlichen Xenonkonzentrationen sind im Rahmen von Vorversuchen durch Hecker et al. ermittelt worden (27, 28).

## Material und Methode

Nach jeder Veränderung des verwendeten Gasgemisches wurde 15 Minuten zur Äquilibration gewartet. Dann erfolgte die Bestimmung der arteriellen und gemischtvenösen Werte für Sauerstoffpartialdruck (PO<sub>2</sub>), Kohlendioxidpartialdruck (PCO<sub>2</sub>), pH – Wert (pH), Base – Excess (BE), Bikarbonatkonzentration (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>), und Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium mittels Blutgasanalyse-Gerät (ABL 510, Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Die Messung des Gesamthämoglobins wurde tierspezifisch mit einem Spektrometer (OSM 3, Radiometer Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt.

Ein Hämodynamikmonitoring – System (AS/3 Compact, Datex – Engström, Helsinki, Finnland) zeichnete in minütlichem Abstand über den ganzen Versuchszeitraum die hämodynamischen Messparameter Herzfrequenz (HF),

systemischer Blutdruck (RR<sub>sys</sub>), diastolischer Blutdruck (RR<sub>dia</sub>), arterieller Mitteldruck (MAD) und zentraler Venendruck (ZVD) auf. Für jede Messreihe wurden die inspiratorischen Gaskonzentrationen, die Beatmungsparameter und die Temperatur sowie die Messwerte des Herzzeitvolumens protokolliert. Der Mittelwert des Herzzeitvolumens (HZV) wurde per Thermodilutionsmethode aus drei Einzelmessungen unabhängig von den Beatmungsphasen gebildet.

Mit den oben genannten Messwerten erfolgte die Berechnung des systemischen Widerstandes (TPR) anhand folgender Standardformel:

$$\text{TPR} = (\text{MAP} - \text{ZVD}) \cdot 80 / \text{HZV}$$

Am Ende des Versuches wurden die Tiere nach den Vorgaben des Tierschutzgesetzes mit einer letalen Dosis Trapanal® (Thiopental-Natrium, Byk Gulden, Konstanz) getötet und in der Tierkadaver-Verwertungsanstalt entsorgt.

## 2.8 Statistik

Um Aufschluss über die Verteilung der Daten zu erhalten, wurde für jede Kombination aus Xenon und Isofluran bzw. Sevofluran sowie für die Mononarkose mit diesen volatilen Anästhetika Mittelwerte (MW) mit den entsprechenden Standardabweichungen (SD) berechnet.

Betrachtet wurde je Parameter [Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer arterieller Druck (MAD) und totaler peripherer Widerstand (TPR)] bzw. je Narkotikum (Isofluran und Sevofluran sowie jeweils die Kombination mit Xenon) ein varianzanalytisches Modell mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA). Wie im Studienprotokoll bereits beschreiben, gab es jeweils 18 verschiedene Kombinationen von Konzentrationen, die als Messwiederholung modelliert wurden. Um zu untersuchen, ob sich der betrachtete Parameter im Mittel statistisch signifikant zwischen jeweils zwei dieser möglichen Kombinationen unterscheidet, wurden aus dem obigen Modell Paarvergleiche abgeleitet.

Alle Tests wurden zweiseitig und auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  durchgeführt. Somit ist ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als statistisch signifikant zu bewerten. Aufgrund des explorativen Ansatzes der Studie wurde keine  $\alpha$ -Adjustierung vorgenommen, alle p-Werte sind somit rein deskriptiv zu beurteilen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SAS V8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Normalwerte**

Die Messwerte pH-Wert, Base-Excess (BE), Bikarbonatkonzentration ( $\text{HCO}_3$ ), Hämoglobinkonzentration, Temperatur, Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium, arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und endtidaler Kohlendioxidpartialdruck wurden zu jedem Messzeitpunkt bestimmt. Da sie dabei ausnahmslos im Normbereich lagen, kann davon ausgegangen werden, dass sie sich auch über den ganzen Versuch innerhalb des Normbereiches bewegten.

#### **3.2 Ergebnisse der hämodynamischen Parameter**

Die Parameter Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer arterieller Druck (MAD) und totaler peripherer Widerstand (TPR) wurden hinsichtlich signifikanter Veränderungen durch die Kombinationsnarkose aus volatilen Anästhetikum mit unterschiedlichem Xenonanteil untersucht. Dabei gibt es zwei Versuchsgruppen, die eine verwendet Isofluran als volatiles Anästhetikum, die andere Sevofluran.

Als Kontrollmessung dienen jeweils die Messungen mit den volatilen Anästhetika Isofluran bzw. Sevofluran in Form der Monoanästhesie in einer Konzentrationen von 1, 1,3 oder 1,6 MAC. Jeder dieser drei verschiedenen MAC- Werte repräsentiert eine eigene Versuchsreihe und in Form einer Monoanästhesie handelt es sich um die Kontrollmessung dieser Versuchsreihe. Die Kontrollmessungen sind also Messungen ohne Xenonanteil.

Die Untersuchung hinsichtlich signifikanter Veränderungen zur Kontrollmessung erfolgt im Vergleich mit der Kombinationsnarkose aus volatilem Anästhetikum



## Ergebnisse

plus Xenonanteil in den unterschiedlichen Konzentrationen 15, 30, 40, 50 und 65%.

Zu jedem der untersuchten Parameter wurden jeweils drei Versuchsreihen angelegt. Diese unterscheiden sich durch den Anteil des volatilen Anästhetikums, für das die Konzentrationen 1,0, 1,3 und 1,6 MAC gewählt wurden. Durch den Zusatz von Xenon in 15, 30, 40, 50 und 65% verringert sich entsprechend der prozentuale Anteil des jeweiligen volatilen Anästhetikums. Rein die Bezeichnung des MAC-Wertes für das volatile Anästhetikum einer Versuchsreihe bleibt dabei unabhängig vom Xenonanteil identisch, obwohl der prozentuale Anteil mit steigender Xenonkonzentration geringer wird. Um Verwechslungen vorzubeugen wird die Bezeichnung „MAC – Anteil des volatilen Anästhetikums in Xenon“ gewählt. So wird zum Beispiel für die Kombination aus 1,3 MAC-Isfluran zusammen mit 15% Xenon die Bezeichnung „1,3 MAC Isfluran in 15% Xenon“ verwendet.

Die MAC- Werte der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran in Kombination mit Xenon in den Konzentrationen 15, 30, 40, 50 und 65% sind im Rahmen von Vorversuchen durch Hecker et al. ermittelt worden (27, 28).

### **3.2.1 Herzfrequenz**

Signifikante Veränderungen der Herzfrequenz im Vergleich zur Herzfrequenz bei volatiler Monoanästhesie zeigen sich bei der Kombination von 1,0 MAC Isofluran in 65% Xenon (p-Wert: 0,0429) und außerdem bei 1,3 MAC Isofluran in 50% Xenon (p-Wert: 0,014), sowie bei 1,3 und 1,6 MAC in 65% Xenon (p-Werte: 0,0055 bzw. 0,004). In diesen Gruppen kommt es zu einer Erhöhung der Herzfrequenz. Im Fall von 50% Xenon beträgt diese im Mittel 10 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von 16,3. Die Kombination mit 65% Xenon zeigt bei 1,0 MAC eine im Mittel um 10 Schläge höhere Herzfrequenz, die Standardabweichung hierbei beträgt 16,8. 1,3 MAC bzw. 1,6 MAC Isofluran in 65% Xenon zeigen eine Erhöhung der Herzfrequenz im Vergleich

## Ergebnisse

zur Kontrollmessung ohne Xenonanteil um 15 bzw. 14 Schläge pro Minute mit einer Standardabweichung von 14,9 bzw. 14,5.

Im Fall der Kombinationsnarkose aus Sevofluran mit Xenon ist die Herzfrequenz signifikant verändert bei 1,3 und 1,6 MAC Sevofluran in 50% Xenon (p-Werte: 0,0171 bzw. 0,013) und in 65% Xenon (p-Werte: 0,0042 bzw. 0,0031). Bei der Verwendung von 1,3 bzw. 1,6 MAC Sevofluran in 50% Xenon kommt es zu einer mittleren Erhöhung von 7 bzw. 14 Schlägen pro Minute mit den Standardabweichungen 12,3 und 10,0. Die Kombination von 1,3 bzw. 1,6 MAC Sevofluran in 65% Xenon führt zur Erhöhung der Herzfrequenz um 7 bzw. 12 Schläge pro Minute mit den Standardabweichungen 12,0 und 12,3.

Alle übrigen Konzentrationen zeigen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Monoanästhesie mit Isofluran bzw. Sevofluran.

<b>Mittelwerte Isofluran Herzfrequenz (HF)</b>						
Xenon Vol. %	ISO MAC 1,0		ISO MAC 1,3		ISO MAC 1,6	
	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>
0	96,3 (12,3)		86,4 (12,2)		85,4 (11,0)	
15	92,0 (11,2)	0,0588	87,5 (12,0)	0,2041	84,3 (11,5)	0,1603
30	94,5 (13,1)	0,4292	88,9 (10,9)	0,284	85,4 (11,7)	1,000
40	95,9 (17,3)	0,9145	87,6 (11,9)	0,3677	85,3 (10,5)	0,8943
50	104,1(22,5)	0,1511	96,5 (16,3)	0,0140	90,5(12,8)	0,0608
65	106,0(16,8)	0,0429	101,5(14,9)	0,0055	99,5 (14,5)	0,0040

**Tabelle 1: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Herzfrequenz bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Isofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

<b>Mittelwerte Sevofluran Herzfrequenz (HF)</b>						
Xenon Vol. %	SEVO MAC 1,0		SEVO MAC 1,3		SEVO MAC 1,6	
	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert
0	91,8 (12,2)		87,3 (9,6)		82,1 (8,9)	
15	89,3 (13,8)	0,2479	84,7 (12,1)	0,2103	81,7 (8,8)	0,6991
30	90,1 (15,3)	0,5589	86,2 (13,2)	0,6224	85,1 (11,5)	0,1405
40	92,2 (14,2)	0,9096	87,9 (13,9)	0,8224	86,8 (13,6)	0,0758
50	95,9 (14,6)	0,3535	94,3 (12,3)	0,0171	89,3 (10,0)	0,0130
65	98,1 (11,5)	0,1611	97,5 (12,0)	0,0042	94,5 (12,3)	0,0031

**Tabelle 2: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Herzfrequenz bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Sevofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

### 3.2.2 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen verändert sich bei der Kombination aus 1 MAC Isofluran in 40% Xenon signifikant (p-Wert: 0,0264) mit einer mittleren Abnahme um 0,4 Liter pro Minute im Vergleich zur Monoanästhesie mit Isofluran. Die Standardabweichung hierzu beträgt 0,775. Außerdem sind die Werte bei 1,3 und 1,6 MAC Isofluran in 65% Xenon signifikant (p-Werte: 0,0128 bzw. 0,0028). Hier tritt eine Zunahme des HZV von 0,6 unter 1,3 MAC bzw. 0,7 Liter pro Minute unter 1,6 MAC Isofluran mit den Standardabweichungen 0,916 bzw. 0,874 auf.

Für die Kombinationsnarkose in der Versuchsreihe mit 1,6 MAC Sevofluran zeigen sich signifikante Werte bei jeder verwendeten Xenonkonzentration. Durch Erhöhung des Xenonanteiles kommt es zu einer im Mittel

## Ergebnisse

kontinuierlichen Erhöhung des HZV im Vergleich zur Kontrollmessung. Die Steigerung beträgt bei den Xenonkonzentrationen 15 und 30% 0,2 bzw. 0,47 Liter pro Minute (p-Werte: 0,0172 bzw. 0,0114, Standardabweichungen 0,581 und 0,703). Bei 40, 50 und 65% Xenonanteil (p-Werte: 0,0071; 0,0014 und < 0,0001) liegt der Wert des HZV im Mittel um 0,44, 0,9 und 1,2 Liter pro Minute mit den Standardabweichungen 0,662, 0,786 und 0,79 höher als der Wert der Kontrollmessung ohne Xenon.

Bei 1,3 MAC Sevofluran in Kombination mit 50 bzw. 65% Xenon liegen die Werte des HZV im Mittel um 0,7 bzw. 1,2 Liter pro Minute signifikant (p-Werte: 0,0248 bzw. 0,0013) höher als ohne Verwendung von Xenon in der Kontrollmessung. Die Standardabweichungen hierzu betragen 0,8117 und 0,783.

Alle übrigen Konzentrationen zeigen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Monoanästhesie mit Isofluran bzw. Sevofluran.

Mittelwerte Isofluran Herzzeitvolumen (HZV)						
Xenon Vol. %	ISO MAC 1,0		ISO MAC 1,3		ISO MAC 1,6	
	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert
0	4,216 (0,798)		3,388 (0,814)		3,014 (0,723)	
15	4,023 (0,876)	0,2924	3,415 (0,808)	0,8162	3,063 (0,666)	0,6758
30	4,022 (0,852)	0,4049	3,37 (0,689)	0,9076	3,005 (0,524)	0,9418
40	3,832 (0,775)	0,0264	3,255 (0,683)	0,4371	2,94 (0,618)	0,6891
50	4,0 (1,102)	0,4119	3,752 (0,867)	0,0763	3,249 (0,623)	0,1750
65	4,232 (0,952)	0,9499	3,99 (0,916)	0,0128	3,705 (0,874)	0,0028

**Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des Herzzeitvolumens bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Isofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

<b>Mittelwerte Sevofluran Herzzeitvolumen (HZV)</b>						
Xenon Vol. %	SEVO MAC 1,0		SEVO MAC 1,3		SEVO MAC 1,6	
	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert
0	3,908 (0,944)		3,187 (0,72)		2,648 (0,5123)	
15	3,76 (0,641)	0,4484	3,218 (0,611)	0,8310	2,889 (0,581)	0,0172
30	3,804 (0,651)	0,6460	3,372 (0,661)	0,2324	3,074 (0,703)	0,0114
40	3,996 (0,819)	0,7847	3,562 (0,738)	0,1215	3,04 (0,662)	0,0071
50	4,234 (0,858)	0,3314	3,88 (0,8117)	0,0248	3,508 (0,786)	0,0014
65	4,331 (0,775)	0,2088	4,185 (0,783)	0,0013	3,835 (0,79)	<0,0001

**Tabelle 4: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des Herzzeitvolumens bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Sevofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

### 3.2.3 Arterieller Mitteldruck

Es kommt bei Verwendung von 1,3 MAC Isofluran in 15 % Xenon zu einer signifikanten Erhöhung des MAD um im Mittel knapp 7 mmHg im Vergleich zur Kontrollmessung (p-Wert: 0,0145, Standardabweichung 13,8). Ab einer Xenonkonzentration von 30% sind alle Werte für 1,3 und 1,6 MAC Isofluran signifikant verändert im Sinne einer Zunahme des MAD. Die Zunahme beträgt im Mittel zwischen 2 und 5 mmHg beim Wechsel zur nächst höheren Xenonkonzentrationsstufe, so dass bei einer Xenonkonzentration von 65% der MAD mit 1,3 MAC um 15 mmHg (p-Wert: 0,0064, Standardabweichung 11,5) und bei 1,6 MAC um 16 mmHg (p-Wert: 0,0003, Standardabweichung 10,9) höher als in der Kontrollmessung liegt.

## Ergebnisse

Unter Verwendung von Sevofluran sind die Werte bei 1,3 MAC in 15% Xenon (p-Wert: 0,0384, Standardabweichung 14,4) und alle Werte bei 1,6 MAC signifikant. Es kommt zu einer Zunahme des MAD im Vergleich zur Kontrollmessung, sowie zu einer kontinuierlichen Zunahme in der Versuchsreihe mit 1,6 MAC Sevofluran um im Mittel bis zu 3,3 mmHg beim Wechsel zur nächst höheren Xenonkonzentrationsstufe. Am Ende liegt der Wert des MAD bei 1,6 MAC in 65% Xenon um 19 mmHg (p-Wert: 0,0021, Standardabweichung 11,6) im Mittel höher als in der Kontrollmessung.

Alle übrigen Konzentrationen zeigen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Monoanästhesie mit Isofluran bzw. Sevofluran.

<b>Mittelwerte Isofluran Arterieller Mitteldruck (MAD)</b>						
Xenon Vol. %	ISO MAC 1,0		ISO MAC 1,3		ISO MAC 1,6	
	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>
0	79,5 (10,7)		61,4 (9,3)		56,5 (6,1)	
15	81,3 (13,5)	0,4640	68,3 (13,8)	0,0145	57,6 (10,9)	0,6340
30	79,6 (9,0)	0,9685	73,8 (9,5)	<0,0001	63,6 (12,2)	0,0339
40	78,4 (8,8)	0,7766	75,9 (9,8)	0,0008	65,1 (11,2)	0,0160
50	76,8 (8,2)	0,5414	74,5 (9,6)	0,0038	70,4 (11,2)	0,0005
65	74,8 (9,7)	0,3278	76,5 (11,5)	0,0064	72,5 (10,9)	0,0003

**Tabelle 5: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des mittleren arteriellen Druckes bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Isofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

<b>Mittelwerte Sevofluran Arterieller Mitteldruck (MAD)</b>						
Xenon Vol. %	SEVO MAC 1,0		SEVO MAC 1,3		SEVO MAC 1,6	
	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert
0	89 (16,0)		77,8 (17,0)		66,1 (17,3)	
15	86,6 (15,3)	0,3611	83,4 (14,4)	0,0384	75,6 (18,1)	0,0003
30	87,6 (14,7)	0,5967	84,1 (15,6)	0,0651	78,3 (15,9)	0,0012
40	87,8 (14,0)	0,7611	84,5 (13,7)	0,1241	78,4 (16,0)	0,0035
50	86,7 (12,3)	0,6167	85,6 (12,0)	0,0880	82,3 (12,5)	0,0024
65	89,4 (14,1)	0,9198	88,1 (13,2)	0,0623	85,4 (11,6)	0,0021

**Tabelle 6: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des mittleren arteriellen Druckes bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Sevofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

### 3.2.4 Totaler peripherer Widerstand

Signifikante Veränderungen des TPR zeigen sich bei 1,3 MAC Isofluran in 15, 30 und 40% Xenon. Hier kommt es zu einer Zunahme des TPR im Vergleich zur Kontrollmessung. Diese liegt im Mittel bei 165, 347 bzw. 439 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> bei den jeweiligen Xenonkonzentrationen in der Reihenfolge 15, 30 und 40% (p-Werte: 0,0069, 0,0049, 0,0014, Standardabweichungen 333,1; 374,9 und 320,2). Ebenso zeigte sich unter 1,6 MAC Sevofluran in 40 und 50% Xenon eine signifikante Erhöhung des TPR im Mittel um 309 bzw. 348 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> (p-Werte: 0,0221; 0,0174, Standardabweichungen 354,6 und 357,6).

## Ergebnisse

Sevofluran bietet bei 1,6 MAC in 15% Xenon einen im Mittel um 129 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup> mit einer Standardabweichung von 337,3 signifikant höheren Wert des TPR als die Kontrollmessung ohne Xenon (p-Wert: 0,0282).

Alle übrigen Konzentrationen zeigen keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Monoanästhesie mit Isofluran bzw. Sevofluran.

<b>Mittelwerte Isofluran Totaler peripherer Widerstand (TPR)</b>						
Xenon Vol. %	ISO MAC 1,0		ISO MAC 1,3		ISO MAC 1,6	
	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>p- Wert</b>
0	1377,2 (224,9)		1293,5 (269,9)		1304 (252,3)	
15	1502,2 (326,0)	0,2009	1458,6 (333,1)	0,0069	1324,4 (282,8)	0,7905
30	1511,1 (425,2)	0,3336	1640 (374,9)	0,0049	1566,1 (438,4)	0,0631
40	1565,0 (375,6)	0,1009	1732 (320,2)	0,0014	1613,1 (354,6)	0,0221
50	1541,5 (429,1)	0,1892	1535,9 (397,2)	0,1272	1652,3 (357,6)	0,0174
65	1398,6 (364,7)	0,8609	1499,8 (370,3)	0,1443	1499 (340,4)	0,1008

**Tabelle 7: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des totalen peripheren Widerstandes bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Isofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**



<b>Mittelwerte Sevofluran Totaler peripherer Widerstand (TPR)</b>						
Xenon Vol. %	SEVO MAC 1,0		SEVO MAC 1,3		SEVO MAC 1,6	
	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert	MW (SD)	p- Wert
0	1689,6 (340,3)		1743,3 (384,4)		1697,7 (387,9)	
15	1675,8 (248,0)	0,8446	1873,5 (304,4)	0,1615	1826,6 (337,3)	0,0282
30	1681,2 (225,8)	0,9493	1786,5 (244,5)	0,7176	1817,8 (253,8)	0,3901
40	1629,1 (289,3)	0,7000	1723,1 (289,4)	0,9010	1860,6 (351,4)	0,2734
50	1549,5 (295,5)	0,4046	1629,8 (296,3)	0,4868	1711,8 (358,1)	0,9381
65	1559,6 (344,9)	0,4348	1593,3 (351,6)	0,3635	1673,9 (327,2)	0,8865

**Tabelle 8: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des totalen peripheren Widerstandes bei verschiedenen Xenonkonzentrationen in der Kombination mit Sevofluran, sowie p-Werte der Paarvergleiche (zu Xenon 0 Vol.%) aus dem varianzanalytischen Modell mit Messwiederholung.**

## 4. DISKUSSION

Signifikante Veränderungen der untersuchten Parameter zeigten sich zumeist erst bei einem hohem Xenonanteil von 50 und bzw. oder 65% in der Kombinationsnarkose mit den volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran.

Hier ermittelten wir signifikante Erhöhungen von Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV) und mittlerem arteriellen Druck (MAD).

Die Messungen mit den geringeren Xenonanteilen 15, 30 und 40% ergaben nur vereinzelt signifikante Veränderungen im Vergleich zur Kontrollmessung, so dass hier keine schlüssigen Aussagen möglich sind. Ebenso eignen sich die Messwerte zum totalen peripheren Widerstand (TPR) nicht, um einen logischen Zusammenhang zu erklären.

### 4.1 Kritik der angewendeten Methode

Es gibt eine Reihe möglicher Fehlerquellen bei der Untersuchung der Auswirkungen einer Kombinationsnarkose aus Xenon und einem der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran auf das kardiovaskuläre System bei Schweinen.

So ist es denkbar, dass die für die Prämedikation und Narkoseeinleitung verwendeten Medikamente die Hämodynamik beeinflussen. Außerdem muss eine ausreichend lange Äquilibrationszeit nach jeder Änderung der Anästhetikakonzentration eingehalten werden, damit die endexpiratorisch gemessenen Partialdrücke gleich denen in allen Geweben sind. Hypoxie und eine Verschiebung des Säure – Basen – Haushaltes gilt es zu verhindern. Blutparameter, wie der Hämoglobinwert und die Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium, müssen im physiologischen Normbereich gehalten werden, damit ihr Einfluss auf die Messparameter ausgeschlossen werden kann. Dazu bedarf es zum Beispiel einer kontinuierlichen Hydratation. Die an die physiologischen Verhältnisse angepasste Hydratation ist außerdem Voraussetzung zur richtigen Bestimmung der Hämodynamik.

Weiterhin ist es wichtig, Fehlerquellen die Versuchstiere betreffend, zu minimieren. Dazu gehören mögliche kardiovaskuläre Krankheiten, Unterschiede in Körpertemperatur und Alter der Versuchstiere.

Die Messgenauigkeit der angewandten Untersuchungsmethoden muss ebenso kritisch betrachtet werden.

Hecker et al. haben in ihren Versuchen zur Ermittlung der MAC- Werte von Isofluran bzw. Sevofluran in der Kombination mit unterschiedlichen Xenonkonzentrationen einen nahezu identischen Versuchsaufbau verwendet (27, 28). Sie konnten eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch das Setting ausschließen, was sich auf die vorliegende Studie größtenteils übertragen lässt.

Die von Hecker et al. ermittelten MAC- Werte der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran in der Kombination mit unterschiedlichen Xenonkonzentrationen sind in der vorliegenden Arbeit als Grundlage verwendet worden (27, 28).

### **4.1.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung**

Die Verwendung von Azaperon (Stressnil®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) hat sich in der Veterinärmedizin zur Prämedikation von jungen Schweinen bewährt, denn die intramuskuläre Verabreichung dieser geringen Medikamentenmenge ist einfach und schnell durchführbar. Im Vergleich zur i.v.- oder inhalativen Narkoseeinleitung am nicht prämedizierten Tier wird so eine Stressreduktion erreicht (29). Außerdem konnte gezeigt werden, dass Azaperon prophylaktisch gegen den stressinduzierten Tod bei Schweinen wirkt (30).

Propofol 1% (Disoprivan®, Parke-Davis GmbH, Berlin, Deutschland) als das für die Narkoseeinleitung verwendete Medikament könnte einen Einfluss auf die später bestimmten Messwerte haben. Dagegen spricht das Studienergebnis von Adam. Er konnte für Schweine, andere Tiere und später auch für den Menschen nachweisen, dass die Plasmakonzentration von Propofol bei Bolusgabe von 2-5 mg/kg Körpergewicht schon 45 Minuten nach Applikation

auf unter 10% der Ausgangskonzentration abgefallen ist (31-33). Die Gruppe um Cockshott ermittelte 1992 in ihren Untersuchungen an Schweinen das gleiche Ergebnis (34).

Die Durchführung von Prämedikation und Narkoseeinleitung in der vorliegenden Studie ist identisch mit der durch Hecker et al. in den Studien zur Ermittlung des MAC-Wertes von Isofluran und Sevofluran in Kombination mit Xenon an Schweinen verwendeten Form. Hier konnte ein Einfluss auf die Versuchsergebnisse, wie oben bereits beschrieben, ausgeschlossen werden (27, 28).

Da der Versuch frühestens 3 Stunden nach Verabreichung der Prämedikation und 1 Stunde nach Narkoseeinleitung mittels i.v.-Anästhetikum begann, erscheint eine Beeinträchtigung der Versuchsergebnisse durch die Prämedikation sehr unwahrscheinlich.

### **4.1.2 Äquilibrierungszeit**

Weiterhin könnte ein nicht ausreichender Partialdruck der untersuchten Anästhetikakombinationen in allen Geweben zu falschen Ergebnissen bei der Untersuchung der Nebenwirkungen führen. Der Blut /Gas - Verteilungskoeffizient ist ein gutes Maß zur Untersuchung einer ausreichenden Äquilibrierungszeit. In der Literatur werden 15 Minuten für die hier verwendeten volatilen Anästhetika als ausreichend angesehen. Dies konnten Quasha et al. in einer Studie über den zerebralen Blutfluss und den Blut/ Gas - Verteilungskoeffizienten der Anästhetika Isofluran und Sevofluran zeigen (35).

Für Xenon konnte durch Nakata eine deutlich schnellere Narkoseeinleitung als mit equianästhetischen Dosen von Sevofluran gezeigt werden (36). Nalos et al. haben die arterielle, gemischt – venöse, sowie die endexpiratorische Xenonkonzentration per Gaschromatographie und Massenspektrometrie während der Einwaschphase mit 67% Xenon gemessen. Sie stellten fest, dass die endexpiratorische Konzentration bereits nach 7 Minuten und die im Blut nach etwa 10 Minuten ein Plateau erreichen (37). Zu nennen ist in diesem

Zusammenhang der derzeit niedrigste Blut/– Gas - Koeffizient des Edelgases Xenon von 0,12. So ist mit Xenon eine besonders schnelle Ein – und Ausleitung der Narkose möglich. Dies ist durch zahlreiche andere Studien am Menschen belegt (38, 39). Auch Hecker et al. unterstützen mit ihren Untersuchungen zum MAC- Wert von Isofluran und Sevofluran in der Kombination mit Xenon diese Aussage (27, 28).

Hieraus ergibt sich, dass für die verwendeten Anästhetikakombinationen eine 15 – minütige Äquilibrationszeit ausreichend ist, um einen gleichmäßigen Wirkstoffspiegel in den Geweben zu erreichen.

### **4.1.3 Ventilation**

Hypoxie kann einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben, wie verschiedene Literaturangaben zeigen konnten. Stonestreet et al. führten eine Untersuchung an jungen, 2,97 +/- 1,15 kg schweren, spontan atmenden Schweinen unter hypoxischen Bedingungen durch. Die Tiere wurden derart beatmet, dass sich der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) um 56% und der arterielle Sauerstofftransport (DO<sub>2</sub>) um 42% reduzierten. Dabei stellten die Autoren einen Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) um fast 20% fest. Bei den Tieren kam es zu einer Zentralisation mit gesteigerter Hirn- und reduzierter Darmperfusion bei deutlich Anzeichen einer Azidose (40). Licker et al. ermittelten ähnliche Ergebnisse ebenfalls an Schweinen (41). Zanzinger et al. zeigten in der Untersuchung an mit Ketamin, Pentobarbital und Pancuronium anästhesierten Schweinen mit einem Gewicht von 16 – 20kg, dass eine Hypoxie mit arteriellem Sauerstoffpartialdruck zwischen 46 und 54mmHg zum Abfall des arteriellen Blutdruckes und des totalen peripheren Widerstandes bei reduziertem Herzzeitvolumen (HZV) führt (42).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Wert für den endtidalen Kohlendioxidpartialdruck (PCO<sub>2</sub>) zwischen 35 – 45 mmHg konstant gehalten. Auch bei Höchstdosierung von Xenon (65 Vol.%) war ein arterieller

Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) von mindestens 100 mmHg gewährleistet. Somit lässt sich eine Hypoxie der Versuchstiere mit dem möglichen Einfluss auf die Ergebnisse ausschließen.

#### **4.1.4 Elektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium, pH-Wert, Base-Excess, Bikarbonat, Hämoglobin**

Die oben aufgeführten Blutwerte wurden über den ganzen Versuch stabil innerhalb des Normbereiches gehalten.

#### **4.1.5 Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV)**

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte mit einem Pulmonalarterienkatheter nach der Bolus - Thermodilutionsmethode. Aktuelle Studien vergleichen diese immer noch als Goldstandard angesehene Methode mit neueren Verfahren. Odenstedt et al. untersuchten Messungen des Herzzeitvolumens bei Schweinen mittels transösophagealer Echo – Doppler – Blutflussmessung in der Aorta, indirekter Kalorimetrie und gewöhnlicher Bolus – Thermodilution im Vergleich (43). Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der Werte bei allen drei getesteten Messvarianten. Es ist somit vertretbar, das HZV mittels Pulmonalarterienkatheter zu bestimmen.

## **4.2 Parameter mit Einfluss auf die Versuchsergebnisse**

### **4.2.1 Körpertemperatur**

Der Einfluss der Körpertemperatur auf den Anästhetikabedarf bei Tieren ist gut untersucht. So bewirkt eine Erhöhung der Körpertemperatur beim Hund die Steigerung des Anästhetikabedarfes ab 37,3°Celsius um 8% pro Grad Celsius (35). Umgekehrt sinkt der Narkosemittelverbrauch bei erniedrigter Körpertemperatur, was Satas 1996 in seiner Studie auch für das Schwein bestätigte (44).

In unserer Studie ist die Körpertemperatur aller Versuchstiere zwischen 37,2 und 38,4° Celsius konstant bei physiologischen Werten gehalten worden. Sie ist damit vergleichbar mit der in den Studien von Hecker et al. (27, 28). Die Schwankungsbreite jedes einzelnen Tieres während der ganzen Versuchsdauer betrug in der vorliegenden Studie immer weniger als 1° Celsius.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Körpertemperatur in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf den Narkosebedarf der Versuchstiere hat, somit sind die verwendeten Narkosemittelkonzentrationen untereinander vergleichbar.

### **4.2.2 Alter der Versuchstiere**

Die verwendeten Schweine einer deutschen Landrasse hatten ein Alter von 10 bis 12 Wochen. Das Gewicht am Versuchstag betrug im Mittel 34,7 kg für die Tiere der Isofluranversuchsreihe. Das leichteste Schwein wog 30 kg, das schwerste 39,4 kg. Die Tiere der Sevofluranversuchsreihe hatten ein mittleres Gewicht von 31,36 kg mit einer Schwankung von 29,4 kg bis 34 kg. Damit zeigt sich wiederum eine hohe Deckung zum Gewicht der verwendeten Tiere in den Studien von Hecker et al. (27, 28).

Für den Menschen wie auch das Tier gibt es Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Alter und Anästhetikabedarf. Die Studie von Fragen et al. ermittelte höhere MAC – Werte für Sevofluran bei jungen im Gegensatz zu älteren Erwachsenen (45). Eine Studie von Loss kam bei Ratten zu einem ähnlichen Ergebnis (46).

Alter und Gewicht der Versuchstiere in der vorliegenden Studie sind in engen Grenzen sehr ähnlich, dabei ist von einem identischen MAC- Wert für alle Tiere auszugehen.

### **4.2.3 Kontinuierliche Hydratation**

In der Nüchternphase über Nacht stand den Versuchstieren Wasser ad libidum zur Verfügung, es muss zu Versuchsbeginn also nicht von einem Flüssigkeitsdefizit ausgegangen werden.

Es ist wichtig, den Flüssigkeitshaushalt während des Versuches konstant zu halten. Nur so können die kardiovaskulären Auswirkungen der verschiedenen Kombinationsnarkosen sicher untersucht werden, denn die infundierte Flüssigkeitsmenge und ihre Infusionsgeschwindigkeit können die Vorlast des Herzens und damit das Herzminutenvolumen nach dem Frank – Starling – Mechanismus beeinflussen. Daher verabreichten wir den Tieren über die gesamte Dauer des Versuches eine Ringerlösung mit konstanter, langsamer Infusionsgeschwindigkeit von 3 ml/kg KG/h. Zusätzlich erhalten die Tiere Flüssigkeit durch die Messung des Herzzeitvolumens per Bolus – Thermodilutionsmethode. Hier sind für eine Messung dreimal 10 ml eiskalte Ringerlösung verwendet worden. Durch eingehaltene Äquilibrationszeit waren drei Messungen des Herzzeitvolumens pro Versuchsstunde möglich, so dass 90 ml Ringerlösung pro Stunde zur Infusionsmenge, die per Dauerinfusion verabreicht wird, addiert werden müssen. Ein Vergleich mit anderen in der Literatur verwendeten Infusionsmengen zeigt eine gute Übereinstimmung. Baumert et al. verwendeten in ihrer Studie an Schweinen eine Infusionsgeschwindigkeit von 6 ml/kg KG/ h (47), die sich nach oben erläuteter



Addition auch für die vorliegende Studie ergibt. Heerdt benutzt in seiner Studie an Schweinen eine Infusionsgeschwindigkeit von 5 – 7 ml / kg KG / h zur Konstanthaltung des Flüssigkeitshaushaltes (10).

Somit können die Versuchsergebnisse unter den Bedingungen einer konstanten Vorlast gedeutet werden.

### **4.3 Diskussion der hämodynamischen Ergebnisse**

#### **4.3.1 Herzfrequenz (HF)**

Zunehmende Narkosetiefe führt zum Abfall der Herzfrequenz gegenüber einer Baseline-Messung. Dieser Effekt wird allerdings durch die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran sowohl beim Tier als auch beim Menschen eingeschränkt (48-52). Als Ursache dafür benennt Picker einen vagolytischen Effekt der Inhalationsanästhetika. Dieser ist bei den verschiedenen volatilen Inhalationsnarkotika unterschiedlich stark ausgeprägt und sorgt so für eine jedem Narkosegas spezifische Herzfrequenzveränderung. Dabei weisen Isofluran und Sevofluran ein sehr ähnliches Verhalten auf (53).

70 Vol. % Xenon dagegen verändern die Herzfrequenz bei Alpha – Chloralose anästhesierten Hunden nicht (54). Jedoch berichten einige andere Autoren über eine Verlangsamung der Herzfrequenz unter Xenonnarkose bei Schweinen (19), und auch am Menschen (18, 20). Dies wird von einer kürzlich veröffentlichten Multicenter-Studie durch Rossaint et al. bestätigt (55). Unter Xenonmononarkose zeigte sich hier ein deutlicherer Abfall der Herzfrequenz als in der Vergleichsgruppe mit Isoflurannarkose.

In der vorliegenden Studie kommt es zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz in jeder Versuchsreihe, wenn die Konzentration des volatilen Anästhetikums von 1 MAC über 1,3 auf 1,6 MAC erhöht wird. Dieser Effekt zeigt sich sowohl in Mononarkose als auch bei den Kombinationsnarkosen mit allen unterschiedlichen Xenonkonzentrationen. Als Begründung lässt sich hier die

zunehmende Narkosetiefe mit gesteigertem Anteil des volatilen Anästhetikums anführen. Hierbei zeigen beide Versuchsgruppen ein sehr ähnliches Verhalten.

Bis zu einer Xenonkonzentration von 40% ist die Herzfrequenz in der vorliegenden Studie bei beiden Versuchsgruppen nicht signifikant verändert. Der von Xenon zu erwartende, die Herzfrequenz senkende Effekt, kann sich durch den Anteil der volatilen Anästhetika nicht durchsetzen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass der Anteil des Xenon nicht ausreichend für einen Abfall der Herzfrequenz ist, da selbst 65 Vol.% Xenon für das Schwein gerade mal etwa 0,5 MAC darstellen (56).

Die vorliegende Studie zeigt allerdings signifikante Steigerungen der Herzfrequenz in beiden Versuchsgruppen bei Narkosegasgemischen mit einem hohen Xenonanteil von 50 bzw. 65% im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Xenonanteil. Das steht im Gegensatz zu dem für Xenon bekannten Herzfrequenz senkenden Effekt. Bei zunehmendem Xenonanteil würde man erwarten, dass sich der die Herzfrequenz senkende Effekt dieses Narkosegases immer mehr durchsetzt und es zum Herzfrequenzabfall kommt. Doch genau das Gegenteil ist der Fall. Dafür ergeben sich unterschiedliche Erklärungsmöglichkeiten:

Die ausgesprochen lange Versuchsdauer von 8 bis 12 Stunden ist als Ursache für die Herzfrequenzsteigerung gegen Ende des Versuches denkbar. In dieser Zeit könnte es zu Veränderungen im Hormonhaushalt der Tiere kommen, die z.B. über gesteigerte Cortisol- und Katecholaminspiegel zu einem generellen Anstieg der Herzfrequenz unabhängig von den verwendeten Narkosegasgemischen führen. Ein jeder Versuch hat mit Messungen zur Mononarkose begonnen. Danach folgten die Messungen zur Kombinationsnarkose mit Xenon, wobei immer mit der niedrigsten Xenonkonzentration begonnen wurde. Bei Verwendung von 50 und 65% Xenon dauert der Versuch also schon ungefähr 6 bis 10 Stunden. Bis hierhin kann sich der Hormonhaushalt der Schweine verändert haben und ursächlich für die oben genannten Steigerungen der Herzfrequenz sein. Bei niedrigeren Xenonkonzentrationen ist der Effekt noch nicht ausgeprägt genug, da die

## Diskussion

Versuchsdauer noch zu kurz ist. Der Zeiteffekt könnte eine mögliche Erklärung für den signifikanten Anstieg der Herzfrequenz bei der langen Versuchsdauer sein. Er tritt in beiden Versuchsgruppen, also bei Verwendung von Isofluran und Sevofluran auf. Es ist denkbar, dass sich der die Herzfrequenz senkende Effekt des Xenons trotz hoher Konzentrationen nicht gegen den Zeiteffekt durchsetzen kann. Aussagen zur Veränderung der Herzfrequenz durch die Kombinationsnarkose sind vor diesem Hintergrund also nur eingeschränkt möglich.

Weiterhin könnte eine mangelnde Narkosetiefe bei den hohen Xenonkonzentrationen ursächlich für den gefundenen Herzfrequenzanstieg sein. Dagegen sprechen die Ergebnisse von Hecker et al. zu den Untersuchungen für die MAC-Werte von Isofluran und Sevofluran in Kombination mit unterschiedlichen Xenonkonzentrationen (27, 28).

Es muss diskutiert werden, ob sich der Zeiteffekt auch auf die anderen untersuchten Parameter wie HZV, MAD und TPR auswirkt. Vor diesem Hintergrund wären alle Aussagen zu Wirkungen von Xenon in der Kombinationsnarkose nicht aussagekräftig. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass es in der Versuchsreihe mit 1,6 MAC Sevofluran bereits ab 15% Xenon zu einem Anstieg des HZV kommt. Dieses setzt sich kontinuierlich fort bis zur maximalen Dosierung von Xenon mit 65%. Ebenso gibt es diese kontinuierlichen Anstiege auch für Isofluran beim MAD ab einer Konzentration von 1,3 MAC aufsteigend für alle Xenonkonzentrationen. Sevofluran zeigt dieses Verhalten bezüglich des MAD in der Versuchsreihe mit 1,6 MAC für alle Xenonkonzentrationen von 15 bis 65% Volumenanteil.

Zusammengefasst sprechen die bereits zu Beginn des Versuches auftretenden, signifikanten Veränderungen der Parameter HZV und MAD gegen die Annahme, dass diese Werte ebenfalls einem sogenannten Zeiteffekt wie die HF unterliegen.

### 4.3.2 Herzzeitvolumen (HZV)

Die Mononarkose mit Isofluran oder Sevofluran führt zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens. Ursache dafür ist der negativ inotrope Effekt der volatilen Anästhetika, zu dem es beim Menschen zahlreiche Studien gibt. So beschrieben Malan et al. 1995, dass sich die beiden Anästhetika Sevofluran und Isofluran durch einen kardiodepressiven Effekt mit einem Abfall des Cardiac – Index bei 1 und 1,5 MAC auszeichnen (57). Unstrittig ist, dass dieser negativ inotrope Effekt der volatilen Anästhetika dosisabhängig ist (9, 58). In der vorliegenden Studie ermittelten wir in Mononarkose einen Abfall des HZV um im Mittel 28,6% wenn die Isoflurankonzentration von 1,0 auf 1,6 MAC erhöht wird. Gleiche Konzentrationserhöhung bei Sevofluran bewirkt einen Abfall um im Mittel 33,3%. Die in der vorliegenden Studie ermittelten, dosisabhängigen Effekte auf das HZV bei Mononarkose decken sich gut mit den oben bereits angesprochenen Literaturangaben.

Dagegen besagt eine Vielzahl von Studien, dass unter Mononarkose mit Xenon ein hoher Grad an kardiovaskulärer Stabilität möglich ist. Dieses gründet sich auf der fehlenden Veränderung der myokardialen Kontraktilität durch Xenon in dessen Folge die Hämodynamik unbeeinflusst bleibt (16-18). Ein weiterer Beleg hierfür ist die Studie von Hüneke et al. (59). Sie konnte an Vorhofkardiomyozyten vom Menschen zeigen, dass die Kalziumströme durch Xenon im Gegensatz zu Isofluran unbeeinflusst bleiben. Selbiges gilt nach Studien von Marx auch für die Verwendung für Xenon beim Schwein (19, 60).

Die vorliegende Studie ermittelte einen signifikanten Anstieg des HZV im Vergleich zur Kontrollgruppe unter 65% Xenon mit 1,3 und 1,6 MAC in beiden Versuchsgruppen. In der Isoflurangruppe kam es dabei zu einem Anstieg des HZV um 18% bei 1,3 MAC sowie um 23,3% bei 1,6 MAC. Sevofluran zeigte bereits ab einer Xenonkonzentration von 50% signifikant erhöhte Werte für das HZV. Diese lagen bei 50% Xenon und 1,3 MAC um 25,2% bzw. um 34,6% bei 1,6 MAC höher als die der Kontrollgruppe. 65% Xenon in 1,3 und 1,6 MAC lieferte um 32,3% bzw. 46,2% erhöhte Werte des HZV. Dazu zeigte sich in der Sevoflurangruppe bei 1,6 MAC über den ganzen Versuchsverlauf ein

kontinuierlicher Anstieg des HZV um im Mittel ca. 0,2- 0,4 l bei Erhöhung der Xenonkonzentration zur nächsten Konzentration. Das entspricht einer Erhöhung um 7,7 bis 15,4%. Je geringer die Konzentration des volatilen Anästhetikums Sevofluran bei 1,6 MAC durch einen erhöhten Xenonanteil bei der Kombinationsnarkose wird, desto höher fällt das HZV aus.

Entweder zeichnet sich das Edelgas Xenon durch eine fehlende oder eine steigernde Wirkung auf das HZV aus. Ersteres vorausgesetzt, ist die HZV – Veränderung rein durch verminderte Konzentrationen der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran ausgelöst. Hierfür spricht neben oben bereits erläuterten Literaturangaben eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung von Schroth et al., in der dünne Herzmuskelbündel aus dem Ventrikel von Meerschweinchen hinsichtlich ihrer Reaktion auf 65% Xenon zusammen mit 35% O<sub>2</sub> (Xenon Gruppe) im Vergleich zur Reaktion bei 1,2% Isofluran in Sauerstoff (Isofluran Gruppe) untersucht wurden. Die Studie konnte zeigen, dass Xenon im Gegensatz zu Isofluran keinen Einfluss auf die Kontraktionsstärke und -frequenz hat. Isofluran dagegen hat einen deutlich negativ inotropen Effekt ausgeübt, der sich in einer Abnahme der myokardialen Kontraktionskraft um 30% äußerte. Die Antwort auf inotrope Stimuli war bei beiden Gruppen gleich ausgeprägt (61). Die Studie von Stowe et al. konnte zeigen, dass weder 40 noch 80% Xenon signifikante Veränderungen der Parameter Herzfrequenz, AV- Überleitungszeit, linksventrikulärer Druck, Koronarfluss und Sauerstoffextraktion an isolierten Meerschweinchenherzen bewirken (62).

Vor diesem Hintergrund scheint es wahrscheinlich, dass Xenon selbst keinen Einfluss auf die Hämodynamik ausübt. Das bestärkt oben genannte Vermutung, dass die in der vorliegenden Studie aufgetretenden Veränderungen der Hämodynamik am ehesten durch einen verminderten Anteil der volatilen Anästhetika bei gesteigertem Xenonanteil kommen.

Ein weiterer Vergleich dahingehend mit anderen Literaturangaben über die Kombinationsnarkose aus Xenon und den volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran ist derzeit nicht möglich.

Außerdem gibt es ein gegenteiliges Ergebnis: 40% Xenon mit 1,0 MAC Isofluran führen zur Senkung des HZV um 0,4 Liter im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Xenon. Hierfür fehlt eine Erklärungsmöglichkeit.

### **4.3.3 Arterieller Mitteldruck (MAD)**

Der Abfall des MAD unter Mononarkose mit den volatilen Anästhetika beträgt 29% bei Steigerung der Isoflurankonzentration von 1,0 auf 1,6 MAC und 26%, wenn mit Sevofluran gleich verfahren wird. Diese Werte decken sich gut mit Literaturangaben. Ursache für das Sinken des MAD könnte zum einen die verminderte kardiale Auswurfleistung unter dem negativ inotropen Effekt der volatilen Anästhetika sein (9, 57, 58). Weiterhin ist bekannt, dass volatile Anästhetika eine periphere Vasodilatation auslösen, was noch zu einer Potenzierung führen könnte (63). Die Studie von Conzen zeigte eine dosisabhängige Reduktion des arteriellen Blutdruckes, des Herzzeitvolumens und des totalen peripheren Widerstandes an Hunden unter Isoflurannarkose (58). Dieser dosisabhängige Zusammenhang konnte auch für den Menschen gezeigt werden (9, 58).

Ein Vergleich mit Studien, die N<sub>2</sub>O in Kombination mit volatilen Anästhetika verwenden zeigt, dass es auch hier zu einem Absinken des MAD kommt. Dabei verstärkt N<sub>2</sub>O die hämodynamischen Nebenwirkungen der volatilen Anästhetika (64-67).

Die vorliegende Arbeit verwendet Xenon statt N<sub>2</sub>O in der Kombinationsnarkose und es wird deutlich, dass der Abfall des arteriellen Mitteldruckes (MAD) bei ansteigender Isofluran – und Sevoflurankonzentration unter höheren Xenonkonzentrationen ausbleibt. Im Gegenteil, es kommt sogar zu einer kontinuierlichen Steigerung des MAD durch Erhöhung des Xenonanteiles.

Durch Verwendung von Xenon in einer Konzentration von 65% liegen die Werte des MAD in der Kombinationsnarkose mit Isofluran um 24,6 bzw. 28,6% (1,3 bzw. 1,6 MAC) höher als die Ausgangswerte in Mononarkose. Sevofluran bietet hier einen um 28,8% zum Ausgangswert erhöhten Wert des MAD in 65% Xenon.

Eine erhöhte Xenonkonzentration in der Kombinationsnarkose mit dadurch reduzierten Konzentrationen der volatilen Anästhetika, könnte in dieser Studie die den MAD senkenden Effekte unterbinden. Zum diesem Ergebnis kommt jedenfalls die Studie von Marx beim Schwein (19).

Außerdem weist Xenon selber wahrscheinlich keine negativen Auswirkungen auf den MAD beim Menschen auf (16-18). Dieses wird durch die Multicenter-Studie von Rossaint et al. bestärkt. Die Versuchsgruppe, die Xenon zur Narkose verwendete, zeigte hier einen signifikant erhöhten MAD im Vergleich zur Versuchsgruppe, bei der die Narkose mit Isofluran gemacht wurde. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen dem erhöhten MAD und den gleichzeitig gesenkten Herzfrequenzwerten in der Xenongruppe im Sinne eines Baroreflexes (55).

Interessanterweise treten in der vorliegenden Studie erhöhte MAD-Werte in der Isoflurangruppe ab einer Konzentration von 1,3 MAC aufsteigend auf, in der Sevoflurangruppe aber erst, wenn der Anteil mindestens 1,6 MAC beträgt. Dieser Unterschied zwischen den volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran könnte mit deren unterschiedlicher Potenz, den MAD negativ zu beeinflussen, begründet werden. Isofluran im Vergleich zu Sevofluran mag dabei eine stärkere Potenz haben, den MAD zu senken. Reduzierte Anteile in der Kombinationsnarkose durch Xenonzusatz könnten hier somit eher zum Verlust dieser Nebenwirkung führen.

#### **4.3.4 Totaler peripherer Widerstand (TPR)**

Im direkten Zusammenhang mit Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes (MAD) muss auch der Einfluss des Xenons auf den totalen peripheren

Widerstand (TPR) bedacht werden, da Xenon so in direkter Weise den MAD beeinflussen könnte. Es wäre zum Beispiel denkbar, dass sich ein Absinken des MAD bei konstantem HZV auf einen Abfall des TPR gründet. Ebenso können erhöhte Werte des TPR ohne Veränderung des HZV zu einem gesteigerten MAD führen.

In der vorliegenden Studie kam es bei Mononarkose mit Isofluran und Sevofluran nicht zu signifikanten Veränderungen des TPR. In der Kombinationsnarkose mit Sevofluran ist lediglich ein Wert signifikant gesteigert. Die Isoflurangruppe zeigt insgesamt fünf signifikant gesteigerte Werte für den TPR. Hohe Xenonkonzentrationen in der Kombinationsnarkose zeigen allerdings keine signifikant veränderten Werte. Insgesamt sind die signifikant veränderten Werte des TPR nicht einheitlich.

Das steht im Gegensatz zu den bekannten peripher vasodilatatorischen Wirkungen der volatilen Anästhetika (58, 63). Demnach würde man erwarten, dass ein hoher Anteil der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran zum Abfall des TPR in der Kombinationsnarkose führt. Dieser Effekt müsste sich dann mit gesteigertem Xenonanteil zunehmend verlieren. Die vorliegende Studie konnte dieses aber nicht zeigen.

Bestärkt wird diese fehlende Veränderung durch die Studie von Malan am Menschen. Sie besagt, dass die volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran ihre negativen Auswirkungen auf den TPR erst ab einer Konzentration von mehr als 2 MAC ausüben (57). Die Studie von Rodig kommt zu einem ähnlichen Ergebnis: Patienten zeigten hier keine signifikanten Veränderungen des TPR bei 1,0 und 2,0 Vol. % Sevofluran, sowie bei 0,6 und 1,2 Vol. % Isofluran im Vergleich zu den Ausgangswerten. Erst die Verwendung von 3,0 Vol. % Sevofluran führte 10 Minuten nach Narkosebeginn zum signifikanten Absinken des TPR. Im Falle von Isofluran dauerte es 15 Minuten bis unter einer Konzentration von 1,8 Vol. % der TPR sank. Da die Studie unter leichter Hypothermie durchgeführt wurde, muss für normothermische Verhältnisse von noch höheren MAC – Werten der volatilen Anästhetika ausgegangen werden (68).



Die fehlende Veränderung des TPR bei Mononarkose in der vorliegenden Studie lässt sich somit durch eine bei 1 bis 1,6 MAC weitgehend fehlende Nebenwirkung der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran auf die peripheren Gefäße deuten. Demnach dürften die volatilen Anästhetika bei der Kombinationsnarkose mit Xenon keinen Einfluss auf den TPR ausüben, da ihre Konzentration zugunsten des Xenons noch weiter reduziert ist. Dieses gilt aber nur, wenn Xenon selber auch keinen Einfluss auf den TPR ausübt. Marx konnte in seiner Studie an Schweinen zeigen, dass Xenon den TPR nicht verändert (19). Zum gleichen Ergebnis kam Preckel bei seinen Untersuchungen an Hunden (69). Somit erscheint es möglich, dass der TPR in der vorliegenden Studie durch die verwendeten Kombinationsnarkosen nicht einheitlich beeinflusst wurde.

### **4.4 Fazit**

Es lässt sich somit festhalten, dass die Kombinationsnarkose mit Xenon die Hämodynamik bei Schweinen vorteilhaft verändert, wenn die Xenonkonzentration ausreichend hoch gewählt wird. In der vorliegenden Studie ist dies bei einer Xenonkonzentration von 65% für beide volatile Inhalationsnarkotika der Fall. Die Sevoflurangruppe hat den zusätzlichen Vorteil, dass es hier bereits ab 50% Xenonanteil zur signifikant günstigen Beeinflussung der untersuchten hämodynamischen Parameter kommt.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Kombinationsnarkose im Sinne einer balancierten Anästhesie den Vorteil bietet, die positiven Auswirkungen des Xenons bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran zu nutzen. Die Supplementierung einer herkömmlichen Inhalationsanästhesie mit Xenon ist gerade für Risikopatienten interessant, denn hierbei ist ein hohes Maß an kardiovaskulärer Stabilität besonders wichtig. Obwohl der MAC-Wert für Xenon im Schwein ungefähr doppelt so hoch ist, wie der beim Menschen, konnte die Studie ab

## Diskussion

65% Xenonanteil oben genannte positive Veränderungen der Hämodynamik zeigen. Auf den Menschen übertragen lässt sich vermuten, dass für ähnliche Effekte ein deutlich geringerer Xenonanteil nötig ist. Somit wäre denkbar, dass durch die Kombinationsnarkose der Xenonbedarf derart niedrig ist, dass problemlos eine hohe  $FiO_2$  von mindestens 0,5 verwendet werden kann. Ob diese Vermutung tatsächlich zutrifft, müssen weitere Studien in der Zukunft untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Das Edelgas Xenon bietet als Inhalationsanästhetikum viele Vorteile gegenüber volatilen Inhalationsnarkotika. So zeigen zahlreiche aktuelle Studien sowohl am Tier als auch am Menschen, dass unter Xenonnarkose ein hoher Grad an kardiovaskulärer Stabilität möglich ist.

Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, Xenon als Narkosegas für Risikopatienten zu verwenden. Allerdings wird der Einsatz unter diesen Bedingungen zur Zeit dadurch limitiert, dass die maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration aufgrund des hohen MAC-Wertes von 63,1% lediglich ca. 30 bis 35% beträgt. Das kann für dieses Patientengut zu wenig sein, so dass hier bisher keine sichere Xenonnarkose angeboten werden konnte. Die Kombination von Xenon mit einem volatilen Anästhetikum macht denkbar, dass es der durch die Kombination reduzierte MAC- Wert des Xenons ermöglicht, eine erhöhte inspiratorische Sauerstoffkonzentration zu verabreichen. Außerdem hätte eine Reduktion der MAC der volatilen Anästhetika eine Stabilisierung der Hämodynamik zur Folge.

Die vorliegende Studie untersucht daher die Auswirkungen einer Kombinationsnarkosen aus Xenon und Isofluran im Vergleich zu der aus Xenon und Sevofluran auf das kardiovaskuläre System bei Schweinen.

Als Versuchstiere wurden 20 weibliche Hausschweine verwendet. Die experimentellen Untersuchungen sind gemäß §8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes von der zuständigen Behörde genehmigt worden (Bezirksregierung Köln, Aktenzeichen: 23.203.2-AC 38, 27/99).

Die Prämedikation erfolgte mit 3 mg/kg Körpergewicht Azaperon, nach Narkoseeinleitung mit 1 – 2 mg/kg KG Propofol 1% erfolgte die orotracheale Intubation und kontrollierte Beatmung mittels des Narkosegerätes Dräger Physioflex. Normovolämie wurde durch eine Dauerinfusion mit einer Infusionsrate von 3 ml/kg KG/h aufrechterhalten, Normothermie konnte durch eine Heizdecke gewährleistet werden. Ein Hämodynamikmonitoring – System

(AS/3 Compact, Datex – Engström, Helsinki, Finland) zeichnete über den ganzen Versuchszeitraum in minütlichem Abstand die hämodynamischen Messparameter Herzfrequenz (HF), systolischer Blutdruck (RR<sub>sys</sub>), diastolischer Blutdruck (RR<sub>dia</sub>), arterieller Mitteldruck (MAD), sowie zentraler Venendruck (ZVD) auf. Dazu erfolgte für jede Messreihe die Protokollierung der inspiratorischen Gaskonzentrationen, Beatmungsparameter und Temperatur sowie die Messwerte des Herzzeitvolumens. Das Herzzeitvolumen (CO) wurde per Thermodilutionsmethode aus drei Einzelmessungen unabhängig von den Beatmungsphasen gemittelt.

Zu Beginn wurden die Messungen bei Mononarkose mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran bzw. Sevofluran durchgeführt. Anschließend erfolgten die Messungen mit der Kombinationsnarkose bei ansteigenden Xenonkonzentrationen von 15, 30, 40, 50 und 65%. Zur Äquilibration wurde nach jeder Veränderung des verwendeten Gasgemisches 15 Minuten gewartet.

Die Parameter Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer arterieller Druck (MAD) und totaler peripherer Widerstand (TPR) wurden hinsichtlich signifikanter Veränderungen durch die Kombinationsnarkose aus volatilen Anästhetikum mit unterschiedlichem Xenonanteil untersucht. Betrachtet wurde je Parameter ein varianzanalytisches Modell mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA).

Hinsichtlich der Auswirkungen der Kombinationsnarkosen aus Xenon mit Isofluran bzw. Sevofluran auf die Hämodynamik bei Schweinen kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass signifikante Veränderungen meist erst bei hohen Xenonkonzentrationen auftreten. Hierzu passt ein Versuchsergebnis der Studie von Hecker et al. zur Ermittlung des MAC - Wertes von Isofluran in Kombination mit verschiedenen Xenonkonzentrationen an Schweinen (27). Hier konnte gezeigt werden, dass geringe Xenonkonzentrationen weniger effektiv den MAC - Wert des Isofluran senken als hohe. Somit ist denkbar, dass in der vorliegenden Studie erst die Kombinationsnarkose mit hohem Xenonanteil zu

einer Reduktion der Nebenwirkungen des jeweiligen volatilen Anästhetikums führt, weil dann erst dessen MAC – Wert deutlich vermindert ist.

Im Falle der Herzfrequenz ist es bei Steigerung des Anteiles beider volatiler Anästhetika regelhaft zu einem Abfall der Herzfrequenz gekommen, was sich auf eine gesteigerte Narkosetiefe zurückführen lässt.

Entgegen der Erwartung aufgrund von Ergebnissen zahlreicher anderer Studien zeigt die vorliegende Studie einen Anstieg der Herzfrequenz bei hohen Xenonkonzentrationen. Dieses deuten wir als Zeiteffekt, denn mit zunehmender Versuchsdauer zeigen alle Tiere in beiden Versuchsgruppen einen kontinuierlichen Anstieg der Herzfrequenz. Der Zeiteffekt kann mit Veränderungen im Hormonhaushalt der Versuchstiere zusammen hängen, definitive Aussagen hierzu sind allerdings auch mit Hilfe anderer Studien zur Zeit nicht möglich. Dieser Zeiteffekt tritt bei den anderen untersuchten Parametern nicht auf.

Die Kombinationsnarkose mit Isofluran zeigt bei hohem Xenonanteil von 65% einen signifikanten Anstieg des HZV um 18% bei 1,3 MAC sowie um 23,3% bei 1,6 MAC. Dieser tritt bei Verwendung von Sevofluran schon ab einem Xenonanteil von 50% auf, beträgt 25,2% für 1,3 MAC, sowie 34,6% bei 1,6 MAC und ist zudem kontinuierlich bei allen Xenonkonzentrationen in der Versuchsreihe mit 1,6 MAC. Der Wechsel zur nächsthöheren Xenonkonzentrationsstufe bewirkt hier eine Steigerung des HZV zwischen 7,7 und 15,4 %. Ein hoher Xenonanteil vermag somit über eine Reduktion der MAC der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran die negativen Auswirkungen dieser zu minimieren, da Xenon selbst keine negativen Einflüsse auf das HZV ausübt. Dieser Effekt kommt bei Verwendung von Sevofluran früher und stärker zur Geltung. Ein Grund dafür mag sein, dass dieses Inhalationsnarkotikum schon in der Mononarkose etwas geringere kardio- depressorische Effekte aufweist als Isofluran. Somit könnte es in der Sevoflurangruppe schneller zur positiven Beeinflussung der HZV kommen.

Signifikante Erhöhungen des MAD zeigen sich in der Kombination mit Isofluran bei 1,3 und 1,6 MAC in allen Xenonkonzentrationen. Die Versuchsgruppe mit Sevofluran liefert erst mit Anteil von 1,6 MAC dieses Ergebnis. Der Zusatz von

## Zusammenfassung

Xenon bewirkt auch hier eine Reduktion der Nebenwirkung der volatilen Anästhetika aufgrund verminderter MAC - Werte. Der Effekt tritt in der Isoflurangruppe eher auf. Eine Ursache dafür könnte sein, dass dieses Inhalationsnarkotikum eine stärkere Senkung des MAD bewirkt als Sevofluran und sich reduzierte MAC – Werte somit früher bemerkbar machen.

Die Studie konnte in Mononarkose keine und in der Kombinationsnarkose nicht einheitliche Veränderungen des TPR aufzeigen.

Es lässt sich somit festhalten, dass die Kombinationsnarkose mit Xenon die Hämodynamik bei Schweinen vorteilhaft verändert, wenn die Xenonkonzentration ausreichend hoch gewählt wird. In der vorliegenden Studie ist dies bei einer Xenonkonzentration von 65% für beide volatile Inhalationsnarkotika der Fall. Die Sevoflurangruppe hat den zusätzlichen Vorteil, dass es hier bereits ab 50% Xenonanteil zur signifikant günstigen Beeinflussung der untersuchten hämodynamischen Parameter kommt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Kombinationsnarkose im Sinne einer balancierten Anästhesie den Vorteil bietet, die positiven Auswirkungen des Xenons zu nutzen bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen der volatilen Anästhetika Isofluran und Sevofluran. Die Supplementierung einer herkömmlichen Inhalationsanästhesie mit Xenon ist gerade für Risikopatienten interessant, denn hierbei sind ein hohes Maß an kardiovaskulärer Stabilität und eine hohe FiO<sub>2</sub> besonders wichtig.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1) Lide DR, ed. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Chapter 4: 'The Elements', 71st edn. CRC Press 1990, Boston.
- 2) Lawrence JH, Loomis WF, Toblas CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *Journal of Physiology* 1946; 105: 197–204.
- 3) Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951; 113: 580–3.
- 4) Kennedy RR, Stokes JW, Downing P. Anaesthesia and the 'inert' gases with special reference to xenon [review]. *Anaesthesia Intensive Care* 1992;20:66–70.
- 5) Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990; 335: 1413–5.
- 6) Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, et al.: Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 2001; 94: 611-4.
- 7) Marx T, Schmidt M, Schirmer, U, Reinelt, H. Xenon Anesthesia. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2000;93:513-517.
- 8) Kennedy RR, Stokes JW, Downing P. Anesthesia and the inert gases with special reference to xenon. *Anaesthesia Intensive Care* 1992; 20:66-70.
- 9) Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke GA, Shroff A and Muzi M: Myocardia ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing

- noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85, 993-999.
- 10) Heerdt PM, Chirag DG, Dickstein ML: Disparity of isoflurane effects on left and right ventricular afterload and hydraulic power generation in swine. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87: 511–21.
- 11) Haworth RA, Goknur AB: Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1995; 82: 1255–65.
- 12) Bosnjak ZJ, Supan FD, Rusch NJ: The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolates canine centricular cells. *Anesthesiology* 1991; 74: 340–5.
- 13) Torri G, Casati A. Cardiovascular homeostasis during inhalational general anesthesia: A clinical comparison between sevoflurane and isoflurane. *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 117-122.
- 14) Stephan H, Larsen R, Sonntag H: Cardiovascular effects of isoflurane-nitrous oxide anesthesia in peripheral and abdominal surgical interventions. *Anaesthesist* 1985; 34(3): 105-10.
- 15) Nakayama H, Takahashi H, Okubo N, Miyabe M, Toyooka H. Effects of xenon on cardiac function in isolated rat hearts under mild hypoxia: comparison with nitrous oxide. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2002; 49: 375–79.
- 16) Boomsma R, Ruprecht J, Man in't Veld AJ, Long FH, Dzoljic M, Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 1990; 45: 273–8.



- 17) Burov NE, Dzhabarov DA, Ostapchenko DA, Kornienko L Iu, Shulunov MV. Clinical stages and subjective sensations in xenon anesthesia. *Anesteziologija I Reanimatologija* 1993; 4: 7–11.
- 18) Burov NE, Ivanov GG, Ostapchenko DA, Dzhabarov DA, Kornienko L Iu, Shulunov MV. Hemodynamics and myocardial function in xenon anesthesia. *Anesteziologija I Reanimatologija* 1993; 5: 57–9.
- 19) Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in the pig. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78: 326–7.
- 20) 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 study. *Anaesthesia* 1993; 48: 1045–9.
- 21) Morita S, Goto T, Niimi Y, Ichinose F, Saito H. Xenon produces minimal cardiac depression in patients under fentanyl-midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: A362.
- 22) Schieber RA, Namnoum A, Sugden A, Shiu GK, Orr RA, Cook R: Hemodynamic Effects of Isoflurane in the Newborn Piglet: Comparison with Halothane. *Anesthesia Analgesia* 1986; 65: 633-8.
- 23) Tranquili WJ, Thurmon JC, Benson GJ, Steffey EP: Determination of Halothane MAC in Swine. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67: 596-599.
- 24) Tranquili WJ, Thurmon JC, Benson GJ: Anesthetic potency of nitrous oxide in young swine (sus scrofa). *American Journal of Veterinary Research and Animal* 1985; 46(1).

- 25) Weiskopf R, Bogetz M: Cardiovascular Actions of Nitrous Oxide or Halothane in Hypovolemic Swine. *Anesthesiology* 1985; 63: 509-16.
- 26) Weiskopf R, Eger EI II, Holmes M, Rampil I, Johnson B, Brown J, Yasuda N, Targ A: Epinephrine-induced Premature Ventricular Contractions and Changes in Arterial Blood Pressure and Heart Rate during I-653, Isoflurane, and Halothane Anesthesia in Swine. *Anesthesiology* 1989; 70: 293-298.
- 27) Hecker KE, Reyle-Hahn M, Baumert JH, Horn N, Heussen N, Rossaint R: Minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesthesia Analgesia* 2003; 96: 119-24.
- 28) Hecker KE, Baumert JH, Horn N, Reyle-Hahn M, Heussen N, Rossaint R: Minimum anesthetic concentration of sevoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesthesia Analgesia* 2003; 97: 1364-9.
- 29) Hendrickson H, Jensen-Waren M, Nyman G: Anaesthetics for general anaesthesia in growing pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1995; 36: 401-411.
- 30) Gregory NG, Wilkins LJ Effect of azaperone on cardiovascular responsiveness in stress-sensitive pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics Ther*, 1986; 9(2): 164-70.
- 31) Adam HK, Briggs LP, Bahar M, Douglas E, Dundee JW: Pharmacokinetic evaluation of ICI35868 in man: single induction doses with different rates of injection. *British Journal of Anaesthesia* 1983; 55: 97-102.

- 32) Adam HK, Glen JB, Hoyle PA: Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI35868, a new i.v. anaesthetic agent. *British Journal of Anaesthesia* 1980; 52: 743-746.
- 33) Adam HK, Kay B, Douglas EJ: Blood disopropofol levels in anaesthetised patients. Correlation of concentration after single or repeated doses with hypnotic activity. *Anaesthesia* 1982; 37(5): 536-540.
- 34) Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ: The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica* 1992; 3: 369-375.
- 35) Quasha AI, Eger EI II, Tinker JH: Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.
- 36) Nakata Y, Goto T, and Morita S: Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41(9): 1157-61.
- 37) Nalos M, Wachter U, Pittner A, Georgleff M, Radermacher P, Froeba G: Arterial and mixed venous xenon blood concentrations in pigs during wash-in of inhalational anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(3): 497-8.
- 38) Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 1157–61.
- 39) Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. Xenon provides faster emergence from anaesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997; 86: 1273–8.

- 40) Stonestreet BS., Ocampo SS, William OH: Reductions in cardiac output in hypoxic young pigs: systemic and regional perfusion and oxygen metabolism. *Journal of Applied Physiology* 1998; 85(3): 874–882.
- 41) Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR: Haemodynamic and metabolic changes induced by repeated episodes of hypoxia in pigs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42(8): 957-65.
- 42) Zanzinger J, Czachurski J, Seller H: Nitric oxide in the ventrolateral medulla regulates sympathetic responses to systemic hypoxia in pigs. *American Journal of Physiology* 1998; 275: R33 – R39.
- 43) Odenstedt H, Aneman A, Oi Y, Svensson M, Stenqvist O, Lundin S. Descending aortic blood flow and cardiac output: A clinical and experimental study of continuous oesophageal echo-Doppler flowmetry. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45: 180–187.
- 44) Satas S, Haaland K, Thoresen M, Stehen PA: MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglet. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40: 452-456.
- 45) Fragen RJ, Dunn KL: The Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane with and without Nitrous Oxide in Elderly versus Young Adults. *Journal of Clinical Anesthesia* 1996; 8(5): 352-356.
- 46) Loss GE, Seifen E, Kennedy RH, Seifen AB: Aging, effects on minimum alveolar concentration (MAC) for halothane in Fischer-344 rats. *Anesthesia Analgesia* 1989; 68(3): 359-362.
- 47) Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K, Tenbrink R, Kuhlen R, Roissant, R: Increased airway resistance during xenon anesthesia in pigs is attributed to

- the physical properties of the gas. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88 (4): 540-5.
- 48) Benhard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.
- 49) Lowe D, Hettrick DA, Pagel PS, Wartier DC: Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1996; 85:112-20.
- 50) Pagel PS; Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC: Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 539-51.
- 51) Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, Seki S, Namiki A: The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesthesia Analgesia* 1996; 82: 821-6.
- 52) Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI, et al.: Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase with isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994; 80: 1035-45.
- 53) Picker O, Scheeren TWL, Arndt JO: Inhalation anesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87 (5): 748-54.

- 54) Zhang P, Ohara A, Mashimo T, et al.: Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995; 42: 547-53.
- 55) Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, et al.: Multicenter Randomized Comparison of the Efficacy and Safety of Xenon and Isoflurane in Patients Undergoing Elective Surgery. *Anesthesiology* 2003; 98: 6–13.
- 56) Hecker KE, Horn N, Baumert JH, Reyle-Hahn SM, Heussen N, Rossaint R: Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon in intubated swine. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 92: 000-000 (in press).
- 57) Malan TP, DiNardo JA., Isner RJ: Cardiovascular Effects of Sevoflurane Compared with Those of Isoflurane in Volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 918-928.
- 58) Conzen PF, Hobbhahn J, Goetz AE, Habazettl H, Granetzny T, Peter K, and Brendel W: Myocardial contractility, blood flow, and oxygen consumption in healthy dogs during anesthesia with isoflurane or enflurane. *Journal of Cardiothoracs and Vascular Anesthesia*, 1989; 3(1): 70-7.
- 59) Huneke R, Jungling E, Skasa M, Rossaint R : Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2001; 95(4): 999-1006.
- 60) Marx T, Wagner D, Bäder S, et al.: Hemodynamics and catecholamines in anesthesia with different concentrations of xenon. *ACP Journal Club* 1998; 7: 215-21.
- 61) Schroth S C, Schotten U, Alkanoglu O, Reyle-Hahn M S, Hanrath P, Rossaint R: Xenon Does Not Impair the Responsiveness of Cardiac Muscle

- Bundles to Positive Inotropic and Chronotropic Stimulation. *Anesthesiology* 2002; 96: 422-427.
- 62) Stowe DF, Rehmert GC, Kwok WM: Xenon Does Not Alter Cardiac Function or Major Cation Currents in Isolated Guinea Pig Hearts or Myocytes. *Anesthesiology* 2000; 92: 516–22.
- 63) Ozaki M, Sessler DI, Suzuki H, Ozaki K, Tsunoda C, K Atarashi: Nitrous oxide decreases the threshold for vasoconstriction less than sevoflurane or isoflurane. *Anesthesia Analgesia*; 80: 1212-1216.
- 64) Hohner P, Backman C, Diamond G, et al.: Anaesthesia for abdominal aortic surgery in patients with coronary artery disease, Part II: Effects of nitrous oxide on systemic and coronary haemodynamics, regional ventricular function and incidence of myocardial ischaemia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8): 793-804.
- 65) Reiz S: Nitrous oxide augments the systemic and coronary haemodynamic effects of isoflurane in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1983; 27(6): 464-9.
- 66) Lilleaasen P, Semb B, Lindberg H, et al.: Haemodynamic changes with the administration of nitrous oxide during coronary artery surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1981; 25(6): 533-7.
- 67) Lappas DG, Buckley MJ, Laver MB, et al: Left ventricular performance and pulmonary circulation following addition of nitrous oxide to morphine during coronary-artery surgery. *Anesthesiology* 1975; 43(1): 61-9.
- 68) G Rodig, C Keyl, G Wiesner, A Philipp and J Hobbhahn: Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of

## Literaturverzeichnis

cardiopulmonary bypass as a study model. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76(1): 19-12.

- 69) Preckel B, Ebel D, Müllenheim J, et al.: The direct myocardial effects of xenon in the dog heart in vivo. *Anesthesia Analgesia* 2002; 94: 545-51.



## 7. Anhang

### 7.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of Variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
AV	atrioventrikulär
BE	Base – Excess
DaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstofftransport
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
MAC	minimale alveoläre Anästhetikakonzentration
MAD	mittlerer arterieller Mitteldruck
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert

## Anhang

N <sub>2</sub> O	Lachgas
PaCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut
PCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
RR <sub>dia</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TPR	totaler peripherer Widerstand
Vol.	Volumen
VT	Tidalvolumen
Xe	Xenon
ZVD	zentraler Venendruck

## **8. Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. R. Rossaint danke ich, dass er die Durchführung dieser Promotionsarbeit an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin ermöglicht hat.

Herrn Dr. med. Klaus Hecker möchte ich für die Überlassung des Themas und für die konstruktive Unterstützung bei der Durchführung des experimentellen und schriftlichen Teiles sehr herzlich danken.

Herrn Thaddeus Stopinski möchte ich für die Vorbereitung der Versuchstiere danken. Ohne seine Unterstützung wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med Jan Baumert danke ich für die konstruktive Unterstützung bei der schriftlichen Anfertigung der Promotionsarbeit.

Frau Dipl. Stat. Nicole Heussen hat mich tatkräftig bei der Anfertigung und Interpretation des statistischen Teiles unterstützt. Mein Dank hierfür ist ausgesprochen groß.

Nicht zuletzt gilt ein besonders herzlicher Dank meinen Eltern, die mir das Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben. Hinsichtlich der Doktorarbeit war es meine Mutter Allmuth Fehlings, die geduldig mehrfach Korrektur gelesen hat. Dabei wurde sie von meiner Schwester Sherin Rörtgen tatkräftig unterstützt.

## 9. Lebenslauf

Stromgasse 52 • 52064 Aachen  
Telefon: 0241/ 8793731 • Handy: 0179/ 5023882 • E-Mail: droertgen@uKaachen.de

### Daniel Rörtgen

---

#### Persönliche Daten

geboren am: 14.09.1976  
Geburtsort: Köln  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig  
Konfession: evangelisch

#### Schulbildung

1983 -1987 Grundschule Ringenberg  
1987 -1996 St. Georg-Gymnasium Bocholt

#### Zivildienst

1996 -1997 Pfl egetätigkeit im Marienhospital Wesel

#### Studium

seit 1997 Studium der Humanmedizin an der RWTH-Aachen  
1999 Ärztliche Vorprüfung  
2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2003 -2004 Praktisches Jahr  
Klinikum Aachen (Anästhesie)  
Luisenhospital Aachen (Innere Medizin und Chirurgie)  
Mai 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Spezielle Qualifikationen und Tätigkeiten

- 2000 Ausbildung zum Rettungssanitäter
  
- seit 2000 ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter an der  
Rettungswache in Herzogenrath
  
- seit 2000 Dozent an der staatlich anerkannten Berufsfachschule für  
Rettungsdienst der Malteser in Aachen
  
- 2002 Ausbildung zum ALS-Provider und Weiterbildung zum  
ERC-Instruktor durch das European Resuscitation Council
  
- 2002 Ausbildung zum Megacodetrainer
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- 2004 Assistenzarzt in der Anästhesie am  
Universitätsklinikum Aachen