

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Beeinflusst eine Anästhesie mit dem Edelgas Xenon die QT-Zeit?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Carolin Kern
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Schrader

Meiner Familie und Julian

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Xenon Does Not Increase Heart Rate-corrected Cardiac QT Interval in Volunteers and in Patients Free of Cardiovascular Disease

Martin Neukirchen, Maximilian S. Schaefer, Carolin Kern, Sarah Brett, Robert Werdehausen, Philipp Rellecke, Matthias Reyle-Hahn, Peter Kienbaum

Anesthesiology 2015;123(3):542-547

INHALT

1. Einleitung	1
1.1. Einführung in die Xenonanästhesie	1
1.2. Die QT- Zeit und ihre Bedeutung	3
1.3. Fragestellung	5
2. Material und Methoden	6
2.1. Probandenstudie – Xenon-Monoanästhesie	6
2.1.1. Probandenpopulation	8
2.1.2. Bestimmung der QT-Zeiten	9
2.1.3. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz	9
2.1.4. Messung der Anästhesietiefe – Narcotrend- Index	10
2.1.5. Statistische Auswertung	11
2.2. Patientenstudie –Xenon-Remifentanil Anästhesie	11
2.2.1. Patientenpopulation	13
2.2.2. Bestimmung der QT-Zeiten	13
2.2.3. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz	14
2.2.4. Messung der Anästhesietiefe – Narcotrend- Index	14
2.2.5. Statistische Auswertung	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Probandenstudie – Xenon Mono-Anästhesie	16
3.1.1. QTc-Zeiten	16
3.1.2. Blutdruck und Herzfrequenz	17
3.2. Patientenstudie – Xenon-Remifentanil Anästhesie	18
3.2.1. QTc-Zeiten	19
3.2.2. Blutdruck und Herzfrequenz	20
4. Diskussion der Ergebnisse	22
4.1. Ergebniszusammenfassung	22
4.2. Probandenstudie – Xenon Mono-Anästhesie	22
4.2.1. QTc-Zeit	22
4.2.2. Blutdruck und Herzfrequenz	25
4.3. Patientenstudie – Xenon-Remifentanil Anästhesie	29
4.3.1. QTc-Zeit	29
4.3.2. Blutdruck und Herzfrequenz	32
4.4. Methodenkritik	36
4.5. Risiko für Xenon in der Anwendung als Anästhetikum und seine zukünftige Bedeutung in der Anästhesie	41
5. Zusammenfassung	44
I. ANHANG	46
II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	47
III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	48
IV. TABELLENVERZEICHNIS	48
V. LITERATURVERZEICHNIS	49

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Xenonanästhesie

Das Edelgas Xenon wurde 1898 von den Chemikern Sir William Ramsey und Morris William Travers durch fraktionierte Destillation flüssiger Luft entdeckt [1]. Es hat die Ordnungszahl 54, ist farb- und geruchlos, weist eine Atommasse von 131,293u und eine relative Dichte (in Bezug zu Luft) von 4,56 auf. Xenon ist weder brennbar noch explosiv, hat seinen Siedepunkt bei -108 °C und seinen Schmelzpunkt bei -112 °C. Bei einer Umgebungstemperatur von 20°C liegt es im gasförmigen Zustand vor [2] [3].

In der Atmosphäre kommt Xenon nur zu einem geringen Anteil vor (0,09 ppm) und muss mit Hilfe des „Linde-Verfahrens“ aus der Luft gewonnen werden [4] [5]. Dieses Verfahren, bei dem Xenon durch Luftzerlegung gewonnen wird, ist sehr energieaufwändig, was zu dem vergleichsweise hohen Preis von EUR 15,00 /L führt [6]. [7] [7] [7]

Die anästhetischen Eigenschaften von Xenon wurden erstmals 1939 von Albert R. Behnke entdeckt, bestätigt wurde dies 1946 von J.H. Lawrence durch Versuche an Mäusen. Die erste Xenonnarkose am Menschen wurde 1951 von Stuart C. Cullen und Erwin G. Gross durchgeführt [8] [9].

Seither wurden die anästhetischen Eigenschaften Xenons intensiv untersucht [10]. Seine MAK (Minimale alveoläre Konzentration), die minimale alveoläre Konzentration eines inhalativen Anästhetikums, bei der 50% aller Patienten keine Abwehrreaktion mehr auf einen Hautschnitt zeigen, wurde 1969 zunächst mit 71% [11] ermittelt. Spätere Untersuchungen legten dann eine MAK von 63% nahe [12].

Die Eigenschaften Xenons, insbesondere sein geringes Nebenwirkungsprofil, scheinen es zu einem idealen Anästhetikum zu machen. Es ist umweltfreundlich, weder toxisch, noch teratogen und zeigt neben der hypnotischen auch eine geringe analgetische Wirkung [1] [13] [14] [15]. Die geringe Löslichkeit im Blut bedingt extrem schnelle An- und Abflutungszeiten

1. Einleitung

und somit ein rasches Erwachen aus der Narkose [15] [16] [17] zudem wirkt es im Gegensatz zu anderen inhalativen Anästhetika nur gering atemdepressiv [18].

Anders als bei den meisten inhalativen Anästhetika, wurde unter Xenon-basierter Anästhesie auch eine außergewöhnliche kardiovaskuläre Stabilität beobachtet [10] [19] [20] [21]. Dieser noch weitgehend unverstandene Mechanismus macht Xenon zu einem idealen Anästhetikum für Patienten, die kardial vorbelastet sind [10]. Da alle inhalativen Anästhetika mit Ausnahme von Lachgas den arteriellen Druck senken, ist diese Eigenschaft ein unbestreitbarer Vorteil, der selbst Nachteile, wie die mit einer Xenon-Anästhesie verbundenen hohen Kosten, aufwiegen könnte. Der Einsatz Xenons kann jedoch durch seinen hohen MAK-Wert limitiert sein. Dieser kann aufgrund der verbleibenden geringen Sauerstofffraktion ein Problem für Patienten darstellen, die eine hohe inspiratorische Sauerstoff-Konzentration benötigen [6]. In Hinblick auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen unterscheiden sich Patienten nach Xenon-basierter Anästhesie nicht von denen, die ein konventionelles inhalatives Anästhetikum erhalten haben [22].

Die Sicherheit von Xenon wurde in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen, so dass Xenon im Oktober 2005 in Deutschland für Patienten der American Society of Anesthesiologists (ASA) Stufe I-III zugelassen wurde (s. Tabelle 3 Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA): im Anhang). Indes wird weiterhin intensiv an Xenon, insbesondere an seinem Einfluss auf die Hämodynamik, geforscht.

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Frage nach der Sicherheit Xenons, zum Einen im Hinblick auf seine Auswirkungen auf die myokardiale Repolarisation und damit auf potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien, zum Anderen im Hinblick auf seine Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem.

1. Einleitung

1.2. Die QT- Zeit und ihre Bedeutung

Herzrhythmusstörungen sind eine häufige Ursache für kardiovaskuläre Morbidität und Letalität und stellen auch in der Anästhesie ein relevantes klinisches Problem dar [23] [24].

Eine besondere Form unter den Repolarisationsstörungen ist das Long QT-Syndrom, welches entweder als angeborene (congenital Long QT-syndrom, cLQTS) oder als erworbene (Drug induced Long QT-Syndrom, diLQTS), meist Medikament-induzierte Form existiert. Bei der erworbenen Form kommt es durch begünstigende Faktoren und den Einfluss einer Vielzahl von Arzneimitteln zu einer Blockade des Human Ether-a-go-go Related Gene (HERG)-Kaliumkanals, was sich in einer verzögerten Repolarisation und damit einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG äußert.

Die QT-Zeit als klinisch messbarer Parameter eines LQTS, wird definitionsgemäß vom Beginn der Q-Zacke bis zum Schnittpunkt der Tangente des absteigenden Teils der T-Welle mit der isoelektrischen Linie gemessen [25] (vgl. Abbildung 1).

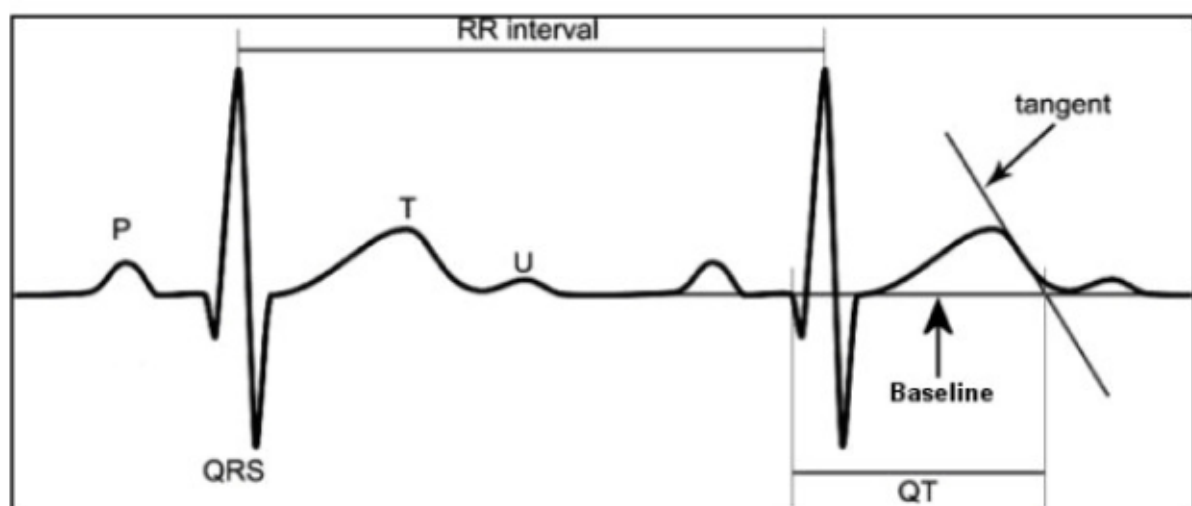


Abbildung 1 Messung der QT-Zeit
Abb. aus [26]

Sie ist von der Herzfrequenz abhängig und sollte daher mittels einer Formel als frequenzkorrigierte QTc-Zeit angegeben werden. Es existieren verschiedene Formeln, wie

1. Einleitung

die Bazett- (1920) [27], die Fridericia- (1920) [28], die Framingham-Sagie- [29], die Hodges- [30] und die Nomogram-Karjalainen Formel [31] (s. Tabelle 2 Formeln zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit: im Anhang). Obwohl kein allgemeiner Konsens bezüglich der besten Methode besteht, gilt die Formel von Bazett bisher als Goldstandard [32].

Ab 440 ms gilt die QTc-Zeit als verlängert, wodurch sich das Risiko für Arrhythmien wie Torsade de Pointes (TdP) Tachykardien erhöht [32]. Patienten mit einem vorbestehenden QTc-Intervall von > 500 ms gelten als Hochrisiko-Patienten [33]. TdP sind polymorphe, ventrikuläre Tachykardien, die gekennzeichnet sind durch eine Kammerfrequenz zwischen 160 und 240 Schlägen pro Minute und ein vorhergehendes verlängertes QTc-Intervall. Zudem besteht typischerweise ein kurz-lang-kurz-Kopplungsintervall vor Beginn der TdP [25]. TdP sind meist selbstlimitiert, können jedoch in etwa 20% der Fälle in Kammerflimmern mit einer Letalität von etwa 10-17% resultieren [34], [35].

Das erste Medikament, bei dem ein Zusammenhang zwischen QT-Zeit und TdP festgestellt wurde, war das Klasse Ia Antiarrhythmikum Chinidin [36]. Eine Reihe von Medikamenten wurde seither auf Grund ihrer Effekte auf die myokardiale Repolarisation vom Markt genommen oder in ihrer Anwendung eingeschränkt.

Eine genaue Auflistung dieser Medikamente bietet das Arizona Center for Education and Therapeutics auf der Seite www.qtdrugs.org [37].



Abbildung 2 Torsade de Pointes im Elektrokardiogramm
Abbildung aus: [38]

Obwohl Xenon bereits seit 2005 in Deutschland zugelassen ist, existieren keine Daten über seine Auswirkungen auf die QTc-Zeit. Es stellt sich daher die Frage, ob Xenon einen Einfluss

1. Einleitung

auf die QTc-Zeit hat und somit auch durch Xenon potentiell lebensgefährliche Arrhythmien hervorgerufen werden könnten.

1.3. Fragestellung

Um die Auswirkungen von Xenon auf die kardiale Repolarisation zu beurteilen, ist es sinnvoll, zunächst die alleinige Gabe von Xenon zu untersuchen. Auf Grund des relativ hohen MAK-Wertes ist eine chirurgische Toleranz jedoch in der Regel nur in Kombination von Xenon mit einem Opioid zu erzielen. Somit betrachten wir sowohl Effekte unter Xenon-Monoanästhesie beim Probanden, als auch in der klinischen Situation mit Xenon-basierter Allgemeinanästhesie.

Wir untersuchten die folgenden Fragen:

1. Verlängert eine Anästhesie mit Xenon, entweder als Monoanästhetikum, oder auch als Kombinationsanästhetikum die QTc-Zeit?
2. Welchen Einfluss hat Xenon als Monoanästhetikum, sowie als Kombinationsanästhetikum auf Blutdruck und Herzfrequenz?

2. Material und Methoden

Die Untersuchung gliedert sich in zwei prospektive Studienteile. Im Rahmen der ersten Studie erhielten acht freiwillige Probanden eine Xenon Monoanästhesie, während für die zweite Studie im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung bei 35 Patienten eine Kombinationsanästhesie mit Xenon und Remifentanyl durchgeführt wurde.

2.1. Probandenstudie – Xenon-Monoanästhesie

Beim ersten Teil der Studie handelt es sich um eine modifizierte Phase 1 AMG-Monocenter Studie. Die Prüfsubstanz ist Xenon (Lenox®, Zulassungsnr. 56582.00.00, Air Liquide). Die klinische Prüfung erfolgte gemäß der international anerkannten „Good Clinical Practice (ICH-GCT)“ Leitlinie und wurde vor Beginn der Studie bei Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) registriert (NCT01043419). Finanziert wurde die Studie durch Mittel von Air Liquide Santé Internationale, Paris und der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Nach der Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (EudraCT-No: 2009-012449-48) erhielt das Studienprotokoll auch die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (Studie Nr. MO-LKP-394, Votum vom 26.10.2009). Sie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki 1996. Der Titel der Studie lautete „Sympathikusaktivität unter Xenon-Anästhesie beim Menschen“. Primärer Endpunkt war die Erfassung des Einflusses von Xenon auf die Sympathikusaktivität, evaluiert anhand der Muskelsympathischen Aktivität unter Xenon-Anästhesie im Vergleich zum wachen Probanden. Als sekundäre Endpunkte wurden die Sicherheit und die kardiozirkulatorische Stabilität unter Xenonanästhesie anhand humoraler Parameter wie der Katecholamin-, Renin-, und Angiotensinkonzentrationen im Blutplasma

2. Material und Methoden

sowie der Baroreflexreagibilität, des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der QT-Zeit im Verlauf erfasst.

Bei acht Probanden wurde eine Xenon Mono-Anästhesie (Lenox® 70%) in Form einer Maskennarkose durchgeführt. Die Probanden wurden nüchtern und morgens in Rückenlage untersucht. Kontinuierlich wurden der Blutdruck, die Herz- und Atemfrequenz sowie die Narkosetiefe aufgezeichnet.

Die Probanden erhielten eine geschlossene Gesichtsmaske (Classic Star®, Dräger Medical Deutschland, Lübeck), die mittels zweier elastischer Gurte über Gesicht und Nase befestigt wurde. Diese Maske wurde an ein Standardbeatmungsgerät für Xenon-Anästhesien (Tangens 2c, EKU Elektronik, Leiningen) angeschlossen. Mit Hilfe dieses Gerätes wurden sowohl die in- als auch die expiratorische Sauerstofffraktion gemessen (Messbereich 0 – 100 Vol.-%, Genauigkeit ± 1 Vol.-%, Auflösung 1 Vol.-%). Des Weiteren wurden die endexpiratorische Xenonkonzentration (Messbereich 0 – 100 Vol.-%, Genauigkeit ± 5 Vol.-% Auflösung 1 Vol.-%), die in- und expiratorische CO₂-Konzentration (Messbereich 0 – 10 Vol.-%, Genauigkeit $\pm 0,5$ Vol.-%, Auflösung 0,1 Vol.-%) und das Atemminutenvolumen erfasst.

Parallel wurden die Ruhe Plasma-Katecholamin-, Angiotensin- und Reninwerte, sowie die postganglionäre sympathische Aktivität und die Baroreflexreagibilität gemessen.

Nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff wurde die Xenon-Narkose inhalativ mit 30% Sauerstoff und 70% Xenon (Lenox®) eingeleitet.

Nach Abschluss der Messungen wurde die Narkose durch Auswaschen Xenons mit 100% Sauerstoff beendet (vgl. Abbildung 3).

2. Material und Methoden

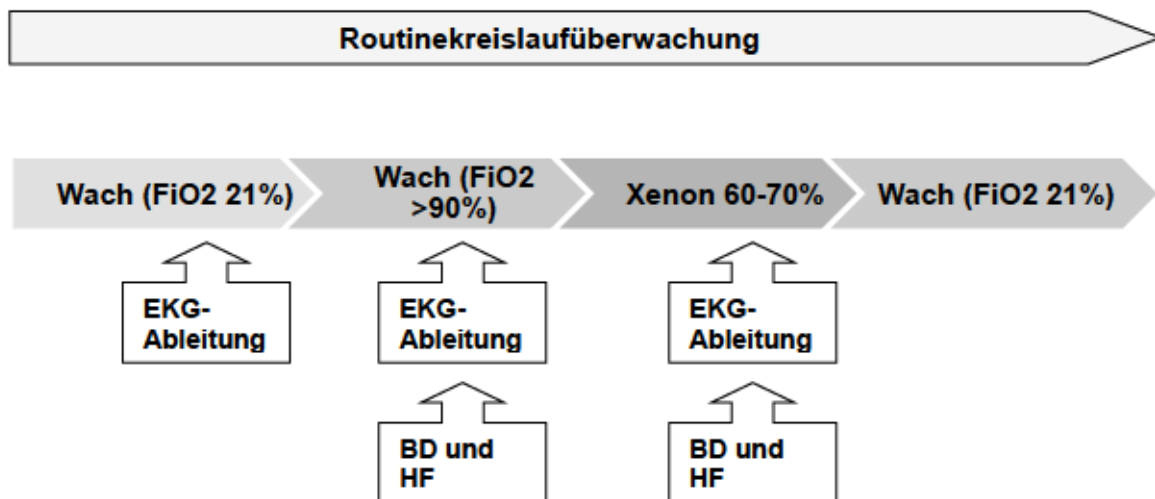


Abbildung 3 Studienablauf Probandenstudie

Die Daten wurden zu 2, bzw. 3 verschiedenen Zeitpunkten erhoben (Erklärung s. Text). FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion; EKG: Elektrokardiogramm; SpO₂: Sauerstoffsättigung; BD: Blutdruck; HF: Herzfrequenz

2.1.1. Probandenpopulation

Die Rekrutierung der einwilligungsfähigen Probanden erfolgte per Aushang im gesamten Bereich der Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren und der Ausschluss jeglicher relevanter Vorerkrankungen, was einer Einstufung nach ASA 1 entspricht.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft und Stillzeit, sowie eine fehlende, als sicher einzustufende Schwangerschaftsverhütung, regelmäßige Medikamenteneinnahme, gleichzeitige Teilnahme an anderen interventionellen Studien und ein bestehendes Abhängigkeits-/Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder zu einem der Prüfarzte.

Mindestens drei Tage vor Einschluss in die Studie musste die nach erfolgter Aufklärung unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen.

2. Material und Methoden

Im Anhang sind eine Version des Aufklärungsbogens sowie der Einverständniserklärung zu finden.

2.1.2. Bestimmung der QT-Zeiten

Zur Bestimmung der QT-Zeiten wurde zu drei Zeitpunkten ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) (MAC® 1200 Electrocardiograph, GE Marquette Medical Systems, Inc.) auf Papier geschrieben (Vorschubgeschwindigkeit 50mm/s). Die Messungen erfolgten

1. im wachen Zustand unter Raumluft (21% Sauerstoff),
2. während der Präoxygenierung über die Gesichtsmaske mit Sauerstoff ($FiO_2 > 90\%$),
3. unter Mono-Narkose mit Xenon im Steady State (Xenon inspiratorisch zwischen 60 und 70%)

Die RR- und QT-Abstände wurden verblindet mittels eines EKG-Lineals an jeweils drei aufeinanderfolgenden Komplexen der EKG-Ausdrucke gemessen. Hierbei wurde jeweils einer QT-Zeit das vor dem Komplex liegende RR-Intervall für die spätere Frequenzkorrektur zugeordnet. Zur Messung verwendeten wir die Ableitungen V2 oder V3, war dies einmal nicht möglich, wurde in einer anderen, besser ablesbaren Ableitung gemessen.

Da die Herzfrequenz Einfluss auf die QT- Zeit nimmt, wurde zur besseren Vergleichbarkeit die sogenannte frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc), unter Zuhilfenahme der Bazett Formel ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) berechnet.

2.1.3. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Zur Messung des Blutdruckes wurde ein arterieller Gefäßkatheter mittels Seldinger-Technik über die Arteria radialis eingeführt und die Blutdruckmessung kontinuierlich aufgezeichnet.

2. Material und Methoden

Die Erfassung der Herzfrequenz erfolgte über den Anschluss an die Routinekreislaufüberwachung und die damit verbundene kontinuierliche Aufzeichnung des EKG's.

Die erhaltenen Werte unter Präoxygenierung und im Steady State unter Xenon-Anästhesie wurden dann für den späteren Vergleich herangezogen und gemittelt.

2.1.4. Messung der Anästhesietiefe – Narcotrend- Index

Die Narkosetiefe wurde mittels des Narcotrend Elektroenzephalogramm (EEG-)Indexes (Narcotrend® Drs. B. + A. Schulz, Hannover) erfasst. Hierbei führt der Narcotrend® eine automatische Interpretation des Narkoseenzephalogramms von drei auf die Stirn der Probanden geklebten Oberflächen Elektroden durch. Die Tiefe der Narkose wurde hier auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben, wobei ein Wert über 90 dem Wachheitszustand und ein Wert unter 65 einer Allgemeinanästhesie entspricht (vgl Tabelle 1).

Tabelle 1 Narcotrend-EEG -Stadien und zugehörige Indexbereiche (B. Schultz et al 2003)

	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index
Wachheit	A-B ₀	100-95
Müdigkeit/Sedierung	B ₁₋₂	94-80
Oberflächliche Anästhesie	C ₀₋₂	79-65
Allgemeinanästhesie	D ₀₋₂	64-37
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₀₋₂	36-13
Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	F ₀₋₁	12-0

2. Material und Methoden

2.1.5. Statistische Auswertung

Die Ermittlung der Fallzahlen für den primären Zielpunkt erfolgte vor Beginn der Studie über das Programm nQuery. Auf Basis eigener Daten zur Ruhe-MSA in einem vergleichbaren Kollektiv wurde eine klinisch bedeutsame Veränderung der primären Zielvariable um 10 Prozent angenommen, sodass bei einer Power von 80%, bei einem angenommenen α -Fehler von 0,05 und einer Standardabweichung der Differenzen von 7% die Probandenzahl auf 8 festgelegt wurde.

Die Ergebnisse werden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde die einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA und anschließend der Newman-Keuls Post Hoc Test gewählt. Die Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art α betrug 0,05. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Verglichen wurde für die QTc-Zeiten der Ruhewert mit den Werten unter Präoxygenierung und unter Xenon-Anästhesie.

Bei Blutdruck und Herzfrequenz wurden die Werte unter Präoxygenierung und unter Xenon miteinander verglichen. Auf den Vergleich mit Raumluft wurde wegen fehlender Datenlage verzichtet.

2.2. Patientenstudie –Xenon-Remifentanyl Anästhesie

Beim zweiten Teil der Studie handelt es sich um eine multizentrische Anwendungsbeobachtung. Teilnehmende Zentren waren das Klinikum links der Weser (Bremen), die Rheinisch Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen, das Universitätsklinikum Düsseldorf, die Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost in Halle und die Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Koordinierendes Zentrum war das evangelische Waldkrankenhaus Berlin-Spandau.

2. Material und Methoden

Die Untersuchungen zur QT-Zeit wurden als Substudie jedoch nur monozentrisch in Düsseldorf durchgeführt.

Testsubstanz war wie in der Probandenstudie Xenon (Lenox®, Zulassungsnr. 56582.00.00, Air Liquide). Die Studie wurde genehmigt durch die zuständige Ethikkommission (Reg. No.: AL-PMS-01/07GER). Sponsor der Studie war Air Liquide.

Ziel der Studie war die Untersuchung des Sicherheitsprofils von Xenon in der täglichen Anwendung. Untersucht wurde hierfür das Auftreten „Unerwünschter Ereignisse“ (Adverse Events), zum Beispiel Hypertensionen, Bradykardien, Herzrhythmusstörungen, postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), Hyperthermie und intraoperative Wachheit.

Für die Studie wurden an demographischen Daten das Alter, das Geschlecht, das Gewicht und die Größe, sowie zusätzlich Vorerkrankungen, Hausmedikation und die Dauer der Anästhesie festgehalten.

Nach Prämedikation mit Midazolam ($75\text{--}150\text{ }\mu\text{g kg}^{-1}$) und Einleitung der Anästhesie mit Propofol ($2.5\text{ mg kg}^{-1} + 6\text{ mg kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$), Remifentanyl ($0.2\text{ }\mu\text{g kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$) und Rocuronium (0.6 mg kg^{-1}) wurde die Anästhesie nach Elimination des Stickstoffs ($F_i\text{O}_2 > 90\%$) mit Xenon (endtidal Xenon: 65%) aufrechterhalten. Muskelrelaxantien konnten nach klinischer Indikation durch den behandelnden Anästhesisten repetitiv verabreicht werden.

EKG und Sauerstoffsättigung (SpO_2) wurden kontinuierlich aufgezeichnet, während der nicht invasive Blutdruck alle fünf Minuten dokumentiert wurde.

Am Ende der Operation wurde Xenon mit Sauerstoff ($F_i\text{O}_2 > 90\%$) ausgewaschen und die Patienten wurden zur weiteren Beobachtung in den Aufwachraum gebracht (vgl. Abbildung 4.).

2. Material und Methoden

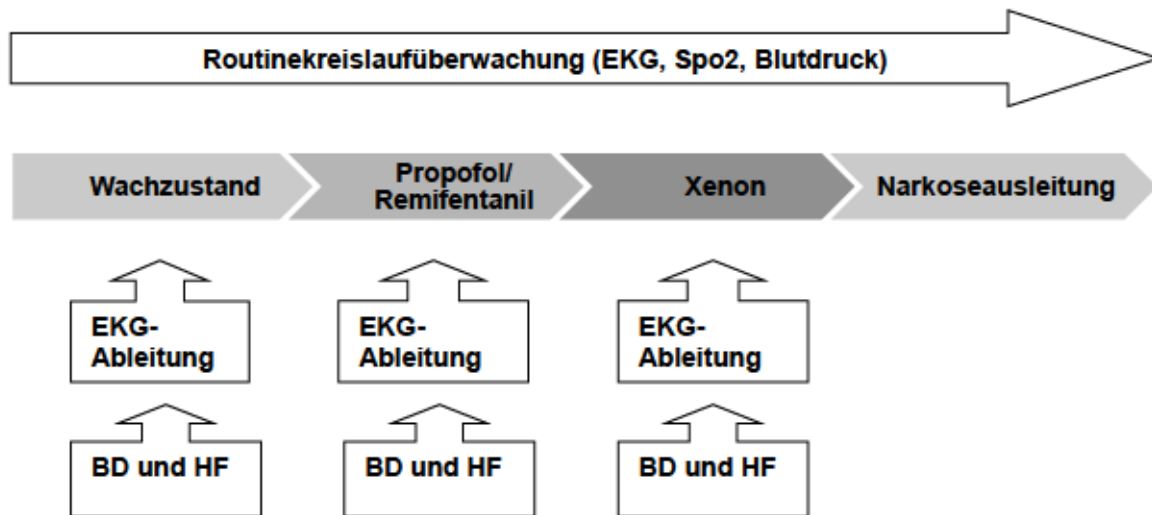


Abbildung 4 Studienablauf Patienten

Die Daten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten erhoben (Erklärung s. Text). EKG: Elektrokardiogramm; SpO2: Sauerstoffsättigung; BD: Blutdruck; HF: Herzfrequenz

2.2.1. Patientenpopulation

In die Studie sollten 35 Patienten im Alter von 18 bis 63 Jahren eingeschlossen werden, die im Rahmen des normalen operativen Alltags in der Allgemeinchirurgie oder der Traumatologie operiert wurden. Ausschlusskriterien waren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sowie der Lunge und eine Einstufung nach ASA größer als II. Die Patienten wurden vor dem Eingriff über die geplante Datenerhebung während der Narkose mit Xenon aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung

2.2.2. Bestimmung der QT-Zeiten

Für die Erfassung der QT-Zeiten wurde zu drei Zeitpunkten ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) (MAC® 1200 Electrocardiograph, GE Marquette Medical Systems, Inc.) auf Papier geschrieben (Vorschubgeschwindigkeit 50 mm/Sek). Die Messungen erfolgten

2. Material und Methoden

1. Nach Einschleusen in den OP im Wachzustand vor Einleitungsbeginn der Narkose
2. 10 Minuten nach Narkoseeinleitung mit Propofol und Remifentanyl
3. 15 Minuten nach Abschalten des Propofols bei ausreichend tiefer Xenon-Anästhesie

Die EKG's wurden per Hand mittels eines EKG-Lineals an drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen ausgewertet. Hierbei wurde jeweils einer QT-Zeit das vor dem Komplex liegende RR-Intervall für die spätere Frequenzkorrektur zugeordnet. Zur Messung verwendeten wir auch hier die Ableitungen V2 oder V3, war dies nicht möglich, wurde eine andere, besser ablesbare Ableitung gewählt. Wie in der Probandenstudie wurde die Bazett-Formel zur Frequenzkorrektur herangezogen. Eine Verblindung wurde sichergestellt, indem die Ableitung der EKG's und die Auswertung der QT-Zeiten von unterschiedlichen Personen vorgenommen wurden.

2.2.3. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz

Die Daten zu Blutdruck und Herzfrequenz wurden zu den gleichen Zeitpunkten wie die QT-Zeiten erhoben, also jeweils vor Einleitungsbeginn, nach Einleitung unter Propofol und Remifentanyl und unter Xenon-Anästhesie.

Die Blutdruck-Messungen erfolgten nicht-invasiv über eine Blutdruckmanschette am linken Oberarm. Die Blutdruckwerte wurden alle fünf Minuten dokumentiert und später über den jeweiligen Zeitabschnitt gemittelt.

Die Herzfrequenz wurde im Rahmen des Routine-Kreislaufmonitorings über ein EKG kontinuierlich aufgezeichnet und wie die Blutdruckwerte gemittelt.

2.2.4. Messung der Anästhesietiefe – Narcotrend- Index

Zur Ermittlung der Narkosetiefe wurde analog zur Probandenstudie der Narcotrend EEG-Index (Narcotrend® Drs. B. + A. Schulz, Hannover) mit der bereits bekannten Skala

2. Material und Methoden

verwendet. Die Ableitung wurde über drei auf die Stirn der Probanden geklebten Oberflächenelektroden durchgeführt und aufgezeichnet.

2.2.5. Statistische Auswertung

Die Anzahl der für die Analyse der QT-Zeiten notwendigen Patienten wurde vorher mit Hilfe einer Power-Analyse errechnet. Bei einem angenommenen alpha-Fehler von 0,05, einer Effektgröße von 0,5 und einer Power von 80% wurde die Patientenzahl auf 34 festgelegt.

Alle Werte wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung dargestellt.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde die einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA und anschließend der Newman-Keuls Post Hoc Test gewählt. Die Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art α betrug 0,05. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Probandenstudie – Xenon-Monoanästhesie

Vom 14. Januar bis 16. Februar des Jahres 2010 wurden acht gesunde, junge Probanden in die Studie eingeschlossen (Alter 25 Jahre ± 2 , Body Mass Index $23,5 \text{ kg m}^{-2} \pm 1,8$, Größe $180 \text{ cm} \pm 10$). Alle acht untersuchten Personen erfüllten die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien und wurden daher in die Studie aufgenommen. Die Versuche fanden in den Räumlichkeiten der Universitätsklinik Düsseldorf statt. Die Daten aus dieser Studie zur Kreislaufstabilität unter Xenon wurden bereits als Dissertation, sowie im British Journal of Anaesthesia veröffentlicht. [39] [40].

Bei allen acht Probanden wurde eine Xenon Mono-Anästhesie mit einer endtidalen Xenonkonzentration von $63\% \pm 6$ durchgeführt. Bei endtidalen Xenonkonzentrationen zwischen 40-50% kam es zum Bewusstseinsverlust ohne Reaktion auf verbale oder taktile Stimuli.

Der Narcotrend®-EEG-Index sank von 98 ± 1 im wachen Zustand auf 46 ± 10 unter Xenon-Narkose.

3.1.1. QTc-Zeiten

Dargestellt sind nun die Werte unter Präoxygenierung im Vergleich mit den Werten im Wachzustand.

Präoxygenierung mit einer $F_i\text{O}_2 > 0.9$ ($398 \text{ ms} \pm 22$ auf $409 \text{ ms} \pm 45$, $p=0,55$) und eine Xenon-Monoanästhesie ($F_i \text{ Xenon} > 0.65$) haben keinen Einfluss auf die QTc-Zeit ($409 \text{ ms} \pm 30$, $p=0,43$).

3. Ergebnisse

Die Daten sind in Abbildung 5 veranschaulicht:

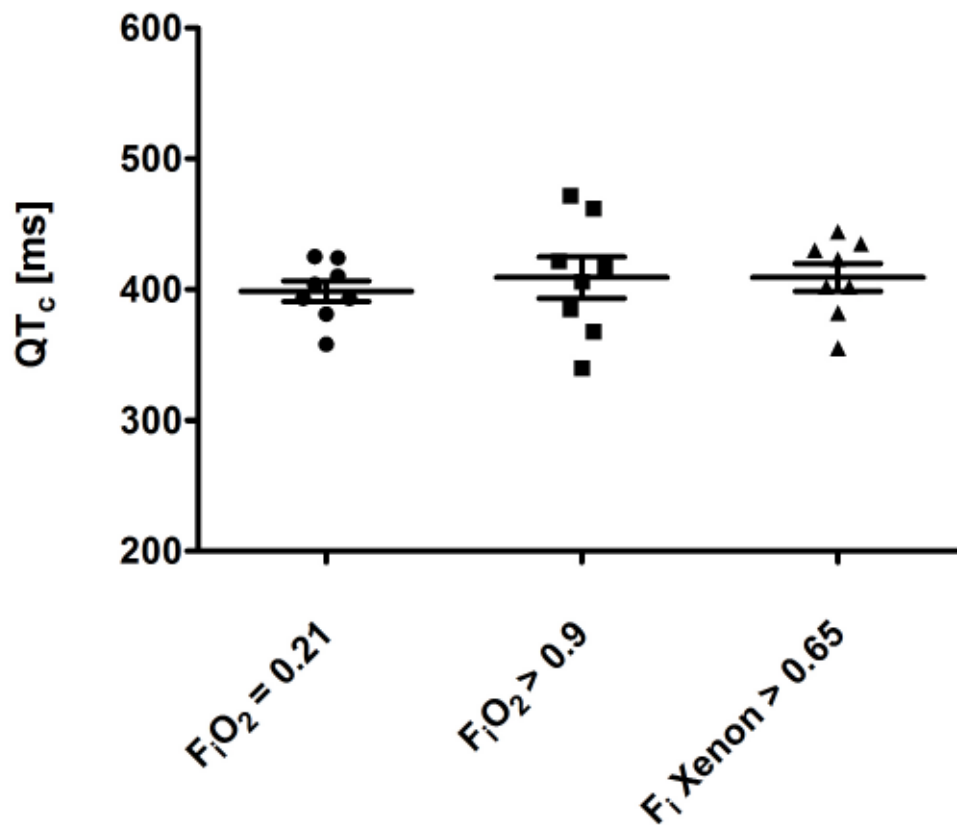


Abbildung 5 QTc-Zeiten unter Xenon-Monoanästhesie ($F_i \text{ Xenon} > 0.65$)
Modifiziert nach Neukirchen et al [7]

3.1.2. Blutdruck und Herzfrequenz

Bei den Probanden stieg der mittlere arterielle Blutdruck unter Xenon-Anästhesie ($F_i \text{ Xenon} > 0.65$) im Vergleich zum Wachzustand ($F_{iO_2} > 0.9$) von 93 mmHg ± 5 auf 107 mmHg ± 6 signifikant an ($p < 0,01$).

Demgegenüber war die Herzfrequenz unter Xenon-Monoanästhesie ($F_i \text{ Xenon} > 0.65$) unverändert (64 Schläge pro Minute ± 10 vs. 70 Schläge pro Minute ± 10 , $p = 0,12$) [39] [40] (vgl. Abbildung 6)

3. Ergebnisse

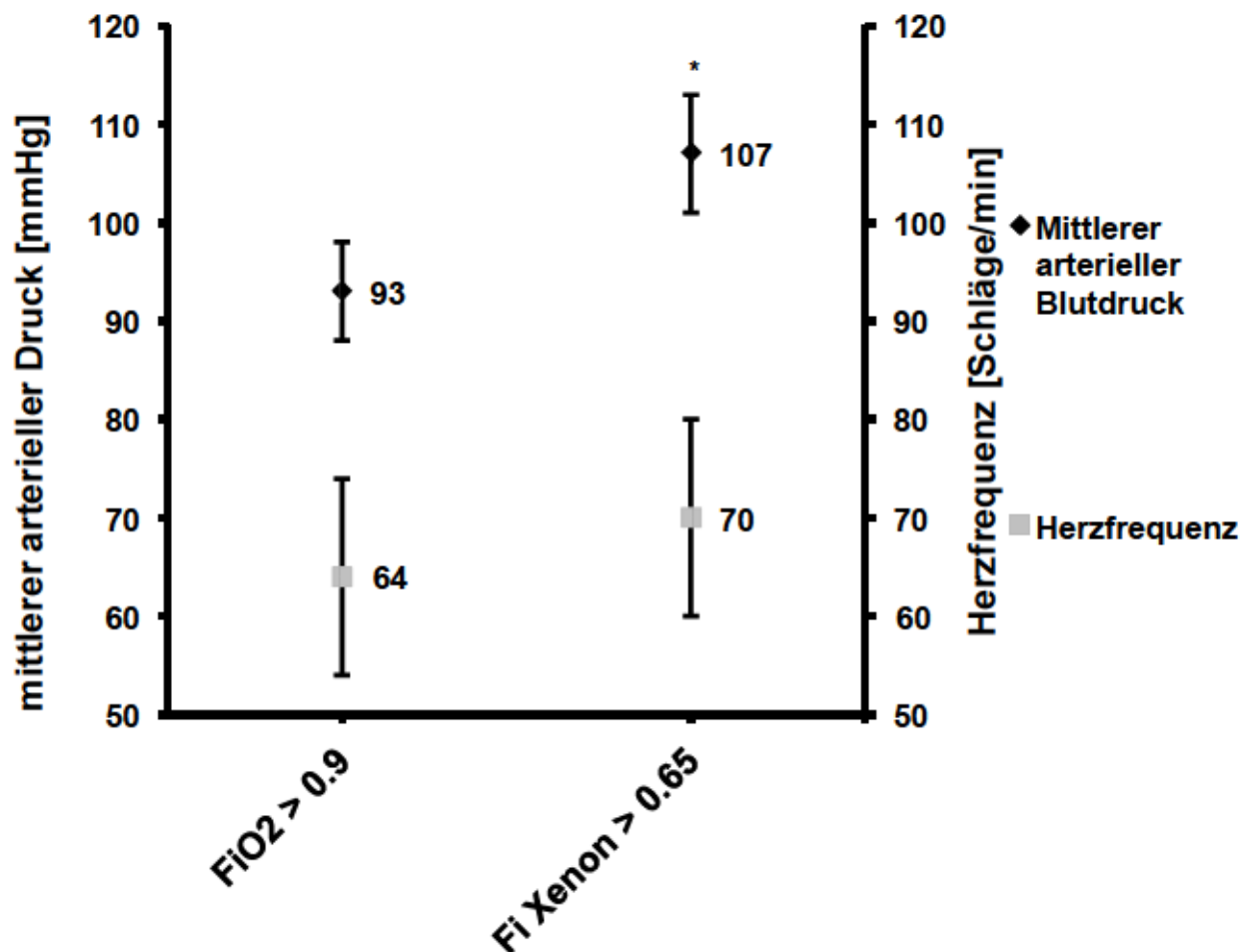


Abbildung 6 Blutdruck und Herzfrequenz unter Xenon-Monoanästhesie ($F_i \text{ Xenon} > 0.65$)

- $p < 0,01$

3.2. Patientenstudie – Xenon-Remifentanyl Anästhesie

In die Studie wurden in der Zeit vom 18. Mai 2010 bis zum 28. Januar 2011 35 Patienten (Alter 44 Jahre ± 11) eingeschlossen, die im Rahmen des regulären Klinikbetriebs in der Allgemeinchirurgie oder der Traumatologie operiert wurden.

Bei allen Patienten wurde eine Anästhesie mit einer endtidalen Xenon-Konzentration von 65% ± 5 durchgeführt.

Der Narcotrendindex® betrug $38,40 \pm 6,24$ unter Propofolanästhesie und $38,45 \pm 5,80$ unter Anästhesie mit Xenon.

3. Ergebnisse

3.2.1. QTc-Zeiten

Die Einleitung der Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl veränderte die QTc-Zeit nicht (405 ms $\pm$ 24 vs. 414 ms $\pm$ 25, $p=0,22$). Gleichmaßen hat die Anästhesie mit Xenon (F_i Xenon > 0.65) keinen Einfluss auf die QTc-Zeit (417 ms $\pm$ 32, $p=0,54$ im Vergleich zum Wachzustand).

Ein Patient wies bereits vor Beginn der Untersuchungen ein verlängertes QTc-Intervall (505 ms) auf, welches sich unter Xenon/ Remifentanyl deutlich verlängerte (534 ms). Es zeigten sich jedoch keine Zeichen einer kardialen Arrhythmie.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

3. Ergebnisse

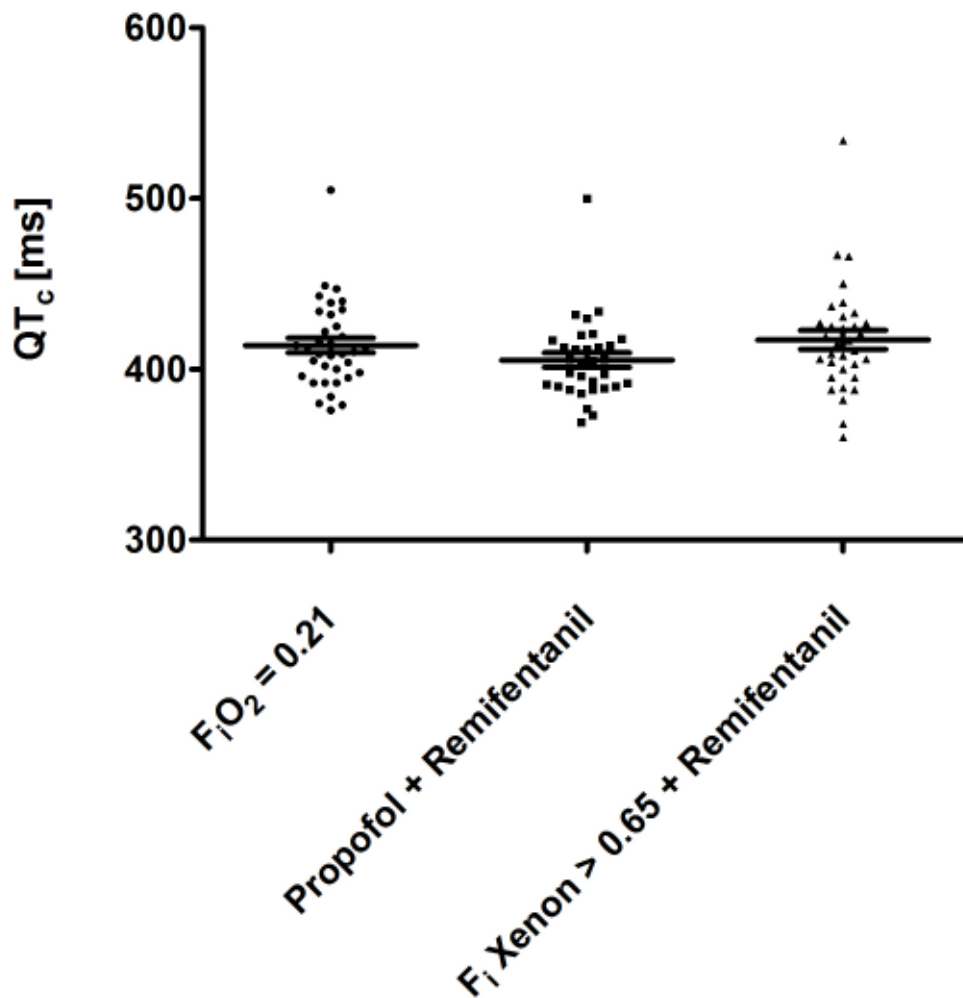


Abbildung 7 QTc-Zeiten unter einer $F_I \text{ Xenon} > 0.65 + \text{Remifentanyl}$ -Anästhesie
Modifiziert nach Neukirchen et al [7]

3.2.2. Blutdruck und Herzfrequenz

Nach Gabe von Propofol + Remifentanyl fiel der Blutdruck (systolisch/diastolisch) von $129 \text{ mmHg} \pm 13 / 70 \text{ mmHg} \pm 8$ auf $97 \pm 8 / 51 \pm 6$ signifikant ab ($p < 0.001$).

Ebenso sank die Herzfrequenz signifikant von 69 Schlägen pro Minute ± 11 auf 61 ± 12 ($p < 0.001$).

Unter einer $F_I \text{ Xenon} > 0.65 + \text{Remifentanyl}$ erhöhte sich der Blutdruck (systolisch/diastolisch) signifikant zum vorherigen Wert auf $113 \text{ mmHg} \pm 13 / 62 \pm 8$ ($p < 0.001$). Gleichzeitig sank die

3. Ergebnisse

Herzfrequenz ebenfalls signifikant zum vorherigen Wert auf 58 Schläge pro Minute ± 10 ($p=0.04$).

Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

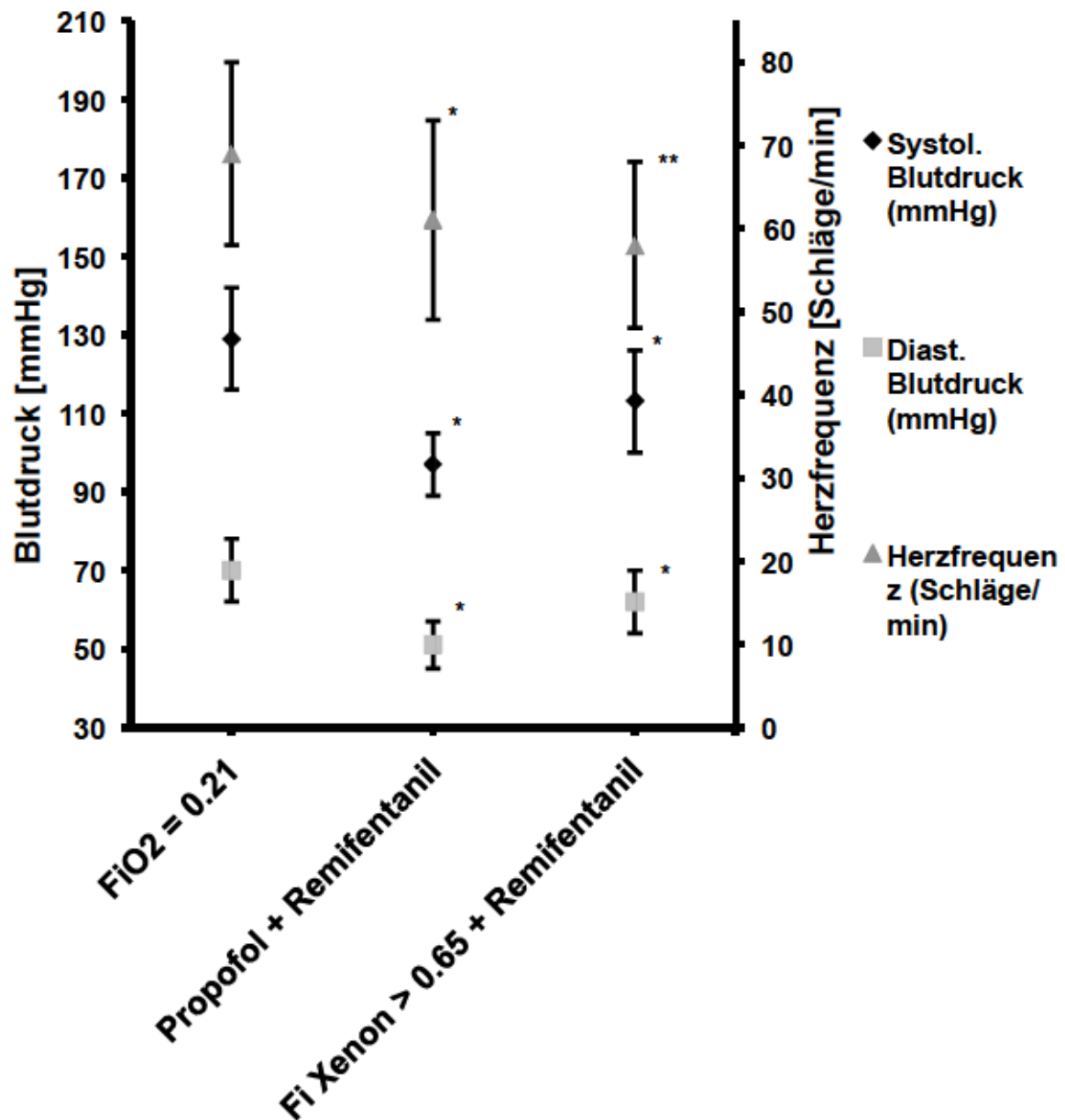


Abbildung 8 Blutdruck und Herzfrequenz unter einer F_i Xenon > 0.65 + Remifentanyl - Anästhesie

* $p < 0.001$ ** $p = 0.04$ jeweils im Vergleich zum vorherigen Wert

Diskussion der Ergebnisse

4.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Xenon in einem experimentellen sowie einem klinischen Umfeld auf die QTc-Zeit untersucht. Gleichzeitig wurden die Auswirkungen einer Xenonanästhesie auf Blutdruck und Herzfrequenz dargestellt.

Eine Xenon-Monoanästhesie bei acht Probanden bewirkte keine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit. Der Blutdruck stieg unter Xenon-Monoanästhesie signifikant an, während sich bei der Herzfrequenz kein signifikanter Einfluss zeigte.

Unter Allgemeinanästhesie mit Xenon/Remifentanil wurde bei 35 Patienten keine signifikante Veränderung der QTc-Zeit beobachtet. Es kam außerdem zu einem signifikanten Blutdruckanstieg und zu einer signifikanten Abnahme der Herzfrequenz.

Ein Patient jedoch wies bereits vor Beginn der Anästhesie ein verlängertes QTc-Intervall auf, welches sich unter Xenon/Remifentanil weiter verlängerte.

4.2. Probandenstudie – Xenon Mono-Anästhesie

Im ersten Teil der Studie konnten die Auswirkungen einer Xenon Monoanästhesie ohne Einfluss durch andere Substanzen untersucht werden.

4.2.1. QTc-Zeit

Durch das im ersten Teil der Untersuchung gewählte Studiendesign einer Xenon Monoanästhesie bei gesunden Probanden konnten erstmalig die Auswirkungen einer

4. Diskussion

ausschließlich mit Xenon durchgeführten Anästhesie beim Menschen untersucht werden. Alle weiteren klinisch üblichen Einflussfaktoren, die bei einer Kombinationsanästhesie bei Patienten durch interagierende oder additive Effekte einer Komedikation regelhaft auftreten, konnten so ausgeschlossen werden. Die Probanden nahmen weder regelmäßig eine Medikation ein, noch erhielten sie Benzodiazepine, Opioide, Muskelrelaxantien, Antibiotika oder Antiemetika.

Da eine Xenon-Monoanästhesie keine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit bewirkte, scheint die Anwendung von Xenon als Monotherapeutikum unbedenklich im Hinblick auf die Möglichkeit einer QTc-Verlängerung zu sein.

QTc-Zeit-Verlängerungen entstehen durch Hemmung der schnell aktivierenden Komponente des einwärtsgerichteten Kaliumgleichrichterstromes (IKr) an den HERG-Kanälen, die mit für die kardiale Repolarisation zuständig sind [41]. Eine Blockade dieser HERG-Kanäle, beispielsweise durch Medikamente, führt zu einer langsameren Repolarisation und fördert somit das Risiko von Arrhythmien.

Im Jahr 2001 führten Hüneke et al. Untersuchungen an humanen atrialen Myozyten durch und konnten hierbei keinen Einfluss von Xenon auf die schnell aktivierende Komponente des einwärtsgerichteten Kaliumstroms feststellen [21].

Bereits ein Jahr zuvor hatten Stowe DF et al. Versuche an isolierten Meerschweinherzen durchgeführt und ebenfalls keinen Einfluss von Xenon auf derartige Kaliumkanäle am Herzen feststellen können [42]. Vor dem Hintergrund dieser in vitro Daten finden wir bei der Anwendung am Menschen keine Veränderungen der kardialen Repolarisation.

Für die alltägliche Anästhesie relevant sind jedoch vor allem auch Informationen über das Risiko von QT-Streckenverlängerungen während der Applikation von Xenon in Kombination mit Medikamenten, die während einer Kombinationsanästhesie appliziert werden. Zur Kombinationsanästhesie von Xenon mit Remifentanyl gibt diesbezüglich der im weiteren Verlauf diskutierte zweite Teil der Studie Aufschluss.

4. Diskussion

In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die meisten im klinischen Routinebetrieb früher und heute verwendeten inhalativen Anästhetika (Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran), mit Ausnahme von Lachgas, das QTc-Intervall verlängern und mit Arrhythmien in Verbindung gebracht wurden [43] [44] [45] [46] [47].

Sevofluran verlängert die QTc-Zeit sowohl bei Kindern [47] [48] als auch bei erwachsenen Frauen und Männern [49] [50] [51]. Dies geschieht durch eine Hemmung kardialer Kalium-Kanäle. In Kombination mit Klasse drei Antiarrhythmika resultiert dies in einer überproportionalen Verlängerung des Aktionspotentials, weshalb hier besondere Aufmerksamkeit auf eine eventuelle Verlängerung der Repolarisation gelegt werden muss [52].

Es besteht jedoch Unklarheit darüber, inwieweit die QTc-Zeit verlängernde Wirkung der inhalativen Anästhetika untereinander vergleichbar ist. Yildirim H et al. untersuchten die QTc-Zeit nach Gabe von Sevofluran, Desfluran und Isofluran und stellten eine vergleichbare Verlängerung bei allen drei Anästhetika fest [51].

Michaloudis et al. fanden dagegen Hinweise darauf, dass Halothan ein bereits verlängertes Intervall verkürzen kann [45] [44]. Für kardiovaskuläre Risikopatienten wird es dennoch nicht empfohlen, da es das Herz gegenüber Katecholaminen sensibilisiert [53].

Isofluran scheint einigen Studien zufolge von allen halogenierten Anästhetika den geringsten Einfluss auf das QTc-Intervall auszuüben und gilt daher als Mittel der Wahl bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall [54] [55] [56]. Außerdem beschreibt ein Fallbericht, dass Isofluran ein bereits verlängertes QTc-Intervall bei einem Patienten mit cLQTS verkürzt hat [54].

Lachgas wurde bisher häufig bei Patienten mit LQTS verwendet ohne dass über unerwünschte Ereignisse berichtet wurde und wird als einziges inhalatives Anästhetikum bisher als unbedenklich angesehen [57] [58].

Alle anderen genannten inhalativen Anästhetika werden zur Zeit zwar bei Patienten mit verlängertem QTc Intervall verwendet, es wird jedoch zur besonderen Vorsicht angeraten.

4. Diskussion

Auch bei Xenon liegen bisher keine Warnungen zur Verwendung bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall vor. Über die Frage, ob Xenon sicher in der Anwendung bei solchen Patienten ist, kann wegen fehlender Erfahrung und mangelnder Datenlage keine Aussage getroffen werden.

4.2.2. Blutdruck und Herzfrequenz

Wir stellten unter Xenon-Monoanästhesie eine signifikante Blutdrucksteigerung und eine nicht signifikante Steigerung der Herzfrequenz fest.

Kardiovaskuläre Stabilität gilt als erwünschte Wirkung eines idealen Anästhetikums. Hypertensive Phasen können zu erhöhter Belastung des Herzens und des Gefäßsystems führen und erhöhen die Gefahr von Blutungen im Operationsgebiet.

Hypotensive Phasen können vor allem beim vorerkrankten Patienten Ischämien in wichtigen Organen wie Herz, Gehirn, Lunge und Nieren zur Folge haben. Tachykardie und gesteigerte Herzkontraktilität erhöhen den myokardialen Sauerstoffbedarf im Vergleich zum Sauerstoffangebot, gleichzeitig erhöht sich durch Kontraktion poststenotischer Gefäße die Gefahr der Myokardischämie [59]

Die meisten bisher bekannten inhalativen Anästhetika haben vergleichbare kardiovaskuläre Auswirkungen.

Sevofluran, Isofluran und Desfluran senken den arteriellen Blutdruck durch eine direkte und indirekte (Sympathikushemmung) Abnahme des systemvaskulären Widerstandes und steigern leicht, mit Ausnahme von Sevofluran, die Herzfrequenz. Sevofluran senkt bei gleicher MAK den Blutdruck etwas weniger bei gleichbleibender Herzfrequenz [60] [61] [62] [63].

4. Diskussion

Das intravenös verabreichte Propofol bewirkt einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes vor allem durch eine Hemmung der sympathischen Efferenzen [64]. Dies resultiert in einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes [65] [66] und einer myokardialen Depression [67] [66], die vor allem durch eine verminderte Vorlast sowie ein vermindertes Herzzeitvolumen ausgelöst wird [68] [69]. Die Herzfrequenz wird durch Propofol nicht beeinträchtigt [70] [71].

Lachgas (N₂O), welches aufgrund seiner analgetischen Wirkung gerne in Kombination mit anderen inhalativen Anästhetika verabreicht wird, gilt als zentral wirksames Stimulans des sympathischen Nervensystems [64] [72].

Sellgren et al. verglichen Muskelsympathikusaktivität (MSA) sowie Blutdruck und Herzfrequenz unter Isofluran in Monoanwendung mit einer Isofluran/Lachgas-Anästhesie. Unter Isofluran allein war die MSA im Vergleich zu einer Isofluran/Lachgas-Kombinationsnarkose deutlich verringert, bei herabgesetzter Herzfrequenz und herabgesetztem mittlerem arteriellem Druck [73]. Tanaka und Kollegen untersuchten den Einfluss von Lachgas auf die Herzfrequenzvariabilität und die Baroreflexreagibilität und entdeckten, dass Lachgas in alleiniger Applikation beide Variablen nicht verändert [74]. Auch T. Ebert stellte fest, dass Lachgas die sympathische Antwort als Reaktion auf Hypotension nicht beeinflusst [75]. Indem es das sympathische Nervensystem stimuliert, scheint Lachgas somit der kardiodepressiven Wirkung anderer Anästhetika entgegenzuwirken. Dies könnte die klinische Beobachtung erklären, warum es bei Kombinationsnarkosen von inhalativen Anästhetika und Lachgas zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks kommt [76] [77].

Obwohl die anästhetischen Eigenschaften von Xenon schon seit über 50 Jahren bekannt sind [8], erwachte das Interesse erst erneut, als 1990 sein positiver Einfluss auf die Hämodynamik festgestellt wurde [13] [78].

Seitdem haben sich zahlreiche Studien mit den kardiovaskulären Auswirkungen von Xenon beschäftigt.

4. Diskussion

Eine große, europaweit durchgeführte Multicenter Studie erforschte an 252 Patienten den Einfluss von Xenon im Vergleich mit Isofluran auf den systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz [19]. Während Isofluran zu einem deutlichen Blutdruckabfall führte, stieg bei Xenon nach einem initialen, durch Propofol hervorgerufenen Blutdruckabfall, der Blutdruck über den Ausgangswert. Die Herzfrequenz sank im Vergleich mit Isofluran.

Eine weitere Multicenter Studie, welche die Sicherheit und die Geschwindigkeit des Erwachens aus einer Narkose mit Xenon oder Isofluran an 224 Patienten der ASA Klasse I-III untersuchte, stellte signifikant höhere Blutdruckwerte und leicht erniedrigte Herzfrequenzen unter Xenon fest [79].

Auch eine Untersuchung an 26 kardiovaskulär vorbelasteten Patienten der ASA-Klassen III und IV zeigte einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes nach 10 Minuten Inhalation von Xenon im Vergleich zu Propofol. Die Herzfrequenz sank in beiden Gruppen, jedoch stärker in der Xenon Gruppe [20].

Goto T et al. verglichen die kardiovaskulären Effekte von Lachgas und Xenon während einer Anästhesie mit jeweils Fentanyl und Midazolam bei kardiovaskulären Risikopatienten. Hierbei konnte ein deutlich positiverer Effekt von Xenon im Vergleich zu Lachgas belegt werden. Der Blutdruck unter Xenon blieb unverändert, ebenso die Herzfrequenz. Die systolische linksventrikuläre Funktion blieb ebenfalls unbeeinträchtigt. Lachgas hingegen senkte den Blutdruck signifikant bei unveränderter Herzfrequenz. Die systolische linksventrikuläre Funktion war unter Lachgas vermindert [80].

Es stellt sich nun die Frage, wie es zu der beobachteten kardiovaskulären Stabilität unter Xenon kommt.

Ein vorstellbarer Grund für eine Blutdrucksteigerung wäre eine endogene Katecholaminfreisetzung im Rahmen einer Stressreaktion. Eventuell könnte hier die bevorstehende Narkoseeinleitung bei den Probanden zu Stress geführt haben. In diesem Fall hätten die Probanden jedoch bereits vor Beginn der Narkose erhöhte Blutdruckwerte und Herzfrequenzen aufweisen müssen. Dies taten sie bei uns jedoch nicht. Zudem hatten

4. Diskussion

die Probanden vor Beginn der Xenon-Anästhesie durch frühzeitiges Aufsetzen der Atemmaske genug Zeit, sich an die veränderten Atmungsmodalitäten zu gewöhnen. Die Vorstellung, dass die Stressreaktion allein durch Xenon ausgelöst wurde, ist eher unwahrscheinlich.

Im Gegensatz zu anderen Anästhetika wirkt Xenon nicht auf das Herzzeitvolumen oder den Gefäßwiderstand und galt lange als ein Anästhetikum, das keinen Einfluss auf das sympathische System hat [81].

Primäre Zielvariable unserer Probandenstudie war die muskelsympathische Aktivität unter Xenon. Hierbei wurden unter Anderem die Plasma-Noradrenalin Konzentration in vivo und die MSA der Probanden analysiert. Eine Xenonmononarkose erhöhte in vivo die Plasmakonzentration von Noradrenalin bei jedoch unveränderter MSA. Erklärt wurde dies durch eine Hemmung des Noradrenalin-Transporters und die daraus resultierende Erhöhung der lokalen Verfügbarkeit von Noradrenalin [39] [40].

Dies ist auch eine mögliche Begründung für das Ergebnis von Yoshida und Kollegen, die beobachteten, dass Xenon zu einer Erhöhung der Noradrenalin-Freisetzung im präfrontalen Cortex von Ratten führt [82]. Eine zentrale Konzentrationserhöhung von Noradrenalin führt zu einer erhöhten sympathischen Aktivität, die wiederum durch Gegenregulation des Baroreflexes gehemmt wird. Im Sinne einer Verschiebung des Sollwertes des Baroreflexes zu höheren Blutdruckniveaus erklärt sich somit der erhöhte arterielle Druck bei unveränderter MSA [40] [39].

Jedoch wurden zuvor auch Mechanismen wie eine verminderte Katecholamin-Clearance [83] oder eine erhöhte Katecholamin-Freisetzung erwogen [82].

Betrachtet man vorliegende Studien zur Änderung der Herzfrequenz unter Xenon, so fällt auf, dass Xenon in den meisten Studien einen Abfall der Herzfrequenz zur Folge hatte.

In unseren Untersuchungen wurde keine signifikante Änderung der Herzfrequenz bei den Probanden festgestellt.

Eine mögliche Begründung wäre, dass Xenon häufig in Kombination mit Opioiden verabreicht wird, welche die Herzfrequenz senken. Nakata et al. verglichen 1997 Sevofluran

4. Diskussion

und Xenon, wobei als einzige Prämedikation Midazolam verabreicht wurde. Ohne Einfluss der Opiode war bei Xenon kein signifikanter Einfluss auf die Herzfrequenz festzustellen [84].

Bisher wurden alle veröffentlichten Studien an Patientenkollektiven durchgeführt, die für Operationen eingeplant waren und daher in der Regel sowohl mit Benzodiazepinen prämediziert wurden, als auch während der Operationen weitere Medikamente erhielten.

In unserer Studie konnte daher erstmals der Einfluss von Xenon allein auf das kardiovaskuläre System untersucht werden.

Die Ergebnisse, die wir erhielten, decken sich mit den bisherigen Studien zu den kardiovaskulären Auswirkungen von Xenon mit der Ausnahme, dass wir keine Veränderung der Herzfrequenz fanden.

Die vorliegenden Ergebnisse festigen die Vermutung, dass Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen von einer Anästhesie mit Xenon profitieren könnten.

4.3. Patientenstudie – Xenon-Remifentanil Anästhesie

Im zweiten Teil der Studie konnten die Einwirkungen Xenons in der klinischen Anwendung auf QTc-Zeit, sowie Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet werden.

4.3.1. QTc-Zeit

Im zweiten Teil der Studie konnte gezeigt werden, dass auch eine Xenon/Remifentanil Anästhesie in Kombination mit anderen üblichen Medikamenten wie Midazolam und Rocuronium keinen signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit hat. Wir identifizierten jedoch einen Patienten mit präexistierenden LQTS, bei dem sich die QTc-Zeit unter Xenon/Remifentanil verlängerte.

4. Diskussion

Es ist nun sinnvoll, zunächst die Auswirkungen der im Rahmen der Anwendungsbeobachtung verwendeten Medikamente auf die QTc-Zeit im Einzelnen zu betrachten.

Remifentanil:

Remifentanil ist ein kurzwirksames Opioid und wird seit seiner Zulassung 1995 in der Anästhesie vielfach verwendet [85], [86].

Über sein Potential, die QTc-Zeit zu verlängern, existieren bisher aufgrund der geringen Datenlage wenig Informationen.

Zaballos M et al. untersuchten an Schweinen den Einfluss einer Propofol, bzw. Propofol/Remifentanil Anästhesie auf die QTc-Zeit. Bei ihren Ergebnissen fand sich kein signifikanter Unterschied nach Gabe von Remifentanil [87].

Auch wurde in einigen Studien festgestellt, dass eine eigentlich zu erwartende Verlängerung der QTc-Zeit bei trachealer Intubation [88] [85], sowie Laryngoskopie [86] durch Remifentanil verhindert werden konnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studien geben daher Hinweise auf eine das QTc-Intervall verkürzende Wirkung von Remifentanil.

Midazolam:

Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und weist hypnotische, antikonvulsive, anxiolytische und muskelrelaxierende Eigenschaften auf. Daher wird es gerne und häufig vor geplanten Operationen als Prämedikation verwendet [89].

Saarnivaara et al. verglichen Narkose-Einleitungen mit Midazolam, Propofol oder Methohexital. Nach allen drei Medikamenten war die QTc-Zeit verlängert, aber bei keinem über der kritischen Grenze von 440 ms. Bei Patienten mit vorbestehendem längerem QTc-Intervall sank sie unter Midazolam indes signifikant [90].

Midazolam hat wie alle Benzodiazepine keinen oder nur geringen Einfluss auf die QTc-Zeit [91] [46] und wird erfolgreich in der Prämedikation bei verlängertem QTc-Intervall verwendet [43] [92] [93].

4. Diskussion

Rocuronium:

Rocuronium ist ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxans, das seit 1994 auf dem Markt erhältlich ist. Wegen seines raschen Wirkungseintritts ist es in der Anästhesie ein bei der Intubation häufig verwendetes Arzneimittel [94] [95].

Über den Einfluss von Rocuronium auf das QTc-Intervall ist wenig bekannt. Kam et al. führten 2010 eine Untersuchung zum Einfluss von Suggamadex auf das QTc-Intervall durch. Hierbei wurde entweder Suggamadex allein gegeben oder aber die Wirkung von entweder Rocuronium oder Vecuronium durch Suggamadex reversiert. Am Ende wurde keine Veränderungen nach Suggamadexgabe allein oder aber in Kombination mit Rocuronium/Vecuronium festgestellt [96].

Aufgrund der geringen Datenlage kann man einen Einfluss von Rocuronium auf die QTc-Zeit nicht mit Sicherheit ausschließen. Johnston et al verwendeten es aber erfolgreich bei einem Patienten mit verlängertem QTc-Intervall als Ersatz für Suxamethonium, welches bekannt dafür ist, das QTc-Intervall zu verlängern [88].

Propofol:

Propofol ist ein intravenös zu applizierendes, kurzwirksames Hypnotikum, welches in Deutschland seit 1996 zugelassen ist [97].

Die Datenlage zu QTc-Veränderungen unter Propofol ist widersprüchlich und die Meinungen gehen weit auseinander. Während einige Untersuchungen eine QTc-Zeit verlängernde Wirkung nachwiesen [98] [90] [99] und es sogar Fälle gab, in denen ein unter Propofol auftretendes LQTS durch TdP verkompliziert wurde [100] [101] [102], fanden andere Studien keinen Einfluss von Propofol auf die QTc-Zeit [68] [46] [103] [53] [104] oder sogar einen verkürzenden Einfluss auf ein bereits verlängertes QT-Intervall [90]. Insgesamt lassen sich daher keine eindeutigen Auswirkungen von Propofol auf die QTc-Zeit feststellen.

4. Diskussion

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nach bisherigen Studien keines der neben Xenon gegebenen Medikamente zu einer relevanten QTc-Verlängerung führt.

Wie bereits in 4.2.2 erwähnt, erhöht Xenon die Noradrenalin Plasma Konzentration. Obgleich eine Erhöhung des Sympathikotonus häufig mit einer Verlängerung der QTc-Zeit einhergeht [53], konnten wir dies in unseren Untersuchungen nicht beobachten. Es zeigten sich weder in Mononarkose noch in Kombination mit anderen Medikamenten Hinweise auf eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit unter Xenon.

Herauszustellen ist jedoch, dass sich bei einem Patienten mit vorbestehendem LQTS die QTc-Zeit unter Xenon/Remifentanil um 29 ms deutlich verlängerte. Faktoren, die eine Verlängerung der QTc-Zeit hätten erklären können, lagen bei diesem Patienten nicht vor. Der Patient litt nicht unter relevanten Vorerkrankungen, nahm keine regelmäßige Medikation ein und entwickelte keine bedeutsame Bradykardie unter Xenon-Remifentanil-Anästhesie. Der Patient verweigerte eine genetische Testung, so dass nicht festzustellen war, ob er an einer Mutation eines oder mehrerer Gene litt.

Während also Xenon an Patienten ohne vorbestehendes LQTS keine Veränderung der QTc-Zeit bewirkt, ist sein Einfluss auf Patienten mit vorbestehendem LQTS unklar. Unsere Ergebnisse geben daher Anlass zu weiteren Untersuchungen.

Zusammenfassend zeigen wir, dass Xenon, übereinstimmend mit den Ergebnissen von in-vitro Untersuchungen, keinen Einfluss auf die QTc-Zeit von gesunden Patienten hat.

4.3.2. Blutdruck und Herzfrequenz

Während der Blutdruck unter Propofol-Remifentanil-Anästhesie initial signifikant abgefallen war, stieg er unter Xenon-Remifentanil-Anästhesie wieder signifikant an. Die Herzfrequenz fiel sowohl unter Propofol/Remifentanil- als auch unter Xenon-Remifentanil-Anästhesie signifikant ab.

4. Diskussion

Da Xenon in diesem Fall nicht als Monoanästhetikum gegeben wurde, ist es ratsam, sich mit den Einflüssen der zusätzlich gegebenen Medikamente auf die Hämodynamik zu befassen.

Als Prämedikation hatten die Patienten Midazolam erhalten. Wie bereits unter 4.3.1. erwähnt, wird Midazolam wegen seiner anxiolytischen, hypnotischen und muskelrelaxierenden Wirkung gerne in der Anästhesie verwendet.

Obwohl eine leichte Senkung des Blutdruckes sowie eine leichte Steigerung der Herzfrequenz unter Midazolam beobachtet wurden, scheint die Applikation von Midazolam keine ausgeprägten Wirkungen auf die Hämodynamik zu haben [105] [106] und wird auch zur Anwendung bei kardiovaskulär vorbelasteten Patienten empfohlen [107].

Es ist aber auch bekannt, dass Midazolam den Baroreflex unterdrückt und die Noradrenalin-Plasma Konzentration herabsetzt [108].

Zwar ist diese Wirkung geringer als die potenter inhalativer Anästhetika, gleichwohl muss davon ausgegangen werden, dass Midazolam die Fähigkeit des Organismus, auf hämodynamische Herausforderungen zu reagieren, herabsetzen kann.

Es ist möglich, dass die unter 4.2.2. genannte Hemmung des Noradrenalin-Reuptakes durch Xenon durch eine gegensätzliche Wirkung Midazolams beeinträchtigt wurde. Da der Blutdruck unter Xenon jedoch anstieg und zwischen der Gabe von Midazolam und Xenon ein ausreichender Zeitabstand lag, scheint eine Einwirkung von Midazolam auf unsere Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

Die Patienten erhielten in unserer Untersuchung zunächst eine Kombinationsnarkose mit Propofol und Remifentanil. Wie bereits unter Punkt 4.2.2 genannt, bewirkt Propofol einen Blutdruckabfall, ohne dabei einen messbaren Einfluss auf die Herzfrequenz zu haben.

Remifentanil ist ein Opioid und weist damit die typischen Eigenschaften dieser Gruppe auf. Bekannterweise bewirken Opioide einen dosis-abhängigen Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz [85] [109].

4. Diskussion

Der initiale Blutdruckabfall nach Einleitung der Anästhesie lässt sich somit durch die gemeinsame kardiodepressive Wirkung von Propofol und Remifentanyl erklären.

Die bradykardisierende Wirkung von Remifentanyl ist verantwortlich für den Abfall der Herzfrequenz nach Anästhesieeinleitung. Da Propofol dafür bekannt ist, die Herzfrequenz nicht zu beeinflussen, ist hier auch nicht von einer Einflussnahme auszugehen [70] [71]. Eine Reflextachykardie, die insbesondere nach Propofol-bedingtem Blutdruckabfall auftritt, wenn kein Remifentanyl verabreicht wurde, war bei uns nicht zu beobachten.

Rocuronium wurde als Muskelrelaxans bei der Intubation kurz nach Remifentanyl und Propofol gegeben.

Kim SY et al. verglichen Rocuronium und Mivacurium allein in verschiedenen Konzentrationen und stellten bei Rocuronium keine signifikante Änderung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz im Vergleich zu Mivacurium fest [110].

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Shorten GD et al, die an 30 Patienten über 65 Jahren die Wirkung von Rocuronium untersuchten [111].

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, welche unter Rocuronium eine Steigerung der Herzfrequenz sowie eine Blutdrucksteigerung feststellten [112] [113]. Auch Schramm WM et al beobachteten zwar nur leicht, aber dennoch signifikant erhöhte Herzfrequenzen in den ersten fünf Minuten unter Rocuronium [114]. Obgleich die Wirkung der Muskelrelaxantien hauptsächlich über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren zustande kommt, üben viele auch einen Effekt auf die muskarinergen Rezeptoren aus und ändern so beispielsweise die parasympathisch regulierte Herzfrequenz [115]

Auch bei Rocuronium wurde eine Affinität zum muskarinergen Acetylcholinrezeptor festgestellt [116] [117], möglicherweise der Grund für die beobachtete Zunahme der Herzfrequenz unter Rocuronium.

Einen möglichen Einfluss von Rocuronium auf Blutdruck und Herzfrequenz in unseren Untersuchungsergebnissen können wir daher nicht mit Sicherheit ausschließen.

4. Diskussion

Wenn wir davon ausgehen, dass Rocuronium zu einer leichten Steigerung des Blutdruckes führen kann, wurde dieser Effekt jedoch durch die Blutdruck-senkende Wirkung von Propofol und Remifentanil verdeckt.

Da von uns nicht differenziert wurde, ob Rocuronium auch intraoperativ gegeben wurde, ist es schwer, seinen Einfluss auf den Blutdruckanstieg nach Xenongabe zu ermessen. Da Xenon aber auch in alleiniger Anwendung bereits zu einem Anstieg des Blutdruckes führt, gehen wir davon aus, dass der beobachtete Blutdruckanstieg auch hier auf der Wirkung von Xenon beruht.

Betrachtet man die Entwicklung der Herzfrequenz in unserer Studie, so fällt auf, dass die Herzfrequenz unter Xenon selbst im Vergleich zu der Messung nach Gabe von Propofol und Remifentanil weiter signifikant sinkt.

Dies steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen in der Probandenstudie, in welcher die Herzfrequenz weitgehend stabil blieb. Wie bereits unter Punkt 4.2.2. erwähnt, fanden die meisten bisherigen Studien mit Xenon unter Komedikation mit Opioiden statt.

So kann auch bei uns die bradykardisierende Wirkung von Remifentanil den initialen Abfall im Vergleich zum Wachzustand erklären, jedoch nicht die weitere Senkung nach Hinzufügen von Xenon.

Ein möglicher Erklärungsansatz wäre die Tatsache, dass kurz nach der Einleitung auch Rocuronium gegeben wurde.

Da Rocuronium sehr kurz wirksam ist, ist es denkbar, dass die höhere Herzfrequenz unter Propofol im Vergleich zu Xenon durch eine mögliche herzfrequenzsteigernde Wirkung von Rocuronium zustande kam. Bei der Messung unter Xenon war diese Wirkung schon wieder verloren und es überwog die bradykardisierende Wirkung des Opioids.

Andererseits ist diese Erklärung nur haltbar, wenn man von einer einmaligen Gabe von Rocuronium ausgeht. Da Rocuronium jedoch auch unter Umständen intraoperativ gegeben wird, um eine ausreichende Muskelrelaxation während der Operation zu garantieren, wäre seine Wirkung unter diesen Bedingungen auch in die Messungen unter Xenon eingeflossen.

4. Diskussion

Eine andere mögliche Erklärung wäre eine Wirkungsverstärkung der bradykardisierenden Wirkung von Remifentanyl unter Xenon.

Diverse Studien beschrieben eine Abnahme der Herzfrequenz unter Xenon im Vergleich mit anderen Anästhetika. Coburn et al beschrieben eine signifikant reduzierte Herzfrequenz, im Vergleich zu Propofol aber eine vergleichbare Anzahl von Bradykardien [118]. Zu dem gleichen Ergebnis waren schon Rossaint et al gekommen, die Xenon mit einer Lachgas-Isofluran Mischung verglichen hatten [79].

Vermutlich führt der höhere Blutdruck unter Xenon zu einer Baroreflex-vermittelten Erhöhung des vagalen Tonus. Im Sinne einer Gegenregulation kommt es somit zu einer Verminderung der Herzfrequenz.

Gründe, warum sich diese Wirkung nicht in der Probandenstudie zeigte, könnten im unterschiedlichen Studienaufbau und einer damit verminderten Vergleichbarkeit der Ergebnisse liegen. So waren die Probanden alle jung und gesund, während in die Patientenstudie Personen weit höheren Alters einbezogen wurden.

4.4. Methodenkritik

Mit acht Probanden ist der Umfang der Studienteilnehmer im ersten Teil der Untersuchung recht gering. Die Größe der Studie wurde jedoch vor Beginn der Studie mittels einer Poweranalyse festgelegt und somit eine ausreichende Aussagekraft der Studie in Hinblick auf die primäre Zielvariable gesichert.

Die Studienteilnehmeranzahl in der Patientenstudie wurde für diese Substudie vorher mittels einer Poweranalyse auf 34 festgelegt und kann daher als aussagekräftig angenommen werden.

Ferner gab es keine Kontrollgruppen zu den jeweiligen Probanden/Patienten. Bei jedem Studienteilnehmer wurden aber die Parameter sowohl im Ruhezustand als auch unter Xenon

4. Diskussion

gemessen, so dass jeder Proband/Patient mit sich selbst vergleichbar ist und als seine eigene Kontrollgruppe gilt.

In die Probandenstudie wurden ausschließlich junge, gesunde Probanden aufgenommen.

Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch vorbestehende Herzerkrankungen konnte somit ausgeschlossen werden. Auch bestanden vor Beginn der Studie keine Auffälligkeiten bezüglich der QTc-Zeit. Der Einfluss von Xenon auf junge, kardial nicht vorbelastete Patienten konnte demzufolge ohne Störfaktoren untersucht werden.

In der Patientenstudie kann indes von einer weitgehenden Abwesenheit von Störfaktoren nicht ausgegangen werden. Die Patienten sollten frei von kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen sein, allerdings bieten die geplante Operation und ihr Umfeld bzw. eine eventuell vorhandene Hausmedikation z.B. in Form von Antihypertonika ausreichend Raum für Einflüsse.

Zudem löst bereits die Tatsache, direkt vor einer Operation zu stehen, bei den meisten Patienten eine Stressreaktion mit nachfolgender Sympathikusaktivierung aus, die sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz verändern kann. Indes ist davon auszugehen, dass die Probanden im ersten Teil der Studie ebenso aufgeregt waren wie die Patienten. Somit scheint dieser Störfaktor in beiden Untersuchungen in ähnlicher Form vorgelegen zu haben. Inwiefern genau diese Umstände zu einer Beeinflussung der Ergebnisse beigetragen haben können, lässt sich jedoch hier nicht genau differenzieren.

Es ist bekannt, dass vorliegende kardiale Erkrankungen die QTc-Zeit beeinflussen können. Da die von uns eingeschlossenen Probanden keine kardialen Vorerkrankungen aufwiesen, konnte dieser Faktor hier als Störquelle ausgeschlossen werden. Auch bei den Patienten bestanden im Allgemeinen keine kardialen Vorerkrankungen. Ein Patient jedoch wies bereits vor Beginn der Untersuchungen eine kritische Verlängerung der QTc-Zeit auf. Diese verlängerte sich auch unter Xenon/Remifentanyl noch einmal deutlich. Gründe für diese Verlängerung konnten nicht gefunden werden und es bleibt somit unklar, wie Xenon auf kardial kompromittierte Patienten, sowie auf Patienten mit vorbestehender QTc-Zeit

4. Diskussion

Verlängerung wirkt. Es sind daher noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Möglichkeit einer QTc-Verlängerung bei diesen Personen auszuschließen.

Auch tageszeitliche Schwankungen, Unterschiede im Elektrolythaushalt sowie Messumgebung und Messmethode gehören zu Störfaktoren, welche die erhaltenen Werte verfälscht oder beeinträchtigt haben könnten. Unterschiede in der T-Wellen Morphologie und das Vorhandensein von U-Wellen können überdies zu falschen Messungen im EKG geführt und zu falschen Ergebnissen beigetragen haben [119] [120] [33].

So ist die QTc-Zeit abhängig von der Ableitung, in der sie gemessen wird. In V2/V3 ist sie meist am längsten, daher gibt es Empfehlungen, sie in diesen Ableitungen zu messen. Andere Quellen raten, sie in einer individuell ausgewählten Ableitung zu messen, in der die Höhe der T-Welle mindestens 2 mm beträgt und das Ende der T- Welle am besten abgrenzbar ist [33].

Wir verwendeten für die Messungen wie empfohlen meist Ableitung V2/V3, war dies aufgrund mangelnder Messgenauigkeit nicht möglich, wurde in einer anderen, besser lesbaren Ableitung gemessen.

Es gibt des Weiteren verschiedene Methoden zur Korrektur der QT-Zeiten, darunter die Bazett- (1920) [27], die Fridericia- (1920) [28], die Framingham-Sagie- [29], die Hodges- [30] und die Normogram-Karjalainen Formel [31] (Tabelle 2 Formeln zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit:).

Die am meisten gebrauchten Methoden sind die Formeln nach Fridericia und Bazett. Die Formel nach Bazett scheint nur eine begrenzte Validität zu besitzen. So ist bekannt, dass sie nur bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 100 Schlägen pro Minute ein zuverlässiges Ergebnis liefert, bei höheren bzw. tieferen Frequenzen jedoch über- bzw. unterkorrigiert [121]. Fridericias Formel scheint hier, insbesondere im Bereich höherer Frequenzen, die genauere Formel zu sein, dennoch gilt die Formel nach Bazett noch als Goldstandard

4. Diskussion

(Kallergis EM et al 2012) [32]. Sie wird außerdem weitaus häufiger verwendet, weswegen wir uns zur besseren Vergleichbarkeit für sie entschieden.

Es stellt sich auch die Frage, wie valide eine Untersuchung der QTc-Zeit im Hinblick auf die Vorhersehbarkeit von Torsade de Pointes überhaupt ist. Die Evaluation der QTc-Zeit gilt noch als sicherer Parameter um das Risiko eines Medikamentes für TdP vorherzusagen.

Mittlerweile wurden jedoch auch verschiedene andere EKG-Variablen auf ihre Zuverlässigkeit, das Risiko für TdP abzuschätzen, untersucht.

Lange Zeit hoffte man, dass die QT-Dispersion, die den Unterschied zwischen maximaler und minimaler QT-Intervall-Länge beschreibt, ein zuverlässigerer Marker hinsichtlich der Voraussagbarkeit von TdP sein könnte [122] [123]

Die hier zu Grunde liegende Vermutung geht davon aus, dass die steigende Zeitdifferenz der Repolarisation in verschiedenen Myokardarealen Re-Entry Phänomene begünstigt, die infolgedessen zu ventrikulären Tachykardien führen können [122]

Diese Herangehensweise stellte sich jedoch als enttäuschend heraus, da sich zeigte, dass die QT-Dispersion größtenteils mit der T-Wellen Morphologie korreliert und zudem eine schwer zu reproduzierende Größe ist [124].

Hingegen beschrieben verschiedene Arbeiten [125] [126] [127] eine Korrelation zwischen dem "T peak-Tend Intervall" (Tp-e), welches das Intervall der T-Welle an ihrem höchsten Punkt (Peak) bis zu ihrem Endpunkt (Tend) misst, und einem erhöhten Risiko für TdP. In diesem Intervall, welches die transmurale Dispersion der Repolarisation kennzeichnet, markiert der „T-peak“ das Ende der epikardialen Repolarisation und der „Tend time Point“ das Ende der M-Zell Repolarisation [128] [129]). In den Arbeiten konnte ein hinreichender Zusammenhang zum Auftreten von Torsade des Pointes dargestellt werden. Somit erscheint diese Messweise als ein nützlicher Parameter zur Voraussage des Risikos von TdP.

4. Diskussion

Des Weiteren untersuchte man das Verhältnis dieses Tp-e zur QTc-Zeit (Tp-e/QT ratio) und fand in dieser Hilfsgrösse einen noch sensitiveren Faktor zur Vorhersehbarkeit von TdP [130]. Zusätzlich zu einer Einschätzung der Repolarisationsdispersion erlaubt es, den Störfaktor der unterschiedlichen Herzfrequenz auszuschließen [32] [130])

Auch andere Komponenten des EKGs wurden seither auf ihre Fähigkeit, TdP vorherzusagen untersucht. Schon 1988 stellten Jackman et al. einen Zusammenhang zwischen „Giant T-U Wellen“ und Torsade de Pointes fest [131]. In dieser und in folgenden Arbeiten fand man eine Korrelation zwischen dem Auftreten von U-Wellen in den EKGs von LQTS-Patienten und dem Vorkommen von „early after depolarizations“ (EADs), die bekannterweise TdP vorangehen [132] [133]. In der Tat scheinen große T-U-Wellen eine wichtige Rolle in der Entstehung und Vorhersage von TdP zu spielen [132].

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeiten scheint es mittlerweile überholt, die QTc-Zeit als einziges Maß zur Beurteilung der Fähigkeit eines Medikamentes, TdP auszulösen, anzunehmen. T-Peak-Tend Intervall, Tp-e/QT Quotient und große T-U-Wellen versprechen mindestens ebenso sensitive Marker für bevorstehende TdP zu sein, wie ein verlängertes QTc-Intervall.

Zur Ermittlung der Narkosetiefe verwendeten wir den Narcotrend®-Index. Die Eruiierung der Narkosetiefe ist wichtig um eine adäquate Medikamentengabe zu gewährleisten und somit eine ausreichende Anästhesie mit den Kriterien Bewusstlosigkeit, Bewegungslosigkeit, Schmerzfreiheit und Amnesie zu garantieren. Eine nicht ausreichende Anästhesie kann zu Erinnerungen an die Operation führen, eine zu tiefe Anästhesie zu verlängerter Aufwachzeit und postoperativen Komplikationen. Eine nicht ausreichende Narkose hätte zudem unsere Ergebnisse durch erhöhten Blutdruck und gesteigerte Herzfrequenz, ausgelöst durch Stress oder Schmerzreize, verfälschen können [134].

4. Diskussion

Die Narkosetiefe lag jedoch bei unseren Probanden bei 46 ± 10 und bei unseren Patienten bei $38,45 \pm 5,8$ und entsprach demnach einer Allgemeinanästhesie (vgl Tabelle 1)

Auch wenn seit mehreren Jahren Zweifel an der bisher verwendeten Methode des BIS-Monitorings aufgekommen sind [135] [136], besteht noch kein Konsens, ob der Narcotrend® diesem bei der Messung der Narkosetiefe wirklich überlegen ist [137] [138] [139].

Die Messung der Narkosetiefe mit Narcotrend® wurde jedoch bereits erfolgreich mit Xenon angewandt und gilt als valide [140].

4.5. Risiko für Xenon in der Anwendung als Anästhetikum und seine zukünftige Bedeutung in der Anästhesie

In unseren Ergebnissen stellte sich Xenon in Bezug auf die untersuchten Parameter als ein sicheres Anästhetikum heraus.

Xenon hat in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die QTc-Zeit gesunder Patienten und ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Torsade de Pointes Tachykardien scheint somit unwahrscheinlich.

In Bezug auf die Hämodynamik bestätigten sich die bisherigen Ergebnisse einer im Allgemeinen stabilisierenden Wirkung auf die Hämodynamik. Es stellt sich nun die Frage, ob Xenon in der Tat als das ideale Anästhetikum gelten kann, als das es immer beschrieben wird.

Xenon in der Anwendung als Anästhetikum bietet viele Vorteile. Es ist, im Gegensatz zu den anderen gebräuchlichen Anästhetika umweltfreundlich und hat keinen Effekt auf die Ozonschicht.

Auch aus arbeitsmedizinischer Sicht bietet es Vorteile, da es nicht toxisch ist und das Operations- und Anästhesiepersonal somit geringeren Belastungen ausgesetzt ist [141]. Das Edelgas ist nachgewiesenermaßen weder mutagen noch teratogen und wird auch als mögliches Anästhetikum für Kinder diskutiert [142].

4. Diskussion

Der geringe Blut/Gas Verteilungskoeffizient von Xenon garantiert schnelle An- und Abflutungszeiten und somit ein rasches Erwachen aus der Narkose. Dies kann eine Reduktion von unnötigen Kosten bedeuten, welche sich aus postoperativen Komplikationen und prolongierter postoperativer Überwachung ergeben. [16].

Ferner treten postoperativ weniger Episoden von Desorientierung und Verwirrtheit auf, die sonst insbesondere bei älteren Patienten Krankenhausaufenthalte häufig unnötig verlängern. Xenon ist mit einer MAC von 63% 1,5 mal so potent wie Lachgas, ebenso hat es eine zusätzliche analgetische Wirkung. Allerdings hat sich die Hoffnung, Xenon als alleiniges Anästhetikum und Analgetikum zu verwenden, als irrtümlich erwiesen, da die analgetische Potenz Xenons allein nicht ausreichend ist.

Xenon ist des Weiteren nur gering atemdepressiv und nicht dafür bekannt, maligne Hyperthermien auszulösen [18] [143] [144].

Ferner scheint Xenon neuroprotektive Eigenschaft zu haben, da in Studien gezeigt werden konnte, dass Xenon in vivo und in vitro neuronalen Zelluntergang bei akuten Schädigungen verhindern konnte [145] [146] [147] [148] [149].

Als besonderer Vorteil des Gases gilt jedoch vor allem seine kardiovaskuläre Stabilität, die wir auch in unserer Untersuchung beobachten konnten und die insbesondere kardiovaskulär vorbelasteten Patienten zum Vorteil gereichen kann.

Neuere Untersuchungen legen zudem einen nephroprotektiven Effekt nahe, weitere Studien sollten diesbezüglich gleichwohl noch unternommen werden [150]

Für Patienten mit erhöhtem intrazerebralen Druck oder zerebralen Perfusionsstörungen ist Xenon dagegen nicht empfehlenswert, da Xenon bekannt dafür ist, den zerebralen Blutfluss zu erhöhen.

Eine Nebenwirkung von Xenon ist postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV). So scheint PONV unter Xenon häufiger aufzutreten als unter Propofol [22] oder Sevofluran [151]. Gleichzeitig scheint der Verlauf unter Xenon jedoch deutlich milder auszufallen, als unter Propofol und Remifentanyl. [152]

4. Diskussion

Der größte Nachteil von Xenon sind indes seine Kosten. Eine Xenon-Narkose kostet rund dreimal so viel wie eine Narkose mit herkömmlichen Narkosemitteln. In Zeiten größerer Einsparungen ist es daher schwer, diese Kosten zu rechtfertigen, insbesondere da die gängigen Anästhetika ebenfalls sicher und bedenkenlos anwendbar sind.

Aus ökologischen und arbeitsmedizinischen Gründen ist eine Umstellung auf Xenon als Anästhetikum generell empfehlenswert. Sein geringes Nebenwirkungsprofil, sowie seine positive kardiostabilisierende Wirkung machen es in der Tat zu einem idealen und nach heutigem Kenntnisstand bedenkenlos anwendbaren Anästhetikum.

Durch seinen hohen Preis und seine geringe Verfügbarkeit bedingt, sollte Xenon allerdings nur für genau festgelegte Indikationen verwendet werden. Es wird daher in Zukunft wichtig sein, diese Indikationen genau zu definieren.

5. Zusammenfassung

Das Edelgas Xenon stand seit seiner Entdeckung als inhalatives Anästhetikum 1939 immer wieder im Zentrum des Interesses. Insbesondere die unter Xenon-Anästhesie beobachtete hämodynamische Stabilität gilt als Vorteil, besonders bei kardiovaskulären Risikopatienten.

Über die Möglichkeit einer QTc-Verlängerung unter Xenon ist bisher nichts bekannt. Eine Verlängerung des QTc-Intervalls als Ausdruck einer verzögerten Repolarisation kann mit lebensgefährlichen Arrhythmien einhergehen.

Wir untersuchten in einer Xenon-Monoanästhesie an acht Probanden und in klinischer Anwendung an 35 Patienten den Einfluss von Xenon auf die QTc-Zeit. Als sekundäre Zielvariable analysierten wir die Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz in beiden Anwendungen.

Unter Xenon Mono-Anästhesie an acht Probanden stellten wir keinen signifikanten Einfluss auf die QTc-Zeit fest. Wir fanden des Weiteren eine signifikante Steigerung des Blutdruckes (von 93 mmHg $\pm$ 5 auf 107 mmHg $\pm$ 6, $p < 0,01$).

Eine Xenon-Remifentanyl-Narkose an 35 Patienten führte zu keiner signifikanten Veränderung des QTc-Intervalls. Es kam zu einer signifikanten Erhöhung des Blutdruckes und einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz (Blutdruck (systolisch/diastolisch) von 97 $\pm$ 8 / 51 $\pm$ 6 auf 113 mmHg $\pm$ 13 / 62 $\pm$ 8, $p < 0.001$; Herzfrequenz von 61 Schlägen pro Minute $\pm$ 12 auf 58 Schläge pro Minute $\pm$ 10, $p = 0.04$).

Wir schlossen, dass für Xenon nach bisheriger Datenlage, sowohl in alleiniger Anwendung, als auch in klinischer Anwendung mit Comedikation, kein Anhaltspunkt für eine QTc-verlängernde Wirkung bei Patienten mit normaler QTc-Zeit besteht. Weitere Studien an kardial kompromittierten Patienten stehen jedoch noch aus.

Die hämodynamische Stabilität Xenons konnte wieder einmal beobachtet werden und wir vermuten, dass die häufig beobachtete Veränderung der Herzfrequenz auf sympathischer Gegenregulation, sowie im klinischen Alltag hinzugegebener Comedikation beruht.

4.Diskussion

Wir schließen daraus, dass eine Anästhesie mit Xenon eine sichere Alternative zu anderen inhalativen Anästhetika darstellt. Zur absoluten Sicherung sind jedoch weitere Studien erforderlich, insbesondere an Patienten mit bereits verlängertem QTc-Intervall oder an Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

I. ANHANG

Tabelle 2 Formeln zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit:

Bazett (1920) ($QT_c = QT/RR^{1/2}$),
Fridericia (1920) ($QT_c = QT/RR^{1/3}$),
Framingham-Sagie ($QT_c = QT + 154 (1-60/\text{Herzfrequenz})$) (Sagie et al., 1992),
Hodges ($QT + 1.75 (\text{heartrate} - 60)$) (Luo et al., 2004)
Nomogram-Karjalainen ($QT_c = QT + \text{Nomogram correction factor.}$)(Karjalainen et al., 1994)

Tabelle 3 Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA):

ASA 1: Normaler, gesunder Patient
ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA 4: Patient schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA 5: Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6: Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Xe	Xenon
LQTS	Long QT-Syndrome
diLQTS	Drug induced Long Qt-Syndrome
cLQTS	Congential Long QT-Syndrome
TdP	Torsade des Pointes
Fio ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Min	Minute
PONV	Post Operative Nausea and Vomiting
ASA	American Society of Anesthesiologists
Ppm	parts per million
EUR	Euro
MAK	Minimale alveoläre Konzentration
Ms	Millisekunden
QTc	korrigierte QT-Zeit
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent
Vol	Volumen
<	kleiner
>	größer
HZV	Herzzeitvolumen
Kg	Kilogramm
Mg	Milligramm
µg	Microgramm
S _p O ₂	Sauerstoffsättigung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
CAE	Cardiac Adverse Event
HERG	Human Ether a go-go Related Gene

III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Messung der QT-Zeit.....	3
Abbildung 2 Torsade de Pointes im Elektrokardiogramm	4
Abbildung 3 Studienablauf Probandenstudie	8
Abbildung 4 Studienablauf Patienten	13
Abbildung 5 QT-Zeiten unter Xenon-Monoanästhesie	17
Abbildung 6 Blutdruck und Herzfrequenz unter Xenon-Monoanästhesie	18
Abbildung 7 QT-Zeiten unter Xenon/Remifentanyl-Anästhesie	20

IV. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Narcotrend-EEG -Stadien und zugehörige Indexbereiche (B. Schultz et al 2003)	10
Tabelle 2 Formeln zur Berechnung der korrigierten QT-Zeit:	46
Tabelle 3 Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA):	46

V. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Nakata, T. Goto, H. Saito, Y. Ishiguro, K. Terui, H. Kawakami, Y. Tsuruta, Y. Niimi and S. Morita, "Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision," *Anesthesiology* 2000; 92: 1043 ± 1048, 2000.
- [2] H. H. Binder, Lexikon der chemischen Elemente, Stuttgart: S. Hirzel Verlag, 1999.
- [3] "GESTIS-Stoffdatenbank," [Online]. Available: [www.gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/007540.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://www.gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/007540.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0). [Accessed 20 Juni 2014].
- [4] B. Jordan and E. Wright, "Xenon as an anesthetic agent.," *AANA J.* ; 78(5):387-92., 2010.
- [5] T. Aziz, "Xenon in anesthesia.," *Int Anesthesiol Clin. Spring*;39(2), pp. 1-14., 2001.
- [6] A. Brucken, M. Coburn, S. Rex, R. Rossaint and M. Fries, "Current developments in xenon research. Importance for anesthesia and intensive care medicine," *Anaesthesist*; 59, pp. 883-895., 2010.
- [7] M. Neukirchen, M. Schaefer, C. Kern, S. Brett, R. Werdehausen, P. Rellecke, M. Reyle-Hahn und P. Kienbaum, „Xenon Does Not Increase Heart Rate–corrected Cardiac QT Interval in Volunteers and in Patients Free of Cardiovascular Disease,“ *Anesthesiology*, pp. 542-547, 2015.
- [8] S. Cullen and E. Gross, "The anesthetic properties of xenon in animals and human beings with additional observations on krypton.," *Science* 113, p. 580–2, 1951.
- [9] J. Lawrence, W. Loomis, C. Tobias und F. Turpin, „Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils,“ *J. Physiol*, Bd. 105, pp. 197-204., 1946.
- [10] M. Derwall, M. Coburn, S. Rex, M. Hein, R. Rossaint and M. Fries, "Xenon: recent developments and future perspectives.," *Minerva Anesthesiol.* 75:37-45., 2009;.
- [11] S. Cullen, 2. E. EL, B. Cullen und P. Gregory, „Observations on the anesthetic effect of the combination of Xenon and Halothane,“ *Anesthesiology*, pp. 305-9, 1969; 31.
- [12] Y. Nakata, T. Goto, Y. Ishiguro, K. Terui, H. Kawakami and M. Santo, "Minimum alveolar concentrations (MAC) of Xenon with sevoflurane in humans," *anesthesiology*, pp. 611-4, 2001; 94.
- [13] B. Lachmann, S. Armbruster, W. Schairer, M. Landstra, A. Trouwborst, G. v. Daal, A. Kusuma and W. Erdmann, "Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic," *Lancet*; 335: 1413 ± 1415, 1990.
- [14] D. Ma, R. Sanders, S. Halder, N. Rajakumaraswamy, N. Franks and M. Maze, "Xenon exerts age-independent antinociception in Fischer rats," *Anesthesiology*; 100, pp. 1313-8, 2004.
- [15] T. Goto, K. Suwa, S. Uezono, F. Ichinose, M. Uchiyama and S. Morita, "The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted.," *Br J Anaesth*, 80, pp. 255 -256, 1998.
- [16] M. Reyle-Hahn and R. Rossaint, "Xenon-ein neues Anästhetikum," *Anästhesist*, pp. 869-874, 2000.
- [17] H. Bingzong und et. altera, „Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis,“ *Journal of Clinical Anesthesia*, Bd.

Volume 29, p. 65 – 74, 2016.

- [18] G. Froeba, T. Marx, J. Pazhur, C. Baur, S. Baeder, E. Calzia, H. Eichinger, P. Radermacher and M. Georgieff, "Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine," *Anesthesiology*, 91(4); pp. 1047-52., 1999.
- [19] F. Wappler, R. Rossaint and J. Baumert, "Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery," *Anesthesiology* 106: 463–71, 2007.
- [20] J. Baumert, M. Hein, K. Hecker, S. Satlow, J. Schnoor and R. Rossaint, "Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk.," *Br J Anaesth*; 98, p. 722–7, 2007.
- [21] R. Hüneke, E. Jungling and M. Skasa, "Effects of the anesthetic gases xenon, halothane, and isoflurane on calcium and potassium currents in human atrial cardiomyocytes.," *Anesthesiology*; 95: 999–1006., 2001.
- [22] M. Coburn, O. Kunitz, C. Apfel, M. Hein, M. Fries and R. Rossaint, " Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia.," *Br J Anaesth. Jun*;100(6);, pp. 787-91, 2008.
- [23] J. Forrest and e. altera, "Multicenter study of general anesthesia II. Results.," *Anesthesiology*; 72, pp. 262-8, 1990.
- [24] J. Forrest and e. altera, "Multicenter study of general anesthesia. III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes," *Anesthesiology*; 76, pp. 3-15, 1992.
- [25] R. Laszlo, S. Laszlo, K. Kettering, J. Schreieck and R. Riessen, "Drug-induced long QT syndrome. Relevancy in intensive care medicine].[Article in German],," *Med Klin Intensivmed Notfmed*;107(3):197, 200-5., 2012.
- [26] LV. Doering, K. Hickey, D. Pickham, B. Chen and BJ. Drew, "remote non-invasive allograft rejection monitoring for heart transplant recipients: study protocol for the novel evaluation with home electrocardiogram and remote transmission (NEW HEART) study.," *BMC cardovasc Disord*, pp. 12-14, Mar 2012.
- [27] H. Bazett, "An analysis of the time-relations of electrocardiograms.," *Heart*, pp. 353-370, 1920;7.
- [28] L. Fridericia, "Die Systolendauer beim Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken," *Acta Med Scand*; 53, pp. 469-486, 1920.
- [29] A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg, J. Bengtson and D. Levy, "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study),," *Am J Cardiol* 70:797–801., 1992.
- [30] S. Luo, K. Michler, P. Johnston and P. M. PW., "A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs," *J Electrocardiol* 37:81–90., 2004.
- [31] J. Karjalainen, M. Viitasalo, M. Mariintta and V. Manninen, "Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values.," *J Am Coll Cardiol* 23:1547–1553., 1994.
- [32] E. Kallergis, C. Goudis, E. Simantirakis, G. Kochiadakis and P. Vardas, "Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review.," *ScientificWorldJournal*. , 2012.
- [33] S. Al-Khatib, N. Lapointe and J. Kramerl, "What clinicians should know about the QT interval.," *JAMA* 289:2120–2127, 2003.
- [34] P. Salle, J. Rey, P. Bernasconi, J. Quiret and M. Lombaert, "Torsades de pointe. Apropos of 60 cases.," *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 34: 381–388., 1985.

- [35] M. Fung, H. Hsiao-hui, H. Wu, K. Kwong, K. Hornbuckle and E. Muniz, "Evaluation of the profile of patients with QTc prolongation in spontaneous adverse event reporting over the past three decades – 1969–98.," *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 9(Suppl 1), p. S24, 2000.
- [36] „Roden DM (2004) Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013–1022," 2004.
- [37] "www.qtdrugs.org," [Online].
- [38] JH. Jeon, SH. Her, JY. Chin, KH. Park, HJ. Yoon, JM. Lee and SW. Jin, "Complete atrioventricular block-induced Torsade de pointes, manifested by epilepsy," *Korean J intern Med.*, pp. 99-102, March 2011.
- [39] M. Neukirchen, J. Hipp, M. S. Schaefer, T. Brandenburger, I. Bauer, M. Winterhalter, P. Kienbaum und R. Werdehausen, „Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition," *British Journal of Anaesthesia*, Bd. 109, Nr. 6, pp. 887-896, 2012.
- [40] M. Schäfer, "Dokument: Einfluss von Xenonanästhesie auf das sympathische Nervensystem," 09 2013. [Online]. Available: <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentsServlet?id=26811>. [Accessed 01 12 2014].
- [41] K. Liu, T. Yang, P. Viswanathan and D. Roden, "New mechanism contributing to drug-induced arrhythmia: rescue of a misprocessed LQT3 mutant.," *Circulation*; 22;112(21):3239-46., 2005.
- [42] D. Stowe, G. Rehmert, W. Kwok, H. Weigt, M. Georgieff and Z. Bosnjak, "Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes," *Anesthesiology*; 92(2):516-22., 2000.
- [43] C. E. Mikesell, D. E. Atkinson und B. R. Rachman, „Prolonged QT Syndrome and Sedation," *Pediatric Emergency Care*, Bd. 27, Nr. 2, pp. 129-131, 2011.
- [44] P. Pagel, J. Kampine, W. Schmeling and D. Warltier, "Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane," *Anesthesiology* 1991;74:900-907., 1991.
- [45] D. Michaloudis, O. Fraidakis, T. Lefaki, F. Kanakoudis and H. Askitopoulou, "Anaesthesia and the QT-Interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children," *EUR J Anaesthesiol.*, pp. 623-8, nov 1998.
- [46] D. Michaloudis, F. Kanakoudis and A. Petrou., "The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans," *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:364-368., 1996.
- [47] A. Loeckinger, A. Kleinsasser, S. Maier, B. Furtner, C. Keller, G. Kuehbacher and K. Lindner, "Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first six months of life," *Anesthesiology*; 98:639–42, 2003.
- [48] S. Whyte, P. Booker and D. Buckley, "The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children," *Anesth Analg* 2005; 100: 71-7., 2005.
- [49] E. Kuenszberg, A. Loeckinger, A. Kleinsasser, K. Lindner, F. Puehringer and C. Hoermann, "Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults," *Eur J Anaesthesiol*; 17:662–4, 2000.
- [50] S. Pavent, A. Santevecchi and R. Ranieri, "Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval," *Minerva Anesthesiol* 2001; 67:637–40, 2001.
- [51] H. Yildirim, T. Adanir, A. Atay, K. Katircioglu and S. Savaci, "The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG," *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:566–70, 2004.
- [52] J. Kang, W. Reynolds, X. Chen, J. Ji, H. Wang and D. Rampe, "Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-drugs.,"

Anesthesiology. 104(5):1015-1022, 2006.

- [53] S. Kies, C. Pabelick, HA. Hurley, R. White und M. Ackerman, „Anesthesia for Patients with Congenital Long QT Syndrome,” *Anesthesiology*; 102(1):204-210,, 2005.
- [54] R. Medak und J. Benumof, „Perioperative management of the prolonged QT-Interval Syndrome,” *Br J Anesth.*, pp. 361-4, April 1983.
- [55] FJ. Carlock, M. Brown und EM. Brown, „Isoflurane anesthesia for a Patient with long QT-Syndrome,” *Can Anaesth. Soc. J.*, pp. 83-85, Jan 1984.
- [56] R. Strickland, M. Stanton and K. Olsen, “Prolonged QT-Syndrome: perioperative management,” *Mayo Clin Proc.*, pp. 16-20, October 1993.
- [57] SL. Kies, CM. Pabelick, HA. Hurley, RD. White und MJ. Ackerman, „Anaesthesia for patients with congenital long QT syndrome,” *Anesthesiology*; 102: 204-10., 2005.
- [58] C. Rochford und RD. Seldin, „Review and management of the dental patient with Long QT-Syndrome,” *Anesth. Prog.*, pp. 42-8, 2009.
- [59] G. Heusch and R. Schulz, “Hibernating myocardium: a review,” *J Mol Cell Cardiol.*, pp. 2359-72., dec 1996.
- [60] R. Lieberman, F. Orkin, D. Jobes and A. Schwartz, “dy namic predictors of myocardial ischemia during anesthesia for coronary-artery revascularization,” *Anesthesiology*; 59:36-41., 1983.
- [61] E. Frink, T. Malan and M. Atlas, “Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients,” *Anesth Analg*; 74, pp. 241-5., 1992.
- [62] L. Sahlman, I. Milocco and L. Appelgren, “Control of intraoperative hypertension with isoflurane in patients with coronary artery diseases,” *Anesth Analg* ;68:105-11., 1989.
- [63] D. Warltier and P. Pagel, “Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: Is desflurane different from isoflurane?,” *Anesth Analg* 1992; 75:S17–29, 1992.
- [64] M. Neukirchen and P. Kienbaum, “Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia,” *Anesthesiology* 2008; 109: 1113–31, 2008.
- [65] J. Lepage, M. Pinaud, J. Helias, C. Juge, A. Cozian, R. Farinott and R. Souron, “Left ventricular function during propofol and fentanyl anesthesia in patients with coronary artery disease: Assessment with a radionuclide approach,” *Anesth Analg*; 67:949–55, 1988.
- [66] J. Lepage, M. Pinaud, J. Helias, A. Cozian, Y. L. Normand and R. Souron, “Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: Isotopic and invasive cardiac monitoring,” *Anesth Analg*; 73:3–9, 1991.
- [67] A. Coetzee, P. Fourie, J. Coetzee, E. Badenhorst, A. Rebel, C. Bolliger, R. Uebel, C. Wium and C. Lombard, “Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload,” *Anesth Analg* 69, p. 473–83, 1989.
- [68] C. Goodchild and J. Serrao, “Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog,” *Br J Anaesth*, 63, p. 87–92, 1989.
- [69] M. Muzi, R. Berens, J. Kampine and J. Ebert, “Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in human,” *Anesth Analg* 1992; 74:877–83, 1992.
- [70] A. Claeys, E. Gepts und F. Camu, „Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with Propofol,” *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Bd. 60, Nr. 1, pp. 3-9, 1988.
- [71] N. N. Win, H. Fukayama, H. Kohase und M. Umino, „The Different Effects of Intravenous Propofol and Midazolam Sedation on Hemodynamic and Heart Rate Variability,” *Anesthesia & Analgesia*, Bd. 101, Nr. 1, pp. 97-102, 2005.
- [72] T. Ebert and J. Kampine, “Nitrous oxide augments sympathetic outflow: Direct evidence from

- human peroneal nerve recordings.," *Anesth Analg*; 69, p. 444–9, 1989.
- [73] J. Sellgren, J. Ponten and B. Wallin, "Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans," *Anesthesiology* 1990; 73:20–7, 1990.
 - [74] N. T. Tanaka M, "Effects of nitrous oxide on baroreflex gain and heart rate variability," *Acta Anaesthesiol Scand*; 48 , p. 1163–7, 2004.
 - [75] T. Ebert, "Differential Effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity," *Anesthesiology*, p. 72:16–22, 1990;.
 - [76] S. Bahlman, E. Eger, N. Smith, W. Stevens, T. Shakespeare, D. Sawyer, M. Halsey and T. Cromwell, "The cardiovascular effects of nitrous oxide-halothane anesthesia in man.," *Anesthesiology* 35, p. 274–85, 1971.
 - [77] D. Stowe, S. Monroe and J. M. J, "Effects of nitrous oxide on contractile function and metabolism of the isolated heart," *Anesthesiology* 1990; 73: 1220–6., 1990.
 - [78] F. Boomsma, J. Rupprecht, A. M. i. Veld, F. d. Jong, M. Dzoljic and B. Lachmann, "Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia.," *Anaesthesia* 1990; 45, p. 273–8 , 1990.
 - [79] R. Rossaint, M. Reyle-Hahn, J. S. a. Esch, J. Scholz, P. Scherpereel, B. Vallet, F. Giunta, M. D. Turco, W. Erdmann, R. Tenbrinck, A. Hammerle and P. Nagele, "Xenon Study Group: Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery," *Anesthesiology* 2003; 98:6–13, 2003.
 - [80] T. Goto, P. Hanne, Y. Ishiguro, F. Ichinose, Y. Niimi and S. Morita, "Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia.," *Anaesthesia*; 59(12), pp. 1178-83, 2004.
 - [81] Y. Ishiguro, T. Goto and Y. Nakata, "Effect of xenon on autonomic cardiovascular control – comparison with isoflurane and nitrous oxide.," *Journal of Clinical Anesthesia* 2000;12: 196–201, 2000.
 - [82] H. Yoshida, T. Kushikata, R. Tose, M. Kudo, T. Kudo and K. Hirota, "Nitrous oxide and xenon increase noradrenaline release in the cerebral cortex in vivo and in vitro," *Neurosci Lett* 2010;469:199-203., 2010.
 - [83] T. Iber, K. Hecker, D. Vagts, J. Roesner, B. Otto, A. Steinicke, G. Nöldge-Schomburg and R. Rossaint, "Xenon anesthesia impairs hepatic oxygenation and perfusion in healthy pigs," *Minerva Anesthesiol.*, pp. 511-9, 10 2008.
 - [84] Y. Nakata, T. Goto and T. Morita, "Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane," *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 : 1157 ± 1161, 1997.
 - [85] R. Komatsu, A. Turan, M. Orhan-Sungur, J. McGuire, O. Radke and C. Apfel, "Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review," *Anaesthesia*; 62:1266-80, 2007.
 - [86] C. H. Kim ES, „The effects of a single bolus of remifentanyl on corrected QT-interval change during sevoflurane induction," *Yonsei Med J*, pp. 333-8, March 2011, 52.
 - [87] M. Zaballo, C. Jimeno, J. Almendral, F. Atienza, D. Patino, E. Valdes, J. Navia und M. J. Anadon, „Cardiac electrophysiological effects of remifentanyl: study in a closed-chest porcine model," *British Journal of Anaesthesia*, Bd. 103, Nr. 2, pp. 191-198, 2009.
 - [88] A. Johnston, J. Hall and D. Levy, "Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator.," *Int J Obstet Anesth*;9:133-6., 2000.
 - [89] J. Reves, R. Fragen, H. V. HR and D. Greenblatt, "Midazolam: pharmacology and uses.," *Anesthesiology*. 1985 Mar;62(3):310-24. , 1985.

- [90] L. Saarnivaara, U. Klemola, L. Lindgren, P. Rautiainen and A. Suvanto, "QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia," *Acta Anaesthesiol Scand* 34: 276-81., 1990.
- [91] D. Michaloudis, F. Kanakoudis and A. Xatzikraniotis, "The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans," *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12:577-583., 1995.
- [92] J. Hunter and e. al, "Long QT-Syndrome," *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*; 8 (2): 67-70, 2008.
- [93] R. Owczuk, P. Twardowski, A. Dylczyk-Sommer, M. A. Wujtewicz, W. Sawicka, B. Drogozewska und M. Wujtewicz, „Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study," *Anaesthesia*, Bd. 64, Nr. 6, pp. 609-614, 2009.
- [94] J. Hunter, "Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Long QT syndrome," *Br J Anaesth.* 1996 Apr;76(4):481-3., 1996.
- [95] B. WC, „Neuromuscular Block," *Br J Pharmacol.*, pp. 277-86, jan 2006.
- [96] P.-J. Kam, J. van Kuijk, M. Prohn, T. Thomsen und P. Peeters, „Effects of Sugammadex Doses up to 32 mg/kg Alone or in Combination with Rocuronium or Vecuronium on QTc Prolongation," *Clinical Drug Investigation*, Bd. 30, Nr. 9, pp. 599-611, 2010.
- [97] "(http://www.chemie.de/lexikon/Propofol.html).," [Online].
- [98] I. McConachie, J. Keaveny, T. Healy, S. Vohra and L. Million, "Effect of anaesthesia on the QT interval," *Br J Anaesth* 63: 558-60., 1989.
- [99] D. Kim, T. Kweon, S. Nam, D. Han, W. Cho and J. Lee, "Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval," *Anaesthesia*; 63: 1061-4., 2008.
- [100] M. Sakabe, A. Fujiki and H. Inoue, "Propofol induced marked prolongation of QT interval in a patient with acute myocardial infarction," *Anesthesiology* 2002; 97: 265-6., 2002.
- [101] R. Douglas and M. Cadogan, "Cardiac arrhythmia during propofol sedation.," *Emerg Med Australas*; 20, pp. 437-40., 2008.
- [102] V. Rewari and H. Kaul, "Sustained ventricular tachycardia in long QT syndrome: is propofol the culprit?," *Anesthesiology*; 99: 764., 2003.
- [103] A. Kleinsasser, E. Kuenszberg and A. Loeckinger, "Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval," *Anesth Analg*; 90: 25-7., 2000.
- [104] D. Whyte-Simon, P. Booker and D. Buckley, "The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children," *Anesth-Analg* 2005; 100:71-7, 2005.
- [105] J. Reves, G. Corssen and C. Holcomb, "Comparison of two benzodiazepines for anaesthesia induction: midazolam and diazepam," *Can Anaesth SOCJ* 1978;25:211-4., 1978.
- [106] J. Conner, R. Katz, R. Pagano and C. Graham, "Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia.," *Anesth Analg*, pp. 571-5., 1978.
- [107] P. Samuelson, J. Reves, T. Kouchoukosn, L. Smith and K. Dole, "Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease," *Anesth Analg* 1981; 60:1802-9., 1981.
- [108] J. Marty, R. Gauzit, P. Lefevre, E. Couderc, R. Farinotti and C. Henzel, "Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans," *Anesth. Analg.*; 65:113-119., 1986.
- [109] „Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29: 80-94," 1995.

- [110] S. Kim and M. Cho, "Neuromuscular and cardiovascular advantages of combinations of mivacurium and rocuronium over either drug alone," *Anaesthesia*. 51(10):929-931, 1996.
- [111] G. Shorten, J. Uppington and M. Comunale, "Changes in plasma catecholamine concentrations and haemodynamic effects of rocuronium and vecuronium in elderly patients," *European Journal of Anaesthesiology*. 15(3):335-341, 1998.
- [112] J. Stevens, R. Hecker, J. Talbot and S. Walker, "The haemodynamic effects of rocuronium and vecuronium are different under balanced anaesthesia," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 41(4):502-505, 1997.
- [113] E. Robertson, J. Hull, A. Verbeek and L. Booij, "A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intra-ocular effect," *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1994;9:116-21, 1994.
- [114] W. M. Schramm, K. Strasser, A. Bartunek, H. Gilly und C. K. Spiss, „Effects of rocuronium and vecuronium on intracranial pressure, mean arterial pressure and heart rate in neurosurgical patients," *British Journal of Anaesthesia*, Bd. 77, Nr. 5, pp. 607-611, 1996.
- [115] W. Bowman, "Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs," *Br J Anaesth*, 54, p. pp. 147-160, 1982.
- [116] "http://www.drugbank.ca," [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/drugs/db00728>. [Accessed 03 dec 2014].
- [117] VY. Hou, CA. Hirshman and CW. Emala, "neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors," *Anesthesiology* 88(3), pp. 744-50, mar 1998.
- [118] M. Coburn, O. Kunitz, J.H.Baumert, K. Hecker, S. Haaf, A. Zühlsdorff, T. Beeker and R. Rossaint, "Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or Propofol anaesthesia," *Br j Anaesth.*, pp. 198-202, Feb 2005.
- [119] J. Morganroth, F. Brozovich, J. McDonald and R. Jacobs, "Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia," *Am J Cardiol*.1991;67:774-776., 1991.
- [120] J. Molnar, F. Zhang, J. Weiss, F. Ehlert and J. Rosenthal, "Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? possible relation to circadian triggers of cardiovascular events," *J Am Coll Cardiol*.1996;27:76-83. , 1996.
- [121] M. Hodges, „Rate correction of the QT interval.," *Cardiac Eletrophysiol Rev*, Nr. 3, p. 360-363, 1997.
- [122] C. Day, J. McComb and R. Campbell, "QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals.," *Br Heart J*; 63(6), pp. 342-4., 1990.
- [123] J. Hii, D. Wyse, A. Gillis, H. Duff, M. Solylo and L. Mitchell, "Precordial QT-Interval Dispersion as a marker of Torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone," *Circulation*; 86(5), pp. 1376-82., 1992.
- [124] R. Shah, "Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes?," *J Electrocardiol*. 2005 Jan;38(1):10-8, 2005.
- [125] „C Antzelevitch 2001 "Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization ," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 31, no. 7, pp. 555-557, 2001.," 2001.
- [126] C. Antzelevitch, "Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes," *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, vol. 293, no. 4,, p. H2024-H2038, 2007.
- [127] I. Topilsk, O. Rogowski and R. Rosso, "The morphology of the QT interval predicts torsade de

- pointes during acquired bradyarrhythmias," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 3, pp. 320–328, 2007.
- [128] „Yan GX, Antzelevitch C Circulation. 1998 Nov 3;98(18):1928-36. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome.,“ 1998.
- [129] Y. Xia, Y. Liang, O. Kongstad, Q.-.. Liao, M. Holm, B. Olsson and S. Yuan, “In vivo validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine,” *Heart Rhythm*. 2005 Feb;2(2):162-9., 2005.
- [130] „M.Yamaguchi,M.Shimizu,H.Inoetal.,“Twavepeak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity,” *Clinical Science*, vol. 105, no. 6, pp. 671–676, 2003. [1],“ 2003.
- [131] W. Jackman, K. Friday and J. Anderson, “The long QT- syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis.,” *Prog Cardiovasc Dis*;31:115–72., 1988.
- [132] P. Kirchhof, M. Franz, A. Barda and A. Wilde, “Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation.,” *J Am Coll Cardiol*.; 54(2):143-9. , 2009.
- [133] J. Wu, J. Wu and D. Zipes, “Early afterdepolarizations, U waves, and torsades de pointes,” *Circulation*. 2002 Feb 12;105(6):675-6., 2002.
- [134] S. Kreuer, A. Biedler, R. Larsen, S. Schoth, S. Altmann and W. Wilhelm, “The Narcotrend—a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanyl-anaesthesia,” *Anaesthetist*, 12 2001.
- [135] O. Detsch, G. Schneider, E. Kochs, G. Hapfelmeier and C. Werner, “Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients,” *British Journal of Anaesthesia*, pp. 33-7, 2000, 84.
- [136] T. B. J. Bruhn and S. Shafe, “Onset of propofol-induced burst suppression may be correctly detected as deepening of anaesthesia by approximate entropy but not by bispectral index,” *British Journal of Anaesthesia*, pp. 505-7, 2001, 87.
- [137] S. Kreuer, J. Bruhn, R. Larsen, P. Bialas und W. Wilhelm, „Comparability of Narcotrend index and bispectral index during propofol anaesthesia,” *British Journal of Anaesthesia* , pp. 235-240, 2004, 93.
- [138] B. Muzizza und S. Ribaric, „Monitoring the depth of anaesthesia,” *Sensors*, pp. 896 - 935, 10 2010.
- [139] R. Zanner, S. Pilge, E. Kochs, M. Kreuzer und G. Schneider, „ Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals,” *British Journal of Anaesthesia*, pp. 394 -399, 2009, 103.
- [140] R. Stüttmann, A. Schultz, T. Kneif, T. Krauss and B. Schultz, “Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG / Bestimmung der Hypnosetiefe bei Xenon-Narkosen mit dem EEG.,” *Biomed.Tech.(Berl)* 55, pp. 77-82, 2010.
- [141] T. Marx, M. Schmidt, U. Schirmer and H. Reinelt, “Pollution of the environment and the workplace with anesthetic gases,” *Int Anesthesiol Clin*.2001 Spring;39(2):15-27, 2001.
- [142] G. Lane, M. Nahrwold, A. Tait, M. Taylor-Busch, P. Cohen and A. Beaudoin, “Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not.,” *Science* , pp. 899-901, Nov 21 1980.
- [143] F. Wappler, „Anaesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia.,” *Curr Opin Anaesthesiol*, Nr. 23, p. 417–422, 2010.
- [144] M. Carlomagno, C. Esposito, A. Marra, M. Vargas und A. Corcione, „Xenon anaesthesia in a

- patient with susceptibility to malignant hyperthermia: A case report," *European Journal of Anesthesiology*, Nr. 33(2), pp. 147-150, 2016.
- [145] D. Ma, S. Wilhelm, M. Maze and N. Franks, "Neuroprotective and neurotoxic properties of the "inert" gas, xenon," *Br J Anaesth*; 89:739-46, 2002.
- [146] S. Wilhelm, D. Ma, M. Maze and N. Franks, "Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury," *Anesthesiology* 2002; 96:1485-91, 2002.
- [147] C. Petzelt, P. Blom, W. Schmehl, J. Muller and W. Kox, "Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon," *Life Sci* 2003; 72:1909-18, 2003.
- [148] D. Ma, H. Yang, J. Lynch, JP. Franks, M. Maze and HP. Grocott, "Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat.," *Anesthesiology*, pp. 690-8, 2003.
- [149] R. Campos-Pires, SP. Armstrong, A. Sebastiani, C. Luh, M. Gruss, K. Radyushkin, T. Hirnet, C. Werner, K. Engelhard, NP. Franks, SC. Thal und R. Dickinson, „Xenon improves neurologic outcome and reduces secondary injury following trauma in an in vivo model of traumatic brain injury," *Crit Care Med*, Bd. 43, pp. 149-58, 2015.
- [150] C. Stoppe, A. V. Fahlenkamp, S. Rex, N. C. Veeck, S. C. Gozdowsky, G. Schälte, R. Autschbach, R. Rossaint und M. Coburn, „Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: a randomized controlled pilot study," *Br. J. Anaesth.*, Bd. 111, Nr. 3, pp. 406-416, 2013.
- [151] A. Abramo, C. Di Salvo, F. Foltran, F. Forfori, M. Anselmino und F. Giunta, „Xenon Anesthesia Improves Respiratory Gas Exchanges in Morbidly Obese Patients," *Journal of Obesity*, Bd. 2010, Nr. 2, pp. 1-5, 2010.
- [152] M. S. Schaefer, C. C. Apfel, H.-J. Sachs, R. Stüttmann, B. Bein, P. H. Tonner, M. Hein, M. Neukirchen, M. Reyle-Hahn und P. Kienbaum, „Predictors for postoperative nausea and vomiting after xenon-based anaesthesia," *Br. J. Anaesth.*, Bd. 115 (1), pp. 61-67, 2015.
- [153] „Dessertenne F (1966) [Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]. *ArchMal Coeur* 59:263-272.," 1966.
- [154] N. Abi-Gerges, K. Philp and C. Pollard, "Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes.," *Fundam Clin Pharmacol* 18:139-151, 2004.
- [155] B. Ay, A. Fak, A. Toprak, Y. Gogus and A. Oktay, "QT dispersion increases during intubation in patients with coronary artery disease.," *Journal of Electrocardiology*; 36:, p. 99-104, 2003.
- [156] E. Carton, P. Housmans and L. Wanek, "Role of transsarcolemmal Ca²⁺ entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium.," *Anesthesia and Analgesia* 74, p. 575-9., 1992.
- [157] B. Kopp, B. Erstad and M. Allen, "Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection," *Crit Care Med* 34:415-425, 2006.
- [158] A. Lehtonen, H. Fodstad and P. Laitinen-Forsblom, "Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug- associated torsades de pointes," *Heart Rhythm* 4:603-607, 2007.
- [159] E. Moffitt, J. Scovil and R. Barker, "The effects of nitrous oxide on myocardial metabolism and hemodynamics during fentanyl or enflurane anesthesia in patients with coronary disease," *Anesthesia and Analgesia* 1984; 63: 1071-5., 1984.
- [160] B. Preckel, J. Müllenheim, A. Moloschavij, V. Thämer and W. Schlack, "Xenon administration during early reperfusion reduces infarct size after regional ischemia in the rabbit heart in vivo,"

- Anesth Analg* 2000; 91: 1327-1332, 2000.
- [161] P. Kannankeril, D. Roden and D. Darbar, "Drug-Induced Long QT Syndrome," *Pharmacol Rev* 62:760-781, 2010.
 - [162] I. Spriet, W. Meersseman and J. D. Hoon, "Mini-series: II. clinical aspects. clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU," *Intensive Care Med* 35:603-612, 2009.
 - [163] G. Tong and R. Rude, "Magnesium deficiency in critical illness," *J Intensive Care Med* 20:3-17, 2005.
 - [164] T. Goto, H. Saito, M. Shinkai, Y. Nakata, F. Ichinose and S. Morita, "Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane.," *Anesthesiology*, 86, pp. 1273- 1278, 1997.
 - [165] J. Dingley, R. King, L. Hughes, C. Terblanche, S. Mahon, M. Hepp, A. Youhana and A. Watkins, "Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery.," *Anaesthesia*; 56:, pp. 829 - 835, 2001.
 - [166] B. Drew, M. Ackerman and M. Funk, "Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation.," *Circulation* 121:, p. 1047-1060, 2010.
 - [167] S. Kheterpal, M. O'Reilly, M. Englesbe, A. Rosenberg, A. Shanks, L. Zhang, E. Rothman, D. Campbell and K. Tremper, "preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular and urological surgery," *Anesthesiology*, pp. 58-66, Jan 2009.
 - [168] D. Zipes, A. Camm and M. Borggrefe, "ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society," *Eur Heart J* 27:2099-2140, 2006.
 - [169] T. Monk, V. Saini, B. Werlton and J. Sigl, "Anesthetic Management and one-year mortality after non-cardiac surgery," *Anesth Analg*, pp. 4-10, Jan 2005.
 - [170] S. Kies, C. Pabelick, .. HA, R. White und M. Ackerman, „Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome," *Anesthesiology* 102, pp. 204-10, - - 2005.
 - [171] M. Coburn, Maze und F. NP, „The neuroprotective effects of of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury," pp. 588-95, 2008.
 - [172] J. Dingley, T. J, P. H and T. M, "Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia ischemia," *NA*, vol. NA, no. NA, pp. 501-6, 2006.
 - [173] S. Schroth, U. Schotten, O. Alkanoglu, M. Reyle-Hahn, P. Hanrath und R. Rossaint, „Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation," *Anesthesiology*; 96, pp. 422-7, 2002.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

10.05.2016

Carolin Kern