

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Jens Scholz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**„DER EINFLUSS VON XENON AUF DIE HÄMODYNAMIK, DEN
BISPEKTRAL INDEX UND DIE ENTROPIE DES
ELEKTROENZEPHALOGRAMMS WÄHREND
ALLGEMEINANÄSTHESIEN BEI PATIENTEN ÜBER 65 JAHREN IM
VERGLEICH MIT PROPOFOL“**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

BRITTA RAITSCHEW

aus Stade

Kiel, 2009

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Bein, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
2. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Schniewind, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
Tag der mündlichen Prüfung:	04.11.2009
Zum Druck genehmigt, Kiel, den gez.	24.09.2009 Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Auswahl der Anästhetika.....	1
1.1.1 Xenon.....	2
1.1.2 Propofol.....	2
1.1.3 Bisherige Vergleichsstudien	2
1.2 Monitoring der neurologischen Funktion.....	2
1.3 Laborparameter.....	4
1.4 Ziel der Untersuchung.....	4
2 Material und Methoden.....	5
2.1 Studienart.....	5
2.2 Patientenkollektiv	5
2.3 Studiendurchführung.....	5
2.4 Verwendete Medikamente	6
2.4.1 Xenon.....	6
2.4.2 Propofol.....	7
2.4.3 Sufentanil	9
2.4.4 Etomidat.....	9
2.5 Narkosedurchführung.....	10
2.5.1 Allgemeiner Ablauf und Dokumentation	10
2.5.2 Propofolgruppe	11
2.5.3 Xenongruppe	12
2.5.4 Narkosesteuerung und therapiebedürftige Ereignisse	12
2.6 Monitoring der neurologischen Funktion.....	13
2.6.1 Grundlagen der EEG-Analyse	13
2.6.2 Entropie.....	14
2.6.3 Bispektral Index	15
2.7 Laborparameter.....	15
2.7.1 Neuronspezifische Enolase	16
2.7.2 Cortisol.....	17
2.8 Statistische Auswertung.....	18
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Anzahl der Patienten und biometrische Daten.....	20
3.2 Medikamentenbedarf	20
3.3 Intraoperative Zeiten	22
3.4 Hämodynamische Parameter intraoperativ.....	22
3.4.1 Herzfrequenz	22
3.4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	23
3.5 Monitoring der neurologischen Funktion.....	24
3.5.1 Bispektral Index (BIS).....	24
3.5.2 Entropie des Elektroenzephalogramms.....	25
3.5.2.1 Response Entropy (RE)	25
3.5.2.2 State Entropy (SE).....	26
3.6 Laborparameter.....	27
3.6.1 Neuronspezifische Enolase (NSE)	27
3.6.2 Cortisol.....	28
4 Diskussion	29
4.1 Medikamentenbedarf	29
4.2 Perioperative Zeiten	31
4.3 Hämodynamik	33
4.4 Monitoring der neurologischen Funktion.....	35
4.5 Laborparameter.....	37
5 Zusammenfassung.....	38

6 Literaturverzeichnis	41
7 Anhang	45
7.1 Studienprotokoll	45
8 Lebenslauf	57
9 Danksagung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

ASA physical status	Klassifizierung der American Society of Anesthesiologists zur Bewertung des individuellen Narkoserisikos der Patienten anhand ihrer Vorerkrankungen
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispektral Index
CO ₂	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
et CO ₂	Endtidaler Partialdruck CO ₂
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
GABA	Gamma-(γ) aminobutyric acid (Gamma-(γ) Aminobuttersäure)
Hz	Hertz
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mean arterial blood pressure (mittlerer arterieller Blutdruck)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Einheit der Blutdruckmessung
min	Minuten
ml	Milliliter
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
POCD	Postoperative cognitive deficit (postoperatives kognitives Defizit)
PONV	Postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
RE	Response Entropy
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	State Entropy
TCI	Target controlled infusion (zielkontrollierte Infusion)
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Das Patientenkollektiv über 65 Jahre gewinnt aufgrund der demographischen Entwicklung einerseits und verbesserter therapeutischer Möglichkeiten andererseits zunehmend an Bedeutung. Für ältere Patienten wird eine höhere Inzidenz des postoperativen kognitiven Defizits (postoperative cognitive deficit - POCD) mit negativen Auswirkungen auf komplizierte Leistungen des Gehirns wie Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, abstraktes Denken beschrieben (Silverstein, et al. 2007). Die schnelle Wiedereingliederung in das häusliche Umfeld ist ein weiterer wichtiger Aspekt (Reyle-Hahn und Rossaint 2001). Das posttraumatische oder postoperative Auftreten von Schmerzen führt zu einer Stressreaktion mit erhöhter Katecholaminsekretion und Glukokortikoidausschüttung. Dadurch kommt es zum sogenannten Postaggressionsstoffwechsel mit einem Anstieg des Blutzuckerspiegels, einer katabolen Stoffwechsellage und in der Folge Wundheilungsstörungen, einer längeren stationären Verweildauer und einem insgesamt schlechteren postoperativen Outcome der Patienten (Berchthold, 1994). Aus anästhesiologischer Sicht stellt sich die Frage, wie bei einer Narkose eine möglichst geringe Stressreaktion sowie eine Minimierung des postoperativen kognitiven Defizits erreicht werden kann. Daher ist es von besonderer Relevanz, Narkoseverfahren speziell für diese Altersgruppe zu evaluieren (Freye und Levy 2004; Passot, et al. 2005).

1.1 Auswahl der Anästhetika

Anästhetika werden in volatile Anästhetika und intravenös zu applizierende Substanzen unterschieden. Ein ideales Anästhetikum zeichnet sich durch gute pharmakologische und chemische Eigenschaften aus. Dabei sind vor allem eine potente anästhetische Wirkung, gute Verträglichkeit, fehlende Toxizität, gute Steuerbarkeit, Umweltverträglichkeit und Sicherheit am Arbeitsplatz zu nennen.

Bei volatilen Anästhetika bedingt ein niedriger Blut-/ Gas bzw. Blut-/ Gewebe-Verteilungskoeffizient einen schnellen Wirkeintritt bzw. Beendigung der Wirkung. Dadurch werden kurze Überleitungszeiten ermöglicht, da die rasche Rückkehr vitaler Schutzreflexe ein wichtiges Kriterium für die Extubation des Patienten und die Übergabe an den Aufwachraum ist. Möglichst geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Substanz sind erwünscht, um therapiebedürftige Schwankungen des Blutdrucks zu vermeiden. Die gute Steuerbarkeit ist Voraussetzung für eine gleichmäßige Narkosetiefe des Patienten. Durch eine zusätzliche analgetische Wirkung des Narkotikums kann der Analgetikabedarf intra- und postoperativ verringert werden. Die zur Schmerztherapie vorrangig eingesetzten Opioide besitzen als häufige Nebenwirkungen Atemdepression, Obstipation und Übelkeit. Effekte, die besonders nach großen Baueingriffen nicht erwünscht sind. Ein geringerer Bedarf dieser Medikamente ist wünschenswert.

1.1.1 Xenon

Das Edelgas Xenon wird vielfach als „ideales Anästhetikum“ bezeichnet. In Studien wurden Xenon kardioprotektive sowie neuroprotektive Eigenschaften attestiert (Weber, et al. 2005) (Ma, et al. 2002). Es ist im Gegensatz zu anderen Anästhetika nicht negativ inotrop oder negativ chronotrop (Schroth, et al. 2002). Rex et al. wiesen an sechs gesunden Probanden einen verminderten zerebralen Metabolismus unter Xenongabe nach (Rex, et al. 2006). Xenon wirkt zudem analgetisch (Reyle-Hahn und Rossaint 2001)

1.1.2 Propofol

Propofol ist als Standardmedikament im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) für zahlreiche Eingriffe bereits etabliert. In dieser Studie wurde es mit Xenon als neuerer Substanz verglichen.

Propofol wirkt negativ inotrop und senkt den Blutdruck mit dem Risiko der Minderperfusion wichtiger Organe wie dem Gehirn und dem Herzen. Diese Effekte treten insbesondere bei geriatrischen Patienten auf (Larsen 2006). Allerdings beschreiben Bayona et al. für Propofol einen neuroprotektiven Effekt in Zusammenhang mit einer antioxidativen Wirkung und einer Reduktion des zerebralen Metabolismus (Bayona, et al. 2004). Insgesamt treten bei einer Propofolnarkose geringe Nebenwirkungen auf. Die Substanz zeichnet sich durch einen schnellen Wirkeintritt und eine gute Steuerbarkeit aus.

1.1.3 Bisherige Vergleichsstudien

In mehreren Studien wurden Aufwachzeiten und Verweildauer im Aufwachraum bei Xenon- bzw. Propofolnarkose verglichen. Coburn et al. konnten keinen Unterschied nachweisen (Coburn, et al. 2005a). Rasmussen et al. haben jedoch bei Patienten über 60 Jahre für Xenon im Vergleich zu Propofol kürzere Aufwachzeiten festgestellt (Rasmussen, et al. 2006). Eine andere Studie konnte bei kardiovaskulären Risikopatienten keine Verkürzung des Krankenhaus- bzw. intensivmedizinischen Aufenthalts nach Xenonnarkose im Vergleich zu Propofol ermitteln (Bein, et al. 2005). Im Vergleich mit Isofluran konnten jedoch für Xenon kürzere Aufwachzeiten belegt werden (Rossaint, et al. 2003).

Coburn et al. wiesen unter Xenon-Remifentanilnarkose eine signifikant höhere Inzidenz postoperativer Übelkeit und Erbrechens als unter Propofol-Remifentanil-Anästhesie nach (Coburn, et al. 2008).

1.2 Neuromonitoring

Die Narkose wird in der modernen Anästhesie durch eine Kombination verschiedener Medikamente

erreicht. Dabei werden die Komponenten Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxierung unterschieden. Zudem ist entscheidend, wie die Substanzen das ZNS beeinflussen. Der Begriff Neuromonitoring beschreibt die Überwachung der Funktion des zentralen Nervensystems mit Hilfe einer vereinfachten Auswertung des Elektroenzephalogramms (EEG).

Die Narkosetiefe wird traditionell anhand klinischer Kriterien überwacht und angepasst. Zu nennen sind die hämodynamischen Parameter Herzfrequenz und Blutdruck und vegetative Reaktionen wie Tränenfluss oder Schwitzen. Eine zu flache Narkose führt zur Rückkehr der Schutzreflexe, Bewegungen der Extremitäten und Öffnen der Augen. Da das Auftreten dieser Reaktionen durch Muskelrelaxantien verhindert werden kann, kommen Verfahren des Neuromonitorings zusätzlich zur Anwendung um eine zu flache Narkose oder im Extremfall intraoperative Wachheit (Awareness) zu verhüten. Gleichzeitig soll eine zu tiefe Narkose vermieden werden. Es soll dem Anästhesisten ermöglicht werden, den Bedarf der Hypnotika für jeden einzelnen Patienten individuell zu ermitteln. Verfahren des Monitorings stützen sich unter anderem auf statistische Modelle zur Auswertung des EEGs, die Rückschlüsse auf die Hypnosetiefe zulassen.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Verfahren Bispektral Index (BIS) und Entropie des EEG eingesetzt. Die bei neuronaler Aktivität entstehende elektrische Erregung wird ähnlich wie beim Elektrokardiogramm (EKG) über Oberflächen Elektroden gemessen. Da die Elektroden bei der Anwendung von BIS und Entropie auf der Stirn platziert werden, beeinflusst elektromyographische Aktivität der dort lokalisierten Muskulatur die Analyse. Ein verfälschender Effekt auf die Bewertung der Hypnosetiefe kann daher nicht ausgeschlossen werden (Messner, et al. 2003).

Für Propofol wurden in zahlreichen Studien Vorteile des Neuromonitorings gegenüber der Einschätzung mittels klinischer Parameter gefunden. So ermittelte eine amerikanische Multicenterstudie mit 302 Patienten während Propofol-Alfentanil-Lachgasnarkose unter Anwendung des BIS einen geringeren Propofolbedarf, kürzere Ausleitungszeiten, eine bessere postoperative Orientiertheit sowie kürzere Verweildauer im Aufwachraum (Gan, et al. 1997). Eine skandinavische Multicenterstudie mit 368 Patienten untersuchte das Verfahren der Entropiemessung bei Propofol-Alfentanil-Lachgasnarkose mit dem Ergebnis geringeren Propofolbedarfs und kürzerer Erholungszeiten ((Vakkuri, et al. 2005). In den Vergleichsgruppen waren der BIS oder Entropiemonitor für den Anästhesisten nicht sichtbar, in beiden Gruppen wurden jeweils die gleichen Medikamente verwendet. Eine deutsche Studie mit 120 Patienten ergab einen geringeren Propofolbedarf, ein schnelleres Öffnen der Augen sowie kürzere Extubationszeiten unter BIS-gesteuerter Narkose im Vergleich zu den Patienten, deren Narkose nur nach klinischen Kriterien gesteuert wurde (Kreuer, et al. 2003).

Da Xenon in der klinischen Anwendung bislang weniger verbreitet ist als Propofol, liegen weniger Studien zu der Eignung von Verfahren des Neuromonitorings für diese Substanz vor. Goto et al. konnten bei 20

Patienten nachweisen, dass ein niedriger BIS-Wert während Xenongabe nicht immer mit einer adäquaten Narkosetiefe einhergeht (Goto, et al. 2000). Ein Zusammenhang mit der analgetischen Wirkung des Xenon wird diskutiert (Johansen 2006).

1.3 Laborparameter

Während dieser Untersuchung wurden die Parameter Cortisol und NSE peri- und postoperativ gemessen. Die neuronspezifische Enolase (NSE) dient als prädiktiver Wert für neuronalen Zellschaden im Gehirn nach hypoxischen Ereignissen wie Traumata, Sepsis oder Reanimation (Weigand, et al. 2000; Woertgen, et al. 2004).

Stressreaktionen gehen mit einem erhöhten Cortisolspiegel einher (Lupien, et al. 1998). Boomsma et al. stellten unter Lachgasnarkose einen Anstieg der Stresshormone Adrenalin und Cortisol fest, der unter Xenonnarkose nicht eintrat (Boomsma, et al. 1990). Marx, et al. fanden im Tierversuch unter Xenon eine signifikante Reduktion der PlasmaadrenalinKonzentration gegenüber dem Ausgangswert schon bei subanästhetischen MAC-Werten (Marx, et al. 2000).

1.4 Ziel der Untersuchung

Untersucht wurde, ob die Verwendung von Xenon bei Patienten über 65 Jahren und Narkosen über zwei Stunden Dauer Vorteile mit sich bringt, die dessen Anwendung trotz der deutlich höheren (etwa zehnfachen) Kosten gegenüber Propofol rechtfertigen.

Das Thema dieser Doktorarbeit ist der Vergleich der intraoperativen kardiovaskulären Stabilität bei Narkosen mit Xenon im Vergleich zu Propofol. Die Parameter BIS und Entropie wurden miteinander verglichen. Die Auswirkungen der Narkose auf die Stressreaktion im Sinne einer erhöhten Cortisolsekretion wurden ebenfalls untersucht. Durch die Bestimmung der Serumspiegel der NSE können Rückschlüsse auf Ereignisse zerebraler Ischämie gezogen werden. Außerdem wurde die Inzidenz behandlungsbedürftiger Ereignisse sowie der perioperative Medikamentenbedarf in den beiden Gruppen verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

Es handelt sich um eine prospektive, einfach blinde, randomisierte Studie, die im Zeitraum von August 2006 bis März 2008 von der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt wurde. Die Eingriffe fanden im Bereich des chirurgischen Zentral-OPs statt. Die Ethik-Kommission der Universität Kiel stimmte der Durchführung zu.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 115 Patienten in die Studie eingeschlossen, 57 in der Xenongruppe, 58 in der Propofolgruppe.

Einschlusskriterien:

- Elektive allgemeinchirurgische, urologische oder traumatologische Operationen
- Alter: über 65 Jahre
- Narkosedauer: über 2 Stunden
- ASA I-III
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Notfalleingriffe
- Herz-/ Thoraxchirurgische Operationen
- klinisch bedeutsame obstruktive Lungenerkrankung
- regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (Beeinflussung der Transmittersysteme)
- neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer)
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie
- Alkoholabusus
- präoperativ deliranter Zustand

2.3 Studiendurchführung

Die Patienten wurden präoperativ zusätzlich zur allgemeinen Narkoseaufklärung über die Studie

aufgeklärt. Prä- und postoperativ führten wir Blutentnahmen durch. Am ersten Tag postoperativ wurden die Patienten nach Ereignissen intraoperativer Wachheit (Awareness) gefragt.

2.4 Verwendete Medikamente

2.4.1 Xenon

Das griechische Wort Xenos bedeutet der Fremde. Das Edelgas Xenon wurde 1898 von Ramsay und Travers entdeckt. 1946 wurden seine anästhetischen Eigenschaften erstmalig von Lawrence publiziert. 1951 wurde von Cullen und Gross die erste Xenonnarkose am Menschen durchgeführt (Cullen und Gross 1951).

In den 1990er Jahren wurden Low- bzw. Minimal-Flow-Modelle für Xenonanästhesie entwickelt. Seit der Zulassung als Medikament 2005 erfolgt die klinische Anwendung im geschlossenen System.

Xenon trägt die Nummer 54 des chemischen Periodensystems. Sein Molekulargewicht ist $131,29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Das natürliche Vorkommen in der Atmosphäre wird mit einem Prozentsatz von $0,87 \cdot 10^{-5}$ beschrieben. Xenon ist das schwerste stabile Gas in der Gruppe der Edelgase und das einzige in dieser Gruppe, das bei normobaren Bedingungen anästhetische Eigenschaften hat. Es ist geruchlos, geschmacklos, farblos, nicht brennbar und nicht explosiv (Bein, et al. 2007). Durch die komplett besetzten äußeren Elektronenschalen hat das Atom eine geringe Tendenz zur Bildung kovalenter Bindungen. Es besteht allerdings ein geringes Ionisierungspotential und die Möglichkeit der Reaktion mit elektronegativen Elementen wie Fluor oder Chlor. Xenon hat mit 0,115 einen geringeren Blut-/ Gas-Verteilungskoeffizienten als alle anderen Inhalationsanästhetika, wodurch ein schnelles An- und Abfluten bei einer Narkose begünstigt wird. Die chemische Dichte von Xenon ist dreimal größer als die von Luft, ebenso ist seine Viskosität im Vergleich etwa 1,5 höher. Es können daher höhere Atemwegswiderstände resultieren, die die Indikation für Patienten mit schweren obstruktiven Lungenerkrankungen einschränken (Bein, et al. 2007). Das Gas wird pulmonal eliminiert.

Trotz intensiver Forschung ist bislang nicht genau bekannt, wodurch die anästhetische Wirkung von Xenon auf molekularer Ebene bedingt ist. Xenon inhibiert den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor), der zu der Gruppe der Glutamatrezeptoren gehört. Dadurch erklärt sich die im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika höhere analgetische Potenz (Reyle-Hahn und Rossaint 2001). Wahrscheinlich wirkt Xenon zudem als Agonist an neuronalen Kaliumkanälen und moduliert dadurch die neuronale Erregung. Sein Einfluss auf den GABA-A-(Gamma-aminobutyric acid type A) Rezeptor ist umstritten. Wahrscheinlich besteht dort kein oder nur ein geringer Effekt. (Gruss, et al. 2004).

In Studien wurden Xenon kardiostabilisierende Eigenschaften, selbst nach induzierter Kardiomyopathie

zugeschrieben (Weber, et al. 2005). Es induziert anders als andere Anästhetika keine signifikante Inhibition der K^+ , Ca^{2+} und Na^{2+} -Kanäle. Die linksventrikuläre Funktion sowie der arterielle Blutdruck werden daher im Gegensatz zu anderen volatilen Anästhetika und auch Propofol nicht vermindert (Baumert, et al. 2007). Es wirkt weder negativ inotrop noch negativ chronotrop (Schroth, et al. 2002). Eine Verminderung der Herzfrequenz wurde beobachtet. (Reyle-Hahn und Rossaint 2001) (Wappler, et al. 2007). Von diesen Eigenschaften haben in Studien sowohl gesunde Probanden als auch kardiovaskuläre Risikopatienten profitiert (Boomsma, et al. 1990). Bein et al. konnten hingegen keinen Vorteil für Hochrisikopatienten im Vergleich zur TIVA feststellen (Bein, et al. 2005).

Im Tierversuch wurden neuroprotektive Eigenschaften bereits bei subanästhetischen Konzentrationen nachgewiesen (Wilhelm, et al. 2002).

Im Gegensatz zu anderen volatilen Anästhetika hat Xenon keine negative Auswirkung auf die Ozonschicht und keinen Treibhauseffekt (Marx, et al. 2000). In Tierversuchen hat sich kein Anhalt für Teratogenität ergeben (Lane, et al. 1980). Xenon ist keine Triggersubstanz der malignen Hyperthermie (Baur, et al. 2000; Froeba, et al. 1999)

Die fehlende Metabolisierung bedingt geringe Nebenwirkungen (Larsen 2006). Laut Gebrauchsinformation des Herstellers kommt es jedoch bei mehr als jedem zehnten Patienten zu PONV. Dies konnten Coburn et al. kürzlich in einer Untersuchung an 142 Patienten bestätigen, in der Xenon mit Propofol verglichen wurde (Coburn, et al. 2008).

Zunächst wurde als MAC-Wert 71% ermittelt (Cullen, et al. 1969). Eine andere Untersuchung ermittelte einen MAC-Wert von 63,1% (Nakata, et al. 2001). Bei einer weiteren Untersuchung an über 65-jährigen japanischen Patienten ergaben sich MAC-Werte von 51% für Frauen und 69% für Männer (Goto, et al. 2002).

Das für diese Studie verwendete Xenon stammt von der Firma Air Liquide Deutschland GmbH, Düsseldorf.

2.4.2 Propofol

Die chemische Struktur von Propofol ist 2,6-Di-Isopropylphenol. Es ist lipophil und in einer Emulsion erhältlich, die außer dem Wirkstoff Sojabohnenöl, Lecithin, Glycerol und Natriumhydroxid enthält (Wang, et al. 2007). Für diese Studie wurde einprozentige Lösung verwendet. Die Substanz ist bei Raumtemperatur stabil und nicht lichtempfindlich.

Das Injektionsnarkotikum Propofol ist 1989 zugelassen worden. Die Substanz wird zur Einleitung und bei

einer TIVA zur Narkoseaufrechterhaltung in Kombination mit hochpotenten Opioiden angewendet. Weitere Einsatzbereiche sind die kurzfristige Sedierung von Intensivpatienten, Sedierung bei Regionalanästhesien und Kurznarkosen bei diagnostischen Untersuchungen (Smith, et al. 1994).

In klinischen Dosen von 1,5 bis 2,5 mg pro kg Körpergewicht erfolgt innerhalb von 30 bis 44 Sekunden ein Bewusstseinsverlust, der im Mittel 4 bis 6 Minuten anhält. Dosisabhängig kommt es nach der Injektion von Propofol zur Apnoe. In subhypnotischen Konzentrationen kommt es zur Sedierung und Amnesie (Schulte am Esch, et al. 2006). Propofol hat keine analgetischen Eigenschaften und wird daher mit einem Opioid kombiniert. Die hypnotische Wirkung wird wahrscheinlich durch die Bindung an die Beta-Untereinheit des GABA A-Rezeptors erklärt (Larsen 2006). Dadurch wird die synaptische Überleitung vermehrt inhibiert und die Ausschüttung von Glutamat gehemmt (Vanlersberghe und Camu 2008). Propofol soll zudem hemmend am NMDA-Rezeptor wirken und den Kalziueinstrom durch die langsamen Kalziumkanäle modulieren (Larsen 2006).

Der Abbau von Propofol erfolgt hepatisch über die Konjugation mit Glukuronsäure und Sulfat. Die pharmakologisch inaktiven Metabolite sind wasserlöslich und werden renal ausgeschieden. Ein bis zwei Prozent der Substanz erreichen unverändert den Urin und die Fäzes.

Die klinischen Charakteristika von Propofol sind ein schneller Wirkeintritt, gute Steuerbarkeit und damit verbundene schnelle Aufwachzeiten. Im Vergleich zu volatilen Anästhetika hat es eine geringe Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen (Passot, et al. 2005). Es wird über angenehme Träume berichtet.

Experimentell konnten für Propofol neuroprotektive Effekte nachgewiesen werden (Bayona, et al. 2004; Engelhard, et al. 2004). Zudem hat Propofol antikonvulsive Eigenschaften (Hans und Bonhomme 2006). Die intrakranielle Perfusion und demzufolge der intrakranielle Druck werden dosisabhängig verringert (Vanlersberghe und Camu 2008).

Propofol ist keine Triggersubstanz der malignen Hyperthermie. Die Cortisolsynthese wird nicht direkt beeinflusst (Van Hemelrijck, et al. 1995).

Durch eine negativ inotrope Wirkung und die Unterdrückung des Barorezeptorreflexes reduziert Propofolgabe den systolischen Blutdruck um 10 bis 20 mmHg. Diese Wirkung wird insbesondere bei koronaren Vorerkrankungen und geriatrischen Patienten beobachtet (Larsen 2006). Für die vorliegende Studie ist dieser Effekt von besonderer Bedeutung, da es bei einem deutlichen Blutdruckabfall auch zu einer zerebralen Minderperfusion kommen kann.

Als häufige Nebenwirkung des Propofol wird ein unangenehmer Injektionsschmerz zu Beginn der

Narkose beschrieben. Selten auftretende Nebenwirkungen sind Exzitationen, Krampfanfälle, Hypertriglyzeridämie, Pankreatitis und Allergien (Larsen 2006). Noch in Untersuchung sind die genauen Ursachen des sogenannten Propofolinfusionssyndroms. Hierbei kommt es zur schweren metabolischen Azidose, progredientem Herzversagen, Rhabdomyolyse und im weiteren Verlauf akutem Nierenversagen. Betroffen sind vor allen Kinder, aber auch Erwachsene nach Langzeit- und Hochdosisinfusion bei vorbestehenden schweren Grunderkrankungen beziehungsweise traumatischen Ereignissen (Wysowski und Pollock 2006).

2.4.3 Sufentanil

Zur intraoperativen Analgesie wurde während dieser Studie das Opioid Sufentanil eingesetzt. Die Substanz ist ein Thienylderivat des Fentanyl mit einer im Vergleich zu Fentanyl ca. zehnfach höheren und damit von allen klinisch eingesetzten Opioiden höchsten analgetischen Potenz. Zudem wirkt es sedierend und antitussiv. Sufentanil ist ausschließlich parenteral verfügbar. Sufentanil ist deutlich lipophiler als Fentanyl und weist darüber hinaus einen schnelleren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer als Fentanyl auf. Die Substanz wirkt hochselektiv am μ -Rezeptor. Die Metabolisierung erfolgt über die oxidative N-Dealkylierung und O-Demethylierung in Leber und Dünndarm. Die Nebenwirkungen von Sufentanil sind Atemdepression, vagale Stimulation und dadurch bedingte Hypotonie und Bradykardie, Thoraxrigidität, Obstipation, Harnverhalt sowie PONV (Larsen, 2006).

Vornehmlich wird Sufentanil während der balancierten Anästhesie in Kombination mit Narkosegasen eingesetzt. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die TIVA in Kombination mit Propofol oder Midazolam. Die Dosierung beträgt 0,3 bis 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zur Einleitung und während der Narkose weitere Boli bei Bedarf oder die Gabe über eine kontinuierliche Infusion von 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (Larsen, 2006). Darüberhinaus kann Sufentanil zur Analgosedierung auf der Intensivstation und über einen Epiduralkatheter zur gezielten intra- und postoperativen Schmerztherapie verwendet werden.

2.4.4 Etomidat

Das Medikament Etomidat wird als Hypnotikum zur intravenösen Narkoseeinleitung eingesetzt. Im Rahmen dieser Studie wurde Etomidat-Lipuro verwendet. Die Substanz, ein carboxyliertes Imidazolderivat (Äthyl-1-(α -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat) ist dabei in einer Fettemulsion gelöst, um eine geringere Venenreizung und eine Reduktion des Injektionsschmerzes zu erreichen. Etomidat wirkt wahrscheinlich als GABA-Mimetikum dämpfend auf die Formatio reticularis des Hirnstamms (Larsen 2006). Nach der Injektion wird ein Großteil der Substanz an Plasmaeiweiße gebunden und gelangt schnell zu gut durchbluteten Gewebe wie dem Gehirn. Innerhalb einer Minute tritt ein Bewusstseinsverlust ein, der drei bis zwölf Minuten anhält. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch via

Hydrolyse. Das metabolisch inaktive Spaltprodukt wird vorrangig renal eliminiert (Larsen, 2006). Etomidat zeichnet sich im Vergleich zu anderen intravenös applizierten Medikamenten durch geringe kardiovaskuläre Effekte aus. Die Substanz wirkt nicht analgetisch, deshalb muss vor der Durchführung einer endotrachealen Intubation zusätzlich ein Opioid verabreicht werden, um Nebenwirkungen wie Husten, Singultus und Myoklonien zu vermeiden (Larsen, 2006).

2.5 Narkosedurchführung

2.5.1 Allgemeiner Ablauf und Dokumentation

Die Patienten wurden am Operationstag auf der Station gewichtsadaptiert mit 0,1 mg/ kg Midazolam prämediziert. Im Operationssaal erfolgte die Anlage eines peripheren Venenweges mit der ersten Blutentnahme. Das Monitoring, bestehend aus 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie, nicht-invasiver oder bei besonderer Indikation invasiver Blutdruckmessung, BIS- und Entropiemessung wurde angelegt.

Im Studienprotokoll (siehe Anlage) wurden folgende Messzeitpunkte dokumentiert:

1. Baseline (wacher Patient vor Narkoseeinleitung)
2. Start Einleitung vor Gabe des ersten Medikaments
3. Zeitpunkt der Intubation
4. Fünf Minuten nach Intubation
5. Zehn Minuten nach Intubation
6. Start Xenon/ Propofol, danach für einen Zeitraum von 15 Minuten minütliche Dokumentation
7. Im weiteren Verlauf der Narkose viertelstündlich
8. Zeitpunkt „Stop Narkotika“, danach minütliche Dokumentation bis zur Extubation
9. Zeitpunkt „Extubation“, danach für einen Zeitraum von fünf Minuten minütlich

Notiert wurden jeweils Herzfrequenz, diastolischer und systolischer Blutdruck, MAP, O₂-Sättigung, endtidale CO₂-Messung, BIS und Entropie. Zudem wurden Medikamentengaben mit Indikation und Dosierung sowie der Zeitpunkt von Hautschnitt und -naht dokumentiert. Bei Hautnaht erfolgte die zweite Blutentnahme aus dem peripheren Zugang bzw. dem ZVK.

Die Narkoseeinleitung erfolgte in beiden Gruppen intravenös mit Sufentanil 0,4 bis 0,6 µg/ kgKG und Etomidat 0,1 bis 0,4 mg/ kgKG. Nach Überprüfung einer suffizienten Maskenbeatmung erfolgte die Muskelrelaxierung mit Rocuronium 0,6 mg/kgKG und die endotracheale Intubation.

In den ersten 10 Minuten nach Intubation wurde in beiden Gruppen mit 100% O₂ bei hohem Frischgasfluss beatmet, um die für eine Xenonnarkose notwendige Denitrogenisierung zu gewährleisten.

In diesem Zeitraum wurde die Narkose mit Etomidat- und Sufentanilboli aufrechterhalten.

Vor der Extubation mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen: keine Restrelaxierung bei TOFR (Train-of-four-ratio) $>0,9$, hämodynamische Stabilität, Normothermie (Temperatur $\geq 36^{\circ}\text{C}$), adäquate respiratorische Funktion mit etCO_2 35-45 mmHg und einer Sauerstoffsättigung ≥ 90 Prozent sowie Kooperation bei Ansprache (Händedruck, Augen öffnen).

Die weitere Narkoseführung wird für die beiden Gruppen getrennt beschrieben.

2.5.2 Propofolgruppe

Die Pharmakokinetik von Propofol lässt sich mit einem Multikompartiment-Modell beschreiben. Nach der Gabe eines Bolus kommt es zu einem exponentiellen zeitlichen Abfall der Plasmakonzentration aufgrund der Verteilung aus dem zentralen Kompartiment (dem zirkulierenden Blutvolumen) in verschiedene periphere Kompartimente (Muskeln, Gehirn, Fettgewebe). Diese werden zeitlich abhängig von ihrem Durchblutungsgrad mit der Substanz angereichert. Entsprechend verläuft der Abbau des Medikaments in Abhängigkeit der zentralen Clearance und den entsprechenden interkompartimentellen Clearance-Raten (Smith, et al. 1994). Die kontextsensitive Halbwertszeit beschreibt den Zeitraum nach Beenden der Infusion, bis sich die Plasmakonzentration um fünfzig Prozent reduziert hat. Nach längerer Infusionsdauer kommt es zu einer Kumulation von Propofol und damit zu einer verlängerten kontextsensitiven Halbwertszeit (Hughes, et al. 1992).

Die Target Controlled Infusion (TCI) soll die Aufrechterhaltung eines möglichst konstanten Plasmaspiegels des Medikaments auf der Grundlage pharmakokinetischer Algorithmen ermöglichen. Der Computer des Perfusors berechnet in Intervallen von wenigen Sekunden die jeweils benötigte Substratmenge für die eingestellte Zielplasmakonzentration. Dieser Wert wird in $\mu\text{g/ml}$ (μg Substanz pro ml Plasmavolumen) angegeben und kann je nach gewünschter Narkosetiefe vom Anästhesisten eingestellt werden. Dem Gerät stehen als Grundlage für die Berechnung das Alter und Gewicht des Patienten zur Verfügung. Anhand dieser Informationen werden auch die physiologische Umverteilung und Elimination in der Berechnung berücksichtigt und gegebenenfalls ein Bolus appliziert, um subanästhetische Konzentrationen zu vermeiden. Bei einer Reduktion des Zielwertes wird die Infusion unterbrochen, bis die neue Zielplasmakonzentration erreicht ist (Schraag, et al. 2008).

Das Ziel der kontinuierlichen Infusion mittels TCI-Pumpe sind eine bessere Steuerbarkeit und geringere Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem im Vergleich zur Anästhesie mit Bolusgaben (Passot, et al. 2005). Ähnlich der Handhabung der Inhalationsanästhetika, deren Dosierung anhand der endtidal gemessenen Konzentration erfolgt, sollten auch bei der Narkose mit TCI-Pumpe aufwendige Berechnungen unnötig werden. Allerdings kann die Pumpe den errechneten Wert nicht tatsächlich im

Plasma messen. Dem Gerät stehen zur Berechnung lediglich das Alter und das Gewicht des Patienten als Informationsquelle zur Verfügung, so dass es sich bei der applizierten Propofolmenge um einen theoretischen Wert handelt, dessen klinische Suffizienz für den jeweiligen Patienten durch den Anästhesisten überprüft werden muss (Wilhelm 2008).

Bei einer klassischen TIVA wird die Narkose bereits mit Propofol eingeleitet, der übliche Einleitungswert beträgt 4,5 bis 6 µg/ml (Larsen 2006). Die TCI-Pumpe injiziert dann zunächst eine Induktionsdosis, um den eingestellten Plasmaspiegelwert zu erreichen. In Rahmen dieser Studie wurde, wie unter 2.6.1 beschrieben, zur Einleitung das Medikament Etomidat verabreicht und nach der Denitrogenisierungszeit die Narkose mit Propofol weitergeführt. Aufgrund der in diesem Fall nicht nötigen Induktionsdosis wurde zunächst ein Plasmaspiegel von 1 µg/ml eingestellt und dann bei Bedarf im weiteren Verlauf die Dosis gesteigert. Es wurde die Pumpe „Asena[®] TIVA“ (Cardinal Health, Baesweiler, Deutschland) verwendet. In der Propofolgruppe wurde die Beatmung mit dem Gerät „ADU“ (Firma Datex Ohmeda, General Electric Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) durchgeführt.

2.5.3 Xenongruppe

Die Beatmung in der Xenon-Gruppe erfolgte mit dem Narkosegerät Physio-Flex[®] (Dräger, Lübeck, Deutschland). Da es sich um ein geschlossenes System handelt, müssen zu Beginn der Xenonnarkose Fremdgase, insbesondere Stickstoff, durch Einstellen eines hohen Frischgasflusses aus der Atemluft in den Atemwegen und den Alveolen entfernt und durch Sauerstoff ersetzt werden. Dazu wurde nach Intubation eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 100% über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht. Um die für eine suffiziente Narkosetiefe benötigten 60 bis 70% Xenon zu erreichen und gleichzeitig dem Patienten genügend Sauerstoff zur Verfügung zu stellen, wurde zur Narkoseführung eine FiO₂ von 0,3 eingestellt. Das Gerät zeigt die erreichten endexpiratorischen Konzentrationen der jeweiligen Gase an. Da sich die gewünschten Konzentrationen beispielsweise durch Diffusion von Stickstoff aus anderen Bereichen des Körpers verändern, müssen diese während der Narkose gelegentlich durch Einstellen eines hohen Frischgasflusses wiederhergestellt werden (Bein, et al. 2007).

Am Ende der Narkose wurden wieder 100% Sauerstoff inspiratorisch appliziert, um das verbleibende Xenon mit hohem Frischgasfluss aus dem System zu entfernen.

2.5.4 Narkosesteuerung und therapiebedürftige Ereignisse

Sowohl in der Xenon- als auch in der Propofolgruppe wurde Sufentanil nach Bedarf in Form von Boli mit 0,1-0,25 µg/kgKG verabreicht. Der Zielwert für den systolischen arteriellen Blutdruck wurde mit ±20% des Ausgangswerts definiert. Abweichungen im Sinne einer Hypotonie wurden mit Theodrenalin/ Cafedrin-

Boli á 0,5 ml behandelt, hypertone Reaktionen mit Clonidin- oder Nitroglycerinboli. Bradykardien wurden mit Atropin-Boli á 0,5 mg therapiert. Im Aufwachraum wurden bei Bedarf Piritramid-Boli á 3,75mg und in der Infusionslösung gewichtsadaptiert Novalgin kontinuierlich appliziert. PONV wurde mit 62 mg Dimenhydrinat und/ oder 4 mg Ondansetron behandelt.

2.6 Neuromonitoring

Im Rahmen der Vorbereitung der Patienten vor Beginn der Narkose wurde zunächst die Haut im Bereich der Stirn gereinigt. Die Klebeelektroden für die BIS- und die Entropiemessung wurden entsprechend der Angaben der Hersteller auf jeweils einer Seite des Kopfes befestigt.

Abbildung 1: Platzierung der BIS- und Entropieelektroden auf der Stirn des Patienten



2.6.1 Grundlagen der EEG-Analyse

Die elektrische Aktivität des Gehirns kann über Elektroden, die auf der Oberfläche des Kopfes befestigt werden, abgeleitet und mittels EEG dargestellt werden. Die Frequenzbereiche des EEG setzen sich aus Delta-(δ -) wellen (0,5 bis 4 Hz), Teta-(θ -) wellen (4 bis 8 Hz), Alpha-(α -) wellen (8 bis 13 Hz) und Beta-(β -) wellen (> 13 Hz) zusammen (Larsen 2006).

Beim wachen Patienten finden sich überwiegend desynchronisierte β - und α -Wellen. Bei zunehmender Narkosetiefe kommt es zu einer Synchronisation mit einem vermehrten Auftreten von θ - und δ -Wellen. Die Aktivitätsminderung führt im Extremfall zum Nulllinien-EEG (Schmidt, et al. 2008).

Zur Analyse des Narkose-EEG werden verschiedene mathematische Verfahren angewandt. Besondere Bedeutung kommt der Fast-Fourier-Transformation zu. Das Roh-Signal wird dabei auf Übereinstimmungen mit der Frequenz und Amplitude festgelegter Sinusschwingungen untersucht. Das Resultat wird als Leistungsspektrum dargestellt, wobei hohe Übereinstimmungen mit einem hohen Ausschlag („Peak“) ausgedrückt werden. Letztlich werden verschiedene Bestandteile des EEG in einer unabhängigen Variablen zusammengefasst (Schmidt, et al. 2008).

Störfaktoren sind fokale Ischämien, die aufgrund der ausschließlich frontalen Ableitung je nach ihrer Lokalisation nicht erfasst werden. Auch Elektrokauterung und muskuläre Aktivität können das elektrische Signal beeinflussen (Larsen 2006).

2.6.2 Entropie

Der Begriff „Entropie“ entstammt der Physik bzw. Informationstheorie. Er beschreibt die „Unordnung“ oder „Unvorhersagbarkeit“ in einem System. Der Wert, den die Entropie einnimmt, ist unabhängig von Frequenz und Amplitude des Signals. Er kann zwischen 0 und 1 liegen. 0 beschreibt ein vollkommen einheitliches Signal, z.B. eine Sinusschwingung. 1 beschreibt ein komplett unregelmäßiges Signal, z.B. „Grundrauschen“.

Bei der Entropiemessung anhand des EEG-Signals wird ein definiertes Zeitfenster retrospektiv bewertet.

Es gibt verschiedene Formen der Entropiemessung. In der vorliegenden Studie wurde das S/5-Entropie-Moduls der Firma General Electric Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien, verwendet. Hierbei erfolgt eine individuelle Berechnung für unterschiedliche Frequenzbereiche des EEG-Signals. Die gemessene Entropie wird in State Entropy (SE) und Response Entropy (RE) eingeteilt, wobei sich die RE aus Werten des EMG der Stirnmuskulatur und cortikalem EEG zusammensetzt (Frequenzbereich 0,8 bis 47 Hz). Die SE analysiert lediglich das cortikale EEG (Frequenzbereich 0,8 – 32) (Schmidt et al. 2008). Die RE kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen, die SE Werte zwischen 0 und 91. Das Analysezeitfenster variiert in Abhängigkeit von der analysierten Frequenz (time-frequency balanced spectral entropy). Es umfasst für die SE 60,16 Sekunden bis 15 Sekunden. Die RE enthält die höher frequenten EMG-Anteile und kommt daher mit einem kleineren Zeitfenster von 15 bis 1,92 Sekunden aus (Bein 2006). Dadurch kommt es bei niedrigen Frequenzen allerdings zu längeren Analysezeiträumen und damit ggf. zu einer verspäteten Reaktion.

Beim wachen Patienten liegt eine Mischung von Schwingungen verschiedener Frequenzbereiche vor. Es besteht also eine große „Uneinheitlichkeit“ und es wird daher ein hoher Entropiewert (SE 90) angezeigt. Entsprechend hat ein wacher Patient eine hohe Aktivität der Stirnmuskeln, so dass der Wert für die RE als Summenwert von EMG und EEG höher als die SE ausfällt und bei 100 liegt (Schmidt et al., 2008).

Dagegen bedeutet ein Wert von 0, wie er bei einem Nulllinien-EEG auftritt, eine maximal geringe „Unordnung“. Ein sedierter und meist im Rahmen der Operation zusätzlich relaxierter Patient hat eine geringe Aktivität der Stirnmuskulatur, so dass bei tieferer Narkose die Differenz zwischen RE und SE kleiner ausfällt oder keine Differenz besteht (Schmidt, et al. 2008).

Für die Narkoseführung werden Werte zwischen 40 und 60 empfohlen (Bein 2006).

2.6.3 Bispektral Index

Das Verfahren wird seit 1997 klinisch angewandt. Anhand der Daten aus über 5000 Narkose-EEGs entwickelte die Firma Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA, USA einen komplexen Algorithmus für die Korrelation zwischen EEG-Mustern und dem Grad der Sedierung. Die genaue Funktionsweise des BIS wurde bisher nicht veröffentlicht. Für die einzelnen Geräteversionen ist der Algorithmus immer wieder angepasst worden. Das für die Studie verwendete S/5 BIS Modul wurde von General Electric Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien unter Nutzung der oben beschriebenen Technologie der Firma Aspect Medical Systems hergestellt.

Die Berechnung des BIS basiert auf den EEG-Aufzeichnungen der vorangegangenen 60 Sekunden, wobei der Wert sekundlich angepasst wird (www.biseducation.com). Die Bispektralanalyse beinhaltet zusätzlich zu der unter 2.6.1 beschriebenen Auswertung des Leistungsspektrums eine Untersuchung nichtlinearer Phasenbeziehungen. Im BIS enthalten sind unter anderem Algorithmen zur Erkennung von Artefakten und dem Anteil von isoelektrischem EEG (Schmidt, et al. 2008).

Der BIS ist eine dimensionslose Zahl. Er kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. 100 beschreibt den wachen Patienten, 0 einen Patienten ohne zerebrale elektrische Aktivität. Für die Narkoseführung werden Werte zwischen 45 und 60 empfohlen (www.aspectmedical.com). Ab Werten zwischen 68 und 75 reagieren Patienten nicht mehr auf leichte Berührungsreize. Bei Werten unterhalb von 35 wird das EEG zunehmend unterdrückt bis hin zur kortikalen elektrischen Stille (Johansen 2006).

2.7 Laborparameter

Es wurden Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: I vor Einleitung (Cortisol, NSE), II nach Hautnaht (Cortisol, NSE), III 24 h post-OP (Cortisol), IV 48 h post-OP (NSE).

2.7.1 Neuronspezifische Enolase

Die Enolase, auch 2-Phospho-D-glycerathydrolase, ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels. Es existieren drei verschiedene Isoformen (α -, β -, γ -Form) des Enzyms. Die γ -Enolase wird auch neuronspezifische Enolase (NSE) genannt. Hauptsächlich findet sie sich in Neuronen, aber auch im neuroendokrinen Gewebe (DeGiorgio, et al. 1995).

In der Onkologie wird die NSE als Tumormarker bei neuroendokrinen Tumoren (Neuroblastom, Seminom, kleinzelliges Bronchialkarzinom) eingesetzt.

In der Notfall- und Intensivmedizin dient die NSE als prognostischer Wert nach Ischämiezuständen, beispielsweise nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis, Reanimation, intrazerebraler Blutung oder Insult (DeGiorgio, et al. 1995; Woertgen, et al. 2004). Im Falle einer Schädigung von Nervenzellen wird NSE freigesetzt und deutlich erhöhte Serumkonzentrationen können nachgewiesen werden (Weigand, et al. 2000; Woertgen, et al. 2004).

Die quantitative Bestimmung der NSE erfolgte im Zentrallabor der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel mittels „NSE Elecsys[®] Test“ der Firma Cobas[®] Roche Diagnostics GmbH, Mannheim. Es handelt sich dabei um einen immunologischen in vitro Test nach dem Sandwichprinzip.

Das abgenommene Blut (4,9 ml in einer Serum-Monovette) wurde innerhalb einer halben Stunde nach Abnahme für 10 Minuten bei 3500 Umdrehungen zentrifugiert.

Während der ersten Inkubation entsteht aus einem biotinylierten monoklonalen NSE-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten monoklonalen NSE-spezifischer Antikörper ein Sandwich-Komplex.

Bei der zweiten Inkubation werden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben und der Komplex über eine Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.

Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle gegeben. Dort werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert. Ungebundene Substanzen werden hinterher mit ProCell entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert, welche mit dem Photomultiplier gemessen werden kann.

Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Der Messbereich liegt zwischen 0,050 und 370 ng/ml. Werte unterhalb der Nachweisgrenze werden als „<0,050 ng/ml“ angegeben, Werte oberhalb des Messbereichs als „>370 ng/ml“. Eine erhöhte Serumkonzentration liegt ab 16,3 ng/ml vor.

2.7.2 Cortisol

Cortisol ist ein Steroidhormon, das in der Zona fasciculata und Zona reticularis der Nebennierenrinde gebildet wird. Es gehört zu der Gruppe der Glucocorticoide. Die Sekretion wird über negative Rückkopplung gesteuert. Bei Stressreaktionen wird vermehrt Cortisol gebildet, in der Folge sinkt der Plasmaspiegel des Hormons und der Hypothalamus sezerniert Corticotropin Releasing Faktor (CRF), welcher die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) des Hypophysenvorderlappens stimuliert und damit zu einer erhöhten Aktivität der Nebennierenrinde führt (Lüllmann-Rauch, 2003).

Cortisol wirkt synergistisch mit Glucagon und den Katecholaminen und führt zu einer vermehrten Bereitstellung von Glucose, Aminosäuren, Glycerin und freien Fettsäuren. Als Antagonist des Insulin stimuliert Cortisol die Gluconeogenese in der Leber und hemmt die Glucoseaufnahme im peripheren Gewebe und steigert so den Blutzuckerspiegel. Darüberhinaus hemmt Cortisol die Proteinbiosynthese, stimuliert die Proteolyse in Muskeln, Fettgewebe und Lymphozyten und wirkt supportiv auf die katecholamininduzierte Lipolyse (Löffler und Petrides, 2003).

Weitere Wirkungen des Cortisol sind Immunsuppression und Entzündungshemmung. Cortisol hemmt die Produktion von Zytokinen, die Bewegung von Leukozyten in entzündete Gewebe (Chemotaxis) und inhibiert darüberhinaus die Funktion immunkompetenter Zellen sowie deren Interaktion (Löffler und Petrides, 2003).

Synthetisch generiertes Cortisol wird zur Behandlung überschießender Immunreaktionen im Rahmen von Autoimmunreaktionen, Allergien und unerwünschten akuten oder chronischen Entzündungs- und Abwehrreaktionen eingesetzt. Von diagnostischer Bedeutung ist die Messung des Cortisolspiegels im Serum für die Differenzialdiagnose des Morbus Addison und des Cushing-Syndroms, der Hypophysenunterfunktion, der adrenergen Hyperplasie und bei Karzinomen.

Die quantitative Bestimmung des Cortisols im Serum erfolgt über den sogenannten Immulite[®]-Test der Firma Diagnostic Products Corporation[®], Los Angeles, USA. Es handelt sich dabei um einen Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay.

Als Festphase wird eine Polystyrolkugel verwendet, die mit spezifischen polyklonalen Cortisol-Antikörpern vom Kaninchen beschichtet ist. Diese Kugel ist Bestandteil des IMMULITE[®]-Test-Röhrchens. Das Cortisol aus der Patientenprobe und mit alkalischer Phosphatase markiertes Cortisol konkurrieren während einer 30-minütigen Inkubation bei 37°C um die limitierte Anzahl der Bindungsstellen dieser Antikörper. Ungebundene Komponenten werden anschließend mittels einer speziellen Zentrifugal-Waschtechnik entfernt.

Während der folgenden zehnmütigen Inkubation wird Chemilumineszenz-Substrat hinzugegeben, das von der gebundenen alkalischen Phosphatase umgesetzt wird. Die dabei ausgelöste Lichtemission ist umgekehrt proportional zu der Cortisol-Konzentration in der Patientenprobe. Die Normwerte unterliegen einem zirkadianen Rhythmus und liegen morgens zwischen 5 und 25 µg/dl.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und SPSS, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Bei Analyse der Daten lag eine Normalverteilung nahe. In Anbetracht der relativ großen Fallzahl in dieser Studie und aufgrund der Tatsache, dass in vergleichbaren Arbeiten üblicherweise von der Normalverteilung der Werte ausgegangen wird, wurde auch bei der Auswertung dieser Untersuchung so vorgegangen. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für alle erhobenen Zielgrößen sowie die demographischen Daten bestimmt. Für die Untersuchung der Parameter Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, BIS, Response Entropy und State Entropy wurden die sechs Zeitpunkte Baseline Einleitung, 15 Minuten nach Start Xenon/ Propofol, 30 Minuten nach Start Xenon/ Propofol, 45 Minuten nach Start Xenon/ Propofol, 90 Minuten nach Start Xenon/ Propofol und 5 Minuten nach Extubation ausgewählt. Für diese wurden Varianzanalysen für Messwiederholungen durchgeführt sowie ergänzend paarweise t-Tests zwischen den Gruppen für die Vergleiche zu den einzelnen Zeitpunkten.

Betrachtet werden die Faktoren Zeit und Gruppe bzw. Behandlung sowie ein Wechselwirkungseffekt. Anhand des Zeiteffekts lässt sich beobachten, ob intraindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten bestehen. Der Gruppeneffekt beschreibt Unterschiede zwischen der Xenon- und der Propofolgruppe. Ein Einfluss der Behandlung auf den Zeiteffekt wird durch den Wechselwirkungseffekt bewertet.

Zunächst wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität durchgeführt. Bei einem signifikanten Ergebnis ($p < 0,05$) kann die Sphärizität nicht angenommen werden. In diesem Fall wurde der Greenhouse-Geisser-Test herangezogen, um die Freiheitsgrade des F-Werts mit Hilfe des angegebenen Epsilon-Werts zu korrigieren. Wenn das Ergebnis dieses Tests signifikant ist, wird die Nullhypothese über die Gleichheit der Mittelwerte der jeweiligen sechs Messzeitpunkte verworfen.

Für die Auswertung der Antiemetika Ondansetron und Dimenhydrinat wurde ein Vierfeldertest herangezogen, da hier die Information „Gabe ja oder nein“ erhoben wurde. Das Ergebnis gilt als signifikant bei CHI-Quadrat $> 3,841$.

Im Ergebnisteil werden, wenn nicht anders definiert, die Mittelwerte angegeben und in Klammern die jeweilige Standardabweichung. Für die statistische Analyse wurde ein einheitliches Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ ($p<0,05$) definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl der Patienten und biometrische Daten

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Xe- und der Prop-Gruppe in Hinblick auf Geschlecht, Alter, ASA, Körpergröße, Gewicht, Einleitungszeit, Dauer der Operation und Anästhesiezeit (Tabelle 1). Bei keinem der Patienten kam es zu intraoperativer Wachheit (Awareness).

	Xe-Gruppe (n= 57)	Prop-Gruppe (n= 58)	p-Wert
Geschlecht (männlich/ weiblich)	41 / 16	42 / 16	
Alter	72±6	72±6	0,55
ASA-Klassifizierung 1/2/3	1 / 44 / 12	1 / 38 / 19	
Körpergröße [m]	1,74±0,1	1,74±0,1	0,78
Gewicht [kg]	77±11	80±13	0,35

Tabelle 1: Biometrische Daten

Angabe der Anzahl, bzw. Mittelwerte ±SD

3.2 Medikamentenbedarf

Der durchschnittliche Xenonverbrauch betrug 30,0±12l. In der Prop-Gruppe wurden durchschnittlich 1289±560 mg Propofol verabreicht. Der Bedarf an Etomidat und Rocuronium in den Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

	Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Xenonbedarf [Liter]	-----	30±12	-----
Propofolbedarf [mg]	1289±560	-----	-----
Etomidat [mg]	38±8	37±11	0,16
Rocuronium [mg]	75±33	69±30	0,21

Tabelle 2: Medikamentenbedarf Xenon, Propofol, Etomidat, Rocuronium

Angabe der Mittelwerte ±SD

In der Prop-Gruppe bestand eine signifikant höhere Inzidenz von arterieller Hypotonie, die mit Theodrenalin/ Cafedrin behandelt wurde.

	Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Theodrenalin/ Cafedrin [ml]	0,3±0,6	0,6±0,7	0,02

Tabelle 3: Medikamentenbedarf Theodrenalin/ Cafedrin [ml]
Angabe der Mittelwerte ±SD

Es bestand kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den intra- und postoperativen Opioidbedarf zwischen den Gruppen (Tabelle 4).

	Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Sufentanil [µg]	66±24	65±31	0,39
Piritramid [mg]	8±8	10±8	0,20

Tabelle 4: Medikamentenbedarf Sufentanil [µg], Piritramid [mg]
Angabe der Mittelwerte ±SD

Der Gruppenvergleich der Antiemetikagabe mittels Vierfeldertest ergab für die Xe-Gruppe einen signifikant höheren Bedarf sowohl für Ondansetron ($p < 0,001$) als auch für Dimenhydrinat ($p = 0,02$) (Tabelle 5).

		Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Ondansetron	0 mg	35	49	<0,001
	4 mg	25	5	
Dimenhydrinat	0 mg	38	48	0,02
	62 mg	16	6	

Tabelle 5: Medikamentenbedarf der Antiemetika Ondansetron und Dimenhydrinat in mg
Angabe der Mittelwerte ±SD

3.3 Intraoperative Zeiten

Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Einleitungszeit (Gabe erstes Medikament bis Intubation) ($p=0,01$), der Anästhesiezeit (Gabe erstes Medikament bis Ende Xenon/ Propofol) ($p=0,94$) sowie den OP-Zeiten (Dauer von Hautschnitt bis Hautnaht) ($p=0,77$) (Tabelle 6).

	Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Einleitungszeit	6±5	6±3	0,10
Anästhesiezeit	223±84	221±63	0,94
OP-Zeit	180±96	178±70	0,77

Tabelle 6: Intraoperative Zeiten in Minuten
Angabe der Mittelwerte ±SD

Die Ausleitungszeit beschreibt die Zeit zwischen dem Ende der Gabe Xenon bzw. Propofol und der Extubation des Patienten. In der Xe-Gruppe (Mittelwert 8±6) war die Ausleitungszeit signifikant kürzer als in der Prop-Gruppe (Mittelwert 11±7) ($p=0,03$). Bei der Betrachtung der Verweildauer im Aufwachraum konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,65$) (Tabelle 7).

	Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Ausleitungszeit	8±6	11±7	0,03
Verweildauer im Aufwachraum	231±100	224±92	0,65

Tabelle 7: Ausleitungszeit, Verweildauer im Aufwachraum in Minuten
Angabe der Mittelwerte ±SD

3.4 Hämodynamische Parameter intraoperativ

3.4.1 Herzfrequenz

Die statistische Auswertung zeigt eine Signifikanz über die Zeit ($p<0,001$) und in der Gruppe $p=0,02$. Der Wechselwirkungseffekt ist mit ($p<0,001$) ebenfalls signifikant.

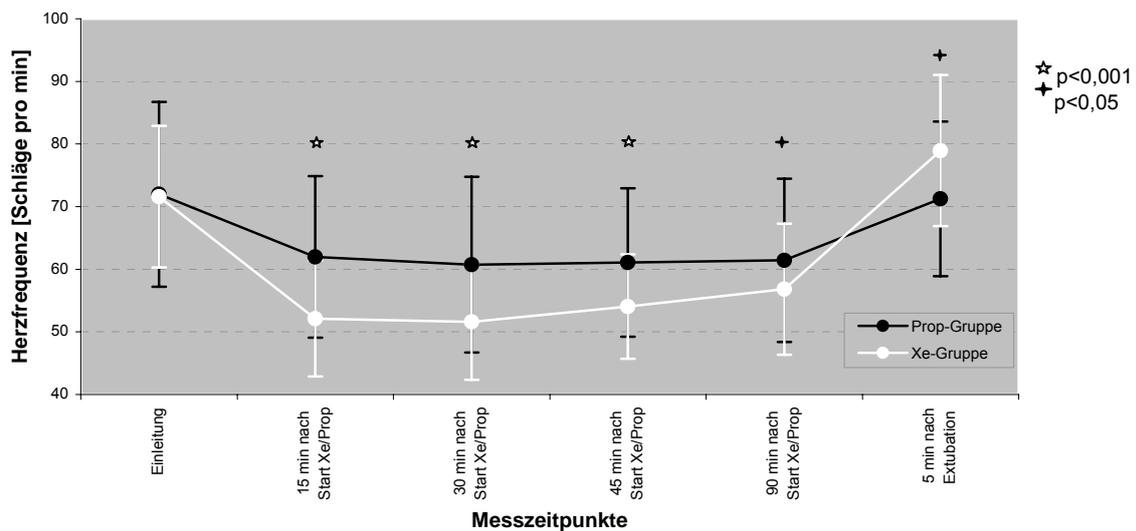
Bei der folgenden Beschreibung werden Mittelwerte ±SD genannt. Die angegebenen Zeitpunkte während der Narkose beziehen sich jeweils auf den Zeitraum nach Start von Xenon bzw. Propofol.

In der Xe-Gruppe betrug die Herzfrequenz bei Einleitung 72±11, 15 Minuten nach Start Xenon fiel sie auf 52±9, erreichte nach 30 Minuten mit dem Wert 52±9 ihr Minimum, stieg nach 45 Minuten auf 54±8 und nach 90 Minuten auf 57±11. Fünf Minuten nach Extubation erreichte die Herzfrequenz mit 79±12 ihr Maximum.

Der Mittelwert der Herzfrequenz in der Prop-Gruppe lag bei Einleitung bei ihrem höchsten Wert mit 72 ± 15 . Während der Narkose wurden folgende Werte ermittelt: 15 Minuten nach Start Propofol 62 ± 13 , nach 30 Minuten der kleinste Wert mit 61 ± 14 , nach 45 Minuten 61 ± 12 , nach 90 Minuten 61 ± 13 . Fünf Minuten nach Extubation stieg der Wert wieder auf 71 ± 12 .

Im Rahmen der t-Tests fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Einleitung ($p=0,88$). Zu den Zeitpunkten 15, 30, 45 und 90 Minuten nach Start Xenon/ Propofol lag die Herzfrequenz in der Xe-Gruppe signifikant niedriger als in der Prop-Gruppe ($p<0,001$ bei 15, 30 und 45 Minuten nach Start Xenon/ Propofol; $p=0,04$ 90 Minuten nach Start Xenon/ Propofol). Fünf Minuten nach Extubation waren die Werte der Xe-Gruppe signifikant höher als die Werte der Prop-Gruppe ($p=0,001$).

Abbildung 2: Herzfrequenz (Mittelwerte mit Standardabweichung)



3.4.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

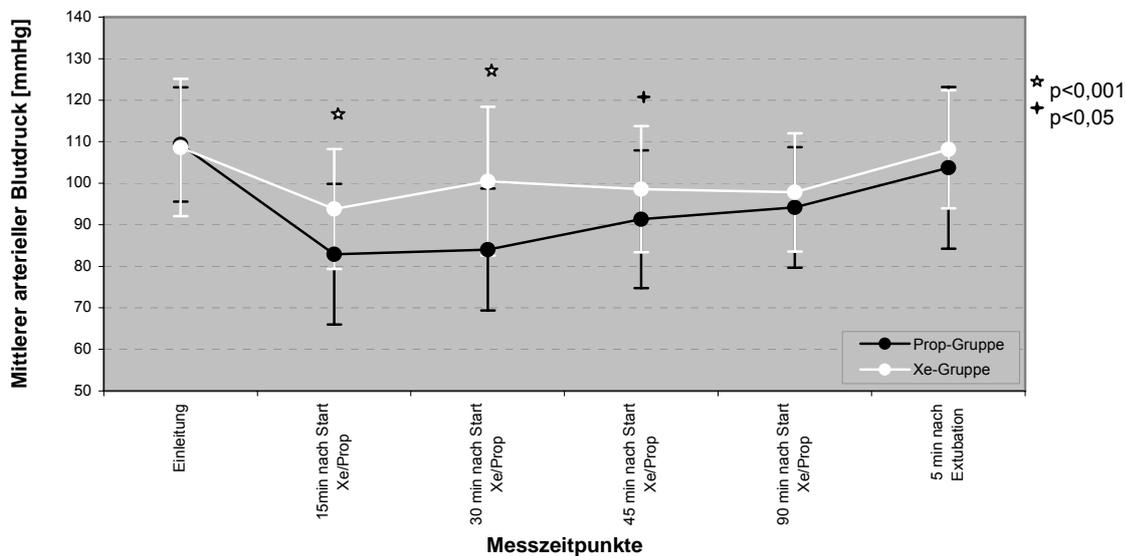
Der Test ist signifikant für den Zeiteffekt ($p<0,001$), den Gruppeneffekt ($p<0,001$) sowie für den Wechselwirkungseffekt ($p=0,002$).

In der Xe-Gruppe hatte der MAP-Mittelwert bei Einleitung sein Maximum 109 ± 17 , 15 Minuten nach Start Xenon erreichte der MAP sein Minimum mit 94 ± 14 , nach 30 Minuten stieg er wieder auf 101 ± 18 , fiel nach 45 Minuten wieder etwas ab auf 99 ± 15 , betrug nach 90 Minuten 98 ± 14 und stieg fünf Minuten nach Extubation auf 108 ± 14 .

Zur Einleitung lag der MAP in der Prop-Gruppe im Mittel bei dem höchsten Wert mit 109 ± 14 . 15 Minuten nach Start Propofol erreichte er sein Minimum mit 83 ± 17 , nach 30 Minuten lag der MAP bei 84 ± 15 , stieg nach 45 Minuten wieder an auf 91 ± 17 , nach 90 Minuten auf 94 ± 15 und betrug fünf Minuten nach Extubation 104 ± 20 .

Die Durchführung der t-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Xe-Gruppe und der Prop-Gruppe bei Einleitung ($p=0,80$). Zu den Zeitpunkten 15, 30 und 45 Minuten war der MAP in der Xe-Gruppe signifikant höher als in der Prop-Gruppe ($p<0,001$ nach 15 und 30 Minuten; $p=0,02$ nach 45 Minuten). Nach 90 Minuten und fünf Minuten nach Extubation wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt ($p=0,18$ und $p=0,19$).

Abbildung 3: Mittlerer arterieller Blutdruck (Mittelwerte mit Standardabweichungen)



3.5 Monitoring der neurologischen Funktion

3.5.1 Bispektral Index (BIS)

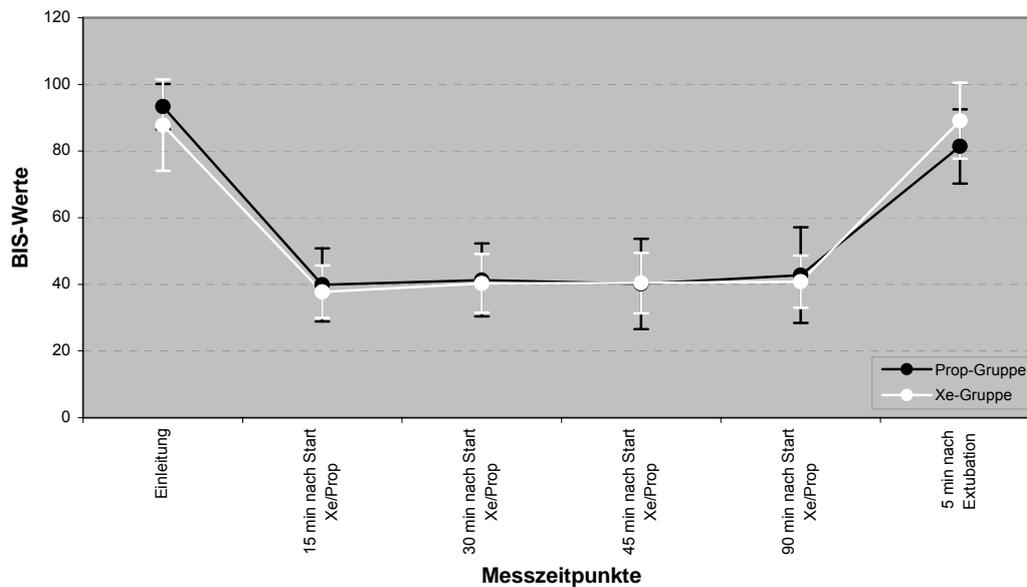
Für den Zeit- und den Wechselwirkungseffekt ergab sich jeweils eine Signifikanz von $p<0,001$. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant ($p=0,60$).

In der Xe-Gruppe betrug der BIS bei Einleitung 88 ± 14 , fiel 15 Minuten nach Start Xenon auf ein Minimum mit 38 ± 8 , stieg nach 30 Minuten wieder auf 40 ± 9 , erreichte nach 45 Minuten 40 ± 9 und nach 90 Minuten 41 ± 8 . Fünf Minuten nach Extubation stieg der BIS auf sein Maximum mit 89 ± 11 .

Bei Einleitung hatte der BIS in der Prop-Gruppe seinen maximalen Wert mit 93 ± 7 , erreichte sein Minimum 15 Minuten nach Start Propofol mit 40 ± 11 , lag nach 30 Minuten bei 41 ± 11 , nach 45 Minuten bei 40 ± 14 , nach 90 Minuten bei 43 ± 14 und stieg fünf Minuten nach Extubation auf 81 ± 11 .

Aufgrund der fehlenden Signifikanz des Gruppeneffekts wurden keine t-Tests durchgeführt.

Abbildung 4: Bispektraler Index (Mittelwerte und Standardabweichungen)



3.5.2 Entropie des Elektroenzephalogramms

3.5.2.1 Response Entropy (RE)

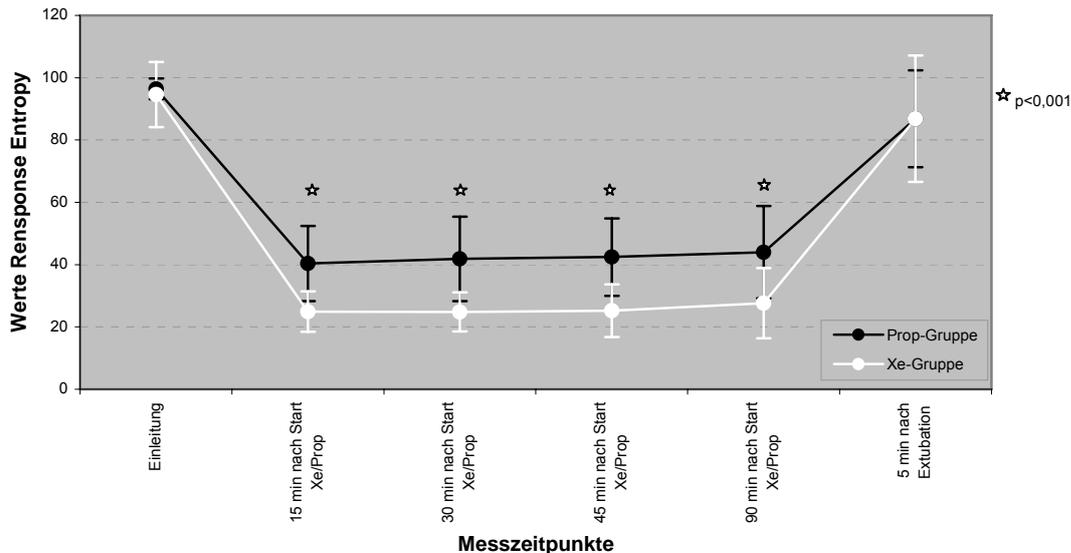
Der Test ist mit $p < 0,001$ jeweils signifikant für die Zeit, die Wechselwirkung und den Gruppeneffekt.

In der Xe-Gruppe hatte der Mittelwert der RE bei Einleitung mit 95 ± 11 sein Maximum. 15 Minuten nach Start Xenon fiel dieser auf 25 ± 7 , nach 30 Minuten lag er bei 25 ± 6 , nach 45 Minuten bei 25 ± 9 , nach 90 Minuten bei 28 ± 11 und stieg fünf Minuten nach Extubation auf 87 ± 20 .

Bei Einleitung lag die RE in der Prop-Gruppe bei 96 ± 4 und damit bei dem Maximum. Während der Narkose wurden folgende Mittelwerte ermittelt: 15 Minuten nach Start Propofol 40 ± 12 (Minimum), nach 30 Minuten 42 ± 14 , nach 45 Minuten 42 ± 12 , nach 90 Minuten 44 ± 15 . Fünf Minuten nach Extubation stieg die RE wieder auf 87 ± 16 .

Die Durchführung der t-Tests ergab keine signifikanten Unterschiede bei Einleitung ($p=0,21$). Zu den Zeitpunkten 15, 30, 45 und 90 Minuten nach Start Xenon /Propofol lagen die Werte der Response Entropy in der Xe-Gruppe signifikant unter denen der Prop-Gruppe ($p<0,001$ für alle vier Zeitpunkte). Fünf Minuten nach Extubation wurde keine Signifikanz festgestellt ($p=0,10$).

Abbildung 5: Response Entropy (Mittelwerte mit Standardabweichungen)



3.5.2.2 State Entropy (SE)

Signifikanzen wurden für die Zeit, die Wechselwirkung und den Gruppeneffekt (jeweils $p<0,001$) festgestellt.

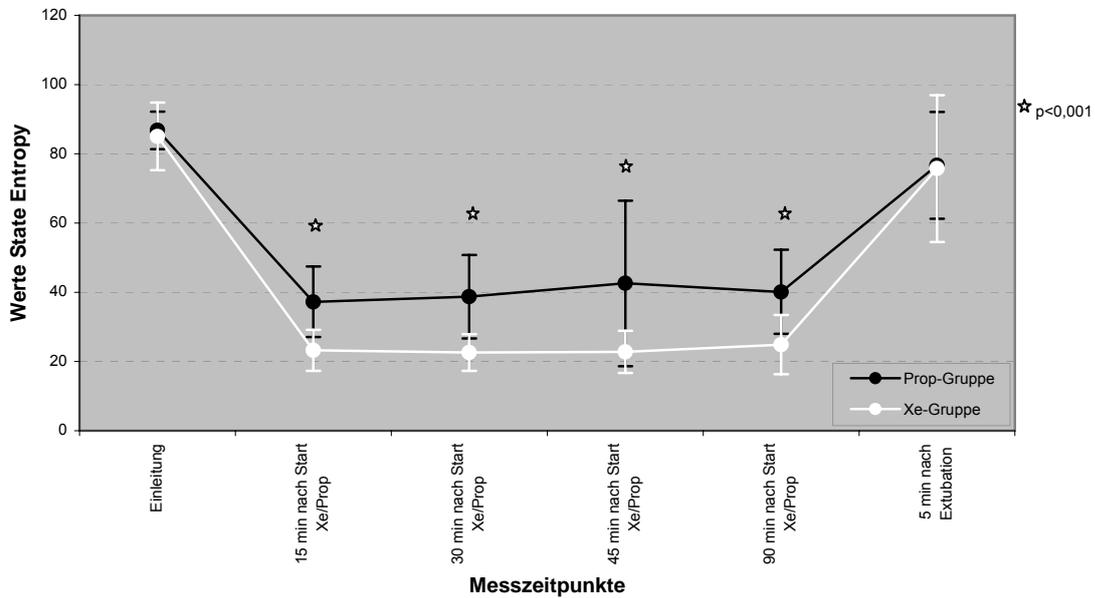
Die SE bei Einleitung hatte in der Xe-Gruppe ihr Maximum mit 85 ± 10 . 15 Minuten nach Start Xenon fiel die SE auf 23 ± 6 und lag nach 30 Minuten bei 23 ± 5 und nach 45 Minuten bei 23 ± 6 . Nach 90 Minuten erreichte sie 25 ± 9 und stieg fünf Minuten nach Extubation auf 76 ± 21 .

In der Prop-Gruppe wurde für die SE bei Einleitung ein Ausgangswert von 87 ± 5 , gleichzeitig Maximalwert, dokumentiert. Folgende Werte wurden während der Narkose erreicht: 15 Minuten nach Start Propofol das Minimum mit 37 ± 10 , nach 30 Minuten 39 ± 12 , nach 45 Minuten 43 ± 24 , nach 90 Minuten 40 ± 12 . Die SE stieg fünf Minuten nach Extubation wieder auf 77 ± 15 .

Die Baselinewerte der SE bei Einleitung zeigten im t-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,24$). 15, 30, 45 und 90 Minuten nach Start Xenon/ Propofol lag die State Entropy in der Xe-Gruppe signifikant unter den Werten der Prop-Gruppe ($p<0,001$ für alle vier Zeitpunkte). Fünf Minuten

nach Extubation lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,80$).

Abbildung 6: State Entropy (Mittelwerte mit Standardabweichungen)



3.6 Laborparameter

3.6.1 Neuronspezifische Enolase (NSE)

Serumwerte der neuronspezifischen Enolase über 16,3 ng/ml sind als erhöht definiert. Der Gruppenvergleich mittels Vierfeldertest hatte kein signifikantes Ergebnis vor Einleitung ($p=1,0$) und nach Hautnaht ($p=0,17$). 48 Stunden nach der Operation wurden in der Prop-Gruppe signifikant mehr erhöhte Werte nachgewiesen als in der Xe-Gruppe ($p=0,03$).

		Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Vor Einleitung	<16,3	49	50	1,0
	>16,3	8	8	
Nach Hautnaht	<16,3	51	50	0,17
	>16,3	2	6	
48 h post OP	<16,3	50	46	0,03
	>16,3	3	11	

Tabelle 8: Serumwerte der neuronspezifischen Enolase in ng/ml.

3.6.2 Cortisol

Cortisolserumwerte bis 25 µg/dl gelten als normal. Die Auswertung mittels Vierfeldertest ergab zu keinem der drei Messzeitpunkte signifikant höhere Werte im Gruppenvergleich ($p=0,19$ vor Einleitung, $p=0,32$ nach Hautnaht und $p=0,75$ für die Messung 24 Stunden nach der Operation).

		Xe-Gruppe	Prop-Gruppe	p-Wert
Vor Einleitung	<25	54	53	0,19
	>25	1	4	
<hr/>				
Nach Hautnaht	<25	54	57	0,32
	>25	1	0	
<hr/>				
24 h post OP	<25	51	54	0,75
	>25	2	3	

Tabelle 9: Cortisolserumwerte in µg/dl

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Narkoseverfahren Xenon/ Sufentanil und Propofol/ Sufentanil miteinander verglichen. Während Propofol bei zahlreichen Eingriffen routinemäßig zum Einsatz kommt, ist Xenon erst seit 2005 als Inhalationsanästhetikum zugelassen und wird aufgrund seiner deutlich höheren Beschaffungskosten bisher überwiegend bei speziellen Patientengruppen und im Rahmen von Studien angewandt. Diese Untersuchung beschäftigte sich mit der hämodynamischen Stabilität, Verfahren des Neuromonitorings, der intra- und postoperativen Stressreaktion, perioperativen Zeiten und der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Untersucht wurden 115 allgemein chirurgische, urologische und traumatologische Patienten im Alter zwischen 65 und 87 Jahren, die sich operativen Eingriffen mit einer Narkosedauer von mindestens zwei Stunden unterzogen. Die Untersuchung wurde einfach blind durchgeführt.

4.1 Medikamentenbedarf

Im Gegensatz zu Propofol besitzt Xenon zusätzlich zu seiner hypnotischen auch eine analgetische Wirkung, wodurch man einen vergleichsweise geringeren Opioidbedarf intra- und/ oder postoperativ erwarten würde. Verschiedene Studien haben tierexperimentell sowie an Patienten den Analgetikabedarf bei der Anwendung unterschiedlicher Narkotika im Vergleich zu Xenon untersucht. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass bei Patienten, die Propofol und Isofluran erhielten - beides Substanzen, die keine analgetische Wirkung haben, entgegen der Erwartungen ein entweder niedrigerer Analgetikabedarf als in den Xenongruppen oder aber kein Unterschied nachgewiesen wurde. Während Narkosen mit Lachgas, das ebenfalls analgetisch wirkt, trat ein mit der Xenongruppe vergleichbarer Opioidbedarf auf. Marx und Mitarbeiter führten an Schweinen Xenonnarkosen durch und ermittelten signifikante Reduktionen der AdrenalinKonzentrationen bereits bei Gaskonzentrationen unter dem MAC-Wert. Diesen Effekt erklärten sie mit der analgetischen Wirkung des Medikaments. Ohne zusätzliche Schmerztherapie konnten hämodynamische Reaktionen bei chirurgischen Reizen verhindert werden (Marx, et al. 1997). Boomsma et al. sedierten 16 Patienten mit Xenon. Im Vergleich zu 16 anderen Patienten, die eine Lachgasnarkose erhielten, hatten die Xenonpatienten einen signifikant niedrigeren perioperativen Fentanylbedarf (Boomsma, et al. 1990). Coburn et al. führten postoperativ eine telefonische Befragung an 160 Patienten durch. 80 Patienten wurden mit Xenon/ Remifentanil narkotisiert, die anderen 80 Patienten mit Propofol/ Remifentanil. In der Xenongruppe wurden bei gleicher postoperativer Schmerztherapie signifikant häufiger Schmerzen als unerwünschtes Ereignis genannt (Coburn, et al. 2005b). Auch in einer Multicenterstudie durchgeführt von Wappler et al. mit 252 erwachsenen Patienten, die während elektiven Eingriffen von über zwei Stunden Dauer entweder eine Xenon- oder eine Isoflurannarkose erhielten, lag der Sufentanilbedarf in der Xenongruppe signifikant über dem der Isoflurangruppe (Wappler, et al. 2007). In einer anderen Multicenterstudie mit ähnlichem Aufbau an 218

erwachsenen ASA I bis III Patienten und elektiven Eingriffen mit einer Narkosedauer von unter zwei Stunden wurde Xenon mit Isofluran/ Lachgas verglichen. Die Untersuchung ergab keinen unterschiedlichen Sufentanilbedarf (Rossaint, et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurde intraoperativ Sufentanil und postoperativ Piritramid verabreicht. Es wurden für beide Medikamente keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. In der Dosierung der Medikamente Etomidat und Rocuronium lagen keine signifikanten Unterschiede vor, so dass ein verfälschender Effekt durch diese ausgeschlossen werden kann. Durch die postulierte analgetische Wirkung des Xenon scheint also weder intra- noch postoperativ ein klinisch messbarer Vorteil im Sinne eines geringeren Opioidbedarfs gegeben. Coburn et al. vermuten, dass Patienten der Xenongruppe schneller adäquat wach sind und daher im Vergleich zur Propofolgruppe postoperativen Schmerz stärker wahrnehmen (Coburn, et al. 2005b). Erschwerend für die Interpretation der Ergebnisse in unserer Studie sind die Unterschiede in den Operationsgebieten der Patienten. Bei einer Thyroidektomie, Herniotomie oder Iliostomarückverlagerung kommt es aufgrund der geringeren Gewebstraumatisierung üblicherweise zu deutlich geringeren Schmerzen als bei einem großen Abdominaleingriff wie einer radikalen Prostatektomie oder traumatologischen Eingriffen wie einer Hüfttotalendoprothese (Larsen, 2006). Eine genauere Eingrenzung der Eingriffe könnte repräsentativere Ergebnisse liefern. Unsere Patienten wurden im Aufwachraum mit Piritramid-Boli behandelt, wenn sie Schmerzen äußerten. Die Anwendung einer Schmerzskala mit vorheriger Definition eines für die Gabe eines Analgetikums notwendigen Schmerzniveaus hätte die Ergebnisse möglicherweise objektivieren können.

Das Auftreten der Nebenwirkung PONV beeinflusst die postoperative Erholung und den Überwachungsbedarf wesentlich. Postoperatives Erbrechen beeinträchtigt die Patienten in ihrem subjektiven Empfinden und kann zu Komplikationen wie Aspiration, Nahtdehiszenzen, Ösophagusrupturen, Nachblutungen, einem verspäteten Kostaufbau, Elektrolytverschiebungen, arterieller Hypotension und einer verzögerten Verlegbarkeit auf die periphere Station führen (Kovac 2000). Als belegte Risikofaktoren werden weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Anamnese von PONV oder Reisekrankheit, Allgemeinanästhesie, volatile Anästhetika, Narkosedauer und postoperative Analgetika angegeben (Apfel, et al. 2005). Für Propofol ist eine geringe Inzidenz von PONV bekannt, es werden der Substanz sogar antiemetische Eigenschaften attestiert (Apfel, et al. 2005).

In der oben zitierten Befragung von Coburn et al. litt im Vergleich Xenon versus Propofol keine der befragten Patientengruppen signifikant häufiger unter PONV (Coburn, et al. 2005b). In unserer Studie hingegen konnte ein signifikant höherer Bedarf an antiemetischer Therapie mit Ondansetron und Dimenhydrinat nach Xenonnarkosen festgestellt werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer anderen Studie von Coburn et al., die bei Xenon im Vergleich zu Propofol ein signifikant häufigeres Auftreten postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens nachwies (Coburn, et al. 2008; Coburn, et al. 2005b), Auch Wappler et al. beschrieben ein vermehrtes Auftreten von PONV unter Xenonanästhesie im Vergleich zu Isofluran (Wappler, et al. 2007).

Aufgrund der Tatsache, dass Propofol intravenös, Xenon hingegen inhalativ verabreicht wird, ist ein doppelt verblindeter Studienaufbau nicht möglich. Die objektive Interpretation des Medikamentenbedarfs könnte dadurch erschwert sein (Coburn, et al. 2005b). Möglicherweise wird der Anästhesist bei einem Patienten mit PONV in der Anamnese unter Xenonnarkose aufgrund der für das Medikament bekannten Nebenwirkung PONV schneller eine antiemetische Therapie in Erwägung ziehen als während der Anwendung von Propofol. Ein weiteres Problem bei der objektiven Auswertung sind Wechselbeziehungen der physiologischen Reaktionen des Patienten während einer Narkose. Wappler et al. führen die sparsamere Opioidgabe in der Kontrollgruppe (Isofluran) auf die höhere Inzidenz von Hypotonien zurück. Sie ziehen in Betracht, dass die Anästhesisten vergleichsweise weniger Sufentanil geben, um weitere Blutdruckabfälle zu vermeiden (Wappler, et al. 2007). In verschiedenen Studien wurden unter Xenonnarkose höhere Blutdrücke als in den Kontrollgruppen beobachtet (siehe 4.3). Ein Steigen des Blutdrucks kann aber auch eine vom vegetativen Nervensystem vermittelte Reaktion auf Schmerzen sein, so dass der Anästhesist möglicherweise prophylaktisch einen Bolus des Analgetikums appliziert um dem Patienten eventuelle Schmerzen zu ersparen, auch wenn diese nicht die Ursache des Blutdruckanstiegs sind. Man kann also spekulieren, dass Patienten der Xenongruppe eher mit Opioiden überversorgt werden. Da bei Opioiden als typische Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen auftreten, könnte dies ein Grund für die höhere Inzidenz von PONV in der Xenongruppe sein (Wappler, et al. 2007). Diese Erklärung gilt für diese Untersuchung allerdings nicht, weil in der Xenongruppe kein signifikant höherer Opioidbedarf als in der Propofolgruppe ermittelt wurde.

4.2 Perioperative Zeiten

Die Einleitungszeiten, die Anästhesiezeiten und die OP-Zeiten beider Gruppen sind vergleichbar.

Die Ausleitungszeit umfasst die Zeitspanne vom Ende der Gabe Xenon/ Propofol bis zur Extubation. Als Kriterien für die Extubationsfähigkeit wurden definiert: keine Restrelaxierung bei TOFR (Train-of-four-ratio) $>0,9$, hämodynamische Stabilität, Normothermie $\geq 36^\circ \text{C}$, adäquate respiratorische Funktion mit etCO_2 35-45 mmHg und einer Sauerstoffsättigung ≥ 90 Prozent sowie Kooperation bei Ansprache (Händedruck, Augen öffnen). Um den Patienten möglichst zügig in den Aufwachraum verlegen zu können, ist eine schnelle Ausleitungszeit wünschenswert. Ein Opioidüberhang kann zu verlängerten Ausleitungszeiten führen. Da die intraoperativ verabreichte Sufentanildosis in beiden Gruppen vergleichbar war, kann dieser Faktor als Begründung unterschiedlicher Ausleitungszeiten ausgeschlossen werden. Goto et al. untersuchten die Ausleitungszeiten von 18 ASA I-II Patienten im Alter von 33 bis 58 Jahren mit elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen zwischen 58 und 380 Minuten Dauer unter Xenonnarkose. Dabei konnten sie keine Verlängerung der Ausleitungszeiten aufgrund längerer Applikation des Gases feststellen. Dies ist ein Vorteil von Xenon gegenüber Propofol, da bei Propofol eine längere Infusionsdauer zu einer längeren kontextsensiven Halbwertszeit führt, also einer

Verlängerung der Zeit nach Beendigung der Zufuhr der Substanz bis sich die Plasmakonzentration der Substanz um fünfzig Prozent verringert hat (Hughes, et al. 1992). Im Mittel wurden die Patienten nach 3,6 Minuten extubiert (Goto, et al. 1997). Bei unserer Untersuchung fiel dieser Zeitraum in der Xenongruppe (Mittelwert 8 ± 6) signifikant kürzer aus als in der Propofolgruppe (Mittelwert 11 ± 7 ; $p=0,03$). Es fallen im Vergleich zu unserer Untersuchung deutlich kürzere Ausleitungszeiten bei den von Goto et al. behandelten Patienten auf. Gründe dafür könnten sein, dass in der Untersuchung von Goto et al. die Analgesie mittels Epiduralanästhesie durchgeführt wurde sowie das in unserer Untersuchung höhere Patientenalter.

Im Aufwachraum erhalten die Patienten eine intensive Überwachung bis sie soweit stabilisiert sind, dass sie auf die periphere Station verlegt werden können. Auch dieser Zeitraum sollte möglichst kurz ausfallen, um den Patienten schnell wieder in ein ihm bekanntes, ruhigeres Umfeld verlegen zu können. Darüberhinaus lassen sich Kosten, die aufgrund der intensiveren Betreuung entstehen, einsparen. Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) sollen für die Verlegbarkeit aus dem Aufwachraum folgende Kriterien erfüllt sein: Patient wach und ansprechbar, erhaltene Schutzreflexe, ausreichende Spontanatmung und Oxygenierung, stabiles Herzkreislaufsystem mit Herzfrequenz und Blutdruck im Bereich der präoperativen Werte bzw. im Zielbereich für die postoperative Phase, keine Blutungstendenz, suffiziente periphere Durchblutung, ausreichende antiemetische und analgetische Therapie, Temperatur im Normbereich und kein Verdacht auf maligne Hyperthermie (Schellhaass und Boldt 2008). Ereignisse wie PONV mit den unter 4.1 genannten Komplikationen sowie ein erhöhter Analgetikabedarf mit den entsprechenden Nebenwirkungen der Opiode wie Atemdepression, Übelkeit und Kreislaufdepression können die Betreuungsdauer im Aufwachraum verlängern. Coburn et al. konnten in oben genannter Untersuchung keine unterschiedliche Verweildauer im Vergleich Xenon/ Propofol feststellen (Coburn, et al. 2005b). Auch in unserer Studie lag kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum zwischen beiden Gruppen vor. Die Zeiten betragen 231 ± 100 Minuten in der Xenongruppe und 224 ± 92 in der Propofolgruppe, während die Zeiten in der Untersuchung von Coburn et al. 78 ± 31 (Xenongruppe) bzw. 82 ± 43 (Propofolgruppe) betragen. Die Zeiten in der Untersuchung von Coburn et al. sind deutlich kürzer als die unserer Studie. Eine Begründung dafür könnte das deutlich niedrigere Alter der Patienten in erstgenannter Untersuchung (38 ± 11 Xenongruppe bzw. 39 ± 12 Propofolgruppe) gegenüber unserer Studie (72 ± 6 in beiden Gruppen) mit den entsprechenden Auswirkungen auf den Allgemeinzustand der Patienten, mögliche Begleiterkrankungen und Komplikationsraten sein. Ein möglicher Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass die Verlegbarkeit nicht anhand vorher definierter objektiver Kriterien evaluiert wurde. In der täglichen Routine werden die Patienten vor ihrer Entlassung auf die periphere Station von einem Fach- oder Oberarzt visitiert und entsprechend seiner Einschätzung verlegt. Dieser Facharzt wird meist erst dann vom Pflegepersonal informiert, wenn mehrere Patienten kurz vor ihrer Entlassung stehen oder ein erhöhter Bedarf an Überwachungsplätzen im Aufwachraum besteht und daher Patienten auf ihre Verlegbarkeit untersucht werden sollen. Auch organisatorische Faktoren könnten

die erhobenen Aufenthaltszeiten beeinflusst haben. So kann es vorkommen, dass die periphere Station nicht unmittelbar nach Freigabe des Patienten durch den Facharzt informiert wird, wenn das Pflegepersonal im Aufwachraum beispielsweise einen Notfall versorgen muss oder dass das Pflegepersonal von Station den Patienten nicht unmittelbar abholen kann.

4.3 Hämodynamik

Idealerweise hat ein Anästhetikum keine Auswirkungen auf den Blutdruck. Die vor der Einleitung noch wachen Patienten weisen aufgrund präoperativer Stressreaktionen meist einen eher hohen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) auf. Die meisten Anästhetika, so auch Propofol, senken den Blutdruck intraoperativ. Blutdruckschwankungen um zwanzig Prozent unter oder über dem Ausgangs- bzw. Normalwert werden üblicherweise toleriert. Ein zu niedriger Blutdruck kann zu einer Minderperfusion wichtiger Organe wie Gehirn, Herzen, Lunge und Nieren führen. Ein zu hoher Blutdruck ist mit einer erhöhten Belastung für das Herz und das arterielle Gefäßsystem verbunden und begünstigt Blutungskomplikationen im Operationsgebiet.

Für Xenon wurden vielfach kardiostabilisierende Eigenschaften nachgewiesen. So fanden Stowe und Mitarbeiter keine Beeinflussung der kardialen Ionenkanäle an isolierten Meerschweinchenmyozyten und darüber hinaus keine Auswirkungen auf die Herzfrequenz, atrioventrikuläre Überleitung, koronaren Blutfluss, Reaktionen auf den Gefäßmediator Bradykinin, den isovolumetrischen linksventrikulären Druck, die prozentuale Sauerstoffausschöpfung, den myokardialen Sauerstoffverbrauch oder die Effizienz der Herzarbeit am Meerschweinchenherzen (Stowe, et al. 2000).

Marx und Mitarbeiter belegten im Tierversuch an Schweinen für Xenon einen geringen Einfluss auf das Herzkreislaufsystem (Marx, et al. 1997). Eine amerikanische Forschungsgruppe konnte in Versuchen an Hunden diesen Effekt sogar nach induzierter Kardiomyopathie nachweisen (Hettrick, et al. 1998).

In dieser Studie wurden die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und den MAP untersucht. Entsprechend der Ergebnisse von Coburn et al., die in einer Studie an 160 ASA I-II Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren Xenon/ Remifentanil mit Propofol/ Remifentanil verglichen sowie einer Untersuchung von Baumert und Mitarbeitern an 26 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Baumert, et al. 2007), lag auch in dieser Untersuchung die Herzfrequenz in der Xenongruppe während der Narkose signifikant niedriger als in der Propofolgruppe. Fünf Minuten nach Extubation lag die Herzfrequenz bei unseren Patienten in der Xenongruppe signifikant über den Werten der Propofolgruppe. Dies könnte auf eine mögliche postoperative Stressreaktion nach Xenonnarkose hindeuten (Boomsma, et al. 1990), möglicherweise im Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Allerdings könnte auch eine vergleichsweise längere kontextsensitive Halbwertszeit von Propofol mit entsprechender Nachwirkung der Substanz eine Begründung sein. Die intraoperativ niedrigere

Herzfrequenz unter Xenonnarkose begründen Rossaint et al. mit der Möglichkeit eines erhöhten Baroreflex-vermittelten Vagotonus aufgrund der höheren MAP-Werte (Rossaint, et al. 2003).

Rossaint und Mitarbeiter haben in einer Multicenterstudie an 224 Patienten eine höhere Inzidenz an Hypertonien bei Xenonnarkosen im Vergleich zu Isofluran festgestellt. Dieses Phänomen führen sie auf das Fehlen einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität durch das Gas zurück (Rossaint, et al. 2003). Die Beobachtungen hinsichtlich des MAP in unserer Studie ergaben signifikant höhere intraoperative Werte in der Xenongruppe als in der Propofolgruppe, was den Ergebnissen anderer Untersuchungen entspricht (Baumert, et al. 2008; Baumert, et al. 2007; Coburn, et al. 2005a). Auffallend ist, dass der MAP zu den Zeitpunkten 15, 30 und 45 Minuten nach Start Xenon/ Propofol in der Xenongruppe signifikant über dem der Propofolgruppe lag, 90 Minuten nach Beginn Xenon/ Propofol jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Eine Erklärung dafür könnte die vergleichsweise höhere chirurgische Manipulation während der frühen Phase sein.

Coburn et al. haben an gesunden Patienten unter 60 Jahren keine erhöhte Inzidenz von Hypotonien unter Propofolnarkose im Vergleich zu Xenon feststellen können (Coburn, et al. 2005a). In unserer Studie wurde unter Propofol ein signifikant höherer Bedarf an blutdrucksteigernder Therapie mittels Theodrenalin/ Cafedrin als während Xenonnarkose verzeichnet. Dies deckt sich mit den Angaben von Larsen (Larsen 2006), der dieses Phänomen eher für ältere Patienten beschreibt. Da das Alter ein Risikofaktor für das Vorhandensein kardiovaskulärer Vorerkrankungen ist, könnten insbesondere geriatrische Patienten von den fehlenden Einflüssen einer Xenonnarkose auf das Herz-Kreislaufsystem profitieren (Rossaint, et al. 2003). Klinisch konnten bisher keine Vorteile für diese Patientengruppe nachgewiesen werden. Bein und Mitarbeiter untersuchten 39 Patienten der ASA-Klassifikation III, die sich Eingriffen an der Aorta unterzogen (Bein, et al. 2005). Die Patienten erhielten Xenon/ Remifentanil bzw. Propofol/ Remifentanil. Mittels transösophagealer Echographie wurden Rückschlüsse auf die kardiale Ejektion, die myokardiale Kontraktilität und Leistung gezogen. Für diese Hochrisikopatienten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und somit kein Vorteil einer Xenonnarkose festgestellt werden. Myokardiale Zellschäden, die anhand von Laboranalysen untersucht wurden, fielen in beiden Gruppen niedrig aus. Baumert et al. führten intraoperativ eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse an 26 kardiovaskulären Risikopatienten durch. Sie schlussfolgerten, dass Xenon die autonome Regulation weniger unterdrückt als andere Substanzen wie Propofol. Ihrer Meinung nach könnte dieses Phänomen eine Begründung für die höheren arteriellen Blutdruckwerte und niedrigeren Herzfrequenzen unter Xenonnarkose sein (Baumert, et al. 2007). Hanss und Mitarbeiter wiesen bei einer Studie mit 44 Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff an der Aorta unterzogen nach, dass Xenon im Gegensatz zu Propofol die Aktivität des Sympathikus hemmt und den Parasympathikus stimuliert, konnten aber keinen klinischen Vorteil in Hinblick auf die Aufenthalt in der Intensivstation, im Krankenhaus oder das Auftreten von postoperativen neurologischen oder kardiovaskulären Ereignisse feststellen (Hanss, et al. 2006).

4.4 Neuromonitoring

Die Dosierung der Anästhetika erfolgt üblicherweise nach klinischen Kriterien wie den hämodynamischen Parametern Herzfrequenz und Blutdruck und vegetativen Reaktionen wie Tränenfluss oder Schwitzen. Die Verfahren des Neuromonitorings werten mittels mathematischer Algorithmen Ableitungen des EEG aus und zeigen das Ergebnis in numerischer Form an, so dass es vom Anästhesisten relativ einfach interpretiert werden kann. Verschiedene Studien haben sich mit dem klinischen Nutzen während Propofolnarkosen beschäftigt bzw. die Verfahren BIS und Entropie des EEG miteinander verglichen. So untersuchten Gruenewald und Mitarbeiter 72 gesunde gynäkologische Patientinnen, deren Narkose entweder ausschließlich anhand klinischer Parameter (Kontrollgruppe) oder zusätzlich mit Hilfe der Entropiemessung mit Zielwerten von 40 bis 60 für die SE (Entropiegruppe) geführt wurde. Der BIS wurde zusätzlich erhoben, war aber bei beiden Gruppen für den Anästhesisten nicht sichtbar, in der Kontrollgruppe war auch der Entropiemonitor verdeckt angebracht. Die Patientinnen der Entropiegruppe erhielten signifikant geringere Mengen Propofol, aber signifikant höhere Mengen Remifentanyl als die der Kontrollgruppe. Bei den Patientinnen der Entropiegruppe fiel eine signifikant höhere kardiovaskuläre Stabilität auf. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Ereignisse Bewusstseinsverlust und Öffnen der Augen war in der Entropiegruppe signifikant höher. In der Kontrollgruppe berichtete eine Patientin über Awareness. In der Entropiegruppe hingegen wurde nicht über ein solches Ereignis berichtet (Gruenewald, et al. 2007). Auch in unserer Untersuchung konnte sich kein Patient an Ereignisse während der Narkose erinnern. In einer Multicenterstudie durchgeführt in Finnland, Schweden und Norwegen wurden 368 Patienten in eine Gruppe mit sichtbarer und eine Gruppe mit verdeckter Entropiemessung eingeteilt. In der Gruppe mit sichtbarer Entropiemessung wurden signifikant niedrigere Propofoldosierungen insbesondere kurz vor dem Narkoseende erreicht, woraus auch kürzere Ausleitungs- und Verlegungszeiten resultierten (Vakkuri, et al. 2005).

Über die Eignung der Verfahren für Xenonnarkosen gibt es bislang noch wenige Untersuchungen. Der Algorithmus, der dem BIS zugrunde liegt, basiert auf den Daten von über 5000 Narkose-EEGs bei Verwendung bekannter Medikamente. Allerdings fehlen EEGs während Xenonnarkose, so dass die Zuverlässigkeit der Werte für die Sedierung mit Xenon noch bestätigt werden muss. Goto et al. führten eine Untersuchung an elf japanischen Patientinnen mit ASA I oder II im Alter von 38 bis 56 Jahren mit Xenon (56%) als Anästhetikum durch. Sie dokumentierten, dass vier der Patientinnen unter Xenonnarkose bereits bei einem BIS von unter 50 auf Ansprache reagierten und stellten daher dessen Eignung für Xenonnarkosen in Frage (Goto, et al. 2000). In der unter 4.3 beschriebenen Studie von Coburn et al. wurden unter Xenonnarkose mit 60% Xenon signifikant niedrigere BIS-Werte als unter Propofolnarkose mit 0,1-0,12 mg/kg/min festgestellt (Mittelwert 38 versus 42) (Coburn, et al. 2005a). Auch bei den kardiovaskulären Risikopatienten der Untersuchung von Baumert et al. lag der BIS in der Xenongruppe bei 60% Xenon niedriger als in der Propofolgruppe mit 5 mg/kg/h (Baumert, et al. 2007).

Eine kürzlich veröffentlichte finnische Studie von Laitio und Mitarbeitern hat die Verfahren BIS und

Entropie während Xenonmonoanästhesie miteinander verglichen (Laitio, et al. 2008). An 17 männlichen gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 27 Jahren wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Verfahren für die Unterscheidung zwischen dem Wachzustand versus Bewusstseinsverlust, Bewusstseinsverlust versus Intubation und stabile Anästhesie versus Rückkehr der Reaktionsfähigkeit untersucht. Zudem wurden Werte für die Zeitpunkte wacher Patient, Bewusstseinsverlust, stabile Anästhesie und Rückkehr der Reaktionsfähigkeit dokumentiert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Eignung der Verfahren festgestellt werden. Sowohl der BIS als auch die Entropiemessung zeigten den Bewusstseinsverlust nach Narkoseeinleitung mit Xenon verzögert an, ermöglichten aber eine sichere Unterscheidung zwischen wach und bewusstlos. Laut Aussage der Autoren entsprach der klinische Status der Patienten den angezeigten Messwerten. Allerdings lagen die Werte bei Rückkehr der Reaktionsfähigkeit im Mittel bei 61 (RE) bzw. (SE) 41 und damit in dem für chirurgische Eingriffe empfohlenen Bereich. Der BIS hingegen lag in diesem Zeitpunkt bei 70 und erwies sich damit als zuverlässiger. Die Werte während stabiler Anästhesie lagen mit Werten von 26 (BIS), und 18 jeweils für RE und SE unterhalb der empfohlenen 40 bis 60.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Verfahren BIS und Entropie gleichzeitig eingesetzt. Die Mittelwerte des BIS lagen sowohl in der Xenon- als auch in der Propofolgruppe intraoperativ um 40 und damit innerhalb der empfohlenen 40 bis 60. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Messwerte der RE und der SE unserer Patienten waren intraoperativ in der Xenongruppe signifikant niedriger als die der Propofolgruppe. Während in der Xenongruppe die Mittelwerte der RE im Bereich 26 und die der SE im Bereich 23 lagen, bewegten sich die Werte in der Propofolgruppe um 42 (RE) bzw. 40 (SE). Die Ergebnisse der Propofolgruppe lagen demzufolge im empfohlenen Bereich von 40 bis 60, wohingegen die Xenongruppe analog der Untersuchung von Laitio et al. niedrigere Werte aufwies. Als weiterer Parameter für eine adäquate Anästhesie wird angegeben, dass die Differenz zwischen RE und SE nicht größer als zehn Einheiten sein soll, weil davon ausgegangen wird, dass Patienten als Folge eines Schmerzreizes eine gesteigerte EMG-Aktivität haben (Vakkuri, et al. 2005). Dieses Kriterium wurde in unserer Untersuchung in beiden Gruppen erreicht.

Die niedrigeren Entropiewerte während Xenonanästhesie könnten durch verschiedene Aspekte begründet werden. Ein Grund wäre der Einfluss anderer Medikamente, beispielsweise der Analgetika, eine Begründung, die allerdings eher unwahrscheinlich ist, da die Dosierung der verabreichten Medikamente sich nicht signifikant unterschied. Möglich wäre, dass die Patienten der Xenongruppe im Vergleich zu denen der Propofolgruppe tatsächlich tiefer sediert waren. Gegen eine tiefere Sedierung der Xenonpatienten spricht, dass die Narkosen in beiden Gruppen nach klinischen Kriterien von den beteiligten Anästhesisten angepasst wurden. Ein weiteres Argument gegen einen Unterschied in der Narkosetiefe ist das Nichtvorhandensein eines Unterschieds in der BIS-Messung. Möglicherweise ist aufgrund des Wirkmechanismus von Xenon als Antagonist am NMDA-Rezeptor die Hypnosetiefe für Verfahren des Neuromonitorings schwerer zu analysieren als bei anderen Hypnotika (Laitio, et al. 2008).

Es wäre interessant, weitere Untersuchungen zur Eignung des Verfahrens der Entropiemessung für Xenonnarkosen durchzuführen.

4.5 Laborparameter

Vor allem bei älteren Patienten können postoperativ neurokognitive Defizite auftreten. Dabei kommt es zu Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Reaktionsgeschwindigkeit und zu Einschränkungen bei Lernprozessen (Schellhaass und Boldt 2008). Für Xenon wurden in verschiedenen tierexperimentellen Studien neuroprotektive Eigenschaften nachgewiesen. Sowohl bei supplementärer Gabe des Edelgases als auch bei Monoanästhesie konnte eine Verringerung des zerebralen Zelluntergangs nach ischämischen Ereignissen festgestellt werden (Homi, et al. 2003; Ma, et al. 2002; Schmidt, et al. 2005; Wilhelm, et al. 2002)

Die NSE dient als prognostischer Parameter zur Einschätzung des neuronalen Zellschadens nach hypoxischen Ereignissen, Sepsis oder Reanimationen. Werte über 16,3 ng/ml gelten als erhöht. Vor Einleitung und nach Hautnaht traten in keiner der Gruppen signifikant vermehrt erhöhte Werte auf. 48 Stunden nach der Operation wurden in der Propofolgruppe signifikant mehr erhöhte Werte nachgewiesen als in der Xenongruppe. Die Ergebnisse legen allerdings nahe, dass es in der Propofolgruppe eher zu einem zerebralem Zellschaden gekommen ist. Der postoperative Verlauf der NSE-Werte in der Xenongruppe könnte die im Tierversuch nachgewiesenen neuroprotektiven Eigenschaften des Anästhetikums bestätigen.

Intraoperativer Stress führt zur unerwünschten Reaktionen mit gesteigerter Katecholaminsekretion und einer katabolen Stoffwechsellage. Diese Faktoren können das Auftreten von Wundheilungsstörungen begünstigen. Eine Studie von Marx et al., ermittelte im Tierversuch bei Xenonnarkosen an 28 Schweinen mit unterschiedlichen MAC-Werten bereits bei subanästhetischen Konzentrationen eine Reduktion des Plasmaadrenalinpiegels (Marx, et al. 1997). In einer Untersuchung von Boomsma et al. mit 32 Patienten erhielt die eine Hälfte Lachgas, die andere Hälfte Xenon. Perioperativ wurde der Cortisolverlauf zu elf Zeitpunkten bestimmt. Während der Operation war der Serumspiegel stabil, stieg unmittelbar postoperativ an und nahm zwei Stunden postoperativ Werte um den Ausgangswert an. Dies begründen die Autoren mit einer möglichen höheren Stressbelastung der Patienten postoperativ als intraoperativ (Boomsma, et al. 1990). Im Gegensatz zu Lachgas verhielten sich die Serumcortisolwerte unter Xenon intraoperativ stabiler. Dies führen die Autoren auf eine Abminderung der neurohumoralen Antwort durch die Substanz zurück. Die statistische Auswertung unserer Untersuchung ergab zu keinem der Zeitpunkte eine signifikant größere Anzahl erhöhter Messwerte über 25 µg/dl. Folglich scheint es bei beiden Anästhetika nicht zu ausgeprägten postoperativen Streßreaktionen zu kommen. Ein prolongierter Effekt der Nebennierensuppression durch das Etomidat kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, wodurch die Aussagekraft der postoperativen Cortisolmessung insgesamt beeinträchtigt ist.

5 Zusammenfassung

Die demographische Entwicklung in Verbindung mit medizinischen Fortschritten führt zu einer wachsenden Zahl älterer Patienten im klinischen Alltag. Diese Studie vergleicht die Anästhetika Xenon und Propofol in der klinischen Anwendung bei 115 Patienten über 65 Jahren, die sich operativen Eingriffen mit mindestens zwei Stunden Narkosedauer unterzogen. Das Edelgas Xenon wurde 2005 in Deutschland als Narkotikum zugelassen. Bislang gibt es keine Studie, die seine Anwendung explizit an älteren Patienten untersucht.

Die angewandten Anästhetika sollen möglichst wenig Einfluss auf die kardiovaskuläre Stabilität des Patienten haben. Wünschenswert ist zudem ein Minimum an Nebenwirkungen der Substanz, um therapiebedürftige Ereignisse zu vermeiden. Das schnelle Erwachen aus der Narkose verbunden mit der Rückkehr vitaler Schutzreflexe ist ein wichtiger Aspekt, um die rasche Erholung des Patienten zu ermöglichen. Auch im Rahmen wirtschaftlicher Überlegungen sind kurze Überleitungszeiten und eine möglichst schnelle postoperative Verlegung aus dem Aufwachraum auf die periphere Station relevant. Ein weiterer Faktor ist die zügige Reintegration des Patienten in sein soziales Umfeld.

Untersucht wurden die intraoperative Hämodynamik (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck). Für das Neuromonitoring kamen die Verfahren Bispektral Index und Entropie des EEG zur Anwendung. Der intra- und postoperative Analgetikabedarf wurde erhoben sowie die Häufigkeit des Auftretens von postoperativer Übelkeit und Erbrechen und das Vorkommen therapiebedürftiger Hypotonien. Die Zeiten für Einleitung, OP-Dauer, Ausleitung und Aufenthaltsdauer im Aufwachraum wurden verglichen. Um Rückschlüsse auf mögliche Auswirkungen auf die Stressreaktion und zerebrale Zellschäden ziehen zu können, wurden die Laborparameter Cortisol und neuronspezifische Enolase untersucht.

Es lagen keine signifikanten Unterschiede in den demographischen Parametern Geschlecht, Alter, ASA-Klassifikation, Körpergröße und Gewicht zwischen den Gruppen vor. So wurden in der Xenongruppe 16 Frauen und 41 Männer und in der Propofolgruppe 16 Frauen und 42 Männer eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 72 ± 6 Jahre in beiden Gruppen. Die Einteilung der Patienten zur Bewertung des individuellen Narkoserisikos mittels der Klassifikation des American Society of Anesthesiologists ergab jeweils einen ASA-1-Patient in beiden Gruppen, 44 ASA-2-Patienten in der Xenongruppe, 38 ASA-2-Patienten in der Propofolgruppe, 12 ASA-3-Patienten in der Xenongruppe und 19 ASA-3-Patienten in der Propofolgruppe. Die Körpergröße betrug $1,74 \pm 0,1$ Meter in beiden Gruppen und das Gewicht 77 ± 11 kg Xenongruppe versus 80 ± 13 kg in der Propofolgruppe.

Auch die Einleitungszeit (6 ± 5 Minuten Xenongruppe, 6 ± 3 Minuten Propofolgruppe), die OP-Dauer (180 ± 96 Minuten Xenongruppe, 178 ± 70 Minuten Propofolgruppe) und die Anästhesiezeit (223 ± 84 Minuten Xenongruppe, 221 ± 63 Minuten Propofolgruppe) waren vergleichbar. Die Ausleitungszeit war in der Xenongruppe (8 ± 6 Minuten) signifikant kürzer als in der Propofolgruppe (11 ± 7 Minuten, $p=0,03$). Die

Verweildauer im Aufwachraum zeigte keine signifikanten Unterschiede (231±100 Minuten Xenongruppe, 224±92 Minuten Propofolgruppe).

Die Herzfrequenz (in Herzaktionen pro Minute) zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Einleitung (72±11 Xenongruppe, 72±15 Propofolgruppe). Während der Narkose lag die Herzfrequenz in der Xenongruppe signifikant niedriger als in der Propofolgruppe ($p < 0,001$ zu den Zeitpunkten 15, 30 und 45 Minuten nach Start Xenon/ Propofol und $p = 0,04$ 90 Minuten nach Start Xenon/ Propofol). Die Werte betragen zu den genannten Zeitpunkten 52±6, 52±6, 54±8 und 57±11 in der Xenongruppe und 62±13, 61±14, 61±12, 61±13 in der Propofolgruppe. Zum Zeitpunkt fünf Minuten nach Extubation war die Herzfrequenz in der Xenongruppe (79±12) signifikant höher als in der Propofolgruppe (71±12, $p = 0,001$).

Der mittlere arterielle Blutdruck war bei Einleitung vergleichbar (109±17 mmHg Xenongruppe, 109±14 mmHg Propofolgruppe). Während der Narkose lagen die Messwerte in der Xenongruppe signifikant höher als in der Propofolgruppe ($p < 0,001$ bei 15 und 30, $p = 0,02$ 45 Minuten nach Start Xenon/ Propofol). Die Werte betragen 94±14 mmHg, 101±18 mmHg und 99±15 mmHg in der Xenongruppe und 83±17 mmHg, 84±15 mmHg und 91±17 mmHg in der Propofolgruppe. 90 Minuten nach Start Xenon oder Propofol sowie fünf Minuten nach Extubation waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (98±14 mmHg und 108±14 mmHg Xenongruppe versus 94±15 mmHg und 104±20 mmHg Propofolgruppe).

Die Inzidenz behandlungsbedürftiger Hypotonien, gemessen am Bedarf des Vasopressors Theodrenalin/ Cafedrin, war in der Xenongruppe (0,3±0,6 ml) signifikant niedriger als in der Propofolgruppe (0,6±0,7 ml, $p = 0,02$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Dosierung der Analgetika Sufentanil (66±24 µg Xenongruppe, 65±31 µg Propofolgruppe) und Piritramid (8±8 mg Xenongruppe, 10±8 mg Propofolgruppe) festgestellt. In der Xenongruppe kam es signifikant häufiger zu postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen. So erhielten 25 Patienten der Xenongruppe, aber nur 5 Patienten der Propofolgruppe 4 mg Ondansetron ($p < 0,001$). 62 mg Dimenhydrinat wurden 16 Patienten der Xenongruppe und 6 Patienten der Propofolgruppe verabreicht ($p = 0,02$).

Auch bei den Verfahren des Neuromonitorings wurden die Zeitpunkte bei Einleitung, 15, 30, 45 und 90 Minuten nach Start Xenon oder Propofol sowie fünf Minuten nach Extubation ausgewertet. Bei der Auswertung des Bispektral Index ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Werte betragen 88±14, 38±8, 40±9, 40±9, 41±8 und 89±11 in der Xenongruppe und 93±7, 40±11, 41±11, 40±14, 43±14 und 81±11 in der Propofolgruppe.

Bei Einleitung und nach Extubation unterschieden sich die Werte der Response (RE) und der State Entropie (SE) der beiden Gruppen nicht signifikant. Während der Narkose war sowohl die RE als auch die SE in der Xenongruppe signifikant niedriger als in der Propofolgruppe (jeweils $p < 0,001$ für alle vier Zeitpunkte). Die Werte der Response Entropy zu den oben genannten Zeitpunkten waren 95±11, 25±7,

25±6, 25±9, 28±11 und 87±20 in der Xenongruppe und 96±4, 40±12, 42±14, 42±12, 44±15 und 87±16 in der Propofolgruppe. Die State Entropy betrug 85±10, 23±6, 23±5, 23±6, 25±9 und 76±21 in der Xenongruppe und 87±5, 37±10, 39±12, 43±24, 40±12 und 77±15 in der Propofolgruppe.

Die im Serum der Patienten nachgewiesenen Konzentrationen der neuronspezifischen Enolase wiesen vor Einleitung und nach Hautnaht in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf (jeweils bei 8 Patienten erhöhte Messwerte in beiden Gruppen vor Einleitung und nach Hautnaht bei 2 Patienten der Xenongruppe versus 6 Patienten der Propofolgruppe, $p=0,17$). 48 Stunden postoperativ wurden in der Propofolgruppe (11 Patienten) signifikant häufiger Messwerte über dem Referenzbereich nachgewiesen als in der Xenongruppe (3 Patienten, $p=0,03$). Die Bestimmung der Cortisolserumspiegel ergab zu keinem der drei Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf ein vermehrtes Auftreten erhöhter Messwerte ($p=0,19$ vor Einleitung, $p=0,32$ nach Hautnaht und $p=0,75$ 48 Stunden postoperativ).

Zusammenfassend ist Xenon für ältere Patienten in Hinblick auf die untersuchten Parameter als Anästhetikum geeignet. Xenon ermöglicht eine sichere Anwendung mit geringen Nebenwirkungen und hoher hämodynamischer Stabilität. Der Verlauf der NSE Serumkonzentrationen legt nahe, dass die Patienten, die eine Xenonnarkose erhalten haben, von dessen neuroprotektiven Eigenschaften profitiert haben. Die Patienten der Xenongruppe konnten signifikant früher extubiert werden, wodurch schnellere Überleitungszeiten begünstigt wurden.

6 Literaturverzeichnis

Bücher

- Larsen, R.** (Hrsg.) (2006): Anästhesie, 8. Auflage. Urban & Fischer, München/ Jena.
- Löffler, G. und Petrides, P.** (2003): Biochemie und Pathobiochemie, 7. Auflage. Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg.
- Lüllmann-Rauch, R.** (2003): Histologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Schulte am Esch, J., Bause, H., Kochs, E., Scholz, J., Standl, T., Werner, C.** (Hrsg.) (2006): Duale Reihe Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Siewert, J.R.** (2006): Chirurgie, 8. Auflage. Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg.

Internetseiten

<http://www.aspectmedical.com>

<http://www.biseducation.com>

Zeitschriften

- Apfel, C. C., Roewer, N., Krier, C. und Noldge-Schomburg, G.** (2005): Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen - Besseres Verständnis und Vorgehen, Teil I. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 40(8), 490-503.
- Baumert, J. H., Hein, M., Hecker, K. E., Satlow, S., Neef, P. und Rossaint, R.** (2008): Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 100(5), 605-611.
- Baumert, J. H., Hein, M., Hecker, K. E., Satlow, S., Schnoor, J. und Rossaint, R.** (2007): Autonomic cardiac control with xenon anaesthesia in patients at cardiovascular risk. *Br J Anaesth*, 98(6), 722-727.
- Baur, C. P., Klingler, W., Jurkat-Rott, K., Froeba, G., Schoch, E., Marx, T., Georgieff, M. und Lehmann-Horn, F.** (2000): Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. *Br J Anaesth*, 85(5), 712-716.
- Bayona, N. A., Gelb, A. W., Jiang, Z., Wilson, J. X., Urquhart, B. L. und Cechetto, D. F.** (2004): Propofol neuroprotection in cerebral ischemia and its effects on low-molecular-weight antioxidants and skilled motor tasks. *Anesthesiology*, 100(5), 1151-1159.
- Bein, B.** (2006): Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(1), 101-109.
- Bein, B., Hocker, J. und Scholz, J.** (2007): Das Edelgas Xenon - Ein ideales Anästhetikum? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 42(11), 784-791.
- Bein, B., Turowski, P., Renner, J., Hanss, R., Steinfath, M., Scholz, J. und Tonner, P. H.** (2005): Comparison of xenon-based anaesthesia compared with total intravenous anaesthesia in high risk surgical patients. *Anaesthesia*, 60(10), 960-967.

- Boomsma, F., Ruprecht, J., Man in 't Veld, A. J., de Jong, F. H., Dzoljic, M. und Lachmann, B.** (1990): Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia*, 45(4), 273-278.
- Coburn, M., Kunitz, O., Apfel, C. C., Hein, M., Fries, M. und Rossaint, R.** (2008): Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. *Br J Anaesth*, 100(6), 787-791.
- Coburn, M., Kunitz, O., Baumert, J. H., Hecker, K., Haaf, S., Zuhlsdorff, A., Beeker, T. und Rossaint, R.** (2005a): Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 94(2), 198-202.
- Coburn, M., Kunitz, O., Baumert, J. H., Hecker, K. und Rossaint, R.** (2005b): Patients' self-evaluation after 4-12 weeks following xenon or propofol anaesthesia: a comparison. *Eur J Anaesthesiol*, 22(11), 870-874.
- Cullen, S. C., Eger, E. I., 2nd, Cullen, B. F. und Gregory, P.** (1969): Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology*, 31(4), 305-309.
- Cullen, S. C. und Gross, E. G.** (1951): The anesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton. *Science*, 113(2942), 580-582.
- DeGiorgio, C. M., Correale, J. D., Gott, P. S., Ginsburg, D. L., Bracht, K. A., Smith, T., Boutros, R., Loskota, W. J. und Rabinowicz, A. L.** (1995): Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology*, 45(6), 1134-1137.
- Engelhard, K., Werner, C., Eberspacher, E., Pape, M., Stegemann, U., Kellermann, K., Hollweck, R., Hutzler, P. und Kochs, E.** (2004): Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*, 101(4), 912-917.
- Freye, E. und Levy, J. V.** (2004): Einsatz der Opiode bei alten Patienten - Pharmakokinetische und pharmakodynamische Überlegungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39(9), 527-537.
- Froeba, G., Marx, T., Pazhur, J., Baur, C., Baeder, S., Calzia, E., Eichinger, H. M., Radermacher, P. und Georgieff, M.** (1999): Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology*, 91(4), 1047-1052.
- Gan, T. J., Glass, P. S., Windsor, A., Payne, F., Rosow, C., Sebel, P. und Manberg, P.** (1997): Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*, 87(4), 808-815.
- Goto, T., Nakata, Y. und Morita, S.** (2002): The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology*, 97(5), 1129-1132.
- Goto, T., Nakata, Y., Saito, H., Ishiguro, Y., Niimi, Y., Suwa, K. und Morita, S.** (2000): Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth*, 85(3), 359-363.
- Goto, T., Saito, H., Nakata, Y., Uezono, S., Ichinose, F. und Morita, S.** (1997): Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 79(5), 595-599.
- Gruenewald, M., Zhou, J., Schloemerkerper, N., Meybohm, P., Weiler, N., Tonner, P. H., Scholz, J. und Bein, B.** (2007): M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanyl anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 62(12), 1224-1229.
- Gruss, M., Bushell, T. J., Bright, D. P., Lieb, W. R., Mathie, A. und Franks, N. P.** (2004): Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol*, 65(2), 443-452.
- Hans, P. und Bonhomme, V.** (2006): Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 19(5), 498-503.
- Hanss, R., Bein, B., Turowski, P., Cavus, E., Bauer, M., Andretzke, M., Steinfath, M., Scholz, J. und Tonner, P. H.** (2006): The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications. *Br J Anaesth*, 96(4), 427-436.
- Hettrick, D. A., Pagel, P. S., Kersten, J. R., Tessmer, J. P., Bosnjak, Z. J., Georgieff, M. und Wartier, D. C.** (1998): Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 89(5), 1166-1173.
- Homi, H. M., Yokoo, N., Ma, D., Warner, D. S., Franks, N. P., Maze, M. und Grocott, H. P.** (2003): The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*, 99(4), 876-881.
- Hughes, M. A., Glass, P. S. und Jacobs, J. R.** (1992): Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 76(3), 334-341.

- Johansen, J. W.** (2006): Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(1), 81-99.
- Kovac, A. L.** (2000): Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 59(2), 213-243.
- Kreuer, S., Biedler, A., Larsen, R., Altmann, S. und Wilhelm, W.** (2003): Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 99(1), 34-41.
- Laitio, R. M., Kaskinoro, K., Sarkela, M. O., Kaisti, K. K., Salmi, E., Maksimow, A., Langsjo, J. W., Aantaa, R., Kangas, K., Jaaskelainen, S. und Scheinin, H.** (2008): Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology*, 108(1), 63-70.
- Lane, G. A., Nahrwold, M. L., Tait, A. R., Taylor-Busch, M., Cohen, P. J. und Beaudoin, A. R.** (1980): Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science*, 210(4472), 899-901.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L. und Meaney, M. J.** (1998): Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*, 1(1), 69-73.
- Ma, D., Wilhelm, S., Maze, M. und Franks, N. P.** (2002): Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon. *Br J Anaesth*, 89(5), 739-746.
- Marx, T., Froeba, G., Wagner, D., Baeder, S., Goertz, A. und Georgieff, M.** (1997): Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth*, 78(3), 326-327.
- Marx, T., Schmidt, M., Schirmer, U. und Reinelt, H.** (2000): Xenon anaesthesia. *J R Soc Med*, 93(10), 513-517.
- Messner, M., Beese, U., Romstock, J., Dinkel, M. und Tschakowsky, K.** (2003): The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg*, 97(2), 488-491.
- Nakata, Y., Goto, T., Ishiguro, Y., Terui, K., Kawakami, H., Santo, M., Niimi, Y. und Morita, S.** (2001): Minimum alveolar concentration (MAC) of xenon with sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 94(4), 611-614.
- Passot, S., Servin, F., Pascal, J., Charret, F., Auboyer, C. und Molliex, S.** (2005): A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Anesth Analg*, 100(5), 1338-42.
- Rasmussen, L. S., Schmehl, W. und Jakobsson, J.** (2006): Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br J Anaesth*, 97(2), 154-159.
- Rex, S., Schaefer, W., Meyer, P. H., Rossaint, R., Boy, C., Setani, K., Bull, U. und Baumert, J. H.** (2006): Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism during general anesthesia with xenon in humans. *Anesthesiology*, 105(5), 936-943.
- Reyle-Hahn, M. und Rossaint, R.** (2001): Perspektiven der Anästhesie mit Xenon. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36(6), 377-380.
- Rossaint, R., Reyle-Hahn, M., Schulte Am Esch, J., Scholz, J., Scherpereel, P., Vallet, B., Giunta, F., Del Turco, M., Erdmann, W., Tenbrinck, R., Hammerle, A. F. und Nagele, P.** (2003): Multicenter randomized comparison of the efficacy and safety of xenon and isoflurane in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*, 98(1), 6-13.
- Schellhaass, A. und Boldt, J.** (2008): Kann man messen, wie gut eine Narkose ist? - ein kritischer Überblick über Recovery-Scores und andere Verfahren zur Beurteilung der Ergebnisqualität. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43(6), 428-433.
- Schmidt, G. N., Müller, J. und Bischoff, P.** (2008): Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist*, 57(1), 9-36.
- Schmidt, M., Marx, T., Gloggl, E., Reinelt, H. und Schirmer, U.** (2005): Xenon attenuates cerebral damage after ischemia in pigs. *Anesthesiology*, 102(5), 929-936.
- Schraag, S., Kreuer, S., Bruhn, J., Frenkel, C. und Albrecht, S.** (2008): Target-controlled infusion (TCI) - ein Konzept mit Zukunft?: Standortbestimmung, Handlungsempfehlungen und ein Blick in die Zukunft. *Anaesthesist*, 57(3), 223-230.
- Schroth, S. C., Schotten, U., Alkanoglu, O., Reyle-Hahn, M. S., Hanrath, P. und Rossaint, R.** (2002): Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation. *Anesthesiology*, 96(2), 422-427.
- Silverstein, J. H., Timberger, M., Reich, D. L. und Uysal, S.** (2007): Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*, 106(3), 622-628.

- Smith, I., White, P. F., Nathanson, M. und Gouldson, R.** (1994): Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology*, 81(4), 1005-1043.
- Stowe, D. F., Rehmert, G. C., Kwok, W. M., Weigt, H. U., Georgieff, M. und Bosnjak, Z. J.** (2000): Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes. *Anesthesiology*, 92(2), 516-522.
- Vakkuri, A., Yli-Hankala, A., Sandin, R., Mustola, S., Hoymork, S., Nyblom, S., Talja, P., Sampson, T., van Gils, M. und Viertio-Oja, H.** (2005): Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*, 103(2), 274-279.
- Van Hemelrijck, J., Weekers, F., Van Aken, H., Bouillon, R. und Heyns, W.** (1995): Propofol anesthesia does not inhibit stimulation of cortisol synthesis. *Anesth Analg*, 80(3), 573-576.
- Vanlersberghe, C. und Camu, F.** (2008): Propofol. *Handb Exp Pharmacol*, (182), 227-252.
- Wang, H., Cork, R. und Rao, A.** (2007): Development of a new generation of propofol. *Curr Opin Anaesthesiol*, 20(4), 311-5.
- Wappler, F., Rossaint, R., Baumert, J., Scholz, J., Tonner, P. H., van Aken, H., Berendes, E., Klein, J., Gommers, D., Hammerle, A., Franke, A., Hofmann, T. und Schulte Esch, J.** (2007): Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology*, 106(3), 463-71.
- Weber, N. C., Toma, O., Wolter, J. I., Obal, D., Mullenheim, J., Preckel, B. und Schlack, W.** (2005): The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the rat heart in vivo via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*, 144(1), 123-132.
- Weigand, M. A., Volkmann, M., Schmidt, H., Martin, E., Bohrer, H. und Bardenheuer, H. J.** (2000): Neuron-specific enolase as a marker of fatal outcome in patients with severe sepsis or septic shock. *Anesthesiology*, 92(3), 905-907.
- Wilhelm, S., Ma, D., Maze, M. und Franks, N. P.** (2002): Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology* 96(6), 1485-91.
- Wilhelm, W.** (2008): Target-controlled infusion (TCI): Klinischer Nutzen oder wissenschaftliches Spielzeug? *Anaesthesist* 57(3), 221-2.
- Woertgen, C., Albert, R., Kohler, M., Rzepecki, A., Rotherl, R. D., Bein, T. und Brawanski, A.** (2004): Ventricular tapping seems to have no influence on S-100B and NSE serum concentrations. *Neurosurg Rev*, 27(3), 178-180.
- Wysowski, D. K. und Pollock, M. L.** (2006): Reports of death with use of propofol (Diprivan) for nonprocedural (long-term) sedation and literature review. *Anesthesiology*, 105(5), 1047-1051.

7 Anhang

7.1 Studienprotokoll

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : ___ / ___ / ___

STUDIENPROTOKOLL

zur Untersuchung

***Xenon vs. TIVA oder balancierte Anästhesie mit Sevofluran:
Einfluss des Narkoseverfahrens auf das postoperative kognitive Defizit
bei Patienten >65 Jahren***

Studienleiter:

Prof. Dr. J. Scholz

Direktor

Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Schwanenweg 21, 24105 Kiel

Telefon: 0431/597-2971

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : __/__/__

I. PRÄOPERATIVES SCREENING

Randomisierungsnummer:

Gruppe:

Xenon

Sevofluran

TIVA

Initialen:

Alter (Jahre):

Geschlecht:

männlich

weiblich

Gewicht (kg):

Größe (cm):

BMI (kg/m²):

ASA

Dauermedikation:

Prämedikation:

Geplante OP:

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : ___ / ___ / ___

Einschlusskriterien:

Kriterium	Ja	Nein
Risiko-Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) 2-4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alter > 65 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geplante chirurgische, unfallchirurgische oder urologische Operationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OP-Dauer > 2 Stunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schriftliche Einverständniserklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ausschlusskriterien:

Kriterium	Ja	Nein
Akute Infektionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinisch bedeutsame Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (FEV ₁ < 2 l/s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (Beeinflussung der Transmittersysteme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Morbus Alzheimer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Operationen mit bekanntem erhöhtem Risiko eines postoperativen kognitiven Defizites: Carotis-TEA, Gefäß-Stents, kardiologische Eingriffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkoholabusus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Präoperativer deliranter Zustand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Risikofaktoren für neurokognitives Defizit:

Risikofaktor	Ja	Nein	Anmerkungen
Alter über 65	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rauchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„pack years“:
Medizinische VE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VE:
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bildungsstand			

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialien: _____ Datum : ____ / ____ / ____

Zeitpunkt	Parameter										Weitere + Indikation											
	Zeit	HF	MAP	RR	Sa O ₂	etCO ₂	BIS	Entropie		Sufentanil [µg/kg]	Propofol [µg/ml]	Xenon (et%)	Esmeron	Nitro	Dipidol	Clonidin	Atropin	Artebero	Akriator	Ebrantl	Sonstige	
								RE	SE													
	Baseline B (Start X/P/S)																					
	+ 1 min																					
	+ 2 min																					
	+ 3 min																					
	+ 4 min																					
	+ 5 min																					
	+ 6 min																					
	+ 7 min																					
	+ 8 min																					
	+ 9 min																					
	+ 10 min																					
	+ 11 min																					
	+ 12 min																					
	+ 13 min																					
	+ 14 min																					

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum: ____/____/____

Zeitpunkt	Parameter										Weitere +Indikation										
	HF	MAP	RR	Sa O ₂	etCO ₂	BIS	Entropie RE SE		Sufentanil [µg/kg]	Propofol [µg/ml]	Xenon (et%)	Esmeron	Nitro	Dipidolo	Clonidin	Atropin	Atenero	Akrnor	Ebrantil	Sonstige	
+ 15 min																					
+ 20 min																					
+ 30 min																					
+ 45 min																					
+ 60 min																					
+ 75 min																					
+ 90 min																					
+ 105 min																					
+ 120 min																					
+ 135 min																					
+ 150 min																					
+ 165 min																					
+ 180 min																					
+ 195 min																					
+ 210 min																					
+ 225 min																					
+ 240 min																					

Neurocognitives Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : ____ / ____ / ____

Zeitpunkt	Parameter										Weitere + Indikation										
	HF	MAP	RR	Sa O ₂	etCO ₂	BIS	Entropie RE SE		Sufentanil [µg/kg]	Propofol [µg/ml]	Xenon (et%)	Esmeron	Nitro	Dipidolo	Clonidin	Atropin	Artenero	Akrinor	Ebrantil	Sonstige	
+ 270 min																					
+ 285 min																					
+ 300 min																					
+ 315 min																					
+ 330 min																					
+ 345 min																					
+ 360 min																					
+ 375 min																					
+ 390 min																					
+ 405 min																					
+ 420 min																					
+ 435 min																					
+ 450 min																					
+ 465 min																					
+ 480 min																					
+ 495 min																					
+ 510 min																					
+ 525 min																					

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : ____ / ____ / ____

Zeitpunkt	Parameter							Anmerkungen	
	Zeit	HF	MAP	RR	SaO ₂	etCO ₂	BIS		Entropie RE SE
	Stop								Verbrauch Xenon/Propofol: _____
	Narkotika								
	+ 1 min								
	+ 2 min								
	+ 3 min								
	+ 4 min								
	+ 5 min								
	+ 6 min								
	+ 7 min								
	+ 8 min								
	+ 9 min								
	+ 10 min								
	+ 11 min								
	+ 12 min								
	+ 13 min								
	+ 14 min								
	+ 15 min								

Neurocognitive Outcome
Xenon vs. Sevofluran vs. TIVA

Nr. _____ Initialen: _____ Datum : ___ / ___ / ___

III. LABORPARAMETER

Cortisolspiegel

Meßzeitpunkt	Datum/ Uhrzeit	Röhrchen	Entnahme durch:
A <input type="checkbox"/> Baseline vor Einleitung	/	1 Serum-Monovette 9 ml <input type="checkbox"/>	
B <input type="checkbox"/> post OP nach Hautnaht	/	1 Serum-Monovette 9 ml <input type="checkbox"/>	
C <input type="checkbox"/> POD 1 nach 24 h	/	1 Serum-Monovette 9 ml <input type="checkbox"/>	

Bei Fragen zur Präparation:

MTA Margret Betz Tel. 2029 (63-0913)

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Meßzeitpunkt	Datum/ Uhrzeit	Röhrchen	Entnahme durch:
A <input type="checkbox"/> Baseline vor Einleitung	/	1 Serum-Monovette 4,9 ml <input type="checkbox"/>	
B <input type="checkbox"/> 3 h nach Hautschnitt	/	1 Serum-Monovette 4,9 ml <input type="checkbox"/>	
C <input type="checkbox"/> 48 h postop	/	1 Serum-Monovette 4,9 ml <input type="checkbox"/>	

Bestimmung durch Zentrallabor

LABORPARAMETER - Ergebnisse

Stresshormone	Messzeitpunkt	Ergebnis
Cortisol	<input type="checkbox"/> (A) Baseline vor Einleitung	
	<input type="checkbox"/> (B) post OP (AWR)	
	<input type="checkbox"/> (C) POD 1	
NSE	<input type="checkbox"/> (A) Baseline vor Einleitung	
	<input type="checkbox"/> (B) 3 h nach Hautschnitt	
	<input type="checkbox"/> (C) 48h nach OP - Ende	

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Britta Raitschew, geb. Kühn
 Geburtsdatum: 30.08.1981
 Geburtsort: Stade
 Nationalität: Deutsch
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind (geboren am 14.01.2008)

Schulausbildung

1987 - 1991 Grundschule Hahle in Stade
 1991 - 1993 Orientierungsstufe Hohenwedel in Stade
 1993 - 2001 Vincent-Lübeck-Gymnasium Stade, Allgemeine Hochschulreife

Studium

Ab WS 2002 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 August 2004 Physikum
 WS 2005/2006 Auslandssemester an der ULPGC in Las Palmas, Spanien;
 Förderung durch die Europäische Union (Programm: ERASMUS)

Zweites Staatsexamen voraussichtlich im Frühjahr 2009

Famulaturen

Anästhesiologie: Städtisches Krankenhaus Kiel (März 2005)
 Chirurgie: Universitätsklinikum Pleven, Bulgarien (August 2005)
 Pädiatrie: Universitätsklinikum Las Palmas/ Spanien (September 2005)
 Unfallchirurgie/ Orthopädie: Universitätsklinikum Las Palmas/ Spanien (Februar 2006)
 Gynäkologie: Universitätsklinikum Las Palmas/ Spanien (März 2006)
 Notfallmedizin: Emergency Unit Milnerton Medi Clinic/ Südafrika (Februar/ März 2007)

Praktisches Jahr

27.08.2007 - 16.12.2007 Wahlfach Anästhesie in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UK-SH, Campus Kiel
 16.12.2007 –15.06.2008 Babypause
 16.06.2008 – 05.10.2008 Chirurgie am UK-SH, Campus Kiel
 06.10.2008 - 25.01.2009 Innere Medizin am Städtischen Krankenhaus Kiel

Studienbegleitende Tätigkeiten

Nebentätigkeiten: Hilfwissenschaftlerin an der CAU Kiel im Kurs makroskopische Anatomie-Tutorium (WS 2004/ 2005),
 Arzttrufzentrale Kiel, Leitstellendisponentin im Notdienst der Kassenärztlichen Vereinigung (Dezember 2004 bis Dezember 2007)
 Urlaubsvertretung als Sprechstundenhilfe in der Privatpraxis Düsternbrook in Kiel (August 2006 bis April 2007)
 Organisation und Unterricht im Hochschulsport der CAU Kiel 2004 bis 2007

Außermedizinische Aktivitäten

Ehrenamtliches Engagement als Übungsleiterin Basketball (C-Trainerlizenz) im VfL Stade 1998 bis 2001

Praktikum beim Reiseveranstalter Hoefler Sport und Reisen, Stade im Oktober bis Dezember 2001

Auslandsaufenthalt mit Sprachkurs und Tätigkeit im Tourismusbereich Dezember 2001 bis April 2002

Fremdsprachen: Englisch und Spanisch (fließend/ Auslandsaufenthalte)
Französisch und Bulgarisch (gut/ Auslandsaufenthalte)
Norwegisch (Grundkenntnisse)

Kiel, März 2009

Britta Raitschew

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Jens Scholz für die Möglichkeit zur Durchführung der Studie an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Herrn Privatdozent Dr. Berthold Bein danke ich für die Betreuung der Untersuchung, für sein stets offenes Ohr bei Schwierigkeiten und für die Korrektur meines Entwurfs.

Dr. Jan Höcker, Dr. Anke Steffan und Dr. Claudia Stapelfeldt danke ich für viele nette und lehrreiche Narkosen. Dr. Claudia Stapelfeldt außerdem für das Korrekturlesen meines Manuskripts.

Herrn Diplom-Informatiker Jürgen Hedderich vom Institut für medizinische Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel danke ich für seine Ratschläge bezüglich der statistischen Auswertung der Daten.

MTA Margret Betz danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung beim Abnehmen und Bearbeiten von Blutentnahmen zu fast jeder Tages- und Nachtzeit. Meiner Kommilitonin Benita Barnewitz, die den anderen Teil der Studie für ihre Dissertation auswertet, danke ich für die gute Zusammenarbeit. Ich bedanke mich bei den beteiligten Anästhesiepflegern für die Geduld und Unterstützung unter anderem beim täglichen Überlisten des Physioflex. Dr. Päivi Suvanto-Scholz danke ich dafür, dass sie bei der täglichen Planung immer wieder das Unmögliche möglich gemacht hat. Vielen Anästhesisten der Klinik danke ich für die bereitwillige Mitarbeit bei der Aufklärung und Narkosedurchführung. Christian Casadio danke ich für seine Hilfe beim Heraussuchen der Narkoseprotokolle. Ein großer Dank geht auch an unsere Patienten für die Teilnahme an der Studie.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinem Mann und meinen Eltern für die liebevolle Unterstützung und viele hilfreiche kritische Hinweise. Meinem Sohn Nikolai danke ich für seine in jeder Hinsicht bereichernde fleißige „Mitarbeit“.