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

Einfluss einer Xenon-basierten Allgemeinanästhesie auf Latenz und Amplitude somatosensibel evozierter Potentiale

Dissertation

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

vorgelegt von
Annette Rebekka Legler

2014

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: apl. Prof. Dr. Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. Grabitz

Zusammenfassung

Während Operationen an der Halsschlagader ist das Neuromonitoring mit somatosensibel evozierten Potentialen (SSEPs) zur Erkennung intraoperativer zerebraler Ischämien etabliert. Eine gute hämodynamische Stabilität während der Operation sowie eine zügige postoperative Beurteilbarkeit des Patienten sind bei diesen Operationen wünschenswert. Gegenüber einer bei Neuromonitoring geeigneten intravenösen Anästhesie mit Propofol ist eine Xenon-basierte Anästhesie sowohl in Hinblick auf die intraoperative Kreislaufstabilität als auch auf das rasche Erwachen aus der Anästhesie vorteilhaft. Inwieweit ein Neuromonitoring unter Xenon-basierter Anästhesie möglich ist, ist bisher nicht systematisch untersucht. Daher testeten wir im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung die These, dass Xenon Amplitude und Latenz somatosensibel evozierter Potentiale im direkten Vergleich zu einer Anästhesie mit Propofol nicht verändert.

Zwanzig konsekutive Patienten, die sich einer Thrombendarteriektomie der Arteria carotis interna unterziehen mussten, erhielten eine Allgemeinanästhesie mit Propofol (2,5 mg kg^{-1}als Bolus; 6 mg kg^{-1} h^{-1} kontinuierlich), Remifentanil (0,5 µg kg^{-1} min^{-1} für 2 Minuten) und Rocuronium (0,6 mg kg^{-1}), die später mit Xenon (1 MAC, endtidal 60%) bei konstanter Dosierung von Remifentanil (0,2 µg kg^{-1} min^{-1}) aufrechterhalten wurde. Medianus SSEPs wurden sowohl während Propofol als auch nach Austausch von Propfol durch Xenon, vor Beginn des operativen Eingriffs gemessen und miteinander verglichen.

Statistik: Mittelwerte ± Standardabweichung, t-Test für abhängige Variablen, Wilcoxon-Test; $p<0,05$.

Während die Latenzen der SSEPs durch Xenon (li: 22,8 ms ± 3,1 re: 22,6 ms ± 2,7) im Vergleich zu Propofol (li: 23,0 ms ± 2,0 re: 22,7ms ± 2,1) nicht beeinflusst werden ($p=0,54$/ re: $p=0,74$) senkt Xenon die Amplituden der SSEPs (re: 1,4 µV ± 0,8 /li: 1,3 µV ± 0,7) im Vergleich zu denen unter Propofol (re: 3,7 µV ± 1,8/ li: 3,5 µV ± 1,5) um 43 % ±25 ($p<0.01$). Herzfrequenz, Blutdruck, Anästhesietiefe und Temperatur unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Als Ausdruck hämodynamischer Instabilität benötigten Patienten unter Propofolanästhesie signifikant höhere Noradrenalindosen (P: 0.07 µg kg^{1} Min^{-1} ± 0.04 vs. Xe: 0.028 kg^{-1} Min^{-1} ± 0.021; $p<0,05$) zur Einstellung eines ausreichenden arteriellen Mitteldruckes (P: 90,60 mmHg±14,99 vs. Xe: 93,10 mmHg ± 9,57; $p=0,4$). Wir schlussfolgern daraus, dass unter Xenon-basierter Allgemeinanästhesie die Ableitung somatosensibel evozierter Potentiale trotz Halbierung der Amplituden bei etwa 1 MAC problemlos durchführbar ist.

Abkürzungen

A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
CBF	Zerebraler Blutfluss-cerebral bloodflow
CCT	Zentrale Überleitungszeit - central conduction time
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMEA	European Medicines Agency
EP	Evoziertes Potential
$etCO_2$	endtidales CO_2
G	Gauge
g	Gramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
h	Stunde
HCO_3^-	Hydrogencarbonat-Ion
kg	Kilogramm
mA	Milliampere
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
mg	Milligramm
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
N.	Nervus
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NMDA Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor

N_2O	Distickstoffmonoxid, Lachgas
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
PONV	Postoperative nausea and vomiting
sec	Sekunde
SSEP	Somatosensibel evozierte Potentiale
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TEA	Thrombendarteriektomie
Vol-%	Volumenprozent
ZVK	Zentralvenöser Katheter
µg	Mikrogramm

Inhaltsverzeichnis

Einleitung ... 1

1.1 Anästhesie zur Thrombendarteriektomie der A. carotis interna ... 1

1.2 Xenon ... 4

1.3 Xenon in der Medizin ... 4

1.4 Wirkungsmechanismus ... 4

2 Ziele der Arbeit ... 6

3 Material und Methoden ... 7

3.1 Anästhesie ... 7

3.2 Messung der Zielvariable: Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) ... 8

3.2.1 Auswertung der SSEPs ... 9

3.2.2 Bewertung ... 10

3.3 Narcotrendindex® ... 10

3.4 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck und Temperatur ... 11

3.5 Noradrenalindosis ... 11

3.6 Periphere Sauerstoffsättigung, endtidales Kohlenstoffdioxid, Blutgase ... 12

3.7 Studienprotokoll ... 12

3.8 Statistik ... 14

4 Ergebnisse ... 15

4.1 Zielvariablen: Latenz und Amplitude somatosensibel evozierter Potentiale ... 16

4.1.1 Latenz der SSEPs ... 16

4.1.2 Amplitude der SSEPs ... 17

4.2 Narcotrendindex® ... 18

4.3 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Körpertemperatur ... 18

4.4 Noradrenalindosis ... 20

4.5 Periphere Sauerstoffsättigung , endtidales Kohlenstoffdioxid, Blutgase ... 20

5 Diskussion ... 22

5.1 Auswahl des Monitoringverfahren 22
5.2 Einfluss von Xenon auf die Amplitude der SSEPs 24
5.3 Einfluss von Xenon auf die Latenz der SSEP 29
5.4 Xenon in der Anästhesie 30
5.5 Methodenkritik: 34
5.6 Aussicht 35
5.7 Schlussfolgerung 36
6 Literatur-und Quellenverzeichnis 37
7 Anhang 44
8 Lebenslauf 45
9 Danksagung 46

Abbildungsverzeichnis:

Abb 1: Schematische Darstellung der somatosensiblen Leitungsbahnen 2
Abb 2: Position der Nadelelektroden des N. medianus 8
Abb 3: Position der Nadelelektroden 9
Abb 4: Messung und Bezeichnung der Latenzen und Amplituden evozierter Potentiale 10
Abb 5: Studienprotokoll 13
Abb 6: Latenzen der somatosensibel evozierten Potentiale Propofol vs. Xenon 16
Abb 7: Amplitude der somatosensibel evozierten Potentiale Propofol vs. Xenon 17
Abb 8: Orginalableitung SSEP 17
Abb 9: Narcotrendindex® Propofol vs. Xenon 18
Abb 10: Herzfrequenz Propofol vs. Xenon 18
Abb 11: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) Propofol vs. Xenon 19
Abb 12: Noradrenalindosis Propofol vs. Xenon 20

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht der Operationsindikation 15
Tabelle 2: Periphere Sauerstoffsättigung, endtidales Kohlendioxid und Blutgase 21

Einleitung

1.1 Anästhesie zur Thrombendarteriektomie der A. carotis interna

Die Thrombendarteriektomie (TEA) der Arteria carotis interna (ACI) stellt die standardisierte kurative Therapie symptomatischer Karotisstenosen dar. In den S3 Leitlinien der Fachgesellschaften zur Therapie extrakranieller Karotisstenosen wird empfohlen, ebenfalls bei Patienten mit einer asymptomatischen 60-99 % Stenose eine TEA zu erwägen (1).

Während der TEA wird die ACI geklemmt, der atherosklerotische Plaque entfernt und eine Patchplastik eingenäht. Dies führt während der Operation zu einer Blutflussunterbrechung der zu operierenden Halsschlagader. Die Versorgung des Gehirns erfolgt nun über die A. carotis der Gegenseite und die Aa. vertebrales. Bei einem Großteil der Patienten ist diese Kollateralversorgung über den Circulus arteriosus cerebri ausreichend und wird ohne neurologische Folgen toleriert. Bei 8–15% der Patienten führt diese Unterbrechung jedoch zu einer Minderversorgung des durch die A. cerebri media versorgten Hirngebietes (2). Bei welchen Patienten dies der Fall ist, kann präoperativ nicht vorhergesagt werden (3). Aus diesem Grund werden intraoperative Neuromonitoringverfahren genutzt, um eine zerebrale Ischämie frühzeitig zu erkennen. Ist dies der Fall, wird versucht durch Einlage eines intraluminalen Shunts eine ausreichende Hirndurchblutung aufrechtzuerhalten.

Die TEA wird zu einem Großteil in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Ein ausreichendes zerebrales Sauerstoffangebot wird intraoperativ bei möglichst unverändertem arteriellem Blutdruck und unter Vermeidung einer ausgeprägten Anämie angenommen. Somit kommt einer Allgemeinanästhesie, die möglichst keine Kreislaufveränderungen und damit eine hämodynamische Stabilität bewirkt, eine besondere Bedeutung zu. Da die Inzidenz perioperativer Schlaganfälle mit 5,5 % angegeben wird (4), ist die zügige postoperative neurologische Beurteilbarkeit des Patienten von großer Wichtigkeit.

Um während Operationen eine Ischämie und dadurch bedingte Schädigung neuronaler Strukturen zu detektieren, gibt es die Möglichkeit den operativen Eingriff unter Regionalanästhesie durchzuführen, was die direkte neurologischen Testung am wachen Patienten erlaubt. Wesentlich häufiger erfolgt die Operation unter Allgemeinanästhesie mit Durchführung eines intraoperativen Neuromonitoring (IOM). Hierfür ist die Ableitung evozierter Potentiale (EP) ein etabliertes Verfahren (12).

Ein evoziertes Potential ist eine Welle elektrischer Aktivität, die zeitlich gekoppelt nach einem Reiz (physiologisch oder unphysiologisch) erfolgt. Es können entweder Sinnesorgane gereizt werden (akustische und visuelle EPs) oder periphere Nerven; dies ist bei somatosensibel evozierten Potentialen (SSEP) der Fall. Bei der Ableitung motorisch evozierter Potentiale (MEP) wird der motorische Kortex transkraniell stimuliert und die daraus resultierende Muskelaktivität gemessen.

SSEPs sind elektrische Antworten auf die Reizung eines peripheren Nerven. Sie werden über die sensorische Leitungsbahn, den ipsilateralen Rückenmarkshinterstrang, die Medulla oblongata und den Thalamus bis zum sensorischen Kortexareal des Gyrus postcentralis weitergeleitet (5) (siehe Abbildung 1).

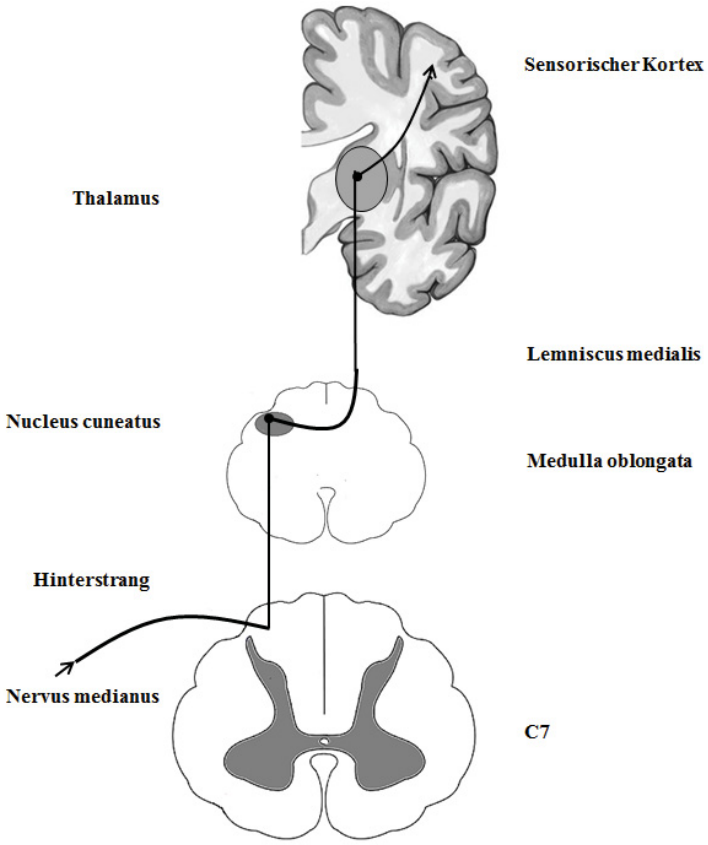

Abb 1: Schematische Darstellung der somatosensiblen Leitungsbahnen

Somatosensibel evozierte Potentiale werden über das 1. Neuron zum Rückenmarkshinterstrang über den Fasciculus cuneatus zum Nucleus cuneatus weitergeleitet und auf das 2. Neuron umgeschaltet. Das 2. Neuron kreuzt in der Medulla oblongata auf die Gegenseite und zieht im Lemniscus medialis durch den Hirnstamm und endet im Thalamus. Das 3. Neuron endet im sensorischen Kortexareal des Gyrus postcentralis (6). (Zeichnung modifiziert nach Stöhr, Evozierte Potentiale, 2005)

Es ist möglich, nach elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven, das EP als Welle mit einer definierten Zeitverzögerung (Latenz) und Höhe (Amplitude) über der spinalen Leitungsbahn als zervikales oder auch subcortikales Potential oder über dem kontralateralen sensorischen Kortex als kortikales Potential abzuleiten.
Die Amplituden evozierter Potentiale sind sehr viel niedriger als die spontan auftretende hirnelektrische Hintergrundaktivität. Diese Hintergrundaktivität tritt ungekoppelt zum Reiz auf. Um das EP aufzuzeichnen, werden Mittelungsverfahren eingesetzt, mit deren Hilfe 100 bis 500 Potentiale aufsummiert und gemittelt werden, um das Signal aus dem reizunabhängigen EEG und anderen Artefakten herauszufiltern. Mit zunehmender Anzahl dieser sogenannten „Sweeps“ wird die Amplitude des EP genauer, jedoch die Analysezeit verlängert (7). Intraoperative Veränderungen der EPs können durch Schädigungen von Nerven, Ischämie und damit neuronalem Zelluntergang oder durch physiologische und pharmakologische Einflussfaktoren bedingt sein. Zu den physiologischen Einflussfaktoren zählen unter anderem der Blutfluss, der Sauerstoffgehalt im Blut und die Temperatur. Zu den pharmakologischen Einflussfaktoren zählen eine Reihe von Medikamenten, darunter Sedativa und Inhalationsanästhetika (8).

Bei Karotisoperationen hat sich die Ableitung der SSEPs des Nervus medianus oder des Nervus tibialis durchgesetzt. Die SSEPs werden nicht nur nach kortikalen und subkortikalen Potentialen klassifiziert, sondern können auch in frühe (< 30 ms), mittlere (30–75 ms) und späte (> 75 ms) Potentiale eingeteilt werden (8).
Die Ableitung evozierter Potentiale gelang Dawson erstmals 1947 und schon 1954 konnte er durch Summation und Mittelung mit Hilfe eines Rechners ein Verfahren vorstellen, dass eine gute Ableitung der Potentiale erlaubte (9,10). In der klinischen Routine werden SSEPs heutzutage zur frühen Diagnostik der Multiplen Sklerose und bei Myokloniediagnostik eingesetzt. Auch auf der Intensivstation zur Diagnose und Prognose des posttraumatischen und ischämischen Komas hat die Ableitung der SSEPs ihren Stellenwert (11). Durch hohe Sensitivität und Spezifität werden SSEPs intraoperativ nicht nur bei Karotisoperationen sondern ebenfalls in Kombination mit MEPs in der orthopädischen Wirbelsäulenchirurgie (Korrekturspondylodese, Pedikelschraubenimplantation und lumbale dorsale Instrumentierung) und der Aortenchirurgie eingesetzt. In der Neurochirurgie ist das intraoperative Neuromonitoring bei Resektionen intraspinaler und intrakranieller Tumoren aber auch bei vaskulären Eingriffen etabliert (12).

1.2 Xenon

Xenon gehört gemeinsam mit Helium, Neon, Argon, Krypton und Radon in die chemische Gruppe der Edelgase. Sie stehen im Periodensystem in der 8. Hauptgruppe. Diese Elemente sind chemisch inert, das heißt ihre äußere Elektronenhülle ist vollständig mit Elektronen besetzt und sie haben eine geringe Neigung mit anderen Molekülen zu reagieren (13). Xenon wurde 1898 von Sir William Ramsey und Morris W. Trave durch fraktionierte Destillation des Edelgases Krypton entdeckt (14). Xenon ist das seltenste stabile Element auf der Erde, da der größte Teil des auf der Erde entstandenen Gases in die Atmosphäre entweicht. Der Anteil, des in der Atmosphäre vorhandenen Gases, beträgt $8 \cdot 10^{-9}$ Vol-%, wodurch die Herstellungskosten, von ungefähr 15 Euro pro Liter, sehr hoch sind (15). Xenon ist ein farb- und geruchloses, nicht explosives und nicht teratogenes Gas und hat keinen Einfluss auf den Treibhauseffekt (13). Heute wird Xenon außerhalb der Medizin vor allem als Füllgas von Lampen eingesetzt.

1.3 Xenon in der Medizin

Erste tierexperimentelle Studien zur narkotischen Wirksamkeit von Xenon an Mäusen erfolgten bereits im Jahr 1946 durch Lawrence und Kollegen (16) und durch Cullen und Gross konnte erstmalig die Wirkung von Xenon am Menschen gezeigt werden (17). Die Zulassung als Inhalationsanästhetikum in Deutschland erfolgte im Jahr 2005 für Patienten der ASA Klassifikation I, II und III. Im Jahr 2007 wurde Xenon auch von der European Medicines Agency (EMEA) jedoch lediglich für Patienten der ASA I und II Klassifikation zugelassen.

1.4 Wirkungsmechanismus

Xenon besitzt anästhetische Eigenschaften unter normobaren Bedingungen. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) beträgt etwa 60% und ist damit höher als der MAC-Wert der meisten anderen Inhalationsanästhetika (15). Der MAC-Wert ist definiert als die Konzentration bei der 50% der Patienten nicht mehr auf den Hautschnitt mit einer Abwehrbewegung reagieren (18).

Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist mit 0,115 deutlich niedriger als bei anderen Inhalationsanästhetika (19). Dieser Wert beschreibt die Löslichkeit eines Anästhetikums im Blut. Je niedriger der Wert ist umso rascher findet ein Ausgleich von Partialdruckdifferenzen statt (20). Somit zeichnet sich Xenon auf Grund einer raschen Äquilibrierung durch sehr kurze Einschlaf-und Aufwachzeiten aus.

Der genaue Wirkmechanismus ist zurzeit noch Gegenstand intensiver Forschungen. Xenon hat, im Gegensatz zu anderen Anästhetika, nahezu keinen Effekt auf den γ-Aminobuttersäure Rezeptor. Franks und Kollegen konnten in vitro nachweisen, dass Xenon den exzitatorischen Neurotransmitter N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) an seinem Rezeptor antagonisiert. (21). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass dies durch Bindung des Xenons an die Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors geschieht (22). Anästhetika, die ebenfalls antagonistisch am NMDA Rezeptor wirken, sind Ketamin und Distickstoffmonoxid (N_2O), auch als Lachgas bezeichnet.

Eine beschriebene Eigenschaft Xenons, die sich von anderen Inhalationsanästhetika der Gruppe der halogenierten Chlorkohlenwasserstoffe (Sevofluran, Isofluran, Desfluran) unterscheidet, ist seine gute analgetische Wirksamkeit, die durch die Inhibition des NMDA Rezeptors im Hinterhorn des Rückenmarks erklärt wird (23). Allerdings scheint dies, im Gegensatz zu N_2O, unabhängig einer agonistischen Wirkung an Opioidrezeptoren zu sein, da Xenons analgetische Wirkung nicht durch Naloxon aufgehoben werden kann (24).

Sowohl an ASA I - II Patienten, als auch an kardialen Risikopatienten, konnte die im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika und Propofol bemerkenswerte hämodynamische Stabilität gezeigt werden (25–27). Diese Kreislaufstabilität wird durch Hemmung des Noradrenalintransporters bei unveränderter Barorezeptreagibilität und Sympathikusaktivität unter Xenonmonoanästhesie erklärt. Die Noradrenalin-Plasmakonzentration ist durch die beschriebene Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme verdoppelt (28).

Zu den organprotektiven Effekten von Xenon gibt es zahlreiche tierexperimentelle Studien. So konnten neuroprotektive Effekte durch Xenon nachgewiesen werden (29). Auch kardioprotektive (30), sowie nephroprotektive Effekte werden für Xenon postuliert (31).

2 Ziele der Arbeit

Während einer Allgemeinanästhesie für Operationen an der Halsschlagader sind stabile Kreislaufverhältnisse und ein rasches Erwachen aus der Anästhesie zur postoperativen neurologischen Beurteilung wünschenswert. Das Inhalationsanästhetikum Xenon könnte dazu beitragen diese Ziele zu erreichen.

Zur Erkennung intraoperativer zerebraler Ischämien ist das Neuromonitoring mit somatosensibel evozierten Potentialen (SSEPs) für Thrombendarteriektomien der A. carotis etabliert.

Ob Xenon die Ableitung von SSEPs – wie für andere inhalativen Anästhetika bekannt – beeinträchtig, ist bisher nicht untersucht.

Daher testeten wir folgende Hypothese:

Unter Xenon-basierter Allgemeinanästhesie verändern sich Amplitude und Latenz von SSEPs im direkten Vergleich zu einer total intravenösen Anästhesie mit Propofol und einem Opioid nicht.

3 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung an Patienten, die sich einer TEA der Arteria carotis unterzogen. Sie wurde durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Votum 3867 vom 25.05.2012). Die initiale Fallzahlberechnung ergab eine Fallzahl von 20 Patienten um eine 30%ige Reduktion der SSEP Amplituden durch Xenon (Effektstärke 0,6) bei einer Power von 80% zu detektieren.

3.1 Anästhesie

Die Patienten erhielten vor der Operation keine medikamentöse Prämedikation. Vor Anästhesieeinleitung erhielten die Patienten eine periphere Venenverweilkanüle. Ein Fünf Kanal EKG sowie eine periphere Sauerstoffsättigung wurden abgeleitet und die Narcotrend®-Elektroden, zur Messung der Narkosetiefe (siehe 3.3), platziert. In Lokalanästhesie (Lidocain 1%) wurde unter sterilen Kautelen eine arterielle Kanüle (Fa. Vygon, 20G, 8cm) in Seldinger-Technik in die Arteria radialis eingelegt und eine Blutgasanalyse unter Raumluft gemessen. Die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und der invasive Blutdruck wurden kontinuierlich gemessen.

Die Patienten wurden entsprechend des klinikinternen Standards mit 100 % Sauerstoff präoxygeniert und eingeleitet (siehe Anhang: Standardnarkose). Für die Beatmung wurde das Tangens 2c Ventilatorsystem (EKU Elektronik, Leiningen) verwendet. Es erfolgte die Narkoseeinleitung mit Remifentanil (0,5 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$ für 2 Minuten), Propofol (2,5 $mg\ kg^{-1}$) und Rocuronium (0,6 $mg\ kg^{-1}$). Die Patienten wurden laryngoskopiert, orotracheal intubiert und volumenkontrolliert beatmet. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte zunächst mit einer kontinuierlichen Infusion Propofol (6 $mg\ kg^{-1}\ h^{-1}$) und Remifentanil (0,2 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$; Narcotrend® Zielwert: 40). Ein zentralvenöser Katheter (7 Fr. Multi-Lumen-ZVK, 1x16 G., 2x18 G., 20 cm, Fa. ARROW) wurde über die Vena jugularis interna der zum Operationssitus kontralateralen Seite eingebracht und, wenn möglich bei Sinusrhythmus, direkt durch Ableitung des EKGs aus dem rechten Vorhof, über den distalen ZVK-Schenkel, lagekontrolliert. Über den ZVK konnte nun eine kontinuierliche Noradrenalininfusion angeschlossen werden, um den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) auf Werte zwischen 80 und 100 mmHg einzustellen. Der/Die Angiotechniker/in platzierte nun die Nadelelektroden zur kontinuierlichen Ableitung der SSEPs. Diese wurden unter Propofol-Remifentanil Anästhesie abgeleitet. Danach wurde

das Inhalationsanästhetikum Xenon (LENOXe™, Air Liquide Santé, Paris, Frankreich) dem inspiratorischen Gasgemisch zugeführt, bis eine endtidale Xenon Konzentration von 60 % erreicht wurde. Die kontinuierliche Propofolinfusion wurde beendet und die SSEPs erneut unter Xenon-Remifentanil Anästhesie gemessen (siehe Studienprotokoll). Während der gesamten Operation wurde eine ausreichende Anästhesietiefe bei einem Narcotrend®-Index um 40 angenommen.

3.2 Messung der Zielvariable: Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP)

Zur Ableitung der Medianus SSEPs wurden zwei Nadelelektroden (Anode und Kathode) zur Stimulation des N. medianus zwei cm unterhalb des Handgelenkes zwischen den Sehnen des Musculus palmaris longus und des Musculus flexor carpi radialis durch den/die Angiotechniker/in angebracht (siehe Abbildung 2).

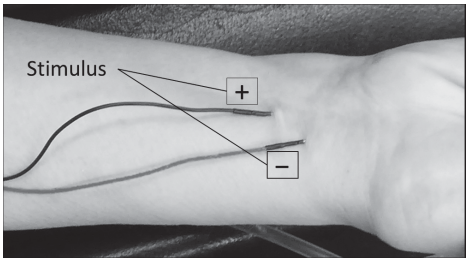

Abb 2: Position der Stimulationselektroden des N. medianus

Die kranialen Ableitungselektroden wurden nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem (32) bilateral positioniert. Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, wurden die Elektroden C3′ und C4′ über dem sensomotorischen Kortex, 2 cm hinter C3 bzw. C4, 7 cm seitlich und 3,5 cm distal des Scheitels (Cz) angebracht. Die Referenzelektrode Fpz wurde über der Stirn platziert. Um das SSEP Signal aus dem EEG Signal herausfiltern zu können, wurden zwei EEG Elektroden F7 und F8 ebenfalls bilateral angebracht.

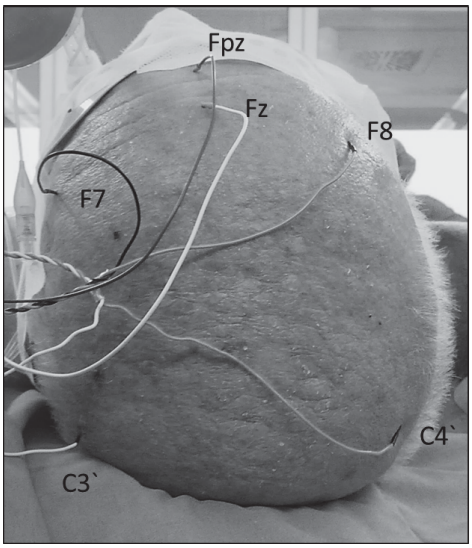

Abb 3: Position der Ableitungselektroden

Position der Nadelelektroden beispielhaft an einem Patienten nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem zur Ableitung der Medianus SSEPs. Cz: Scheitel; Fpz: Referenzelektrode; C3`: Elektrode über sensomotorischem Kortex; F7 und F8: Elektroden zur EEG Ableitung

Zur Ermittlung der individuellen optimalen Reizstärke wurde anfänglich mit 25 mA bis maximal 50 mA bis zum Erreichen der motorischen Schwelle gereizt. Der N. medianus wurde drei bis fünf Mal pro Sekunde stimuliert. Die Mittelung der Potentiale erfolgte mit 250 Wiederholungen und wurde durch einen 20-1000 Hertz-Band-Pass Filter gefiltert. Die Analysezeit betrug 50 ms.

Die Aufzeichnung erfolgte mit dem Nicolet/Endeavor CR Monitor (Höchberg) und wurde mit der Nicolet Endeaver CR Software für simultanes, multimodales und intraoperatives Neuromonitoring ausgewertet. Die Latenzen und Amplituden wurden beidseitig kontinuierlich abgeleitet und zum Messzeitpunkt 1 (P) und 2 (Xe) (siehe Studienprotokoll, Abb.5) ausgewertet.

3.2.1 Auswertung der SSEPs

Für die Auswertung evozierter Potentiale muss sichergestellt sein, dass sich das Potential in gleicher Form, Latenz und Amplitude reproduzierbar darstellen lässt. Der Latenzunterschied sollte nicht mehr als 0,25 ms betragen und die Amplitude nicht mehr als 20% bei wiederholten Messungen abweichen

Die Potentialgipfel werden negativ nach oben abgebildet und mit der mittleren Latenz (Abstand vom Reiz zum Potentialgipfel) bezeichnet. N20 bedeutet negativ 20 ms nach

Stimulus. Die Amplitude des Primärkomplexes wird „peak to peak“ gemessen, vom Amplitudenmaximum bis- minimum der folgenden Amplitude (5) (siehe Abbildung 4).

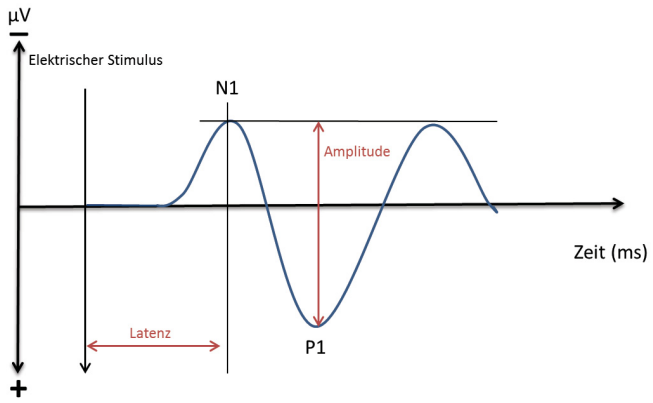

Abb 4: Messung und Bezeichnung der Latenzen und Amplituden evozierter Potentiale

Buchner: Evozierte Potentiale, Diagnostik, Okulographie, Thieme 2005 (Mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags)

3.2.2 Bewertung

Bei Ableitung der Medianus SSEPs während Carotisoperationen wird das N20/P25 Potential überwacht. Zur einfacheren Beurteilung von Veränderungen werden die Potentiale als „Wasserfall“ dargestellt. Allgemein wird eine Amplitudenabnahme um 50 % als Zeichen einer zerebralen Sauerstoffminderversorgung angesehen (33) und die Einlage eines intraluminalen Shunts empfohlen. Außerdem kann das Neuromonitoring zur Steuerung des Blutdrucks und zur Kontrolle der Shuntfunktion herangezogen werden, da ein Anheben des mittleren arteriellen Blutdrucks oder ein Ausgleich einer ausgeprägten Anämie zu einer Normalisierung pathologischer Befunde im SSEP führen kann (1). Als unterstützende Maßnahme ist es sinnvoll, bei Verschlechterung der Potentiale, zur Erhöhung des Sauerstoffgehaltes im Blut die inspiratorische Sauerstoffkonzentration auf 1,0 zu erhöhen.

3.3 Narcotrendindex®

Die Messsung der Narkosetiefe erfolgte während der Anästhesie mit Hilfe des Narcotrend® Elektroencephalogramms (Narcotrend®, Dres. B.+A. Schulz, Hannover) über drei selbstklebende Elektroden, die auf der Stirn des Patienten platziert wurden. Der Narcotrend® führt eine automatische Klassifikation auf der Grundlage visuell bewerteter EEG Abschnitte durch. Dabei wird ein numerischer Index von 100 (wach) bis 0 (sehr tiefe

Hypnose) verwendet. Für eine ausreichend tiefe Allgemeinanästhesie werden Werte unter 65 angestrebt. Werte unter 37 entsprechen einer Allgemeinanästhesie mit tiefer Hypnose und Werte unter 13 einer Allgemeinanästhesie mit erweiterter Burst Suppression. Die Berechnung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen sowie Artefakte (34). Für Propofol- sowie für Xenon-basierten Anästhesien ist der Narcotrend® Monitor ausreichend validiert (35,36).

3.4 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck und Temperatur

Die Darstellung des EKG, des MAP und der Temperatur erfolgte mit dem Patientenmonitor Solar® 8000M (GE-Marquette, Buckinghamshire, Großbritannien). Die Herzfrequenz wurde über ein 5-Kanal EKG mit 5 selbstklebenden Elektroden abgeleitet. Die Elektroden für den linken und rechten Arm wurden jeweils rechts und links unterhalb des Schlüsselbeins, die Elektroden für das linke und rechte Bein jeweils am unteren Thoraxrand und die Thoraxelektrode in der linken Thoraxmitte in der Axillarlinie geklebt (V5). Hiermit wurde die Ableitung II nach Einthoven kontinuierlich dargestellt und die Herzfrequenz abgeleitet.

Nach Einlegen der arteriellen Kanüle wurde diese mit einem Spülsystem verbunden und über einen Drucksensor, der in Höhe der Thoraxmitte positioniert wurde, mit dem Monitor verbunden. Hierüber wurden nach Nullabgleich eine kontinuierliche Druckkurve und die Werte des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes dargestellt.

Die Körpertemperatur konnte mit einem Blasenkatheter, der mit Temperatursensor ausgestattet ist, kontinuierlich gemessen werden.

3.5 Noradrenalindosis

Die Noradrenalininfusion (1mg Noradrenalin/50ml NaCl 0,9%) wurde über eine Spritzenpumpe Perfusor®fm (Braun, Melsungen AG, Deutschland) an den ZVK angeschlossen und die Infusionsdosis in ml/h eingestellt, so dass sich der mittlere arterielle Blutdruck des Patienten im Bereich zwischen 80 und 100 mmHg befand. Über die Infusionsrate pro Stunde und dem Gewicht des Patienten wurde die Noradrenalindosis in $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$ berechnet.

3.6 Periphere Sauerstoffsättigung, endtidales Kohlenstoffdioxid, Blutgase

Die Ableitung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte über ein Pulsoxymeter, das an einem der Finger platziert wurde. Hierüber wurde die Sauerstoffsättigung oxymetrisch gemessen, sowie eine periphere Pulswelle mit dem Solar 8000M Monitor kontinuierlich registriert.

Für die Beatmung wurde das Tangens 2C mobile 12 (EKU Elektronik, Leiningen) verwendet. Hierüber konnte das endexpiratorische CO_2 kontinuierlich gemessen werden

Für die Blutgasanalyse wurde mit einer heparinisierten Spritze (PICO50, Radiometer, Willich) Blut aus der arteriellen Kanüle entnommen und mit einem „point of care" Blutgasanalysegerät (ABL 800 Flex, Radiometer, Willich) direkt nach Abnahme analysiert.

3.7 Studienprotokoll

Zum Messzeitpunkt 1, der Patient befand sich unter einer total-intravenösen-Anästhesie (TIVA) mit kontinuierlich verabreichtem Propofol/Remifentanil, erfolgte die Registrierung der SSEPs, des Narcotrendindex®, der Herzfrequenz, des MAPs, der Temperatur, der Noradrenalindosis, der Sauerstoffsättigung (SpO_2) und des endtidalen CO_2. Über eine Blutgasanalyse konnten die Parameter Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), pH und Base Excess (BE) ermittelt werden (siehe Abbildung 5).

Danach wurde Xenon zum inspiratorischen Gasgemisch zugefügt, bis eine endtidale Konzentration von 60% erreicht wurde und der Propofolperfusor wurde ausgeschlichen. Zum Messzeitpunkt 2 befand sich der Patient nun unter einer Xenon-Remifentanil-basierten Allgemeinanästhesie (Xe) und es erfolgte erneut die Aufzeichnung der oben genannten Parameter und die Auswertung einer arteriellen BGA.

Erst nach der Registrierung begann die Operation an der Halsschlagader und wurde unter Xenon basierter Allgemeinanästhesie durchgeführt.

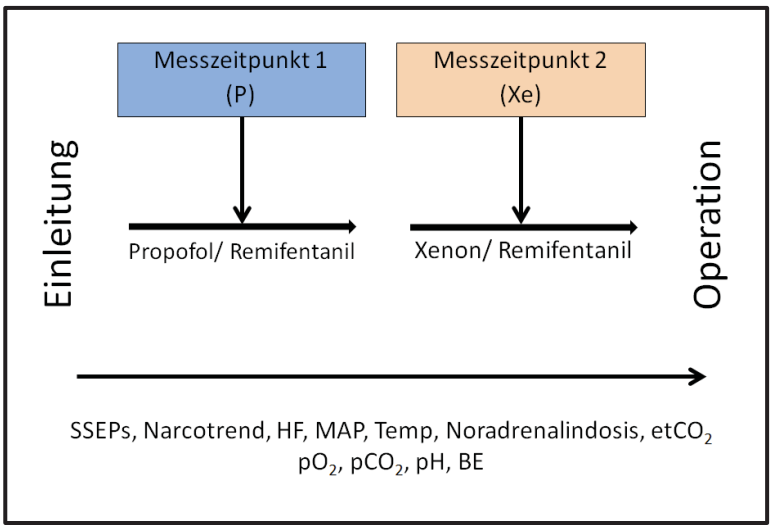

Abb 5: Studienprotokoll

Die Parameter: SSEP (somatosensibel evozierte Potentiale), Narcotrend®, HF (Herzfrequenz), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck), Temp (Temperatur vesical), Noradrenalindosis und $etCO_2$ (endtidales CO_2) werden durchgängig registriert und an 2 Messzeitpunkten (P) Propofol/Remifentanil-Anästhesie und (Xe) Xenon/Remifentanil Anästhesie erfasst und ausgewertet. pO_2 (Sauerstoffpartialdruck), pCO_2 (Kohlendioxidpartialdruck), pH und BE (Base Excess) wurden über eine arterielle Blutgasanalyse bestimmt.

3.8 Statistik

Alle Daten wurden mit dem Programm Statistical Package for the Social Science (SPSS) 21.0 für Windows analysiert.

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Es wurden die primären Zielvariablen (Latenz und Amplitude somatosensibel evozierter Potentiale), sowie die sekundären Zielvariablen (MAP, Herzfrequenz, Noradrenalindosis und Narcotrend®-Index) unter Propofol-basierter Anästhesie (P) in dem gleichen Patientenkollektiv mit denen unter Xenon-basierter Allgemeinanästhesie (Xe) verglichen, so dass zwei abhängige Gruppen vorlagen.

Es wurden zweiseitige t-tests für abhängige Stichproben durchgeführt, wobei die Voraussetzung der Normalverteilung der Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft wurde.

Für die Variablen Temperatur, endtidales Kohlendioxid ($etCO_2$), periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2), Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), pH und Base Excess wurde der Wilcoxon Test für abhängige Stichproben gerechnet.

Ergebnisse mit $p < .05$ wurden als signifikant erachtet.

Eine initiale Fallzahlberechnung ergab eine Fallzahl von 20 Patienten um eine 30%ige Reduktion der SSEP Amplituden durch Xenon (Effektstärke 0,6) bei einer Power von 80% zu detektieren.

Nullhypothese H_0: Es gibt keinen Unterschied in Latenz und Amplitude somatosensibel evozierter Potentiale zwischen den Gruppen P und Xe.

4 Ergebnisse

Es wurden Daten von 21 Patienten erhoben (Alter: 70 Jahre ± 10), davon waren 15 Patienten weiblich und 6 männlich. Die Operationen fanden zwischen dem 19.03.2012 und dem 05.11.2012 statt. Die Indikation zur Operation wurde, je nach Stenosegrad und klinischer Symptomatik, durch die Gefäßchirurgie gestellt (siehe Tab. 1.)

Diagnose	**Zu operierende Seite**	
	rechts	links
Symptomatische ACI Stenose	5	4
Asymptomatische ACI Stenose	6	4
Revisions - Operation	1	1

Tabelle 1: Übersicht der Operationsindikation

Anzahl der Patienten nach Indikation und Lokalisation/ ACI Stenose: Arteria carotis interna Stenose

Bei einem Patienten wurde aufgrund einer niedrigen Potentialamplitude nach Anästhesieeinleitung auf eine Xenongabe verzichtet, so dass 20 vollständige Datensätze zur Amplitude und Latenz der SSEPs, sowie der Herzfrequenz, des MAPs, der Noradrenalindosis, des Narcotrend®-Index und der Sauerstoffsättigung (SpO_2) ausgewertet werden konnten. Bei allen 20 Patienten konnten problemlos Medianus SSEPs sowohl unter Propofol als auch unter Xenonanästhesie abgeleitet werden. Das endexpiratorische CO_2 konnte bei 18 Patienten und die Körpertemperaturdaten bei 13 Patienten zu beiden Messzeitpunkten ausgewertet werden. Arterielle Blutgasanalysen (pO_2, pCO_2, pH und Base Excess) konnten unter Propofolanästhesie bei 5 Patienten und unter Xenonanästhesie bei 18 Patienten erhoben werden.

4.1 Zielvariablen: Latenz und Amplitude somatosensibel evozierter Potentiale

4.1.1 Latenz der SSEPs

Unter Propofol basierter Allgemeinanästhesie betrugen die Latenzen der SSEP links: 23,0 ms ± 2,0 und rechts: 22,7 ms ± 2,1. Unter Xenon basierter Allgemeinanästhesie veränderten sich die gemessenen Latenzen nicht (li: 22,8 ms ± 3,1/ re: 22,6 ms ± 2,7) (li: p=0,54/ re: p=0,74).

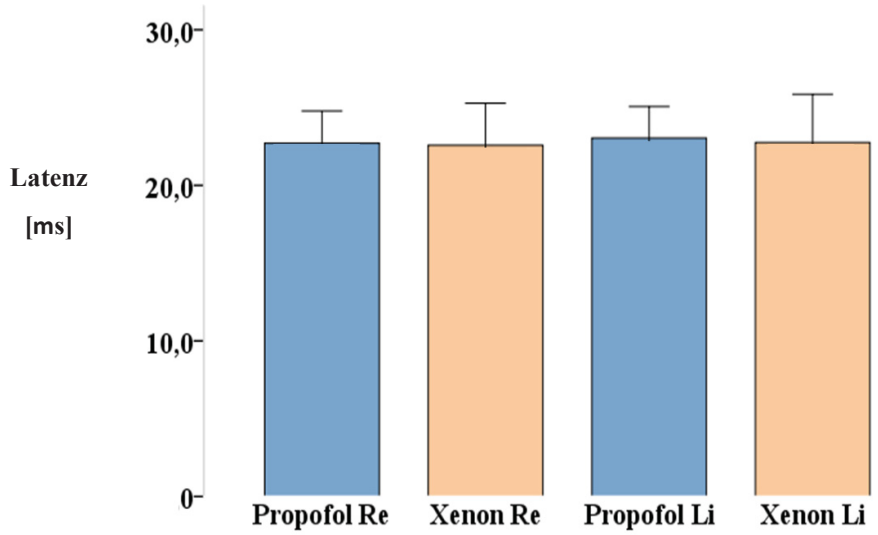

Abb 6: Latenzen der somatosensibel evozierten Potentiale Propofol vs. Xenon

4.1.2 Amplitude der SSEPs

Die SSEP-Amplituden wurden durch Anästhesie mit Xenon (re: 1,4 µV ± 0,8 / li: 1,3 µV ± 0,7) im Vergleich zu denen unter Propofol/Remifentanil (re: 3,7 µV ± 1,8/ li: 3,5 µV ± 1,5) signifikant auf 43 % ± 25 gesenkt ($p<0.01$).

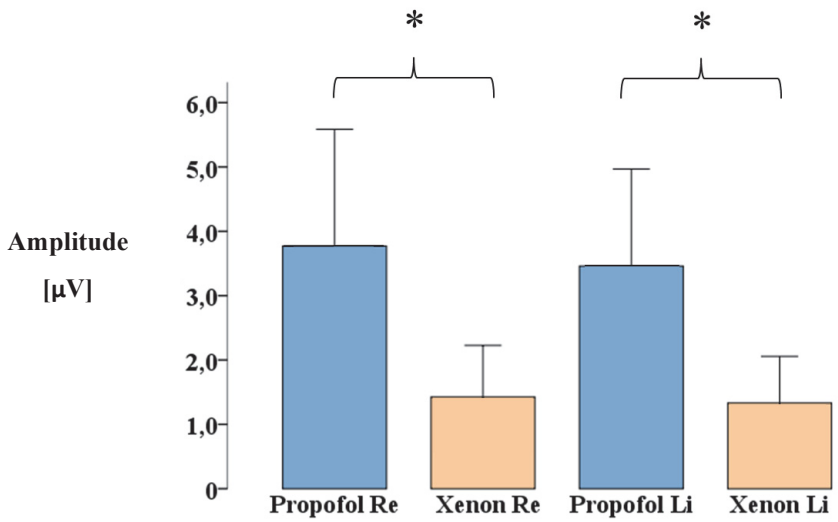

Abb 7: Amplitude der somatosensibel evozierten Potentiale Propofol vs. Xenon

*p < 0,0001;

In Abbildung 8 ist eine Originalableitung dargestellt. Die Reduktion der Amplituden unter Xenon-basierter Anästhesie (Rot/Blau) im Vergleich zur einer Propofol-basierten Anästhesie (Grün) sind beispielhaft dargestellt.

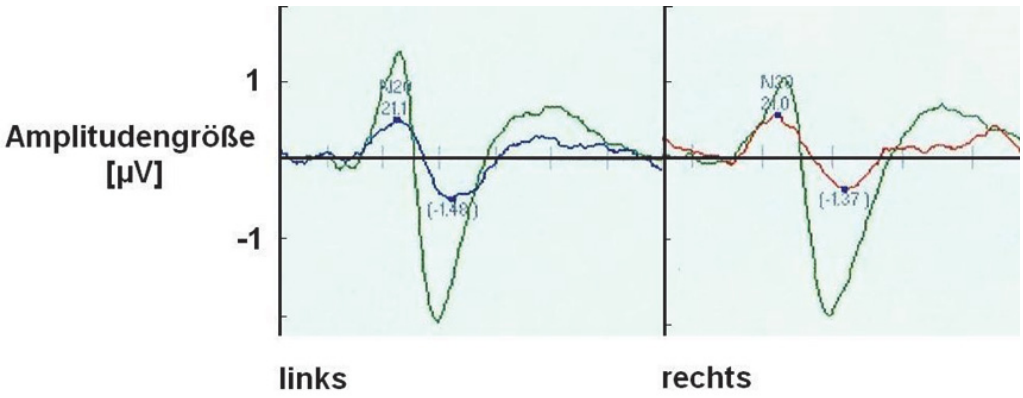

Abb 8: Orginalableitung SSEP

Beispiel somatosensibel evozierter Potentiale unter Propofol/Remifentanil Anästhesie:Grün und unter Xenon/Remifentanil Anästhesie:Blau/Rot

4.2 Narcotrendindex®

Der Narcotrendindex® unter Propofolanästhesie betrug 38,4 ± 6,2. Unter Xenon Anästhesie betrug er 38,5 ± 5,8. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,96; siehe Abbildung 9).

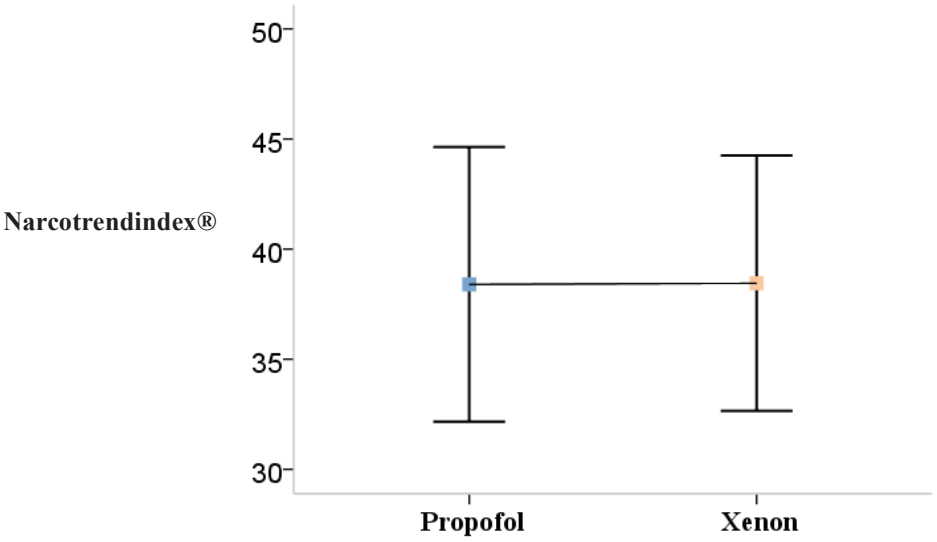

Abb 9: Narcotrendindex® Propofol vs. Xenon

4.3 Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Körpertemperatur

Wie in den Abbildung 10 dargestellt, unterschied sich die Herzfrequenz nicht zwischen den beiden Gruppen (P: 57,2 Min^{-1} ± 12,1 vs. Xe: 54,1 Min^{-1} ± 12,6; p=0,25)

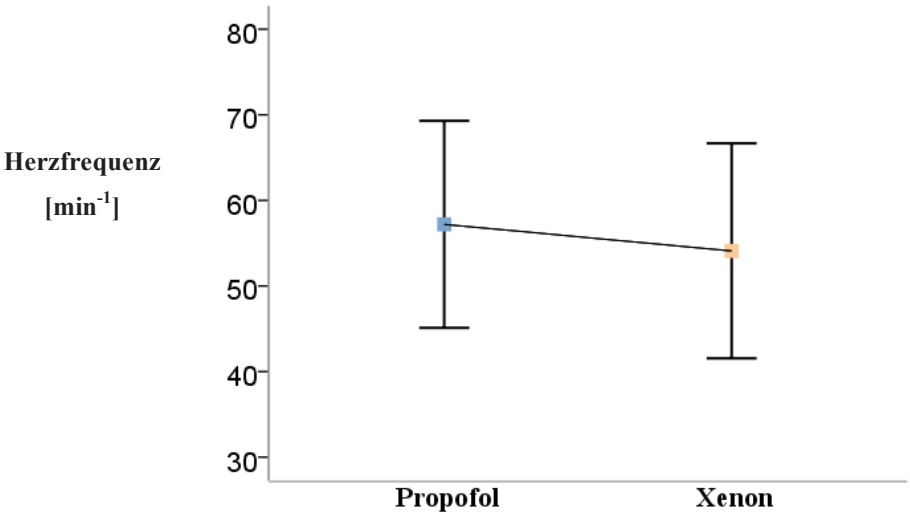

Abb 10: Herzfrequenz Propofol vs. Xenon

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde mit Hilfe von Noradrenalin auf Werte zwischen 80 und 100 mmHg eingestellt und unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen Propofol/Remifentanil (90,6 mmHg ± 15) und Xenon/Remifentanil (93,1 mmHg ± 9,6) (p=0,40).

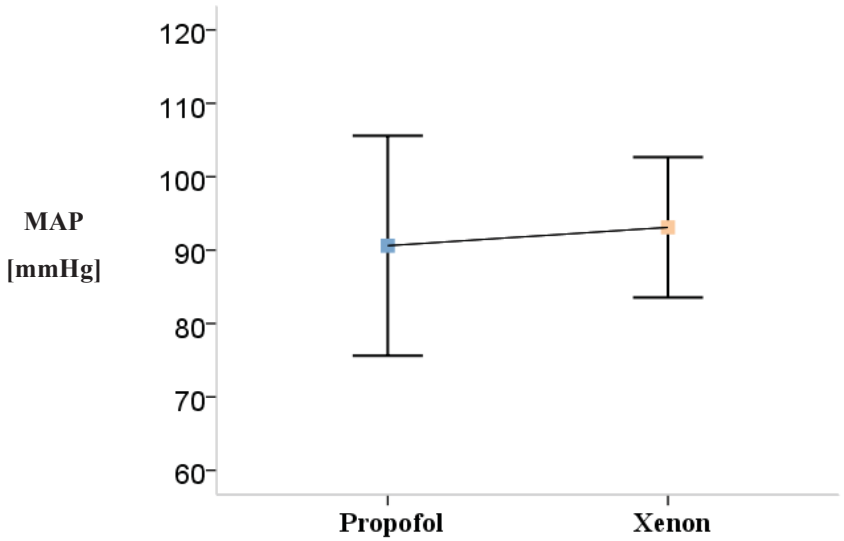

Abb 11: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) Propofol vs. Xenon

Zum Messzeitpunkt 1 unter Propofolanästhesie betrug die Körpertemperatur 36,1°C ± 0,4 und unterschied sich nicht von der gemessenen Körpertemperatur zum Messzeitpunkt 2 der Xenongruppe (36,1°C ± 0,4) (p=0,07).

4.4 Noradrenalindosis

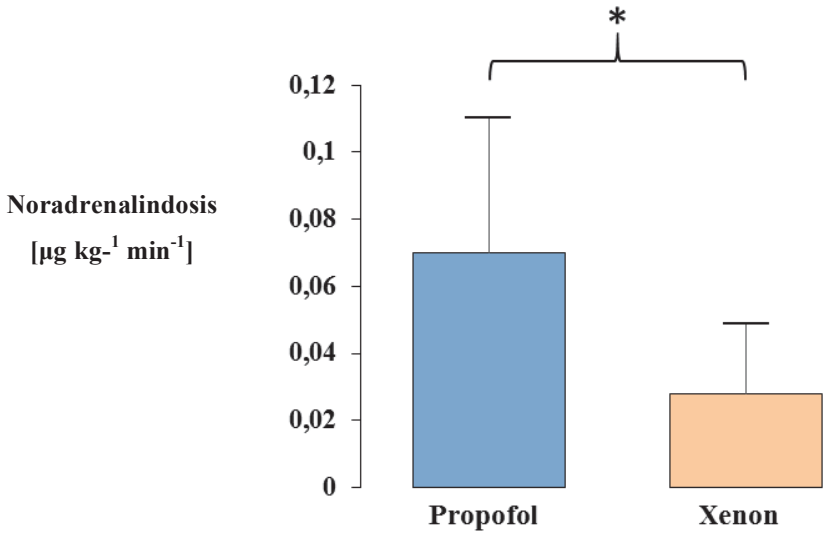

Abb 12: Noradrenalindosis Propofol vs. Xenon

*p < 0, 05

In der Propofolgruppe wurden signifikant höhere Noradrenalindosen infundiert (0.07 µg kg^{-1} min^{-1} ± 0.04) im Vergleich zur Xenongruppe (0.03 kg^{-1} min^{-1} ± 0.02) ($p<0,05$) um einen mittleren arteriellen Blutdruck zwischen 80 und 100 mmHg zu erreichen.

4.5 Periphere Sauerstoffsättigung , endtidales Kohlenstoffdioxid, Blutgase

Die peripher gemessene Sauerstoffsättigung unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Das endtidal gemessene CO_2 und das pCO_2 unter Xenonanästhesie war signifikant, aber klinisch irrelevant, höher als unter Propofolanästhesie ($p<0,01$). Dazu passend zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der pH Werte zwischen den Gruppen ($p<0,05$). Die Werte lagen bei allen Patienten zu beiden Messzeitpunkten im Normbereich.

Arterielle Blutgasanalysen konnten zum Messzeitpunkt 2 unter Xenonanästhesie bei 18 Patienten erhoben werden. Zum Messzeitpunkt 1 unter Propofolanästhesie konnte bei 5 Patienten eine BGA ausgewertet werden.

Die pO_2 Werte zeigten hier keinen signifikanten Unterschied ($p=0,08$) und auch der Base Excess unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die erhobenen Daten.

	Messzeitpunkt 1 (P)	Messzeitpunkt 2 (Xe)	p-Werte
SpO_2 [%]	99,6 ± 0,5	99,1 ± 1,5	0,54
pO_2 [mmHg]	338 ± 166	186 ± 94	0,08
$etCO_2$ [mmHg]	33 ± 2	35 ± 3	0,01
pCO_2 [mmHg]	37 ± 5	45 ± 5	0,04
pH	7,44 ± 0,04	7,37 ± 0,05	0,04
Base Excess [mmol/l]	1,7 ± 1,7	1,0 ± 0,05	0,69

Tabelle 2: Periphere Sauerstoffsättigung, endtidales Kohlendioxid und Blutgase

Periphere Sauerstoffsättigung:SpO_2, arterieller Sauerstoffpartialdruck: pO_2, endtidales Kohlendioxid: $etCO_2$, arterieller Kohlendioxidpartialdruck: pCO_2, pH und Base Excess zum Messzeitpunkt 1 unter Propofol-Remifentanil Anästhesie und zum Messzeitpunkt 2 unter Xenon-Remifentanilanästhesie, Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standartabweichung

5 Diskussion

Bei dieser retrospektiven Datenerhebung konnte gezeigt werden, dass eine Xenon-basierte Allgemeinanästhesie im Vergleich zu einer Propofol-basierten Anästhesie zu einer Amplitudenabnahme der somatosensibel evozierten Potentiale auf 43 Prozent führt.
Die Latenzen wurden durch Xenon nicht beeinflusst. Somit können auch unter Xenon-basierter Allgemeinanästhesie SSEPs trotz Amplitudenhalbierung bei 1 MAC zuverlässig abgeleitet werden.

5.1 Auswahl des Monitoringverfahren

Die Klemmung der ACI während Karotisoperationen führt bei einem Teil der Patienten zur zerebralen Minderversorgung.
Bei welchen Patienten dies der Fall ist, lässt sich in der Regel präoperativ nicht vorhersagen (3), so dass ein intraoperatives Monitoring für die Detektion zerebraler Ischämien nötig ist um über die Einlage eines Shunts zu entscheiden.
In dieser Studie wurde als Neuromonitoring die Messung der Medianus SSEP durchgeführt. Wir testeten den Einfluss von Xenon auf SSEPs. Der Einfluss anderer Inhalationsanästhetika auf die SSEPs ist bereits bekannt. Welchen Vorteil bietet die Messung der SSEPs im Gegensatz zu anderen Monitoringverfahren?
Andere Monitoringverfahren (Stumpfdruckmessung, transkranielle Dopplersonographie, Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)) beruhen auf dem Prinzip, durch Messung der zerebralen Perfusion, indirekt Rückschlüsse auf die Funktion des Gehirns ziehen zu können. Die Stumpfdruckmessung wird zwar noch als Monitoringverfahren eingesetzt, allerdings zeigt die Studienlage, dass die Variabilität der zerebralen Toleranz zu groß ist und damit nicht in Korrelation zum gemessenen Stumpfdruck steht (37). Elektrophysiologische Verfahren, wie die Messung der SEPs sind der Stumpfdruckmessung im Vergleich überlegen (38).
Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ist ein Verfahren, dass die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media ermittelt. Vorteil des Verfahrens ist, dass es zur Zeit das einzige in der klinischen Praxis angewendete Verfahren zur Erkennung eines Hyperperfusionssyndroms ist (39). Für die Erkennung zerebraler Ischämien während Karotisoperationen ist TCD zwar als Neuromonitoringverfahren geeignet, kann aber aufgrund technischer Schwierigkeiten bei einem Teil der Patienten (20%) nicht genutzt werden und ist damit als alleiniges Verfahren kaum nutzbar (40).

Die NIRS ist eine nichtinvasive Methode zur Detektion der zerebralen Oxygenierung. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass NIRS als Neuromonitoringverfahren bei Karotisoperationen nutzbar ist, allerdings sind weitere Untersuchungen notwendig, um Grenzwerte zu definieren um dieses Verfahren als Routineverfahren in der klinischen Praxis zu nutzen (41).

Im Vergleich zu diesen indirekten Messmethoden, stehen das EEG und die Messung der SSEPs als Messverfahren zur Verfügung, die die direkte Überwachung der Hirnfunktion erlauben.

Im Vergleich beider Verfahren konnten Lam und Kollegen in ihrer klinischen Studie an 64 Patienten zeigen, dass SSEPs eine höhere Sensitivität (100%) und höhere Spezifität (94%) zur Detektion zerebraler Ischämien bei Karotisoperationen im Vergleich zur Ableitung eines 16-Kanal EEGs aufwiesen (50%/92%) (33). Dass dieses Ergebnis nicht signifikant ist, kann durch die geringe Power der Studie erklärt werden und würde bei einer größeren Patientengruppe zu eindeutigen Ergebnissen führen. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass in anderen Studien die diagnostische Genauigkeit der SSEPs bei Karotisoperationen niedriger war. In einer Studie an 994 Patienten konnten Haupt und Kollegen eine Sensitivität der SSEPs von 88% und Spezifität von 79% und Fielmuth und Kollegen bei einem kompletten Amplitudenverlust eine Sensitivität von 87% und 89% zeigen (42,43).

Die Interpretation des sogenannten Roh-EEGs setzt einen erfahrenen Untersucher voraus, so dass das prozessierte-EEG (pEEG) oder auch Fast Furier Transform (FFT) entwickelt wurde. In klinischen Studien konnte jedoch auch für dieses Verfahren eine Spezifität von 98,5%, aber nur eine Sensitivität von 55% gezeigt werden (44). In einer 2010 von Liu und Kollegen veröffentlichten Studie wird auf die hohe Sensitivität des pEEGs und der SSEPs hingewiesen, die aber laut Liu durch Training der Neurophysiologen erreicht wurde. In dieser Studie wurden 668 Operationen an der Halsschlagader durchgeführt, bei 111 Patienten erfolgte eine selektive Shunteinlage nach Neuromonitoring durch speziell ausgebildete Neurologen. Kein Patient erlitt einen perioperativen Schlaganfall. (45). Diese Studie zeigt deutlich, dass gerade die elektrophysiologischen Verfahren in ihrer Interpretation sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängen.

In unserer Studie wurden die Nadelelektroden von ausgebildeten Angiotechnikern angebracht und die SSEPs auch von diesen ausgewertet, so dass ausreichend Erfahrung mit diesem Verfahren vorlag.

Hier ist zur Vervollständigung die Möglichkeit der Regionalanästhesie zur Durchführung der TEA der A. carotis zu nennen, bei der man auf ein Neuromonitoringverfahren verzichten kann. Die direkte neurologische Beurteilung des Patienten ist während der Operation möglich. Eine 2008 veröffentlichte Multicenterstudie vergleicht das neurologische Outcome von Patienten nach Karotisoperationen unter Lokalanästhesie mit dem Outcome von Patienten, die bei diesem Eingriff eine Allgemeinanästhesie erhielten. Bei insgesamt 3526 Operationen konnte kein signifikanter Unterschied bei den Endpunkten Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod innerhalb 30 Tage nach OP gezeigt werden (46). Dies konnte in einer Cochrane Analyse 2013 bestätigt werden (47), so dass die Operation in Lokalanästhesie keinen Vorteil im neurologischen Outcome gegenüber der Operation in Allgemeinanästhesie bietet. Vielmehr setzt die Regionalanästhesie die Mitarbeit des Patienten voraus und kann mit einem Teil der Patienten durch die große psychische Belastung nicht durchgeführt werden.

Insgesamt scheinen die SSEPs den anderen Monitoringverfahren in Allgemeinanästhesie überlegen, zeichnen sich durch hohe Sensitivität (85-100%) und Spezifität (79-100%) (42,43,48) aus, werden schon über 20 Jahre angewendet und sind für Operationen an der Halsschlagader ausreichend validiert (2,33).

5.2 Einfluss von Xenon auf die Amplitude der SSEPs

In dieser retrospektiven Datenerhebung wurde erstmals der Einfluss einer Xenon-basierten Allgemeinanästhesie auf SSEPs untersucht. Es zeigte sich eine deutliche Amplitudenreduktion (auf 40%) im Vergleich zu einer Propofol-basierten Allgemeinanästhesie. Der N20/P25 Primärkomplex war weiterhin identifizierbar, allerdings deutlich abgeflacht. Durch das Vergrößern des Komplexes mit Hilfe der Software konnte das Neuromonitoring problemlos bei 20 Patienten genutzt werden. Bei einem Patienten musste auf die Xenongabe verzichtet werden da der Primärkomplex schon unter Propofolanästhesie stark abgeflacht war. Hier wird eine Einschränkung der Nutzung von SSEPS unter Xenon-basierter Allgemeinanästhesie deutlich.

Der N20/P25 Primärkomplex ist bei jedem Patienten individuell ausgeprägt. Aus diesem Grund existieren keine absoluten Grenzwerte bei diesem Verfahren, sondern eine Aufzeichnung der Potentiale muss im steady-state erfolgen. Zur Interpretation wird der Vergleich zum individuellen Primärkomplex hergestellt.

Der physiologische zerebrale Blutfluss (CBF) beträgt 50 ml/100g/min. Eine milde Hypoperfusion bis zu 22 ml/100g/min wird ohne Schädigung von Neuronen toleriert und führt auch über längere Zeit nicht zu einer neurologischen Funktionseinschränkung. Ein Abfall des CBF unter diese kritische Grenze führt zeitabhängig zur Desynchronisation von Neuronen, einem Abfall der funktionstüchtigen Neurone und führt zu Amplitudenabnahmen im EEG (49).

In verschiedenen Studien ist mit Hilfe der Xenon-Auswaschmethode der zerebrale Blutfluss nach Karotisokklusion bestimmt worden. Hier zeigte sich, dass es große Unterschiede zwischen den Patienten gibt, die auf fehlende Kollateralversorgung zurückzuführen ist. Sundt und Kollegen konnten an 1456 Karotisendarteriektomien zeigen, dass bei 2 % der Patienten nahezu kein Blutfluss nach Clamping zu messen war, bei 4% der Patienten wurde ein Blutfluss zwischen 5 und 9 ml/100g/min und bei 10% der Patienten ein Blutfluss zwischen 10 und 14 ml/100g/min gemessen (50). Hier wird noch einmal die Notwendigkeit eines zuverlässigen Neuromonitoringverfahrens während der Okklusionsphase deutlich.

Bei der Messung der SSEPs zeigt sich eine Amplitudenreduktion um 50%, wenn der CBF unter 18 ml/100g/min sinkt (51). 2001 wurde eine prospektive klinische Arbeit von Sbarigia und Kollegen veröffentlicht, die die Amplituden der SSEPs unter Regionalanästhesie mit dem Auftreten neurologischer Symptome verglichen. Hier zeigte sich, dass klinische Zeichen einer zerebralen Minderversorgung schon bei einer Amplitudenreduktion von 30-40% auftraten (2), so dass Uneinigkeit bezüglich der Indikation zur Shunteinlage besteht. Allgemein wird jedoch die Indikation zur Shunteinlage bei Amplitudenreduktion um 50% empfohlen (52).

Auch über eine selektive Shunteinlage mit Hilfe eines Neuromonitoringverfahrens im Vergleich zur Shunteinlage als Routineverfahren gibt es eine kontroverse Diskussion. Gegen eine routinemäßige Shunteinlage spricht die Assoziation mit Luftembolien, Plaqueembolien und Dissektion der Arterie durch die Manipulation am Gefäß. Eine Cochrane Analyse konnte keinen Vorteil für eines dieser beiden Verfahren zeigen (53). Aus unserer Erfahrung ist jedoch ein Neuromonitoring auch bei Operationen mit routinemäßiger Einlage eines Shunts von Vorteil, da auch Maßnahmen durch den Anästhesisten, wie Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration, sowie Erhöhung des MAP zu einer Verbesserung der SSEPs führen können.

Die Reduktion der Amplitude der SSEP durch Xenon im Vergleich zu Propofol ist nicht überraschend. Es konnte bereits gezeigt werden, dass andere Inhalationsanästhetika zu

einer Amplitudenreduktion der SSEP führen. Sebel und Kollegen konnten 1986 an 10 Patienten eine dosisabhängige Abnahme der Amplitude der SSEPs durch Isofluran zeigen (54). In einer prospektiven, randomisierten Studie verglichen Rehberg und Kollegen den Einfluss von Isofluran, Desfluran und Sevofluran in unterschiedlichen Konzentrationen auf Latenz und Amplitude der SSEPs. Hier zeigte sich, dass die Amplituden schon bei Konzentrationen um 0,7 MAC stark reduziert waren, und sich im Vergleich zu 1,3 MAC nur noch geringfügig veränderten. Isofluran führte im Vergleich zu Desfluran und Sevofluran zu einer stärkeren Amplitudenreduktion (55). Auch konnte in verschiedenen Studien der Einfluss von Lachgas auf die Amplituden der SSEPs nachgewiesen werden. Sowohl nach Zugabe von Lachgas zu einer Isofluran-basierten Anästhesie, als auch nach Zugabe zu einer Desfluran-basierten Anästhesie zeigten sich signifikante Amplitudenabnahmen der SSEPs (54,56).

Eine dosisabhängige Reduktion der kortikalen Potentiale trifft in der Zusammenschau der Studienlage auf alle Inhalationsanästhetika zu. Erklärt wird dieser Effekt durch eine direkte Inhibition synaptischer Übertragung durch Inhalationsanästhetika. Auch zeigt sich anhand der Studienlage, dass kortikale Ableitungen evozierter Potentiale stärker betroffen sind als subkortikale Ableitungen, da der inhibitorische Effekt größer bei synaptischer als bei axonaler Übertragung ist. Auch späte Potentiale sind stärker betroffen, als die frühen kortikalen Potentiale. Je mehr Verschaltungen vorliegen, je größer ist der Effekt der Amplitudenreduktion (57).

Trotz der supprimierenden Wirkung auf die Potentiale werden Inhalationsanästhetika, vor allem Desfluran und Sevofluran, problemlos bei Eingriffen mit Neuromonitoring eingesetzt. Die Ableitung der somatosensibel evozierten Potentiale ist bei diesen Inhalationsanästhetika möglich, jedoch ist die Ableitung von MEPs und AEPs bei hohen MAC-Werten wegen ihrer supprimierenden Wirkung schwierig (12). Bei niedrigen MAC-Werten um 0,3 sind MEPs unter Desflurananästhesie jedoch unverändert und zwischen 0,5 und 0,7 MAC um ca. 60 % reduziert. Mit hohen Opioiddosen (z.B. Remifentanil) ist eine Ableitung von MEPs auch unter Desflurananästhesie mit niedrigen MAC Werten somit möglich (58).

Hingegen scheinen die intravenös zu verabreichenden Anästhetika weniger Einfluss auf die Amplitude der SSEPs zu haben. Thiopental in einer Einleitungsdosis von 5 mg/kg reduziert die Amplitude der SSEP um 20-30% und verlängert die Latenz um 10-20% (59). Selbst unter hohen Dosen von Barbituraten, unter denen burst suppression oder ein isoelektrisches EEG resultieren, ist die Ableitung von SSEPs trotzdem möglich (60,61)

Für Etomidat konnte gezeigt werden, dass Bolusinjektionen zu einer Erhöhung des N20/P23 Potentials auf 270% führten (62). Erklärt wird dieser Effekt durch ein Ungleichgewicht inhibitorischer und exzitatorischer kortikaler Impulse (12). Die Verabreichung von Bolusinjektionen Etomidat bei initial niedrigen Amplituden zur Verbesserung der Beurteilbarkeit ist in der Literatur diskutiert worden, allerdings aufgrund der Veränderungen der Wellenform der Potentiale durch Etomidat und der medikamentösen Nebenwirkung nicht zu empfehlen.

Propofol hat geringen Einfluss auf die kortikalen SSEPs. Liu und Kollegen konnten in einer randomisierten, klinischen Studie an 60 Patienten, die sich einer Wirbelsäulenoperation unterzogen, zeigen, dass durch Propofol die kortikalen Potentiale signifikant weniger supprimiert wurden als unter Isoflurananästhesie (63). Auch im Vergleich zu einer Sevofluran-basierten Anästhesie zeigte sich, dass Propofol die Amplitude kortikaler SSEPs signifikant weniger reduziert (64).

Um eine Xenon-basierte Allgemeinanästhesie durchführen zu können muss die Anästhesie mit anderen Substanzen, in der Regel intravenös zu verabreichenden Anästhetika wie Propofol, begonnen werden. Zunächst erfolgt die Denitrogenisierung (Auswaschen des Stickstoffes der Atemluft) durch die Zufuhr von 100% Sauerstoff. Danach wird Xenon angeflutet bis das endexpiratorische Gasgemisch 60-70% Xenongas enthält. In dieser Studie wurde die Anästhesieinleitung mit einer kontinuierlichen 2%igen Propofolinfusion durchgeführt. Da die oben beschriebene Studienlage nur geringe Einflüsse des Propofols auf SSEPs zeigt, bietet sich Propofol als Vergleichssubstanz an. Die Patienten erhielten keine Prämedikation, so dass Einflüsse abklingender Benzodiazepineneffekte ausgeschlossen werden können.

Die Studienlage zu dem in dieser Datenerhebung verwendeten Opioid Remifentanil ist widersprüchlich bezüglich des Einflusses auf SSEPs. In einer 2010 veröffentlichten Studie zeigte sich eine Amplitudenabnahme durch kontinuierliche Remifentanilinfusion im Vergleich zu Fentanyl von 20 % bis zu 80%. Allerdings wurden in dieser Arbeit sehr hohe Remifentanildosen verwendet ($0{,}8 \mu g\, kg^{-1}\, min^{-1}$) (65). In der hier diskutierten Datenerhebung wurden wesentlich geringere Dosen infundiert ($0{,}2 \mu g\, kg^{-1}\, min^{-1}$) und die Dosierung, sowohl bei Messung der Potentiale unter Propofolinfusion, als auch unter Xenonanästhesie konstant gehalten, so dass die Gruppen vergleichbar blieben. Bei der kurzen kontext-sensitiven Halbwertszeit des Remifentanils von 3,2 Minuten ist eine Kumulation ausgeschlossen, so dass hier ein Einfluss unterschiedlicher Remifentanildosen auf die Ergebnisse ausgeschlossen werden kann (66). In einer früheren Arbeit wurde

außerdem gezeigt, dass Dosierungen bis 0,6µg kg^{-1} min^{-1} Remifentanil keinen oder nur geringen Einfluss auf die frühen kortikalen SSEPs haben (67).

Muslelrelaxantien, in dieser Studie wurde Rocuronium verwendet, hemmen motorisch evozierte Potentiale, haben aber keinen Einfluss auf SSEPs (8).

Es sind auch eine Reihe nichtpharmakologische Einflüsse bekannt. Hypotension, unterhalb der Grenzen der Autoregulation des Gehirns, führt zu einer Verringerung der SSEP Amplitude als Ausdruck der zerebralen Minderversorgung. Schwere Hypoxie (pO_2 < 48 mmHg) führt zu einer Amplitudenreduktion der kortikalen SSEPs und kann zum kompletten Verlust der Potentiale führen (68,69). Hypokapnie (pCO_2<20mmHg) und Hyperkapnie (pCO_2>50mmHg) haben innerhalb dieser Grenzen keinen Effekt auf die kortikalen Tibialis Potentiale (70). Ein Einfluss der Körpertemperatur auf die Amplitude der SSEPs wird kontrovers diskutiert. Es ist gezeigt worden, dass bei Temperaturen unter 30°C zunächst die späten, kortikalen Potentiale verschwinden und bei einer Körpertemperatur von 15-26°C verschwindet die Amplitude der frühen kortikalen Potentiale (51). Hingegen konnte Van Rheinick in einer Anwendungsbeobachtung an 8 Patienten während kardiopulmonalem Bypass keine Veränderung der Amplituden der Tibialis Potentiale unter Hypothermie beobachten (71). Kottenberg-Assenmacher zeigte ebenfalls in einer prospektiven Studie an 11 Patienten, dass bei einer Hypothermie von 32°C keine Veränderung der Amplituden der Medianus SSEPs auftreten (72).

Sowohl in der Propofolgruppe als auch in der Xenongruppe lagen gleiche Ausgangsbedingungen vor. Der mittlere arterielle Blutdruck unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Zur Vermeidung von Veränderungen der Narkosetiefe wurde diese durch den Narkotrend® Monitor evaluiert und auf Werte um 40 eingestellt, so dass auch hier die Gruppen vergleichbar blieben.

Das endexpiratorisch gemessene CO_2 war unter Propofolanästhesie signifikant niedriger als unter Xenonanästhesie, lag aber in beiden Gruppen im Normbereich. Auch die unter Xenon-Remifentanilanästhesie gemessenen arteriellen pCO_2 Werte beweisen, dass keine Werte kleiner 39 mmHg und größer 50 mmHg zum gemessenen Zeitpunkt vorlagen. Die pH Werte veränderten sich passend zu den höheren pCO_2 Werten, waren aber in beiden Gruppen ebenfalls im Normbereich. Der Base Excess (Basendefizit) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen, so dass metabolische Einflüsse hierüber ausgeschlossen werden können. Die höheren endtidalen CO_2 und arteriellen pCO_2 Werte können über eine erhöhte CO_2 Produktion erklärt werden. Neukirchen und Kollegen konnten ebenfalls eine

Erhöhung des pCO_2 unter Xenonanästhesie feststellen und vermuteten eine metabolische Aktivierung durch Xenon (28).

Eine Veränderung der Potentiale durch Hypoxie ist ebenfalls auszuschließen, da die periphere Sauerstoffsättigung zu beiden Messzeitpunkten über 97% lag und die arteriellen pO_2 Werte in der Xenongruppe bei allen Patienten über 90mmHg lagen.

Die Sauerstoffpartialdrücke zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dies ist auf die geringe Patientenanzahl (n=5) in der Propofolgruppe zurückzuführen, bei der zu diesem Zeitpunkt eine Blutgasanalyse durchgeführt wurde. Da die zugeführte inspiratorische Sauerstoffkonzentration während Xenonanästhesie durch die hohe inspiratorische Xenonkonzentration deutlich niedriger als unter Propofolanästhesie ist, wäre bei höherer Patientenanzahl ein signifikanter Unterschied zu erwarten. Dieser dürfte jedoch in Hinblick auf die Beeinflussung der SSEPs klinisch nicht relevant sein, da Einflüsse auf die Potentiale bei pO_2 Werten über 90 mmHg auszuschließen sind. Ledsome und Kollegen konnten zeigen, dass bis zu pO_2 Werten von 46 mmHg bei gesunden Probanden Amplitude und Latenz der Tibialis SSEPs konstant blieben (68).

Für die, über einen Blasenkatheter gemessene Körpertemperatur, konnten wir zeigen, dass die Temperaturen in beiden Gruppen gleich waren und alle Patienten in einem normothermen Bereich lagen.

5.3 Einfluss von Xenon auf die Latenz der SSEP

In dieser Datenerhebung konnte gezeigt werden, dass die Latenzen der SSEPs durch Xenon im Vergleich zu Propofol unverändert bleiben. Die frühe kortikale Komponente (N20 Potential) nach Medianusreizung erscheint nach Lehrmeinung ungefähr nach 20 ms (8). In dieser Datenerhebung betrugen die Latenzen um 22 ms in beiden Gruppen und waren wiederholt darstellbar, so dass die Voraussetzungen für eine Interpretation gegeben waren. Unsere Ergebnisse, dass die Latenzen des N20 Potentials sich in beiden Gruppen nicht unterscheiden, sind überraschend, da Veränderungen der Latenzen für inhalative Anästhetika weitreichend beschrieben sind. Isofluran führt zu einer Verlängerung der Latenzen des P40 Potentials im Vergleich zu Propofol (63). Auch Sevofluran verlängert die Latenzen der kortikalen SSEPs im Vergleich zu Propofol (64). Rehberg und Kollegen zeigen für Isofluran, Sevofluran und Desfluran eine lineare konzentrationsabhängige Latenzverlängerung für das N20 Potential. Allein N_2O hat keinen Einfluss auf die Latenzen der kortikalen Potentiale (56). Im Unterschied zu anderen Inhalationsanästhetika wirkt Xenon, nach derzeitigem Kenntnisstand nicht verstärkend an inhibitorischen GABA

Rezeptoren, sondern wie N_2O durch Inhibition des NMDA Rezeptors (21). Über diesen Mechanismus werden auch die analgetischen Eigenschaften von Xenon und N_2O erklärt. Allerdings sind die genauen Wirkmechanismen nicht eindeutig erforscht um den synergistischen Effekt bezüglich der Veränderungen der SSEPs zu erklären.

Ein bekannter, nicht pharmakologischer, Einfluss auf die Latenzen der SSEPs ist die Körpertemperatur. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Abfall der ösophageal gemessenen Temperatur von 1°C zu einer Latenzverlängerung des Medianus SSEPs von 1ms führt (73). In unserer Datenerhebung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Körpertemperatur zwischen den beiden Gruppen, so dass ein Einfluss durch Temperaturveränderungen auf die Latenz der Potentiale ausgeschlossen werden kann.

In der Literatur wird zusätzlich die Messung der zentralen Überleitungszeit (CCT-central conduction time) empfohlen. Sie wird definiert als die Differenz der Latenz des zervical abgeleiteten Potentials über dem 7. bis 5. Halswirbelkörpers (N13) und der Latenz des frühen kortikalen N20 Potentials. Mit Hilfe der CCT kann zwischen peripheren und zentralen Reizleitungsstörungen unterschieden werden (12).

Verlängert sich die CCT um 1 ms oder um 20 % wird bei einer TEA die Shunteinlage empfohlen (51). In der hier durchgeführten Datenerhebung wurde weder die CCT noch ein zervikales Potential abgeleitet. In einem Großteil der Studien über das Neuromonitoring mit SSEPs in der Karotischirurgie wird die Amplitude als primärer Endpunkt gewertet. Auch eine 1991 veröffentlichte klinische Studie sieht die Amplitude der SSEPs als sensitiver gegenüber der CCT zur Erkennung einer zerebralen Minderversorgung (33), so dass auf die Messung der CCT verzichtet wurde. Durch das Ergebnis, dass Xenon keinen Einfluss auf die Latenz des N20 Potentials hat, bekommt die CCT jedoch größere Bedeutung und könnte für ein Neuromonitoring unter Xenonanästhesie eine zusätzliche, für die Beurteilung der ausreichenden Sauerstoffversorgung des Gehirns geeignete Variable darstellen. Weitere Untersuchungen, auch zum Einfluss Xenons auf die subkortikalen Potentiale sind hier nötig.

5.4 Xenon in der Anästhesie

Die Patienten, die sich einer TEA der Arteria carotis unterziehen, leiden häufig unter einer Vielzahl von Komorbiditäten. Durch die moderne Medizin und die Altersdemographie werden die Patienten immer älter und leiden dadurch vermehrt an einer Vielzahl von Erkrankungen. In einer 2013 veröffentlichten retrospektiven Datenerhebung über 35698

Patienten, die eine TEA der A. carotis erhielten, hatten sich 18,7% bereits einer perkutanen koronaren Angioplastie unterzogen und 22,8% der Patienten eine koronare Bypassoperation erhalten. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus wurde in dieser Studie mit 27,8% und die Häufigkeit von Bluthochdruck mit 85,4% angegeben (74). An diesen Zahlen wird deutlich, dass das Patientenkollektiv, das sich einer Halsschlagaderoperation unterzieht, mit einem hohen Risiko behaftet ist, perioperativ kardiale Komplikationen zu entwickeln. Die Häufigkeit wird in der NASCET-Studie mit 3,9% beziffert (4). Weiterhin kann die Manipulation an der A. carotis interna, und damit am Glomus caroticum, zu einer starken perioperativen Blutdruckdysregulation führen. Aus diesem Grund ist bei Operationen an der Halsschlagader nicht nur eine kontinuierliche Überwachung des Blutdruckes nötig, sondern auch eine Allgemeinanästhesie, die sich durch eine gute hämodynamische Stabilität auszeichnet, zum einen um die zerebrale Versorgung während der Klemmung der ACI zu gewährleisten und zum anderen um die myokardiale Sauerstoffversorgung kardial vorerkrankter Patienten aufrechtzuerhalten. Xenon zeichnet sich durch große hämodynamische Stabilität während der Narkose aus. In einer Multicenterstudie an 252 ASA I oder ASA II Patienten konnten Wappler und Kollegen zeigen, dass unter Xenonanästhesie im Vergleich zu Isoflurananästhesie der Kontraktilitätsindex, als Indikator der linksventrikulären Funktion, unbeeinflusst bleibt (25). Auch für kardial vorerkrankte ASA III und IV Patienten zeigte sich eine bessere linksventrikuläre Funktion und höhere Blutdruckwerte im Vergleich zu Propofol (26). Xenon bietet hier ideale Eigenschaften für diese Patientengruppe. In einer Pilotstudie an 30 Patienten, die Xenon-basierte Anästhesie mit Sevofluran-basierter Anästhesie bei kardiochirurgischen Eingriffen vergleicht, konnte kein Unterschied bezüglich Organdysfunktionen, Sepsis und postoperativem Outcome gezeigt werden, so dass es möglich ist, Xenonanästhesie auch bei kardiochirurgischen Eingriffen problemlos und sicher einzusetzen. Weiterhin deuten sich in dieser Studie positive Effekte für die Nierenfunktion dieser Patienten an (75). Diese Ergebnisse werden durch eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Xenon und Sevofluran an 600 kardialen Risikopatienten bestätigt. Die Sevofluran-und Xenongruppe unterschieden sich bezüglich postoperativer kardialer Ereignisse (Troponinerhöhung, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Tod kardialer Ursache) nicht (76).

Die Kreislaufstabilität während Xenonanästhesie wird durch eine NMDA-Rezeptor vermittelten Hemmung der Noradrenalintransporter erklärt. Bei unveränderter Sympathikusaktivität und Baroreflexreagibilität steht mehr Noradrenalin am Wirkort zur

Verfügung. Gleichzeitig bedingt ein gesteigerter Spillover eine Verdopplung der Noradrenalin-Plasmakonzentration während Xenonanästhesie (28). Dies passt zu den Ergebnissen unserer Datenerhebung, da die infundierte Noradrenalindosis signifikant niedriger unter Xenonanästhesie im Vergleich zur Propofolgruppe war.

Für Xenon sind auch organprotektive Effekte beschrieben. Ein besonderes Augenmerk richtet sich in der Karotischirurgie auf die neuroprotektive Wirkung. In einer experimentellen Studie an neugeborenen Ratten konnte gezeigt werden, dass nach Ligatur der A. carotis interna und Insufflation 8%igem Sauerstoffs über 90 Minuten, der hypoxisch-ischämische Hirnschaden um 80% geringer ausfiel, wenn den Ratten nach dem ischämischen Ereignis 50% Xenon insuffliert wurde (29). Weitere tierexperimentelle Studien unterstützen diese Ergebnisse (77,78). Dieser Effekt wird über die Tatsache erklärt, dass durch Stimulation des NMDA-Rezeptors der hypoxisch-ischämische Zelltod hervorgerufen wird. Dieser Agonismus führt zum Kalziumeinstrom in die Zellen und triggert eine biochemische Kaskade durch die der neuronale Zelltod ausgelöst wird. Xenons neuroprotektive Wirkung wird durch die antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor erklärt (13).
Untersuchungen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen, dass Xenonanästhesie zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses (CBF) in kortikalen, subkortikalen und zerebellären Anteilen führt, aber zu einem Anstieg des CBF in der weißen Substanz, ohne allerdings das „flow-metabolism-coupling“ aufzuheben. Durch diese Kopplung wird der metabolische Bedarf des Gehirns, auch bei wechselndem CBF, sichergestellt. Die Autoren schlussfolgern aus diesen, zu anderen NMDA-Rezeptor-Antagonisten unterschiedlichen Einflusses auf den CBF, dass die NMDA Rezeptorwirkung nicht den primären Wirkmechanismus Xenons darstellt (79). Die genauen Wirkmechanismen sind weiterhin ungeklärt und auch die neuroprotektive Wirkung im Tiermodell muss in klinischen Studien belegt werden. Für Operationen an der Halsschlagader und damit der Gefahr eines perioperativen Schlaganfalls würde Xenon mit seiner neuroprotektiven Wirkung eine zukunftsweisende Alternative darstellen. Unsere Ergebnisse der Amplitudenreduktion lassen sich ebenfalls hypothetisch durch die oben genannten Untersuchungen erklären. Eine Verminderung des CBF in der grauen Substanz während Xenonanästhesie führt zu einer Amplitudenreduktion der SSEPs; dabei, und das ist von besonderer Bedeutung, wird der zerebrale Metabolismus jedoch nicht beeinflusst.

Für Karotisoperationen ist die zügige neurologische Beurteilbarkeit nach der Operation von größter Bedeutung. Hier bietet Xenon Vorteile gegenüber anderen Inhalationsanästhetika. Durch den niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten wachen Patienten sehr schnell aus einer Xenon-basierten Allgemeinanästhesie auf. Im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika ist das Erwachen der Patienten aus der Narkose rascher und unabhängig von der Dauer der Narkose (80). Im Vergleich zu Sevofluran zeigten sich nicht nur signifikant kürzere Aufwachzeiten, sondern ebenfalls bessere frühe postoperative kognitive Erholung (81). Die Studienlage bezüglich der Aufwachzeit im Vergleich Xenon vs. Propofol ist nicht einheitlich. (82,83). Während bei Coburn und Kollegen, die Aufwachzeiten keinen signifikanten Unterschied zeigten, waren die Aufwachzeiten bei der Studie von Dingley und Kollegen nach Xenonanästhesie signifikant kürzer.

Von Interesse ist auch der Einfluss von Xenon auf die postoperative kognitive Dysfunktion. Hier sind in Zukunft die Ergebnisse einer multizentrischen internationalen Vergleichsstudie zwischen Sevofluran und Xenon zu erwarten (84).

Weitere positive Eigenschaften des Inhalationsanästhetikums Xenon sind noch zu nennen. Xenon scheint, zumindest im in vitro Versuch bestätigt, kein Trigger der malignen Hyperthermie zu sein. Dies ist jedoch noch nicht durch In-Vivo Versuche bestätigt (85). Auch der beschriebene Analgesie Effekt, der um das 1,5 fache höher ist, als der von N_2O (86), kann den Opioidbedarf senken und zur Kreislaufstabilität während der Narkose beitragen. Auch die für andere Inhalationsanästhetika bekannte prolongierte Wirkung auf Muskelrelaxantien konnte für Xenon nicht beschrieben werden. Die neuromuskuläre Blockade nach Rocuronium- und Mivacuriumgabe ist durch Xenon im Vergleich zu Propofol nicht verlängert (87,88). Xenon hat, auch im Gegensatz zu den anderen Inhalationsanästhetika, keinen umweltschädigenden Einfluss auf die Ozonschicht (13).

Der Einfluss von Xenon auf das Auftreten von postoperative nausea and vomiting (PONV) ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Xenon wirkt antagonistisch am 5-HT3 Rezeptor (89). Da pharmakologische 5-HT3 Rezeptorantagonisten die Inzidenz von PONV vermindern, stellt sich die Frage, ob Xenon einen positiven Einfluss auf das Auftreten von PONV hat. In einer 2008 veröffentlichten Studie konnten Coburn und Kollegen eine höhere PONV Inzidenz nach Xenonanästhesie im Vergleich zu einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol nachweisen (90). Neuere Erkenntnisse zeigen allerdings, dass PONV nach Xenonanästhesie nur mit einer Inzidenz von 28% auftritt. Dies ist niedriger als die zu erwartende Inzidenz von 35%, die nach dem Apfelscore (dieser berechnet das Risiko für PONV nach Inhalationsanästhesie) zu erwarten wäre (91).

Einer der sicherlich stärksten Gründe dafür, dass Xenon noch nicht weit verbreitet eingesetzt wird, ist das seltene Vorkommen dieses Edelgases und den damit verbundenen hohen Kosten. Die Kosten für eine kombinierte Xenon-Opioidanästhesie werden in einer Übersichtsarbeit von Brücken mit 150 Euro/h im Vergleich zu 10 Euro/h für eine Propofolanästhesie angegeben (15). Hier bieten geschlossene Narkosesysteme eine gute Möglichkeit zur Kostenreduzierung.

5.5 Methodenkritik:

Für diese Studie sind einige methodische Limitationen zu nennen. Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung mit einem kleinen Patientenkollektiv. Da die Werte unter Propofolanästhesie mit den Werten unter Xenonanästhesie des gleichen Patientenkollektivs verglichen wurden, liegen abhängige Gruppen vor und die individuellen Schwankungen der Potentiale werden relativiert. Auch kommen wir zu eindeutig signifikanten Ergebnissen, was bei geringer Patientenzahl zu hoher Aussagekraft führt.

In den Gruppen lagen gleiche Ausgangsbedingungen bezüglich MAP, Narkotrend®, Herzfrequenz und Temperatur vor. Auch das endexpiratorisch gemessene CO_2 lag in beiden Gruppen im Normbereich.

Für die Propofolgruppe konnte jedoch nur bei 5 Patienten Blutgasanalysen ausgewertet werden, da gemäß klinikinternen Standards eine BGA unter Raumluft vor Einleitung durchgeführt wurde, so dass man die Gruppen an dieser Stelle nur eingeschränkt vergleichen kann. Allerdings liegen Werte zum Messzeitpunkt 2 unter Xenonanästhesie vor, die beweisen können, dass weder einer Hypoxie, noch eine Hypo-oder Hyperkapnie einen Einfluss auf die Reduktion der Amplituden der SSEPs hatte.

Für die Temperaturdaten muss kritisch angemerkt werden, dass nur bei 13 Patienten eine Körpertemperatur zu erheben war, diese aber bei allen Patienten im Normbereich lag und auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigte.

In der vorliegenden Datenerhebung wurde keine Latenz des zervikalen Potentials, sowie zentrale Überleitungszeit gemessen. Die Messung der CCT wird in Übersichtsarbeiten zur Vervollständigung des Monitorings bei Karotisoperationen empfohlen (8,51,92). Da Xenon keinen Einfluss auf die Latenz der SSEP hat, liegt die Vermutung nahe, dass Xenon auch keinen Einfluss auf die CCT hat. Auch wenn kritische Studien zur Sensitivität der CCT vorliegen, könnte die Messung zu einer größeren Aussagekraft durch das Neuromonitoring führen.

Letztendlich kann diese Datenerhebung nur Aussagen über die Veränderungen der SSEPs treffen und nicht über deren Aussagekraft und Qualität während Xenonanästhesie. Es wurden die SSEPs während der Operation kontinuierlich abgeleitet und die Operation unter Xenonanästhesie durchgeführt, allerdings liegen keine Daten zum Endpunkt „postoperativer Schlaganfall“ oder „neurologisches Defizit“ vor. Auch haben wir keine kontinuierlichen Daten ausgewertet, sondern Einzelwerte, die nach ausreichender Äquilibrierungszeit , nach Wechsel des Hypnotikums, erhoben wurden. So konnte das Neuromonitoring bei nahezu allen Patienten durchgeführt werden. Zu Aussagen über die Sensitivität und Spezifität der SSEP unter Xenonanästhesie sind jedoch weitere Endpunktstudien nötig.

5.6 Aussicht

Xenon hat viele Eigenschaften, die einem idealen Anästhetikum zugeordnet werden. Die Kosten der Xenonanästhesie könnten durch andere Beatmungsgeräte reduziert und der Einsatz von Xenon durch dessen organprotektive Eigenschaften gerechtfertigt werden. Diese müssen in großen klinischen Studien belegt werden.

Weitere Aussagen zum Vergleich einer Xenonanästhesie mit anderen Inhalationsanästhetika, wie Desfluran, welches sich ebenfalls durch schnelles Erwachen auszeichnet, bezüglich der Veränderungen auf die SSEPs, stehen noch aus.

In einer Studie aus Japan konnte bereits gezeigt werden, dass ein Neuromonitoring mit motorisch evozierten Potentialen unter Xenonanästhesie bei Kaninchen möglich ist, die motorischen Potentiale supprimiert werden, aber diese Suppression geringer ausfällt im Vergleich zu einer Isoflurananästhesie (93).

Hier sind klinische Studien zum Einfluss Xenons auf visuell, akustisch und motorisch evozierte Potentiale nötig, damit Xenon auch bei den immer häufiger werdenden Operationen mit komplexem Neuromonitoring eingesetzt werden kann.

Auch für neurochirurgische Eingriffe ist eine zügige postoperative neurologische Beurteilbarkeit, sowie große hämodynamische Stabilität, während der Anästhesie wichtig. Gerade für Wacheingriffe in der Neurochirurgie, bei denen der Patient zügig erwachen muss und sofort ausreichend vigilant für eine neurologische Testung sein muss, wäre Xenon eine gute Alternative.

5.7 Schlussfolgerung

Trotz der signifikanten Reduktion der Amplitude der SSEPs durch Xenon im Vergleich zu Propofol, kann während einer Xenon-basierten Allgemeinanästhesie mit 1 MAC ein Neuromonitoring mit SSEPs problemlos durchgeführt werden.

6 Literatur-und Quellenverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin. S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotisstenosen. AWMF; 2012.

2. Sbarigia E, Schioppa A, Misuraca M, Panico MA, Battocchio C, Maraglino C, u. a. Somatosensory Evoked Potentials versus Locoregional Anaesthesia in the Monitoring of Cerebral Function During Carotid Artery Surgery: Preliminary Results of a Prospective Study. Eur J Vasc Endovasc Surg. Mai 2001;21(5):413–6.

3. Rössel T, Litz RJ, Heller AR, Koch T. [Anesthesia for carotid artery surgery. Is there a gold standard?]. Anaesthesist. Februar 2008;57(2):115–30.

4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med. 15. August 1991;325(7):445–53.

5. Buchner H. Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie. Stuttgard: Thieme; 2005.

6. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. (1997) Somatosensorische Systeme. In: Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K. Anatomie.. Berlin-Heidelberg. Springer; 1997:793-79

7. Stöhr, M DJ, Buettner UW. Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn. In: Evozierte Potentiale. Stöhr M DJ, Dichgans J, Buettner UW, Hess C. Heidelberg, Springer, 2005:21-225.

8. Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. Anesthesiology. September 2003;99(3):716–37.

9. Dawson GD. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. November 1947;10(4):141–62.

10. Dawson GD. A summation technique for the detection of small evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Februar 1954;6(1):65–84.

11. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 6. Januar 2005;76(suppl 2):ii16–ii22.

12. Nitzschke R, Hansen-Algenstaedt N, Regelsberger J, Goetz AE, Goepfert MS. Intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring mit evozierten Potenzialen. Anaesthesist. 21. April 2012;61(4):320–35.

13. Jordan BD, Wright EL. Xenon as an anesthetic agent. AANA J. Oktober 2010;78(5):387–92.

14. Shcheka SS, Keppler H. The origin of the terrestrial noble-gas signature. Nature. 25. Oktober 2012;490(7421):531–4.

15. Brücken DA, Coburn M, Rex S, Rossaint R, Fries M. Aktuelle Entwicklungen in der Xenonforschung. Anaesthesist. 1. Oktober 2010;59(10):883–95.

16. Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. J Physiol. 6. Dezember 1946;105(3):197–204.

17. Cullen SC, Gross EG. The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. Science. 18. Mai 1951;113(2942):580–2.

18. Eger EI 2nd. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. Anesth Analg. Oktober 2001;93(4):947–53.

19. 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. Februar 1998;80(2):255–6.

20. Kretz F-J, Teufel F. 2006 Anästhesie und Intensivmedizin. Heidelberg: Springer;

21. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Lieb WR. How does xenon produce anaesthesia? Nature. 26. November 1998;396(6709):324.

22. Dickinson R, Peterson BK, Banks P, Simillis C, Martin JCS, Valenzuela CA, u. a. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor by the anesthetics xenon and isoflurane: evidence from molecular modeling and electrophysiology. Anesthesiology. November 2007;107(5):756–67.

23. Miyazaki Y, Adachi T, Utsumi J, Shichino T, Segawa H. Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats. Anesth Analg. April 1999;88(4):893–7.

24. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. Br J Anaesth. Juni 1995;74(6):670–3.

25. Wappler F, Rossaint R, Baumert J, Scholz J, Tonner PH, van Aken H, u. a. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. Anesthesiology. März 2007;106(3):463–71.

26. Baumert J-H, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Br J Anaesth. Mai 2008;100(5):605–11.

27. Nakata Y, Goto T, Morita S. Effects of xenon on hemodynamic responses to skin incision in humans. Anesthesiology. Februar 1999;90(2):406–10.

28. Neukirchen M, Hipp J, Schaefer MS, Brandenburger T, Bauer I, Winterhalter M, Kienbaum P. Cardiovascular stability and unchanged muscle sympathetic activity during xenon anaesthesia: role of norepinephrine uptake inhibition. Br J Anaesth. Dezember 2012;109(6):887–96.

29. Dingley J, Tooley J, Porter H, Thoresen M. Xenon Provides Short-Term Neuroprotection in Neonatal Rats When Administered After Hypoxia-Ischemia. Stroke. 2. Januar 2006;37(2):501–6.

30. Pagel PS. Cardioprotection by Noble Gases. J Cardiothorac Vasc Anesth. Februar 2010;24(1):143–63.

31. Ma D, Lim T, Xu J, Tang H, Wan Y, Zhao H. Xenon preconditioning protects against renal ischemic-reperfusion injury via HIF-1alpha activation. J Am Soc Nephrol JASN. April 2009;20(4):713–20.

32. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1999;52:3–6.

33. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, Nantau W. Monitoring electrophysiologic function during carotid endarterectomy: a comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. Anesthesiology. Juli 1991;75(1):15–21.

34. Schultz B, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A, Kreuer S. Der Narcotrend®-Monitor. Anaesthesist. 1. Dezember 2003;52(12):1143–8.

35. Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. Biomed Tech (Berl). Februar 2002;47(1-2):9–13.

36. Stuttmann R, Schultz A, Kneif T, Krauß T, Schultz B. Assessing the depth of hypnosis of xenon anaesthesia with the EEG / Bestimmung der Hypnosetiefe bei Xenon-Narkosen mit dem EEG. Biomed Tech Eng. 1. April 2010;55(2):77–82.

37. Kwaan JM, Peterson GJ, Connolly JE. Stump pressure: An unreliable guide for shunting during carotid endarterectomy. Arch Surg. September 1980;115(9):1083–5.

38. Dinkel M, Schweiger H, Goerlitz P. Monitoring during carotid surgery: somatosensory evoked potentials vs. carotid stump pressure. J Neurosurg Anesthesiol. Juli 1992;4(3):167–75.

39. Pennekamp CWA, Moll FL, De Borst GJ. Role of transcranial Doppler in cerebral hyperperfusion syndrome. J Cardiovasc Surg (Torino). Dezember 2012;53(6):765–71.

40. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. Anesthesiology. Oktober 2007;107(4):563–9.

41. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. Anesth Analg. Dezember 2012;115(6):1373–83.

42. Haupt WF, Horsch S. Evoked potential monitoring in carotid surgery: a review of 994 cases. Neurology. April 1992;42(4):835–8.

43. Fielmuth S, Uhlig T. The role of somatosensory evoked potentials in detecting cerebral ischaemia during carotid endarterectomy: An assessment of its validity under regional anaesthesia. J Anaesthesiol August 2008. 2008;25(8):648–56.

44. McFarland HR, Pinkerton JA Jr, Frye D. Continuous electroencephalographic monitoring during carotid endarterectomy. J Cardiovasc Surg (Torino). Februar 1988;29(1):12–8.

45. Liu H, Di Giorgio AM, Williams ES, Evans W, Russell MJ. Protocol for electrophysiological monitoring of carotid endarterectomies. J Biomed Res. November 2010;24(6):460–6.

46. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 20. Dezember 2008;372(9656):2132–42.

47. Vaniyapong T, Chongruksut W, Rerkasem K. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD000126.

48. Amantini A, Bartelli M, de Scisciolo G, Lombardi M, Macucci M, Rossi R, u. a. Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. J Neurol. Mai 1992;239(5):241–7.

49. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of Continuous Electroencephalograms With Cerebral Blood Flow Measurements During Carotid Endarterectomy. Stroke. 7. Januar 1973;4(4):674–83.

50. Sundt TM. The ischemic tolerance of neural tissue and the need for monitoring and selective shunting during carotid endarterectomy. Stroke. 1. Januar 1983;14(1):93–8.

51. Florence G, Guerit J-M, Gueguen B. Electroencephalography (EEG) and somatosensory evoked potentials (SEP) to prevent cerebral ischaemia in the operating room. Neurophysiol Clin Neurophysiol. Februar 2004;34(1):17–32.

52. Bein B, Fudickar A, Scholz J. Überwachung der zerebralen Integrität. AINS. Februar 2009;44(02):126–33.

53. Bond R, Rerkasem K, Counsell C, Salinas R, Naylor R, Warlow CP. Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). Cochrane Database Syst Rev Online. 2002;(2):CD000190.

54. Sebel PS, Ingram DA, Flynn PJ, Rutherfoord CF, Rogers H. Evoked Potentials During Isoflurane Anaesthesia. Br J Anaesth. 6. Januar 1986;58(6):580–5.

55. Rehberg B, Rüschner R, Fischer M, Ebeling B, Hoeft A. Konzentrationsabhängige Veränderungen der Latenz und Amplitude somatosensorisch evozierter Potentiale durch Desfluran, Isofluran und Sevofluran. AINS. 22. Januar 2008;33(07):425–9.

56. Schindler E, Müller M, Zickmann B, Osmer C, Wozniak G, Hempelmann G. Modulation of somatosensory evoked potentials under various concentrations of desflurane with and without nitrous oxide. J Neurosurg Anesthesiol. Oktober 1998;10(4):218–23.

57. Samra SK, Vanderzant CW, Domer PA, Sackellares JC. Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials. Anesthesiology. Januar 1987;66(1):29–35.

58. Chong CT, Manninen P, Sivanaser V, Subramanyam R, Lu N, Venkatraghavan L. Direct comparison of the effect of desflurane and sevoflurane on intraoperative motor-evoked potentials monitoring. J Neurosurg Anesthesiol. 30. Januar 2014;

59. Koht A, Schütz W, Schmidt G, Schramm J, Watanabe E. Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. Anesth Analg. Mai 1988;67(5):435–41.

60. Sutton LN, Frewen T, Marsh R, Jaggi J, Bruce DA. The effects of deep barbiturate coma on multimodality evoked potentials. J Neurosurg. August 1982;57(2):178–85.

61. Drummond JC, Todd MM. The effect of high dose sodium thiopental on brain stem auditory and median nerve somatosensory evoked responses in humans. Anesthesiology. September 1985;63(3):249–54.

62. McPherson RW, Sell B, Traystman RJ. Effects of thiopental, fentanyl, and etomidate on upper extremity somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology. Dezember 1986;65(6):584–9.

63. Liu EHC, Wong HK, Chia CP, Lim HJ, Chen ZY, Lee TL. Effects of isoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials during comparable depth of anaesthesia as guided by bispectral index. Br J Anaesth. Februar 2005;94(2):193–7.

64. Boisseau N, Madany M, Staccini P, Armando G, Martin F, Grimaud D, u. a. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cortical somatosensory evoked potentials. Br J Anaesth. Juni 2002;88(6):785–9.

65. Asouhidou I, Katsaridis V, Vaidis G, Ioannou P, Givissis P, Christodoulou A, u. a. Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanil during spinal operations; a prospective clinical study. Scoliosis. 12. Mai 2010;5(1):8.

66. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. CNS Drugs. 2004;18(15):1085–104.

67. Schmidt GN, Scharein E, Siegel M, Muller J, Debener S, Nitzschke R. Identification of Sensory Blockade by Somatosensory and Pain-induced Evoked Potentials. Anesthesiol April 2007. 2007;106(4):707–14.

68. Ledsome JR, Cole C, Sharp-Kehl JM. Somatosensory evoked potentials during hypoxia and hypocapnia in conscious humans. Can J Anaesth J Can Anesth. Oktober 1996;43(10):1025–9.

69. McPherson RW, Zeger S, Traystman RJ. Relationship of somatosensory evoked potentials and cerebral oxygen consumption during hypoxic hypoxia in dogs. Stroke J Cereb Circ. Februar 1986;17(1):30–6.

70. Kalkman CJ, Boezeman EH, Ribberink AA, Oosting J, Deen L, Bovill JG. Influence of changes in arterial carbon dioxide tension on the electroencephalogram and posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil/nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology. Juli 1991;75(1):68–74.

71. Van Rheineck Leyssius AT, Kalkman CJ, Bovill JG. Influence of moderate hypothermia on posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials. Anesth Analg. Mai 1986;65(5):475–80.

72. Kottenberg-Assenmacher E, Armbruster W, Bornfeld N, Peters J. Hypothermia does not alter somatosensory evoked potential amplitude and global cerebral oxygen extraction during marked sodium nitroprusside-induced arterial hypotension. Anesthesiology. Mai 2003;98(5):1112–8.

73. Sebel PS, de Bruijn NP, Neville WK. Effect of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials. J Cardiothorac Anesth. Juni 1988;2(3):326–9.

74. Bekelis K, Bakhoum SF, Desai A, Mackenzie TA, Goodney P, Labropoulos N. A Risk Factor-based Predictive Model of Outcomes in Carotid Endarterectomy. Stroke April 2013;44(4):1085-90

75. Stoppe C, Fahlenkamp AV, Rex S, Veeck NC, Gozdowsky SC, Schälte G, u. a. Feasibility and safety of xenon compared with sevoflurane anaesthesia in coronary surgical patients: a randomized controlled pilot study. Br J Anaesth. September 2013;111(3):406–16.

76. Coriat P, Vallet B, Le Manach. Cardiovascular safety of Xenon in general anaesthesia, in patients with cardiovascular risks in non-cardiac surgery (CARVASAXe). Clinicaltrials: NCT01120405.

77. Fries M, Nolte KW, Coburn M, Rex S, Timper A, Kottmann K. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. Crit Care Med. August 2008;36(8):2420–6.

78. Ma D, Yang H, Lynch J, Franks NP, Maze M, Grocott HP. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. Anesthesiology. März 2003;98(3):690–8.

79. Rex S, Meyer PT, Baumert J-H, Rossaint R, Fries M, Büll U. Positron emission tomography study of regional cerebral blood flow and flow–metabolism coupling during general anaesthesia with xenon in humans†. Br J Anaesth. 5. Januar 2008;100(5):667–75.

80. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. Br J Anaesth. November 1997;79(5):595–9.

81. Bronco A, Ingelmo PM, Aprigliano M, Turella M, Sahillioğlu E, Bucciero M, u. a. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. Oktober 2010;27(10):912–6.

82. Coburn M, Kunitz O, Baumert J-H, Hecker K, Haaf S, Zühlsdorff A, u. a. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. Br J Anaesth. Februar 2005;94(2):198–202.

83. Dingley J, King R, Hughes L, Terblanche C, Mahon S, Hepp M, u. a. Exploration of xenon as a potential cardiostable sedative: a comparison with propofol after cardiac surgery. Anaesthesia. 2001;56(9):829–35.

84. Coburn M, Sanders RD, Maze M, Rossaint R, HIPELD Investigators. The Hip Fracture Surgery in Elderly Patients (HIPELD) study: protocol for a randomized, multicenter controlled trial evaluating the effect of xenon on postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery. Trials. 2012;13:180.

85. Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K, Froeba G, Schoch E, Marx T, u. a. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. Br J Anaesth. November 2000;85(5):712–6.

86. Petersen-Felix S, Luginbühl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. Br J Anaesth. 11. Januar 1998;81(5):742–7.

87. Kunitz O, Baumert J-H, Hecker K, Beeker T, Coburn M, Zühlsdorff A, u. a. Xenon does not prolong neuromuscular block of rocuronium. Anesth Analg. November 2004;99(5):1398–1401;

88. Kunitz O, Baumert J-H, Hecker K, Coburn M, Beeker T, Zühlsdorff A, u. a. Xenon does not modify mivacurium induced neuromuscular block. Can J Anaesth J Can Anesth. November 2005;52(9):940–3.

89. Suzuki T, Koyama H, Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine3 receptors expressed in Xenopus oocytes. Anesthesiology. März 2002;96(3):699–704.

90. Coburn M, Kunitz O, Apfel CC, Hein M, Fries M, Rossaint R. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. Br J Anaesth. Juni 2008;100(6):787–91.

91. Schaefer M, Neukirchen M, Apfel C, Reyle-Hahn M, Kienbaum P. Prädiktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen nach Xenonanästhesie. Deutscher Anästhesiekongress; 2014 Mai 9; Leipzig.

92. Rössel DT, Litz RJ, Heller AR, Koch T. Anästhesie zur Karotischirurgie. Anaesthesist. 1. Februar 2008;57(2):115–30.

93. Yamamoto Y, Kawaguchi M, Kakimoto M, Takahashi M, Inoue S, Goto T, u. a. The Effects of Xenon on Myogenic Motor Evoked Potentials in Rabbits: A Comparison with Propofol and Isoflurane. Anesth Analg June 2006. 2006;102(6):1715–21.

7 Anhang

Standardnarkose

Erstellt am: 18.02.08	Geändert am: 26.02.2013	Freigegeben am: 26.02.2013

Checkliste

Arbeitsplatzvorbereitung	Geplanter Eingriff	Blutgruppenschein		
Bestellen der Patienten	Anästhesieverfahren	Konservenanforderung		
Identitätsüberprüfung	Einwilligung	Prothese, Brille		
Nüchternheit	Prämedikation			

Vorbereitung im OP

Material

- Kontrolle des Narkosegerätes auf Vollständigkeit / Funktionskontrolle Basischeck W (s. SOP Gerätecheck)
- Kontrolle der Sekretabsaugung auf Vollständigkeit und Funktion
- Kontrolle des Punktionstisches auf Vollständigkeit
- Kontrolle des Intubationszubehörs auf Vollständigkeit und Funktion
- Kontrolle des Notfallzubehörs
- Basismonitoring: EKG, SpO_2; NIBP; Relaxometrie
- Invasives Monitoring
- Wärmemanagement in der Einleitung
- Temperaturmanagement
- Überwachung der Beatmungsparameter

Medikamente

- Balancierte Vollelektrolylösung (z.B. Jonosteril® 500 ml (bei Niereninsuffizienz mit Hyperkaliämie NaCl 0.9% 500 ml)
- Midazolam (z.B. Dormicum®) 5 mg/1ml bei Bedarf
- Sufentanil (z.B. Sufentanil®) 5 µg / ml (oder alternatives Opioid nach Rücksprache mit dem Anästhesisten)
- Thiopental (z.B. Trapanal®) 500 mg/20 ml
- Rocuronium (z.B. Esmeron®) 50 mg/5 ml
- Noradrenalin 1 mg / 250 ml
- (ggf. Akrinor® 2ml)
- Notfallmedikamente (nach Rücksprache mit dem zuständigen Bereichsoberarzt)
- Lidocain 1 % zur Lokalanästhesie

Anlegen des Basismonitorings
Wärmedecke auflegen
Legen einer periphervenösen Kanüle
Anschluss einer Infusion
Dokumentation von Blutdruck, Herzfrequenz und SpO_2 vor Einleitung

Narkoseeinleitung

Präoxygenieren bei dicht sitzender Maske mit 100 % Sauerstoff bis eine endtidale Sauerstoffkonzentration >70% erreicht ist.
Gabe des Opioids, danach Gabe des Hypnotikums und Überprüfung der Schutzreflexe.
Gabe des Muskelrelaxans, danach Beginn der Maskenbeatmung, bei Erloschenem Twitch: Intubation, Anschluss der Kapnometrie, Auskultation beider Lungen, Fixierung des Tubus und Kontrolle des Cuffdrucks.
bei Endotrachealtubus 5 mbar über Spitzenbeatmungsdruck, bei Larynxmaske <60mbar
Ggf. Magensonde legen und kontrollieren.
Augenschutz
Auslagerung eines Armes vorbereiten, weitere Lagerung des Patienten in Absprache und zusammen mit dem Chirurgen.
Kontrolle der Zugänge und des Monitorings.

Narkoseführung

Fortführung der Narkose (80% Sauerstoff, Inhalationsanästhesie, TIVA) als low-flow-Anästhesie.
Wärmemanagement fortführen.
Gabe von Opioiden und Relaxantien bei Bedarf,
Normoventilation anstreben.
Dokumentation
Dauer der Operation abschätzen (Kontakt zu Operateur den Operateuren halten)

Rechtzeitige Reduktion / Abstellen des Inhalationsanästhetikums, Gabe von 100% Sauerstoff vor Extubation.

Extubations-Kriterien:

- *Fehlen des Exzitationsstadium,*
- *fehlende Restwirkung von Muskelrelaxantien (durch Relaxometrie gesichert),*
- *vorhandene Schutzreflexen,*
- *ausreichende Spontanatmung und*
- *stabile Kreislaufverhältnisse.*

Im Narkoseprotokoll schriftliche Anordnung für die Überwachung und Schmerztherapie des Patienten im AWR und Empfehlungen für die Normalstation.

Nicht mehr benötigte Opioide werden in Gegenwart von zwei Zeugen vernichtet. Die ordnungsgemäße Beseitigung muss im Anästhesieprotokoll dokumentiert werden.

Postoperatives Management

Aufwachraum, Schmerztherapie Anordnung durch den narkoseführenden Anästhesisten.

Verlegungs-Kriterien:

- *Bewusstseinslage wach oder wie präoperativ*
- *Schutzreflexe vorhanden*
- *Spontanatmung ausreichend*
- *Kreislauf ohne Therapie stabil*
- *Muskelrelaxanswirkung klinisch nicht nachweisbar*
- *Keine Blutung*
- *Diurese (bei Urinableitung) > 0.5 ml/kg x h*
- *Regionalanästhesie rückläufig*
- *Schmerzfreiheit bzw. tolerable Schmerzen (NRS ≤ 3)*
- *Normothermie (>36 °C)*
- *Keine Übelkeit/ Erbrechen*

8 Lebenslauf

Geboren 29.01.1979 in Meschede

Familienstand: verheiratet

Kinder: Paulina Legler (2002), Anton Legler (2004), Hugo Legler (2010)

Nationalität: deutsch

Konfession: römisch-katholisch

Schulische Laufbahn

1985-1989	Grundschule Solingen-Aufderhöhe
1989-1998	Gymnasium Vogelsang Solingen, Allgemeine Hochschulreife

Hochschullaufbahn

1998-2006	Medizinstudium an der HHU-Düsseldorf
2006-2007	Medizinstudium an der Universität zu Köln
2000	Physikum
2001	1. Staatsexamen
2005	Erziehungsurlaub
2006	2. Staatsexamen
2007	Praktisches Jahr Klinikum Leverkusen, Wahlfach Pädiatrie, 4. Fach Anästhesie, 3. Staatsexamen
2008	Erteilung der Approbation als Ärztin durch Bezirksregierung Köln

Famulaturen

1999	Innere Medizin Klinik für Kardiologie, Klinikum Solingen
2003	Pädiatrie Klinik für Kinder- und Jugendliche, Klinikum Solingen
2005	Innere Medizin Klinik für Hämatologie, Onkologie, Klinikum Leverkusen
2005	Innere Medizin Praxis Dres. Seidenstücker, Legler, Dr. Uhlich

Berufslaufbahn

2008-2012	Facharztausbildung in Teilzeit in der Anästhesie St. Josef Krankenhaus Haan, Unterbrechung 2010 für ein Jahr Elternzeit;
2012-aktuell	Facharztausbildung, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

9 Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. P. Kienbaum für die Überlassung des Themas, sowie seine ausführlichen Korrekturen und wertvollen Anmerkungen und im Besonderen für seine Unterstützung und seine Geduld.

Dr. Martin Neukirchen möchte ich für seine Betreuung und seine wertvollen Ratschläge danken, die ich auch in seiner Freizeit immer in Anspruch nehmen durfte.
Auch Dr. Maximilian Schäfer war mit seinen Ratschlägen in vielen Phasen der Arbeit eine große Unterstützung für mich.

Herrn Prof. Dr. B. Pannen danke ich, für die Ermöglichung der Promotionsarbeit an seiner Klinik.

Ich danke herzlichst meinen Eltern dafür, dass sie mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann und meinen Kindern, die viele Stunden auf mich verzichten mussten und mir immer den Rücken freigehalten haben und Verständnis für mich hatten.

Danke an alle Freunde, die mir zugehört haben und mich immer wieder motivieren konnten.

Eidesstattliche Versicherung:

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

_____

Datum, Vor-Nachname

_____

Unterschrift