

Diplomarbeit

**Grundlegende und spezifische Charakteristika
moderner Inhalationsanästhetika**

eingereicht von

Maximilian Thomas Abram

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher

Graz, am 30.06.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.06.2023

Maximilian Thomas Abram eh.

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer bei meinem Wunsch Arzt zu werden bestärkt und unterstützt hat. Durch sie habe ich den Rückhalt erhalten, um dieses Studium abzuschließen.

Ein großer Dank gilt auch meinem gesamten Freundeskreis, der selbst in fordernden Situationen mir beigestanden ist und immer eine gute Lösung parat hatte. Diese Menschen haben meine Zeit in Graz zu einer sehr besonderen gemacht.

Auch möchte ich noch meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für die konstruktive Zusammenarbeit und professionelle Betreuung im Rahmen dieser Diplomarbeit danken. Ich darf mich außerdem noch bei Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Thomas Griesbacher bedanken, der sich bereiterklärt hat, diese Arbeit als Zweitbetreuer zu unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	3
INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ZUSAMMENFASSUNG	9
ABSTRACT	11
1 EINLEITUNG	12
1.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN	12
1.1.1 DAMPFDRUCK	12
1.1.2 PARTIALDRUCK.....	12
1.1.3 LÖSLICHKEIT	13
1.2 GRUNDLAGEN DER PHARMAKOKINETIK	13
1.2.1 PULMONALE AUFNAHME.....	13
1.2.2 BLUT – GAS – VERTEILUNGSKOEFFIZIENT	14
1.2.3 GEWEBE – BLUT – VERTEILUNGSKOEFFIZIENT.....	14
1.2.4 KONZENTRATIONSEFFEKT	14
1.2.5 ZWEITGASEFFEKT.....	15
1.3 MINIMALE ALVEOLÄRE KONZENTRATION	15
1.4 DAS IDEALE INHALATIONSANÄSTHETIKUM	15
1.5 ALLGEMEINE WIRKMECHANISMEN.....	16
1.6 MALIGNEN HYPERTHERMIE	17
1.7 POST OPERATIVE NAUSEA AND VOMITING	18
1.8 EINFLUSS AUF DIE ATMOSPHERE	18
2 MATERIAL UND METHODEN.....	19
3 ERGEBNISSE.....	20
3.1 HALOGENIERTE KOHLENWASSERSTOFFE	20

3.1.1	HALOTHAN	20
3.1.2	ENFLURAN	26
3.1.3	ISOFLURAN.....	30
3.1.4	SEVOFLURAN	35
3.1.5	DESFLURAN	39
3.2	ANORGANISCHE INHALATIONSANÄSTHETIKA	44
3.2.1	STICKOXYDUL	44
3.2.2	XENON.....	50
4	DISKUSSION.....	55
5	LITERATURVERZEICHNIS	57

Abkürzungen und deren Erklärung

AMPA-Rezeptor	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazolpropionat-Rezeptor
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EEG	Elektroencephalogramm
eIPSP	Evoziertes inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
EKG	Elektrokardiogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial
GABA _A -Rezeptor	γ -Aminobuttersäure-A-Rezeptor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GWP	global warming potential Erderwärmungspotenzial
hPa	Hektopascal
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
kPa	Kilopascal
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MH	Maligne Hyperthermie
mIPSP	Miniatur inhibitorisches postsynaptisches Potenzial
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N ₂	Stickstoff
N ₂ O	Distickstoffmonoxid / Lachgas
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting postoperative Übelkeit und Erbrechen
ppm	parts per million / Teile von einer Million
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
ZNS	Zentrale Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Halothan [1].....	21
Abbildung 2: Metabolisierung von Halothan [2]	22
Abbildung 3: Struktur von Enfluran [5].....	26
Abbildung 4: Metabolisierung von Enfluran [2]	27
Abbildung 5: Struktur von Isofluran [6]	30
Abbildung 6: Metabolisierung von Isofluran [2]	32
Abbildung 7: Struktur von Sevofluran [4]	35
Abbildung 8: Metabolisierung von Sevofluran [2]	37
Abbildung 9: Struktur von Desfluran [6]	40
Abbildung 10: Metabolisierung von Desfluran [2]	41
Abbildung 11: Strukturformel von Stickoxydul [3].....	44
Abbildung 12: Metabolismus von Stickoxydul [2]	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilungskoeffizienten von Halothan [2, 28]	21
Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten von Enfluran [2, 53]	27
Tabelle 3: Verteilungskoeffizienten von Isofluran [2, 10]	31
Tabelle 4: Verteilungskoeffizienten von Sevofluran [28]	36
Tabelle 5: Verteilungskoeffizienten von Desfluran [75, 95, 97]	41
Tabelle 6: Verteilungskoeffizienten von Stickoxydul [97, 112]	45

Zusammenfassung

Titel

Grundlegende und spezifische Charakteristika moderner Inhalationsanästhetika

Hintergrund

Täglich werden weltweit unzählige Narkosen durchgeführt, wobei bei einer Vielzahl davon Inhalationsanästhetika verwendet werden. Seit 1846 die erste Operation mit einer Äthernarkose erfolgreich durchgeführt worden ist, haben sich die Möglichkeiten stark gewandelt. Die gewünschten Anforderungen an ein modernes Inhalationsanästhetikum werden unter dem Begriff des idealen Inhalationsnarkotikums zusammengefasst. Jedoch gibt es Vielzahl unterschiedlicher Stoffe, wovon alle unterschiedliche Auswirkungen auf die Organsysteme und Eigenheiten in der Anwendung aufweisen. Daher ist eine wissenschaftlich fundierte Wahl des fallspezifisch indizierten Anästhetikums für das beste Ergebnis für den Patienten nötig.

Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine systematische Recherche durchgeführt. Dazu wurden Datenbanken wie „PubMed“, „UpToDate“ und „Google Scholar“ nach vordefinierten Schlagworten durchsucht und die gefundenen Arbeiten anhand ihres Abstracts evaluiert. Bei thematischer Relevanz für diese Diplomarbeit wurde die gefilterte Literatur zusammengefasst und gegenübergestellt.

Schlussfolgerung

Keines der aktuell bekannten Inhalationsnarkotika kann die Eigenschaften eines idealen Inhalationsanästhetikums erfüllen. Diesem kommen im Moment Sevofluran und Xenon am nächsten. Aber auch Halothan, Enfluran, Isofluran und Desfluran haben in bestimmten Bereichen Vorteile, jedoch zeigen alle der besprochenen Inhalationsanästhetika diverse unerwünschten Wirkungen für die PatientInnen beziehungsweise in der Anwendung. Es muss also aus den

vorhandenen Inhalationsanästhetika jenes gewählt werden, das fallspezifisch die beste Wahl für das Wohlergehen der PatientInnen darstellt.

Schlüsselwörter

Inhalationsanästhetika, Inhalationsnarkotika, Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran, Stickoxydul, Xenon

Abstract

Title

Basic and Specific Characteristics of Modern Inhalation Anesthetics

Background

Countless anesthetics are administered worldwide on a daily basis, with a significant number of them utilizing inhalation anesthetics. Since the first successful use of ether anesthesia in an operation in 1846, the possibilities have significantly evolved. The desired requirements for a modern inhalation anesthetic are summarized as the ideal inhalation anesthetic. However, there are different substances, each with varying effects on organ systems and characteristics in their application. Therefore, a scientifically informed choice of an anesthetic specifically tailored to the case is necessary.

Methods

A systematic research was done as part of this thesis. Databases such as “PubMed”, “UpToDate” and “Goggle Scholar” were searched using predefined keywords. The identified articles were evaluated based on their abstracts. Literature relevant to the topic of this thesis was summarized and compared.

Conclusion

None of the currently known inhalation anesthetics can fulfill the properties of an ideal inhalation anesthetic. At present, sevoflurane and xenon come closest to being ideal. However, halothane, enflurane, isoflurane and desflurane also have advantages in certain areas, but all of the discussed inhalation anesthetics exhibit various undesired effects during application. Therefore, the choice of an inhalation anesthetic must always be tailored to the needs of the patients.

Keywords

Inhalation anesthetics, halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane, desflurane, nitrous oxide, xenon

1 Einleitung

Inhalationsanästhetika liegen entweder bereits als Gase vor, oder müssen für die Verwendung erst aus einem flüssigen Zustand in einen gasförmigen überführt werden. Es handelt sich bei diesen Anästhetika also um Dämpfe. Diese Gruppe wird daher auch als volatile Anästhetika bezeichnet. Die Gemeinsamkeit besteht darin, dass sie über die Lunge aufgenommen werden müssen, um ihre Wirkung zu entfalten. Volatile Anästhetika zählen zu den halogenierten Kohlenwasserstoffen. Die zweite Gruppe besteht chemisch betrachtet nur aus anorganischen Gasen [2]. Im Anschluss werden zunächst einige grundlegende Aspekte hinsichtlich der Inhalationsanästhetika besprochen.

1.1 Physikalische Grundlagen

1.1.1 Dampfdruck

Wie bereits erwähnt liegen einige Inhalationsanästhetika bereits gasförmig vor, viele bleiben jedoch bei Raumtemperatur im flüssigen Zustand. Diese müssen erst mittels eines Narkoseverdampfers in einen volatilen Zustand überführt werden, damit eine genaue Verabreichung möglich ist. Allerdings befinden sich auch bei volatilen Anästhetika Anteile bereits bei Zimmertemperatur im gasförmigen Zustand, sie folgen dem Dampfdruck.

Dieser beschreibt, angegeben in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder Kilopascal (kPa), den Druck, den die gasförmige auf die flüssige Phase ausübt. Im Gleichgewichtszustand verdampfen so viele Moleküle, wie gleichzeitig wieder in die flüssige Phase übergehen. Jedes Inhalationsanästhetikum hat einen eigenen Dampfdruck. Die Konzentration des Gases im Raum über der Flüssigkeit wird im Gleichgewichtszustand Sättigungskonzentration genannt [7].

1.1.2 Partialdruck

In einem Gasgemisch können alle sich darin befindlichen Gase als selbstständige und sich nicht gegenseitig beeinflussende Komponenten betrachtet werden. Den Druck, den ein solches Gas allein in einem abgeschlossenen Raum ausüben

würde, wird als Partialdruck bezeichnet. Dem Dalton'schen Gesetz zufolge ergibt sich der Gesamtdruck aus den verschiedenen Partialdrücken. Der Gesamtdruck ist also die Summe der Partialdrücke [8, 9].

1.1.3 Löslichkeit

Steigt der Partialdruck eines Gases, so steigt auch direkt proportional seine gelöste Menge in einer angrenzenden Flüssigkeit. Die Löslichkeit erhöht sich also bei konstanter Temperatur direkt proportional dem Partialdruck des Gases entsprechend dem Henry – Gesetz. Dieses besagt:

$$p = nK(T)$$

Wobei p für den Gasdruck steht, n für die Konzentration der in der Flüssigkeit gelösten Gasmoleküle, K eine Konstante bildet und T für die Temperatur steht [7]. Wie sich diese Konstante zusammensetzt, wird in dieser Arbeit nicht näher beschrieben, da dies nicht für das Verständnis von Inhalationsnarkotika und ihrer Funktionsweisen relevant ist.

1.2 Grundlagen der Pharmakokinetik

1.2.1 Pulmonale Aufnahme

Entscheidend für die Wirkung des Inhalationsanästhetikums ist die ungestörte pulmonale Aufnahme. Diese ist von mehreren Faktoren abhängig. Dazu zählen die Konzentration des Anästhetikums im Einatemgemisch und der daraus resultierende alveoläre Partialdruck, die alveoläre Ventilation, die funktionelle Residualkapazität, das Herzzeitvolumen und der Verteilungskoeffizient des Anästhetikums [10]. Zusätzlich können noch der sogenannte Zweitgaseffekt und der Konzentrationseffekt (siehe unten) die pulmonale Aufnahme beschleunigen. Dies gilt jedoch nur für die Minderheit der Inhalationsanästhetika [11].

1.2.2 Blut – Gas – Verteilungskoeffizient

Die Löslichkeit eines Gases kann quantitativ durch den Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten angegeben werden. Es wird dabei das Verhältnis beschrieben, bei dem ein Gleichgewicht der Partialdrücke des Gases in der Inspirationsluft und des gelösten Gases im Blut erreicht wird. Bei einem kleinen Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten ist das Blut also schneller gesättigt, was in weiterer Folge bedeutet, dass sich der Partialdruck im Blut schneller dem Partialdruck des Einatemgemisches anpasst. Daraus ergibt sich eine gute Steuerbarkeit des Inhalationsanästhetikums [12, 13].

1.2.3 Gewebe – Blut – Verteilungskoeffizient

Der Gewebe – Blut – Verteilungskoeffizient beschreibt die Löslichkeit des Anästhetikums im Gewebe. Analog zum Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten wird das Verhältnis zwischen den Partialdrücken des Gewebes und des Blutes beschrieben. Für die meisten Gewebe im Körper beträgt dieser ungefähr 1. Für das Fettgewebe ist das jedoch nicht der Fall. Hier liegt ein wesentlich größerer Verteilungskoeffizient vor. Während also zwischen fettfreiem Gewebe und dem Blut kein wesentlicher Unterschied besteht, wird das Fettgewebe sehr stark mit dem Anästhetikum angereichert [14].

Vor allem der Verteilungskoeffizient für das Gehirn ist relevant, da der dort wirkende Partialdruck des Inhalationsanästhetikums entscheidend für die Narkosetiefe ist. Dieser ist im Gleichgewichtszustand zwischen Gehirn und Alveolen ident. Ein kleiner Gehirn – Blut – Verteilungskoeffizient bedeutet also einen schnellen Wirkungseintritt, während ein großer eine längere Verzögerung bis zum gewünschten Ergebnis bedingt [15].

1.2.4 Konzentrationseffekt

Bei Inhalationsnarkotika, die auf Grund ihrer geringen Potenz in hohen Konzentrationen verabreicht werden müssen, lässt sich ein Konzentrationseffekt beobachten. Dabei entsteht durch die schnelle pulmonale Aufnahme großer Mengen des Narkotikums in das Blut ein Unterdruck in den Alveolen. Dadurch kommt es in Folge zum beschleunigten Einströmen von Frischgas, wodurch

wiederum die Konzentration des Anästhetikums gehoben wird. Je höher also die Konzentration des Inhalationsanästhetikums im Inspirationsgemisch, desto schneller steigt auch die alveoläre Konzentration [11].

1.2.5 Zweitgaseffekt

Der Zweitgaseffekt (second gas effect) beschreibt die Auswirkungen eines Inhalationsanästhetikums auf ein zweites Gas hinsichtlich der Aufnahme in das Gewebe. Besitzt das Inhalationsanästhetikum eine geringe Löslichkeit, diffundiert es schnell aus dem alveolaren Gasgemisch in das Blut. In Folge erhöht sich der relative Anteil des zweiten Gases im alveolaren Gasgemisch, wodurch dieses im Sinne des Konzentrationseffektes schneller aufgenommen wird [11].

1.3 Minimale alveoläre Konzentration

Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) beschreibt die Potenz eines Inhalationsanästhetikums. Für den MAC₅₀-Wert wird die alveoläre Konzentration, bei der 50% der PatientInnen nicht mehr auf einen Schmerzreiz reagieren, wiedergegeben. Als Schmerzreiz ist die Hautinzision definiert. Je höher der MAC-Wert also ist, desto niedriger ist die Potenz des Inhalationsanästhetikums [3, 16]. Zusätzlich sind noch vor allem der MAC_{AWAKE} und der MAC₉₅ zu erwähnen. Der erstgenannte gibt die Konzentration an, bei der 50% der PatientInnen noch auf Ansprache die Augen öffnen. Der MAC₉₅ ist vergleichbar mit dem MAC₅₀, jedoch reagieren dabei bereits 95% nicht mehr auf den Reiz [17].

Die minimale alveoläre Konzentration kann allerdings auch von einigen Faktoren beeinflusst werden. So können Fieber, Säuglinge, Alkoholismus und erhöhte Katecholaminspiegel den MAC-Wert erhöhen. Durch hohes Lebensalter, Hypothermie, Hypotension, Schwangerschaft, Anämie und zentral wirksame Medikamente wird der MAC-Wert hingegen gesenkt [12].

1.4 Das ideale Inhalationsanästhetikum

Die Verwendung eines inhalativen Anästhetikums hängt unter anderem von seinen physikochemischen Eigenschaften, Wirkungen, Nebenwirkungen und auch

Kosten ab. Aus diesen Anforderungen heraus wurde das ideale Inhalationsanästhetikum definiert:

- ❖ Schnelle und kostengünstige Herstellung
- ❖ Stabilität ohne Konservierungsmittel trotz Umwelteinflüsse
- ❖ In klinisch verwendeten Konzentrationen nicht brennbar oder explosiv. Auch nicht in Kombination mit Sauerstoff oder Lachgas.
- ❖ Hohe anästhetische Potenz
- ❖ Niedriger Blut – Gas – Verteilungskoeffizient für eine gute Steuerbarkeit des Inhalationsanästhetikums
- ❖ Angenehmer Geruch
- ❖ Erhalten der kardiovaskulären und respiratorischen Stabilität
- ❖ Analgetische Potenz
- ❖ Keine Biotransformation
- ❖ Keine organspezifische Toxizität

Aktuell kann jedoch keines der bekannten Inhalationsanästhetika die Kriterien erfüllen, um als ideal zu gelten [18].

1.5 Allgemeine Wirkmechanismen

Grundsätzlich ist die genaue Wirkweise der Inhalationsanästhetika bis heute nicht geklärt. Sowohl von Meyer und auch von Overton wurde unabhängig voneinander beobachtet, dass die Potenz eines Inhalationsanästhetikums direkt proportional zu seinem Öl – Wasser – Verteilungskoeffizienten steigt. Aus dieser Beobachtung heraus entwickelte sich die Lipidtheorie. Es wurde in Folge davon ausgegangen, dass der Wirkort der Inhalationsanästhetika die Lipiddoppelschicht der Nervenmembranen sein müsse und als Konsequenz die Erregungsleitung gestört werden würde. Heutzutage weiß man, dass diese Theorie nicht der Grund für die Wirkung der Inhalationsanästhetika ist, beziehungsweise zumindest nicht alleine dafür verantwortlich ist [19].

Vor allem der γ -Aminobuttersäure-A-Rezeptor (GABA_A-Rezeptor) wird durch viele Medikamente beeinflusst. Dazu zählen auch die Inhalationsanästhetika. Die GABA_A-Rezeptoren führen bei Aktivierung zu einem inhibitorischen

postsynaptischen Potenzial (IPSP). Die Stärke der Rezeptorantwort ist dabei auch von deren eigenen Konfiguration hinsichtlich der verschiedenen Untereinheiten abhängig. Jedoch kann ein IPSP nicht nur durch die Aktivierung der GABA_A-Rezeptoren ausgelöst werden, sondern auch als Reaktion der Glycinrezeptoren, an welche die Inhalationsanästhetika ebenso binden [17].

Die Inhalationsanästhetika führen jedoch nicht nur zu einer Verstärkung der IPSP, sondern hemmen auch exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP). Dies geschieht durch eine Blockade der zu den Glutamatrezeptor gehörenden N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) und der α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazolpropionat-Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren), die sonst durch einen Kalziumeinstrom zu einem EPSP führen würden. Der genaue Mechanismus der Hemmung der EPSP ist jedoch noch nicht geklärt [17].

Weitere Angriffspunkte für die Wirkung der Inhalationsanästhetika sind wahrscheinlich. So wird auch von einer Verminderung des Aktionspotenzials an den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren ausgegangen [20].

Außerdem scheinen sich Inhalationsanästhetika in sogenannte lipid rafts einzulagern. Lipid rafts beschreiben Abschnitte der Zellmembranen, in denen sich besonders viele Lipide befinden. Durch eine Veränderung dieser lipid rafts kommt es zur Aktivierung der Phospholipase D₂, welche in Folge an den TWIK-related K⁺ channel 1 (TREK-1) bindet und diesen aktiviert. Als Konsequenz davon kommt es zum Bewusstseinsverlust [21].

Wie bereits erwähnt sind die diversen Mechanismen der Inhalationsnarkotika noch nicht vollständig geklärt. Auch ist noch unklar, ob alle Inhalationsnarkotika auf dieselbe Art und Weise wirken, oder ob sie sich in ihren Angriffspunkten unterscheiden. Daher wird im Anschluss nur auf die jeweiligen speziellen Eigenschaften des besprochenen Anästhetikums hinsichtlich der Wirkweise eingegangen.

1.6 Maligne Hyperthermie

Bei der malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich um eine seltene, jedoch gefürchtete Komplikation bei der Anwendung von Inhalationsanästhetika. Ihr liegt eine pharmakogenetische Störung der Skelettmuskulatur zugrunde, welche durch Mutationen ausgelöst wird. Die betroffenen Gene sind RYR1 und CACNA1S [22].

Klinisch kann sich die maligne Hyperthermie mit einer Tachykardie, Hyperkapnie, gesteigertem Atemzeitvolumen und Muskelrigidität präsentieren. Außerdem kann die namensgebende Hyperthermie in einigen Fällen sehr ausgeprägt sein. Bei einer schweren Hyperthermie kommt es unter Umständen zu einem Organversagen, zur disseminierten intravasalen Gerinnung und zur Rhabdomyolyse mit akuten Nierenversagen als Folge.

1.7 Post operative nausea and vomiting

Post operative nausea and vomiting (PONV) bedeutet so viel wie postoperative Übelkeit und Erbrechen. Es ist zwar keine so schwerwiegende Komplikation wie die MH, stellt aber dennoch eine sehr unangenehme Situation für die PatientInnen dar. Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht, Nichtraucher, hohe intraoperative Opioidmengen und ein vorbekanntes PONV. Prophylaktisch kann mit Antiemetika entgegengewirkt werden [23].

1.8 Einfluss auf die Atmosphäre

Da bei jeder Narkose mit Inhalationsanästhetika auch ein gewisser Anteil aus dem Beatmungskreislauf und damit in die Atmosphäre entweicht, muss in Zeiten des Klimawandels auch der Einfluss auf die Atmosphäre durch die inhalativen Anästhetika beachtet werden. Durch die halogenierten Kohlenwasserstoffe kommt es dabei zur Destruktion der Ozonschicht. Das Potenzial der Inhalationsanästhetika hinsichtlich der Zerstörung wird mit Hilfe des „ozone depletion potential“ (ODP) wiedergegeben. Dieses Potenzial wird als Referenzwert im Vergleich zu dem Fluorchlorkohlenwasserstoff CFC-11 angegeben. Für das Halogen Fluor ist keine Ozon zerstörende Wirkung bekannt, Brom hingegen ist äußerst schädlich für die Ozonschicht [24, 25].

Außerdem führt die molekulare Absorption und spätere Emission von Infrarotlicht zur Wärmespeicherung und trägt damit zum Treibhauseffekt bei. Dies wird durch den Begriff „global warming potential“ (GWP) in Relation zu einem zweiten festgelegten Fluorchlorkohlenwasserstoff (CFC-12) beschrieben. Das GWP wird zusätzlich durch die atmosphärische Lebensdauer des Anästhetikums beeinflusst [24].

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgte eine Literaturrecherche, um die vorhandenen Publikationen entsprechend dem Thema einzugrenzen. Dazu wurde besonderes Augenmerk auf Veröffentlichungen, die sich mit den physikochemischen Eigenschaften, der Potenz, den Wirkungen und den Nebenwirkungen von Inhalationsanästhetika beschäftigen, gelegt.

Dazu wurde auf Fachbücher, Fachzeitschriften und vor allem auf medizinische Datenbanken wie PubMed, UpToDate und Google Scholar zugegriffen. Um eine zielgerichtete Recherche zu ermöglichen, wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet: „Halothane“, „Enflurane“, „Isoflurane“, „Desflurane“, „Sevoflurane“, „Nitrous Oxide“, „Xenon“, „volatile anesthetics“ und „inhalation anesthetics“.

Diese Suchbegriffe wurden sowohl in englischer als auch in deutscher Sprache verwendet. Die sich daraus resultierende Literatur wurde anhand des jeweiligen Abstracts gesichtet und gefiltert und im Anschluss in dieser Diplomarbeit zusammengefasst.

3 Ergebnisse

3.1 Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Bei der Halogenierung von Kohlenwasserstoffen werden Wasserstoffatome durch ein Halogen ersetzt, zu diesen zählen die Elemente der 7. Hauptgruppe des Periodensystems. Diese sind Fluor, Chlor, Brom, Iod und Astat [26]. Je schwerer das Atom ist, mit dem die Kohlenwasserstoffe halogeniert werden, desto besser ist die anästhetische Potenz des volatilen Anästhetikums [15].

Die wichtigsten Vertreter der Inhalationsnarkotika dieser Gruppe sind Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran.

3.1.1 Halothan

Halothan ist im Gegensatz zu den meisten heutzutage verwendeten inhalativen Narkotika kein Ätherderivat, sondern ein mit Brom, Chlor und Fluor halogeniertes Alkan. Es wird für die Verwendung noch mit 0,01% Thymol als Konservierungsstoff versetzt. Dies kann jedoch in den Verdampfern der Narkosegeräte zu Rückständen führen [2].

Auch wenn Halothan heutzutage nicht mehr in Verwendung ist, soll es im Rahmen dieser Diplomarbeit erwähnt werden, da es das erste Inhalationsanästhetikum war, das im zwanzigsten Jahrhundert eingeführt worden ist und damit den Beginn des Gebrauchs gut steuerbarer Inhalationsanästhetika markiert [27].

3.1.1.1 Physikochemische Eigenschaften

Halothan zählt zu den halogenierten Kohlenwasserstoffen. Durch die Fluoratome verbessert sich einerseits der Blut – Gas – Verteilungskoeffizient und andererseits erniedrigt sich dadurch der Siedepunkt, die Brennbarkeit und die Toxizität [12].

Jedoch sind es ebendiese Halogene, die Halothan schädlich für die Atmosphäre machen. Das Chlor und vor allem auch das Brom innerhalb der Verbindung führen zu Ozon zerstörenden Radikalen. Das Fluorid ist hingegen nicht schädlich für die Ozonschicht. Das ODP ist mit 1,56 das höchste der modernen volatilen Anästhetika. Das GWP für Halothan beträgt hingegen nur 0,02 [24, 25].

Konstitutionsformel: CF_3CHBrCl

Siedepunkt: $50,2^\circ$ Celsius

Dampfdruck: 323,97 hPa (bei 20° Celsius)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber:

- Metall: reagiert
- Absorberkalk: reagiert
- UV-Licht: zerfällt

Geruch: wohlriechend

[1, 2, 27]

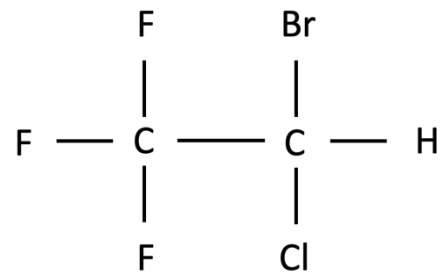


Abbildung 1: Struktur von Halothan [1]

3.1.1.2 Pharmakokinetik

3.1.1.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Wie bereits erwähnt wird die Blut-Gas-Löslichkeit durch die Fluoratome verbessert. Dadurch ergeben sich folgende Verteilungskoeffizienten für die verschiedenen Gewebe:

Tabelle 1: Verteilungskoeffizienten von Halothan [2, 28]

Blut/Gas	2,3
Gehirn/Blut	1,9
Herz/Blut	1,8
Leber/Blut	2,1
Niere/Blut	1,2
Muskel/Blut	3,4
Fett/Blut	51,0

Im Vergleich zu dem früher verwendeten Ether lassen sich deutlich bessere Verteilungskoeffizienten feststellen, wodurch eine bessere Steuerbarkeit der Narkose erzielt werden kann [29]. Allerdings besitzt es innerhalb der Gruppe der modernen volatilen Anästhetika den höchsten Verteilungskoeffizienten.

3.1.1.2.2 *Metabolisierung*

Die Metabolisierung von Halothan erfolgt in der Leber mit einer Metabolisierungsrate zwischen 20% und 45%, welche die größte aller Inhalationsnarkotika ist [2]. Die Biotransformation erfolgt zum größten Teil in der Leber über das Cytochrom P450 Enzym, wobei der Großteil über die Cytochrome P450 2E1 und 2A6 erfolgt. Nur ein geringer Anteil der Metabolisierung von ca. 1% erfolgt über den reduktiven Stoffwechselweg durch die Cytochrome P450 2A6 und 3A5. Dieser Weg wird unter hypoxischen Bedingungen begünstigt, wodurch es zur Freisetzung von Bromid- und Fluoridionen und zur Bildung anderer flüchtiger organischer Metaboliten kommt [30].

Daher kann diese durch Medikamente, die ebenfalls mit dem Cytochrom P450 Enzym interagieren, beeinflusst werden.

Folgend ist eine schematische Darstellung der Metabolisierung von Halothan zu sehen:

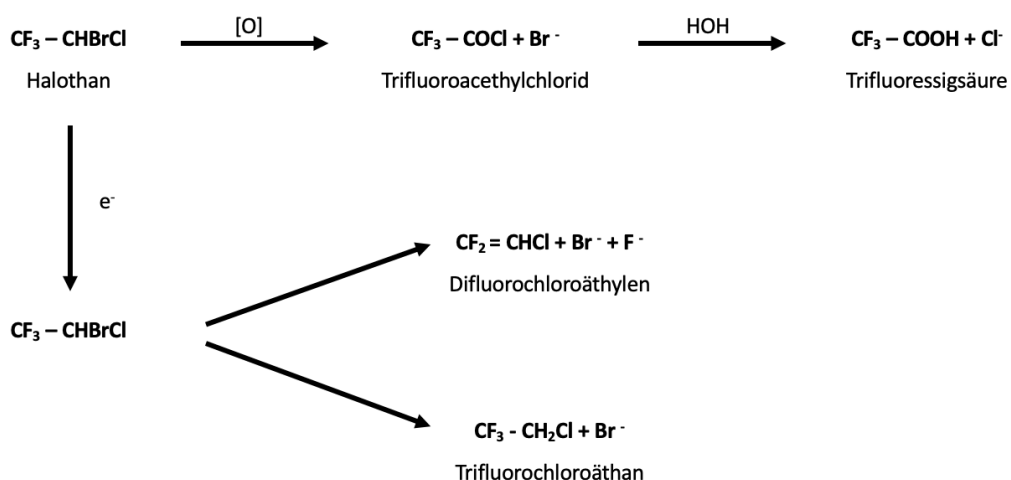


Abbildung 2: Metabolisierung von Halothan [2]

3.1.1.2.3 *Elimination*

Die beiden in der Leber gebildeten Metabolite Difluorchloräthylen und Trifluorchloroäthan werden über die Lunge und die Ausatemluft ausgeschieden. Die außerdem gebildete Trifluoressigsäure wird hauptsächlich über die Nieren und

folglich den Urin eliminiert [31, 32]. Die Ausscheidung über den Schweiß und den Stuhl betragen weniger als 1% [33].

3.1.1.3 Pharmakodynamik

Halothan scheint die inhibitorischen postsynaptischen Potenziale zu verlängern, in dem es die Rate, mit der die Agonisten von den Rezeptoren gelöst werden, reduziert [34]. Es gibt jedoch Versuchsergebnisse, die darauf hinweisen, dass Halothan zu einer gesteigerten Frequenz und Amplitude der IPSP führt. Auch dürfte Halothan die Freisetzung präsynaptischer GABA-Transmitter modulieren, jedoch ist der genaue Mechanismus weiterhin unklar [35].

Halothan besitzt nur eine geringe analgetische Potenz [36], die anästhetische Potenz ist mit einem MAC-Wert von 0,74% jedoch hoch. Die minimale alveoläre Konzentration lässt sich in Kombination mit 70% N₂O auf 0,29% verringern [37].

3.1.1.3.1 Herz-Kreislauf-System

Halothan weist den stärksten negativ inotropen Effekt der inhalativen Narkotika auf. Außerdem führt es zu einer Reduzierung des myokardialen Sauerstoffverbrauches [12].

Die Herzfrequenz wird durch Halothan nur minimal beeinflusst, da es auch zur Inhibition des Barorezeptorreflexes kommt. Dieser würde physiologischerweise als Reaktion auf den abfallenden Blutdruck die Sympathikusaktivität erhöhen und die Parasympathikusaktivität verringern und somit unter anderem die Herzfrequenz steigern. Zusätzlich führt Halothan über eine Erhöhung der arteriellen Compliance zu einer Verminderung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP). Außerdem wird das Herz durch das Inhalationsanästhetikum gegenüber den arrhythmogenen Eigenschaften von Adrenalin sensibilisiert. Der Herzrhythmus wird ebenfalls hinsichtlich der Erregungsleitung beeinflusst, da es durch Halothan zu einer durchschnittlichen Verlängerung der QT-Zeit von 0,38 auf 0,45 Sekunden kommt [1, 38, 39].

3.1.1.3.2 Zentrales Nervensystem

Halothan führt im Gehirn zu einem erhöhten Blutfluss bei vermindertem cerebralen Perfusionsdruck. Der cerebrale Sauerstoffbedarf wird dosisabhängig um bis zu 10% vermindert [1]. Der Blutfluss kann sich bei normotensiven und normokapnischen jungen Erwachsenen um bis zu 27% erhöhen [40]. Halothan ist aber auch im Vergleich aller inhalativen Narkotika für die größte Steigerung des intrakraniellen Druckes verantwortlich [2].

3.1.1.3.3 Respiratorisches System

Da Halothan die Atemwege nicht reizt, ist es zur inhalativen Einleitung der Narkose geeignet [2].

Die ventilatorisch Antwort auf Kohlendioxid wird progressiv durch Halothan vermindert. So erreicht die Ventilation als Konsequenz in der tiefen Narkose einen absoluten Stillstand [41].

Während einer Halothannarkose kommt es zu einer dosisabhängigen reversiblen Verminderung der mukoziliären Flussrate, woraus sich die Gefahr postoperativer Atelektasen und Bronchopneumonien ergibt. Dies gilt vor allem für PatientInnen mit vorbestehenden Erkrankungen des Respirationssystems, wie beispielsweise der chronischen Bronchitis. Die mukoziliäre Flussrate kann entweder durch Veränderungen des Sekrets hinsichtlich der Viskosität beziehungsweise des Volumens, oder aber durch eine verminderte ziliäre Schlagfrequenz beziehungsweise Effektivität erfolgen [42].

Im Rahmen der Narkose mit Halothan kommt es bei erhöhten Atemwegwiderstand durch obstruktive Lungenerkrankungen zu einem bronchodilatatorischen Effekt. Dieser kann jedoch nicht im Normalzustand bei gesunden Patienten beobachtet werden. Bei niedriger Konzentration und vergleichbaren MAC-Werten ist diese Wirkung bei Halothan deutlicher ausgeprägt als bei Isofluran [43].

3.1.1.3.4 Hepatorenales System

Es konnte für Halothan ein verminderter portaler und hepatischer Blutfluss von 30% – 40% festgestellt werden [44].

Ein wichtiger Aspekt von Halothan hinsichtlich seiner Anwendungssicherheit ist die Halothan Hepatitis. Diese wird in Typ I und Typ II unterschieden.

Bei der reversiblen Typ I Halothan Hepatitis kann es 3 – 6 Stunden nach einer Halothan-Narkose zu transienten Enzymerhöhungen der hepatischen Glutathion-S-Transferase kommen. Außerdem konnte bei einigen PatientInnen ein zweiter Anstieg der Glutathion-S-Transferase nach 24 Stunden beobachtet werden [12, 45].

Halothan kann also zu vorübergehenden Leberfunktionsstörungen führen, welche vor allem durch reaktive Metabolite der Biotransformation entstehen. Begünstigt werden kann dieser Umstand durch eine vorherrschende Hypoxie im hepatischen System [46].

Die wesentlich schlimmere Form der Halothan-Hepatitis – die Typ II Halothan Hepatitis – tritt meist Stunden bis Tage nach der Narkose auf. Diese ist allerdings wesentlich weniger oft zu beobachten. Es wird vermutet, dass im Rahmen der oxidativen Biotransformation von Halothan entstehende Metabolite vom Immunsystem als Antigene erkannt werden. Da sich diese Produkte jedoch an die Proteine und Lipoproteine der hepatozytären Zellmembran anlagern, kommt es in Folge zur Zerstörung der Leberzellen durch eine Immunreaktion mit Autoantikörpern. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei dem anbindenden Metaboliten um Trifluoressigsäure handelt [2]. Diese schwere Leberschädigung präsentiert sich oftmals mit zentrolobulärer Nekrose, jedoch sind auch andere Formen einer histologischen Pathologie möglich [47]. Klinisch betrachtet präsentieren sich die PatientInnen in der Regel mit Fieber, Bewusstseinsstörungen, erhöhten Transaminasen- und Bilirubinwerten, sowie einer gestörten Blutgerinnung [48].

Eine schwerwiegende Halothanhepatitis ermöglicht in der Regel den Nachweis von halothanassoziierten Antikörpern [49].

Durch Halothan kommt es zu einer reversiblen renalen Vasodilatation, wodurch ein erhöhter renaler Blutfluss folgt. Außerdem wird die glomeruläre Filtrationsrate und die Filtrationsfraktion vermindert [50].

Zwar entstehen bei der Metabolisierung anorganische Fluoride, diese erreichen jedoch nicht den nephrotoxischen Schwellenwert von 50 µmol/L [30].

3.1.2 Enfluran

Enfluran ist ein mit Fluor und Chlor halogeniertes Ätherderivat. Im Gegensatz zu Halothan benötigt es keine Konservierungsstoffe zur Lagerung [51]. Es ist das Strukturisomer des später entwickelten Isofluran [2].

3.1.2.1 Physikochemische Eigenschaften

Da es sich bei Enfluran um ein Ätherderivat handelt, absorbiert es eine größere infrarote Bandbreite als Halothan, wodurch das GWP erhöht wird. Dieses beträgt für Enfluran 0,08. Das ozon depleting potential ist mit 0,04 jedoch deutlich geringer als bei Halothan (1,56). Enfluran schädigt also die Ozonschicht deutlich weniger als Halothan, führt aber im Vergleich zu einem vierfach stärkeren Treibhauseffekt [24].

Konstitutionsformel: $\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHFCl}$

Siedepunkt: $56,5^\circ\text{C}$

Dampfdruck: 23,2 kPa (bei 20°C)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber:

- Metall: stabil
- Absorberkalk: bedingt
- UV-Licht: stabil

Geruch: unangenehm

[52-55]

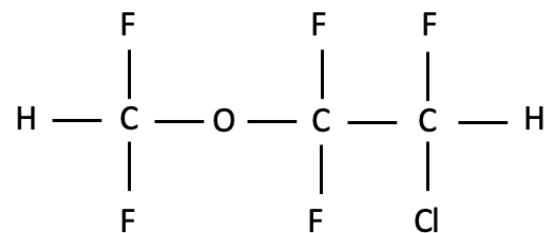


Abbildung 3: Struktur von Enfluran [5]

3.1.2.2 Pharmakokinetik

3.1.2.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Im Vergleich mit dem zuvor beschriebenen Halothan besitzt Enfluran einen geringeren Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten. Es ermöglicht also eine bessere Steuerbarkeit der Narkose mit rascher Ein- und Ausleitung der Narkose [53].

Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten von Enfluran [2, 53]

Blut/Gas	1,91
Gehirn/Blut	1,4
Leber/Blut	2,1
Muskel/Blut	1,7
Fett/Blut	36,0

3.1.2.2.2 *Metabolisierung*

Enfluran wird durch das Cytochrom P450 2E1 System in der Leber metabolisiert. Das eingeatmete Anästhetikum wird zu 2,5% - 8,5% biotransferiert. Dabei wird jedoch nicht Trifluoressigsäure gebildet, sondern ein trifluoressigsäureähnliches Produkt – die Fluorochloressigsäure. Die hepatozytären Proteine werden durch die Fluorochloressigsäure so verändert, dass sie in manchen Fällen vom Immunsystem als Antigen erkannt werden. Durch die dann folgende Immunreaktion kommt es zur hepatischen Schädigung [2, 5, 6].

Folgend ist eine schematische Darstellung der Metabolisierung von Enfluran zu sehen:

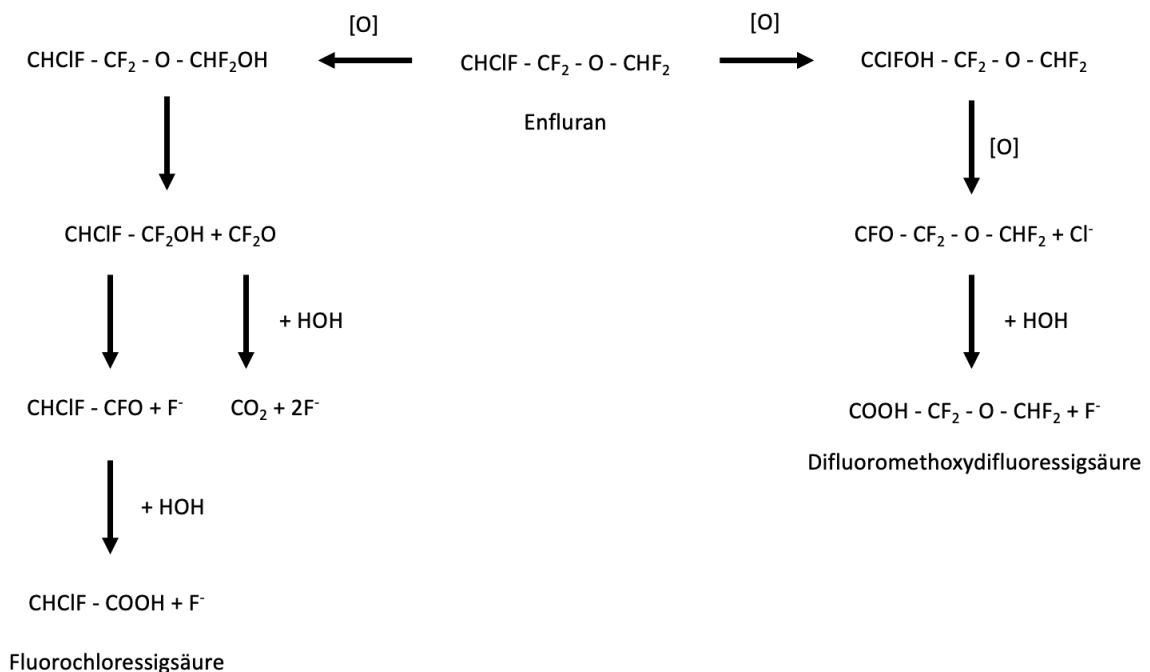


Abbildung 4: Metabolisierung von Enfluran [2]

3.1.2.2.3 Elimination

Ein Großteil des eingeatmeten Enfluran wird wieder im Rahmen der Expiration abgeatmet. Dabei handelt es sich um 83%. Weitere 2,4% konnten als nichtvolatile fluoridierte Metabolite im Urin nachgewiesen werden [56].

3.1.2.3 Pharmakodynamik

Enfluran führt zu einer signifikant verminderten Amplitude und einer erhöhten Versagensrate der evozierten IPSP (eIPSP). Auch wirkt es vor allem in der Präsynapse und nicht direkt an den GABA_A – Rezeptoren [35].

Zusätzlich führt Enfluran zu einer deutlich gesteigerten Frequenz an Glycerin mediierten miniatur IPSP (mIPSP) von bis zu 190,4%. Diese sind im Gegensatz zu den eIPSP spontan auftretende IPSP [57].

Der MAC-Wert für Enfluran beträgt 1,68% und ist damit mehr als doppelt so groß im Vergleich zu Halothan. In Kombination mit 70% N₂O sinkt der MAC auf 0,6% [53].

3.1.2.3.1 Herz-Kreislauf-System

Enfluran führt zu einem verminderten mittleren arteriellen Druck durch eine Abnahme des systemischen Widerstandes und einer deutlichen Verminderung des Herzzeitvolumens. Durch die erhöhte Herzfrequenz kann das verminderte Schlagvolumen nur teilweise ausgeglichen werden [53, 58]. Der kardiale Sauerstoffbedarf sinkt dabei stärker ab als das Herzzeitvolumen [58].

Im EKG konnten keine Änderungen des PR-Intervalls, der QRS-Dauer oder des QT-Intervalls festgestellt werden. Jedoch besteht eine signifikante QTc-Zeit-Verlängerung von 0,40 auf 0,46 Sekunden [39]. Es konnte keine erhöhte Gefahr für durch Katecholamine verursachte Arrhythmien beobachtet werden [59].

3.1.2.3.2 Zentrales Nervensystem

Bei Enflurannarkosen konnte eine Steigerung der Aktivität im EEG mit geringer Amplitude festgestellt werden, einhergehend mit einer erhöhten Krampffreigang

der PatientInnen. Dies gilt vor allem für höhere Konzentrationen des Anästhetikums [60, 61].

Die cerebrale Autoregulation wird durch Enfluran dosisabhängig verringert [62]. Eine Hyperkapnie verringert die Gefahr eines Anfalls, während durch eine Hypokapnie oder durch akustische Reize das Risiko erhöht wird [10, 61]. Bei PatientInnen mit epileptischen Anfällen in der Vorgeschichte sollte das Anästhetikum daher nicht verwendet werden [10].

3.1.2.3.3 Respiratorisches System

Enfluran eignet sich gut für die Narkose bei PatientInnen mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, da es zu einer ausgeprägten Bronchodilatation führt. Gleichzeitig kann eine Verminderung der ventilatorischen Antwort auf erhöhte CO₂ Werte beobachtet werden [53].

Im Vergleich mit Halothan führt Enfluran zu einer geringeren Atemfrequenz und einem größeren Atemzugvolumen [63]. Ab 2,0 MAC tritt die Apnoe ein [64].

Bei spontanatmenden PatientInnen stellt sich nach längerer Anwendung eine Besserung der Atemdepression ein [53].

3.1.2.3.4 Hepatorenales System

Nach der Verwendung von Enfluran konnten einige Fälle einer Hepatitis nachgewiesen werden [65]. Es besteht der Verdacht, dass diese im Zusammenhang mit einer vorhergegangenen Halothannarkose stehen. In wie weit diese Theorie zutrifft ist jedoch unklar [66].

Auch konnte eine vorübergehende Erhöhung der Plasma Glutathion-S-Transferase beobachtet werden. Diese wird einer geringfügigen, subklinischen Leberschädigung zugeschrieben, diese kann jedoch auch durch eine hepatische Hypoxie auftreten, wie sie im Rahmen einer Enflurannarkose vorkommen kann [45]. Ob diese durch den Blutfluss innerhalb der Leber bedingt ist, kann nicht abschließend bestätigt oder ausgeschlossen werden, da hier die Studienergebnisse divergieren. Einerseits soll Enfluran in den portalen und hepatischen Gefäßen einen verminderten Blutfluss von 30% - 40% bewirken [44],

andererseits gibt es Ergebnisse, die von keiner Änderung des hepatischen arteriellen Blutflusses durch das Narkotikum sprechen [45].

Es konnte eine Abnahme der Konzentrierungsfähigkeit der Niere nach 9,5 MAC-Stunden Enflurannarkosen beobachtet werden, welche sich jedoch spontan zurückbildete [67]. Bei PatientInnen mit einer bereits vor der Narkose geschädigten Nierenfunktion konnte keine weitere Verschlechterung festgestellt werden [68].

3.1.3 Isofluran

Bei dem volatilen Anästhetikum Isofluran handelt es sich um einen chlorierten und fluorierten Methyläthyläther. Der einzige Unterschied zu Enfluran ist die Strukturisomerie. Beide besitzen also dieselben Atome, jedoch sind diese in zwei verschiedenen Reihenfolgen angeordnet. Daraus ergeben sich auch die teils unterschiedlichen Wirkungen der beiden Stoffe [10].

3.1.3.1 Physikochemische Eigenschaften

Obwohl Enfluran und Isofluran dieselben Atome besitzen, zeigen sich auf Grund der Strukturisomerie geringfügige Unterschiede hinsichtlich der Ozonschädlichkeit und der Auswirkungen auf den Treibhauseffekt. So beträgt für Isofluran das ODP 0,03 und das GWP 0,05. Somit ist es in beiden Punkten weniger umweltschädlich als Enfluran [24].

Konstitutionsformel: $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$

Siedepunkt: 48,5° Celsius

Dampfdruck: 319 hPa (bei 20° Celsius)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber:

- Metall: stabil
- Absorberkalk: bedingt
- UV-Licht: stabil

Geruch: unangenehm

[2, 10, 52, 69]

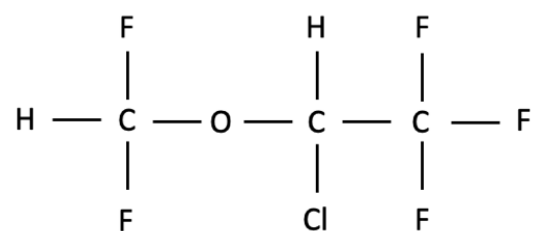


Abbildung 5: Struktur von Isofluran [6]

3.1.3.2 Pharmakokinetik

3.1.3.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Wie in Tabelle 2 zu sehen, besitzt Isofluran einen geringeren Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten als Halothan. Es ist also besser steuerbar und ermöglicht eine schnellere Narkoseeinleitung, beziehungsweise -ausleitung als Halothan. Jedoch zeigt sich im Vergleich mit seinem Strukturisomer Enfluran ein etwas höherer Gehirn – Blut – Verteilungskoeffizient und damit langsamerer Partialdruckausgleich. Dies sollte bei der Narkoseeinleitung bedacht werden.

Tabelle 3: Verteilungskoeffizienten von Isofluran [2, 10]

Blut/Gas	1,4
Gehirn/Blut	1,6
Herz/Blut	1,6
Leber/Blut	1,8
Niere/Blut	1,1
Muskel/Blut	2,9
Fett/Blut	45,0

3.1.3.2.2 Metabolisierung

Der Großteil des zugeführten Stoffes wird bei Isofluran unverändert wieder ausgeschieden, denn die Metabolisierungsrate liegt bei unter 0,2%. Die Biotransformation erfolgt dabei über das Cytochrom P450 2E1. Für die Metabolisierung von Isofluran wird im Gegensatz zu Halothan unbedingt Sauerstoff benötigt. Dabei entstehen neben Fluorid und Chlorid auch Trifluoressigsäure und Kohlendioxid. Aufgrund der niedrigen Metabolisierungsrate entsteht nur eine sehr geringe Menge der toxischen Trifluoressigsäure [6, 46, 70].

Folgend ist eine schematische Darstellung der Metabolisierung von Isofluran zu sehen:

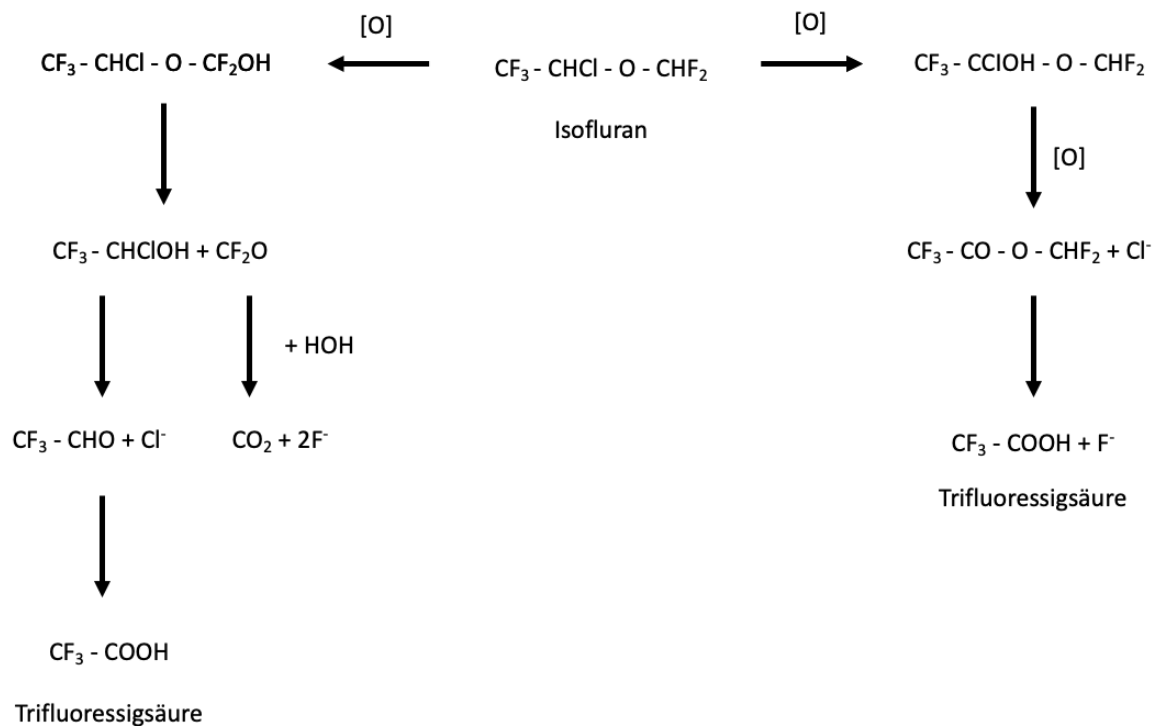


Abbildung 6: Metabolisierung von Isofluran [2]

3.1.3.2.3 *Elimination*

Ein Großteil des unmetabolisierten Isoflurans wird wieder über die Lunge abgeatmet. Aufgrund der guten Löslichkeit von Isofluran geht dieser Schritt im Vergleich mit anderen Inhalationsanästhetika jedoch langsamer von statten [7]. Das entstandene Fluorid wird über den Harn ausgeschieden. Dabei kann der Höchstwert der Ausscheidung am ersten postoperativen Tag festgestellt werden [70]. Die gebildete Trifluoressigsäure wird wie bereits oben erwähnt über die Niere ausgeschieden [31].

3.1.3.3 Pharmakodynamik

Isofluran bewirkt anhaltende Ströme in thalamischen Neuronen. Dieser Vorgang ist von der Anwesenheit extrasynaptischer GABA_A-Rezeptoren abhängig, da diese direkt durch Isofluran aktiviert und durch umgebendes GABA noch zusätzlich verstärkt werden. Da der Thalamus entscheidend bei der sensorischen Verarbeitung und beim Schlaf mitwirkt, liegt der Verdacht nahe, dass die sedierende und hypnotische Wirkung von Isofluran zumindest teilweise über diesen Mechanismus bewirkt wird [71].

Isofluran wirkt ebenfalls auf die NMDA-Rezeptoren. Dabei scheinen NMDA vermittelte EPSP empfindlicher auf Isofluran zu reagieren als nicht-NMDA-Rezeptor vermittelte Antworten [72]. Dass die sedierende Wirkung von Isofluran mit den NMDA-Rezeptoren zusammenhängt, ergibt auch eine weitere Studie an Ratten, bei denen die NMDA-Rezeptoren reguliert wurden [73].

Der MAC-Wert für Isofluran beträgt 1,15% [74]. In Kombination mit 70% Stickoxydul sinkt der Wert auf 0,5% [12]. Damit liegt die Potenz von Isofluran zwischen den bisher besprochenen Anästhetika Halothan und Enfluran.

3.1.3.3.1 Herz-Kreislauf-System

Isofluran führt im Vergleich mit Halothan zu einer geringeren Reduktion der myokardialen Kontraktilität. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Katecholaminen besteht keine Sensibilisierung des Myokards, auch wird durch Isofluran keine besondere arrhythmogene Wirkung hervorgerufen [7]. Das PR-Intervall, die QRS-Dauer und das QT-Intervall werden nicht wesentlich beeinflusst. Jedoch kommt es zu einer Verlängerung der QTc-Zeit von 0,42 zu 0,47 Sekunden [39].

Außerdem kann Isofluran zur Dilatation der Koronararterien führen [75]. Im Zuge dieses Mechanismus wurde zunächst auch ein coronary-steal-Phänomen beschrieben. Dabei kommt es im Zuge der Dilatation der Herzkranzgefäße zu einer Umverteilung des Blutflusses zu Gunsten bereits gut perfundierter Gefäß-, beziehungsweise Myokardabschnitte. Dies geschieht jedoch auf Kosten pathologisch veränderter, schlechter durchbluteter Regionen, die grundsätzlich nur eine geringe koronare Reserve aufweisen. Es konnten schlussendlich jedoch keine Beweise gefunden werden, dass es bei einer Isofluran-Narkose zu einer vermehrten Schädigung des Myokards kommt [76].

Außerdem kommt es zur Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes und in Folge auch des Blutdruckes. Die Herzfrequenz wird im Gegenzug durch den Barorezeptorreflex erhöht [75].

3.1.3.3.2 Zentrales Nervensystem

Isofluran führt im zentralen Nervensystem zu einer Vasodilatation von 20%. Gleichzeitig wird der Sauerstoffbedarf um bis zu 45% gesenkt. Ebenfalls wird der zerebrale Perfusionsdruck vermindert. Der intrakranielle Druck kann bei Kindern durch Isofluran gesteigert werden [1].

Bei einer Kombination von 0,6 MAC N₂O und 0,5 MAC Isofluran kommt es zu einer höheren Stoffwechselrate und zu einer höheren Blutflussgeschwindigkeit als bei einer Mononarkose mit äquivalenter Dosis Isofluran (1,1 MAC) [77].

3.1.3.3.3 Respiratorisches System

Beim Einatmen von Isofluran kommt es zur Irritierung der Atemwege. Daher ist es für eine Narkoseeinleitung per Inhalation weniger geeignet [7].

Weiters kommt es zur Bronchodilatation und zur Steigerung der Atemfrequenz, wobei letztere dosisabhängig ist und auf die Stimulation des zentralen Nervensystems zurückgeführt wird [75].

Die ziliäre Funktion wird durch Isofluran insofern beeinträchtigt, als dass die Schlagfrequenz der Zilien vermindert wird. Es erfolgt jedoch keine generalisierte ziliäre Dyskinesie. Bei den nasalen Zilien konnte eine Verminderung der Schlagfrequenz von 10% festgestellt werden. Dadurch wird der mukoziliäre Transport empfindlich gestört [78].

3.1.3.3.4 Hepatorenales System

In Tierversuchen konnte nach der Verwendung von Isofluran eine Leberschädigung nachgewiesen werden, wobei die verwendeten Ratten eine zentrilobuläre Nekrose und Vakuolisierung der Leber aufzeigten [46].

Isofluran führt jedoch bei Menschen zu deutlich weniger Leberschädigungen als Halothan. Diese Tatsache wird auf die geringere Metabolisierung des Narkotikums zu der schädigenden Trifluoressigsäure zurückgeführt [6]. Wie bei Halothan kann es auch bei Isofluran zu einem vorübergehenden leichten Anstieg der Leberenzyme kommen, der jedoch klinisch asymptomatisch bleibt [1].

Isofluran besitzt den geringsten Effekt der Inhalationsanästhetika auf die hepatische Perfusion, wodurch Leberschäden noch unwahrscheinlicher werden [1].

In Bezug auf die Nieren betrachtet führt Isofluran zu einer starken Abnahme des Blutflusses. Es bestehen keine Hinweise für eine potenzielle Nierenschädigung durch das bei der Metabolisierung freigesetzte Fluor [75].

3.1.4 Sevofluran

Sevofluran ist ein Methylpropyläther, der nur mit Fluor halogeniert ist. Es besitzt kein asymmetrisches Kohlenstoffatom, weshalb es keine optischen Isomere gibt. Dies ist eine Besonderheit unter den halogenierten Inhalationsanästhetika [2, 7].

Neben Desfluran zählt Sevofluran zu den am meisten verwendeten volatilen Inhalationsanästhetika [79].

3.1.4.1 Physikochemische Eigenschaften

Da Sevofluran nur mit Fluor halogeniert ist hat es keine schädliche Auswirkung auf die Ozonschicht. Das ODP beträgt daher 0,00. Auch das GWP ist mit 0,02 gering [24].

Konstitutionsformel: $\text{CF}_3\text{CF}_3\text{CHOCH}_2\text{F}$

Siedepunkt: 58,6° Celsius

Dampfdruck: 157 mmHg (bei 20° Celsius)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber:

- Metall: stabil
- Absorberkalk: reagiert
- UV-Licht: stabil

Geruch: leichter Äthergeruch

[2, 4]

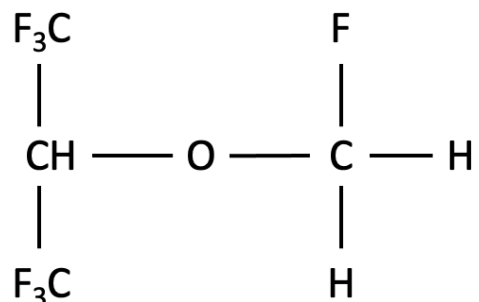


Abbildung 7: Struktur von Sevofluran [4]

3.1.4.2 Pharmakokinetik

3.1.4.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Sevofluran besitzt eine deutlich geringere Löslichkeit als Isofluran, Halothan oder Enfluran, jedoch eine höhere als Desfluran (siehe unten). Daraus ergibt sich seine sehr gute Steuerbarkeit im Verlauf der Narkose.

Tabelle 4: Verteilungskoeffizienten von Sevofluran [28]

Blut/Gas	0,65
Gehirn/Blut	1,7
Herz/Blut	1,8
Leber/Blut	1,9
Niere/Blut	1,2
Muskel/Blut	3,1
Fett/Blut	48

3.1.4.2.2 Metabolisierung

Es werden ca. 4,9% des aufgenommenen Sevofluran metabolisiert [80]. Dies geschieht vor allem hepatisch über das Cytochrom P450 2E1 [81]. Allerdings konnte auch eine renale Metabolisierung von Sevofluran nachgewiesen werden. Die dabei ebenfalls durch das Cytochrom P450 2E1 umgesetzte Menge ist jedoch äußerst gering. Vergleicht man das bei der Metabolisierung produzierte Fluorid, so ist die in der Leber produzierte Menge um das achtzigfache höher als die in der Niere produzierte [82].

Das zunächst metabolisierte Zwischenprodukt Hexafluoroisopropanol ist weit weniger schädlich als die bei anderen Anästhetika gebildete Trifluoressigsäure. Dieser Umstand kann als Folge der raschen Glukuronidierung des Hexafluoroisopropanol gesehen werden [80].

Folgend ist eine schematische Darstellung der Metabolisierung von Sevofluran zu sehen:

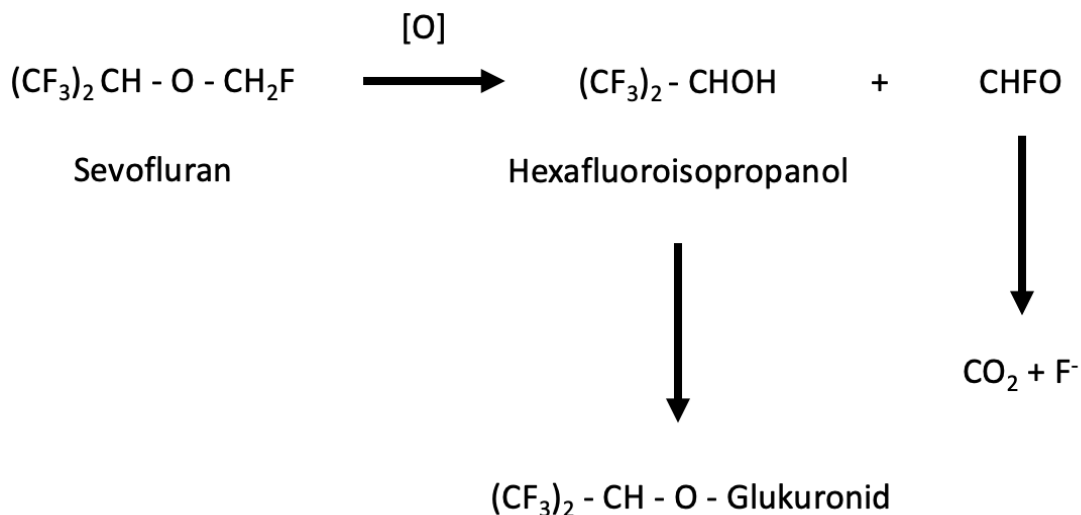


Abbildung 8: Metabolisierung von Sevofluran [2]

3.1.4.2.3 Elimination

Wie bereits oben erwähnt wird ein Teil des gebildeten Hexafluoridpropanol glukuronidiert und der Rest wieder ausgeatmet. Das ebenfalls entstandene Fluorid wird vor allem über die Niere ausgeschieden [7]. Es kommt aber ebenso zur geringfügigen Ausscheidung über den Schweiß und den Stuhl. Abgesehen davon wird auch ein Teil des Fluorid in den Knochen eingelagert [80].

3.1.4.3 Pharmakodynamik

Sevofluran führt zu einer Verstärkung der Glycinrezeptorpotenziale und vermindert geringfügig die Potenziale an den NMDA-Rezeptoren [83]. Außerdem führt es zu einer Erhöhung der Affinität von GABA zu den GABA-Rezeptoren [84].

Mittlerweile konnte ein weiterer Mechanismus für die anästhetische Wirkung von Sevofluran ausgemacht werden. Dabei handelt es sich um eine durch Sevofluran vermittelte Modulierung der Dopamin 1 Rezeptoren im Nucleus Accumbens, die in Folge zu einem Bewusstseinsverlust führt [85]. Jedoch befindet sich auch dieser Ansatz erst am Anfang der Erforschung und bedarf noch eingehender Untersuchungen.

Der MAC für Sevofluran als Monoanästhetikum beträgt 2,05% und fällt in Kombination mit 65% N₂O auf 1,09% [86].

3.1.4.3.1 Herz-Kreislauf-System

Die kardiale Aktivität bleibt unter Sevofluran stabiler als bei Isofluran. Auch führt es zu keinen vermehrten Arrhythmien in Verbindung mit Katecholaminen [87]. Der mittlere arterielle Druck wird durch Sevofluran abhängig von der Konzentration gesenkt [29]. Für diese Abnahme des MAP ist vor allem die Reduktion des peripheren Widerstandes verantwortlich [2]. Bei einer gemeinsamen Verabreichung von Sevofluran mit 60% N₂O konnte ein geringerer Abfall des mittleren arteriellen Druckes festgestellt werden als bei einer reinen Narkose nur mit Sevofluran. Grundsätzlich können die kardiovaskulären Eigenschaften jedoch mit denen von Isofluran verglichen werden [88].

3.1.4.3.2 Zentrales Nervensystem

Im zentralen Nervensystem führt Sevofluran zu einer Vasodilatation, diese ist jedoch geringer ausgeprägt als bei Isofluran. Die Autoregulation des cerebralen Blutflusses wird dabei aufrechterhalten [87]. Der cerebrale Metabolismus von Sauerstoff wird durch Sevofluran um 50% vermindert. Der intrakranielle Druck steigt geringgradig bei gleichbleibendem cerebralen Blutfluss [89].

Außerdem scheint Sevofluran eine neuroprotektive Wirkung zu besitzen. Bei Ratten mit einer cerebralen Ischämie konnte eine signifikante Reduktion des Infarktareals und der Anzahl der apoptotischen Zellen beobachtet werden. Dieser Effekt lässt sich vermutlich auf die Regulation des TREK-1 durch Sevofluran zurückführen. Der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht gesichert [90].

3.1.4.3.3 Respiratorisches System

Auf Grund der guten Verträglichkeit von Sevofluran durch seinen angenehmen Geruch und der geringen Atemwegsreizung eignet sich dieses Anästhetikum gut für eine Narkoseeinleitung per Inhalation [75, 91].

Die Atemmechanik wird durch Sevofluran nur geringgradig verändert. Dabei kommt es zur dosisabhängigen Steigerung der Atemfrequenz und Verringerung des Atemzugvolumens. Außerdem erfolgt eine geringgradige Bronchodilatation [75, 92].

3.1.4.3.4 Hepatorenales System

Hinsichtlich der hepatischen Durchblutung existieren widersprüchliche Ergebnisse. So wurde an maschinell ventilerten Hunden bei 1 MAC eine Verminderung des portalen und hepatischen Blutfluss um ca. 15% - 20% beobachtet [44]. Andererseits wurde an spontan atmenden Ratten ein konstanter hepatischer Blutfluss gemessen. Gleichzeitig stieg hier jedoch bei 1 MAC der Blutfluss in der Arteria Hepatica um 70% [93].

Im Rahmen der Biotransformation werden weder Tri- noch Difluoressigsäure in der Leber gebildet, daher ergibt sich hierbei kein Risiko für eine Autoimmunhepatitis wie sie bei einer Halothannarkose auftreten kann [12].

Es konnte keine Verminderung des renalen Blutflusses festgestellt werden [94].

Postoperativ konnte bei Nierengesunden keine durch Sevofluran hervorgerufene renale Schädigung beobachtet werden [67]. Ebenfalls konnten bei PatientInnen mit einer bestehenden stabilen Niereninsuffizienz keine Hinweise gefunden werden, dass es zu einer weiteren Schädigung durch eine Narkose mit Sevofluran gekommen wäre [94].

Jedoch konnte bei Ratten festgestellt werden, dass es durch die Entstehung von Compound A, wie es bei Reaktionen zwischen Sevofluran und CO₂-Absorbern im Kreislauf der Beatmungsmaschine der Fall sein kann, zu nephrotoxischen Effekten kommt [17]. Diese präsentieren sich durch eine tubuläre Nekrose und anschließendem Nierenversagen. Möglich ist dies bei natriumhydroxid- oder bariumhaltigen Absorbern. Außerdem sind hohe Temperaturen von mehr als 50° Celsius dafür notwendig [12].

3.1.5 Desfluran

Desfluran zählt ebenfalls zu den halogenierten Äthern. Von Isofluran unterscheidet sich die chemische Struktur durch den Ersatz des Chloratoms durch ein Fluoratom, ansonsten ist das Molekül gleich aufgebaut [66].

Es zählt neben Sevofluran zu den gebräuchlichsten volatilen Inhalationsanästhetika. Allerdings ist es in den meisten Ländern in äquipotenter Dosis teurer als Sevofluran [79].

3.1.5.1 Physikochemische Eigenschaften

Aus demselben Grund wie schon Sevofluran hat auch Desfluran ein ODP von 0,00. Jedoch weist es das höchste GWP der volatilen Narkotika auf. Dieses beträgt 0,14 und hat damit die größte Auswirkung auf den Treibhauseffekt im Vergleich mit den zuvor besprochenen Anästhetika [24]. Auf Grund dieser umweltschädlichen Eigenschaft von Desfluran ist ein EU-Verbot dieses Anästhetikums geplant. Es soll ab 01.01.2026 in Kraft treten und sieht vor, dass Desfluran nur mehr in begründeten Ausnahmefällen verwendet werden darf [79].

Konstitutionsformel: $\text{CF}_3\text{CHFOCHF}_2$

Siedepunkt: 23° Celsius

Dampfdruck: 669 mmHg (bei 20° Celsius)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber

- Metall: stabil
- Absorberkalk: bedingt
- UV-Licht: stabil

Geruch: unangenehm

[7, 66, 79, 95, 96]

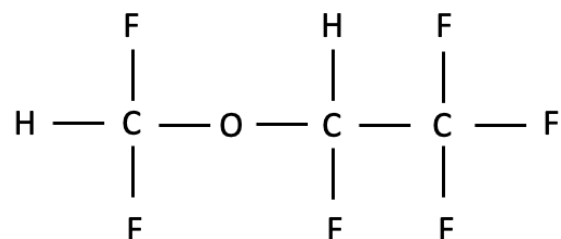


Abbildung 9: Struktur von Desfluran [6]

3.1.5.2 Pharmakokinetik

3.1.5.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Besonders hervorstechen kann Desfluran durch seine geringe Löslichkeit. Sowohl in Hinblick auf den Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten, als auch auf die Verteilung im Gewebe. Die Löslichkeit von Desfluran ist also deutlich geringer als die der anderen halogenierten Inhalationsanästhetika. Daraus ergibt sich auch die sehr schnelle und genaue Ein- und Ausleitung der Narkose der PatientInnen bei Verwendung von diesem Inhalationsnarkotikum [75].

Tabelle 5: Verteilungskoeffizienten von Desfluran [75, 95, 97]

Blut/Gas	0,45
Gehirn/Blut	1,3
Leber/Blut	1,4
Niere/Blut	1,0
Muskel/Blut	2,0
Fett/Blut	27

3.1.5.2.2 *Metabolisierung*

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber durch Cytochrom P450 2E1. Desfluran wird nur zu einem sehr kleinen Teil von 0,02% metabolisiert. Dieser geringer Grad der Biotransformation ist auch der Grund für die geringe Toxizität des Stoffes im Körper. Im Rahmen der sehr geringen Metabolisierung entsteht anorganisches Fluorid und Hexafluoroisopropanol [98].

Folgend ist eine schematische Darstellung der Metabolisierung von Desfluran zu sehen:

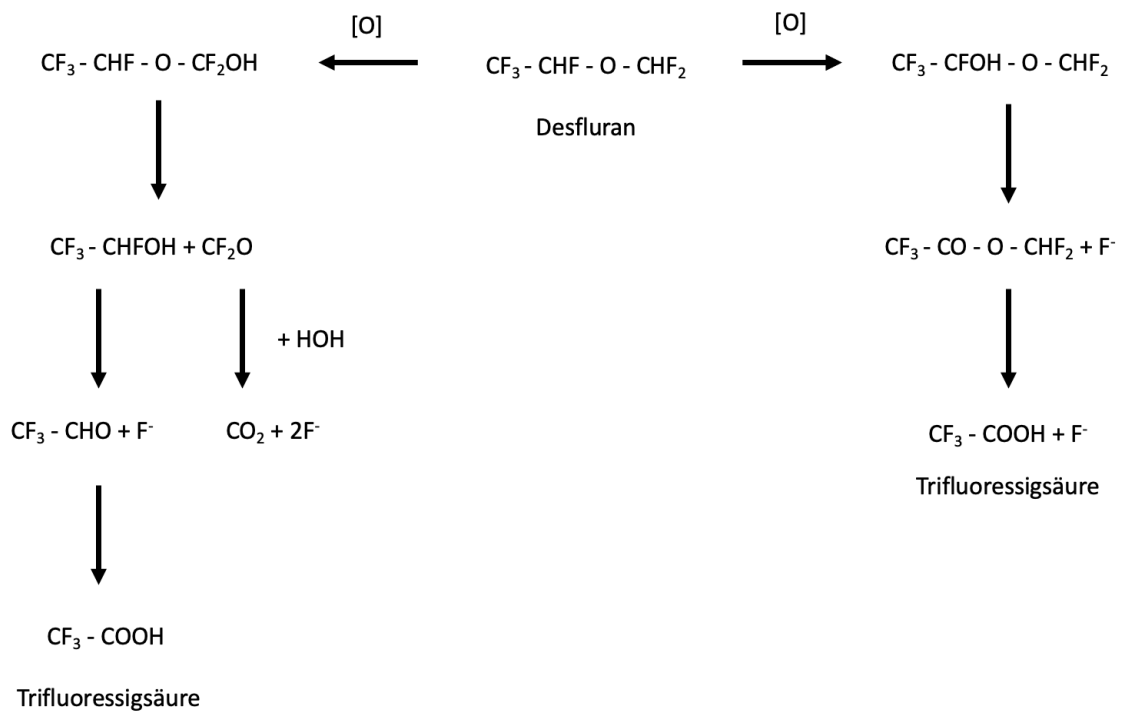


Abbildung 10: Metabolisierung von Desfluran [2]

3.1.5.2.3 Elimination

Durch die niedrige Metabolisierungsrate und die geringere Löslichkeit von Desfluran im Blut im Vergleich zu den anderen besprochenen Inhalationsanästhetika wird es auch schneller wieder über die Lunge abgeatmet [99]. Die gebildeten Metabolite werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden [7].

3.1.5.3 Pharmakodynamik

Es konnte durch Untersuchungen gezeigt werden, dass Desfluran an derselben Untereinheit der GABA_A-Rezeptoren anbindet wie bereits Sevofluran oder Isofluran. Dabei handelt es sich um die α 1-Untereinheit der Rezeptoren [100]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Desfluran die Glutamatrezeptoren an den NR1-Untereinheiten hemmt. Dieser Antagonismus ist reversibel, konzentrations- und spannungsabhängig [101].

Der allgemeine MAC-Wert für Desfluran beträgt 6,0% [102]. Bei PatientInnen mit einem mittleren Alter von 69,9 Jahren beträgt der angepasste MAC 5,17% und fällt in Kombination mit 60% N₂O auf 1,67% [86].

3.1.5.3.1 Herz-Kreislauf-System

Das Herzzeitvolumen wird durch Desfluran trotz verminderter Inotropie nicht beeinflusst [96]. Weiters kommt es zu einer peripheren Vasodilatation und Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes. Kompensatorisch kann es, durch die Barorezeptoren vermittelt, zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommen, der durch eine sympathische Aktivierung verstärkt werden kann [75].

Auch dieses Inhalationsanästhetikum ist ein koronarer Vasodilatator, jedoch konnte kein coronary steal Phänomen beobachtet werden [96].

3.1.5.3.2 Zentrales Nervensystem

Grundsätzlich hat Desfluran eine sehr ähnliche Wirkung auf das ZNS wie Isofluran. Es wirkt also gefäßdilatierend und führt zu einer Abnahme des cerebralen Gefäßwiderstandes sowie zu einer Steigerung des intrakraniellen

Druckes. Die CO₂-Reaktivität wird durch Desfluran nicht beeinträchtigt [103]. Der cerebrale Sauerstoffverbrauch wird vermindert [104].

Im EEG kann eine dosisabhängige Abschwächung der Aktivität beobachtet werden. Es besteht keine erhöhte Krampffneigung durch die Anwendung von Desfluran [103].

3.1.5.3.3 Respiratorisches System

30% bis 40% der PatientInnen zeigten Symptome wie Husten, Hypersalivation oder Laryngospasmus beim Versuch der inhalativen Narkoseeinleitung durch Desfluran [75]. Auf Grund dieser Symptomatik und des unangenehmen Geruchs eignet sich dieses Anästhetikum nicht für eine inhalative Narkoseeinleitung [98]. Während der Ausleitung der Narkose kann es zum selben Problem kommen, da der Großteil des Stoffes unmetabolisiert wieder über die Lunge und die Atemwege ausgeschieden wird. In diesem Fall präsentiert sich die Symptomatik jedoch in der Regel abgeschwächt. Weiters ist eine Bronchokonstriktion möglich, diese wird vor allem bei RaucherInnen beobachtet [75].

Bei spontanatmenden PatientInnen zeigt sich eine Zunahme der Atemfrequenz bei Verminderung des Atemzugvolumens [75].

3.1.5.3.4 Hepatorenales System

Eine akute Leberschädigung nach einer Desflurannarkose ist im Regelfall nicht zu erwarten. Grundsätzlich werden jedoch dieselben reaktiven Metabolite wie bei der Biotransformation von Halothan gebildet, allerdings sind die Mengen so gering, dass eine Schädigung der Leber unwahrscheinlich ist [6]. Die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung beträgt <1:10 000 000 [105]. Es besteht der Verdacht, dass eine vorhergegangene Narkose mit Halothan, aber auch mit einem anderen halogenierten Inhalationsanästhetikum, zu einer Immunsensibilisierung führt, wodurch es in Folge trotz einer nur niedrigen Menge des Metaboliten Trifluoressigsäure zur Leberschädigung kommt [106, 107].

Im Rahmen einer Narkose mit Desfluran konnte auch bei Kindern keine Schädigung der Leber oder signifikant erhöhte Transaminasen festgestellt werden [108].

Die renale Funktion ist nach einer Desflurannarkose nicht beeinträchtigt. Auch konnten keine histopathologischen Auffälligkeiten gefunden werden [103]. Jedoch kommt es durch Desfluran zu einer Abnahme des renalen Blutflusses, worauf bei Nierenkranken zu achten ist [75].

3.2 Anorganische Inhalationsanästhetika

Zu den heutzutage verwendeten anorganischen Inhalationsanästhetika zählen Stickoxydul und Xenon, wobei dieses noch keine breite Verwendung erlangt hat [15]. Im Gegensatz zu den volatilen Inhalationsanästhetika besitzen sie weder Halogene noch Kohlenwasserstoffe.

3.2.1 Stickoxydul

Stickoxydul, auch bekannt als Distickstoffmonoxid (N_2O) oder allgemein vor allem als Lachgas, wurde bereits 1772 erstmals verwendet. Die Anwendung dieses Gases ist jedoch umstritten. Auf Grund seiner schwachen narkotischen Potenz eignet es sich nicht zur eigenständigen Narkose. Es kann jedoch als Adjuvans in Kombination mit einem anderen inhalativen oder intravenösen Anästhetikum verwendet werden, wodurch die benötigte Menge des zweiten Anästhetikums reduziert werden kann [109, 110].

3.2.1.1 Physikochemische Eigenschaften

Für Stickoxydul konnte ein ODP von 0,017 ermittelt werden. Somit besitzt N_2O nach Halothan das zweitgrößte Potential der Inhalationsnarkotika zur Zerstörung der Ozonschicht [111].

Konstitutionsformel: N_2O

Siedepunkt: $-88,47^\circ$ Celsius

Dampfdruck: 57,3 bar (bei 20° Celsius)

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität gegenüber

- Metall: stabil

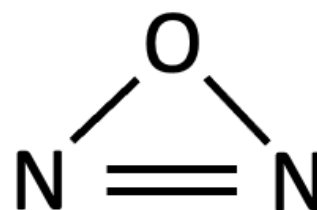


Abbildung 11: Strukturformel von Stickoxydul [3]

- Absorberkalk: stabil
- UV-Licht: stabil

Geruch: geruchlos

[2, 112, 113]

3.2.1.2 Pharmakokinetik

3.2.1.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Stickoxydul besitzt einen kleinen Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten. Dadurch ist ein sehr schneller Ausgleich der Partialdrücke möglich, wodurch die Ein- und Ausleitung der Narkose äußerst schnell durchführbar ist. Die geringe Löslichkeit führt außerdem dazu, dass die im Rahmen einer Narkose im Körper gespeicherte Menge sehr gering ist, wodurch wiederum die rasche Elimination weiter begünstigt wird.

Durch die geringe Löslichkeit führt N₂O zu dem oben bereits erwähnten Zweitgaseffekt [11].

Tabelle 6: Verteilungskoeffizienten von Stickoxydul [97, 112]

Blut/Gas	0,47
Gehirn/Blut	1,1
Leber/Blut	0,8
Muskel/Blut	1,2
Fett/Blut	2,3

3.2.1.2.2 Metabolisierung

Grundsätzlich erfolgt keine Biotransformation von N₂O im Körper selbst im engeren Sinn. Jedoch wird ein kleiner Anteil von 0,004% der eingeatmeten Menge im Darm von Bakterien zu Stickstoff metabolisiert [114].



Abbildung 12: Metabolismus von Stickoxydul [2]

3.2.1.2.3 Elimination

Auf Grund der geringen Metabolisierung von Stickoxydul wird es praktisch vollständig wieder über die Lunge abgeatmet. Die Dauer der Exposition hat dabei keine Auswirkung auf die Dauer der Elimination [115]. Diese erfolgt, durch die schlechte Löslichkeit und der daraus resultierenden geringen im Gewebe gespeicherten Menge bedingt, sehr schnell [116]. Jedoch kann dieser Umstand auch zu einem Problem werden, da sich eine Diffusionshypoxie (siehe unten) ergeben kann.

Ein geringer Teil des eingeatmeten Stickoxyduls wird über die Haut wieder abgegeben. Jedoch ist dieser Anteil von einer Vielzahl an Faktoren abhängig, wie etwa Temperatur, Hautdurchblutung und zugeführte N₂O Menge, weshalb keine allgemeine Aussage über die Größenordnung getätigt werden kann [117].

3.2.1.2.4 Diffusion in Hohlräume

Im Rahmen einer Narkose mit Lachgas diffundiert dieses in gasgefüllte Hohlräume, in welchen sich in der Regel auch Stickstoff (N₂) befindet. Da Stickstoff jedoch einen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,013 besitzt und daher deutlich schlechter im Blut löslich ist als Lachgas, diffundiert es nicht in der gleichen Geschwindigkeit aus einem Hohlraum wie Lachgas hinein. Dies geschieht so lange, bis sich die Partialdrücke im Blut und im Hohlraum im Gleichgewicht befinden. Auf Grund des beschriebenen Ungleichgewichts hinsichtlich des An- und Abtransportes der beiden Gase kommt es in Folge zu einer Volumen- und/oder Druckzunahme im Hohlraum. In der Regel ist dieses Phänomen nur mehr bei Lachgas zu beobachten, da andere gebräuchliche Inhalationsanästhetika dafür in zu niedrigen Dosierungen verabreicht werden. Denn als Voraussetzung dafür muss das zugeführte Gas erstens eine hohe Konzentration und zweitens einen höheren Blut-Gas-Verteilungskoeffizient als N₂ aufweisen [112, 118].

Aus dieser Problematik ergibt sich eine Kontraindikation zur Verwendung von N₂O bei Erkrankungen, die mit Hohlräumen im Körper einhergehen. Darunter fallen unter anderem Pneumothorax, Ileus, Pneumoperitoneum, Pneumoencephalon und die Luftembolie [119].

Nach ophthalmologischen Operationen, bei denen beispielsweise ein Luft-Perfluoropropan-Gemisch als Hilfsmittel bei der Therapie von retinalen

Erkrankungen verwendet wird, bleibt bis zu drei Monaten ein gasgefüllter Hohlraum im Auge bestehen. Es existieren Berichte von PatientInnen, welchen in dieser Zeitspanne N₂O zugeführt wurde, wodurch es daraufhin zu einer Expansion der Gasblase im Auge mit entsprechenden pathologischen Folgen gekommen ist [120-122].

Beachtet werden muss außerdem, dass auch der Cuff eines Endotrachealtubus von diesem Phänomen betroffen ist. Dadurch kommt es zur Druckzunahme auf die Schleimhaut der Trachea und in Folge zu Verletzungen des Gewebes [116].

3.2.1.3 Pharmakodynamik

Wie eingangs bereits erwähnt, besitzt N₂O eine sehr geringe anästhetische Potenz. Der MAC-Wert liegt bei 104%. Dieses Gas eignet sich also nicht als Monoanästhetikum, da der MAC-Wert unter normalen Bedingungen nicht erreicht werden kann [123].

Aufgrund der geringen Potenz und der dadurch hohen benötigten Konzentration im Inspirationsgemisch ist Stickoxydul dem bereits besprochenen Konzentrationseffekt ausgesetzt [11].

Stickoxydul scheint seine anästhetische Potenz durch die nicht-kompetitive Hemmung der NMDA-Rezeptoren zu erlangen. Die AMPA-Rezeptoren werden jedoch, obwohl sie wie die NMDA-Rezeptoren ebenfalls durch Glutamat aktiviert werden, nicht von N₂O inhibiert. Dies lässt auf eine spezifische Bindung von N₂O an den NMDA-Rezeptoren schließen [124].

Seine analgetische Potenz erlangt N₂O durch die Bindung an Opioidrezeptoren, wodurch in Folge endogene opioide Peptide freigesetzt werden. Dadurch werden GABA-Rezeptoren inhibiert und die tonische Hemmung der noradrenergen inhibitorischen Bahnen aufgehoben. Als Resultat dieser Hemmung wird Noradrenalin in das Rückenmark freigesetzt und dadurch die Schmerzsignalisierung gehemmt [125, 126].

3.2.1.3.1 Herz-Kreislauf-System

Durch die Verwendung von Stickoxydul in Kombination mit Desfluran kann die depressive Wirkung des halogenierten Inhalationsanästhetikums auf das Myokard

abgeschwächt werden. Auch wird in dieser Kombination die durch Desfluran bedingte Senkung des MAP und des systemischen Gefäßwiderstandes begrenzt [127].

Die hinsichtlich der Änderung der myokardialen Kontraktilität durch N₂O durchgeführten Studien ergeben kein eindeutiges Ergebnis. So wurde eine geringgradige Steigerung [128], eine geringgradige Abnahme [129, 130], oder gar keine Änderung [131] der Inotropie festgestellt.

Die Koronararterien bleiben durch Stickoxydul unbeeinflusst [132]. Dies steht im Gegensatz zu der Wirkung von anderen Inhalationsanästhetika, die vor allem vasodilatatorisch wirken.

In der Lungenstrombahn kommt es durch N₂O zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Stickoxydul sollte daher also bei Erkrankungen, die zu einer Rechtsherzbelastung führen, vermieden werden, da die Vasokonstriktion durch eine gesteigerte rechtsventrikuläre Leistung kompensiert werden muss, wodurch eine weitere rechtskardiale Schädigung erfolgen kann. Bei PatientInnen ohne Rechtsherzbelastung, beziehungsweise ohne erhöhtem pulmonalarteriellen Druck, ist die pulmonale Vasokonstriktion nicht signifikant erhöht [133].

3.2.1.3.2 Zentrales Nervensystem

Durch Stickoxydul wird das cerebrale Blutvolumen bei gesunden PatientInnen nicht beeinflusst [134]. Bei ProbandInnen mit einer cerebralen Erkrankung konnte jedoch eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes festgestellt werden [135]. Ebenfalls verursacht wird eine Zunahme des cerebralen Blutflusses und des cerebralen Sauerstoffverbrauches [136].

Ob von N₂O eine Gefahr im Sinne einer Neurotoxizität ausgeht, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass eine Verwendung von Stickoxydul nicht so harmlos für das ZNS ist, wie lange angenommen. Dies dürfte vor allem auf perinatale, sowie auf vorgeschädigte Gehirne zutreffen [123].

3.2.1.3.3 Respiratorisches System

Stickoxydul führt zu einer verminderten Ventilation sowie zu einer verminderten Reaktion auf CO₂ [137].

Im Rahmen der raschen Elimination ergibt sich das oben bereits angesprochene Problem der Diffusionshypoxie. Dabei diffundiert in kurzer Zeit so viel N₂O aus dem Gewebe und der Blutbahn zurück in die Lunge, dass die Sauerstoffkonzentration in den Alveolen verdünnt wird. Durch den resultierenden kleineren Sauerstoffpartialdruck wird weniger O₂ über die Alveolen aufgenommen, was wiederum eine Hypoxie verursacht. Diese kann durch eine hohe Sauerstoffzufuhr während der Narkoseausleitung unter Kontrolle gebracht werden [116].

3.2.1.3.4 Hepatorenales System

In der Leber konnte eine signifikante Reduktion der Durchblutung der Leberarterien und der Pfortader unter Normokapnie nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse können durch eine von N₂O verursachte Vasokonstriktion erklärt werden [138]. Es besteht keine Hepatotoxizität [112].

In Folge eines erhöhten renovaskulären Widerstandes im Zuge einer Narkose mit Stickoxydul nimmt die GFR um 11% ab [139]. Es ist keine nephrotoxische Wirkung von N₂O bekannt [112].

3.2.1.3.5 Postoperative Komplikationen

Es konnte nachgewiesen werden, dass es bei einer N₂O freien Narkose zu weniger postoperativen Komplikationen wie Pneumonie, PONV, Atelektasen oder postoperativem Fieber kommt. Ob der Grund dafür das Fehlen des Stickoxyduls oder die höhere Sauerstoffkonzentration bei einer N₂O freien Narkose ist, konnte nicht abschließend geklärt werden [140]. Es bestand auch einige Zeit lang der Verdacht, dass die Verwendung von Stickoxydul postoperativ zu einem erhöhten Risiko für Wundinfektionen und kardiovaskulären Komplikationen führt, was jedoch mittlerweile ausgeschlossen werden konnte [140, 141].

3.2.1.3.6 Vitamin B12 Mangel

N_2O oxidiert irreversibel das Kobaltatom des Vitamin B12, auch Cobalamin genannt, und inaktiviert es dadurch. Vitamin B12 kommt physiologischer Weise im Körper in zwei aktiven Formen vor: einerseits als Methylcobalamin, andererseits als Adenosylcobalamin. Beide sind wichtige Cofaktoren. Methylcobalamin wird für die Synthese von Methionin und Tetrahydrofolsäure benötigt. Das Fehlen dieser beiden Verbindungen führt zur Abnahme des Methylierungsprozess von Myelinphospholipiden, wodurch es zur Demyelinisierung des Gehirns, des Rückenmarks und des peripheren Nervensystems kommt [142]. Eine weitere Konsequenz ist eine Knochenmarksdepression mit folgender megaloblastärer Anämie, die durch die gestörte Synthese der Desoxyribonukleinsäure auftritt. Diese kommt ebenfalls durch den Mangel an Methionin und Tetrahydrofolsäure zustande [116].

Diese Problematik gilt vor allem für Patientinnen mit einem präoperativen Vitamin B12 Mangel. Eine lange Operationsdauer wurde ebenfalls als ausschlaggebend betrachtet, jedoch mehren sich Berichte über diese Problematik auch bei kürzeren Operationen im Zeitrahmen von ein bis drei Stunden [116].

3.2.2 Xenon

Im Gegensatz zu den anderen besprochenen Inhalationsanästhetika besteht Xenon nicht aus einer chemischen Verbindung. Es ist ein eigenständiges Atom und zählt zu den Edelgasen und damit zur 8. Hauptgruppe des Periodensystems. Es kommt in der Atmosphäre als Spurengas mit einem Anteil von $<0,0875$ ppm vor [143]. Aufgrund seiner schwierigen Gewinnung und nur begrenzten Verfügbarkeit ist Xenon sehr teuer [97].

3.2.2.1 Physikochemische Eigenschaften

Da sich das Inertgas Xenon grundsätzlich bereits in der Atmosphäre befindet hat es keine negativen Einflüsse auf die Ozonschicht beziehungsweise auf die Klimaerwärmung [144].

Siedepunkt: -107,1° Celsius

Brennbarkeit: nicht brennbar

Stabilität: stabil

Geruch: geruchlos

[143, 145]

Eine Besonderheit von Xenon ist außerdem die hohe Viskosität und Dichte, welche um 25% beziehungsweise um 380% höher ist als im Vergleich zur atmosphärischen Luft [146].

3.2.2.2 Pharmakokinetik

3.2.2.2.1 Löslichkeit im Gewebe

Der Blut – Gas – Verteilungskoeffizient von Xenon wird mit 0,14 angegeben [145]. Dies ist der niedrigste Wert aller Inhalationsnarkotika. Es ist jedoch noch umstritten, ob die Löslichkeit von Xenon nicht noch geringer ist. Von Goto und Kollegen [147] wurde ein Blut – Gas – Verteilungskoeffizient von 0,115 ermittelt. Dieser würde eine noch geringere Löslichkeit als zunächst angenommen widerspiegeln. Auch der Gehirn – Blut – Verteilungskoeffizient ist mit 0,23 wesentlich geringer als bei den anderen Inhalationanästhetika [148].

Wie zuvor bereits bei N₂O beobachtet, führt auch Xenon auf Grund seiner geringen Löslichkeit zu einem Zweitgaseffekt, wodurch es sich gut für eine Kombinationsnarkose mit einem zweiten Inhalationsanästhetikum eignet [97].

3.2.2.2.2 Metabolisierung

Da es sich bei Xenon um ein Inertgas handelt wird es im Körper nicht metabolisiert, weshalb keine toxischen Metabolite gebildet werden können. Dies wird als einen großen Vorteil von Xenon angesehen [149].

3.2.2.2.3 Elimination

Durch den niedrigen Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten kann Xenon am Ende der Narkose sehr schnell entsprechend des Partialdruckes über die Lunge

eliminiert werden [150]. Geringe Anteile können jedoch auch für mindestens 24 Stunden nach der Narkose im Urin nachgewiesen werden, bei 40% der PatientInnen sogar länger als 40 Stunden. Es ist also auch von einer geringfügigen Elimination über die Nieren und folglich über den Harn auszugehen [151].

Zusätzlich wird Xenon, ähnlich wie Stickoxydul, auch perkutan abgegeben. Dies erfolgt jedoch in deutlich geringerem Ausmaß als bei N₂O, da Xenon im Vergleich eine niedrigere Löslichkeit besitzt, welche ausschlaggebend für die Diffusionsrate ist. Außerdem hat Xenon ein höheres Molekulargewicht, wodurch die Diffusion noch weiter erschwert wird [97].

3.2.2.2.4 Diffusion in Hohlräume

Das Problem der Diffusion in Hohlräume, wie bereits beim Stickoxydul erwähnt, gilt auch für Xenon. Da Xenon jedoch einen noch geringeren Blut – Gas – Verteilungskoeffizienten besitzt als N₂O ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt. Allerdings sollte bei PatientInnen mit einer Luftembolie, einem Pneumothorax, oder einer der anderen oben genannten Erkrankungen nicht primär mit Xenon anästhetisiert werden [97].

3.2.2.3 Pharmakodynamik

Xenon erhält seine pharmakologischen Eigenschaften durch die reversible Inhibition exzitatorischer NMDA-Rezeptor-Kanäle. Bei einer Zufuhr von 80% Xenon wird die NMDA-aktivierte Erregung in den Neuronen des Hippocampus um circa 60% vermindert [152]. Die Bindung an die Rezeptoren erfolgt dabei kompetitiv mit Glycin [153]. Xenon hat jedoch keine oder nur geringgradige Auswirkung auf das System der GABA-Rezeptoren [154, 155]. Außerdem weist Xenon bei einem Partialdruck von 40-50 kPa einen signifikanten inhibitorischen Effekt auf nikotinische Acetylcholinrezeptoren auf [155].

Ebenfalls konnte eine deutliche Abnahme der zerebralen Aktivität im Thalamus, im temporalen Cortex, in der Amygdala und im Hippocampus beobachtet werden. Diese Regionen sind unter anderem wichtig für die Schmerzverarbeitung, das Gedächtnis und die kardiovaskuläre Regulation. Es ist also davon auszugehen,

dass viele Aspekte der Wirkung von Xenon mit der verminderten Aktivität dieser Hirnregionen assoziiert sind [156].

Der MAC-Wert für Xenon liegt bei 63,1%, obwohl lange Zeit davon ausgegangen wurde, dass dieser bei 71% liegen würde. Jedoch konnte mit Hilfe von neuen Verfahren ein genaueres Ergebnis erzielt werden [157].

Durch die hohe benötigte Konzentration wird auch für Xenon ein Konzentrationseffekt beschrieben. Dieser ist jedoch geringer ausgeprägt als beim Stickoxydul [97].

3.2.2.3.1 Herz-Kreislauf-System

Xenon als Monoanästhetikum führt zu keiner Veränderung des QTc-Intervalls bei gesunden PatientInnen. Es sind auch keine ventrikulären Arrhythmien zu beobachten [158]. In einzelnen Studien schien die myokardiale Kontraktilität [159], sowie die Herzfrequenz, der koronare Blutfluss und der myokardiale Sauerstoffverbrauch unbeeinträchtigt [160]. Im Rahmen einer Meta-Analyse konnte jedoch eine Herzfrequenzverminderung von 20% und eine Abnahme des MAP um 4% bis 5% festgestellt werden [148].

3.2.2.3.2 Zentrales Nervensystem

Während der Narkose mit 1 MAC Xenon wird der cerebrale Sauerstoffverbrauch vermindert [156]. Es dürfte auch im Rahmen einer hypoxischen Ischämie eingesetzt werden können. Es existieren Hinweise, dass durch dessen Verwendung eine neuronale Schädigung um bis zu 70% vermindert werden kann. Das therapeutische Fenster für die neuroprotektive Wirkung von Xenon beträgt dabei bis zu drei Stunden [153].

3.2.2.3.3 Respiratorisches System

Da Xenon eine hohe Viskosität und auch Dichte besitzt, erhöht sich der Atemwegwiderstand um bis zu 52%. Gleichzeitig führt es aber zu einer Bronchodilatation über die Aktivierung von β 2-Rezeptoren. Dadurch wird zwar der

erhöhte Atemwegswiderstand etwas vermindert, jedoch nicht wieder komplett ausgeglichen [146].

3.2.2.3.4 Hepatorenales System

Xenon führt zu einer Verminderung des portalvenösen Blutflusses. Der hepatoarterielle Blutfluss bleibt davon jedoch unbeeinflusst [161].

Es konnte keine Schädigung der Hepatozyten durch die Verwendung von Xenon nachgewiesen werden [162].

Xenon zeigt keine Auswirkung auf die renale Durchblutung [163].

Bei PatientInnen, die sich einer Teilnephrektomie unterziehen mussten, konnte kein Unterschied zwischen einer Xenon- und einer Isoflurannarkose hinsichtlich der postoperativen GFR festgestellt werden [164].

3.2.2.3.5 PONV

Nach einer Xenonnarkose besteht ein erhöhtes Risiko eines PONV von 34,4% im Vergleich mit einer total intravenösen Anästhesie (TIVA), bei welcher das Risiko bei 19,9% liegt [155]. Für PatientInnen mit einem vorbekannten PONV-Ereignis ist die Xenonnarkose daher nicht geeignet.

Diskussion

Zusammenfassend kommt Xenon also dem idealen Inhalationsanästhetikum am nächsten, allerdings wird es momentan auf Grund der hohen Kosten nur vereinzelt angewendet. Daher werden nach wie vor andere Anästhetika wesentlich häufiger verwendet.

Gründe für die Abkehr von Halothan sind die hohe Metabolisierungsrate, die starke Inotropie, ein starkes ozonschädigendes Potenzial, die ausgeprägte Steigerung des intrakraniellen Druckes und die schwerwiegende Komplikation einer Typ II Halothanhepatitis.

Enfluran zeichnet sich vor allem durch eine ausgeprägte Bronchodilatation aus. Diese ist ein zentraler Vorteil der Anwendung bei PatientInnen mit einer obstruktiven Lungenerkrankung. Nachteile sind jedoch die Verminderung des MAP und des HZV. Außerdem führt Enfluran zu einer erhöhten Krampfneigung.

Isofluran, das Strukturisomer von Enfluran, zeichnet sich durch eine bessere anästhetische Potenz aus (MAC 1,15%). Außerdem von Vorteil sind die geringe Metabolisierungsrate sowie die ungestörte hepatische Perfusion. Jedoch wird die Verwendung durch einen erhöhten ICP bei Kindern, eine erhöhte cerebrale Stoffwechselrate und durch die Reizung der Atemwege eingeschränkt.

Sevofluran, das zu den am häufigsten verwendeten volatilen Anästhetika zählt, hat viele positive Eigenschaften. Dazu zählen vor allem die gute Steuerbarkeit durch die geringe Löslichkeit, die kardiorespiratorische Stabilität und die vermutete Neuroprotektion. Ebenfalls zu erwähnen ist der angenehme Geruch und die fehlende Atemwegsreizung, sowie der im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika geringe Einfluss auf die Atmosphäre im Sinne eines geringen GWP.

Desfluran zählt neben Sevofluran zu den am meistverwendeten Inhalationsanästhetika. Jedoch wird sich dies nach derzeitigem Wissensstand auf Grund eines geplanten EU-Verbots ab 01.01.2026 ändern. Ausschlaggebend dafür ist der große Einfluss auf den Treibhauseffekt. Etabliert hat sich Desfluran aufgrund seiner ausgezeichneten Steuerbarkeit und geringen Metabolisierungsrate von 0,02%. Jedoch sprechen die Bronchokonstriktion und die Gefahr eines Laryngospasmus gegen die Verwendung von Desfluran.

Die Anwendung des vor allem für Kombinationsnarkosen verwendeten Stickoxyduls ist nach wie vor umstritten. Der größte Vorteil liegt wohl in der

Senkung des MAC des zweiten inhalativen Narkotikums. Gegen N₂O sprechen die fragliche Neurotoxizität, die Diffusionshypoxie, die Diffusion in Hohlräume sowie der Eingriff in das Vitamin B12 System.

Xenon zeichnet sich vor allem durch seine sehr geringe Löslichkeit aus. Diese ist die geringste der besprochenen Anästhetika. Außerdem ist von Vorteil, dass Xenon als Inertgas nicht metabolisiert wird. Nachteile ergeben sich jedoch durch die Diffusion in Hohlräume, durch die ausgeprägte Gefahr eines PONV sowie durch die geringe Potenz im Sinne eines hohen MAC-Wertes. Trotzdem ist Xenon jenes Gas, das dem idealen Inhalationsanästhetikum am nächsten kommt. Solange jedoch die hohen Produktionskosten nicht gedrosselt werden können, gilt eine breite Anwendung als unwahrscheinlich.

4 Literaturverzeichnis

1. Longnecker DE, Mackey SC. Anesthesiology. 3. ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018:551-70.
2. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie. 4. ed. Berlin: Springer; 2019:343-69.
3. Graefe K-H. Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2016; 276-9.
4. Behne M, Wilke H-J, Harder S. Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;36(1):13-26.
5. Christ David D, Kenna JG, Hammerer W, Satoh H, Pohl Lance R. Enflurane Metabolism Produces Covalently Bound Liver Adducts Recognized by Antibodies from Patients with Halothane Hepatitis. *Anesthesiology*. 1988;69(6):833-8.
6. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of Halothane, Enflurane, Isoflurane, and Desflurane to Trifluoroacetylated Liver Proteins: Association Between Protein Acylation and Hepatic Injury. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;84(1):173-8.
7. Larsen R-. Anästhesie. 12. Auflage ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2022; 17-44.
8. Seibt W-. Physik für Mediziner. 7., unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
9. Tipler PA-. Physik für Studierende der Naturwissenschaften und Technik. 8., korrigierte und erweiterte Auflage ed. Kersten P, Wagner J, editors. Berlin: Springer Spektrum; 2019:343-69.
10. Loscar M, Conzen P. Volatile Anästhetika. *Der Anaesthesist*. 2004;53(2):183-98.
11. Epstein Robert M, Rackow H, Salanitro E, Wolf Gerald L. Influence of the Concentration Effect on the Uptake of Anesthetic Mixtures: The Second Gas Effect. *Anesthesiology*. 1964;25(3):364-71.
12. Deile M, Damm M, Heller AR. [Inhaled anesthetics]. *Anaesthesist*. 2013;62(6):493-504.
13. Striebel HW-. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 10., aktualisierte Auflage ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020.

14. Larsen R. Inhalationsanästhesie. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016:139-51.
15. Thiel H-. Anästhesiologische Pharmakotherapie von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. 3., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2014.
16. Eger Edmond I, Saidman Lawrence J, Brandstater B. Minimum Alveolar Anesthetic Concentration: A Standard of Anesthetic Potency. *Anesthesiology*. 1965;26(6):756-63.
17. Jedlicka J, Groene P, Linhart J, Raith E, Mustapha D, Conzen P. Inhalationsanästhetika. *Der Anaesthesist*. 2021;70(4):343-55.
18. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *British Journal of Anaesthesia*. 1990;64(1):3-6.
19. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S72-81.
20. Scheller M, Bufler J, Schneck H, Kochs E, Franke C. Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations. *Anesthesiology*. 1997;86(1):118-27.
21. Pavel MA, Petersen EN, Wang H, Lerner RA, Hansen SB. Studies on the mechanism of general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(24):13757-66.
22. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):93.
23. Töpfer L-. BASICS Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. 6. Auflage ed. München: Elsevier Health Sciences Urban & Fischer; 2022.
24. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, et al. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth*. 1999;82(1):66-73.
25. McGain F, Muret J, Lawson C, Sherman JD. Environmental sustainability in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth*. 2020;125(5):680-92.
26. Wachter H-. Chemie in der Medizin. 10. Auflage ed. Hausen A, editor. Berlin Boston: De Gruyter; 2014.
27. Huang L, Sang CN, Desai MS. Beyond Ether and Chloroform-A Major Breakthrough With Halothane. *J Anesth Hist*. 2017;3(3):87-102.

28. Yasuda N, Targ AG, Eger EI. Solubility of I-653, Sevoflurane, Isoflurane, and Halothane in Human Tissues. *Anesthesia & Analgesia*. 1989;69(3):370-3.
29. Pardo MC, Miller RD. *Basics of Anesthesia*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
30. Reichle FM, Conzen PF. Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2003;17(1):29-46.
31. Morio M, Yuge O, Fujii K. Biotransformation and toxicity of inhalational anaesthetics. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1990;37(1):Scxvi-Scxxiii.
32. Cohen Ellis N, Trudell James R, Edmunds Henry N, Watson E. Urinary Metabolites of Halothane in Man. *Anesthesiology*. 1975;43(4):392-401.
33. Holaday DA. Absorption, biotransformation, and storage of halothane. *Environ Health Perspect*. 1977;21:165-9.
34. Li X, Pearce RA. Effects of Halothane on GABA_A Receptor Kinetics: Evidence for Slowed Agonist Unbinding. *The Journal of Neuroscience*. 2000;20(3):899-907.
35. Kotani N, Wakita M, Shin MC, Ogawa S, Nonaka K, Akaike N. Effects of halothane on GABAergic and glutamatergic transmission in isolated hippocampal nerve-synapse preparations. *Brain Res*. 2012;1473:9-18.
36. Black GW. A review of the pharmacology of halothane. *Br J Anaesth*. 1965;37(9):688-705.
37. Saidman LJ, Eger EI, 2nd. Effect of Nitrous Oxide and of Narcotic Premedication on the Alveolar Concentration of Halothane Required for Anesthesia. *Anesthesiology*. 1964;25:302-6.
38. Behrends JC-. *Physiologie*. 4., unveränderte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.
39. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, Madsen KE, Atlee JL, Kampine JP. Prolongation of the QT Interval by Enflurane, Isoflurane, and Halothane in Humans. *Anesthesia & Analgesia*. 1991;72(2):137-44.
40. Christensen MS, Hoedt-Rasmussen K, Lassen NA. Cerebral vasodilatation by halothane anaesthesia in man and its potentiation by hypotension and hypercapnia. *Br J Anaesth*. 1967;39(12):927-34.
41. Munson ES, Larson CP, Jr., Babad AA, Regan MJ, Buechel DR, Eger EI, 2nd. The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: a comparative study in man. *Anesthesiology*. 1966;27(6):716-28.

42. Forbes AR. Halothane depresses mucociliary flow in the trachea. *Anesthesiology*. 1976;45(1):59-63.
43. Brown Robert H, Zerhouni Elias A, Hirshman Carol A. Comparison of Low Concentrations of Halothane and Isoflurane as Bronchodilators. *Anesthesiology*. 1993;78(6):1097-101.
44. Frink Edward J, Jr., Morgan Scott E, Coetzee A, Conzen Peter F, Brown Burnell R, Jr. The Effects of Sevoflurane, Halothane, Enflurane, and Isoflurane on Hepatic Blood Flow and Oxygenation in Chronically Instrumented Greyhound Dogs. *Anesthesiology*. 1992;76(1):85-90.
45. Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, Ray DC, Beckett GJ, Allan LG. Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br J Anaesth*. 1988;60(2):130-5.
46. Van Dyke RA. Hepatic Centrilobular Necrosis in Rats after Exposure to Halothane, Enflurane, or Isoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1982;61(10):812-9.
47. Pohl LR, Gillette JR. A Perspective on Halothane-Induced Hepatotoxicity. *Anesthesia & Analgesia*. 1982;61(10):809-11.
48. Carrigan Thomas W, Straughen William J. A Report of Hepatic Necrosis and Death Following Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*. 1987;67(4):581-3.
49. Martin JL, Kenna JG, Pohl LR. Antibody Assays for the Detection of Patients Sensitized to Halothane. *Anesthesia & Analgesia*. 1990;70(2):154-9.
50. Bastron RD, Pyne JL, Inagaki M. Halothane-induced Renal Vasodilation. *Anesthesiology*. 1979;50(2):126-31.
51. Ball C, Westhorpe RN. Enflurane. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(3):325.
52. Terrell Ross C, Warner David S. The Invention and Development of Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane, and Desflurane. *Anesthesiology*. 2008;108(3):531-3.
53. Adams AP. Enflurane in clinical practice. *Br J Anaesth*. 1981;53 Suppl 1:27s-41s.
54. Terrell RC. Physical and chemical properties of anaesthetic agents (with an appendix on the manufacture of isoflurane). *Br J Anaesth*. 1984;56 Suppl 1:3s-7s.
55. Virtue RW, Lund LO, Phelps M, Vogel JHK, Beckwitt H, Heron M. Difluoromethyl I,I,2-trifluoro-2-chloroethyl ether as an anaesthetic agent: Results

- with dogs, and a preliminary note on observations with man. Canadian Anaesthetists' Society Journal. 1966;13(3):233-41.
56. Chase Robert E, Holaday Duncan A, Fiserova-Bergerova V, Saidman Lawrence J, Mack Frank E. The Biotransformation of Ethrane in Man. Anesthesiology. 1971;35(3):262-7.
57. Cheng G, Kendig JJ. Pre- and postsynaptic volatile anaesthetic actions on glycinergic transmission to spinal cord motor neurons. Br J Pharmacol. 2002;136(5):673-84.
58. Calverley RK, Smith NT, Prys-Roberts C, Eger EI, 2nd, Jones CW. Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. Anesth Analg. 1978;57(6):619-28.
59. ZAHED B, MILETICH DJ, IVANKOVICH AD, ALBRECHT RF, TOYOOKA ET. Arrhythmic Doses of Epinephrine and Dopamine During Halothane, Enflurane, Methoxyflurane, and Fluroxene Anesthesia in Goats. Anesthesia & Analgesia. 1977;56(2):207-10.
60. BART AJ, HOMI J, LINDE HW. Changes in Power Spectra of Electroencephalograms During Anesthesia With Fluroxene, Methoxyflurane and Ethrane. Anesthesia & Analgesia. 1971;50(1):53-63.
61. Lebowitz MH, Blitt CD, Dillon JB. Enflurane-induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. Anesth Analg. 1972;51(3):355-63.
62. MILETICH DJ, IVANKOVICH AD, ALBRECHT RF, REIMANN CR, ROSENBERG R, McKISSIC ED. Absence of Autoregulation of Cerebral Blood Flow During Halothane and Enflurane Anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 1976;55(1):100-9.
63. Royston D, Snowdon SL. Comparison of respiratory characteristics during enflurane and halothane anaesthesia. Br J Anaesth. 1981;53(4):357-67.
64. Calverley RK, Smith NT, Jones CW, Prys-Roberts C, Eger EI, 2nd. Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. Anesth Analg. 1978;57(6):610-8.
65. Ona FV, Patanella H, Ayub A. Hepatitis Associated with Enflurane Anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 1980;59(2):146-9.

66. Yentis SM. Anaesthesia, intensive care and perioperative medicine A-Z an encyclopaedia of principles and practice. Sixth edition ed. Edinburgh: Elsevier; 2019.
67. Frink Edward J, Malan TP, Isner RJ, Brown Elizabeth A, Morgan Scott E, Brown Burnell R. Renal Concentrating Function with Prolonged Sevoflurane or Enflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology*. 1994;80(5):1019-25.
68. Mazze Richard I, Sievenpiper Timothy S, Stevenson J. Renal Effects of Enflurane and Halothane in Patients with Abnormal Renal Function. *Anesthesiology*. 1984;60(2):161-2.
69. Ball C, Westhorpe RN. Isoflurane. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(4):467.
70. Hitt Ben A, Mazze Richard I, Cousins Michael J, Edmunds Henry N, Barr Gary A, Trudell James R. Metabolism of Isoflurane in Fischer 344 Rats and Man. *Anesthesiology*. 1974;40(1):62-7.
71. Jia F, Yue M, Chandra D, Homanics GE, Goldstein PA, Harrison NL. Isoflurane is a potent modulator of extrasynaptic GABA(A) receptors in the thalamus. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(3):1127-35.
72. Nishikawa K, MacIver MB. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses. *Anesthesiology*. 2000;92(1):228-36.
73. Zhang M, Chen Y, Liu J, Yang Y, Wang R, Zhang D, et al. Development of NMDA receptors contributes to the enhancement of electroencephalogram oscillations under volatile anesthetics in rats. *Front Neural Circuits*. 2022;16:1065374.
74. Eger EI. The pharmacology of inhaled anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2005;24(2):89-100.
75. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1773-88.
76. Crystal GJ. Isoflurane and the Coronary Steal Controversy of the 1980s: Origin, Resolution, and Legacy. *J Anesth Hist*. 2017;3(2):56-62.
77. Lam AM, Mayberg TS, Eng CC, Cooper JO, Bachenberg KL, Mathisen TL. Nitrous Oxide-Isoflurane Anesthesia Causes More Cerebral Vasodilation Than an Equipotent Dose of Isoflurane in Humans. *Anesthesia & Analgesia*. 1994;78(3):462-8.

78. Robertson A, Stannard W, Passant C, O'Callaghan C, Banerjee A. What effect does isoflurane have upon ciliary beat pattern: an in vivo study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(2):157-60.
79. Hendrickx JFA, Nielsen OJ, De Hert S, De Wolf AM. The science behind banning desflurane: A narrative review. *European Journal of Anaesthesiology | EJA.* 2022;39(10):818-24.
80. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 1995;82(6):1369-78.
81. Kharasch Evan D, Thummel Kenneth E. Identification of Cytochrome P450 2E1 as the Predominant Enzyme Catalyzing Human Liver Microsomal Defluorination of Sevoflurane, Isoflurane, and Methoxyflurane. *Anesthesiology.* 1993;79(4):795-807.
82. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology.* 1995;82(3):689-99.
83. Brosnan RJ, Thiesen R. Increased NMDA receptor inhibition at an increased Sevoflurane MAC. *BMC Anesthesiol.* 2012;12:9.
84. Hapfelmeier G, Schneck H, Kochs E. Sevoflurane potentiates and blocks GABA-induced currents through recombinant alpha1beta2gamma2 GABAA receptors: implications for an enhanced GABAergic transmission. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(6):377-83.
85. Bao WW, Xu W, Pan GJ, Wang TX, Han Y, Qu WM, et al. Nucleus accumbens neurons expressing dopamine D1 receptors modulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia. *Curr Biol.* 2021;31(9):1893-902.e5.
86. Fragen RJ, Dunn KL. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth.* 1996;8(5):352-6.
87. Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs.* 1996;51(4):658-700.
88. Malan Jr. PT, DiNardo JA, Isner JR, Frink Jr. EJ, Goldberg M, Fenster PE, et al. Cardiovascular Effects of Sevoflurane Compared with Those of Isoflurane in Volunteers. *Anesthesiology.* 1995;83(5):918-28.

89. Scheller Mark S, Tateishi A, Drummond John C, Zornow Mark H. The Effects of Sevoflurane on Cerebral Blood Flow, Cerebral Metabolic Rate for Oxygen, Intracranial Pressure, and the Electroencephalogram are Similar to Those of Isoflurane in the Rabbit. *Anesthesiology*. 1988;68(4):548-51.
90. Pan L, Yang F, Lu C, Jia C, Wang Q, Zeng K. Effects of sevoflurane on rats with ischemic brain injury and the role of the TREK-1 channel. *Exp Ther Med*. 2017;14(4):2937-42.
91. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, Young D, Lewis MC, Herrington C, et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane? *Br J Anaesth*. 2000;85(2):305-7.
92. Kochi T, Izumi Y, Isono S, Ide T, Mizuguchi T. Breathing Pattern and Occlusion Pressure Waveform in Humans Anesthetized With Halothane or Sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1991;73(3):327-32.
93. Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and Organ Blood Flow Responses to Halothane and Sevoflurane Anesthesia During Spontaneous Ventilation. *Anesthesia & Analgesia*. 1992;75(6):1000-6.
94. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, et al. Renal Function and Serum Fluoride Concentrations in Patients with Stable Renal Insufficiency After Anesthesia with Sevoflurane or Enflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(3):569-75.
95. Frink EJ, Jr. Desflurane--a new inhalation anesthetic. *West J Med*. 1995;162(1):54.
96. Patel SS, Goa KL. Desflurane. *Drugs*. 1995;50(4):742-67.
97. Hanne P, Marx T, Musati S, Santo M, Suwa K, Morita S. Xenon: uptake and costs. *Int Anesthesiol Clin*. 2001;39(2):43-61.
98. Ball C, Westhorpe RN. Desflurane. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):657.
99. Yasuda N, Lockhart Stephen H, Eger Edmond I, Weiskopf Richard B, Johnson Brynte H, Frelre Beth A, et al. Kinetics of Desflurane, Isoflurane, and Halothane in Humans. *Anesthesiology*. 1991;74(3):489-98.
100. Nishikawa K, Harrison NL. The actions of sevoflurane and desflurane on the gamma-aminobutyric acid receptor type A: effects of TM2 mutations in the alpha and beta subunits. *Anesthesiology*. 2003;99(3):678-84.

101. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1182-91.
102. Taheri S, Halsey MJ, Liu J, Eger EI, 2nd, Koblin DD, Laster MJ. What solvent best represents the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats, and dogs? *Anesth Analg*. 1991;72(5):627-34.
103. Young CJ, Apfelbaum JL. Inhalational anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth*. 1995;7(7):564-77.
104. Lutz Lon J, Milde James H, Milde Leslie N. The Cerebral Functional, Metabolic, and Hemodynamic Effects of Desflurane in Dogs. *Anesthesiology*. 1990;73(1):125-31.
105. Stachnik J. Inhaled anesthetic agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006;63(7):623-34.
106. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, et al. Hepatotoxicity after Desflurane Anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;83(5):1125-9.
107. Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger EI, Njoku DB. Desflurane Hepatitis Associated with Hapten and Autoantigen-Specific IgG4 Antibodies. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104(6):1452-3.
108. Wissing H, Kuhn I. The effect of desflurane on liver function markers in infants and children. Report of a study and a pertinent case report. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(9):1149-53.
109. Zafirova Z, Sheehan C, Hosseinian L. Update on nitrous oxide and its use in anesthesia practice. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):113-23.
110. Shiga T, Wajima Zi, Inoue T, Ogawa R. Nitrous oxide produces minimal hemodynamic changes in patients receiving a propofol-based anesthetic: an esophageal Doppler ultrasound study. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2003;50(7):649-52.
111. Ravishankara AR, Daniel JS, Portmann RW. Nitrous oxide (N₂O): the dominant ozone-depleting substance emitted in the 21st century. *Science*. 2009;326(5949):123-5.
112. Schönherr ME, Hollmann MW, Graf B. Lachgas. *Der Anaesthesist*. 2004;53(9):796-812.

113. Huang C, Johnson N. Nitrous Oxide, From the Operating Room to the Emergency Department. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*. 2016;4(1):11-8.
114. Hong K, Trudell James R, O'Neil James R, Cohen Ellis N. Metabolism of Nitrous Oxide by Human and Rat Intestinal Contents. *Anesthesiology*. 1980;52(1):16-9.
115. Einarsson S, Stenqvist O, Bengtsson A, Houltz E, Bengtson JP. Nitrous oxide elimination and diffusion hypoxia during normo- and hypoventilation. *Br J Anaesth*. 1993;71(2):189-93.
116. Schirmer U. Lachgas Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Der Anaesthesist*. 1998;47(3):245-55.
117. Stoelting Robert K, Eger Edmond I. Percutaneous Loss of Nitrous Oxide, Cyclopropane, Ether and Halothane in Man. *Anesthesiology*. 1969;30(3):278-82.
118. Munson ES. Transfer of nitrous oxide into body air cavities. *Br J Anaesth*. 1974;46(3):202-9.
119. Eger Edmond I, Saidman Lawrence J. Hazards of Nitrous Oxide Anesthesia in Bowel Obstruction and Pneumothorax. *Anesthesiology*. 1965;26(1):61-6.
120. Lockwood AJ, Yang YF. Nitrous oxide inhalation anaesthesia in the presence of intraocular gas can cause irreversible blindness. *British Dental Journal*. 2008;204(5):247-8.
121. Lee EJ. Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery. *Br J Anaesth*. 2004;93(3):464-6.
122. FU AD, McDONALD HR, ELIOTT D, FULLER DG, HALPERIN LS, RAMSAY RC, et al. Complications of general anesthesia using nitrous oxide in eyes with preexisting gas bubbles. *RETINA*. 2002;22(5):569-74.
123. Savage S, Ma D. The Neurotoxicity of Nitrous Oxide: The Facts and "Putative" Mechanisms. *Brain Sciences*. 2014;4(1):73-90.
124. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine*. 1998;4(4):460-3.
125. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Molecular Neurobiology*. 2002;25(2):167-89.

126. Sanders Robert D, Weimann J, Maze M, Warner David S, Warner Mark A. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology*. 2008;109(4):707-22.
127. Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger Ell, Yasuda N, Ionescu P, Rampil IJ, et al. Hemodynamic Effects of Desflurane/Nitrous Oxide Anesthesia in Volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 1991;73(2):157-64.
128. Kawamura R, Stanley TH, English JB, Hill GE, Liu WS, Webster LR. Cardiovascular responses to nitrous oxide exposure for two hours in man. *Anesth Analg*. 1980;59(2):93-9.
129. Eisele JH, Smith NT. Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth Analg*. 1972;51(6):956-63.
130. Eriksen S, Johannsen G, Frost N. Effects of nitrous oxide on systolic time intervals. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980;24(1):74-8.
131. Lichtenthal P, Philip J, Sloss LJ, Gabel R, Lesch M. Administration of nitrous oxide in normal subjects. Evaluation of systems of gas delivery for their clinical use and hemodynamic effects. *Chest*. 1977;72(3):316-22.
132. Vollmar B, Conzen P, Habazettl H, Adili F, Peter K. Does nitrous oxide affect coronary microcirculation? An intravital microscopic study in the canine heart. *Anesth Analg*. 1995;80(2):249-55.
133. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J. Pulmonary Vascular Responses to Nitrous Oxide in Patients with Normal and High Pulmonary Vascular Resistance. *Anesthesiology*. 1982;57(1):9-13.
134. Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, Dahm Peter L, Uski T. Cerebral Blood Volume (CBV) in Humans during Normo- and Hypocapnia: Influence of Nitrous Oxide (N₂O). *Anesthesiology*. 2001;95(5):1079-82.
135. Henriksen HT, Jörgensen PB. The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth*. 1973;45(5):486-92.
136. Theye Richard A, Michenfelder John D. The Effect of Nitrous Oxide on Canine Cerebral Metabolism. *Anesthesiology*. 1968;29(6):1119-24.
137. Wren WS, Meeke R, Davenport J, O'Grifoa P. Effects of nitrous oxide on the respiratory pattern of spontaneously breathing children during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1984;56(8):881-98.

138. Thomson IA, Hughes RL, Fitch W, Campbell D. Effects of nitrous oxide on liver haemodynamics and oxygen consumption in the greyhound. *Anaesthesia*. 1982;37(5):548-53.
139. Deutsch S, Bastron RD, Pierce EC, Vandam LD. The effects of anaesthesia with thiopentone, nitrous oxide, narcotics and neuromuscular blocking drugs on renal function in normal man. *British Journal of Anaesthesia*. 1969;41(10):807-15.
140. Myles Paul S, Leslie K, Chan Matthew TV, Forbes A, Paech Michael J, Peyton P, et al. Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2007;107(2):221-31.
141. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *The Lancet*. 2014;384(9952):1446-54.
142. Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, et al. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. *Neurotoxicity Research*. 2021;39(3):975-85.
143. Korsunsky G. Xenon. *International Anesthesiology Clinics*. 2015;53(2):40-54.
144. Hecker K, Baumert JH, Horn N, Rossaint R. Xenon, a modern anaesthesia gas. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70(5):255-60.
145. Kennedy RR, Stokes JW, Downing P. Anaesthesia and the 'inert' gases with special reference to xenon. *Anaesth Intensive Care*. 1992;20(1):66-70.
146. Schaefer MS, Treschan TA, Gauch J, Neukirchen M, Kienbaum P. Influence of xenon on pulmonary mechanics and lung aeration in patients with healthy lungs. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;120(6):1394-400.
147. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth*. 1998;80(2):255-6.
148. Law LS-C, Lo EA-G, Gan TJ. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122(3):678-97.
149. Maze M, Laitio T. Neuroprotective Properties of Xenon. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(1):118-24.

150. Höcker J, Grünewald M, Bein B. [Xenon anaesthesia--clinical characteristics, benefits and disadvantages and fields of application]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2012;47(6):374-80.
151. Schaefer MS, Piper T, Geyer H, Schneemann J, Neukirchen M, Thevis M, et al. Xenon elimination kinetics following brief exposure. *Drug Test Anal.* 2017;9(5):666-70.
152. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SLM, Hall AC, Lieb WR. How does xenon produce anaesthesia? *Nature.* 1998;396(6709):324-.
153. Banks P, Franks NP, Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology.* 2010;112(3):614-22.
154. Salmi E, Laitio RM, Aalto S, Maksimow AT, Långsjö JW, Kaisti KK, et al. Xenon Does Not Affect γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Binding in Humans. *Anesthesia & Analgesia.* 2008;106(1):129-34.
155. Jin Z, Piazza O, Ma D, Scarpati G, De Robertis E. Xenon anesthesia and beyond: pros and cons. *Minerva Anestesiol.* 2019;85(1):83-9.
156. Rex S, Schaefer W, Meyer Philipp H, Rossaint R, Boy C, Setani K, et al. Positron Emission Tomography Study of Regional Cerebral Metabolism during General Anesthesia with Xenon in Humans. *Anesthesiology.* 2006;105(5):936-43.
157. Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, Terui K, Kawakami H, Santo M, et al. Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Xenon with Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology.* 2001;94(4):611-4.
158. Neukirchen M, Schaefer MS, Kern C, Brett S, Werdehausen R, Rellecke P, et al. Xenon Does Not Increase Heart Rate--corrected Cardiac QT Interval in Volunteers and in Patients Free of Cardiovascular Disease. *Anesthesiology.* 2015;123(3):542-7.
159. Rossaint R, Reyle-Hahn M, Schulte am Esch J, Scholz J, Scherpereel P, Vallet B, et al. Multicenter Randomized Comparison of the Efficacy and Safety of Xenon and Isoflurane in Patients Undergoing Elective Surgery. *Anesthesiology.* 2003;98(1):6-13.
160. Stowe David F, Rehmert Georg C, Kwok W-M, Weigt Henry U, Georgieff M, Bosnjak Zeljko J. Xenon Does Not Alter Cardiac Function or Major Cation Currents in Isolated Guinea Pig Hearts or Myocytes. *Anesthesiology.* 2000;92(2):516-.

161. Iber T, Hecker K, Vagts DA, Roesner JP, Otto B, Steinicke A, et al. Xenon anesthesia impairs hepatic oxygenation and perfusion in healthy pigs. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(10):511-9.
162. Dabbagh A, Rajaei S. Xenon: A Solution for Anesthesia in Liver Disease? *Hepat Mon.* 2012;12(11):e8437.
163. Schmidt M, Marx T, Kotzerke J, Lüderwald S, Armbruster S, Topalidis P, et al. Cerebral and regional organ perfusion in pigs during xenon anaesthesia. *Anaesthesia.* 2001;56(12):1154-9.
164. Stevanovic A, Schaefer P, Coburn M, Rossaint R, Stoppe C, Boor P, et al. Renal function following xenon anesthesia for partial nephrectomy-An explorative analysis of a randomized controlled study. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181022.