

Vergleich der Arbeitsplatzbelastung während einer Xenon- oder Lachgasanästhesie

Vergleich der Arbeitsplatzbelastung während einer Xenon- oder Lachgasanästhesie

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

vorgelegt von
André Zühlsdorff
aus
Herford

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr.med. Rolf Rossaint

Herr Privatdozent
Dr.med. Rolf Dembinski

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Januar 2009

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

1 Grundlagen.....	5
1.1 Einleitung.....	5
1.2 Fragestellung.....	6
1.3 Xenon.....	6
1.3.1 Eigenschaften.....	6
1.3.2 Narkosetheorien.....	7
1.3.3 Wirkungen.....	9
1.3.4 An – und Abflutungsverhalten.....	14
1.3.5 Kosten, Herstellung und Verwendung.....	15
1.4 Lachgas.....	16
1.4.1 Eigenschaften.....	16
1.4.2 Narkosetheorien.....	17
1.4.3 Wirkungen.....	17
1.4.4 An– und Abflutungsverhalten.....	23
1.4.5 Kosten, Herstellung und Verwendung.....	25
1.5 Narkosesysteme.....	25
1.5.1 Offenes Narkosesystem.....	25
1.5.2 Halboffenes Narkosesystem.....	25
1.5.3 Halbgeschlossenes Narkosesystem.....	26
1.5.4 Geschlossenes Narkosesystem.....	26
1.6 Der anästhesiologische Arbeitsplatz.....	27
1.6.1 Operationssäle.....	28
1.6.2 Belüftungsmodus.....	29
2 Studiendesign.....	31
2.1 Rechtliche Aspekte.....	31
2.1.1 Gefahrstoffverordnung (GefStoffV).....	31

2.1.2	Richtlinien zur Untersuchung von Gefahrstoffen in geschlossenen Räumen.....	32
2.2	Methode.....	32
2.2.1	Patientengespräch und Aufklärung.....	33
2.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
2.2.3	Medikamentöse Prämedikation.....	34
2.2.4	Monitoring.....	34
2.2.5	Narkosegaskonzentrationsmessung.....	34
2.2.6	Narkoseeinleitung.....	36
2.2.7	Narkoseaufrechterhaltung.....	37
2.2.8	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Präoperative Parameter.....	39
3.2	Operative Parameter.....	39
4	Diskussion.....	45
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literatur.....	55
7	Danksagung.....	73
8	Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung.....	75
9	Lebenslauf.....	77

1 Grundlagen

1.1 Einleitung

Seit Einführung der inhalativen Anästhesie, beginnend mit der Äthernarkose über eine Schimmelbuschmaske, ist über die Verunreinigung der Umgebungsluft mit Narkosegasen und der damit verbundenen gesundheitlichen Belastung des Personales, berichtet worden¹⁻¹⁴. Die balancierte Anästhesie mit einem inhalativen Anästhetikum (Isofluran, Enfluran, Desfluran oder Sevofluran), einem Trägergas (Luft/Sauerstoff/Lachgas) und einem i.v.-Opioid ist trotz allem auch heute noch ein sehr verbreitetes Narkoseverfahren. Die Aachener-Xenon-Forschungsgruppe bringt seit einigen Jahren in verschiedenen Studien das Edelgas Xenon als Narkosegas zum Einsatz. Xenon geht als inertes Gas während einer Narkose keine chemische Verbindung mit anderen Substanzen im menschlichen Körper ein und wird am Ende der Narkose vollständig über die Lunge des Patienten wieder ausgeschieden. Da die Produktionskosten von Xenon sehr hoch sind, wird es im Aachener Universitätsklinikum nur im geschlossenen Narkosesystem Physioflex der Firma Dräger, Lübeck eingesetzt. So kann der Verbrauch von Xenon gering gehalten werden. Seit 1990 wird das Edelgas Xenon bei einigen Patienten im klinischen Alltag angewandt. Xenon hat sehr stabile hämodynamische Eigenschaften¹⁵⁻²¹. Durch den sehr geringen Blut-Gasverteilungskoeffizienten zeichnet sich Xenon durch ein sehr schnelles An- und Abflutungsverhalten aus²²⁻²⁵. Zudem besitzt Xenon kein bisher nachgewiesenes toxisches oder fetotoxisches Potential²⁶. Vielmehr werden Xenon neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben²⁷⁻³¹.

Lachgas wurde erstmals 1844 als narkotische Substanz bei Zahnoperationen eingesetzt³². Es ist, wie auch Xenon, kaum Biotransformationsprozessen im menschlichen Körper unterworfen. Allerdings wurden bald teratogene und abortfördernde Wirkungen nachgewiesen, vor allem bei längerer und wiederholter Exposition. Der Grund hierfür wird in der Hemmung des Vitamin B12 (Cobalamin) -Stoffwechsels gesehen. Daraus resultiert eine Störung der DNA- Synthese³³⁻³⁶. Trotzdem wird Lachgas auch heute noch wegen seiner guten analgetischen Eigenschaften zur Supplementierung von volatilen und intravenösen Anästhesien eingesetzt.

Wegen des ähnlichen pharmakokinetischen Profils werden Xenon und auch Lachgas als sogenannte Trägergase in der Anästhesie verwandt und damit in deutlich größeren

Konzentrationen appliziert als die anderen üblichen volatilen Anästhetika. Damit steigt auch die potentielle Gefahr der unmittelbaren Arbeitsplatzbelastung. Speziell der niedrige Blut-/ Gasverteilungskoeffizient und die hohe minimale alveoläre Konzentration (MAC) sind gemeinsame Eigenschaften dieser beiden Narkosegase. Bis zum jetzigen Zeitpunkt existiert noch keine Studie zur Arbeitsplatzbelastung, die die zwei Inhalationsanästhetika Xenon und Lachgas auf ihre quantitative Belastung untersucht hat.

1.2 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist eine vergleichende Messung der Raumluftkonzentration während einer Narkose mit Xenon oder Lachgas. Wenn die gemessenen Konzentrationen von Xenon unter denen von Lachgas lägen, würde das für einen Einsatz von Xenon als Trägergas einer balancierten Anästhesie sprechen.

1.3 Xenon

Ramsay und Travers entdeckten 1898 das Edelgas Xenon (griech. = das Fremde)³⁷. Schon 1946 wiesen Lawrence et al. narkotische Eigenschaften des Edelgases nach. Unterschiedliche Inspirationskonzentrationen von Xenon wurden Mäusen verabreicht. Bei einem Gasgemisch aus 78% Xenon und 22% Sauerstoff konnten sie innerhalb von 2 Minuten eine Muskelschwäche und Ataxie nachweisen. 15 Minuten nach Absetzen der Narkose war eine komplette Erholung zu registrieren³⁸. 1951 führten Cullen et al. erstmals eine Xenonnarkose bei einem 81-jährigen Patienten für eine Orchiektomie durch. Diese Narkose erlaubte nach 10 Minuten den Beginn der Operation. 5 Minuten nach Auswaschen des Xenon-Sauerstoff-Gemisches war der Patient wieder zu Person und Zeit voll orientiert³⁹.

1.3.1 Eigenschaften

Xenon gehört im Periodensystem der Elemente zur Gruppe der Edelgase. Es hat die Ordnungszahl 54 und ist einatomig. Seine äußere Elektronenhülle ist, wie bei allen Edelgasen, mit acht Elektronen vollständig besetzt. Es ist ein so genanntes träges Gas, kann aber unter bestimmten Bedingungen mit anderen Stoffen Verbindungen eingehen. Hierzu gehört Xenonhydrat, Xenondeuterat, Na – Perxenat, Flouridverbindungen und

Xenontrioxid. Natürlich vorkommendes Xenon hat 9 stabile Isotope; 22 Isomere und instabile Nuklide sind beschrieben worden. In der Atmosphäre wird Xenon in einem Anteil von 1 zu 20 Millionen nachgewiesen⁴⁰.

Die atomare Masse beträgt 131,3. Der Siedepunkt liegt bei $-107,1^{\circ}\text{C}$, der Schmelzpunkt bei $-111,9^{\circ}\text{C}$. Die Gasdichte ρ_{Xe} beträgt $5,366\text{ g L}^{-1}$ und die Viskosität η_{Xe} $23,2\text{ }\mu\text{Pa s}$ ⁴⁰.

Für Xenon wurde nach neueren Messungen ein Blut – Gas – Verteilungskoeffizient von 0,115 beschrieben⁴¹. Dennoch ist 0,14 der allgemein anerkannte Wert⁴².

Tab. 1: Löslichkeitskoeffizienten für Xenon nach Stewart

	Wasser	Blut	Öl	Fett-Gewebe	Muskel	Leber	Niere	Graue Gehirn-substanz	Rückenmarks-substanz
Xenon	0.085	0.14	1.8	1.3	0.1	0.1	0.1	0.13	0.23

Nakata et al. haben nach neueren Untersuchungen am Menschen den MAC – Wert (minimale alveoläre Konzentration) von Xenon mit 63,1% bestimmt⁴³. Frühere Studien beschreiben den MAC - Wert bei 71%⁴⁴.

Tab. 2: Anästhetische Eigenschaften von volatilen Anästhetika

MAC (in %), Blut/Gas und Öl/Gas sind Verteilungskoeffizienten

Inhalationsanästhetika:	MAC	Blut/Gas	Öl/Gas
Xenon	71	0.14	1.8
Lachgas	104	0.47	1.4
Halothan	0.74	2.4	220
Isofluran	1.14	1.41	98
Sevofluran	2	0.65	42
Desfluran	4-6	0.42	18

1.3.2 Narkosetheorien

Ein einzig verantwortlicher Wirkmechanismus, welcher die narkotischen Eigenschaften von Xenon erklärt, konnte im Detail noch nicht nachgewiesen werden. Miyazaki et al. konnten neuronale Wirkungen nachweisen, die im Zusammenhang mit einer narkotischen Eigenschaft von Xenon stehen könnten. Sie wiesen inhibitorische Effekte auf Rückenmarksebene nach. An Mäusen, deren Rückenmark durchtrennt wurde, ließen sich WDR – Reaktionen (wide dynamic range) auf neuronale Reize (Berührung,

Schmerz, Temperatur) unter Xenonnarkose unterdrücken. Unter Lachgasnarkose in der Vergleichsgruppe konnten diese Reaktionen nicht unterdrückt werden. An Katzen mit intaktem Rückenmark wurden bei Xenon – und Lachgasnarkose gleichermaßen Reaktionen ausgelöst⁴⁵.

Weitere Untersuchungen bestätigten die antinociceptiven Effekte auf spinaler Ebene:

Watanabe et al. fanden eine erhöhte Aktivität im Vorderhorn des Rückenmarkes nach schmerzhaftem Reiz unter Xenonnarkose⁴⁶, Fujinaga et al. eine von descendierenden Schmerzbahnen unabhängige Wirkung⁴⁷ und Ohara et al. widerlegten eine Beteiligung von Opioid- oder adrenergen Rezeptoren am antinociceptiven Mechanismus von Xenon⁴⁸. Franks et al. zeigten 1998 an Hippocampuspräparaten von Ratten⁴⁹, dass Xenon als potenter, nicht kompetitiver Antagonist an einem exzitatorischen Glutamatrezeptor, dem N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor, fungiert. Ca.60% der NMDA-Rezeptor-Aktivität wurde durch Xenongasexposition (80%) blockiert. Diese Ergebnisse wurden einige Jahre später von Naegele et al. an Nematoden bestätigt⁵⁰. Ein inhibitorischer Botenstoff des ZNS ist die Gammaaminobuttersäure (GABA). Die GABA-Rezeptoren sind Hauptangriffspunkt der meisten verwandten Anästhetika. Xenon hat keine oder eine nur sehr geringe Affinität zum GABA-Rezeptor^{51,52}. Auch De Sousa et al. konnten für Xenon im Tierversuch keine agonistischen Effekte auf inhibitorische GABA – Rezeptoren nachweisen, aber antagonistische an NMDA – Rezeptoren⁵³. Um die antinociceptiven Eigenschaften näher zu untersuchen, wurde Versuchstieren unter Xenonnarkose mit 80% Xenon in der Inspirationsluft Naloxon, Yohimbin oder L659-066 als Opiatrezeptor- bzw. alpha2 – Antagonisten verabreicht. Keine dieser Substanzen konnte die Wirkung von Xenon antagonisieren. Somit konnte gezeigt werden, dass die antinocizeptive Wirkung nicht über alpha2 – oder Opiatrezeptoren vermittelt wird. Weiterhin konnte Xenon einen durch Formalin verursachten Schmerzreiz antagonisieren⁵⁴, unabhängig vom Alter des Versuchstieres im Gegensatz zu Lachgas, welches bei Jungtieren nicht wirksam war⁵⁵.

Eine Reihe von Studien beschäftigte sich mit der Xenonwirkung auf die Freisetzung des second messengers Ca^{2+} in neuronalem Gewebe als möglichem Narkosemechanismus:

Petzelt et al. stellten an menschlichen Endothelzellen einen inhibitorischen Einfluss von Xenon auf die Ca^{2+} - abhängige Transmitterfreisetzung in neuronalem Gewebe fest⁵⁶. Dieselbe Arbeitsgruppe erklärte dieses Phänomen mit einer Blockade der Adenosintriphosphat(ATP)- gesteuerten Ca^{2+} -Freisetzung⁵⁷. Die CaMK (Kalmodulinabhängige Proteinkinase II) wird durch Ca^{2+} - Ionen aktiviert. Somit

beeinflusst Xenon auch die CaMK – abhängige Signaltransduktion und Neurosekretion. Franks et al. wiesen für Xenon im Hirngewebe von Ratten eine Inhibition der Ca^{2+} - Aufnahme in synaptische Plasmamembranvesikel nach⁵⁸. Zusätzlich zeigten Singh et al.⁵⁹, das Xenon die PMCA – Pumpe (Plasmamembran – Ca^{2+} - ATPase) in Gliomzellen in Ratten inhibitiert.

1.3.3 Wirkungen

Toxische Wirkungen

10 Jahre nach der Entdeckung der narkotischen Eigenschaften von Xenon durch Lawrence et al. wurde eine erste Tierstudie zur Toxizität von Xenon 1956 veröffentlicht⁶⁰. Natale et al. untersuchten 10 Ratten⁶¹, die eine Woche lang täglich über 2,5 Stunden einer Xenonkonzentration von 70% ausgesetzt waren. Ein täglich entnommenes Blutbild mit Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit blieb bei allen Tieren während des gesamten Zeitraumes unverändert. Serumwerte für Glukose, Bilirubin, Natrium und Kalium, Harnstoff, Kreatinin, POT und GPT zeigten ebenfalls keine Veränderung. Histologische Proben der Organe Leber, Niere und Lunge zeigten keinen pathologischen Befund. In Nebennierenpräparaten konnten vermehrt Zellen mit pyknotischen Kernen nachgewiesen werden. Diese Veränderungen wurden auf eine Stressreaktion der Tiere zurückgeführt. Ein Hase, der mit einem Xenon–Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 3 zu 1 48 Stunden lang beatmet wurde, zeigte weder mikro– noch makroskopische Veränderungen in den Organen Gehirn, Leber, Niere, Lunge und Nebennieren. Es konnten keine toxischen Wirkungen auf die Organe nachgewiesen werden.

Somit kamen die Untersucher aus diesen Studien zu dem Ergebnis, das Xenon keine toxischen Wirkungen hat.

Fetotoxische Wirkungen

Lane et al. konnten am Tiermodell nachweisen, das Xenon nicht fetotoxisch ist. Schwangere Ratten wurden am 9.Tag der Schwangerschaft einer Xenonkonzentration von bis zu 75% ausgesetzt. Am 20.Tag wurden die Feten entnommen. Von 160 Feten war eines fehlgebildet. In der Kontrollgruppe zeigten sich bei 156 Feten vier

Fehlbildungen. An 163 anderen Feten konnten 14 mit Skelettmissbildungen nachgewiesen werden, in der Kontrollgruppe 13 von 176 Feten.

Xenon als Triggersubstanz für maligne Hyperthermie

Fröbe et al. beatmeten neun für maligne Hyperthermie sensitive Schweine zwei Stunden lang mit einer Xenonkonzentration von 70%⁶². Metabolische oder hämodynamische Veränderungen waren nicht nachzuweisen. Keines der Tiere zeigte Anzeichen einer malignen Hyperthermie. Im weiteren Verlauf wurden die Tiere mit einer Halothankonzentration von 1% beatmet und erhielten zusätzlich Succinylcholin intravenös (3mg/kg). Nach 20 Minuten waren alle Tiere an den Folgen einer sich unmittelbar entwickelnden malignen Hyperthermie verstorben. Eine maligne Hyperthermie wird demnach nicht durch Xenon getriggert.

Hämodynamische Wirkungen

28 Schweine wurden in einer Studie von Marx et al. Xenonkonzentrationen von 30%, 50% und 70% ausgesetzt⁶³. Arterieller Blutdruck, kardialer Index, Herzfrequenz, systemischer und pulmonaler Gefäßwiderstand änderten sich bei keinem der Tiere signifikant. Die endogene Dopamin- und NoradrenalinKonzentration blieb konstant. Im Vergleich zur Kontrollgruppe senkte sich die endogene AdrenalinKonzentration aller Tiere signifikant.

Hüneke et al. untersuchten in „patch-clamp“-Technik spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle an menschlichen Vorhofmyozyten⁶⁴. Dieser Untersuchung nach hat Xenon keinen Einfluss auf Natriumkanäle und Calciumströme und nur geringe inhibitorische Wirkung auf Kaliumkanäle. Xenon verändert laut einer Untersuchung von Schroth et al. an Schweineherzmuskeln nicht die Antwort des Herzmuskels auf positiv chronotrope oder positive inotrope Reize⁶⁵. Auch Luttrupp et al. wiesen bei 17 Patienten unter Xenonnarkose keine nachteiligen Wirkungen im Bezug auf mittleren arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz oder linksventikuläre Flächenänderung am Herzen nach⁶⁶. Boomsma et al. beatmeten 32 Patienten entweder mit 70% Xenon oder mit 70 % Lachgas. Es konnte ein günstigeres endogenes Katecholaminprofil und damit eine günstigere Hämodynamik während der Xenonnarkose im Vergleich zur Lachgasnarkose nachgewiesen werden.

Weitere Studien von Nakata et al.^{67,68} und von Lachmann et al. bestätigten die stabileren hämodynamischen Eigenschaften von Xenon. Rossaint et al. verglichen die hämodynamischen Parameter von 224 Patienten für elektivchirurgische Eingriffe⁶⁹, die entweder eine Xenon- oder eine Lachgas-Isoflurannarkose erhielten. In der Xenongruppe zeigte sich intraoperativ ein höherer arterieller Mitteldruck, eine niedrigere Herzfrequenz und ein geringerer Bedarf an Vasokonstriktoren. Auch Wappler et al. untersuchten in einer Studie mit 240 Patienten das hämodynamische Wirkprofil mittels intraoperativer transösophagealer Echocardiographie (TEE) im Vergleich mit einer Isoflurannarkose⁷⁰. Die linksventrikuläre endsystolische Wandspannung und der contractile Index blieben während der Xenonnarkose unverändert, fielen während einer Narkose mit Isofluran signifikant ab. Coburn et al. bestätigten diese Ergebnisse an 160 Patienten in einem Vergleich mit Propofol- und Remifentanilnarkose⁷¹. Zur Implantation von cardioverttern/defibrillatoren wurde Xenon als Narkosegas auch an kardiovaskulär vorerkrankten Patienten erfolgreich eingesetzt⁷². Der arterielle Mitteldruck und die linksventrikuläre Ejectionsfraktion blieben bei den Patienten konstant. Hochrisikopatienten zeigten unter Xenonarkose für aortenchirurgische Eingriffe vergleichbare hämodynamische Parameter wie unter totaler intravenöser Anästhesie (TIVA)⁷³. Sowohl myocardiale Ischämie-Marker (Troponin T und Creatinkinase) als auch die globale cardiale Performance und myocardiale Kontraktilität (intraoperativ bestimmt mittels) zeigten annähernd gleiche Werte in den Patientengruppen.

Blutgerinnung/ Blutbestandteile

De Rossi et al. konnten in einer in vitro Studie⁷⁴ keinen Einfluss von Xenon in klinischen Konzentrationen auf die Funktion humaner Thrombozyten nachweisen. Sowohl die thrombozytäre Glykoproteinausschüttung als auch die Aktivierung von Fibrinogenrezeptoren blieben unter Xenoneinfluss unverändert. In einer weiteren Studie⁷⁵ konnten De Rossi et al. konservierende Eigenschaften von Xenon an menschlichen Monozyten und Neutrophilen nachweisen.

ZNS – Wirkungen

Dettmers et al. wiesen bei 35%iger Xenonbeatmung im abgeleiteten EEG eine Suppression der alpha- und beta- Wellen und eine erhöhte theta- und delta- Aktivität nach⁷⁶. Lewelt et al. leiteten an Affen unter Xenoninhalation unterschiedlicher

Konzentrationen somatisch evozierte Potentiale (SEP) ab⁷⁷. Die Amplituden der SEP verringerten sich unter Xenoneinfluss. Nach 15 Minuten waren bei den Tieren wieder physiologische SEP abzuleiten. Utsumi et al. zeichneten unter Xenonnarkose EEG, R-MUA (multi-unit-activity in der formatio reticularis) und SEP (sensorisch evozierte Potentiale) auf⁷⁸ und konnten, im Vergleich zu Lachgas, eine Suppression der reaktiven Fähigkeiten des ZNS und eine Stimulation der Hintergrundaktivität nachweisen.

Fukuta et al. zeigten einen Anstieg der intrakraniellen Durchblutung von bis zu 18% unter Xenonnarkose⁷⁹. Da die CO₂-Aktivität der Hirngefäße jedoch zugleich supprimiert wurde, konnte kein wesentlicher intrakranieller Druckanstieg nachgewiesen werden. Frietsch et al. konnten eine Suppression des regionalen Glucosestoffwechsels unter Xenonnarkose nachweisen⁸⁰. Rex et al. zeigten an Versuchspersonen⁸¹, dass die cerebrale metabolische Rate von Glucose unter Xenonnarkose signifikant abnahm.

Neuroprotektion

Nachdem Franks et al. den NMDA-Rezeptor-Antagonismus von Xenon an Rattenhippocampus-Präparaten bewiesen hatten, beschäftigte sich eine Reihe von Studien zunehmend mit dem neuroprotektiven Effekt des Edelgases. Unter anderem zeigten auch De Sousa et al. einen neuroprotektiven Effekt von Xenon über eine NMDA-Rezeptorblockade⁸². Später konnten Ma et al. in einer Xenon-Isofluran-Kombinationsnarkose⁸³ die synergistischen, additiven neuroprotektiven Eigenschaften der beiden Gase für ein verbessertes neurologisches Wirkungsprofil ausnutzen, da es über unterschiedliche Rezeptorwege zustande kommt. Wilhelm et al. untersuchten Zellkulturen von Gliazellen und Zellen der Hirnrinde von Mäusen auf Lactatdehydrogenasefreisetzung nach induzierter Zellschädigung durch NMDA, Glutamat oder Hypoxie⁸⁴. Durch die Anwesenheit von Xenongas in unterschiedlichen Konzentrationen wurden niedrigere LDH-Werte gemessen.

Andere NMDA-Rezeptor-Antagonisten als mögliche Neuroprotektoren, wie zum Beispiel Dizolcipine oder Ketamin, waren im Tierversuchmodel Xenon unterlegen, u.a. auch, weil diese mit bleibenden psychomimetischen Verhaltensänderungen verbunden sind⁸⁵. Xenon unterdrückt, nach einer Untersuchung von Nagata et al.⁸⁶, die neuronalen Nebenwirkungen von Ketamin (c-Fos-Expression und mikrotubuläres Protein 2). Im Tierversuch an 7 Tage alten Ratten⁸⁷, denen durch eine 90 Minuten lange einseitige Unterbindung der Arteria Carotis ein hypoxischer Hirnschaden zugefügt worden war,

konnte eine Arbeitsgruppe um Ma et al. einen geringeren Anteil an Zellnekrosen im histologischen Präparat der mit Xenon narkotisierten Tiere nachweisen. Homi et al. zeigten, dass auch nach nachgewiesenem neurologischem Schaden durch Occlusion der Arteria cerebri media unter Xenonnarkose das neurologische outcome verbessert wurde⁸⁸. Das neurologische Defizit nach kardiopulmonaler Bypassoperation an Mäusen konnte durch den Einsatz von Xenon als Narkosegas reduziert werden. Xenon verringerte den neurologischen Schaden auch dann, wenn es vor dem ischämischen Ereignis verabreicht wurde. Dieser Effekt wird auch als Präkonditionierung bezeichnet. Schmidt et al. zeigten im Tierversuch an Schweinen, das Xenon im Vergleich zu einer TIVA, nach einem induzierten Kreislaufstillstand mit anschließender Reanimation, den hypoxischen Gewebeschaden im Hirngewebe verringern konnte. In einer Phase - I - Studie zur Xenonverwendung bei elektiven Bypassoperationen war die cerebrale Embolusrate nicht höher und die Troponin I – Werte im Blut geringer, wenn die Patienten eine Xenonarkose erhielten. Coburn et al. untersuchten die Neuroprotection von Xenon nach mechanisch induziertem Schädelhirntrauma und fanden vor allem eine Reduktion der Folgeschäden nach dem Initialtrauma, wenn Xenon innerhalb der ersten drei Stunden verabreicht wurde⁸⁹.

Respiratorische Wirkungen

Die erste Arbeit zur Erhöhung der Atemwegswiderstände unter Xenonnarkose lieferten Zhang et al. 1995 bei einer Studie an 22 Hunden⁹⁰. Sie konnten eine moderate Atemwegswiderstandserhöhung mit und ohne metacholininduzierte Bronchokonstriktion im Gegensatz zu Sauerstoff oder Lachgas nachweisen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen an 8 Schweinen Calzia et al.⁹¹.

Auch hier kam es unter Narkose mit einem Xenon/Sauerstoffgemisch gegenüber Lachgas/Sauerstoff zu einer signifikanten Erhöhung der Beatmungsdrücke. Baumert et al. zeigten an 10 Schweinen⁹², dass die Erhöhung der Beatmungsdrücke im Wesentlichen auf die physikalischen Eigenschaften des Edelgases Xenon zurückzuführen ist, nämlich die höhere Dichte und Viskosität des Gases im Vergleich zu Lachgas. Unter konstantem Flow im Kreissystem und der Annahme, dass innerhalb des Kreissystems eine laminare Strömung vorherrscht, konnten nach Korrektur keine erhöhten Werte für Resistance und Compliance festgestellt werden. Nakata et al. verglichen die Beatmungsparameter unter Narkose mit jeweils 1MAC Xenon oder Sevofluran an den 12 Patienten. Sie stellten fest,

dass Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen und Atemfrequenz unter Sevoflurannarkose stärker abnahmen als unter Xenonnarkose.

Eine Diffusionshypoxie, wie sie für Lachgasnarkoseausleitungen beschrieben ist, konnten für Xenon nicht nachgewiesen werden. Calzia et al.⁹³ begründen dies mit dem niedrigen Blutlöslichkeitskoeffizienten.

Analgetische Wirkungen

Cullen et al. konnten in einer Studie einen additiven Effekt von Xenon und Halothan im Bezug auf den MAC-Wert nachweisen⁹⁴. In subanästhetischen Konzentrationen (0,3MAC) hat Xenon einen vergleichbar analgetischen Effekt wie Lachgas⁹⁵. Yagi et al. zeigten dies an 6 Probanden. Weiterhin stellten sie in dieser Studie bei Xenon eine verzögerte Reaktion auf Schmerzreize (Hitze) fest. Petersen-Felix et al. stellten fest, dass Xenon einen ca. 1,5-mal stärkeren analgetischen Effekt auf mechanische, elektrische oder ischämische Reize hat als Lachgas⁹⁶. Xenon wirkt in Kombination mit Sevofluran stärker analgetisch als Lachgas mit Sevofluran. Nakata et al. zeigten dies an 42 Patienten, deren hypnotische Vigilanz bei Hautschnitt unter Xenoneinfluss deutlich abnahm⁹⁷. Dieselbe Forschungsgruppe wies an weiteren 40 Probanden eine geringere hämodynamische Reaktion auf einen Hautschnitt unter Narkose mit Xenon oder Lachgas mit Sevofluran nach als unter Sevofluranmononarkose. Zudem war der Fentanylverbrauch bei weiteren 25 Patienten unter Xenonnarkose geringer als unter Lachgasnarkose⁹⁸. Weitere Studien von Ferrari et al. und von Lachmann et al. bestätigten diese Angaben (45% und 20% weniger Fentanyl).

All diese Arbeiten belegen, dass Xenon ein potentes Analgetikum ist und unter Xenonnarkose der Opiatbedarf reduziert werden kann.

1.3.4 An – und Abflutungsverhalten

Xenon flutet aufgrund seines Blut/Gas – Verteilungskoeffizienten von 0,14 sehr schnell an und ab. Fröba et al. bestätigten dies in einer tierexperimentellen Studie mit 30%, 50% oder 70%iger Xenonanästhesie⁹⁹. Nakata et al. zeigten an 24 Probanden mit 1MAC Xenon oder 1MAC Sevofluran eine Halbierung der Einleitungszeit über eine Maske ohne Komplikationen oder deutliche Veränderungen der Respirationsparameter.

Die Erholungszeit nach einer Xenonnarkose im Vergleich mit einer Isofluran/Lachgas- oder einer Sevofluran/Lachgasnarkose wurde bei 30 Probanden einer Studie von Goto et

al. um 60% reduziert. In einer weiteren Untersuchung konnten Goto et al. nachweisen, dass die Erholungszeit nach einer Xenonnarkose unabhängig von der Dauer der Anästhesie ist. Rossaint et al. zeigten in der ersten Multicenterstudie zur Xenonverwendung an 224 Patienten eine schnellere Erholung nach Xenonnarkose im Vergleich zu einer Lachgas-Isoflurannarkose. Coburn et al. verglichen Erholungszeiten und den postoperativen Patientenkomfort von einer Xenonnarkose mit einer Propofol/Remifentanil-Narkose¹⁰⁰, die als TIVA vor allem in der so genannten fast-track Anästhesie eingesetzt wird. Die Patientengruppen lieferten vergleichbare Ergebnisse. Auch bei Patienten höheren Lebensalters (65-75 Jahre) war die Erholungszeit nach Xenonnarkose kürzer als nach einer Desflurannarkose¹⁰¹. In Interviews mit den Patienten, welche die kognitiven Funktionen der Probanden bis zu 72h nach der Operation untersuchten, wurden vergleichbare Ergebnisse bei beiden Patientengruppen gefunden.

1.3.5 Kosten, Herstellung und Verwendung

Das Edelgas Xenon bildet einen sehr kleinen Bruchteil der Erdatmosphäre mit nur 0,0000087 Vol%. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und dem damit verbundenen sehr kostenaufwendigen Gewinnungsverfahren ist Xenon ein teures Anästhetikum. Nakata et al. verglichen die Kosten für eine Xenonnarkose mit denen einer Lachgas/Isoflurannarkose. Trotz sog. minimal flow Anästhesie errechneten sie die Kosten für eine Xenonnarkose als 4- bis 6-mal so teuer wie eine Lachgas/Isoflurannarkose. Hier fallen insbesondere das „priming“ (Füllen des Kreissystems) und das „flushing“ (Spülen des Kreissystems) ins Gewicht. Mit zunehmender Dauer der Anästhesie reduziert sich dieser Anteil jedoch wieder (siehe Tabelle 3)¹⁰².

Tab. 3: Anästhesiekosten von Xenon in U.S.Dollar

Zeit (min)	Xenon gesamt	Xenon Priming	Xenon Flushing	Xenon Anästhesie	Lachgas- Isofloran
60	108	64	0	44	22
120	133	64	0	69	32
240	356	64	184	108	52

Der aktuelle Listenpreis für Xenongas in Deutschland beträgt, nach Angaben des Herstellers Air Liquide GmbH, Düsseldorf, 15€ pro Liter.

Es wurde im Folgenden versucht, die apparativen Voraussetzungen für eine Kostenlimitierung der Xenonnarkose zu schaffen¹⁰³. Eine Arbeitsgruppe um Saito füllte beispielsweise eine große Spritze mit Sauerstoff und spülte das Gas dann in ein vorher mit Xenon gefülltes, geschlossenes Kreissystem, bis die Konzentration von 1MAC erreicht war. Es konnte dadurch die sogenannte Einwaschphase des Xenons unter hohem Frischgasfluß minimiert werden, da hier Sauerstoff einer definierten Menge Xenon beigemischt wurde. Dabei war es nötig, vor der Xenongabe im geschlossenen System eine Denitrogenisierung mit 100% Sauerstoff durchzuführen. Ferrari et al. entwickelten ein Recyclesystem für Xenonnarkosen¹⁰⁴, mit dem durch ein thermodynamisches Rückgewinnungsverfahren ca.90% des Gasgemisches aus Xenon und Sauerstoff wieder verwendet werden konnten und damit der Einsatz von Xenon unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar erscheint. In Propofol gelöstes Xenongas hat laut einer Untersuchung von Weigt et al. zwar vergleichbare Eigenschaften¹⁰⁵, erweist sich aber in der Praxis nicht als rentabel.

1.4 Lachgas

Lachgas (Stickoxydul) wurde 1772 von dem Chemiker Joseph Priestley entdeckt. Um 1800 beschrieb Humphrey Davy erstmals analgetische Eigenschaften von Lachgas. In den folgenden Jahren wurde Lachgas vor allem als euphorisierende Substanz in der Gesellschaft missbraucht. Der Zahnarzt Thomas Wiltberger Evans setzte Lachgas ab 1860 regelmäßig als inhalatives Analgetikum zur Zahnextraktion ein und im Jahr 1926 stellte der Chirurg Helmut Schmidt erstmals das sog. Modell A eines Stickoxydul - Narkose – Apparates vor. Seither wird Lachgas in der Anästhesie als Substanz eingesetzt.

1.4.1 Eigenschaften

Lachgas ist ein farb- und geruchloses Gas. Es wird vom menschlichen Körper zu einem geringen Anteil durch Darmbakterien zu Stickstoff verstoffwechselt. Der größere Anteil, etwa 99,95 %, wird abgeatmet oder diffundiert durch die Haut. Das Molekül ist dreiatomig und besteht aus einem Sauerstoffatom, welches jeweils an zwei Stickstoffatome gebunden ist. Die molare Masse beträgt 44,01g. Der Siedepunkt liegt bei -88,47°C, der Schmelzpunkt bei -90,86°C. Lachgas hat eine Dichte von 1,97g/l und ist damit ca. 1,5mal schwerer als Raumluft. Für Lachgas ist ein Blut – Gas –

Verteilungskoeffizient von 0,47 angegeben. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC – Wert) liegt bei 101%.

Tab. 4: Löslichkeitskoeffizienten für Lachgas nach Stenqvist¹⁰⁶

	Wasser	Blut	Öl	Fett-Gewebe	Muskel	Gehirn	Rückenmarks-Substanz
Lachgas	0,76	0,47	1,4	1,1	0,56	0,52	?

1.4.2 Narkosetheorien

Trotz des langen Gebrauches von Lachgas in der Anästhesie sind die narkotischen Wirkungen noch nicht vollständig geklärt. Um einen narkotischen Effekt ausüben zu können, muss nach heutigem Kenntnisstand eine Substanz entweder inhibitorische Neurone im ZNS aktivieren oder exzitatorische Neurone inhibieren. Hapfelmeier et al. zeigten, dass Lachgas über eine Verstärkung der inhibitorischen Neurone (GABA-Rezeptoren) im ZNS hypnotisch wirkt¹⁰⁷. Mennerick et al. konnten zusätzlich einen Antagonismus von Lachgas an exzitatorischen Neuronen (NMDA – und AMPA – Rezeptoren) nachweisen¹⁰⁸. Eine Blockade von NMDA-Rezeptoren führt zu Analgesie und Amnesie. Diese Effekte waren laut einer Untersuchung von Jevtovic et al. am größten bei einer Lachgas-Konzentration von mind. 80%¹⁰⁹. Die hier erzielte Wirkung hatte ein besseres Profil als das des NMDA – Rezeptorantagonisten Ketamin. Die Wirkung von Lachgas am NMDA-Rezeptor ist allerdings stärker als am AMPA-Rezeptor und nicht spannungsabhängig, was auf einen indirekten Mechanismus schließen lässt im Gegensatz zu Ketamin. Nach einer neueren Untersuchung von Gruss et al. werden sogenannte TREK – 1 – Kanäle durch Lachgas aktiviert¹¹⁰. Diese gehören zur Gruppe der two-pore-domain-Kaliumkanäle, welche die neuronale Erregbarkeit modulieren können. Diese nur im ZNS exprimierten Kanäle scheinen eine wichtige Rolle bei der Induktion und Aufrechterhaltung der Narkosetiefe zu spielen.

1.4.3 Wirkungen

Toxische Wirkungen

Ein erster Hinweis auf mögliche toxische Nebenwirkungen von Lachgas ergab sich 1952, als Björneboe et al. ein Protokoll zur Therapie von schweren Verlaufsformen bei konvulsivem Tetanus erstellten¹¹¹. Die Therapie sah eine Tracheotomie, Gabe von Curare, manuelle Überdruckbeatmung und einer Langzeitsedierung mit einem 50%igen Lachgas/Sauerstoffgemisch kombiniert mit Pentobarbital und Chloralhydrat vor. Zwei der Patienten verstarben an einer fulminanten Septikämie, einer Granulozytopenie und einer Myocarditis oder hämorrhagischen Diathese. Bei beiden Patienten wurde eine akute Depression des Knochenmarkes am Ende der ersten Therapiewoche festgestellt. Lassen et al. fanden weitere Fälle von Knochenmarksdepression und fassten die Ergebnisse in einer Veröffentlichung im Lancet 1955 zusammen¹¹². 1968 wiesen Amess et al. eine direkte Relation zwischen DNA-Synthese und Lachgasexposition nach¹¹³. Layzer et al. stellten bei 15 Zahnärzten, die Lachgas über Monate missbrauchten, eine Myeloneuropathie fest¹¹⁴.

Cobalamin (Vitamin B12) ist ein Kofaktor für zwei Enzymsysteme¹¹⁵. Erstens katalysiert es als Adenosylcobalamin die Reaktion von Methymalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Zweitens ist das Enzym Methioninsynthetase Cobalamin abhängig¹¹⁶. Dieses Enzym katalysiert die Remethylierung von Homocystein zu Methionin und beeinflusst damit auch die Umwandlung von 5-methyl-tetrahydrofolat zu Tetrahydrofolat. Tetrahydrofolat spielt eine wichtige Rolle als Methylgruppendonator und im Aminosäurestoffwechsel. Cobalamin wird zur DNA-Synthese vor allem im Knochenmark und im Nervengewebe gebraucht. Das Ausmaß und die Reversibilität der Schädigung der VitB12-Stoffwechselbeeinflussung durch Lachgasexposition hängen von der Expositionsdauer, der Konzentration und einem eventuell vorbestehenden Vitamin-B12-Mangelzustand des Patienten ab. Schilling et al. schilderte in einem case-report 1986 zwei Patientinnen, die eine nicht erkannte Vit B12 – Störung hatten. Die eine Patientin entwickelte eine perniziöse Anämie, die andere eine Verschlechterung eines bestehenden Morbus Crohn. In einer Untersuchung von Skacel et al. wurden neun Patienten über 24 Stunden mit Lachgas sediert. Bei allen Patienten wurde eine Erhöhung der Neutrophilen in einer Blutbilduntersuchung festgestellt. In Knochenmarksaspiraten dieser Patienten wurde eine stark erhöhte Anzahl von Megaloblasten gefunden. Keine der Veränderungen fand in drei Kontrollpatienten statt.

Guttormsen et al. fasste 1994 die Ergebnisse in einer abschließenden Beurteilung zusammen¹¹⁷ und forderte für Patienten mit Cobalamin – oder Folsäuremangel eine Kontraindikation für den Einsatz von Lachgas. Für die übrigen Patienten bestünde bei

längerer Exposition ein Restrisiko der irreversiblen toxischen Schädigung. Weitere Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Jevtovic¹¹⁸ wiesen am NMDA – Rezeptor von Hirnzellen der Ratte ebenfalls neurotoxische Wirkungen von Lachgas nach. An NMDA – Rezeptor gesteuerten Zellen kann es durch massiven Calciueinstrom zur neuronalen Apoptose und schließlich zum Zelltod kommen. An Kortexgewebe von Rattenhirnen traten nach dreistündiger Exposition mit Lachgas reversible, nach achtstündiger Exposition irreversible Schäden auf.

Fetotoxische Wirkungen

Über mögliche fetotoxische Wirkungen von Lachgas ist mehrfach berichtet worden. 1967 wies die russische Anästhesistin Vaisman eine 58%ige Abortrate von Frauen in gebärfähigem Alter bei chronischer Lachgasexposition am Arbeitsplatz nach¹¹⁹. Auch Frauen, die im Kreissaal oder in Zahnarztpraxen arbeiteten, boten nach 3 Monaten ungeschütztem Geschlechtsverkehr eine erhöhte Schwangerschaftsrate (60-70% gegenüber 80-90%), wenn in dieser Zeit die Lachgasbelastung am Arbeitsplatz deutlich reduziert wurde. Vieira et al. untersuchten Ratten, die während der gesamten Schwangerschaft niedrigen Lachgaskonzentrationen (0,5% bis 1%) ausgesetzt wurden¹²⁰. Es zeigte sich eine hohe Fehlbildungsrate. Eine Unterdrückung der Ovulation durch Blockade der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Freisetzung zeigten Kugel et al. 1990 an Ratten auf¹²¹. Eine erhöhte Abortrate und verminderte Fertilität war die Folge der Lachgasexposition. Nunn et al. forderten einen Verzicht auf Lachgas während der Organogenese (1987)¹²², solange nicht eindeutig geklärt ist in wie weit sich die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien an Ratten auf den Menschen übertragen lassen (Baden et al.1994)¹²³.

Lachgas als Triggersubstanz für maligne Hyperthermie

Die gängigen Inhalationsanästhetika zählen nachgewiesenermaßen zu den Substanzen, die eine maligne Hyperthermie auslösen können. Für Lachgas wurde dies auch zunächst angenommen (Ellis et al.1974)¹²⁴. Mittlerweile gilt Lachgas neben Xenon als sicheres Inhalationsanästhetikum bei Patienten mit maligner Hyperthermie^{125,126}.

Hämodynamische Wirkungen

In den 70er Jahren wurde Lachgas als Substanz ausgewiesen, die das Herz in Bezug auf Rhythmus, Frequenz und Pumpfunktion nicht beeinflusst¹²⁷. Es hätte kein

kardiodepressives Potential. Ein paar Jahre später wurde für Lachgas eine sympathische Stimulation nachgewiesen¹²⁸, die einen kardiodepressiven Effekt kupieren würde. Hohner fasste 1994 in einer Metastudie die Aussagen zu hämodynamischen Wirkungen von Lachgas zusammen¹²⁹. Eine durch Baroreflex vermittelte Tachykardie wurde durch Lachgas abgeschwächt¹³⁰. Die MSNA (muscle nerve sympathetic activity) während Anästhesie mit Propofol, Isofluran oder Lachgas wurde von Sellgren et al. untersucht¹³¹. Es zeigte sich eine Zunahme der MSNA durch Zusatz von Lachgas zum Inhalationsgemisch.

Eine Verminderung der Kontraktilität des Herzmuskels wurde für Lachgas an Hunden mit oder ohne autonome Blockade gezeigt¹³². Cason et al. (1991) bestätigte dies an Hunden mit ischämisch geschädigtem oder normalem Herzen bei normalen hämodynamischen Parametern¹³³. Die Ursache wurde in einer Blockade der transsarkolemmalen Calciumkanäle gesehen¹³⁴.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVF) des Herzens wird durch die Anwesenheit von Lachgas erniedrigt bei Patienten mit niedrignormaler LVF¹³⁵ und kann bei Patienten mit massiv reduzierter LVF zu einem Linksherzversagen führen¹³⁶. Zwei weitere Untersuchungen durch ultraschallgestützte Messungen bei Patienten mit normaler LVF unter Lachgasinhalation konnte keine globale oder regionale LVF-Störung belegen^{137,138}. Houltz et al. belegten allerdings¹³⁹, durch TEE gesichert, eine Häufung von systolischen Wandbewegungsabnormitäten unter Lachgaseinfluss.

Eine retrospektive Untersuchung bei nicht kardiochirurgisch operierten Patienten¹⁴⁰ zeigte ein erhöhtes perioperatives Reinfarktisiko auf, während eine prospektive Studie bei nicht kardiochirurgisch operierten, aber kardiologisch vorerkrankten Patienten¹⁴¹ keine erhöhte Reinfarktinzidenz bestätigte. Meretoja et al. untersuchten 1985 zehn Patienten während einer koronaren Bypassoperation unter Lachgasinhalation kombiniert mit Fentanyl-, Flunitrazepam- und Pancuroniumgabe¹⁴². Der arterielle systemische Mitteldruck sank um 10%, systemischer Gefäßwiderstand und pulmonalarterieller Druck blieben unverändert. Eine kardiale Depression war am deutlichsten bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 55%. Die Autoren leiteten daraus die Notwendigkeit ab, eine myocardiale Depression durch Lachgas gegen einen erhöhten myocardialen Sauerstoffverbrauch abzuwägen. Schulte-Sasse et al. (1982) folgerten aus einer Studie an 32 Patienten¹⁴³, dass Lachgas bei Patienten mit erhöhtem pulmonalarteriellen Widerstand nicht eingesetzt werden sollte, besonders wenn zusätzlich eine rechtsventrikuläre Dysfunktion oder eine rechtskoronare Stenose bestünde.

Blutgerinnung

In einer Untersuchung der Blutungszeit von 51 Patienten unter Einfluss verschiedener anästhetischer Substanzen zeigte sich eine Verlängerung durch Halothan (33%) und Lachgas (20%)¹⁴⁴. Für Halothan wurde eine Hemmung der Plättchenfunktion mehrfach nachgewiesen¹⁴⁵. Eine Verstärkung der Plättchenaggregation durch Lachgas konnte an 12 gesunden Patienten aufgezeigt werden¹⁴⁶. Dieser Effekt ließ sich durch Zufuhr von Halothan abschwächen. Lachgas inhibiert die ADP – induzierte Ausschüttung von Calciumionen¹⁴⁷. Diese Suppression der Calciummobilisation wurde durch Kozek-Langenecker et al. (2002) bestätigt¹⁴⁸.

Calcium fungiert als sogenannter second messenger und spielt eine wichtige Rolle in der neuromuskulären Signalübertragung als auch in der Gerinnungskaskade und der Plättchenaggregation.

ZNS – Wirkungen

Field et al. untersuchten 1993 den zerebralen Blutfluss (CBF) unter Lachgasinhalation an 24 gesunden Patienten mittels inhalierten markierten Xenon-133 Nukliden und Pulsationsindex in der Arteria cerebri media¹⁴⁹. Der CBF war bei einer inspiratorischen Lachgaskonzentration von 30% und 60% signifikant erhöht. Diese Erhöhung des CBF ist laut einer Studie von Reinstrup et al. (1994) in frontalen Hirnarealen größer als in anderen Bezirken¹⁵⁰. Das zerebrale Blutvolumen (CBV) unter verschiedenen Lachgas- und CO₂-Konzentrationen wurde von derselben Arbeitsgruppe 2001 untersucht¹⁵¹. Die Schwankungen des CBV waren stärker von der CO₂- als von NO₂-Konzentration abhängig. Außerdem zeigte sich unter Lachgaseinfluss eine verminderte CO₂-Ansprechbarkeit des cerebralen Gefäßsystemes. Reinstrup forderte einen restriktiven Einsatz von Lachgas bei Patienten mit vorbestehendem erhöhtem Hirndruck, gestörter Blut-Hirn-Schranke oder reduzierter intrakranieller Compliance.

Die Hirnaktivität unter Lachgasinhalation wurde von Rampill et al. 1998 mittels Elektroenzephalogramm (EEG) und Bispektralindex (BIS) untersucht¹⁵². 13 gesunde Patienten erhielten Lachgas für 20 Minuten in Konzentrationen zwischen 10% und 50% ohne dass eine relevante Veränderung im BIS oder im EEG gemessen wurde.

Respiratorische Wirkungen

Inhalation von Lachgas führt über zentralnervöse Stimulation zur Atemfrequenzsteigerung¹⁵³. Da das Atemzugvolumen gleichzeitig verringert wird, bleibt die arterielle CO₂-Konzentration gleich. Die respiratorische Antwort auf Hypoxie durch Chemorezeptoren ist schon bei geringen inspiratorischen Lachgaskonzentrationen deutlich vermindert. In einer experimentellen Studie am isolierten Lungenpräparat wurde eine Blockade der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion nachgewiesen¹⁵⁴, welche durch Lidocaininfusion wieder aufgehoben werden konnte. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Lachgas aufgrund einer möglichen Verstärkung der pulmonalvaskulären Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden.

Analgetische Wirkungen

Der MAC – Wert beschreibt die Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50% der Patienten einen definierten Schmerzreiz (Hautschnitt) tolerieren¹⁵⁵. Dieser Wert ist für Lachgas mit 104% angegeben. Unter normobaren Bedingungen ist Lachgas somit nicht als Monoanästhetikum geeignet, da es erst ab inspiratorischen Konzentrationen von mehr als 0.8 eine ausreichende Narkosetiefe schafft. In der Praxis wird Lachgas deshalb mit anderen Narkosegasen kombiniert, der MAC-Wert der verwendeten Inhalationsgase wird durch die Anwesenheit von Lachgas um ca.50% reduziert (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: MAC-Werte volatiler Anästhetika mit und ohne Lachgas nach Röwer¹⁵⁶

	Halothan	Enfluran	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
MAC in 100% O₂	0,75	1,68	1,16	2,05	6,0
MAC mit 70% N₂O	0,29	0,57	0,56	1,1	2,83

Nach neueren Untersuchungen ist allerdings nur eine 30%ige Reduktion des MAC-Wertes nachgewiesen worden¹⁵⁷. Dies gilt auch für intravenöse Anästhetika zur Narkoseeinleitung unter Lachgasinsufflation. Der genaue molekulare Mechanismus der analgetischen Wirkungsweise von Lachgas ist noch nicht ganz aufgeklärt. Schon in einer Vielzahl von Untersuchungen wurde indirekt auf einen durch Opioidrezeptor

vermittelten möglichen antinozizeptiven Effekt hingewiesen. An unterschiedlichen Versuchsgruppen konnte die analgetische Wirkung von Lachgas durch Anwesenheit eines Opiatantagonisten blockiert oder aufgehoben werden, z. B. am Menschen^{158,159} oder am Versuchstier¹⁶⁰.

Eine direkte analgetische Wirkung von Lachgas wiesen Finck et al. 1995 nach¹⁶¹. Bei Hunden unter Lachgasinhalation kam es zu einem signifikanten Anstieg von endogenen Opioiden (Proenkephaline). Diese hemmen absteigende noradrenerge Nervenbahnen auf Rückenmarksebene¹⁶². Hashimoto et al. zeigten dies 2001 an GABA-Rezeptoren im Rückenmark von Ratten¹⁶³. Eine Arbeitsgruppe von Todorovic bestätigte eine periphere antinozizeptive Wirkung von Lachgas an T-Type-Calcium-Kanälen¹⁶⁴, welche eine Vermittlerrolle in der Weiterleitung von Schmerzreizen in peripheren Neuronen zu haben scheinen. Rupreth et al. beschrieben 1985 in ihrer Arbeit eine Toleranzentwicklung von Patienten gegenüber der antinozizeptiven Wirkung von Lachgas, deren Maximum nach 20 – 30 Minuten und Sistieren nach 150 Minuten erreicht wurde¹⁶⁵. Avramov et al. schlossen 1990 aus EEG-Messungen an Patienten unter Lachgasinhalation auf eine sich schnell entwickelnde Toleranz¹⁶⁶.

1.4.4 An – und Abflutungsverhalten

Ein – und Ausleitung der Narkose

Aufgrund eines Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,47 zählt Lachgas zu den am schnellsten anschlagenden und abklingenden Substanzen im Bezug auf Analgesie und Hypnose, die in der Anästhesie verwendet werden. Nur das sehr kurz wirksame Remifentanyl und Xenongas konkurrieren mit seinem pharmakokinetischen Profil¹⁶⁷.

Konzentrationseffekt und Second-Gas-Effect

Wenn die inspiratorische Konzentration von Lachgas am Patienten erhöht wird, gleicht sich die alveoläre Konzentration dieser umso schneller an. Dieser zuerst von Eger et al. 1963 beschriebene Effekt wurde Konzentrationseffekt genannt¹⁶⁸. Salanitro bestätigte die Daten an Kindern unter Lachgasinhalation 1976¹⁶⁹. Der Grund hierfür wird in einer schnelleren Abdiffusion von Lachgas aus den Alveolen und einem daraus resultierenden relativen Volumendefizit gesehen, dass automatisch mit neuem Inspirationsgasgemisch aufgefüllt wird. Stoelting, Eger et al. beobachteten nun 1969, dass ein weiteres zugeführtes Anästhetikum („second gas“) mit der Konzentration alveolär über den am

Vapor eingestellten Wert hinaus ansteigt und nannten diesen Effekt second-gas-effect¹⁷⁰. Beide Effekte werden mittlerweile in ihrer klinischen Bedeutung in Frage gestellt¹⁷¹. Die gemessenen Konzentrationserhöhungen seien nach Angaben dieser Arbeit klinisch vernachlässigbar gering.

Diffusionshypoxie

1955 beschrieben Fink et al. erstmals eine Diffusionsanoxie, später Diffusionshypoxie genannt, die während einer Narkoseausleitung dadurch entsteht, dass Lachgas aus dem Blut zurück in die Alveolen diffundiert und dabei den Sauerstoff in den Alveolen verdünnt¹⁷². Die verringerte alveoläre Sauerstoffkonzentration kann zu einer Untersättigung des Blutes führen. Der Effekt war am größten 3-5 Minuten nach Ausleitungsbeginn¹⁷³. Der alveoläre Partialdruck von Lachgas kann in dieser Phase um das bis zu zehnfache steigen¹⁷⁴.

Zur Vermeidung wird heute eine Denitrogenifizierung vor Narkoseausleitung durch Applikation von 100% Sauerstoff für mindestens 3 Minuten empfohlen.

Diffusion in luftgefüllte Hohlräume

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,47 führt dazu, dass Lachgas die Eigenschaft besitzt, in luftgefüllte Hohlräume zu diffundieren und dort einen erhöhten Druck zu erzeugen, denn der Koeffizient für reinen Stickstoff ist mit 0,013 ca. 35mal so niedrig wie der von Lachgas¹⁷⁵. Yang et al. berichteten 2002 von einem 71 jährigen Patienten mit postoperativer irreversibler Erblindung nach Netzhautoperation und anschließender Prostataresektion unter Lachgasnarkose fünf Tage später¹⁷⁶. Der durch Diffusion erhöhte Druck im Mittelohr führte zu einer Zerreißen des Trommelfelles^{177,178}.

Lachgas vergrößert einen bestehenden Pneumothorax eines Patienten massiv. Dies wurde unter anderem für einen Traumapatienten¹⁷⁹ und elektiv operierten Patienten gezeigt¹⁸⁰. Den Anstieg des intrapleurales Volumens bei Pneumothorax und Lachgasventilation erklärte eine Arbeitsgruppe um Kaur et al. 2001 mit einer direkten Diffusion aus den Alveolen in die Pleura¹⁸¹. Eine vaskulär vermittelte Distribution konnte nahezu ausgeschlossen werden.

Lanz et al. wiesen 1975 in Hoch- und Niederdrucktuben eine signifikante Druck- und Volumenzunahme des Endotrachealcuffs nach¹⁸². Potentielle Verletzungen der Trachealschleimhaut können nur vermieden werden, wenn entweder gar kein Lachgas

verwandt oder der Tubus mit einem mindestens 40%igen Sauerstoff-Lachgas-Gemisch geblockt wird^{183,184}.

1.4.5 Kosten, Herstellung und Verwendung

Lachgas wird künstlich durch Erhitzen von Ammoniumnitrit auf 240°C gewonnen. Das Gas wird vom Wasser getrennt und unter Druck in Flaschen gefüllt. Es entsteht auch natürlich bei mikrobiellen Zersetzungsprozessen, vor allem in tropischen Böden oder durch Düngung in der Landwirtschaft.

Ein Liter Lachgas kostet momentan zwischen 3 und 5 €-Cent. Es ist damit die günstigste aller inhalativen narkotisch wirksamen Substanzen.

Lachgas wird neben der Anwendung zu medizinischen Zwecken auch bei der Herstellung von Siliziumnitrid benötigt. Siliziumnitrid spielt eine Rolle in der chemical vapor deposition, der Aufbringung von dünnen Metallschichten aus einer Gasphase zur Herstellung von Halbleiterprodukten.

1.5 Narkosesysteme

1.5.1 Offenes Narkosesystem

Am 24. Januar 1847 wurde in der Universitätsklinik Erlangen von Heyfelder die erste Ethernarkose über eine sog. Schimmelbuschmaske durchgeführt¹⁸⁵. Nach Ether (Di-Ethyl-Ether) konnte auch das Chloroform (Tri-Chlor-Ethan) zur Tropfnarkose über ein offenes Narkosesystem eingeführt werden.

Zu den offenen Narkosesystemen zählen die Schimmelbuschmaske und der Boyle-Davies-Spatel, der vor allem bei Zahnoperationen zur Anwendung kommt. Bei diesem System handelt es sich um eine Kombination aus Mundsperrer und Spatel, über den ein Gasgemisch aus beispielsweise Halothan, Lachgas und Sauerstoff in den Rachenraum des Patienten insuffliert wird¹⁸⁶. Kennzeichen aller offenen Narkosesysteme ist die Beimischung einer narkotischen Substanz zur Raumluft als Einatemungsluft für den Patienten. Auch das Ausatemungsvolumen des Patienten wird wieder in die Umgebung abgegeben. Die Atemwege des Patienten haben zu jeder Zeit Kontakt mit der Umgebungsluft. Es findet keine Rückatmung von Narkosegasen statt¹⁸⁷.

1.5.2 Halboffenes Narkosesystem

In halboffenen Narkosesystemen wird dem Patienten ein Gemisch aus Raumluft (Frischgas), Sauerstoff, Lachgas und einem weiteren Inhalationsanästhetikum, von einem Reservoir oder einer zentralen Gasversorgung entnommen, durch ein Schlauchsystem zugeführt. Ein – und Ausatemungsluft ist voneinander durch ein Rückatmungsventil getrennt. Durch Rotameter in den Schläuchen können die Konzentrationen der zugeführten Narkosegase auf bestimmte Werte eingestellt werden. Der Frischgasfluss muss ca. das 2-3fache des Atemminutenvolumens betragen, damit das Ausatemungsvolumen vor der nächsten Einatmung aus dem System gespült werden kann. Ein Frischgasfluss über 6l/min führt bereits nach einer Stunde zu signifikanten Veränderungen am Flimmerepithel des Tracheobronchialsystemes¹⁸⁸. Beispiele für solche Systeme sind die Mapleson-Systeme, das Kuhn-System und das Ayre-T-Stück¹⁸⁹. Kuhnsysteme finden vor allem in der pädiatrischen Anästhesie Verwendung.

Die anderen genannten Systeme werden zur Narkose in den Industrieländern selten eingesetzt und sind durch halbgeschlossene und geschlossene Systeme abgelöst worden.

1.5.3 Halbgeschlossenes Narkosesystem

In halbgeschlossenen Narkosesystemen wird nur ein Teil der Expirationsluft über ein Ventil in die Umgebung abgeleitet. Der größere Teil wird dem Patienten wieder zugeführt. Dadurch entsteht funktionell ein Kreissystem, an dem einerseits Frischgas und Narkosegas zugeführt werden kann und je nach Menge pro Zeiteinheit und Systemdruck durch ein Ventil wieder verlässt. Zur Elimination von Kohlendioxid ist ein Kohlendioxidabsorber in das Kreissystem integriert. Die meisten halbgeschlossenen und alle geschlossenen Narkosesysteme arbeiten nach dem Kreisteil-Prinzip. Der Patient ist über ein sogenanntes y-Stück mit dem Kreissystem verbunden, in dem der Gasfluss kontinuierlich dieselbe Flussrichtung hat. Beispiele hierfür sind die Geräte Cato und Cicero der Firma Dräger, Lübeck und das Gerät S/5 Aespire der Firma Engström.

1.5.4 Geschlossenes Narkosesystem

Im geschlossenen Narkosesystem wird dem Patienten das gesamte ausgeatmete Gasgemisch, nach Kohlendioxidabsorption in einem zwischengeschalteten Filter, wieder zugeführt. So kann der Frischgaszufluss im Kreissystem soweit minimiert werden, dass nur noch verstoffwechselt oder diffundierte Gasmengen ersetzt werden brauchen. Hierdurch ist eine so genannte quantitative Anästhesie, die auch während der Ein- oder

Ausleitung der Narkose sowie bei der Änderung der Narkosetiefe nur sehr kleine Gasmengen benötigt. Arbeitsplatzbelastung, Verbrauch und Kosten konnten so weiter reduziert werden^{190,191}. Ein Beispiel für ein geschlossenes Narkosesystem ist der in dieser Studie verwandte Physioflex der Firma Dräger, Lübeck. Das von Erdmann entwickelte Beatmungsgerät ist ein ventillooses Kreissystem, in dem das Gasgemisch mit einem hohen flow von 70 l/min verteilt wird. Die einzelnen Gaskonzentrationen der Komponenten sind somit annähernd konstant im gesamten System. Ein Gasanalysator vergleicht kontinuierlich die Ist- und Sollwerte der einzelnen Konzentrationen und kann so rasch die am Gerät eingestellte Konzentration herstellen. Die Beatmung kann je nach Atemzugvolumen des Patienten über ein, zwei oder vier parallel geschaltete Kammern erfolgen. Bei Änderung der Gasgemischzusammensetzung wird nach Öffnung eines Ventils das Kreissystem mit hohem flow gespült und die neu gewünschte Zusammensetzung erreicht. In einer Untersuchung von Hargasser et al. wurde 1994 der Isofluranverbrauch vom Physioflex Beatmungsgerät mit 5,3ml/h geringer als bei high-flow- (12,9ml/h) oder low-flow-Geräten (7,5ml/h) gemessen¹⁹².

1.6 Der anästhesiologische Arbeitsplatz

Der für den reibungslosen Ablauf einer Operation nötige technische und personelle Aufwand macht eine strukturierte räumliche Aufteilung des Operationssaales erforderlich. In unmittelbarer Nähe zum Operationsgebiet des Patienten sind, neben dem chirurgische Personal, die erforderlichen chirurgischen Instrumente auf einem Tisch, eine Absaugeinrichtung für Wundsekret oder Blut, ein Elektrokauter und ein oder mehrere Abwurfbehälter platziert. Weiterhin befinden sich in Schränken und Regalen an der Wand Lagerungsmaterial und zusätzliches Instrumentarium, wie zum Beispiel weitere Instrumentensiebe, Nahtmaterial, Drainagen etc. Am Kopfende des Patienten ist in der Regel der anästhesiologische Arbeitsplatz eingerichtet. Das Narkosegerät ist über das Schlauchsystem des Beatmungskreislaufes mit dem Patienten direkt verbunden. Der Anästhesist muss jederzeit die Möglichkeit eines direkten Zugangs zum Kopfende des Patienten besitzen. Am Narkosegerät befindet sich eine Monitoreinheit für die Überwachung der Narkose und der Vitalparameter des Patienten. Das Instrumentarium und die Medikamente sind in einem sogenannten Maquet-Narkosewagen deponiert.

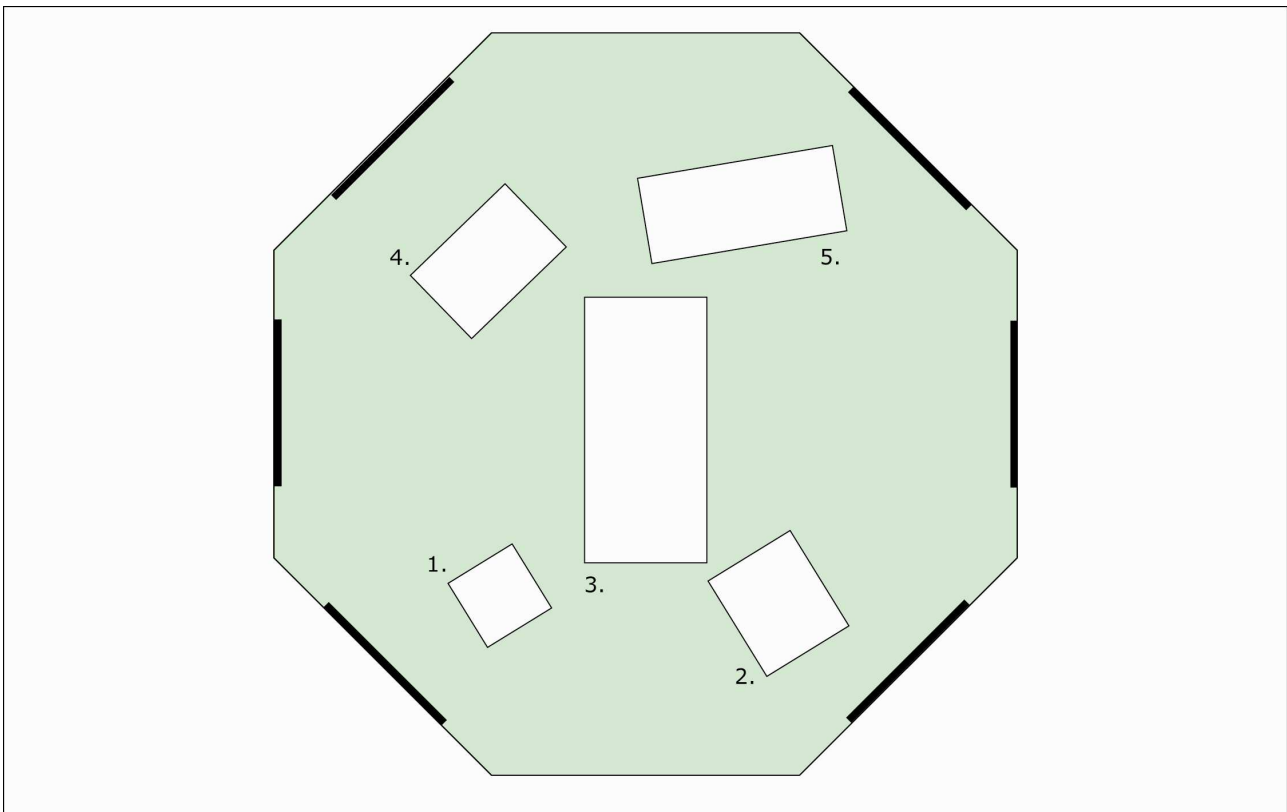


Abb. 1: Schematische Aufsicht eines anästhesiologischen Arbeitsplatzes

- 1. Maquet-Narkosewagen
- 2. Narkosegerät
- 3. Operationstisch
- 4.+ 5. Tische mit chirurg. Instrumentarium

1.6.1 Operationssäle

Das Klinikum der RWTH Aachen hat über 30 Operationssäle von unterschiedlicher Größe, die dem jeweiligen operativen Gebiet und dem dafür notwendigen technischen Aufwand angepasst sind. Diese Studie zur Arbeitsplatzbelastung wurde in Operationssälen identischer Bauweise und Größe durchgeführt.

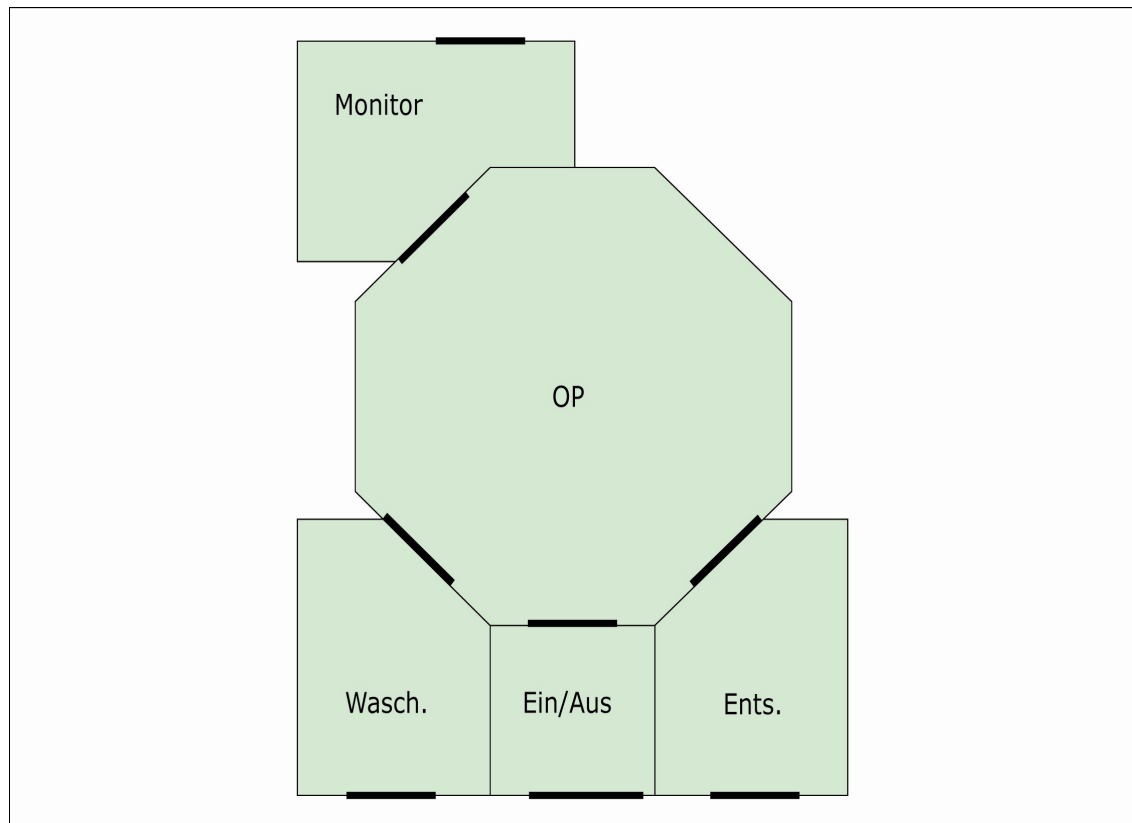


Abb.2: Schema eines Operationssaales mit einem Monitor (Überwachungseinheit), dem OP, einem Waschraum für Desinfektion der Hände, einem Ein- und Ausleitungsraum der Anästhesie und einem Raum für die Entsorgung.

1.6.2 Belüftungsmodus

In der Krankenhausbauverordnung ist eine einmalige jährliche Kontrolle der Lüftungsanlage im Operationstrakt der Klinik durch den TÜV vorgeschrieben. Grundsätzlich werden zwei verschiedene Belüftungsmodi unterschieden. Im aseptischen Betriebsmodus beträgt die Zuluft 2800 m^3 pro Stunde und die Abluft 1750 m^3 pro Stunde, im septischen Betrieb werden 1750 m^3 Zuluft und 2800 m^3 Abluft pro Stunde eingestellt. Das ergibt einen etwa 20fachen Austausch der im Operationssaal befindlichen Luft. Die Zuluft wird durch Belüftungsfenster in der Decke des Raumes eingelassen und die Abluft in unmittelbarer Bodennähe abgezogen. Das Volumen des in dieser Untersuchung genutzten Operationssaales beträgt 140 m^3 .

2 Studiendesign

2.1 Rechtliche Aspekte

2.1.1 Gefahrstoffverordnung (GefStoffV)

Gefahrstoffe sind im Chemikaliengesetz (ChemG) definiert. Hierzu gehören all jene gefährlichen Stoffe, die mindestens eine der insgesamt 15 definierten Eigenschaften besitzen:

- explosionsgefährlich, brandfördernd
- hochentzündlich, leichtentzündlich, entzündlich
- sehr giftig, giftig
- gesundheitsschädlich
- ätzend, reizend, sensibilisierend
- krebserzeugend
- fortpflanzungsgefährdend, erbgutgefährdend
- umweltgefährlich

Nach der jüngsten Novellierung im Dezember 2004 trat die überarbeitete Gefahrstoffverordnung im Januar 2005 in Kraft. In dieser Verordnung wird die Kennzeichnung von sogenannten Gefahrstoffen vorgeschrieben. Sich daraus ergebende Schutzmaßnahmen, die am Arbeitsplatz getroffen werden müssen, festgelegt. Grenzwerte und Messstellen für diese Stoffe werden durch die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) bestimmt. Diese MAK-Werte werden von der deutschen Forschungsgemeinschaft für die jeweiligen Gefahrenstoffe veröffentlicht und aktualisiert und spiegeln das gesundheitliche Risiko für das Personal wieder. Ein MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) ist nach der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), „die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich achtstündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden, im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt“. Der Spitzenwert einer täglichen Belastung entspricht hierbei einem zweifachen MAK-Wert, der höchstens über 30 Minuten, vier mal pro Tag und mit jeweils 90 Minuten Abstand erreicht werden darf. Der Schwellenwert entspricht einem Viertel des Dauerwertes (MAK). Die Senatskommission der DFG für gefährliche

Arbeitsstoffe gibt jährlich eine Liste von ca. 500 Stoffen mit deren Grenzwerten in der Raumluft am Arbeitsplatz heraus, die MAK-Liste. Korrekturen von Grenzwerten werden anhand von Erfahrungswerten aus der täglichen Praxis und aktuellen Forschungsergebnissen in die Überarbeitung der Liste integriert. Bis 2006 war der Dauerwert für Lachgas mit 100ppm angegeben. In der aktualisierten Liste wurde aus Mangel an Studien kein sicherer Dauerwert für Lachgas angegeben.

2.1.2 Richtlinien zur Untersuchung von Gefahrstoffen in geschlossenen Räumen

Diese Richtlinien sind in den technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 440) zusammengefasst. Sicherheitstechnische, arbeitsmedizinische, hygienische sowie arbeitswissenschaftliche Anforderungen an den Umgang mit Gefahrstoffen wurden hier zuletzt im März 2001 durch den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) verfasst. Dies bedeutet für die Validität der durchzuführenden Messungen, dass im Operationssaal während des gesamten Messvorganges konstante Umgebungsbedingungen geschaffen werden müssen.

Um Verwirbelungen zu vermeiden, bleiben die Türen des Operationssaales während des gesamten Messvorganges geschlossen. Auch die Belüftungsanlage wird in identischem Modus betrieben. Eine Einzelmessung dauert 10 Sekunden. Dies ermöglicht dem Massenspektrometer, die Konzentration des zu messenden Gases in der Messsonde des Gerätes der Raumluftkonzentration anzupassen und repräsentative Werte zu erfassen. Die Messungen werden bei jedem Patienten an identischen Orten und zu gleichen Zeitpunkten durchgeführt.

Damit genügen die in dieser Studie durchgeführten Messungen den durch die TRGS 440 festgelegten Standards und Anforderungen.

2.2 Methode

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine prospektive, klinische und für den Untersucher geblindete Studie, in der die Parameter Zeit, Narkosegas, Ort und Konzentration in zwei Patientenkollektiven mit je n=32 verglichen wurden. In dieser Studie wurde die gemessene Raumluftkonzentration während einer Xenonnarkose mit der einer Lachgasnarkose verglichen. Das Studiendesign wurde von der

Ethikkommission auf Vertretbarkeit überprüft. Die Studie wurde im Uniklinikum der RWTH Aachen durchgeführt.

2.2.1 Patientengespräch und Aufklärung

Am Vortag der elektiv geplanten Operation wurde den Patienten ein Informationsblatt über die geplante Studie ausgehändigt. In einem ausführlichen Gespräch klärten die Ärzte die Patienten über den Zweck der Studie und damit verbundene zusätzliche Risiken, auf. Anschließend wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des jeweiligen Patienten eingeholt.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Unter standardisierten, konstanten Umgebungsbedingungen im Operationssaal (aseptischer Betrieb) wurden 64 Patienten im Alter zwischen 18 und 59 Jahren und einer American Society of Anesthesiologists Risikoklassifizierung von I bis II (ASA I – II) für elektive Operationen anästhesiert und dabei randomisiert einer Gruppe für Xenonanästhesie oder Lachgasanästhesie (je 32 Patienten) zugeordnet. Für die Randomisierung stand das Programm „RandList Version 1.0 copyright DatInf“ zur Verfügung.

Für die Untersuchung galten folgende Einschlusskriterien der Patienten:

- Patientenalter 18 bis 59 Jahre
- Elektiveingriffe
- Klassifizierung der Mundöffnung nach Mallampati I bis II
- Endotracheale Intubation oral
- Klassifizierung des Anästhesierisikos nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) I bis II
- Rückenlage während der Operation

Die Ausschlusskriterien lauteten:

- Bekannte Unverträglichkeiten auf eine der eingesetzten Substanzen
- Schwierige Intubation in der Vorgeschichte oder mehr als ein Intubationsversuch während der Narkoseeinleitung

- Körpergewicht der Patienten über oder unter einer 20%-Abweichung vom errechneten Idealgewicht nach dem Ideal Body Weight (IBW)
- Operative Eingriffe, bei denen sich per definitionem der Einsatz von Lachgas wegen der Diffusion in luftgefüllte Hohlräume verbietet

2.2.3 Medikamentöse Prämedikation

Eine medikamentöse Prämedikation erfolgte am Vorabend der Operation und 30 bis 60 Minuten präoperativ mit einem Medikament aus der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine. Die zur Gruppe der Tranquilizer gehörenden Benzodiazepine werden in ca.95% der Fälle in Deutschland zur Prämedikation eingesetzt¹⁹³. Sie dämpfen lediglich überschießende emotionale Reaktionen, beeinträchtigen andere zerebrale Funktionen kaum und wirken anxiolytisch, leicht sedierend und antikonvulsiv¹⁹⁴. Flurazepam (Dalmadorm) gehört zur mittellang wirkenden Gruppe der Benzodiazepine und wird zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt. Die Patienten in dieser Untersuchung bekamen am Vorabend der Operation 30mg oral als Tablette verabreicht. Direkt präoperativ (ca.30-60min vor OP) wurde den Patienten Midazolam (Dormicum) als Tablette gegeben. Die Dosierung für Erwachsene beträgt 7,5 bis 15mg. In Deutschland wird Midazolam zu 75%, 12% Dikaliumclorazepat und zu 6,5% bzw. 2,9% Diazepam bzw. Flunitrazepam eingesetzt.

2.2.4 Monitoring

Nach Eintreffen des Patienten im Operationssaal wurde das Monitoring zur Narkoseüberwachung angelegt. Hierzu legten wir eine Blutdruckmanschette am Oberarm des Patienten an. Ein EKG wurde mit Klebeelektroden befestigt und die Sauerstoffsättigung des Patienten wird mittels Pulsoximetrie am Finger gemessen. Zur Applikation der Narkosemedikamente wurde ein peripherer intravenöser Zugang gelegt.

2.2.5 Narkosegaskonzentrationsmessung

Während der Einleitungsphase, der Intubation, der Aufrechterhaltung der Narkose, der Ausleitungsphase und der Extubation wurde die Konzentration des in die Umgebungsluft entweichenden Gases gemessen.

Hierzu wurde zu definierten Zeitpunkten an festgelegten Messorten im Operationssaal mit einem Massenspektrometer (Xenotec 2000 der Firma Leybold Vakuum GmbH,

Köln, Deutschland), die Konzentration des jeweiligen Narkosegases gemessen. Die Massenspektrometrie ist ein Analyseverfahren zur Bestimmung chemischer Elemente oder Verbindungen. Für einen Analyten (die zu testende Substanz) wird die Häufigkeit, mit der geladene Moleküle (Ionen) und deren Massenfragmente auftreten, bestimmt. Die Massenspektrometrie ist eine wichtige Methode der analytischen Chemie bei der Aufklärung der Struktur und Zusammensetzung von Verbindungen und Gemischen. Der qualitative und quantitative Nachweis sehr kleiner Substanzmengen (ca. $> 10^{-15}$ g = femtogramm fg) ist möglich. Das portable Massenspektrometer besteht grundsätzlich aus einem Gaseinlass, einem Filter und einer Vakuumpumpe. Das zu untersuchende Gas wird eingesogen, ionisiert, separiert und somit quantifiziert. Die Auslesung der Daten aus dem Xenotec 2000 erfolgt dann mit der Masterquard-Programm V 3.0 A1 (Leybold Vakuum GmbH, Köln, Deutschland). Das Gerät kalibrierten wir 45 Minuten vor jedem Gebrauchstag und nahmen eine Nullwertbestimmung kurz vor der Narkoseeinleitung jedes Patienten vor.

Die massenspektrometrischen Messungen von Lachgas und Xenon zur Ermittlung der Arbeitsplatzbelastung erfolgte zu festgelegten Zeitpunkten:

- Nach der endotrachealen Intubation (t_5)
- 15 Minuten nach Intubation (t_{15})
- 30 Minuten nach Intubation (t_{30})
- Nach der Extubation des Patienten (t_{Ext})

Weiterhin wurde an mehreren Orten im Operationssaal zu den jeweiligen Zeitpunkten gemessen:

- Am Kopfende des Patienten (5cm)
- Seitlich am Thorax des Patienten (5cm)
- Über dem Kopfende in 180cm Höhe
- Am Boden direkt am Fuß des Operationstisches

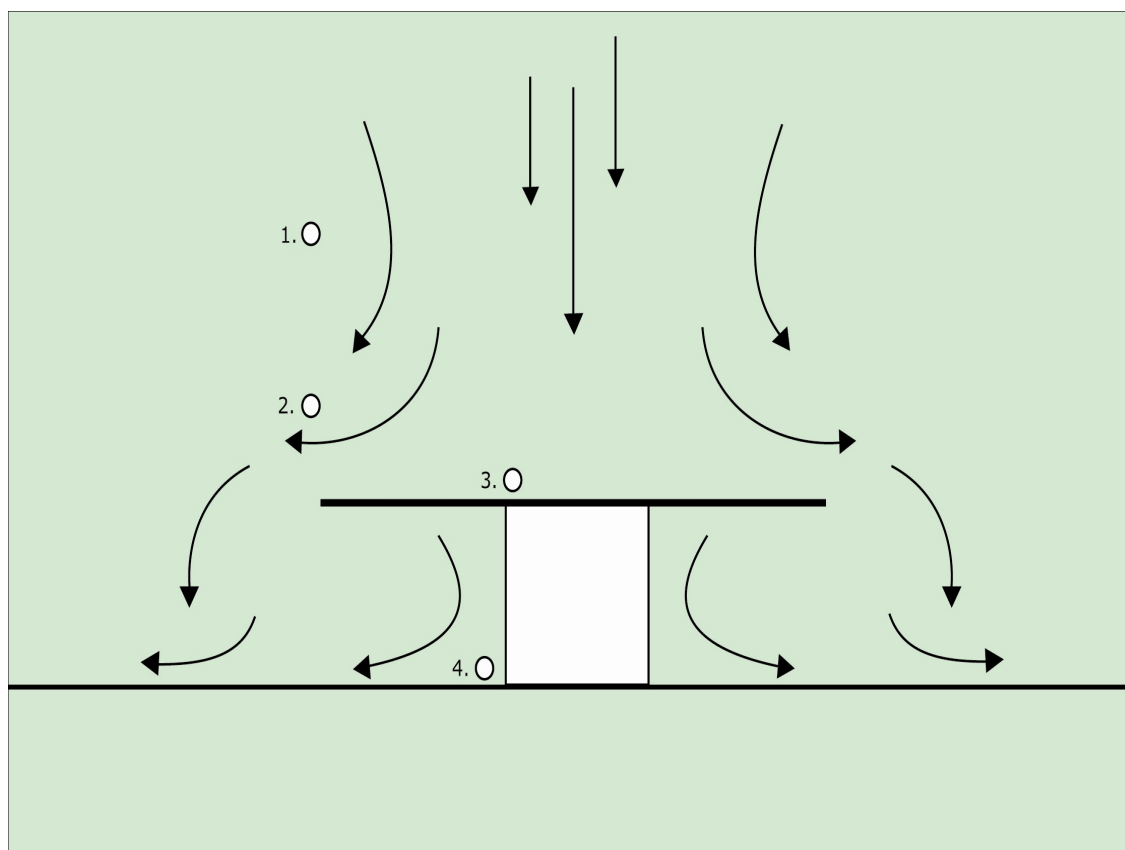


Abb. 3: Schematische Strömungsverhältnisse im Operationssaal, die Nummern geben die Messorte an.

1. Über dem Kopfende des Patienten (180cm Höhe)
2. Am Kopfende des Patienten (5cm)
3. Seitlich am Thorax des Patienten (5cm)
4. Auf dem Fußboden des Operationssaales

Das Narkosegerät und das Massenspektrometer wurden vor jeder Messreihe eines Patienten geeicht, die Beatmungsschläuche neu angebracht und auf Dichtigkeit geprüft.

2.2.6 Narkoseeinleitung

Alle Patienten erhielten Remifentanyl und Propofol zur Einleitung. Remifentanyl ist ein sehr potentes, ultrakurzwirksames Opioid und wird dem Patienten 60 Sekunden lang über einen Perfusor in der Dosierung $0,5\mu\text{g/kg KG/min}$ verabreicht. Dann injizierten wir Propofol (Disoprivan) als Bolus mit der Dosis 2mg/kg Körpergewicht. Nach Erreichen des Bewusstseinsverlustes wurde der Patienten über eine Maske manuell beatmet. Dies geschah in der Xenongruppe mit einem Gasgemisch aus 60% Xenon und 40% Sauerstoff und in der Lachgasgruppe mit 60% Lachgas und 40% Sauerstoff. Sobald das Beatmungsgerät die eingestellten Konzentrationen im Kreissystem hergestellt hatte, wurde ein Muskelrelaxans in sogenannter 2facher ED95-Dosis gespritzt. Die Auswahl

des Relaxans richtete sich nach der geplanten Länge des operativen Eingriffs. Verwendet werden Cis-Atracurium (Nimbex), Mivacurium (Mivacron), Vecuronium (Norcuron) oder Rocuronium (Esmeron). Nach Abwarten der Anschlagszeit des verwendeten Muskelrelaxans erfolgte die endotracheale Intubation mit einem Endotrachealtubus (Hi-Contour[®]-Tube, MallinckrodtTM, Hazelwood, Montana, United States). Der Cuff wurde mit der empfohlenen Luftmenge geblockt und intraoperativ mit einem Cuffdruckmesser (Klinika Medical GmbH, Usingen, Germany) überwacht (Cuffdruck zwischen 20 und 40cm H₂O). Anschließend wurde der Patient, mit dem Gasgemisch derselben Konzentration wie zur Einleitung, maschinell weiterbeatmet. Das dafür verwendete Xenongas für medizinische Zwecke lieferte die Firma Air Liquide (Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland), das verabreichte Lachgas wurde von Linde (Linde AG, Pullach, Deutschland) geliefert.

2.2.7 Narkoseaufrechterhaltung

Die Patienten wurden mit dem jeweiligen Gasgemisch (60% Xenon oder Lachgas mit 40% Sauerstoff) über ein geschlossenes Narkosesystem (Physioflex[®], Draeger, Lübeck, Germany) beatmet. Wegen der hohen minimalen alveolären Konzentrationen von 104% für Lachgas sublimierten wir die Narkose in dieser Patientengruppe mit Propofol (Dosierung von 0,02 – 0,08 mg kgKG⁻¹ min⁻¹). Remifentanyl wurde, ebenfalls über eine Perfusorspritze, mit einer Dosierung von 0.15 µg kg⁻¹ min⁻¹, verabreicht und nach erhöhtem Analgesiebedarf titriert. Die Narkosetiefe wurde mittels Registrierung von Blutdruck- und/oder Herzfrequenzänderungen gesteuert. Die Beatmung strebte einen endtidalen CO₂-Wert zwischen 35 und 45 mm Hg an.

2.2.8 Statistische Auswertung

Parametrische Variablen wurden unter Verwendung der „oneway ANOVA“ und kategoriale Daten mit dem zwei-seitigen Fisher's Exakt Test verglichen. Die Raumluftkonzentrationen sind als Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte und der Rest der Daten als Mittelwerte mit der Standard Abweichung dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS Software V. 14.0 (SPSS INC., Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 64 Patienten in die Studie eingeschlossen. In der Xenongruppe waren 32 Patienten, davon 11 Patienten weiblichen und 21 Patienten männlichen Geschlechtes. In der Lachgasgruppe befanden sich ebenfalls 32 Patienten, 18 davon weibliche und 14 männliche Patienten.

3.1 Präoperative Parameter

Alle Patienten hatten einen ASA-Score von I oder II. Auch der Mallampati-Score war bei den Patienten der beiden Versuchsgruppen I oder II. Die Größe der Patienten in der Xenongruppe betrug 175 ($\pm$ 11) cm und in der Lachgasgruppe 174 ($\pm$ 9) cm. Die Patienten wiesen bezüglich ihrer Körpergröße keinen signifikanten Unterschied auf (P = 0.63). Das Gewicht der Patienten zeigte in beiden Patientenkollektiven keinen signifikanten Unterschied (P = 0.34), es lag in der Xenongruppe durchschnittlich bei 74 ($\pm$ 15) kg und in der Lachgasgruppe bei 70 ($\pm$ 13.4) kg. Das Alter der Patienten wies im Vergleich der beiden Versuchsgruppen keinen signifikanten Unterschied auf (P = 0.74). Es lag in beiden Patientengruppen zwischen 18 und 59 Jahren.

Tab. 6: Demografische Daten im Mittel $\pm$ Standardabweichung

	Xenonpatienten	N ₂ O-Patienten	P-Wert
Größe (cm)	175 $\pm$ 11	174 $\pm$ 9	0.63
Alter (Jahre)	38 $\pm$ 11	38 $\pm$ 15	0.74
Gewicht (kg)	74 $\pm$ 15	70 $\pm$ 13	0.34
Geschlecht (w/m)	11/21	18/14	0.13

3.2 Operative Parameter

Die inspiratorische Xenonkonzentration lag bei den Patienten der Xenongruppe im Mittel bei 58.8% ($\pm$ 3.6). In der Vergleichsgruppe wurde die Lachgaskonzentration durchschnittlich mit 58.3% ($\pm$ 4.5%) gemessen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den zu vergleichenden Patientenkollektiven (P = 0.64). Die Beatmungsfrequenz ergab 10.6 ($\pm$ 1.2) pro Minute (Xenongruppe) und 11.3 ($\pm$ 1.6) pro

Minute (Lachgasgruppe) ohne signifikanten Unterschied ($P = 0.06$). Die Xenonpatienten wurden mit einem Tidalvolumen von 556ml (± 104 ml), die Lachgaspatienten mit einem Tidalvolumen von 518ml (± 92 ml) beatmet. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Versuchsgruppen ($P = 0.13$). Der Beatmungsspitzenruck ($P_{\max}$) ergab für die Xenonpatienten einen Wert von 28.3mmHg (± 7 mmHg). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der Lachgaspatienten, bei denen $P_{\max}$ mit 22.3mmHg (± 3.7 mmHg) gemessen wurde. Der Plateaudruck (P_{pl}) von 18.0mmHg (± 4.6 mmHg) und einen Mitteldruck (P_{mean}) von 10.0mmHg (± 2.0 mmHg) in der Xenongruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Lachgasgruppe mit $P_{\text{pl}} = 16.5$ mmHg (± 4.5 mmHg) und $P_{\text{mean}} = 9.7$ mmHg (± 2.5 mmHg). Die P-Werte lagen hier bei 0.18 für P_{pl} und 0.55 für P_{mean} .

Tab. 7: Anästhesie und Beatmungsparameter im Mittel $\pm$ Standardabweichung

	Xenonpatienten	N ₂ O-Patienten	P-Wert
Gas Konzentration (Vol.-%)	58.8 $\pm$ 3.6	58.3 $\pm$ 4.5	0.64
P max (mmHg)	28.3 $\pm$ 7.0	22.0 $\pm$ 3.7	0.00
P pl (mmHg)	18.0 $\pm$ 4.6	16.5 $\pm$ 4.5	0.18
Pmean (mmHg)	10.0 $\pm$ 2.0	9.7 $\pm$ 2.5	0.55
Beatm.freq. (pro min)	10.6 $\pm$ 1.2	11.3 $\pm$ 1.6	0.06
Tidalvolumen (ml)	556 $\pm$ 104	518 $\pm$ 92	0.13

Vor der Messserie der Patientengruppen mit Lachgas und mit Xenon wurde das Gerät mit einer Testgasprobe, in der sich eine definierte Konzentration des Gases befand, kalibriert. Vor jedem Patienten wurde das gesamte Kreissystem gespült.

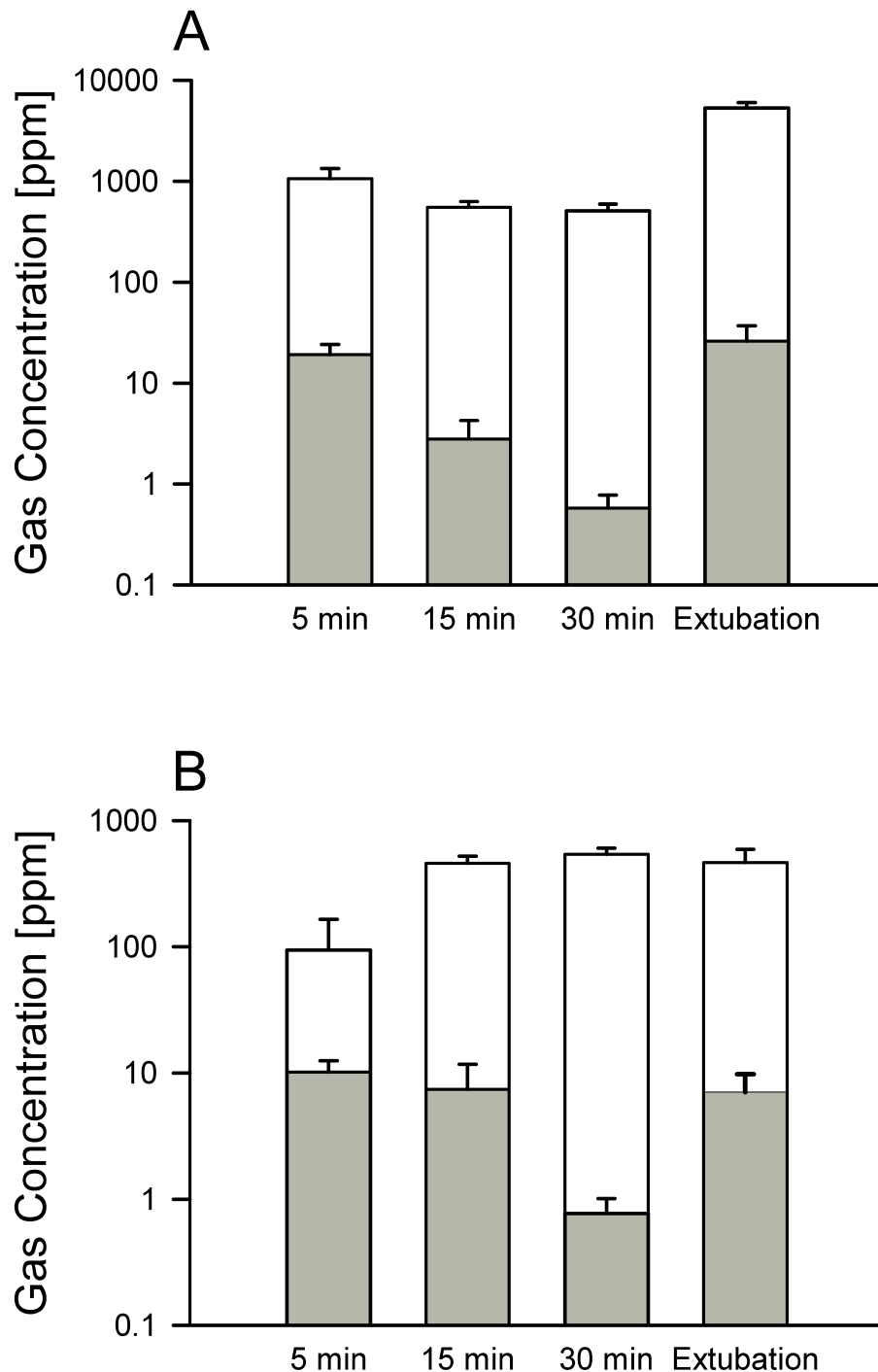


Abb. 4: Versuchsergebnisse in unmittelbarer Patientennähe

A) am Kopf des Patienten und B) am Thorax des Patienten.

Messwerte der Raumluftkonzentrationen für Xenon (graue Balken) und Lachgas (weisse Balken) als parts per million (ppm). Die angegebenen Absolutwerte sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung/SD (Stempel). Da die Messwerte für Lachgas im Mittel ca. 9-mal über dem Mittel der Xenonwerte lagen, ist die Ordinate in logarithmischer Form gewählt. Auf der Abszisse sind die vier Zeitpunkte der Messungen dargestellt: T₅ nach 5min, T₁₅ nach 15min, T₃₀ nach 30min und T_{Ex} nach Extubation.

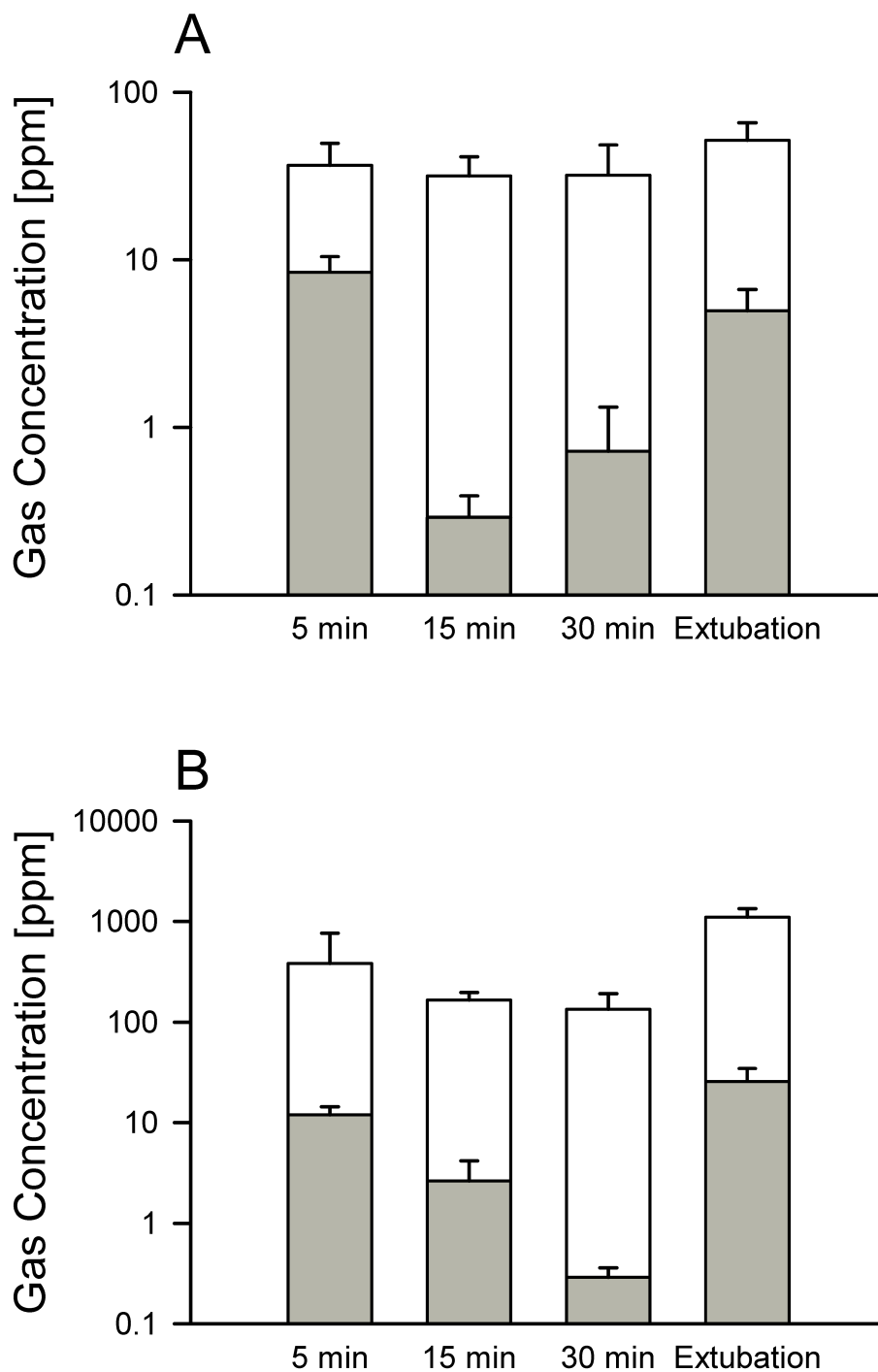


Abb. 5: Versuchsergebnisse in unmittelbarer Nähe des Anästhesisten
A) am Fußboden unter dem Kopf des Patienten und B) in 180cm Höhe vom Fußboden.

Sowohl für Xenon als auch für Lachgas ergeben sich zwei Zeitpunkte mit vergleichsweise hoher Belastung an allen Messorten, direkt nach der Intubation (T₅) und

nach der Extubation (T_{Ex}). Für beide Versuchsgruppen wurden Spitzenkonzentrationen direkt nach der Extubation am Kopfende des Patienten gemessen.

Tab. 8: Messungen in ppm für Xenon zum jeweiligen Zeitpunkt (Mittelwerte $n=32\pm SD$)

<u>Xenon</u>	Kopfende	180cm	Fußboden	Thorax
T_5	19.2 $\pm$ 5.0	12.0 $\pm$ 2.5	8.4 $\pm$ 2.0	10.2 $\pm$ 2.3
T_{Ex}	26.0 $\pm$ 10.9	25.7 $\pm$ 8.8	5.0 $\pm$ 1.7	7.1 $\pm$ 2.7

Tab. 9: Messungen in ppm für Lachgas zum jeweiligen Zeitpunkt (Mittelwerte $n=32\pm SD$)

<u>Lachgas</u>	Kopfende	180cm	Fußboden	Thorax
T_5	1057 $\pm$ 277	382 $\pm$ 91	36.6 $\pm$ 13.0	94.1 $\pm$ 71.3
T_{Ex}	5323 $\pm$ 686	1107 $\pm$ 238	51.6 $\pm$ 14.2	465 $\pm$ 128

Im zeitlichen Verlauf konnten für die beiden Vergleichsgruppen unterschiedliche Höchstwerte im Bezug auf den Messort festgestellt werden. Für Xenon lag die Arbeitsplatzbelastung im zeitlichen Verlauf am Kopfende des Patienten und in 180cm Höhe vergleichsweise hoch im Gegensatz zu den Ergebnissen für den Messpunkt Fußboden oder Thorax:

Tab. 10: Messungen in ppm für Xenon am jeweiligen Messort (Mittelwerte $n=32\pm SD$)

<u>Xenon</u>	Kopf	180cm	Fußboden	Thorax
Mittelwert	12,1 $\pm$ 4,4	10,1 $\pm$ 3,3	3,6 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 2,4

Die entsprechenden Berechnungen für Lachgasbelastungen ergaben bis auf den Messort Fußboden vergleichsweise höhere Werte:

Tab. 11: Messungen in ppm für Lachgas am jeweiligen Messort (Mittelwerte $n=32\pm SD$)

<u>Lachgas</u>	Kopf	180cm	Fußboden	Thorax
Mittelwert	1865 $\pm$ 281	447 $\pm$ 104	37,9 $\pm$ 13,3	390 $\pm$ 81

Die Gaskonzentrationen in der Nähe des Anästhesisten (180cm über dem Fußboden am Kopfende des Patienten gemessen) erreichten für Xenon Werte bis zu 25,7 $\pm$ 8,8 ppm und für Lachgas 1107 $\pm$ 238 ppm.

Die höchsten Gaskonzentrationen wurden in beiden Gruppen am Kopf kurz nach Intubation oder Extubation des Patienten gemessen (T_5 19.2±5.0 ppm und T_{ex} 26.0±10.9 ppm für Xenon und T_5 1057±277 ppm und T_{ex} 5323±686 ppm für Lachgas).

Tab. 12: Mittelwerte±SD von Xenon und Lachgas in ppm für alle Zeitpunkte und Messorte

		T_5	T_{15}	T_{30}	T_{ex}
Kopf	Xenon	19.2±5.0	2.8±1.5	0.6±0.2	26.0±10.9
	N ₂ O	1057±277	551±75	510±84	5323±686
180	Xenon	12.0±2.5	2.6±1.6	0.3±0.1	25.7±8.8
	N ₂ O	382±91	165±31	134±58	1107±238
Boden	Xenon	8.4±2.0	0.3±0.1	0.7±0.6	5.0±1.7
	N ₂ O	36.6±13.0	31.6±9.6	31.9±16.4	51.6±14.2
Thorax	Xenon	10.2±2.3	7.4±4.3	0.8±0.2	7.1±2.7
	N ₂ O	94±71	459±63	542±63	465±128

In der Xenongruppe fiel die Konzentration nach der Intubation deutlich ab und stieg erst nach der Extubation wieder an:

Tab. 13: Verhältnis des jeweiligen Messwertes zum Anfangswert(T_5) für Xenon in % an den vier Messorten

<u>Xenon</u>	T_{15}/T_5	T_{30}/T_5	T_{Ex}/T_5
Kopf	14,3	3,1	135
180	2,1	0,25	214
Boden	3,6	8,3	59,5
Thorax	72,5	7,8	69,6

In der Vergleichsgruppe (Lachgas) fiel die Konzentration geringfügiger ab als in der Xenongruppe und stieg nach der Extubation wieder an:

Tab. 14: Verhältnis des jeweiligen Messwertes zum Anfangswert(T_5) für Lachgas in % an den vier Messorten

<u>Lachgas</u>	T_{15}/T_5	T_{30}/T_5	T_{Ex}/T_5
Kopf	52,1	48,3	503
180	43,3	35,1	289
Boden	86,3	87,2	140
Thorax	488	576	494

4 Diskussion

Die Messung der Raumluftkonzentrationen von Xenon und Lachgas an je 32 Patienten während einer balancierten Anästhesie ergab an allen Messorten und zu allen Zeitpunkten eine mindestens neun mal so hohe Konzentration von Lachgas im Vergleich zu Xenon. Für beide Patientengruppen wurden die höchsten Werte kurz nach der Intubation sowie nach der Extubation des Patienten registriert. Die erhöhten Werte kurz nach der Intubation sind mit der Tatsache zu erklären, dass alle Patienten vor der Intubation für mindestens 60 Sekunden über eine Gesichtsmaske mit einem Gasgemisch aus Sauerstoff und Xenon oder Lachgas (Verhältnis 1:2) beatmet wurden. Wenn die Patienten erst nach der Intubation mit dem angegebenen Gasgemisch beatmet worden wären, hätten sich sicherlich niedrigere Ausgangswerte ergeben. Damit ist die Aussagekraft bezüglich der hohen Intubationskonzentrationen eingeschränkt. Während der Narkoseausleitung der Patienten findet eine Rückverteilung der Narkosegase entsprechend dem Konzentrationsgefälle statt. Die Extubation des Patienten erfolgt bei einer subanästhetischen Gaskonzentration, in der durchschnittlich 50% der Patienten auf Ansprache mit einer motorischen Antwort reagieren, der sogenannten MAK-awake¹⁹⁶. Das erklärt die hohen Konzentrationswerte kurz nach der Extubation. Dieser Prozess setzt sich in Abhängigkeit von der Konstitution des Patienten auch im Aufwachraum fort, wo das Personal Spuren von Narkosegasen der Patienten einatmet.

Schon früh erkannte man die potentielle gesundheitliche Gefahr für das OP-Personal, die von Narkosegasen ausgehen kann. Hewitt et al. berichteten erstmals über eine Verunreinigung des Arbeitsplatzes mit Narkosegasen 1893. Mögliche inhalative Schädigungen der Personen am Arbeitsplatz mit Lachgas (Stickoxydul), Chloroform- oder Ätherdämpfen mahnte der Chirurg Kirschner bereits 1925 an. Eine Arbeitsgruppe um Perthes beschäftigte sich 1925 ausführlich mit dem Problem und 1929 gelang es Hirsch und Kappus die berufliche Exposition, anhand der Äthertropfnarkose zu quantifizieren. Es wurden Werte von 0,1 bis 0,001 Vol.-Promille an Äthermengen im Operationssaal gemessen und zum ersten Mal wurde der Ruf nach Schutzvorrichtungen laut. Die Verunreinigungen wurden zunächst jedoch als minimal und nicht besorgniserregend angesehen. Erst 1964 warf eine Arbeitsgruppe um Hügin die Frage auf, ob nicht weniger die einzelne Exposition als vielmehr die chronische Belastung des OP-Personales mit Spuren niedriger Konzentrationen von zum Beispiel Halothan nicht

zu einer toxischen Leberschädigung führen könnte. Als Vaisman et al. 1967 und Bruce et al. 1968 teratotoxische und kanzerogene Wirkungen von Inhalationsanästhetika nachwiesen, war eine Vielzahl von epidemiologischen und tierexperimentellen Studien in den darauf folgenden Jahren die Folge. Keine der Untersuchungen konnte eine bleibende Schädigung oder gesundheitliche Beeinträchtigung von OP-Personal durch Inhalationsanästhetika in so genannten subnarkotischen Dosierungen widerlegen. Eine Untersuchung von Witcher et al. konnte 1971 durch den Einsatz einer Narkosegasabsaugung die Reduzierung der Schädigung mit Inhalationsanästhetika beweisen. Mit der Entwicklung von moderneren Narkosegeräten, die eine Narkoseabsaugung integriert hatten und der Installation von besseren Belüftungssystemen der Operationssäle konnten die schädlichen Substanzen besser abgeleitet und die Exposition weiter verringert werden. Dennoch wiesen Mehta et al. 1978 auf eine besondere Belastung des Anästhesie-Personales am Beispiel von Lachgasmessungen hin. Die Mittelwerte lagen zwischen 586ppm im Operationssaal und 1829ppm im Einleitungsraum der Anästhesie. Endotrachealtubus und Anästhesien mit minimalem Frischgasfluss konnten die Emissionen weiter reduzieren.

Durch die Entwicklung der geschlossenen Narkosesysteme, z. B. Physioflex der Firma Dräger, Lübeck, konnte die Menge der in die Umgebungsluft des Operationssaales austretenden Tränergase, einer Inhalationsanästhesie weiter eingeschränkt werden. Jedoch ist die Arbeitsplatzbelastung bei der Anwendung einer balancierten Anästhesie mit Inhalationsanästhetika und Lachgas als Tränergas nicht zu vermeiden. Leckagen können im sogenannten Hochdrucksystem, nämlich von der zentralen Gasversorgung oder einer Hochdruckgasflasche bis zum Narkosegerät, aber auch im Niederdrucksystem, vom Druckwandler über den Beatmungsschlauch bis hin zum Endotrachealtubus, auftreten. Diffusionsvorgänge am Schlauchsystem, am Patienten selbst, eine nachlässige Arbeitsweise der Anästhesisten oder veraltete Absaugevorrichtungen verstärken das Problem noch.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung bestätigen nicht nur die der Studie von Mehta et al. aus dem Jahre 1978, sondern zeigen weiterhin, dass trotz der bis dato weit verbesserten Narkosetechniken und technischen Verbesserungen im OP-Betrieb die Arbeitsplatzbelastung mit Narkosegasen beträchtlich ist. Auch die Exhalation rückverteilter Narkosegasreste des Patienten später im Aufwachraum stellt einen weiteren gesundheitlichen Gefahrenfaktor dar.

All diese Teilaspekte beschreiben in Ihrer Gesamtheit die Arbeitsplatzbelastung von anästhesiologischem und operativem Personal im täglichen Betrieb, sind aber bisher in Ihrer Relevanz sehr inhomogen mit Studien aufgeklärt.

Technische Aspekte, wie zum Beispiel Narkosegasabsaugung, Größe der Operationssäle, Lüftungsanlage sind besser untersucht als individuelle Aspekte wie Anästhesietechnik, Arbeitsweise des Personales, Einfluss auf kognitive Funktionen der Mitarbeiter. Somit bleibt trotz allem eine zusammenfassende Beurteilung weiterhin schwierig. Allerdings zeigt diese Untersuchung den zusätzlichen Vorteil durch die Wahl des Trägergases einer inhalativen Anästhesie auf.

Selbst bei Beachtung und Umsetzung der aktuellen technischen Standards und einer minimal flow Anästhesie sind die gemessenen Konzentrationen in der unmittelbaren Umgebung des Anästhesisten während einer Narkose mit Lachgas als Trägergas mindestens neun mal so hoch wie mit Xenon.

Als erste europäische Länder setzten Schweden und Dänemark Anfang der achtziger Jahre Richtwerte für Inhalationsanästhetika fest. Bruce und Bach sorgten mit ihren Untersuchungen an Lachgas und Halothan (1976) dafür, dass 1977 durch das NIOSH (National Institute of Safety and Health) zum ersten Mal ein Richtwert für ein inhalatives Anästhetikum erstellt wurde (25ppm für Lachgas bei achtstündiger Belastung).

Heute sind den Substanzen sogenannte MAK-Werte zugeordnet. Für Lachgas wurde der MAK-Wert aus Mangel an neuen Untersuchungen nicht aktualisiert. Gesundheitliche Konsequenzen aus langzeitlicher Belastung sind bisher nicht ausreichend untersucht. Die amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften empfehlen jedoch für den regelmäßigen Gebrauch von Lachgas heute einen Wert von 25 bis 100 ppm nicht kontinuierlich zu überschreiten.

Für beide Trägergase sind Spitzenwerte nach Intubation oder Extubation am Kopf des Patienten (19.2 ± 5.0 ppm oder 26.0 ± 10.9 ppm für Xenon und 1057 ± 277 ppm oder 5323 ± 686 ppm für Lachgas) und in 180cm Höhe am Patienten (12.0 ± 2.5 ppm oder 25.7 ± 8.8 ppm für Xenon und 382 ± 91 ppm oder 1107 ± 238 ppm für Lachgas) ermittelt worden, also in direkter Umgebung des Anästhesisten. Für Xenon fiel die mittlere gemessene Konzentration nach der initial hohen Konzentration ab (2.8 ± 1.5 ppm und 0.6 ± 0.2 ppm nach 15 bzw. 30 min am Kopf und 2.6 ± 1.6 ppm und 0.3 ± 0.1 ppm nach 15 bzw. 30 min in 180cm Höhe). In der Lachgasgruppe fiel die Konzentration nach Intubation nur auf etwa mindestens 25% des Intubationswertes (551 ± 75 ppm und 510 ± 84 ppm nach 15 bzw. 30 min am Kopf und 165 ± 31 ppm und 134 ± 58 ppm nach 15 bzw. 30

min in 180cm Höhe). Die Werte für Lachgas liegen damit in der Nähe des Anästhesisten zeitweise um ein mehrfaches über den empfohlenen Grenzwerten. Lachgas zeigt konstant hohe Konzentrationen (Abfall auf etwa 50% am Kopf, 40% in 180 cm Höhe, gleichbleibend am Boden). Die Messungen am Thorax ergaben sogar einen 4 bis 5fachen Anstieg. Die Xenonkonzentration fällt nach der Intubation bis auf 10% des Ausgangswertes ab und steigt erst nach der Extubation wieder an (siehe Tab.13). Dies kann durch eine bessere Diffusion von Lachgas, einerseits durch die Thoraxwand des Patienten, andererseits durch die Schlauchsysteme des Narkosegerätes, begründet werden. Allerdings kann die OP-Abdeckung auch als Sammelreservoir für Narkosegase in Frage kommen. Da die Messungen nicht über 30 min nach Intubation hinaus registriert wurden, sind die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf nur als Trend zu sehen und in ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer dauerhaften Überschreitung von Grenzwerten und einer damit verbundenen Toxizität eingeschränkt. Aufgezeichnet wurden jedoch Messwerte für Lachgas, die zu allen Zeitpunkten und an allen Messorten ca. um ein 9faches über denen von Xenon lagen. Für Lachgas sind toxische und teratogene Effekte nachgewiesen, für Xenon hingegen widerlegt.

Der Lüftungsmodus transportiert die Luft im Operationssaal von der Raumdecke zum Fußboden hin und soll dabei auch die austretenden Narkosegase mitreißen. Die Untersuchung zeigt, dass für beide Trägergase trotzdem am Fußboden vergleichsweise geringere Konzentrationen gemessen wurden (zwischen 8,4 und 0,3 ppm für Xenon und zwischen 51,6 und 31,6 ppm für Lachgas).

Um einen geeigneten Vergleich zur Xenonnarkose herzustellen, musste für die Studie ein Narkosegas mit ähnlichen pharmakokinetischen Eigenschaften als Vergleichsgruppe gewählt werden. Wegen des ähnlich hohen MAK-Wertes (104% für Lachgas, 71% für Xenon) und des niedrigen Blutlöslichkeitskoeffizienten (0,47 für Lachgas und 0,14 für Xenon) wurde Lachgas als Narkosegas für die Vergleichsgruppe gewählt. Die Indikationen für den Gebrauch von Xenon sind nicht eindeutig bis zu diesem Zeitpunkt und damit kann Xenon nicht Lachgas ersetzen. Allerdings können beide Narkosegase in ähnlichen Konzentrationen grundsätzlich als sogenannte Trägergase für die balancierte Anästhesie fungieren. Trotz allem ist es erstaunlich, dass die gemessene Konzentration an allen Messorten und zu allen Zeitpunkten für Xenon durchschnittlich neun mal so niedrig war wie die für Lachgas. Ein Grund dafür mag in den physikalischen Eigenschaften der Narkosegase liegen:

Xenon ist schwerer und träger als Lachgas, denn es hat eine höhere Molekularmasse (131,1 im Vergleich zu Lachgas mit 44,0) und Dichte ($\rho_{\text{Xe}}=5.366 \text{ g L}^{-1}$ im Vergleich zu Lachgas mit $\rho_{\text{N}_2\text{O}}=1.799 \text{ g L}^{-1}$). Zudem ist die Viskosität höher ($\eta_{\text{Xe}}=23.2 \text{ }\mu\text{Pas}$ im Vergleich zu Lachgas mit $\eta_{\text{N}_2\text{O}}=15.0 \text{ }\mu\text{Pas}$) und die Diffusionskonstante fünf mal niedriger ($0.048 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ im Vergleich zu Lachgas mit $0.246 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$)⁴⁰. Diese Eigenschaften mögen der Grund dafür sein, dass sich Xenon bei der Durchmischung mit Raumluft eher träge, etwa wie eine Flüssigkeit verhält, während Lachgas sich besser mit der Raumluft vermischt. Ein weiterer Grund für das Ergebnis könnte der viermal so niedrige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Xenon (0,14) im Vergleich zu Lachgas (0,47) sein, der die Transportkapazität zum Gewebe einschränkt.

In den letzten Jahren sind die umwelttechnischen Konsequenzen des Gebrauchs von inhalativen Anästhetika der Fokus einiger Studien geworden. Die bisher in der Anästhesie verwandten Narkosegase sind sogenannte Flourkohlenwasserstoffe, die die Ozonschicht der Atmosphäre zerstören. Lachgas hat als Treibhausgas einen 230-mal so großen Effekt wie Kohlendioxid und verbleibt, auch als Abbauprodukt Stickstoffmonoxid, etwa 120 Jahre in der Erdatmosphäre¹⁹⁷. Der Anteil von Lachgas mit Abfallprodukten aus der Anästhesie alleine trägt 0,1% zum Gesamttreibhauseffekt der Erde bei^{198,199}. Xenon als natürliches vorkommendes Element und Edelgas scheint umweltfreundlich zu sein. Da Xenon in der Atmosphäre nur zu einem sehr kleinen Bruchteil vorkommt, sind die Produktionskosten sehr hoch und mit einem immensen Energieaufwand verbunden. Für die Herstellung von 1kg oder 5500 Litern Xenongas werden 500 kWh^{-1} verbraucht. Das so gewonnene Xenon wird nicht nur für die Medizin verwandt (MRT, Nuklear- und Kontrastmitteluntersuchungen, Anästhesie), sondern auch in der Industrie (Abfallwasserverwertung, Elektro- und Computerindustrie, Kalorimeter, Raumfahrtindustrie)²⁰⁰. Deswegen ist der Umweltfaktor, wenn man alle Aspekte der Herstellung, Verwendung und der Effekte von Xenon und Lachgas betrachtet, kein tragfähiges Argument für den Einsatz von Xenon anstelle von Lachgas. Vielmehr sollten beim Gebrauch von Xenon spezielle Indikationen, die vom Patienten oder vom Personal abhängen, in Betracht gezogen werden.

Schlussfolgerung

Die Raumluftkonzentration von Xenon während einer balancierten Anästhesie mit Xenongas ist gering im Vergleich zu einer Anästhesie mit Lachgas. Die Konzentrationen von Lachgas in der hier vorgelegten Studie sind an allen Messorten und zu allen Messzeitpunkten mindestens neun mal so hoch wie während einer Xenonnarkose. Somit scheint der Gebrauch von Xenon anstelle von Lachgas als Trägergas einer balancierten Anästhesie von Vorteil zu sein.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Raumluftkonzentrationen von Xenon und Lachgas während einer balancierten Anästhesie zu vergleichen. Der Studie liegt die Hypothese zugrunde, dass eine niedrigere gemessene Konzentration für Xenon als für Lachgas einen Vorteil für den Einsatz von Xenon als Trägergas bedeuten könnte.

Während einer balancierten Narkose entstehen messbare Raumluftkonzentrationen des verwendeten Narkosegases im Operationssaal. Diese Verunreinigungen der Luft werden vom Anästhesisten und dem übrigen im Op tätigen Personal eingeatmet. Die Narkosegase können entweder durch das Schlauchsystem des Narkosegerätes oder durch den Patienten diffundieren, werden aber auch während der Anästhesieeinleitung und der Ausleitung an die Umgebungsluft abgegeben.

Insgesamt wurden 64 Patienten für elektivchirurgische Operationen der Risikoklassifizierungen ASA I bis II und Mallampati I bis II in die Studie eingeschlossen. 32 Patienten erhielten eine Xenonnarkose und 32 Patienten in der Kontrollgruppe eine Lachgasnarkose. Lachgas wurde als Vergleichssubstanz ausgewählt, da es bezüglich seiner pharmakokinetischen Eigenschaften dem Xenongas am ähnlichsten ist. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 59 Jahren. In der Xenongruppe waren 11 Frauen und 21 Männer, in der Vergleichsgruppe fanden sich 18 weibliche und 14 männliche Patienten. Das Gewicht der Patienten lag innerhalb von $\pm 20\%$ des Idealgewichtes. Die Patienten der Studie unterschieden sich nicht signifikant im Bezug auf Alter, Größe oder Gewicht. Alle Patienten wurden mit Midazolam prämediziert und erhielten zur Narkoseeinleitung Remifentanyl und Propofol. Nach Bewusstseinsverlust wurden die Patienten mit einem Gemisch aus Xenon oder Lachgas (60%) und Sauerstoff (40%) für 60 Sekunden beatmet und dann nach Applizierung eines Muskelrelaxans orotracheal intubiert. Die Narkose wurde dann mit dem angegebenen Gasgemisch und einer kontinuierlichen Remifentanylinfusion unterhalten und bei Bedarf zusätzlich Propofol als Bolus gegeben.

Die Gaskonzentrationsmessungen von Xenon oder Lachgas wurden mit einem Massenspektrometer vorgenommen. Das Gerät wurde vor jeder Messserie mit einem Testgas geeicht und das Narkosekreissystem vor jeder Narkose gespült. Die Gasmessungen wurden zu vier Zeitpunkten durchgeführt: direkt nach der Intubation, nach 15 und 30 Minuten und nach der Extubation. Vier Orte wurden für die Messungen

gewählt: jeweils 5 cm neben dem Kopf und dem Thorax des Patienten, auf dem Fußboden und in 180 cm Höhe über dem Fußboden.

Die Lachgaskonzentration war an allen Orten und zu allen Zeitpunkten mindestens neunmal so hoch wie die Xenonkonzentration. Die Gründe hierfür sind in den physikalischen Eigenschaften der beiden Gase zu suchen. Xenon ist schwerer und träger als Lachgas und verhält sich damit bei der Durchmischung mit der Umgebungsluft eher wie eine Flüssigkeit. Weiterhin diffundiert Lachgas besser durch das Schlauchsystem des Narkosegerätes. Zudem hat Lachgas einen höheren Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten, der es dem Gas ermöglicht, sich besser im Gewebe des Patienten zu verteilen. Für beide Narkosegase wurde die höchste Konzentration nach Intubation oder Extubation gemessen. Die hohen Intubationswerte ergaben sich aus der Tatsache, dass alle Patienten während der Narkoseeinleitung, jedoch vor der Intubation, mit dem zu untersuchenden Gasgemisch über eine Gesichtsmaske beatmet wurden. Dies limitiert die Aussagekraft, da hierdurch vermeidbar hohe Konzentrationen entstanden. Wäre die Narkosegasapplikation erst nach dem Einführen eines Endotrachealtubus, welcher den Atemweg zur Umgebungsluft hin abdichtet, gestartet worden, hätten sich vermutlich niedrigere Messwerte ergeben. Während der Narkoseausleitung und Extubation erwachten die Patienten bei einer subanästhetischen Gaskonzentration, der MAK-awake. Das erklärt die hohen Meßwerte nach der Extubation. Im Vergleich zur jeweils höchsten Konzentration fiel die Xenonkonzentration im Narkoseverlauf jedoch deutlicher ab als die Lachgaskonzentration. Auch dafür zeigen sich die Diffusionseigenschaften von Lachgas verantwortlich, denn Lachgas durchdringt das Gewebe des Patienten und die Beatmungsschläuche des Narkosesystemes scheinbar besser.

Die von den amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften vorgeschriebenen Lachgashöchstwerte von 25 bis 100ppm werden in dieser Untersuchung deutlich überschritten. Nach der Intubation fiel die Lachgaskonzentration am Kopfende in 180cm Höhe von Spitzenwerten bis zu 382 ± 91 ppm auf 165.6 ± 31.9 ppm (15min) und 134.1 ± 58.1 ppm (30min) ab. Für vergleichbaren Xenonwerte wurden nach Intubation mit 12.0 ± 2.5 ppm gemessen und fielen dann ab (2.6 ± 1.6 ppm nach 15 und 0.3 ± 0.1 ppm nach 30min). Dies spiegelt die initial hohe Belastung durch die Maskenbeatmung wieder. Da die Messungen aber nicht über 30 Minuten hinaus bis zur Extubation durchgeführt wurden, kann aus dieser Studie nicht direkt auf eine mögliche Toxizität geschlossen werden. Gesundheitliche Schäden aus chronischer Exposition sind bis heute nicht eindeutig belegt. Dennoch ist der Gebrauch von Xenon wegen des günstigeren

Nebenwirkungsprofiles gegenüber Lachgas von Vorteil. Xenon ist als natürlich vorkommendes Gas umweltfreundlich, während Lachgas einen 230-mal so großen Treibhauseffekt hat wie Kohlendioxid. Zudem verbleibt Lachgas mit seinen Abbauprodukten etwa 120 Jahre in der Erdatmosphäre und steuert etwa 0,1% zum Gesamttreibhauseffekt der Erde bei. Allerdings stellen die hohen Produktionskosten und der gewaltige Energieverbrauch (500kWh^{-1} für 1kg oder 5500l Xenongas) bei der Gewinnung von Xenon die Umweltverträglichkeit in Frage. Der komplette Ersatz von Lachgas durch Xenon kann zu diesem Zeitpunkt allein wegen der niedrigen Raumluftkonzentrationen nicht gerechtfertigt werden. Der Gebrauch von Xenon ist unter Umständen für Patienten und Personal mit Risikoprofil von Vorteil.

6 Literatur

1. Hewitt FW: Anaesthetics and their administration. 1893 Charles Griffin and Co., London
2. Kirschner M: Zur Hygiene des Operationssaales. Zentralblatt für Chirurgie 1925; 39: 2162-2165
3. Perthes G: Schutz der am Operationstisch Beschäftigten vor Schädigung durch die Narkosegase. Zentralblatt für Chirurgie 1925; 16: 852-854
4. Hirsch J, Kappus AL: Über die Mengen des Narkoseäthers in der Luft von Operationssälen. Zentralblatt für Hygiene und Infektionskrankheiten 1929; 110: 391-398
5. Hügin W: Leberschädigung des Anästhesisten als Berufskrankheit? Anästhesist 1964; 13: 317
6. Vaisman AI: Working conditions in surgery and their effect on the health of anaesthetists. Eksperimental'naia khirurgiia Anesteziologii 1967; 3: 44-49
7. Bruce DL, Eide KA, Linde HW, Eckenhoff JE: Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey. Anesthesiology 1968; 29: 565-569
8. American Society of Anesthesiologists (ASA): Report of an adhoc committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. Occupational disease among operating room personnel: a national study. Anesthesiology 1974; 41 (4): 321-340
9. Cohen EN: Anesthetic exposure in the workplace. P.S.G.Publishing Company 1980; Littleton, Massachusetts
10. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, Witcher CE, Brodski JB, Gift HC, Greenfield W, Jones TW, Driscoll EJ: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. Journal of the American Dental Association 1980; 101: 21-31
11. Vieira E, Cleaton-Jones PE, Austin JC, Moyes DG, Shaw R: Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. Anesthesia Analgesia 1980; 59 (3): 175-177
12. Kugel G, Letelier C, Atallah H, Zive M: Chronic low level nitrous oxide exposure and infertility. Journal of Dental Research 1989; 68, 313
13. Witcher CE, Cohen EN, Trudell JR: Chronic exposure to anesthetic gases in the operating room. Anesthesiology 1971; 35 (4): 348-353

14. Mehta S, Burton P, Simms JS: Monitoring of occupational exposure to nitrous oxide. *Canadian Anaesthetic Society Journal* 1987; 25 (5): 419-423
15. 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 patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2007; 106: 463-71
16. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, Beeker T, Rossaint R. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94: 198-202
17. Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R.: Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005 Jul; 49(6): 743-9
18. 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* 1990; 45(4): 273-8.
19. Dingley J, Findlay GP, Foex BA, Mecklenburgh J, Esmail M, Little RA: A closed xenon anesthesia delivery system. *Anesthesiology* 2001; 94: 173-6
20. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic *Lancet* 1990; 335(8703): 1413-5.
21. 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* 1993; 48: 1045-9
22. Nakata Y, Goto T, Morita S: Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 1157-61
23. Goto T, Saito G, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S: Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997; 86: 1273-8
24. Goto T, Saito G, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S: Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79: 595-9

25. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80(2): 255-6
26. Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, Taylor-Busch M, Cohen PJ: Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 1980; 210: 899-901
27. Dingley J, Tooley J, Porter H, Thoresen M. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke* 2006; 37(2):501-6
28. Schmidt M, Marx T, Glöggel E, Reinelt H, Schirmer U. Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology*. 2005; 102(5): 929-36.
29. Ma D, Hossain M, Pettet GK, Luo Y, Lim T, Akimov S, Sanders RD, Franks NP, Maze M. Xenon preconditioning reduces brain damage from neonatal asphyxia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006; 26(2): 199-208
30. Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, Taylor KM, Maze M. Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: phase I study. *Anesthesiology*. 2006; 104(3): 458-65
31. Jungwirth B, Gordan ML, Blobner M, Schmehl W, Kochs EF, Mackensen GB. Xenon impairs neurocognitive and histologic outcome after cardiopulmonary bypass combined with cerebral air embolism in rats. *Anesthesiology* 2006; 104(4): 770-6
32. Brandt L: *Illustrierte Geschichte der Anästhesie* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1997; Teil I, S.49
33. Carmel R, Rabinowitz AP, Mazumder A: Metabolic evidence of cobalamin deficiency in bone marrow cells harvested for transplantation from donors given nitrous oxide. *European Journal of Haematology* 1993; 50(4): 228-33
34. Nunn JF: Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59(1): 3-13
35. Schilling RF: Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? *Journal of the American Medical Association* 1986; 255(12): 1605-6
36. Skacel PO, Hewlett AM, Lewis JD, Lumb M, Nunn JF, Chanarin I: Studies on the haemopoietic toxicity of nitrous oxide in man. *British Journal of Haematology* 1983; 53(2): 189-200

37. Kennedy RR, Stokes JW, Downing P: Anaesthesia and the "inert" gases with special reference to xenon. *Anaesthesia and Intensive Care* 1992; 20: 66-70
38. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH: Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *Journal of Physiology* 1946; 105: 197-204
39. Cullen SC, Gross EG: The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science* 1951; 113: 580-2
40. Lide DR. *CRC Handbook of chemistry and physics*. 83rd ed. London, New York: Chemical Rubber Company, 2003
41. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S: The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 255-6
42. Steward A, Allott PR, Cowles AI, Mapleson WW: Solubility coefficients for inhaled anaesthetics for water, oil and biological media. *British Journal of Anaesthesia* 1973; 45: 282-93
43. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, Niimi Y, Morita S: Minimum alveolar concentration (MAC) of Xenon with Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology* 2001; 94: 611-4
44. Cullen SC, Eger EI, Cullen BF, Gregory P: Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology* 1969; 31: 305-9
45. Miyazaki Y, Adachi T, Utsumi J, Shichino T, Segawa H: Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88: 893-7
46. Watanabe I, Takenoshita M, Sawada T, Uchida I, Mashimo T.: Xenon suppresses nociceptive reflex in newborn rat spinal cord in vitro; comparison with nitrous oxide. *European Journal of Pharmacology* 2004; 496. 71-6
47. Fujinaga M, Maze M: Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Molecular Neurobiology* 2002; 25(2): 167-89.
48. Ohara A, Mashimo T, Zhang P, Inagaki Y, Shibuta S, Yoshiya I: A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesthesia Analgesia* 1997; 85: 931-6
49. Franks NP, Dickinson R, De Sousa SL, Hall AC, Lieb WR: How does Xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998; 396: 324

50. Nägele P, Metz LB, Crowder M.: Xenon acts by inhibition of non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in *Caenorhabditis elegans*. *Anesthesiology* 2005; 103: 508-13
51. Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anesthetics. *Nature* 1994; 367: 607-14
52. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, Mascia MP, Valenzuela CF, Hanson KK, Greenblatt EP, Harris RA, Harrison NL.: Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA (A) and glycine receptors. *Nature* 1997; 389: 385-9
53. De Sousa SLM, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2002; 92: 1055-66
54. Fukuda T, Nishimoto C, Hisano S, Miyabe M, Toyooka H.: The analgesic effect of xenon on the formalin test in rats: a comparison with nitrous oxide. *Anesthesia Analgesia* 2002; 95: 1300-4
55. Ma D, Sanders RD, Halder S, Rajakumaraswamy N, Franks NP, Maze M. : Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats. *Anesthesiology* 2004; 100: 1313-8
56. Petzelt C, Oses-Prieto J, Klett FF, Schmehl W, Kox WJ: Effects of xenon on intracellular Ca^{2+} release in human endothelial cells. *Experimental Biology Online* 1997; 2: 3-9
57. Petzelt C, Taschenberger G, Schmehl W, Kox WJ. Xenon – induced inhibition of calcium regulated transitions in the cell cycle of human endothelial cells. *European Journal of Physiology* 1999; 437: 737-44
58. Franks JJ, Horn J-L, Janicki K, Singh G. Halothane, Isoflurane, xenon, and nitrous oxide inhibit calcium ATPase pump activity in rat brain synaptic plasma membranes. *Anesthesiology* 1995; 82: 108-17
59. Singh G, Janicki K, Horn J-L, Janson VE, Franks JJ: Inhibition of plasma membrane calcium ATPase pump activity in cultured C6 glioma cells by halothane and xenon. *Life Sciences* 1995; 56: PL 219-24
60. Bracken A, Burns THS, Newland DS: A trial of xenon as a non-explosive anaesthetic. *Anaesthesia* 1956; 11: 40-9

61. Natale G, Ferrari E, Pellegrini A, Formichi B, Del Turco M, Soldani P, Paparelli A, Giunta F: Brain organ morphology and blood analysis after subchronic exposure to xenon in rats. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 227-33
62. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, Eichinger HM, Radermacher P, Georgieff M: Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1991; 91: 1047-52
63. Marx T, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M, Froeba G: Hemodynamics and catecholamines in anesthesia with different concentrations of xenon. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 215-21
64. 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* 2001; 95: 999-1006
65. Schroth SC, Schotten U, Alkanoglu O, Reyle-Hahn MS, Hanrath P, Rossaint R: Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 422-7
66. Luttrupp HH, Romner B, Perhag L, Eskilsson J, Fredriksen S, Werner O: Left ventricular performance and cerebral haemodynamics during xenon anaesthesia. *Anaesthesia* 1993; 48: 1045-9
67. Nakata Y, Goto T, Morita S: Effects of xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. *Anesthesiology* 2001; 90: 406-10
68. Nakata Y, Goto T, Saito G, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Tsuruta Y, Niimi Y, Morita S: Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 2000; 92: 1043-8
69. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte Am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, Giunta F, Del Turco M, Erdmann W, Tenbrinck R, Hammerle AF, Nagele P; Xenon Study Group.: Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003; 98(1): 6-13
70. 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 patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2007; 106(3): 463-71

71. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, Becker T, Rossaint R. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 94(2): 198-202
72. Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R.: Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(6): 743-9
73. 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*. 2005; 60(10): 960-7.
74. De Rossi LW, Horn NA, Baumert J, Gutensohn K, Hutschenreuter G, Rossaint R: Xenon does not affect human platelet funktion in vitro. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 93: 635-40
75. De Rossi LW, Horn NA, Stevanovic A, Buhre W, Hutschenreuter G, Rossaint R: Xenon modulates neutrophil adhesion molecule expression in vitro. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 139-143
76. Dettmers C, Hartmann A, Tsuda Y, Schuier F, Wassmann HD, Schumacher H-W, Czernicki Z: Stable xenon effects on regional cerebral blood flow and electroencephalography in normal baboons and volunteers. *Advances in Neurosurgery* 1987; 15: 67-71
77. Lewelt W, De Witt D, Stewart L, Keenan R: Cerebral blood flow and somatosensory evoked potentials with several xenon concentrations in primates. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 209-14
78. Utsumi J, Adachi T, Kurata J, Miyazaki Y, Shibata M, Murakawa M, Arai T, Mori K: Effect of xenon on central nervous system electrical activity during sevoflurane anaesthesia in cats: comparison with nitrous oxide. *Brithish Journal of Anaesthesia* 1998; 80: 628-33
79. Fukuda T, Nakayama H, Yanagi K, Mizutani T, Myiabe M, Ohshima N, Toyooka H: The effects of 30% and 60% Xenon inhalation on pial vessel diameter and intracranial pressure in rabbits. *Anesthesia Analgesia* 2001; 92: 1245-1250
80. Frietsch T, Bogdanski R, Blobner M, Werner CH, Kuschinski W, Waschke KF: Effects of Xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats. *Anaesthesiology* 2001; 94: 290-297

81. Rex S, Schaefer W, Meyer PH, Rossaint R, Boy C, Setani K, Bull U, Baumert JH: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans. *Anesthesiology* 2006; 105(5): 936-43
82. De Sousa LM, Dickinson R, Lieb W, Franks N: Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics Isoflurane and Xenon. *Anesthesiology* 2000; 92: 1055-1066
83. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Franks NP, Maze M: Combination of Xenon and Isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygen-glucose deprivation injury in a neuronal-glia co-culture model. *Anesthesiology* 2003; 99(3): 748-751
84. Wilhelm S, Ma D, Maze M, Franks NP. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002; 96: 1485-91
85. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, Breier A. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 301-7
86. Nagata A, Nakao Si S, Nishizawa N, Masuzawa M, Inada T, Murao K, Miyamoto E, Shingu K: Xenon inhibits but N(2)O enhances ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices. *Anesthesia Analgesia* 2001; 92(2): 362-8
87. Ma D, Yang H, Lynch J, Franks NP, Maze M, Grocott HP. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology* 2003; 98: 690-8
88. Homi HM, Yokoo N, Ma D, Warner DS, Franks NP, Maze M, Grocott HP: The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology* 2003; 101(1):876-81
89. Coburn M, Maze M, Franks NP: The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Critical Care Medicine* 2008; 36(2): 647-8
90. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I: Pulmonary resistance in dogs: a comparison of xenon with nitrous oxide. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995; 42: 547-53
91. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froeba G, Baeder S, Georgieff M, Radermacher P: Respiratory mechanics during xenon anesthesia in pigs. *Anesthesiology* 1991; 91: 1378-86

92. Baumert JH, Reyle-Hanh 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. *British Journal of Anaesthesia* 2000; 88(4): 540-545
93. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froeba G, Georgieff M, Radermacher P: Continuous arterial Po₂ and Pco₂ measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination. *Anesthesiology* 1999; 90: 829-34
94. Cullen SC, Eger E I, Cullen B F, Gregory P: Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology* 1969; 31(4): 305-9
95. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshiya I: Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 74(6): 670-3
96. Petersen-Felix S, Luginbühl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM: Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 742-7
97. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Niimi Y, Morita S: Xenon suppresses the hypnotic arousal in response to surgical stimulation. *Journal of clinical Anesthesia* 2001; 11: 305
98. Ferrari A, Erdmann W, Del Tacca M, Formichi B, Volta CA, Ferrari E, Bissolotti G, Giunta F: Xenon anesthesia: clinical results and recycling of gas. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 153-5
99. Froeba G, Baeder S, Calzia E, Georgieff M, Marx T: Xenon washin and washout time during controlled mechanical ventilation in an animal model. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 157-60
100. Coburn M, Kunitz O, Baumert JH: Patients' self-evaluation after 4-12 weeks following xenon or propofol anaesthesia: a comparison. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 870-4
101. Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, Kunitz O, Fimm B, Rossaint R.: Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98(6): 756-62
102. Nakata Y, Goto T, Niimi Y, Morita S: Cost analysis of xenon anesthesia: a comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *Journal of clinical Anesthesia* 1999; 11: 477-81

103. Saito G, Saito M, Goto T, Morita S: Priming of anesthesia circuit with xenon for closed circuit anesthesia. *Artificial Organs* 1997; 21: 70-82
104. Ferrari A, Erdmann W, Del Tacca M, Formichi B, Volta CA, Ferrari E, Bissolotti G, Giunta F: Xenon anesthesia: clinical results and recycling of gas. *Cardiopulmonary Pathophysiology* 1998; 7: 153-5
105. Weigt HU, Georgieff M, Beyer C, Wachter U, Fohr KJ: Xenon incorporated in a lipid emulsion inhibits NMDA receptor channels. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 47(9): 1119-24
106. Stenqvist O: Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8):757-60
107. Hapfelmeier G, Zieglgangersberger W, Hasender R, Schneck H, Kochs E: Nitrous oxide and xenon increase the efficacy of GABA at recombinant mammalian GABA(A) receptors. *Anesthesia Analgesia* 2000; 91(6): 1542-9
108. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF: Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *Journal of Neuroscience* 1998; 18: 9716-26
109. Jevtovic-Todorovic M, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, Zorumski CF, Olney JW: Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine* 1998; 4(4): 460-3
110. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP: Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide and cyclopropane. *Molecular Pharmacology* 2004; 65(2): 443-52
111. Bjørneboe A, Ibsen B, Johnsen S: Curare, tracheotomy and nitrous oxide-oxygen overpressure ventilation in therapy a case of tetanus. *Ugeskrift for Læger* 1953; 115(42): 1535-7
112. Lassen HC, Bjørnboe M, Ibsen B, Neukirch F: Treatment of tetanus with curarisation, general anaesthesia and intratracheal positive-pressure ventilation. *The Lancet* 1955; 267(6847): 1040-4
113. Amess JA, Burman JF, Rees GM, Nancekieveill DG, Mollin DL: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *The Lancet* 1978; 2(8085): 339-42
114. Layzer RB: Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *The Lancet* 1978; 2(8102): 1227-30

115. Beck WS: Cobalamine as coenzyme: a twisting trail of research. *American Journal of Hematology* 1990; 34(2):83-9
116. Banerjee RV, Matthews RG: Cobalamine-dependent methionine synthase. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1990; 4(5): 1450-9
117. Guttormsen AB, Refsum H, Ueland PM: The interaction between nitrous oxide and cobalamin. Biochemical effects and clinical consequences. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8): 753-6
118. Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW: Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* 2003; 122(3): 609-16
119. Vaisman AI: Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthetist. *Eksperimentalnaia Khirurgiia i Anesteziologiia* 1967; 12(3): 44-9
120. Vieira E, Cleaton-Jones PE, Austin J, Fatti PL: Intermittent exposure of gravid rats to 1% nitrous oxide and the effect on the postnatal growth of their offspring. *South African Medical Journal* 1987; 53(3): 106-8
121. Kugel G, Letelier C, Zive MA, King JC: Nitrous oxide and infertility. *Anesthesia Progress* 1990; 37(4): 176-80
122. Nunn JF: Nitrous oxide and pregnancy. *Anaesthesia* 1987; 42(4): 427-8
123. Baden JM, Rice SA: Metabolism and toxicity. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, 5th edition, volume 1. 2001 Churchill Livingstone, New York
124. Ellis FR, Clarke IM, Appleyard TN, Dinsdale RC: Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexamethasone. *British Medical Journal* 1974; 4(5939): 270-1
125. Mauritz W, Hackl W, Sporn P, Steinbereithner K: Malignant hyperthermia in Austria III. Anesthesia in susceptible patients. *Anaesthesist* 1988; 37(8): 522-8
126. Halliday NJ: Malignant hyperthermia. *Journal of Craniofacial Surgery* 2003; 14(5): 800-2
127. Collins JC: *Principles of anaesthesiology* 1976; 2nd ed, Lea&Febiger
128. Hickey RF, Egers EI: Nitrous oxide. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, fifth edition, volume 1 2001; Churchill Livingstone, New York
129. Hohner P, Reiz S: Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8): 763-6

130. Ebert TJ: Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. *Anesthesiology* 1990; 72(1): 16-22
131. Sellgren J, Ponten J, Wallin BG: Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1990; 73(1): 20-7
132. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Effects of nitrous oxide on myocardial contractility as evaluated by the preoad recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 73(6): 1148-57
133. Cason BA, Demas KA, Mazer CD, Gordon HJ, Hickey RF: Effects of nitrous oxide on coronary pressure and regional contractile function in experimental myocardial ischaemia. *Anesthesia Analgesia* 1991; 72(5): 604-11
134. Carton EG, Housmans PR: Role of transsarcolemmal Ca^{2+} entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. *Anesthesia Analgesia* 1992; 74(4): 575-9
135. Balasaraswathi K, Kumar P, Rao TL, El-Etr AA: Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) as an index for nitrous oxide use during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1981; 55(6): 708-9
136. Milocco I, Schlossman D, William-Olsson G, Appelgren LK: Fentanyl-droperidol-nitrous oxide anaesthesia in patients with ischemic heart disease and various degrees of left ventricular functional impairment. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1985; 29(7): 683-92
137. Cahalan MK, Prakash O, Rulf EN, Cahalan MT, Mayala AP, Lurz FC, Rosseel P, Lachitjaran E, Siphanto K, Gussenhoven EJ: Addition of nitrous oxide to fentanyl anesthesia does not induce myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease. *Anesthesiology* 1987; 67(6): 925-9
138. Slavik JR, LaMantia KR, Kopriva CJ, Prokop E, Ezekowitz MD, Barash PG: Does nitrous oxide cause regional wall motion abnormalities in patients with coronary heart disease? An evaluation by 2D-transoesophageal echocardiography. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67(7): 695-700
139. Houltz E, Caidahl K, Hellstrom A, Gustavsson T, Milocco I, Ricksten SE: The effects of nitrous oxide on left ventricular systolic and diastolic performance before and after cardiopulmonary bypass: evaluation by computer-assisted 2D

and doppler echocardiography in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesia Analgesia* 1995; 81(2): 243-8

140. Hohner P, Backman C, Diamond G, Friedman A, Haggmark S, Johansson G, Karp K, Reiz S: 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 ischemia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8):793-804
141. Hohner P, Reiz S: Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(8):763-6
142. Meretoja OA, Takkunen O, Heikkila H, Wegelius U: Haemodynamic response to nitrous oxide during high-dose fentanyl pancuronium anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1985; 29(1): 137-41
143. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J: Pulmonary vascular response to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1982; 57(1): 9-13
144. Fyman PN, Triner L, Schranz H, Hartung J, Casthley PA, Abrams LM, Keaney AE, Cottrell JE: Effect of volatile anaesthetics and nitrous oxide-fentanyl anaesthesia on bleeding time. *British Journal of Anaesthesia* 1984; 56(11): 1197-200
145. Gibbs NM: The effect of anaesthetic agents on platelet function. *Anaesthesia Intensive Care* 1991; 19(4): 495-505
146. Nygard E, Naesh O, Hindberg I, Valentin N: Effect of nitrous oxide and volatile anaesthetics on platelet function in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38(1): 40-2
147. Philp RB, Arora P, McIver DJ: Effects of gaseous anesthetics and ultrashort and short-acting barbiturates on human blood platelet free cytosolic calcium: relevance to their effects on platelet aggregation. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1992; 70(8): 1161-6
148. Kozek-Langenecker SA: The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Current Drug Targets* 2002; 3(3): 247-58
149. Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK, Barsoum LZ: Effects of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70(2): 154-9

150. Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, Dahm PL, Uski T: Cerebral blood volume (CBV) in humans during normo- and hypocapnia: influence of nitrous oxide (N₂O). *Anesthesiology*. 2001; 95(5): 1079-82
151. Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Berntman L, Uski T: Effects of nitrous oxide on human regional blood flow and isolated pial arteries. *Anesthesiology* 1994; 81(2): 396-402
152. Rampill IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI: Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998; 89(3): 671-7
153. Yacoub O, Doell D, Kryger MH, Anthonisen NR: Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. *Anesthesiology* 1976; 45(4): 385-9
154. Bindslev L, Cannon D, Sykes MK: Reversal of nitrous oxide-induced depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by lignocaine hydrochloride during collapse and ventilation hypoxia of the left lower lobe. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58(4): 451-6
155. Merkel G, Eger EI 2nd: A comparative study of halothane and halopropane including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57
156. Röwer R: *Anästhesiologische Pharmakotherapie* 2004; Thieme, Stuttgart New York, (3.2.4.), 97
157. Schwilden H, Röpcke H, Drosler S: Clinical potency of nitrous oxide—is MAC the gold standard? *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1995; 30(6): 337-40
158. Chapman CR, Benedetti C: Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain: partial reversal with a narcotic antagonist. *Anesthesiology* 1979; 51(2): 135-8
159. Yang JC, Clark WC, Nqai SH: Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man. *Anesthesiology* 1980; 52(2): 414-7
160. Qouck RM, Curtis BA, Reynolds BJ, Mueller JL: Dose dependant antagonism and potentiation of nitrous oxide antinociception by naloxone in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 1993; 267(1): 117-22
161. Finck AD, Samaniego E, Ngai SH: Nitrous oxide selectively releases Met5-enkephalin and Met5-enkephalin-Arg-Phe7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. *Anesthesia Analgesia* 1995; 80(4): 664-70

162. Fang F, Gou T-Z, Davies MF, Maze M: Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *European Journal of Pharmacology* 1997; 336(2-3): 137-41
163. Hashimoto T, Maze M, Ohashi Y, Fujinaga M: Nitrous oxide activates GABAergic neurons in the spinal cord in Fischer rats. *Anesthesiology* 2001; 95(2):463-9
164. Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V, Mennerick S, Perez-Reyes E, Zorumski CF: A $\text{Ca}_v3.2$ channel is a molecular substrate for inhibition of T-type calcium currents rat sensory neurons by nitrous oxide. *Molecular Pharmacology* 2001; 60(3): 603-10
165. Rupreth J, Dworacek B, Bonke B, Dzoljic MR, van Eijnhoven JH, de Vlieger M: Tolerance to nitrous oxide in volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1985; 29(6):635-8
166. Avramov MN, Shingu K, Mori K: Progressive changes in electroencephalographic responses to nitrous oxide in humans: a possible acute drug tolerance. *Anesthesia Analgesia* 1990; 70(4): 369-74
167. Hellenthal A, Lauven PM: Clinical pharmacology of nitrous oxide. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2001; 36(10): 642-4
168. Eger EI 2nd: The effect of inspired concentration of nitrous oxide on the rate of rise of alveolar concentration. *Anesthesiology* 1963; 24: 153-7
169. Salanitro E, Rackow H: N₂O volumes absorbed and excreted during N₂O anesthesia in children. *Anesthesia Analgesia* 1976; 55(1): 95-9
170. Stoelting RK, Eger EI 2nd: An additional explanation for the second gas effect: a concentrating effect. *Anesthesiology* 1969; 30(3): 273-7
171. Sun X-G, Su F, Shi YQ, Lee C: The “second gas effect” is not a valid concept. *Anesthesia Analgesia* 1999; 88(1): 188-92
172. Fink BR: Diffusion anoxia. *Anesthesiology* 1955; 16(4): 511-6
173. Eger EI 2nd: Anesthetic uptake and action. 1974; Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland: 233
174. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Houltz E, Bengtson JP: Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia normo- and hypoventilation. *British Journal of Anaesthesia* 1973; 72(6): 189-93
175. Schuh FT: Side effects of nitrous oxide. *Anaesthesist* 1975; 24(9) 392-9

176. Yang YF, Herbert L, Rüsch H, Cooling RJ: Nitrous oxide anaesthesia in the presence of intraocular gas can cause irreversible blindness. *British Journal of Medicine* 2002; 325: 532-3
177. Perrault L, Normandin N, Plamondon L, Blain R, Rousseau P, Girard M, Forget G: Tympanic membrane rupture after anesthesia with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1982; 57(4): 325-6
178. Blackstock D, Gettes MA: Negative pressure in the middle ear in children after nitrous oxide anaesthesia. *Canadian Anaesthetic Society Journal* 1986; 33(1): 32-5
179. Old S: Management of trauma. Nitrous oxide is dangerous in pneumothorax. *British Medical Journal* 1993; 306(6891): 1539
180. Sang JC: Nitrous oxide and pneumothorax. *British Journal of Theatre Nursing* 1992; 2(1): 8-10
181. Kaur S, Cortiella J, Vacanti CA: Diffusion of nitrous oxide into the pleural cavity. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(6): 894-6
182. Lanz E, Zimmerschiedt W: Volume and pressure changes due to nitrous oxide diffusion in customary and in low-pressure cuffs of endotracheal tubes. *Anaesthesist* 1976; 25(10): 491-8
183. Karasawa F, Ohshima T, Takamatsu I, Ehata T, Fukuda I, Uchihashi Y, Satoh T: The effect on intracuff pressure of various nitrous oxide concentrations used for inflating an endotracheal tube cuff. *Anesthesia Analgesia* 2000; 91(3): 708-13
184. Tu HN, Saidi N, Leitaud T, Bensaid S, Menvial V, Duvaldestin P: Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. *Anesthesia Analgesia* 1999; 89(1): 187-90
185. Wawersik J: History of anesthesia in Germany. *Journal of Clinical Anesthesia* 1991; 3(3): 235-44
186. Hintzenstern U, Schwarz W: Heyfelder's clinical trial with ether and chloroform. *Anaesthesist* 1996; 45(2): 131-9
187. Larsen: Anästhesie, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1995, 5. Auflage, Kap. 3, Seite 116-22
188. Chalon J, Loew DA, Malebranche J: Effects of dry anesthetic gases on tracheobronchial ciliated epithelium. *Anesthesiology* 1972; 37(3): 338-43
189. Miller RD: Anesthesia, Mapleson Systems, 5th ed, 2000, Churchill and Livingston, (7): 191-3

190. Baum J, Enzenauer J, Krausse T, Sachs G: Soda lime—service, consumption and costs in relation to fresh gas flow. *Anaesthesiologie Reanimation* 1993; 18(4): 108-13
191. Baum JA, Aitkenhead AR: Low flow anaesthesia. *Anaesthesia* 1995; 50 Suppl: 37-44
192. Hargasser S, Breinbauer B, Kling M, Mielke L, Entholzner E, Malek A, Rust M, Hipp RR: Anesthesia with the closed PhysioFlex system in comparison with conventional procedures. *Anaesthesiologie Reanimation* 1994; 19(6): 149-54
193. Tolkstdorf W, Schou J, Brenneisen A: Untersuchung zur Prämedikation in Deutschland 1998. *Anaesthesiologie Intensivmedizin* 1998; 40: 72-6
194. Striebel: Die Anästhesie. 1st ed. Stuttgart, New York: Schattauer, 2003, (3): 36
195. Evers AS, Maze M: Anesthetic Pharmacology. 1st ed. Philadelphia, London: Churchill Livingstone , 2004
196. Goto T: Is there a future for xenon anesthesia? *Canadian Journal of Anesthesia* 2002; 49: 335-8
197. Sanders RD, Franks NP, Maze M: Xenon: No stranger to anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91(5): 709-17
198. Climate Change: Climate Change 1995 - The Science of Climate Change. Cambridge, U.K., The Press 1. Syndicate of the University of Cambridge, 1996.
199. Hanne P, Marx T, Musati S, Santo M, Suwa K, Morita S: Xenon: uptake and costs. *International anesthesiology clinics*. 2001; 39(2): 43-61

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

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. R. Rossaint, Direktor der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, für die freundliche Betreuung des Themas,

Herrn Dr. med. Jan-Hinrich Baumert, Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, für die gute und kontinuierliche Betreuung dieser Arbeit,

Herrn Dr. med. Mark Coburn, Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, für die freundliche Betreuung,

Herrn Dr. med. Marc Hein, Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, für die freundliche Unterstützung,

der Abteilung für Klimatechnik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen für die freundliche Unterstützung und Einsichtnahme in Datenmaterial,

meiner Lebensgefährtin Caroline Diuga, für die Nachsicht und liebevolle Unterstützung,

meinen Eltern Evelyn Balschun und Rolf Zühlsdorff, für ihre Unterstützung,

meinem Bruder Jan-Hendrik Zühlsdorff, für seine Unterstützung,

meinen Freunden Nadine Gier, Olga Stepienova, David Zimmermann und Marco Meeßen, für ihre Unterstützung.

8 Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, Andre Zühlsdorff, das die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten in der ***Klinik für Anästhesiologie*** des Universitätsklinikums Aachen hinterlegt sind.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	André Zühlsdorff
Geburtsdatum	15.03.1969
Geburtsort	Herford
Nationalität	deutsch
Eltern	Evelyn Balschun, geb. 12.05.1949 Rolf Zühlsdorff, geb. 28.05.1946
Familienstand	geschieden

Schulbildung

1975-1979	Städt. Grundschule Oberingstrasse, Herford
1979-1988	Friedrich-Wilhelm-Gymnasium, Herford
1988	Abitur

Zivildienst

1988-1990	Katholisches Altenheim „Maria Rast“ und Mathildenhospital, Herford
-----------	---

Studium

1990-1999	Studium der Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
1994	Ärztliche Vorprüfung
1997	1. Staatsexamen
1998	2. Staatsexamen
1999	3. Staatsexamen
1998-1999	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Mechernich und am Westvaal Hospital, Orkney, Südafrika

Beruflicher Werdegang

1999-2004	Assistenzarzt der anästhesiologischen Abteilung des Universitätsklinikums der RWTH Aachen
2004-2007	Facharzt für Anästhesiologie im Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Seit 2007	Staff Specialist Anaesthetics am Rockhampton Base Hospital, Queensland, Australien