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

Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik und Ventilation

Dissertation

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

vorgelegt von
Judith Gauch
2019

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

gez.:
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Christian Jung

Meinen Eltern,

meinem Ehemann Philip

und meinem Sohn Paul

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schaefer MS, Treschan TA, Gauch J, Neukirchen M, Kienbaum P.

Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs.

Br J Anaesth 2018;**120**:1394-1400.

Das inhalative Anästhetikum Xenon zeichnet sich im Tierversuch durch lungenprotektive Eigenschaften aus und könnte einen Ventilator-induzierten Lungenschaden reduzieren. Es weist jedoch eine vergleichsweise hohe Viskosität und Dichte auf. Weiterhin ist der mit einem erhöhten Risiko für eine perioperative Lungenschädigung assoziierte maximale Inspirationsdruck (P_{max}) unter Xenonanästhesie gesteigert. Unklar ist bisher, ob der für die Induktion eines Lungenschadens ausschlaggebende transpulmonale Druck (P_{tp}) unter Xenon ebenfalls ansteigt. Zudem ist ungeklärt, wie sich die hohe Viskosität und Dichte auf die pulmonale Ventilation auswirken. Aus diesem Grund untersuchten wir den Einfluss von Xenon auf die pulmonale Mechanik und Ventilation an zehn Patienten mit normaler und zehn Patienten mit Adipositas-bedingter verminderter Thoraxwandcompliance ohne pulmonale Vorerkrankungen, die sich einer Xenon-basierten Anästhesie unterzogen. Unter volumenkontrollierter Beatmung erfolgte die Ermittlung des P_{tp} als Differenz aus inspiratorischem Plateaudruck und intraösophagealem Druck. Weiterhin wurden der Atemwegswiderstand (R_{AW}) sowie die statische (C_{stat}) und dynamische Compliance (C_{dyn}) unter initialer Propofol- und anschließender Xenonanästhesie ermittelt. Die dorso-ventrale Verteilung (CVI) und die Homogenität der Lungenbelüftung (GI) wurden mittels elektrischer Impedanztomographie im Wachzustand, unter Propofol- und während Xenonanästhesie quantifiziert. Xenon war mit einem erhöhten P_{max} (20,8 ± 3 vs. 22,6 ± 3 cmH_2O, $p < 0,001$) assoziiert. Der P_{tp} blieb dabei unverändert (1,5 ± 4 vs. 2,0 ± 4 cmH_2O, $p = 0,15$). Während R_{AW} durch Xenonanästhesie erhöht (0,9 ± 0,2 vs. 1,4 ± 0,3 $cmH_2O\ l^{-1}\ s$, + 54 %, $p < 0,001$) und C_{dyn} reduziert wurde (33,9 ± 7 vs. 31,2 ± 6 $ml\ cmH_2O^{-1}$, $p < 0,001$), blieb C_{stat} konstant (44,0 ± 11 vs. 44,1 ± 13 $ml\ cmH_2O^{-1}$, $p = 0,98$). Nach Anästhesieeinleitung zeigte sich eine Ventralverteilung und Inhomogenisierung der Ventilation (CVI 0,53 ± 0,03 vs. 0,59 ± 0,04, $p < 0,001$; GI 0,35 ± 0,02 vs. 0,37 ± 0,03, $p < 0,05$), die durch Xenon nicht beeinflusst wurde (CVI 0,59 ± 0,04, $p = 0,29$; GI 0,37 ± 0,03, $p = 0,99$). In der Subgruppenanalyse war kein klinisch relevanter Unterschied der Zielvariablen in Abhängigkeit vom Body Mass Index zu beobachten. Xenon erhöht aufgrund hoher Dichte und Viskosität den R_{AW} und P_{max}, jedoch nicht den mit potentieller Lungenschädigung assoziierten P_{tp}, unabhängig von der Thoraxwandcompliance.

In animal models, the inhalation anaesthetic xenon shows lung protective properties and might therefore reduce ventilator-induced lung injury. However, xenon is of comparatively high viscosity and density. Furthermore, the peak inspiratory pressure (P_{max}), which is associated with perioperative lung damage, is increased during xenon anaesthesia. So far, it is unclear whether this causes a consecutive increase in transpulmonary pressure (P_{tp}), the decisive factor for the induction of lung damage. Moreover, it is unresolved how xenons high viscosity and density affect pulmonary ventilation. For this reason, we examined the influence of xenon on pulmonary mechanics and ventilation in ten patients with normal, and ten patients with obesity-related decreased thoracic wall compliance, all with healthy lungs. All patients underwent routine xenon-based anaesthesia for elective surgery. Under volume-controlled ventilation, P_{tp} was calculated as the difference between inspiratory plateau pressure and intraesophageal pressure. In addition, airway resistance (R_{AW}) as well as static (C_{stat}) and dynamic (C_{dyn}) respiratory compliance were determined during initial propofol and subsequent xenon-based anaesthesia. Dorso-ventral distribution (CVI) and pulmonary ventilation (GI) were quantitated by use of electrical impedance tomography while awake, during propofol and xenon anaesthesia. Xenon was associated with elevated P_{max} (20.8 ± 3 vs. 22.6 ± 3 cmH_2O, $p < 0.001$). P_{tp} remained unchanged (1.5 ± 4 vs. 2.0 ± 4 cmH_2O, $p = 0.15$). While R_{AW} was increased (0.9 ± 0.2 vs. 1.4 ± 0.3 $cmH_2O\,l^{-1}\,s$, + 54 %, $p < 0.001$) and C_{dyn} was reduced (33.9 ± 7 vs. 31.2 ± 6 $ml\,cmH_2O^{-1}$, $p < 0.001$) by xenon, C_{stat} remained constant (44.0 ± 11 vs. 44.1 ± 13 $ml\,cmH_2O^{-1}$, $p = 0.98$). Following induction of anaesthesia, a ventral and more inhomogeneous distribution of pulmonary ventilation (CVI 0.53 ± 0.03 vs. 0.59 ± 0.04, $p < 0.001$; GI 0.35 ± 0.02 vs. 0.37 ± 0.03, $p < 0.05$) appeared that was not affected by xenon-based anaesthesia (CVI 0.59 ± 0.04, $p = 0.29$; GI 0.37 ± 0.03, $p = 0.99$). Subgroup analysis did not show a clinically relevant variation dependent on Body Mass Index. Thus, xenon increases R_{AW} and P_{max} due to high viscosity and density. It does not, however, increase P_{tp}, which is associated with potential lung injury, independent of the patients' thoracic wall compliance.

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
C_{dyn}	dynamische Compliance
C_{stat}	statische Compliance
cm	Zentimeter
cmH_2O	Zentimeter Wassersäule
CVI	Center of Ventilation Index
d.h.	das heißt
EIT	Elektroimpedanztomographie
GI	Global Inhomogeniety Index, Globaler Inhomogenitätsindex
h	Stunde
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Meter
mA	Milliamper
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
P_{alv}	intraalveolärer Druck
P_{max}	maximaler Inspirationsdruck
P_{plat}	Plateaudruck
P_{pleu}	intrapleuraler Druck
$P_{ös}$	intraösophagealer Druck
P_{tp}	transpulmonaler Druck
R_{AW}	Atemwegswiderstand, Resistance
s	Sekunde
vs.	versus
V_t	Tidalvolumen
%	Prozent

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Postoperative pulmonale Komplikationen 1

1.2 Xenon und perioperative Lungenprotektion 3

1.3 Fragestellung 4

2. Material und Methoden 5

2.1 Patientenkollektiv 5

2.2 Xenon-basierte Allgemeinanästhesie 5

2.3 Studienprotokoll 6

2.4 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik 8

2.5 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation 13

2.6 Statistische Analyse 19

3. Ergebnisse 22

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs 22

3.2 Xenon-basierte Allgemeinanästhesie und Datenerhebung 23

3.3 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik 24

3.4 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation 28

3.5 Subgruppenanalyse 30

4. Diskussion 35

4.1 Ergebniszusammenfassung 35

4.2 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik 35

4.3 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation 37

4.4 Methodenkritik und Limitationen 39

5. Literatur- und Quellenverzeichnis 43

1. Einleitung

1.1 Postoperative pulmonale Komplikationen

Pulmonale Komplikationen sind eine häufige Ursache postoperativer Morbidität und Letalität.[1] So entwickeln bis zu 19 % aller nicht-herzchirurgischen Patienten mindestens eine postoperative pulmonale Komplikation[2], wobei die postoperative Pneumonie mit 3 % als häufigstes Ereignis beschrieben wird.[3] Die damit assoziierte Letalität beträgt bis zu 48 %.[4] Weiterhin sind eine gesteigerte Rate an Aufnahmen auf die Intensivstation, eine durchschnittliche Verlängerung der Verweildauer im Krankenhaus um acht Tage[4] und letztendlich damit verbundene erhöhte Kosten im Gesundheitssystem auf postoperative pulmonale Komplikationen zurückzuführen.[5]

Hinsichtlich der Entstehung postoperativer pulmonaler Komplikationen gilt mittlerweile als gesichert, dass die intraoperativ oder im Rahmen intensivmedizinischer Versorgung eingesetzte maschinelle Beatmung selbst zu einer Schädigung des Lungengewebes und damit zu einer Erhöhung der postoperativen pulmonalen Komplikationen beiträgt.[6,7] Als Pathomechanismen werden in erster Linie eine regionale Überdehnung des belüfteten Lungengewebes durch hohes Tidalvolumen (V_t), u. a. im Rahmen inhomogener Verteilung der Ventilation (Volutrauma)[8], aber auch hohe intrapulmonale Drücke (Barotrauma)[9,10] verantwortlich gemacht. Entscheidend für die Belastung des Lungengewebes ist hierbei insbesondere die Druckdifferenz zwischen intraalveolärem (P_{alv}) und intrapleuralem Druck (P_{pleu}), der sogenannte transpulmonale Druck (P_{tp}) (Abbildung 1).[9–11]

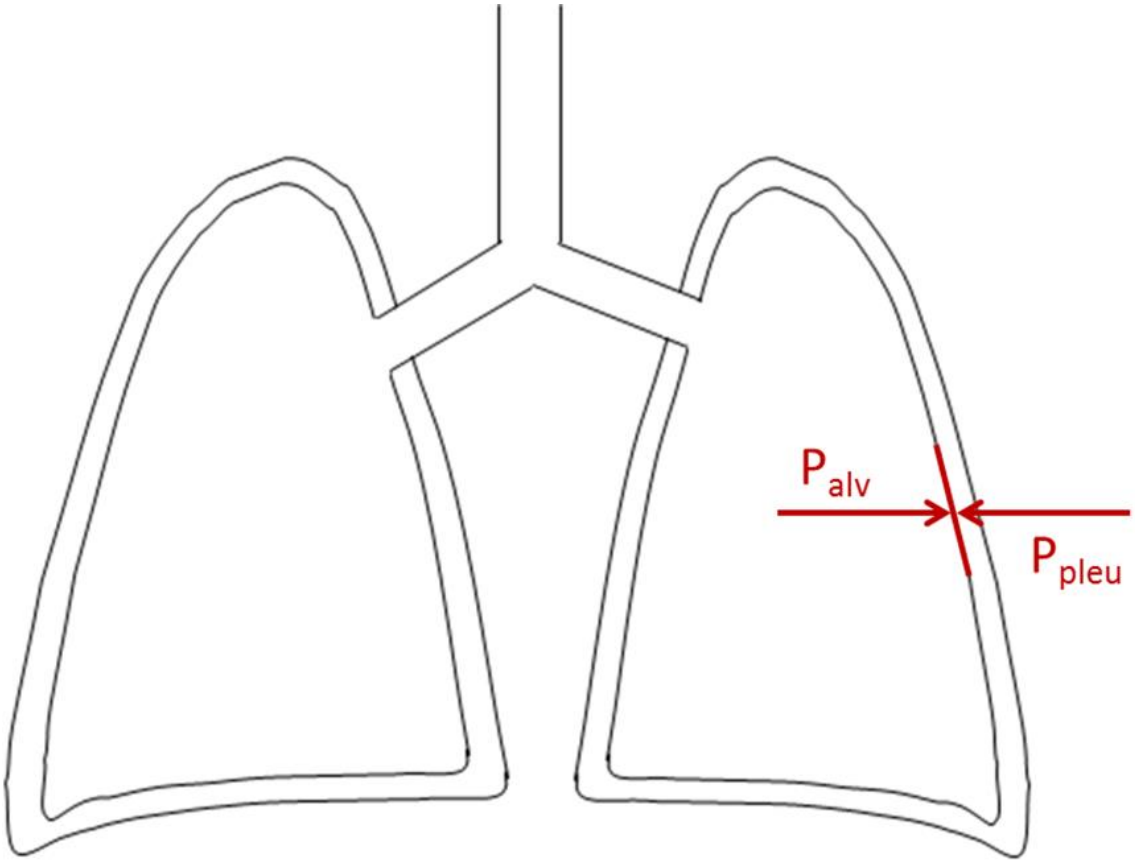

Abb. 1: Berechnung des transpulmonalen Drucks (P_{tp}) als Differenz aus intraalveolärem (P_{alv}) und intrapleuralem Druck (P_{pleu}) ($P_{tp} = P_{alv} - P_{pleu}$).[12] Der P_{tp} kann trotz hohem maximalen Inspirationsdruck bzw. hohem P_{alv} niedrig sein, wenn P_{pleu}, beispielsweise bei adipösen Patienten mit verminderter Thoraxwandcompliance ebenfalls erhöhte Werte annimmt.[9]

Einen weiteren Schädigungsmechanismus stellt das wiederholte Öffnen und Schließen von Alveolen bei niedrigen Lungenvolumina (Atelektrauma) dar, das zur Verletzung der alveolären und kapillären Zellverbindungen führt und somit die Ausbildung eines Lungenödems bedingen kann.[9,13,14] Mittels Mechanotransduktion freigesetzte Zytokine begünstigen außerdem die Entwicklung einer regionalen und systemischen Inflammation (Biotrauma).[9,15–17]

Grundlage von Inhomogenitäten in der Lungenbelüftung ist die Ausbildung von Atelektasen, wie sie beispielsweise nach Narkoseeinleitung durch Ventralverteilung des V_t in dorsalen Lungenarealen entstehen (Abbildung 2).[18,19] Dies stellt einen zusätzlichen Faktor für die perioperative Lungenschädigung dar[20] und prädisponiert für postoperative pulmonale Infektionen.[21]

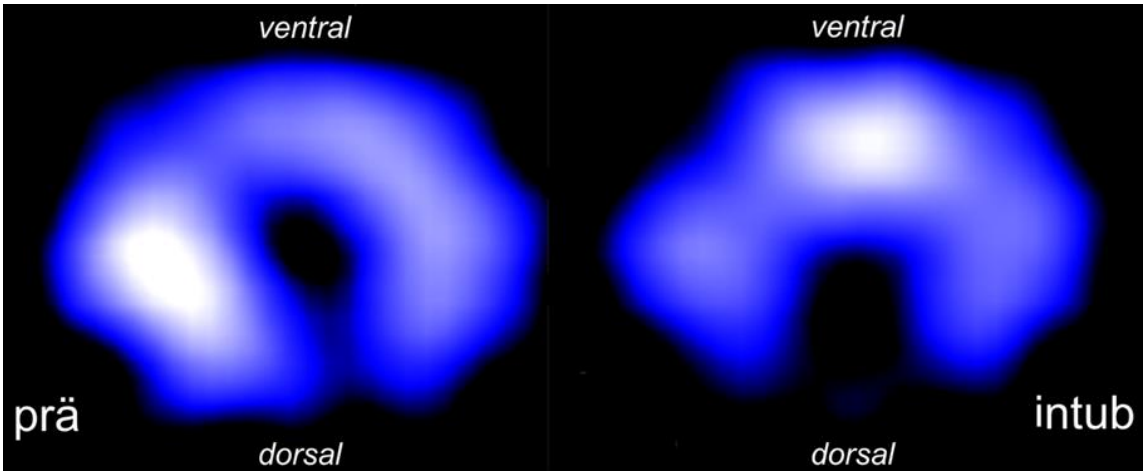

Abb. 2: Verteilung des Tidalvolumens vor (prä) und nach (intub) Intubation im elektroimpedanztomographischen Minutenbild. Weiße Areale kennzeichnen eine große Impedanzänderung entsprechend verstärkter Belüftung, blaue Areale kennzeichnen eine geringe Impedanzänderung entsprechend verminderter Belüftung. Sichtbar ist eine Ventralverteilung des Tidalvolumens nach Intubation mit dorsaler Atelektasenbildung. *Aus: Schaefer MS, et al. BMC Anaesthesiol 2014;**14**:51[18] mit Genehmigung des Autors, modifiziert und reproduziert nach Creative Common Attribution License 4.0.*

1.2 Xenon und perioperative Lungenprotektion

Die schädigenden Einflüsse maschineller Beatmung können bei Patienten mit akutem Lungenversagen[22] wie auch bei lungengesunden Patienten[7,23–25] mittels protektiver Beatmungsstrategie positiv beeinflusst werden. Diese impliziert vorrangig die Verwendung niedriger Tidalvolumina (V_t 6-8 ml/kg Idealgewicht) sowie die Vermeidung hoher maximaler Inspirationsdrücke (P_{max}).[22] Des Weiteren wirken Rekrutierungs-Manöver sowie die Applikation von positivem end-exspiratorischem Druck der Anästhesie-bedingten Ausbildung von Atelektasen entgegen.[18,23,24,26]

Einen weiteren Ansatz in der Vermeidung beatmungsassoziierter Lungenschäden stellt der Einsatz von Anästhetika mit organo- bzw. lungenprotektiven Eigenschaften dar. Ein solches Anästhetikum ist das im 19. Jahrhundert von Sir William Ramsay und Morris W. Travers entdeckte Xenon.[27] Seine organoprotektiven Eigenschaften[28–37], eine gute Steuerbarkeit[38–40] und hämodynamische Stabilität[41] zeichnen das Edelgas im klinischen Gebrauch aus.

Obwohl Xenon im Tiermodell lungenprotektive Eigenschaften aufweist[34], wird in der klinischen Praxis regelhaft eine Erhöhung des P_{max} unter Xenon-basierter Anästhesie beobachtet.[42] Unklar ist jedoch, ob der Anstieg lediglich Ausdruck der im Vergleich zu Luft deutlich erhöhten Dichte (+ 380 %) und dynamischen Viskosität (+ 25 %) des Edelgases ist[43], oder ob dieser tatsächlich mit einer Erhöhung des P_{tp} und mit einer potentiellen Lungenschädigung einhergeht. Soll Xenon im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung verwendet werden, so gilt es zunächst, den Einfluss auf die Lungenmechanik, insbesondere den P_{tp} zu untersuchen.

Weiterhin wird diskutiert, ob Xenon der bei Anästhesieeinleitung typischen Ventralverteilung des V_t[18,44] entgegenwirkt und letztlich eine Homogenisierung der Ventilation bewirken kann. Diese Annahme beruht auf der Vorstellung, dass die Exspiration von Xenon-Gas aufgrund der hohen Dichte verlängert wird. Es wird weiterhin angenommen, dass diese Verlängerung die Ausbildung eines intrinsischen positiven end-exspiratorischen Drucks zur Folge hat, der insbesondere in den abhängigen Lungenabschnitten eine Rekrutierung atelektatischer Bereiche bewirken und ein Kollabieren dieser Areale verhindern kann.[45]

1.3 Fragestellung

Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von Xenon auf 1. die Lungenmechanik sowie 2. die intrathorakale Gasverteilung untersucht, wobei der P_{tp} als primäre Zielvariable definiert wurde. Da eine durch Adipositas verringerte Compliance des respiratorischen Systems[46,47] Einfluss auf die Lungenmechanik und die Atelektasenbildung[48] ausübt, untersuchten wir diese Effekte sowohl bei adipösen als auch bei normalgewichtigen Patienten. Es ergeben sich folgende Hypothesen, die in dieser Arbeit systematisch erörtert werden:

Nullhypothese: Es besteht kein Unterschied im P_{tp} sowie in der Verteilung des Tidalvolumens unter Propofol- und anschließender Xenonanästhesie.

Alternativhypothese: Es besteht ein Unterschied im P_{tp} sowie in der Verteilung des Tidalvolumens unter Propofol- und anschließender Xenonanästhesie.

2. Material und Methoden

Nach positivem Ethikvotum durch die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Registrierungs-Identifikationsnummer: 2015063897, Studiennummer: 5161R, Votum vom 29. 09. 2015) und Registrierung unter www.clinicaltrials.gov (NCT02682758) wurde diese prospektive Beobachtungsstudie zwischen dem 29. Februar 2016 und dem 24. März 2016 durchgeführt. Die Berufsordnung für Ärzte (Ärztekammer Nordrhein), die Deklaration von Helsinki (2013) und die *Good Clinical Practice* Verordnung fanden zu jeder Zeit Beachtung.

2.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Einwilligung volljährige (> 18 Jahre), lungengesunde Patienten eingeschlossen, die im Rahmen ihrer elektiven operativen Versorgung eine Xenon-basierte Allgemeinanästhesie an der Universitätsklinik Düsseldorf erhielten. Neben Minderjährigkeit (Alter < 18 Jahre) und fehlender Einwilligungsfähigkeit stellten obstruktive sowie restriktive Lungenerkrankungen, vorangegangene Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt, Ösophagusvarizen, Leberzirrhose im Stadium Child B oder C, effektive therapeutische Antikoagulation, implantierter Herzschrittmacher und Kardiovertierer, bekannte Schwangerschaft und *American Society of Anesthesiologists-Status* > III Ausschlusskriterien dar. Die Patientenrekrutierung wurde mittels konsekutiver Stichprobenauswahl durchgeführt.

2.2 Xenon-basierte Allgemeinanästhesie

Die Ausführung der Xenon-basierten Allgemeinanästhesie erfolgte nach Standard der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Hierbei wurde die Anästhesie im Anschluss an eine Präoxygenierung und Erreichen einer end-exspiratorischen Sauerstoff-Konzentration von mindestens 80 % mittels Opioid (Remifentanil 0,3-0,5 µg/kg min^{-1}) und Hypnotikum (Propofol1-2 mg/kg) eingeleitet. Zur endotrachealen Intubation (Murphytubus Größe 7,5 für weibliche bzw. 8,0 für männliche Patienten) kam Rocuronium (0,6 mg/kg) als Muskelrelaxanz zum

Einsatz. Im weiteren Verlauf diente die Stimulation des Nervus ulnaris (50 mA *train-of-four-* und *double burst*-Stimulation mit einem 50 Hertz Tetanus, TOF-Watch©, Organon Ltd., Dublin, Irland) der Überwachung der neuromuskulären Blockade. Zwecks Denitrogenisierung der Lunge und des Beatmungssystems schloss sich eine Beatmung mit 100 % Sauerstoff an, während die Narkose in dieser Phase mit Propofol (8 mg/kg/h) und Remifentanil (0,15-0,3 µg/kg/h) aufrechterhalten wurde. Nach Erreichen einer end-exspiratorischen Sauerstoffkonzentration von über 90 % begann der Einwaschvorgang von Xenon (Xenon Pro Anaesthesia®, Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf, Deutschland) bis zu einer inspiratorischen Konzentration von 60 %. Die Wahl der inspiratorischen Zielkonzentration erklärt sich in Anlehnung an vorangegangene Studien[49] aus einer minimalen alveolären Konzentration von 51-69 %[50] und den synergistischen Effekten von Remifentanil. Nachdem die erwünschte Xenonkonzentration erreicht war, wurde die Applikation von Propofol beendet und die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte ab diesem Zeitpunkt mittels Xenon (inspiratorische Xenonkonzentration 60 % in 35 % Sauerstoff) und Remifentanil (0,15-0,3 µg/kg/h). Alle Patienten wurden mit den folgenden Parametern im volumenkontrollierten Modus (Felix Dual® Ventilator, Air Liquide Medical Systems, Antony, Frankreich) beatmet: V_t 8 ml/kg Idealgewicht, Plateauphase 20 % der Inspirationsdauer, initiale Atemfrequenz von 10/min mit bedarfsgerechter Anpassung an einen exspiratorischen end-tidalen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck von 35-45 mmHg im Verlauf, Atemzeitverhältnis Inspiration : Exspiration = 1 : 2, positiver end-exspiratorischer Druck 5 mbar.

2.3 Studienprotokoll

Die ausführliche Aufklärung der Patienten sowie die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgten am Vortag der geplanten Operation. Bei Ankunft des Patienten im Operationssaal wurde zunächst der Silikongurt zur Messung der thorakalen Impedanz angelegt, dessen korrekte Lage verifiziert und eine optimale Messqualität sichergestellt. Im Anschluss an die Vorbereitungen seitens der Anästhesie (Anschluss des Basismonitorings, Etablierung eines peripher-venösen

Zugangs) und Gewöhnung des Patienten an den Silikongurt folgte die Messung der Ventilation mittels Elektroimpedanztomographie (EIT) am spontan atmenden, wachen Patienten. Nach deren Beendigung wurde die Einführtiefe der Ösophagussonde abgeschätzt und es schloss sich die Präoxygenierung und Einleitung der Anästhesie mit endotrachealer Intubation sowie korrekter Platzierung der Ösophagussonde an. Fünf bis zehn Minuten nach Intubation erfolgte die Messung der Ventilation und der Lungenmechanik unter Propofolanästhesie und Beatmung mit 100 % Sauerstoff. Weitere fünf Minuten nach deren Beendigung wurde mit dem Einwaschen von Xenon begonnen und nach Erreichen der inspiratorischen Ziel-Konzentration von 60 % folgte die erneute Durchführung der Messung der Ventilation sowie der Lungenmechanik unter Xenonanästhesie. Im Anschluss an die Komplettierung der Datenerhebung wurde die Xenon-basierte Anästhesie wie beschrieben aufrechterhalten und nach Abschluss der operativen Versorgung beendet. Eine graphische Darstellung des Studienablaufs zeigt Abbildung 3.

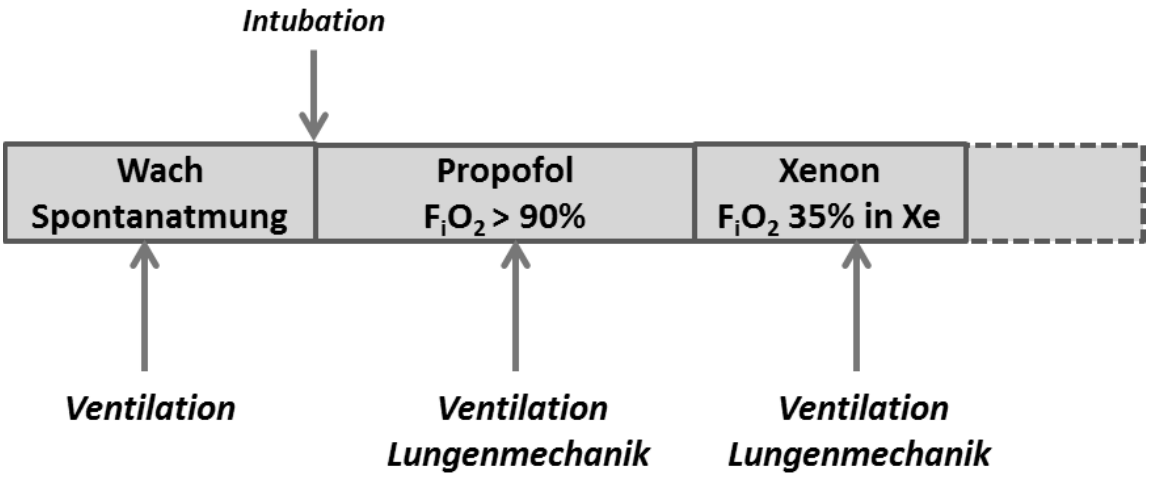

Abb. 3: Studienablauf. Variablen der Ventilation: Center of Ventilation Index als Maß der dorso-ventralen Verteilung des Tidalvolumens und Globaler Inhomogenitätsindex als Maß für die Homogenität der Lungenbelüftung. Variablen der Lungenmechanik: maximaler Inspirationsdruck, Plateaudruck, intraösophagealer Druck, transpulmonaler Druck, dynamische Compliance, statische Compliance und Atemwegswiderstand. Propofol: Propofolanästhesie; Xenon: Xenonanästhesie; FiO_2 [%]: inspiratorische Sauerstofffraktion in Prozent; Xe: Xenon

Die primäre Zielvariable der Lungenmechanik (P_{tp}) wurde zu zwei Zeitpunkten – unter Propofol- und anschließender Xenonanästhesie – jeweils für eine Dauer von 30 Sekunden gemessen und aufgezeichnet. Die einminütigen EIT-Messungen der Ventilation erfolgten zu drei Zeitpunkten: am wachen Patienten unter Spontanatmung, unter Propofol- und anschließender Xenonanästhesie. Zur Überwachung und Aufzeichnung der Studienparameter kam neben dem standardmäßigen Basismonitoring ein separates Studienmonitoring zum Einsatz (Abbildung 4).

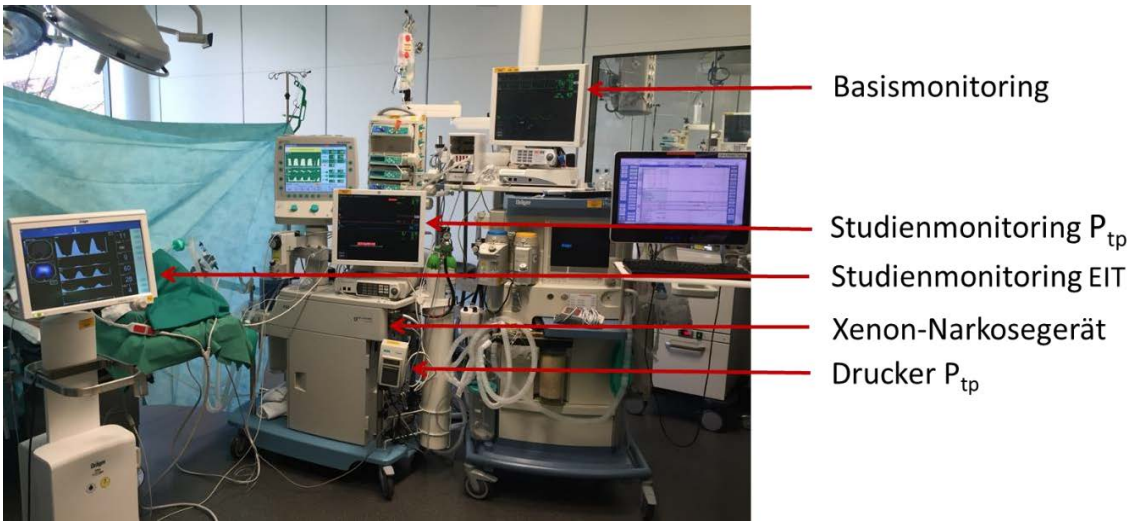

Abb. 4: Basismonitoring und Studienmonitoring im intraoperativen Setting. P_{tp}: transpulmonaler Druck; EIT: Elektroimpedanztomographie

2.4 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik

2.4.1 Transpulmonaler Druck

Der P_{tp} wurde aus der Differenz von intraalveolärem (P_{alv}) und intrapleuralem Druck (P_{pleu}) berechnet ($P_{tp} = P_{alv} - P_{pleu}$).[12] P_{alv} konnte hierzu direkt anhand des inspiratorischen Plateaudrucks ($P_{plat,}$ end-inspiratorischer Atemwegsdruck bei Sistieren des Atemwegsflusses) abgeschätzt werden. P_{pleu} wurde dagegen indirekt durch Messung des intraösophagealen Drucks ($P_{ös}$) mittels ösophagealem Ballonkatheter ermittelt.

Die Erhebung des Ösophagusdrucks als Surrogatparameter für den klinisch nicht direkt messbaren intrapleuralen Druck wurde erstmals durch die Veröffentlichung von Buytendijk 1949 bekannt gemacht.[51] Inzwischen handelt es sich bei dieser Methode um ein validiertes Instrument zur Abschätzung des P_{pleu} bzw. P_{tp}, das vorwiegend in der intensivmedizinischen Optimierung maschineller Beatmung Anwendung findet.[12,52–55]

Für die korrekte Platzierung des Ballonkatheters im Bereich des mittleren bis unteren Ösophagus wurde zunächst die Einführtiefe über den Abstand Naseneingang-Tragus-Xyphoid abgeschätzt. Der Anästhesieeinleitung folgend konnte der ösophageale Katheter langsam über die zuvor routinemäßig eingelegte Magensonde in den Magen (etwa 10-15 cm tiefer als die zuvor abgeschätzte Tiefe) vorgeschoben und mit 1 ml Luft befüllt werden. Hierzu wurde über eine dem Y-Konnektor angeschlossene Luer-Lock Spritze der Ballonkatheter mit 3 ml Luft befüllt und anschließend 2 ml entzogen, sodass 1 ml Luft im Ballon verblieb. Nach Konnektion mit der Messeinheit und dem Monitor kennzeichnete nun das Auftreten eines positiven Drucks bei Inspiration des beatmeten Patienten und bei Kompression des linken oberen abdominellen Quadranten die gastrale Lage des Katheters. Im nächsten Schritt wurde der Katheter entblockt, auf die zuvor abgeschätzte Länge zurückgezogen und erneut mit 1 ml Luft befüllt. Bei korrekter Lage im mittleren Ösophagusdrittel konnten eine für maschinelle Beatmung charakteristische Druckkurve mit Erhöhung des $P_{ös}$ bei Inspiration sowie kardiale Oszillationen aufgezeichnet werden. Zur weiteren Verifizierung der korrekten Lage erfolgte darüber hinaus die Durchführung einer manuellen Thoraxkompression in Exspirationsstellung mit Beobachtung eines konsekutiven Anstiegs von $P_{ös}$. Um eine spätere Dislokation des Ösophaguskatheters zu vermeiden, wurde dieser unmittelbar nach Überprüfung der korrekten Lage am Patienten fixiert.[56]

Die Erfassung des P_{plat} als Äquivalent des P_{alv} erfolgte patientennah end-inspiratorisch am T-Stück des Beatmungsschlauchs, unmittelbar im Anschluss an den Atemfilter.

Gemessen wurden die Parameter $P_{ös}$ und P_{plat} über handelsübliche Druckaufnehmer (MX960, Smiths Medical, Hythe, Vereinigtes Königreich) unter

Beachtung einer korrekten Platzierung auf Höhe der medialen Axillarlinie. Abbildung 5 zeigt den entsprechenden intraoperativen Versuchsaufbau zur Ermittlung des P_{tp}.

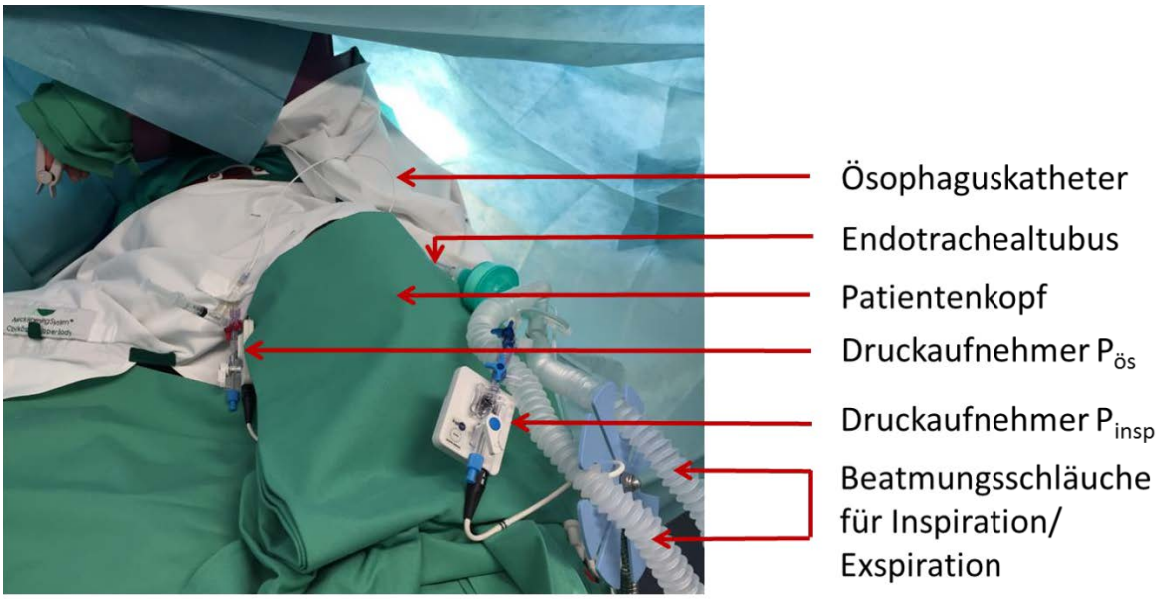

Abb. 5: Ermittlung des transpulmonalen Drucks. Blick von cranial auf den Patienten. $P_{ös}$: intraösophagealer Druck; P_{insp}: inspiratorischer Druck

Über die Membran des Druckaufnehmers für den $P_{ös}$ und den inspiratorischen Druck wurde das mechanische in ein analoges elektrisches Signal umgewandelt und anschließend an den Studienmonitor (GE Solar 8000M, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Vereinigtes Königreich) übermittelt. Die Ausdrucke der aufgezeichneten Druckkurven als Druck-Zeit-Diagramme zu den jeweiligen Messzeitpunkten und einer zusätzlichen Kalibrationskurve über den angeschlossenem Thermodrucker (Marquette PRN50 Digital Writer, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Vereinigtes Königreich, Geschwindigkeit 10 mm/s über 30 Sekunden) dienten der Aufzeichnung der Messdaten für die spätere Auswertung. Um Verwechslungen zu vermeiden, wurden die Ausdrucke unmittelbar mit Fallnummer und Messzeitpunkt gekennzeichnet.

Zur Datenauswertung bzw. Errechnung des P_{tp} wurden die aufgezeichneten Druckkurven hochauflösend (1200 dots per inch) eingescannt und pixelgenau vermessen (GNU Image Manipulation Program, Version 2.8.14, The GIMP Team,

Open Source). Durch Mittelung der Messwerte aus drei konsekutiven Atemzügen erfolgte die Bestimmung der Messvariablen und die Berechnung von P_{tp}. Abbildung 6 zeigt exemplarisch die Aufzeichnung der inspiratorischen und ösophagealen Druckkurve zur Ermittlung des P_{tp} als Differenz aus P_{plat} und $P_{ös}$.

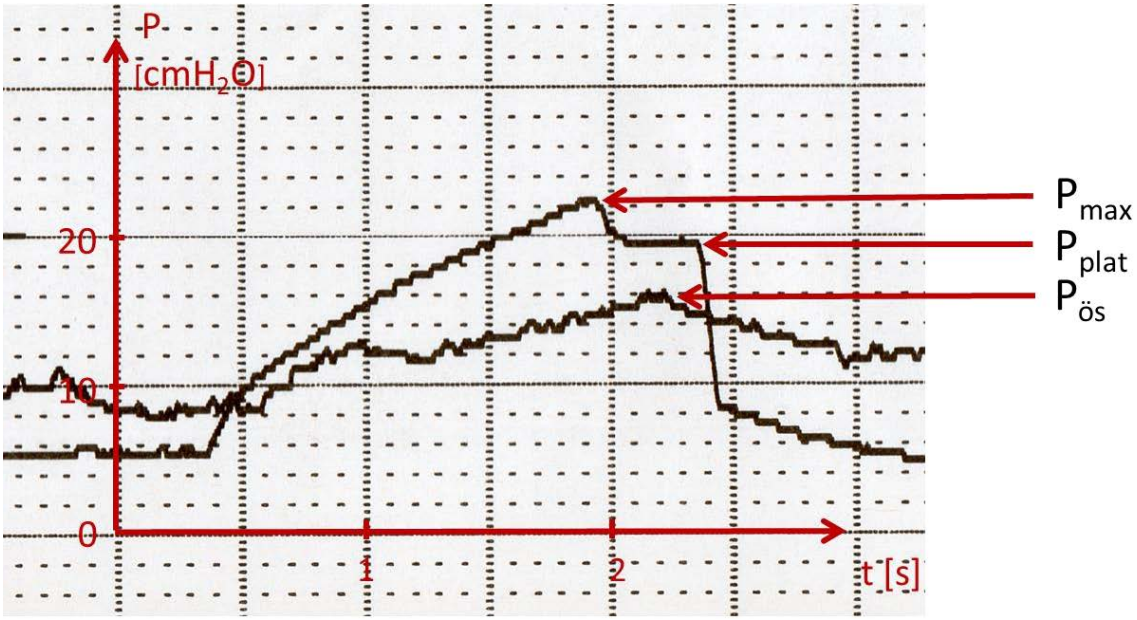

Abb. 6: Originalausdruck einer inspiratorischen Druckkurve (Druck-Zeit-Diagramm) zur Erhebung des transpulmonalen Drucks. Sichtbar sind außerdem kardiale Oszillationen der ösophagealen Druckkurve. P_{max}: maximaler Inspirationsdruck; P_{plat}: Plateaudruck, $P_{ös}$: intraösophagealer Druck, P [cmH_2O]: Druck in Zentimeter Wassersäule, t [s]: Zeit in Sekunden

2.4.2 Maximaler Inspirationsdruck

Der P_{max} versteht sich als Druck, der end-inspiratorisch (nach Applikation des eingestellten V_t durch den Respirator) gemessen werden kann (Abbildung 6). Analog zu P_{plat} wurde P_{max} patientennah über den Druckaufnehmer am T-Stück des Beatmungsschlauchs erfasst. Die Aufzeichnung, Datenverarbeitung und Auswertung wurde entsprechend der Vorgehensweise der primären Zielvariablen P_{tp} durchgeführt.

2.4.3 Atemwegswiderstand

Der bei (Be-)Atmung zu überwindende Atemwegswiderstand (R_{AW}) setzt sich aus drei Komponenten zusammen, wobei der Strömungswiderstand der luftleitenden

Atemwege (Trachea und große Bronchien) den Großteil der Gesamt-Resistance ausmacht. Dieser ist gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille vornehmlich von Querschnitt und Länge der Atemwege sowie der Viskosität des eingeatmeten Mediums abhängig. In Bezug auf den resultierenden R_{AW} sind nicht-elastische Gewebewiderstände und Trägheitswiderstände, die ebenfalls überwunden werden müssen, demgegenüber eher vernachlässigbar.

Für die Ermittlung des R_{AW} sind jedoch Parameter wie beispielsweise Länge und Durchmesser der Atemwege im Rahmen einer klinischen Studie nicht zugänglich. Zudem setzt das Gesetz von Hagen-Poiseuille eine laminare Strömung voraus. Diese ist jedoch im respiratorischen System nicht ausschließlich gegeben. Somit lässt die Anwendung dieser Formel lediglich eine Ermittlung des R_{AW} für einzelne Abschnitte des Bronchialsystems zu. Aus diesem Grund berechneten wir den R_{AW} anhand der folgenden Formel:

$$R_{AW} = \frac{\left(P_{max} - P_{plat}\right)}{\dot{V}}$$

Berechnung des Atemwegswiderstandes (R_{AW}). P_{max}: maximaler Inspirationsdruck; P_{plat}: Plateaudruck; $\dot{V}$: Volumenstromstärke

Die Volumenstromstärke wurde mittels folgender Formel errechnet:

$$\dot{V} = \frac{V_t}{t_{Insp}}$$

Berechnung der Volumenstromstärke ($\dot{V}$). V_t : Tidalvolumen; t_{Insp}: Inspirationszeit

2.4.4 Compliance

Als Maß für die elastischen Eigenschaften des respiratorischen Systems dient die Compliance, die als Verhältnis aus Veränderung des Lungenvolumens zu dehnungs-bestimmender Druckveränderung definiert ist. So wird bei einer hohen Compliance weniger Druck benötigt, um die Lunge weiter mit Luft zu füllen. Im Gegensatz dazu muss bei niedriger Compliance mehr Druck eingesetzt werden, um eine Erhöhung des Lungenvolumens zu erzielen.

Im respiratorischen System ist die statische (C_{stat}) von der dynamischen Compliance (C_{dyn}) zu unterscheiden. Während die C_{stat} definitionsgemäß bei Sistieren des Atemgasflusses am Ende der Inspiration ermittelt wird, beschreibt C_{dyn} die Dehnbarkeit des respiratorischen Systems während des inspiratorischen Atemgasflusses.

$$C_{stat} = \frac{V_t}{(P_{plat} - PEEP)}$$

$$C_{dyn} = \frac{V_t}{(P_{max} - PEEP)}$$

Berechnung der statischen (C_{stat}) und dynamischen Compliance (C_{dyn}). V_t: Tidalvolumen; P_{plat}: Plateaudruck; P_{max}: maximaler Inspirationsdruck; PEEP: positiver end-exspiratorischer Druck

Entsprechend dieser Definition ist C_{dyn} im Vergleich zu C_{stat} abhängig vom R_{AW}.

2.5 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation

2.5.1 Elektroimpedanztomographie

Als Verfahren zur Darstellung der pulmonalen Ventilation kam die EIT (PulmoVista®500, Drägerwerk AG & Co., Lübeck, Deutschland) zum Einsatz.

Hierbei handelt es sich um ein Schnittbildverfahren zur Darstellung thorakaler Impedanzänderungen. Die Bioimpedanz des Thorax, die im Wesentlichen durch die Impedanz der Lunge determiniert wird, ist sowohl von statischen als auch von dynamischen Einflüssen abhängig. Während die spezifische Zusammensetzung des Gewebes und gegebenenfalls pathologische Veränderungen Einfluss auf die statische Impedanz nehmen, ist für die dynamische Impedanz vorrangig die Ventilation von Bedeutung. So resultiert eine zunehmende Belüftung der Lunge in einer Zunahme der thorakalen Impedanz proportional zum Gasvolumen.[57]

Als nicht-invasives bettseitiges Verfahren zur Untersuchung der Lungenbelüftung findet die EIT intraoperativ[18,58] und in der intensivmedizinischen Optimierung von Beatmungsparametern Anwendung.[57,59,60]

Für die Messung der Impedanzänderungen ist die Anlage von 16 Elektroden in zirkumferenter Anordnung und einer zusätzlichen Referenzelektrode erforderlich (Abbildung 7).

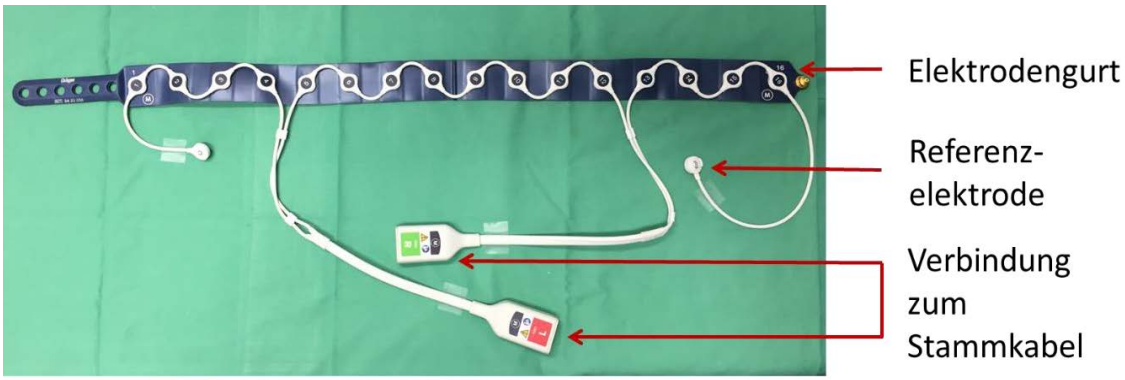

Abb. 7: Elektrodengurt zur Erfassung der intrathorakalen Impedanzänderungen. Eine weitere Elektrode (ohne Beschriftung, oben links im Bild) dient dem Schluss des Stromkreises zwischen Elektrode 1 und 16.

Durch Schaltung eines Wechselstroms zwischen zwei benachbarten Elektroden kann die resultierende Spannung als oberflächliches Potential über den verbleibenden 14 Elektrodenpaaren abgegriffen werden. Im nächsten Schritt wird der Wechselstrom auf das benachbarte Elektrodenpaar appliziert und die resultierende Spannung durch die verbleibenden 14 Elektroden abgeleitet, bis ein Umlauf vollständig aufgezeichnet ist. Auf diese Weise werden die regionalen Impedanzänderungen als Tansversalschnitt im darunter liegendem Gewebe über das Ohmsche Gesetz detektiert:

$$U = R \times I$$

Berechnung der resultierenden Spannung (U) nach dem Ohmschen Gesetz. R: Widerstand; I: Stromstärke

Zur Rekonstruktion des EIT-Bildes werden nun die aufgezeichneten Daten eines Umlaufs herangezogen, wodurch Veränderungen der Bioimpedanz in nahezu Echtzeit dargestellt werden. Die Ermittlung der Differenz aus end-inspiratorischem und end-exspiratorischem Volumen (entspricht der maximalen Impedanzänderung) ermöglicht nun die Erstellung eines Tidalbildes, das einen einzelnen Atemzug

repräsentiert. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass ausschließlich dynamische Impedanzänderungen visualisiert und Einflussfaktoren auf die statische bzw. absolute Impedanz von der Bilderstellung eliminiert werden. Aus der Mittelung aller Tidalbilder während des einminütigen Aufnahmezeitraums wird ein resultierendes Minutenbild erstellt.[18,57]

Um die EIT-Messung vorzubereiten, wurde zunächst die Größe des erforderlichen Brustgurtes durch Abmessung des Thoraxumfangs ermittelt. Nach Benetzen des mit Elektroden besetzten Silikongurtes durch Elektrodenspray wurde dieser am sitzenden Patienten auf Mamillenhöhe (4./5. Interkostalraum) angelegt. Es folgte das Aufkleben der Referenzelektrode und die Konnektion der Messeinheit mit dem EIT-Gerät über das Stammkabel. Der korrekte Sitz des Silikongurtes wurde nach Einnahme der Rückenlage erneut verifiziert, um fehlerhafte Messungen durch ein Verrutschen nach Umlagerung auszuschließen. Zur Sicherstellung einer optimalen Messqualität schloss sich vor Durchführung der Messung eine Signalprüfung (maximal tolerierter Messwiderstand für jede Elektrode: 300 Ω) und eine Kalibrierung an. Um Messartefakte zu vermeiden, wurde der Patient aufgefordert für die Dauer der Messung ruhig zu atmen und nicht zu sprechen. Abbildung 8 zeigt den Aufbau zur Messung der Lungenbelüftung.

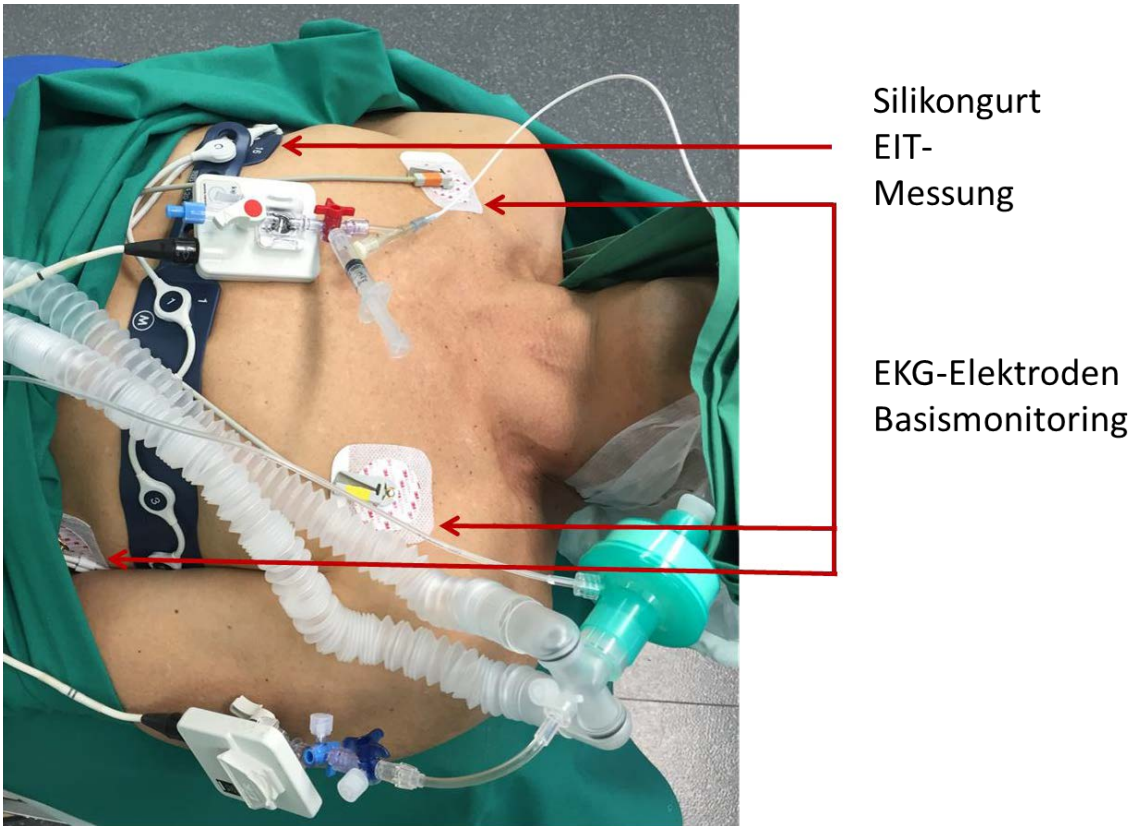

Abb. 8: Elektroimpedanztomographie (EIT)-Messung. Die Referenzelektrode ist verdeckt.
EKG: Echokardiographie

Bereits während der Aufzeichnung diente ein Filter von 50 min^{-1} der Elimination von Herzaktivität-bedingten Impedanzänderungen. Nach Aufzeichnung der Daten wurden diese über die integrierte *Universal Serial Bus*-Schnittstelle exportiert und mittels des EIT *Data Analysis Tools* 6.1 (Draegerwerk AG & Co., Lübeck, Deutschland) ausgelesen. Es schlossen sich die Generierung eines Minutenbildes als Mittelung aller relativen Impedanzänderungen innerhalb des einminütigen Aufzeichnungszeitraums und der Export in eine 32 x 32 Felder-*American Standard Code for Information Interchange*-Tabelle an. Nun wurden zur Quantifizierung der dorso-ventralen Verteilung des V_t der *Center of Ventilation Index* (CVI)[18,19,61] sowie zur Ermittlung der Ventilationshomogenität der *Global Inhomogeniety Index* (Globaler Inhomogenitätsindex, GI)[62] errechnet (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Albuquerque, USA).

2.5.2 Center of Ventilation Index

Die Berechnung des CVI erfolgte anhand der Summation der horizontalen relativen Impedanzänderungen aller 32 Reihen des Minutenbildes und anschließender Erstellung eines Histogramms in anterior-posterior Richtung. Der CVI entspricht dem gewichteten Mittel des Histogramms (Werte von 0 bis 1). Konventionsgemäß entsprechen Werte unter 0,5 einer nach dorsal verlagerten Ventilation, während Werte über 0,5 einer überwiegend ventralen Ventilation entsprechen (Abbildung 9).[18,61]

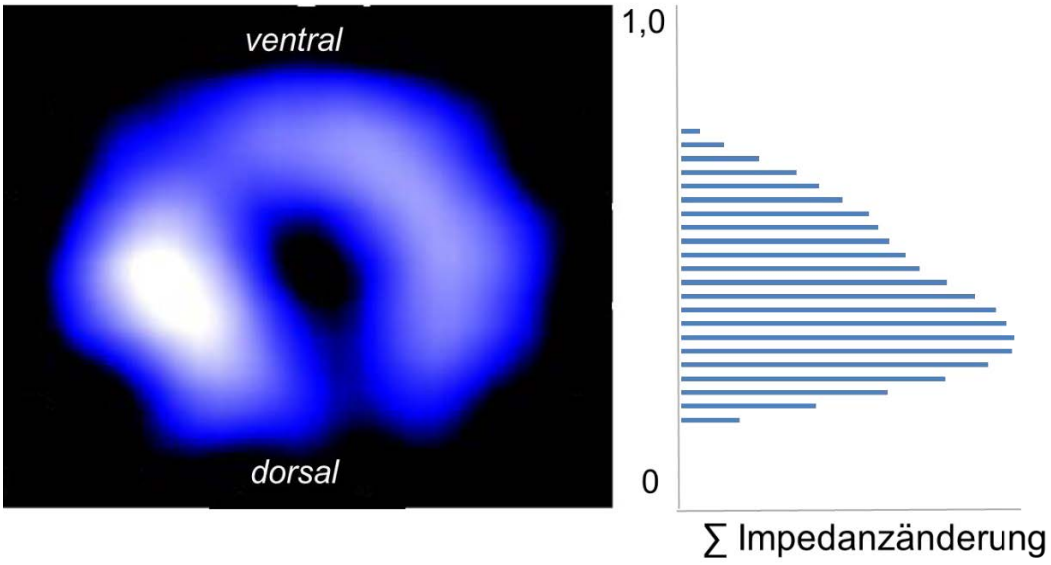

Abb. 9: Ermittlung des Center of Ventilation Index aus dem elektroimpedanztomographischen Minutenbild. ∑: Summe

2.5.3 Globaler Inhomogenitätsindex

Zur Quantifizierung der Homogenität der Lungenbelüftung wurde der GI herangezogen, der ein Maß für die Streuung der Impedanzänderung des EIT-Bildes darstellt. Hierzu war zunächst eine Identifikation aller an der Ventilation teilnehmenden Pixel (ventilierte Lungenfläche) notwendig, d.h. jener Pixel des Minutenbildes, die mindestens 20 % der maximalen Impedanzänderung des gesamten Bildes unterliegen.[62,63] Die Berechnung des GI erfolgte nun als Summation der absoluten Differenz (Betrag) zwischen Medianwert und jedem einzelnen Pixelwert der ventilierte Lungenfläche, normalisiert durch die Summe aller Impedanzänderungen (Gesamtimpedanzänderung) innerhalb der ventilierten Lungenfläche.[62]

$$GI = \frac{\sum_{i=1,2}^{n} |(Median - \Delta Z)|}{\sum \Delta Z}$$

Berechnung des Globalen Inhomogenitätsindex (GI) nach Zhao. ∑: Summe; ΔZ: Impedanzänderung

Ein höherer GI entspricht somit einer inhomogeneren Ventilation (Abbildung 10).

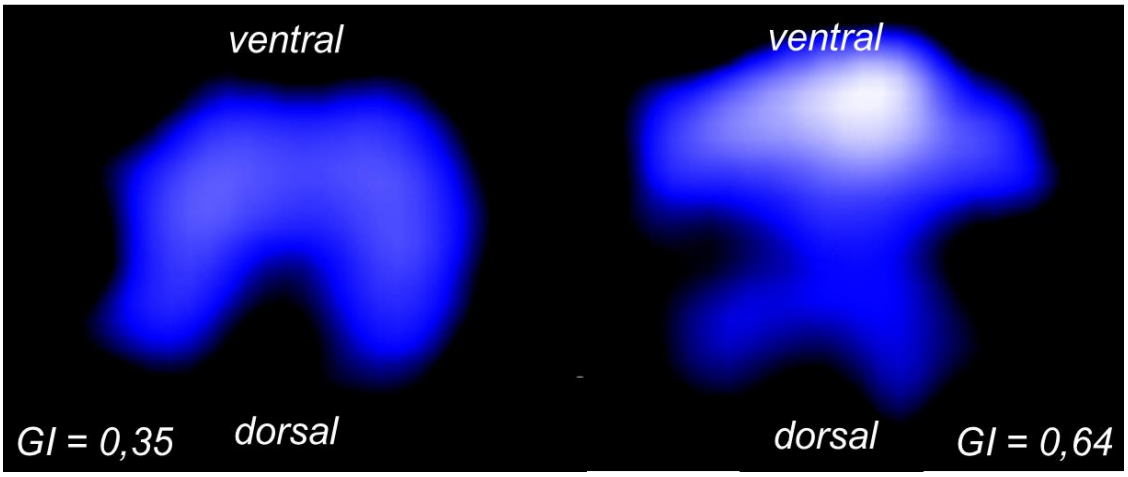

Abb. 10: Globaler Inhomogenitätsindex (GI) nach Zhao. Gezeigt ist entsprechend einer weitgehend homogenen Lungenbelüftung ein GI von 0,35 sowie ein GI von 0,64 entsprechend einer inhomogenen Lungenbelüftung.

2.6 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert (Maß der zentralen Tendenz) ± Standardabweichung (Streuungsmaß) dargestellt.

2.6.1 Fallzahlberechnung

Eine Zunahme des P_{tp} um 20 % (Effektstärke 1,32) wurde zunächst als klinisch relevant eingestuft. Basierend auf dieser Annahme errechneten wir eine benötigte Fallzahl von sieben Patienten für eine Power von 80 % bei einer maximalen Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art (zweiseitiges $\alpha = 0{,}05$, gepaarter t-Test, Abbildung 11). Um fehlende Messungen, beispielsweise durch frustrane Platzierung der für die transpulmonale Druckmessung benötigten Ösophagussonde, auszugleichen, erhöhten wir die Anzahl der erforderlichen Patienten auf zehn.

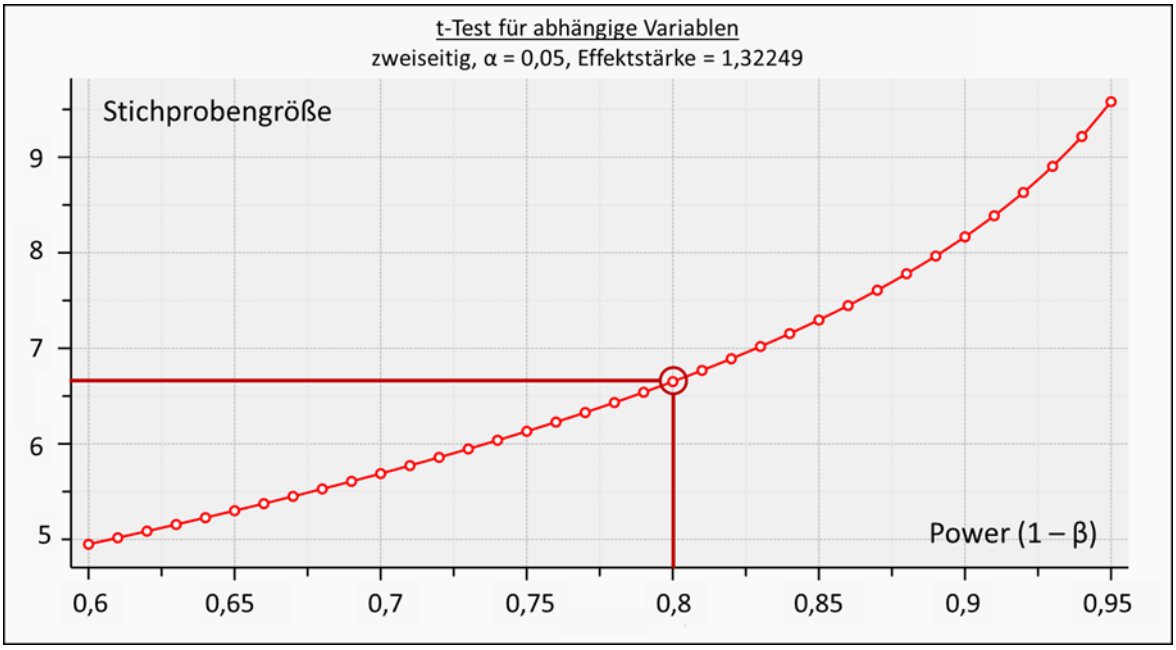

Abb. 11: Berechnung der Stichprobengröße in Abhängigkeit der gewünschten Teststärke (ß).
*Erstellt mit G*Power (Version 3.1.9.2.)*[64]

Zur Diskriminierung der Effekte bei normal- und übergewichtigen Patienten, wurden zehn normalgewichtige (*Body Mass Index* (BMI) ≤ 25 kg m^{-2}) und zehn adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}) eingeschlossen.

Die Berechnung der erforderlichen Stichprobengröße führten wir mit dem Programm G*Power[64] (Version 3.1.9.2.) durch.

2.6.2 Analyse der Gesamtpopulation

Primärer Endpunkt war der Vergleich des P_{tp} unter Propofolanästhesie (Bedingung 1: Beatmung mit 100 % Sauerstoff) und unter Xenonanästhesie (Bedingung 2: Beatmung mit 60 % Xenon und 35 % Sauerstoff). Bedingung 1 stellt die Kontroll- bzw. Referenzbedingung für jeden Patienten dar, sodass es sich hierbei um die Analyse einer gepaarten Variable zu zwei Zeitpunkten handelt. Die Alternativhypothese wurde zweiseitig aufgestellt. Für alle Analysen wurde eine Maximalwahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art mit $\alpha < 0{,}05$ definiert. Nach visueller Überprüfung der Normalverteilung anhand von Histogrammen kam ein t-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Des Weiteren wurden P_{max}, R_{AW} sowie C_{stat} und C_{dyn} unter Propofol- und anschließender Xenonanästhesie verglichen. Da es sich bei diesen Parametern um verbundene Stichproben unter Annahme einer Normalverteilung handelt, wurde hier erneut der gepaarte t-Test angewendet.

Darüber hinaus war der Vergleich des CVI und des GI unter Spontanatmung im Wachzustand, unter Propofol- und Xenonanästhesie Bestandteil der Analyse. Die Bestimmung des CVI und GI fand wiederholt zu drei verschiedenen Zeitpunkten statt, sodass es sich in diesem Fall um drei verbundene Messungen handelt. Hierbei wurde zunächst eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen angewendet und anschließend ein paarweiser Mittelwertvergleich mittels *Post-hoc* Dunn-Sidak Test durchgeführt. Dieser ermöglicht eine Überprüfung der Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen auf Signifikanz.

2.6.3 Subgruppenanalyse

Für die anschließende Subgruppenanalyse nach BMI ≤ 25 kg m^{-2} (normalgewichtig) bzw. BMI ≥ 30 kg m^{-2} (adipös) wandten wir eine gemischte Varianzanalyse an. Diese erlaubt eine zusätzliche Analyse der Interaktion zwischen den Subgruppen und den Messzeitpunkten und somit eine Aussage über eine mögliche Modifikation des Einflusses einer Xenonanästhesie durch den BMI. Die gemischte Varianzanalyse wurde ebenfalls um den *Post-hoc* Dunn-Sidak Test ergänzt. Wir begrenzten die Subgruppenanalyse für die Lungenmechanik auf die Variablen P_{tp}, P_{max} sowie Compliance (C_{stat} und C_{dyn}) und für die Ventilation auf die Variablen CVI und GI, um die Anzahl der statistischen Analysen und somit das Risiko eines Fehlers 1. Art zu verringern. Zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen $P_{ös}$ und BMI wandten wir zusätzlich eine Korrelation nach Pearson an.

Die univariaten Berechnungen wurden mit STATA® (StataCorp LP, Texas, USA, Version 10.1), die Berechnungen der Varianzanalyse mit SPSS® (IBM Corporation, NY, USA, Version 21) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Es konnten 20 Patienten, zehn mit einem BMI ≤ 25 kg m^{-2} und zehn mit einem BMI ≥ 30 kg m^{-2}, in einem durchschnittlichen Alter von 53 ± 18 Jahren in diese Studie eingeschlossen werden. Die Operationen im Rahmen der klinischen Versorgung erfolgten vorrangig in den Kliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Unfallchirurgie/ Orthopädie. Neben der detaillierten Zusammensetzung des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 1 die Messzeitpunkte nach Intubation zur Verdeutlichung des zeitlichen Ablaufs. So fand die Messung unter Xenon im Durchschnitt etwa 8 ± 1 Minuten nach der Messung unter Propofol statt.[65]

	Gesamtpopulation	**BMI < 25**	**BMI > 30**
Alter [a]	52,8 ± 18	50,7 ± 22	54,9 ± 14
Geschlecht			
weiblich	10 (50)	5 (50)	5 (50)
männlich	10 (50)	5 (50)	5 (50)
Größe [cm]	171 ± 6	171 ± 6	171 ± 7
Gewicht [kg]	84,6 ± 19	70,7 ± 11	98,5 ± 13
BMI [kg m^{-2}]	29,0 ± 6,3	24,0 ± 2,7	33,9 ± 4,6
OP-Bereich			
HNO	15 (75)	7 (70)	8 (80)
Unfallchirurgie/ Orthopädie	4 (20)	3 (30)	1 (10)
Gefäß- und Endovaskularchirurgie	1 (5)	0 (0)	1 (10)
Zeit [min] nach Intubation			
Messung Propofol	6 ± 3	6 ± 2	6 ± 2
Messung Xenon	15 ± 3	15 ± 3	14 ± 2

Tabelle 1: Patientenkollektiv. Werte dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung oder absolute Zahl (%). BMI: Body Mass Index; [a]: Jahre; [cm]: Zentimeter; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter; [min]: Minuten

3.2 Xenon-basierte Allgemeinanästhesie und Datenerhebung

In allen 20 Fällen konnte die Xenonanästhesie erfolgreich durchgeführt werden. Während die Messungen zur Lungenbelüftung mittels EIT bei allen Patienten gelang, konnten die Daten zum P_{tp} bei 19 von 20 Patienten erfolgreich erhoben werden. Lediglich bei einer Patientin der Gruppe BMI ≤ 25 kg m^{-2} erwies sich die korrekte Platzierung des Ösophaguskatheters als nicht möglich, sodass der $P_{ös}$ nicht gemessen werden konnte. Die end-tidale Kohlenstoffdioxid-Konzentration unterlag keiner signifikanten Veränderung zwischen den Messungen (35,0 ± 2,9 vs. 35,0 ± 3,2 mmHg, p = 0,99).[65] Bei allen 20 Patienten war die neuromuskuläre Relaxation zu den Messzeitpunkten voll ausgeprägt (0/*4 train-of-four-ratio* sowie keine Antwort auf *double burst*-Stimulation).

3.3 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik

Die inspiratorische Flussrate blieb zwischen den Messzeitpunkten konstant (0,33 ± 0,04 vs. 0,34 ± 0,04 l/s, p = 0,42).[65]

Der P_{tp} wurde durch Xenon nicht signifikant beeinflusst (Abbildung 12).[65] Die mittlere Differenz des P_{tp} zwischen Propofol- und Xenonanästhesie betrug 0,5 ± 2 cmH_2O.

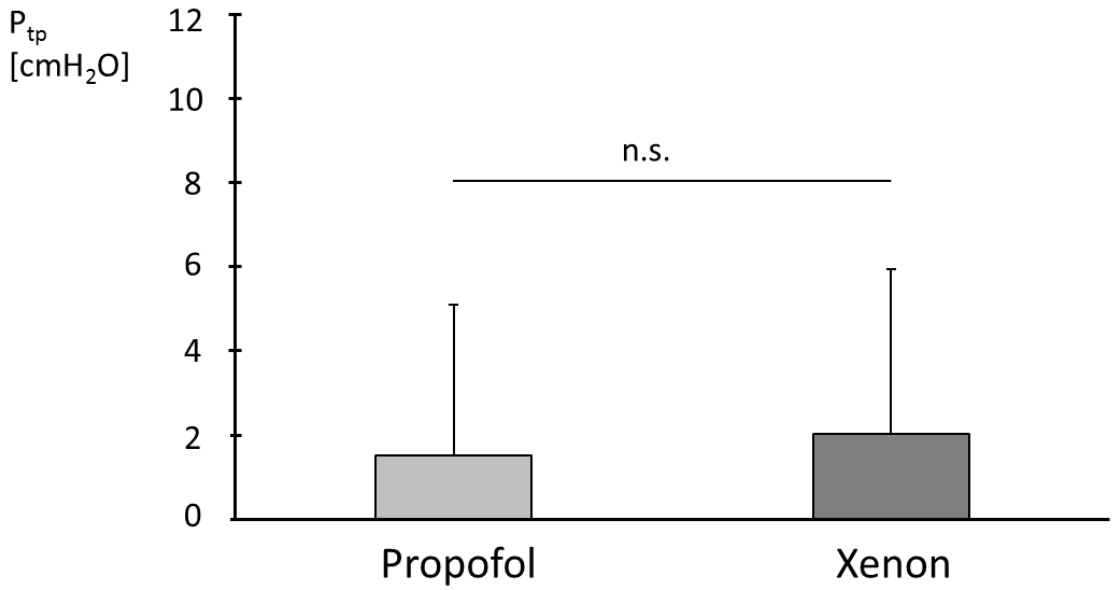

Abb. 12: Transpulmonaler Druck (P_{tp}) unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule

Ebenfalls blieb der P_{plat} durch Xenon unbeeinflusst (17,7 ± 3 vs. 17,8 ± 3 cmH_2O, p = 0,61).

Xenon-basierte Anästhesie erhöhte den P_{max} signifikant im Vergleich zu Propofol um 9 ± 6 % (Abbildung 13).[65]

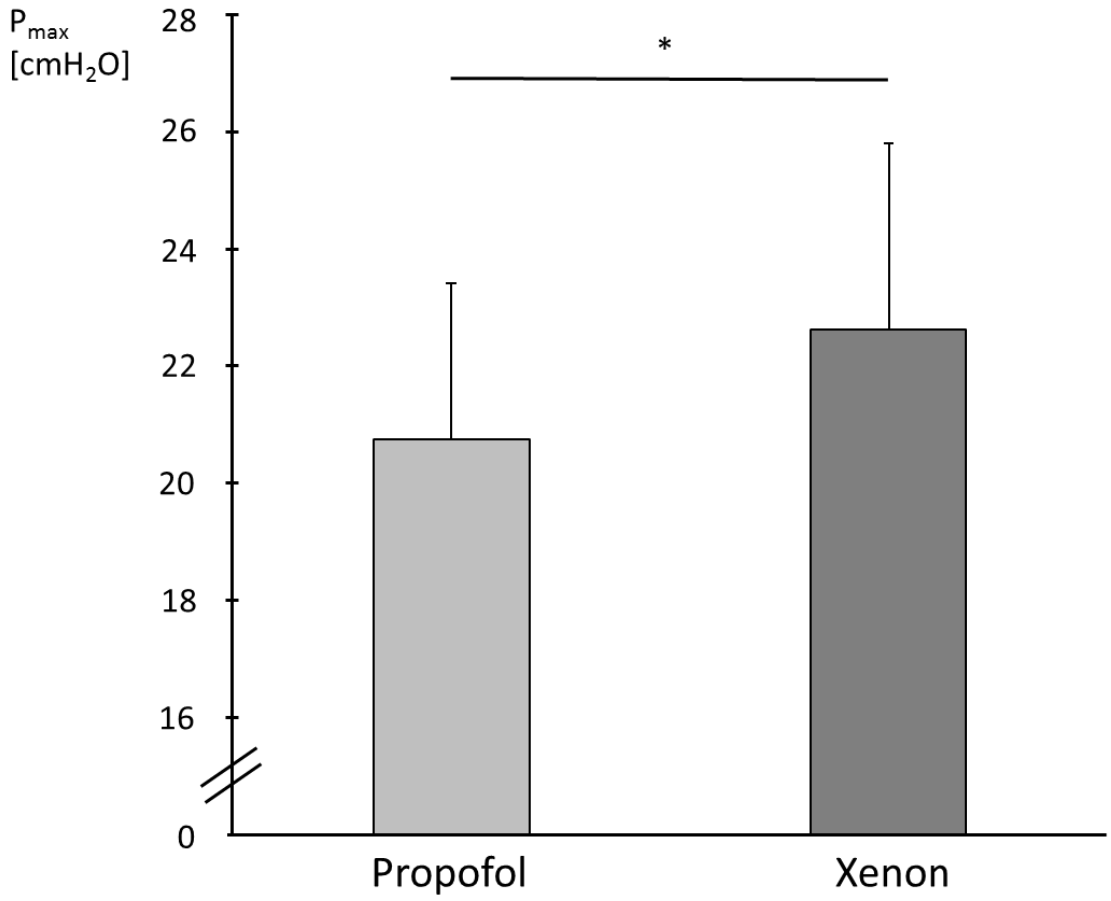

Abb. 13: Maximaler Inspirationsdruck (P_{max}) unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule

In der untersuchten Population steigerte Xenon den R_{AW} signifikant um 54 ± 25 % (Abbildung 14).[65]

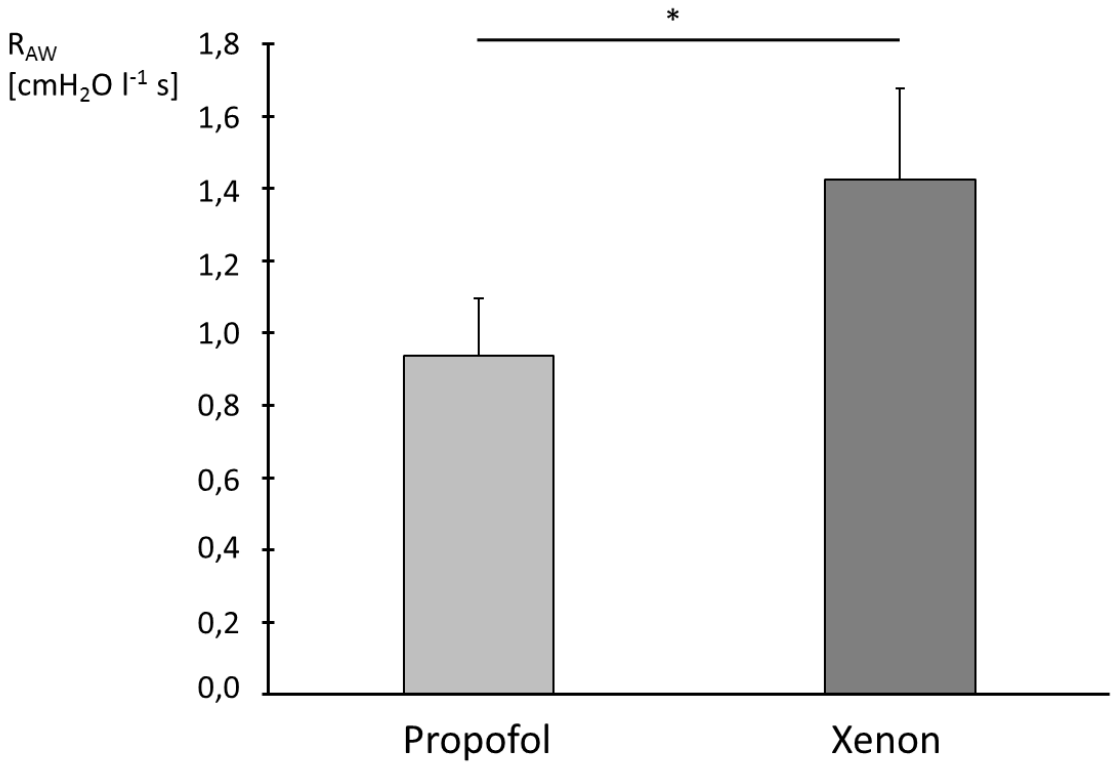

Abb. 14: Atemwegswiderstand (R_{AW}) unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [l]: Liter; [s]: Sekunde

Es konnte eine signifikante Verminderung der C_{dyn} um 8 ± 8 % unter Xenonanästhesie gezeigt werden.[65] Auf die C_{stat} hatte Xenon keinen Einfluss (Abbildung 15).

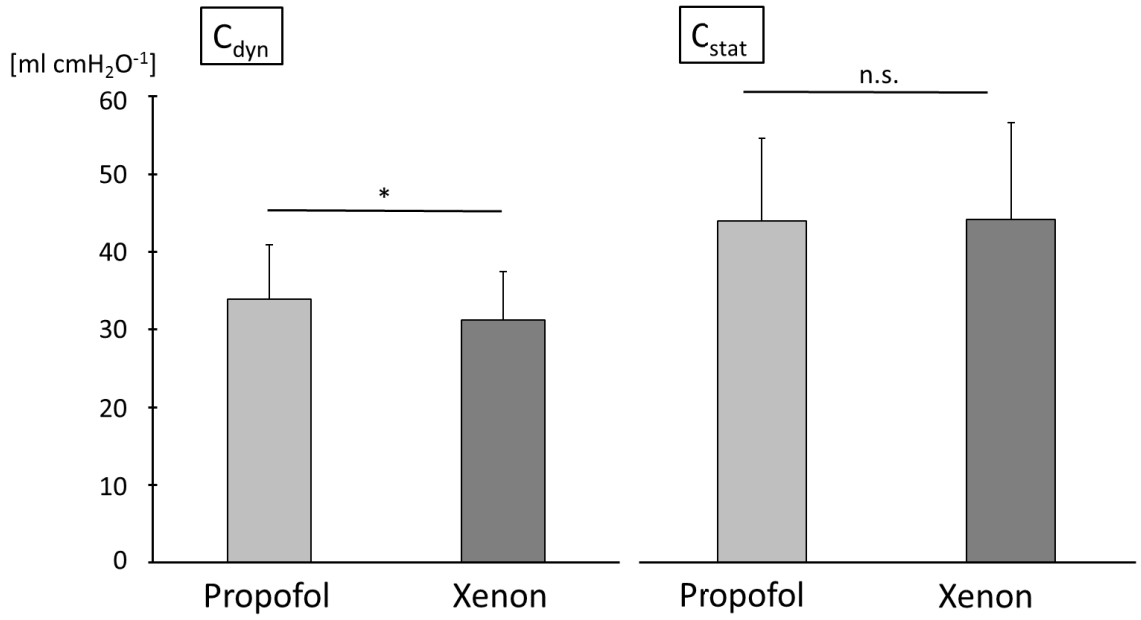

Abb. 15: Dynamische (C_{dyn}) und statische Compliance (C_{stat}) unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; n. s.: nicht signifikant; [ml]: Milliliter; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule

3.4 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation

Intubation und maschinelle Beatmung erhöhten den CVI entsprechend einer Ventralverteilung des applizierten V_t. Die Durchführung der Xenonanästhesie zeigte hierauf keinen Einfluss (Abbildung 16).[65]

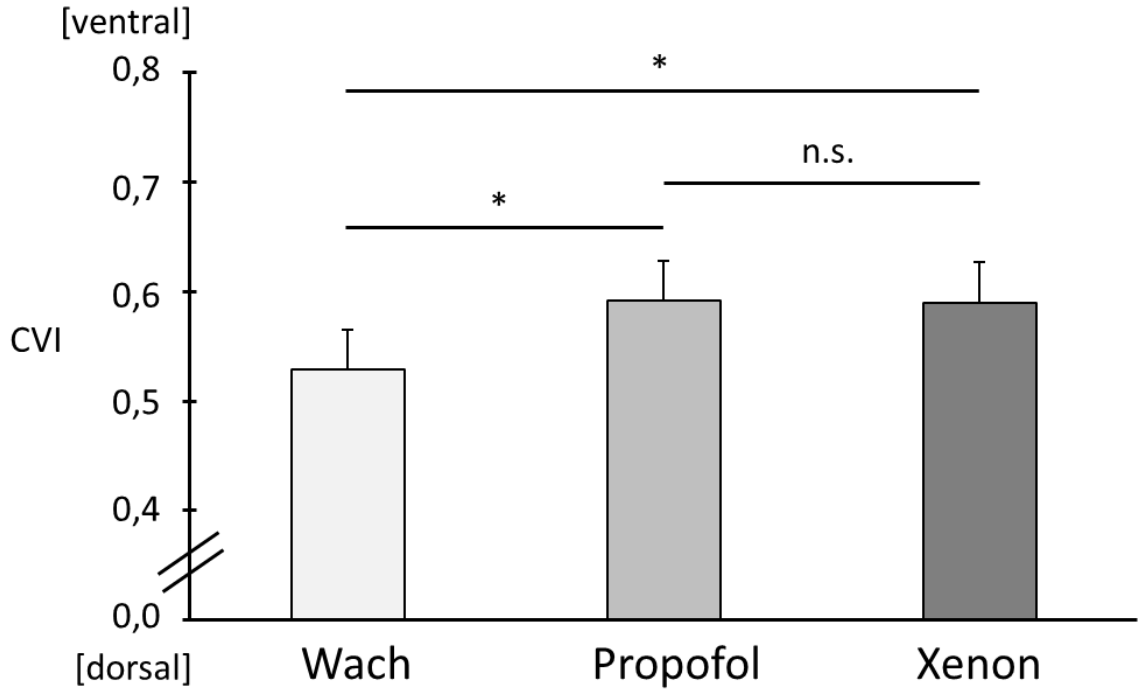

Abb. 16: Center of Ventilation Index (CVI) im Wachzustand (Wach) bzw. unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; n. s.: nicht signifikant

Die dorsale Ventilation im EIT-Minutenbild wurde nach Anästhesieeinleitung signifikant reduziert (dorsal ventilierte Lungenfläche 153 ± 41 vs. 95 ± 63 Pixel, $p < 0,001$).[65] Die gesamte ventilierte Lungenfläche blieb währenddessen unverändert (324 ± 66 vs. 288 ± 85 Pixel, $p = 0,08$).[65]

Xenon bewirkte ebenfalls keine signifikante Veränderung der nach Intubation zunehmenden Inhomogenität der Lungenbelüftung (Abbildung 17).[65]

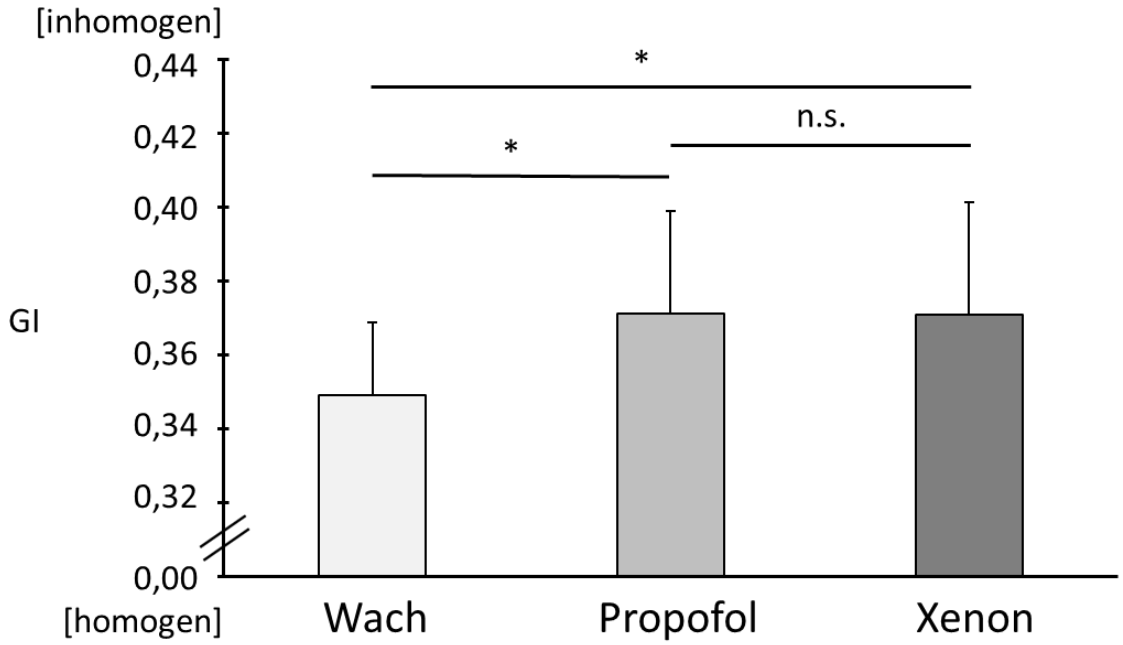

Abb. 17: Globaler Inhomogenitätsindex (GI) im Wachzustand (Wach) bzw. unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; n. s.: nicht signifikant

3.5 Subgruppenanalyse

Die untersuchten Patienten im Kollektiv mit hohem BMI wiesen eine signifikant erniedrigte statische Thoraxwandcompliance auf (Abbildung 18).[65]

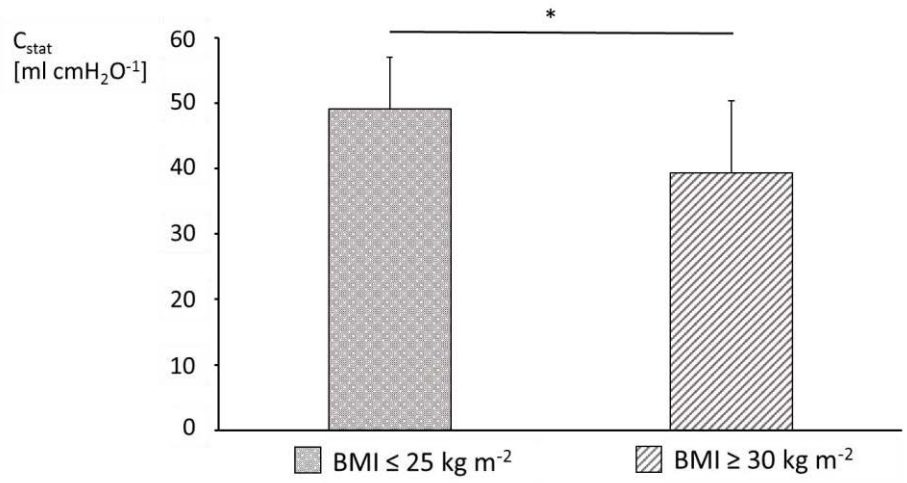

Abb. 18: Statische Compliance (C_{stat}) für normalgewichtige (BMI ≤ 25 kg m^{-2}) und adipöse (BMI ≥ 30 kg m^{-2}) Patienten. Mittelwert ± Standardabweichung; * p < 0,05; BMI: Body Mass Index; [ml]: Milliliter; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

Diese war assoziiert mit einem erhöhten $P_{ös}$ (Abbildung 19).

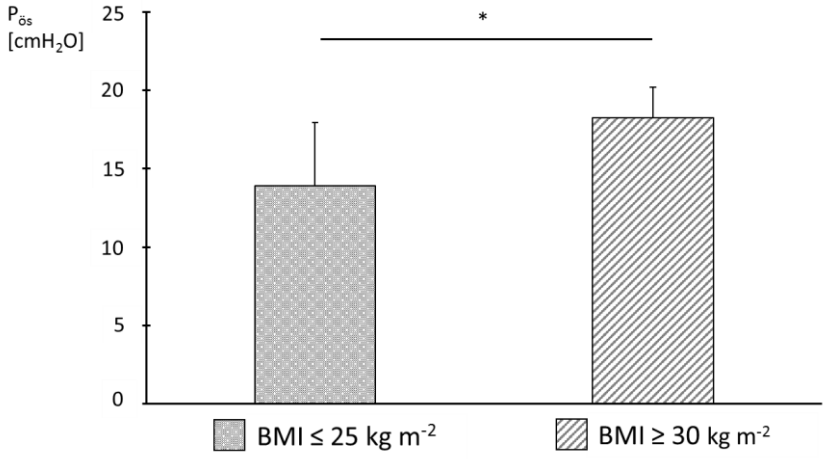

Abb. 19: Intraösophagealer Druck ($P_{ös}$) für normalgewichtige (BMI ≤ 25 kg m^{-2}) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}). Mittelwert ± Standardabweichung; * p < 0,05; BMI: Body Mass Index; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

Abbildung 20 zeigt die positive Korrelation von $P_{ös}$ und BMI. Ein hoher BMI war mit einem erhöhten $P_{ös}$, ein niedriger BMI mit einem geringerem $P_{ös}$ verbunden.

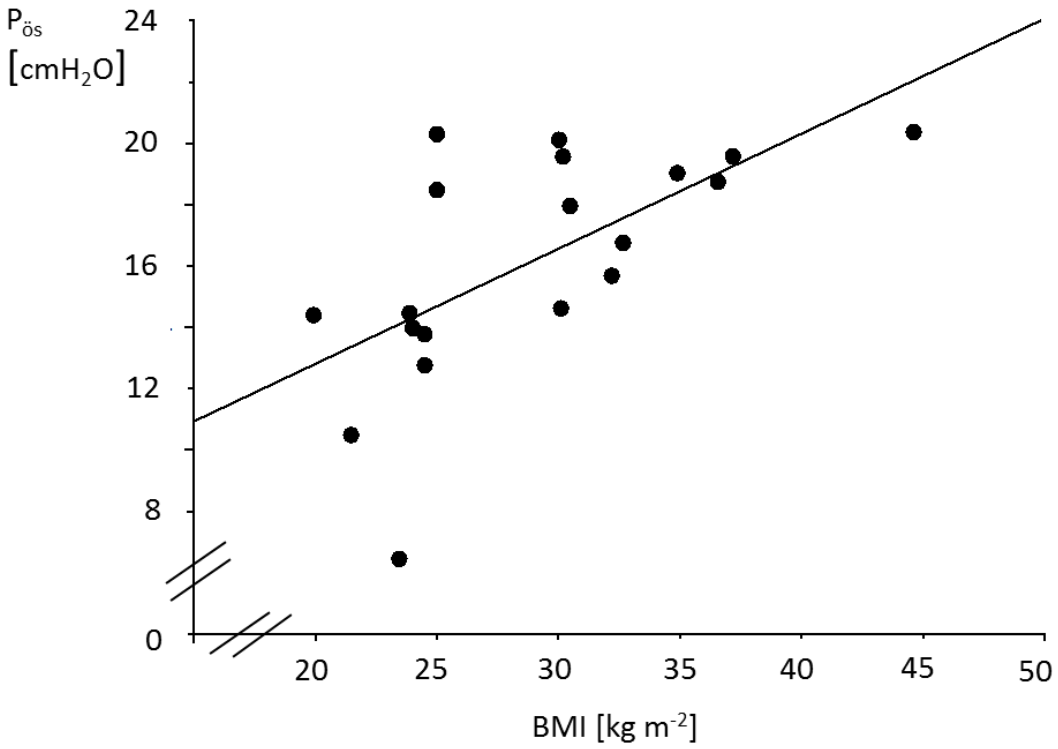

Abb. 20: Korrelation des intraösophagealen Drucks ($P_{ös}$) mit dem Body Mass Index (BMI) der Patienten. Mittelwert ± Standardabweichung; r = 0,63; p < 0,05; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass P_{tp} unabhängig vom BMI durch Xenonanästhesie nicht signifikant verändert wurde. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen den Gruppen und den verschiedenen Zeitpunkten (Abbildung 21).[65]

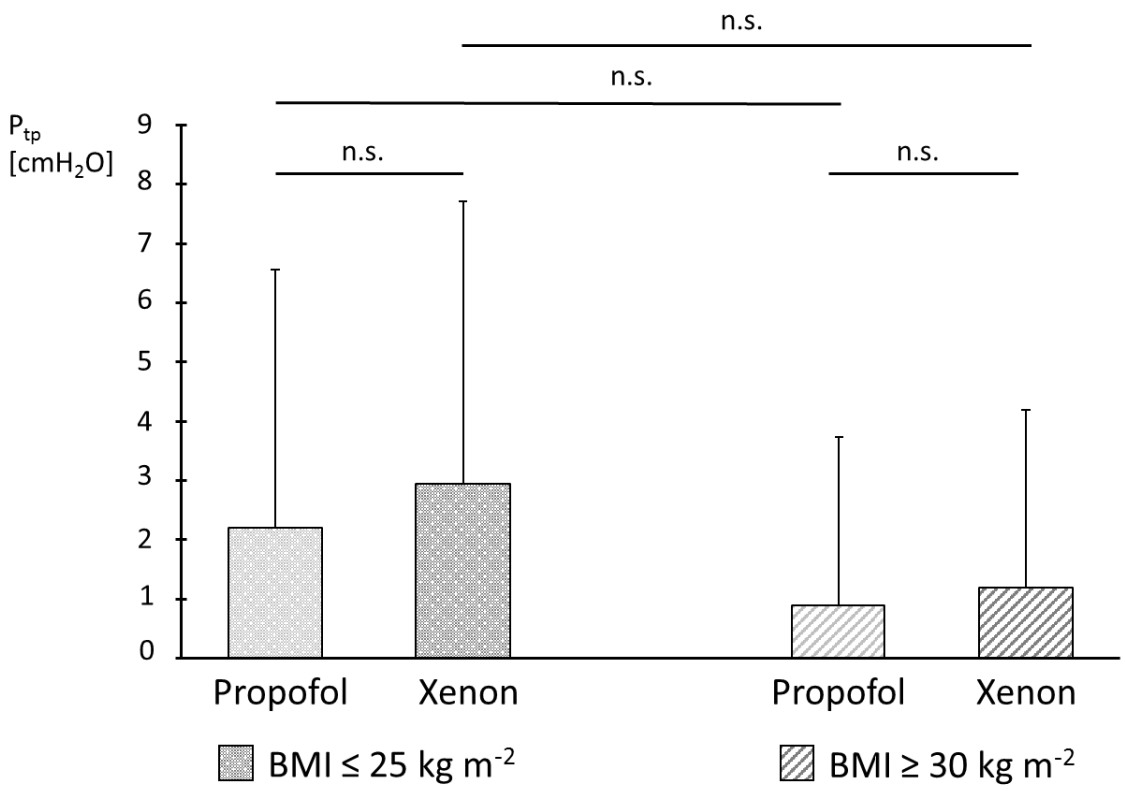

Abb. 21: Transpulmonaler Druck (P_{tp}) unter Propofol- (Propofol) bzw. Xenonanästhesie (Xenon) für normalgewichtige (BMI ≤ 25 kg m^{-2}) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}). Mittelwert ± Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant; BMI: Body Mass Index; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

P_{max} wurde in beiden Untergruppen durch Xenonanästhesie signifikant erhöht. Die Erhöhung des P_{max} war auch im direkten Vergleich zwischen den Gruppen signifikant. So wiesen adipöse Patienten einen höheren P_{max} auf als normalgewichtige Patienten. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Änderung des P_{max} (Abbildung 22).[65]

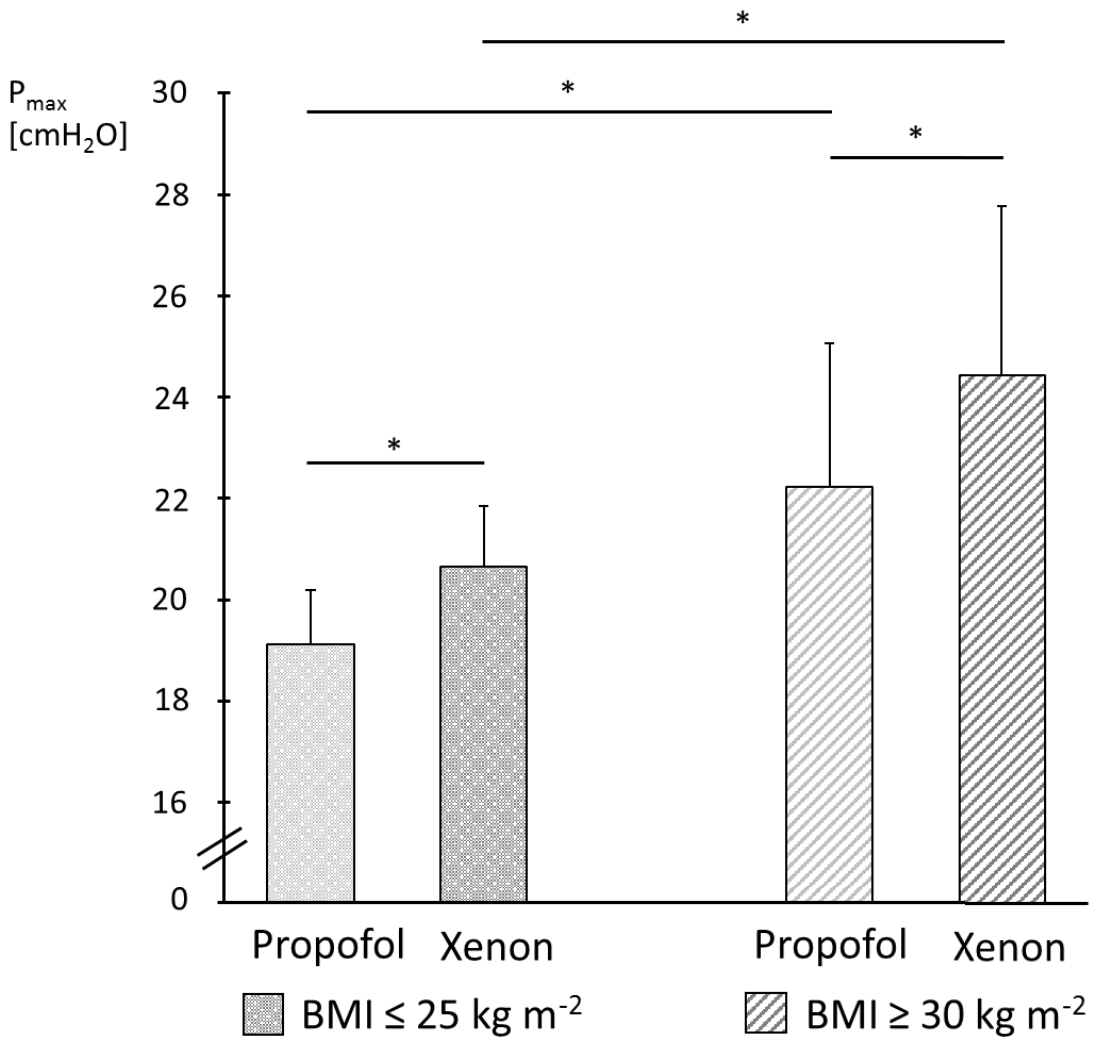

Abb. 22: Maximaler Inspirationsdruck (P_{max}) unter Propofol- (Propofol) bzw. Xenonanästhesie (Xenon) für normalgewichtige (BMI ≤ 25 kg m^{-2}) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; BMI: Body Mass Index; [cmH_2O]: Zentimeter Wassersäule; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

In der Gruppe der Patienten mit niedrigem BMI zeigte sich, wie zuvor im Gesamtkollektiv, eine signifikante Ventralisierung des CVI nach Intubation und kein Unterschied unter Xenonanästhesie (Abbildung 23).[65]

Bei adipösen Patienten war ebenfalls zunächst eine Verschiebung des CVI nach ventral zu beobachten. Im Anschluss trat unter Xenon eine statistisch signifikante Re-Dorsalisierung des V_t von -1 ± 0,6 % auf (Abbildung 23).[65]

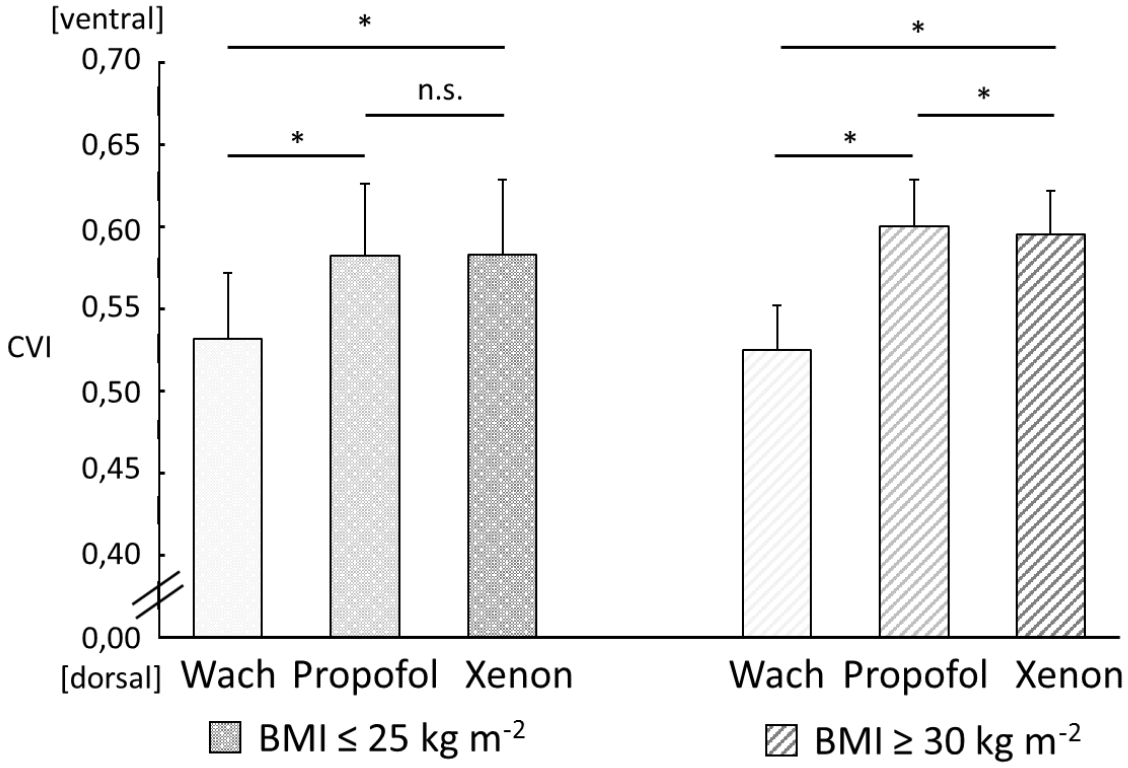

Abb. 23: Center of Ventilation Index (CVI) für normalgewichtige (BMI ≤ 25 kg m^{-2}) und adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}). Mittelwert ± Standardabweichung; * $p < 0,05$; n.s.: nicht signifikant; Wach: Spontanatmung; Propofol: Propofolanästhesie; Xenon: Xenonanästhesie; BMI: Body Mass Index; [kg]: Kilogramm; [m]: Körperlänge in Meter

4. Diskussion

4.1 Ergebniszusammenfassung

Xenonanästhesie bewirkt eine Erhöhung des P_{max} sowie eine Zunahme des R_{AW} mit Verminderung der C_{dyn}. Der P_{tp} bleibt hierbei jedoch unbeeinflusst.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Anästhesieeinleitung und Intubation zu einer Ventralverteilung des V_t und damit zu einer Inhomogenisierung der Lungenbelüftung führen. Diese Veränderungen werden durch Einwaschen von Xenon nicht beeinflusst. Mit Ausnahme einer marginalen Re-Dorsalisierung der Lungenbelüftung nach Xenoninhalation in der Gruppe mit BMI ≥ 30 kg m-^{2}, fanden sich keine differentiellen Effekte zwischen adipösen und normalgewichtigen Patienten.

4.2 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Mechanik

In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass der P_{tp}, einer der wichtigsten Determinanten des beatmungsassoziierten Lungenschadens[10,11], durch Xenon nicht signifikant verändert wird.

Wie bereits in Voruntersuchungen beschrieben[42] und im klinischen Alltag regelhaft beobachtet, konnten wir eine Erhöhung des P_{max} unter Xenonanästhesie feststellen. Als Ursachen für diesen Anstieg kommen im Wesentlichen zwei verschiedene Aspekte in Frage: Möglich wäre eine Steigerung des P_{alv} mit Erhöhung des P_{tp}, zum Beispiel durch Atelektasenbildung oder distal eingefangene Luft (*Air Trapping*) mit Überblähung von Lungenabschnitten. Des Weiteren kann eine Reduktion der respiratorischen Compliance durch Erhöhung des R_{AW} ursächlich für die hohen Werte des P_{max} sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen weder einen Anstieg des P_{alv} (gemessen als P_{plat}) sowie des P_{tp} noch eine Veränderung der pulmonalen Ventilation unter Xenonanästhesie. Somit kann der Anstieg des P_{max} auf eine signifikante Erhöhung des R_{AW} (+ 54 %) zurückgeführt werden. Dies wird weiterhin durch die Beobachtung bestätigt, dass Xenon die C_{dyn}, aber nicht die C_{stat} des respiratorischen Systems reduziert. So ist die C_{dyn} (definitionsgemäß gemessen während der Phase des inspiratorischen Atemgasflusses) direkt beeinflusst durch

den R_{AW}, während C_{stat} (gemessen end-inspiratorisch bei Sistieren des Atemgasflusses) durch R_{AW} nicht beeinflusst wird. Die deutliche Zunahme des R_{AW} wiederum ist Ausdruck einer gesteigerten Reibung an den Atemwegswänden durch die physikalischen Eigenschaften des Edelgases, insbesondere der hohen dynamischen Viskosität.[43] Nicht zu vernachlässigen sind jedoch eventuelle pharmakodynamische Effekte der Xenonanästhesie auf den Atemwegsdurchmesser. Denkbar wäre hier eine Bronchokonstriktion, die zu einer Verringerung des Bronchialdurchmessers und somit ebenfalls zu einer Steigerung des R_{AW} führen könnte. Um die durch Viskosität und Dichte verursachten Effekte wie Turbulenzen und Reibung zu separieren, adjustierten wir den errechneten R_{AW} nach der Methode von Pedley et al.[66] unter Annahme eines turbulenten bzw. gemischten Strömungsverhaltens des Gasgemisches in den Atemwegen. Nach Adjustierung für die physikodynamischen Eigenschaften von Xenon zeigte sich ein um 15 % verminderter R_{AW}, vergleichbar mit den Ergebnissen von Baumert et al. 2002.[43] Dies legt eine Dilatation der unteren Atemwege im Rahmen der Xenonanästhesie nahe. In vorhergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Xenon über eine Hemmung des Katecholamintransporters - und somit über eine Verringerung der Wiederaufnahme - eine Erhöhung der Katecholaminkonzentration im synaptischen Spalt und konsekutiv im Plasma verursacht.[41] Durch einen Agonismus am $ß_2$-Adrenorezeptor bewirken schließlich Adrenalin und Noradrenalin eine Dilatation der unteren Atemwege. Da wir jedoch insgesamt einen Anstieg des R_{AW} um 54 % beobachteten, lässt sich schließen, dass die Effekte durch die physikalischen Eigenschaften des Edelgases (Viskosität und Dichte) mit einer Zunahme der Reibung an den Bronchialwänden die pharmakodynamischen Auswirkungen auf den R_{AW} überwiegen.

Hervorzuheben ist außerdem ein eher geringer Anstieg des P_{max} um ca. 9 % in unserer Studienpopulation im Vergleich zu einem Anstieg um 35 % in der Studie von Rueckoldt et al.[42] Die Tatsache, dass in der erwähnten Studie nicht nur lungengesunde Patienten eingeschlossen wurden, sondern 14 von 37 Patienten (38 %) eine Lungenerkrankung in der Anamnese aufwiesen, kann diesen Unterschied erklären. Dies spiegelt sich in dem auch ohne Xenon bereits erhöhten P_{max} der Patienten in der Studie von Rueckoldt und Kollegen wieder. Zusätzlich

wurden die Patienten mit insgesamt höheren inspiratorischen Flussraten beatmet (0,56 l/s vs. 0,34 l/s), die bei gleich bleibendem P_{plat} durch Erzeugung einer turbulenteren Strömung einen gesteigerten R_{AW} und somit höheren P_{max} hervorrufen. Da eine Reduktion der inspiratorischen Flussrate die Senkung des P_{max} bewirkt, kann dieser durch Limitation des inspiratorischen Flusses während Xenonapplikation ebenfalls positiv beeinflusst werden.

4.3 Einfluss von Xenonanästhesie auf die pulmonale Ventilation

Nach dem Konzept von Wood und Kollegen bewirkt die Inhalation von Gasen mit hoher Dichte wie dem Edelgas Xenon möglicherweise eine Homogenisierung der Lungenbelüftung.[45] Außerdem wurde von Abramo et al. eine Zunahme der Oxygenierung unter Xenonanästhesie bei adipösen Patienten berichtet.[67] Basierend auf diesen Beobachtungen wurde postuliert, dass Xenon über eine Verlängerung der Exspirationsdauer und dadurch Ausbildung eines intrinsischen positiven end-exspiratorischen Drucks zum Recruitment atelektatischer Bereiche führen bzw. einem alveolären Kollaps abhängiger Lungenabschnitte entgegenwirken könnte.

Unsere Daten bestätigen zunächst die bereits berichtete Ventralisierung des V_t durch Intubation und maschinelle Beatmung, die wiederum mit einer Inhomogenisierung der pulmonalen Ventilation vergesellschaftet ist.[18] Die Änderung in der Lungenbelüftung kann in erster Linie durch die Biomechanik des Zwerchfells erklärt werden. So zeigt sich am liegenden, spontan atmenden Probanden eine aktive Zwerchfellkontraktion vorrangig in den abhängigen dorsalen Bereichen. Dies wird biomechanisch begünstig durch den geringeren Radius der dorsalen Kurvatur, eine größere Vordehnung des Muskels durch abdominelle Organe sowie eine bessere Beweglichkeit in den dorsalen und lateralen Anteilen des Zwerchfells bei sternaler Fixation. Muskelrelaxation und maschinelle Beatmung dagegen führen zu einer Umkehr des Atemmusters mit Verschiebung des Zwerchfells nach cranial und größter Zwerchfellauslenkung in den nicht-abhängigen ventralen Anteilen. Ursächlich ist die nun passive Dehnung des Zwerchfells durch den applizierten Beatmungsdruck, der dem ventral am geringsten ausgeprägten hydrostatischen Druck des Abdomens gegenübersteht.[18,68]

Entgegen der aufgestellten Hypothese konnte jedoch weder ein Nachweis für einen Effekt von Xenonanästhesie auf die Verteilung (gemessen als CVI) noch auf die Homogenität der Lungenbelüftung (gemessen als GI) erbracht werden. Lediglich in der Gruppe der adipösen Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}) zeigte sich eine minimale Re-Dorsalisierung des V_t unter Xenonanästhesie. Gleichwohl die detektierte Veränderung des CVI weniger als 1 % beträgt, handelt es sich hierbei um eine statistisch signifikante Umverteilung des V_t in Richtung dorsaler Lungenabschnitte. Die statistische Signifikanz ergibt sich in diesem Fall durch die gepaarte Testung mittels gemischter Varianzanalyse, deren Einzelwerte alle einer Dorsalverlagerung des CVI entsprechen (Abbildung 25). Trotz der statistischen Signifikanz ist diese marginale Re-Dorsalisierung als klinisch nicht relevant zu betrachten.

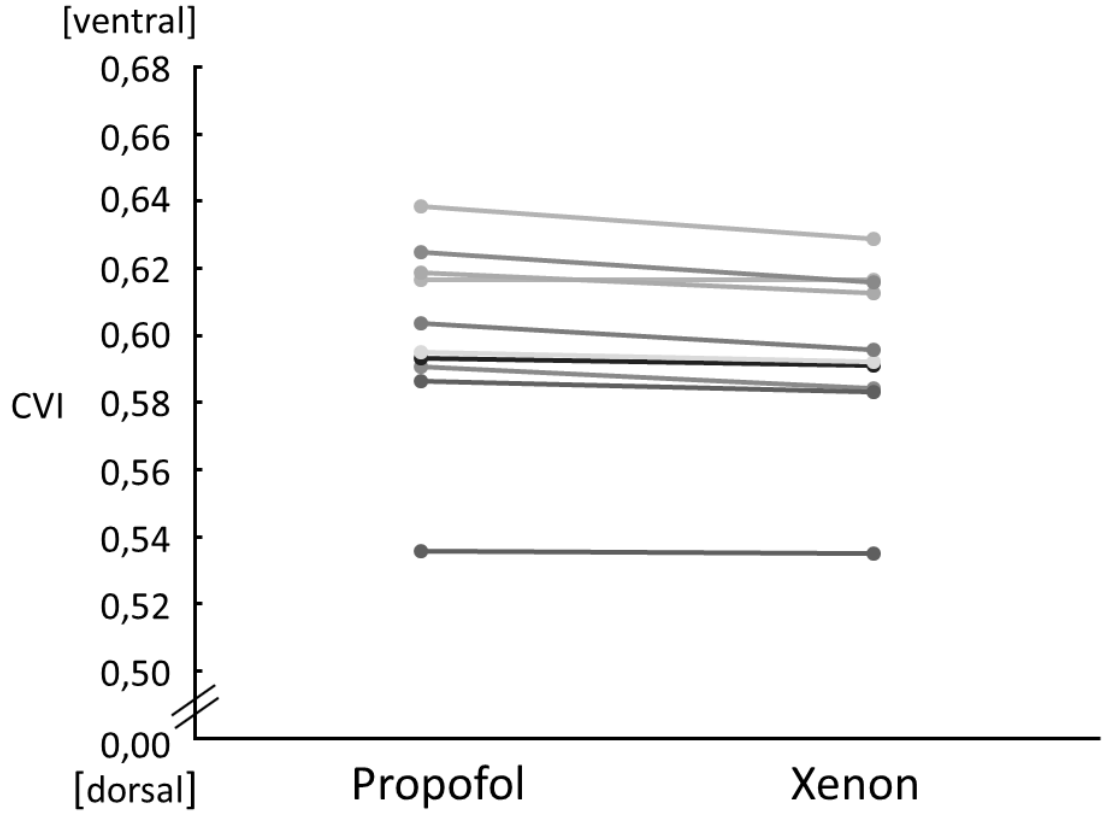

Abb. 25: Einzelwerte des Center of Ventilation Index (CVI) unter Propofol- (Propofol) und Xenonanästhesie (Xenon) in der Gruppe der adipösen Patienten (BMI ≥ 30 kg m^{-2}). Dargestellt ist die in jeder Testreihe gemessene negative Differenz zwischen den Messzeitpunkten entsprechend einer Re-Dorsalisierung des Tidalvolumens. BMI: Body Mass Index

Zusammenfassend zeigen unsere Daten keinen klinisch relevanten Effekt von Xenonanästhesie auf die Lungenbelüftung nach kurzer Expositionsdauer. Möglicherweise war die Zeitspanne zwischen Beendigung des Xenon-Einwaschvorgangs und Durchführung der Messungen zu kurz, um den Auswirkungen der Anästhesieeinleitung auf die Lungenbelüftung entgegenzuwirken.[18,19,44,62] Dafür spricht auch die Beobachtung von Abramo et al., wonach eine Verbesserung der Ratio aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstofffraktion bei adipösen Patienten unter Xenonanästhesie erst eine Stunde nach Intubation deutlich wurde.[67] Eine endgültige Bewertung des Einflusses von Xenoninhalation auf die pulmonale Ventilation erfordert demzufolge weitere Untersuchungen mit einer Verlängerung der Expositionsdauer. Auch könnten in einem Patientenkollektiv mit höherem BMI und dadurch stärker verminderter Compliance des respiratorischen Systems die Effekte deutlicher zu detektieren sein.

4.4 Methodenkritik und Limitationen

Im Rahmen unserer Studie entschieden wir uns nicht für ein randomisiert kontrolliertes, sondern für ein longitudinales Design. Verglichen wurde die pulmonale Mechanik und Ventilation unter Propofol- mit der unter anschließender Xenonanästhesie. Demzufolge müssen mögliche Einflussfaktoren aufgrund des Zeitintervalls zwischen den Messungen wie beispielsweise ein Nachlassen der neuromuskulären Relaxation und Veränderungen der arteriellen und alveolären Kohlenstoffdioxid-Konzentration bedacht werden. Um diese Einflüsse zu minimieren, begrenzten wir die Abstände zwischen den Messungen auf ein Minimum und führten regelmäßige Kontrollen der neuromuskulären Relaxation sowie der exspiratorischen Kohlenstoffdioxid-Konzentration durch. Des Weiteren fand zwischen den Messungen – mit Ausnahme der Veränderung der Studienbedingungen – keine Manipulation am Patienten statt. In jedem Fall war die Datenerhebung vor Beginn der eigentlichen operativen Prozedur beendet. Die Entscheidung für ein longitudinales Design begründet sich außerdem darin, dass es der Durchführung einer Xenon-basierten Anästhesie im klinischen Alltag entspricht. Die Gestaltung der bei einem kontrollierten Design erforderlichen Kontrollgruppe stellt zudem ein methodisches Problem dar. So üben alle inhalativen Anästhetika

Einfluss auf den R_{AW} oder die Lungenbelüftung aus. Die gängigen inhalativen Anästhetika wie Isofluran und Sevofluran verursachen eine Dilatation der Atemwege[69,70], sodass es zu einer Überschätzung des Anstiegs des R_{AW} durch Xenoninhalation kommen würde. Ein Vergleich mit Lachgas wäre aufgrund der Tatsache denkbar, dass kein Einfluss auf den Durchmesser der Atemwege bekannt ist. Es kommt jedoch unter Lachgas regelhaft zu einer Ausbildung von Atelektasen[71], die erheblichen Einfluss auf die Parameter der Lungenbelüftung ausüben. Des Weiteren liegen die zur Monoanästhesie mit Lachgas erforderlichen Konzentrationen unter normobaren Bedingungen bei über 100 %. Auch die Verwendung des intravenösen Anästhetikums Propofol hätte über eine bronchodilatatorische Wirkung Einfluss auf den R_{AW} und die Compliance.[72] In jedem Fall hätte das verwendete Anästhetikum in der Kontrollgruppe Auswirkungen auf die pulmonale Ventilation, sodass bei einem Vergleich die Separierung der Effekte durch Xenon deutlich erschwert wäre.

Da sich die pleuralen Druckverhältnisse nach Eröffnung des Pleuraspaltes und Einbringen einer Sonde entscheidend ändern, ist eine direkte und damit invasive Messung des P_{pleu} stets mit Artefakten vergesellschaftet. Aufgrund der deutlich geringeren Invasivität entschieden wir uns für eine indirekte Abschätzung des P_{pleu} über den $P_{ös}$ mittels ösophagealem Ballonkatheter. Dieser Methode liegt die Annahme zugrunde, dass Änderungen im P_{pleu} und $P_{ös}$ parallel verlaufen. So ist das Verhältnis aus intrapleuraler zu intraösophagealer Druckdifferenz zwar interindividuell verschieden, intraindividuell jedoch konstant[52,73]. Gegenstand von Diskussionen stellt in diesem Zusammenhang insbesondere die fragliche Validität der absoluten Werte des $P_{ös}$ für den tatsächlich herrschenden P_{pleu} dar.[74] Zudem ist der Druck im Pleuraspalt nicht grundsätzlich gleich verteilt. In aufrechter Position unterliegt der P_{pleu} einem schwerkraftbedingten cranio-caudalen Gradienten[12], der im Liegen jedoch deutlich geringer ausfällt. Um mögliche Einflüsse auf den $P_{ös}$ zu minimieren, wurde der ösophageale Ballonkatheter im mittleren Drittel des Ösophagus platziert.[75] Die Druckmessung über die gesamte Länge des Ballons verhinderte die Aufzeichnung lediglich lokaler Druckschwankungen und diente der Ermittlung eines mittleren $P_{ös}$. Regionale Unterschiede im pleuralen Druck aufgrund von Pathologien können in unserem Kollektiv ausschließlich lungengesunder Probanden weitgehend ausgeschlossen werden. Einer möglichen Über- bzw.

Unterschätzung des P_{pleu} entgegneten wir, indem wir für unsere Analyse nicht die absoluten Werte, sondern die entsprechenden Änderungen des $P_{ös}$ zwischen den Messzeitpunkten betrachteten. Artefakte durch kardiale Oszillationen sowie Ösophagusperistaltik, sichtbar als vom Atemzyklus unabhängig auftretende Druckzunahme in der ösophagealen Druckkurve, konnten visuell detektiert werden.

Die in unserer Studie vergleichsweise niedrigen absoluten Werte für den P_{tp} (Propofol 1,51 ± 3,60 cmH_2O, Xenon 2,02 ± 3,93 cmH_2O) ergeben sich aus der angewandten Methodik. Zunächst zeichneten sich die Beatmungsparameter mit einem geringen V_t von 8 ml/kg Idealgewicht durch ihre lungenprotektive Zielsetzung aus. Ein weiterer Grund liegt in der Art der Berechnung des P_{tp}, bei der der $P_{ös}$ von P_{plat} subtrahiert wurde. Demzufolge ergeben sich bei hohem $P_{ös}$ geringere Werte für den P_{tp}. Da der $P_{ös}$ am liegenden Patienten durch das Gewicht mediastinaler Strukturen, insbesondere des Herzens, beeinflusst wird[12,76–78], können prinzipiell zwei Korrekturverfahren für die Ermittlung des $P_{ös}$ angewandt werden: 1. die pauschale Subtraktion von 5 cmH_2O[78,79] vom erhobenen $P_{ös}$ oder 2. die Subtraktion des end-exspiratorisch gemessenen $P_{ös}$ vom end-inspiratorischen $P_{ös}$.[80,81] Unabhängig von der Art der angewandten Korrektur ergeben sich somit bei Adjustierung des $P_{ös}$ höhere Werte für den P_{tp}. Der bewusste Verzicht auf ein Korrekturverfahren im Rahmen unserer Studie begründet sich in der Tatsache, dass der Vergleich zweier Werte zu verschiedenen Messzeitpunkten als Parameter herangezogen wurde. Demzufolge waren nicht die absoluten Werte des P_{tp}, sondern die Differenz bzw. Änderung der beiden Werte von Bedeutung.

Die Darstellung bzw. Messung der pulmonalen Ventilation mittels EIT als nicht-invasive Methode ohne Strahlenbelastung stellt einen entscheidenden Vorteil im klinischen Setting dar. Jedoch handelt es sich hierbei lediglich um eine zweidimensionale Darstellung der intrathorakalen Gasverteilung. Aufgrund der Höhe des angelegten Brustgurtes entgehen möglicherweise die kaudalen Abschnitte der Lunge, die hauptsächlich zur Ausbildung von Atelektasen neigen[82], der Darstellung. Letztlich ist jedoch die Verwendung des EIT mit einer Platzierung des Elektrodengurtes im Bereich des 4./5. Interkostalraums auf eine gute und sichere Durchführbarkeit geprüft.[18] Eventuelle Interferenzen durch Stromapplikation

im Rahmen der anschließenden Operation können ausgeschlossen werden, da alle Messungen vor Beginn der operativen Prozedur bereits abgeschlossen waren.

Die Untersuchungen fanden ausschließlich an Lungengesunden statt, sodass keine Aussage über die Effekte bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, akutes Lungenversagen) getroffen werden kann. Ein durchschnittliches Patientenalter von 53 Jahren lässt außerdem keine Aussage über die Einflüsse von Xenoninhalation bei älteren Patienten zu. Demzufolge können die im Rahmen unseres Patientenkollektivs gewonnenen Erkenntnisse nicht uneingeschränkt verallgemeinert werden.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die im Rahmen von Xenonanästhesie auftretende Erhöhung des P_{max} nicht mit einer Steigerung des P_{tp} vergesellschaftet ist. Eine Zunahme des R_{AW} erklärt sich durch die physikalischen Eigenschaften des Edelgases und konsekutiv verstärkter Reibung an den Atemwegswänden. Xenonanästhesie hat nach kurzer Expositionsdauer keinen Einfluss auf die Lungenbelüftung. Zur Detektion möglicherweise vorhandener Einflüsse von Xenon auf die pulmonale Ventilation sind weiterführende Studien mit folgenden Zielsetzungen erforderlich:

1. Ermittlung der Auswirkungen von Xenon nach längerer „konventioneller“ Beatmung mit Sauerstoff in Stickstoff und verlängerter Expositionsdauer unter Xenon.
2. Erhebung möglicherweise klinisch relevanter Xenon-bedingter Effekte an einem Patientenkollektiv mit stärker verminderter respiratorischer Compliance.
3. Prüfung der Übertragbarkeit der gezeigten Effekte auf pulmonal vorerkrankte und ältere Patienten.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

1 Mazo V, Sabaté S, Canet J*, et al.* Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014;**121**:219–31.

2 Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med* 2002;**112**:219–25.

3 Khan NA, Quan H, Bugar JM*, et al.* Association of postoperative c omplications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *J Gen Intern Med* 2006;**21**:177–80.

4 Sabaté S, Mazo V, Canet J. Predicting postoperative pulmonary complications: implications for outcomes and costs. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;**27**:201–09.

5 Shander A, Fleisher LA, Barie PS*, et al.* Clinical and economic burden of postoperative pulmonary complications: patient safety summit on definition, risk-reducing interventions, and preventive strategies. *Crit Care Med* 2011;**39**:2163–72.

6 Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:294–323.

7 Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA*, et al.* Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012;**308**:1651–59.

8 Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;**137**:1159–64.

9 Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013;**369**:2126–36.

10 Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010;**38**:539-48.

11 Rocco, PRM, Dos Santos C, Pelosi P. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;**25**:123–30.

12 Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F*, et al.* The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:520–31.

13 Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;**28**:596–608.

14 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;**18**:319–21.

15 Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C*, et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:54–61.

16 Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: From barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;**110**:482–88.

17 Chen L, Xia H-F, Shang Y, Yao S-L. Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury. *Chin Med J* 2018;**131**:1225–31.

18 Schaefer MS, Wania V, Bastin B*, et al.* Electrical impedance tomography during major open upper abdominal surgery: a pilot-study. *BMC Anesthesiol* 2014;**14**:51.

19 Radke OC, Schneider T, Heller AR, Koch T. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected by electrical impedance tomography: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012;**116**:1227–34.

20 Steinberg JM, Schiller HJ, Halter JM*, et al.* Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:57–63.

21 van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E*, et al.* Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:1046–53.

22 Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA*, et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;**342**:1301–08.

23 Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C*, et al.* A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013;**369**:428–37.

24 Severgnini P, Selmo G, Lanza C*, et al.* Protective Mechanical Ventilation During General Anesthesia for Open Abdominal Surgery Improves Postoperative Pulmonary Function. *Anesthesiology* 2013;**118**:1307–21.

25 Futier E, Jaber S. Lung-protective ventilation in abdominal surgery. *Curr Opin Crit Care* 2014;**20**:426–30.

26 Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963;**269**:991–96.

27 Parker SP. McGraw-Hill encyclopedia of chemistry, 2. Auflage. New York: McGraw-Hill, 1993.

28 Hartlage MAG, Berendes E, van Aken H*, et al.* Xenon improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 2004;**99**:655-64.

29 Hofland J, Ouattara A, Fellahi J-L*, et al.* Effect of Xenon Anesthesia Compared to Sevoflurane and Total Intravenous Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Cardiac Troponin Release: An International, Multicenter, Phase 3, Single-blinded, Randomized Noninferiority Trial. *Anesthesiology* 2017;**127**:918–33.

30 Arola O, Saraste A, Laitio R*, et al.* Inhaled Xenon Attenuates Myocardial Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: The Xe-Hypotheca Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:2652–60.

31 Coburn M, Maze M, Franks NP. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008;**36**:588–95.

32 Metaxa V, Lagoudaki R, Meditskou S*, et al.* Delayed post-ischaemic administration of xenon reduces brain damage in a rat model of global ischaemia. *Brain Inj* 2014;**28**:364–69.

33 Laitio R, Hynninen M, Arola O*, et al.* Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* 2016;**315**:1120–28.

34 Zhao H, Huang H, Ologunde R*, et al.* Xenon Treatment Protects against Remote Lung Injury after Kidney Transplantation in Rats. *Anesthesiology* 2015;**122**:1312–26.

35 Ma D, Lim T, Xu J*, et al.* Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1alpha activation. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:713–20.

36 Zhao H, Watts HR, Chong M*, et al.* Xenon treatment protects against cold ischemia associated delayed graft function and prolongs graft survival in rats. *Am J Transplant* 2013;**13**:2006–18.

37 Argon Organoprotective Network, Zhao H, Rossaint R*, et al.* The renoprotective properties of xenon and argon in kidney transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2017;**34**:637–40.

38 Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;**41**:1157–61.

39 Goto T, Saito H, Shinkai M*, et al.* Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997;**86**:1273–78.

40 Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J*, et al.* Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology* 2003;**98**:6–13.

41 Neukirchen M, Hipp J, Schaefer MS*, et al.* Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. *Br J Anaesth* 2012;**109**:887–96.

42 Rueckoldt H, Vangerow B, Marx G*, et al.* Xenon inhalation increases airway pressure in ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;**43**:1060–64.

43 Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K*, et al.* Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. *Br J Anaesth* 2002;**88**:540–45.

44 Ukere A, März A, Wodack KH*, et al.* Perioperative assessment of regional ventilation during changing body positions and ventilation conditions by electrical impedance tomography. *Br J Anaesth* 2016;**117**:228–35.

45 Wood LD, Bryan AC, Bau SK*, et al.* Effect of increased gas density on pulmonary gas exchange in man. *J Appl Physiol* 1976;**41**:206–10.

46 Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol* 2010;**108**:212–18.

47 Pelosi P, Croci M, Ravagnan I*, et al.* Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996;**109**:144–51.

48 Nestler C, Simon P, Petroff D*, et al.* Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: A randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *Br J Anaesth* 2017;**119**:1194–205.

49 Coburn M, Sanders RD, Maze M*, et al.* The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: A multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2018;**120**:127–37.

50 Goto T, Nakata Y, Morita S. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology* 2002;**97**:1129–32.

51 Buytendijk HJ. Oesophagusdruk en longelasticiteit. *Dissertationsschrift.* Groningen, 1949.

52 Cherniack RM, Farhi LE, Armstrong BW, Proctor DF. A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man. *J Appl Physiol* 1955;**8**:203–11.

53 Hamid Q, Shannon J, Martin J (Hrsg.). Physiologic basis of respiratory disease. Kapitel 55: Esophageal Pressure Measurement. Hamilton: BC Decker, Inc., 2005.

54 Talmor D, Sarge T, Malhotra A*, et al.* Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008;**359**:2095–104.

55 Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Should we titrate peep based on end-expiratory transpulmonary pressure?-yes. *Ann Transl Med* 2018;**6**:390.

56 Hamilton Medical AG, Arnal J-M, Novotni D. Transpulmonary pressure measurement. Benefit of measuring transpulmonary pressure in mechanically ventilated patients. *White Paper.* Bonaduz, 2014.

57 Bodenstein M, David M, Markstaller K. Principles of electrical impedance tomography and its clinical application. *Crit Care Med* 2009;**37**:713–24.

58 Frerichs I, Hahn G, Golisch W*, et al.* Monitoring perioperative changes in distribution of pulmonary ventilation by functional electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;**42**:721–26.

59 Beda A, Carvalho AR, Carvalho NC*, et al.* Mapping Regional Differences of Local Pressure-Volume Curves With Electrical Impedance Tomography. *Crit Care Med* 2017;**45**:679–86.

60 Frerichs I, Amato MBP, van Kaam AH*, et al.* Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: Consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax* 2017;**72**:83–93.

61 Frerichs I, Dargaville PA, van Genderingen H*, et al.* Lung volume recruitment after surfactant administration modifies spatial distribution of ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:772–79.

62 Zhao Z, Moller K, Steinmann D*, et al.* Evaluation of an electrical impedance tomography-based Global Inhomogeneity Index for pulmonary ventilation distribution. *Intensive Care Med* 2009;**35**:1900–06.

63 Pulletz S, van Genderingen HR, Schmitz G*, et al.* Comparison of different methods to define regions of interest for evaluation of regional lung ventilation by EIT. *Physiol Meas* 2006;**27**:115-27.

64 Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;**39**:175–91.

65 Schaefer MS, Treschan TA, Gauch J*, et al.* Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs. *Br J Anaesth* 2018;**120**:1394–400.

66 Pedley TJ, Schroter RC, Sudlow MF. The prediction of pressure drop and variation of resistance within the human bronchial airways. *Respir Physiol* 1970;**9**:387–405.

67 Abramo A, Di Salvo C, Foltran F*, et al.* Xenon anesthesia improves respiratory gas exchanges in morbidly obese patients. *J Obes* 2010:ID421593.

68 Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology* 1974;**41**:242–55.

69 Rooke GA, Choi J-H, Bishop MJ. The Effect of Isoflurane, Halothane, Sevoflurane, and Thiopental/Nitrous Oxide on Respiratory System Resistance after Tracheal Intubation. *Anesthesiology* 1997;**1997**:1294–99.

70 Volta CA, Alvisi V, Petrini S*, et al.* The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 2005;**100**:348–53.

71 Sun R, Jia WQ, Zhang P*, et al.* Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD008984.

72 Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V*, et al.* Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;**37**:105–09.

73 Higgs BD, Behrakis PK, Bevan DR, Milic-Emili J. Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983;**59**:340–43.

74 Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal Balloons. *J Appl Physiol* 1964;**19**:207–11.

75 Milic-Emili J, Mead J, Turner JM. Topography of esophageal pressure as a function of posture in man. *J Appl Physiol* 1964;**19**:212–16.

76 Ferris BG, Mead J, Frank NR. Effect of body position on esophageal pressure and measurement of pulmonary compliance. *J Appl Physiol* 1959;**14**:521–24.

77 Knowles JH, Hong SK, Rahn H. Possible errors using esophageal balloon in determination of pressure-volume characteristics of the lung and thoracic cage. *J Appl Physiol* 1959;**14**:525–30.

78 Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR*, et al.* Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2006;**34**:1389–94.

79 Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2006;**100**:753–58.

80 Pelosi P, Goldner M, McKibben A*, et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:122–30.

81 Crotti S, Mascheroni D, Caironi P*, et al.* Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: A clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:131–40.

82 Bikker IG, Preis C, Egal M*, et al.* Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial. *Crit Care* 2011;**15**:R193.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Peter Kienbaum möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas sowie für jegliche Unterstützung danken.

Ebenfalls danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen für die Ermöglichung der Promotion in seiner Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ich möchte mich weiterhin herzlich bei Dr. med. Maximilian Schäfer für die tatkräftige Unterstützung in allen Phasen des Promotionsvorhabens bedanken. Auf Basis seiner ausdauernden Betreuungsarbeit hatte ich die Möglichkeit viel zu lernen und wichtige Erfahrungen in der klinischen Forschung zu sammeln.

Besonderer Dank gilt außerdem meiner Familie, insbesondere meinen Ehemann Philip, der mich in allen Vorhaben bedingungslos und liebevoll unterstützt. Ebenso möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre langjährige und andauernde Unterstützung bedanken.

Schließlich danke ich der Stiftung Begabtenförderung berufliche Bildung, deren Weiterbildungsstipendium mir eine studiumsbegleitende Promotion ermöglicht hat.