Universität Ulm
Abteilung für Anästhesiologie
Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. M. Georgieff

Temperaturabhängigkeit intraoperativer neuroelektrophysiologischer Monitoringverfahren

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Ines Barbara Mehrke
geb. in München

Ulm 2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Werner Klingler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Coburger

Tag der Promotion: 08.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV

1 Einleitung 1

1.1 Temperaturhomöostase: Temperaturverteilung und Thermoregulation 1

1.2 Neuroelektrophysiologie 6

1.3 Ziele und Fragestellung 10

2 Material und Methoden 11

2.1 In-vitro-Kontraktions-Test (IVKT) 12

2.2 Medianus-SEPs an Probanden und Patienten 16

2.3 Statistische Auswertung 23

3 Ergebnisse 24

3.1 Hypothermie-induzierte Inhibition der in-vitro-Muskelkontraktion 24

3.2 Medianus-SEPs und sind im Probanden-Versuch temperaturabhängig 32

3.3 Intraoperative Medianus-SEPs sind ebenfalls temperaturabhängig 37

4 Diskussion 45

4.1 Temperaturabhängigkeit der Skelettmuskelfunktion 45

4.2 Temperaturabhängigkeit der Medianus-SEPs 52

5 Zusammenfassung 61

6 Literaturverzeichnis 62

7 Danksagung 73

8 Lebenslauf 74

Abkürzungsverzeichnis

Ach	Acetycholin
AEP	akustisch evoziertes Potenzial/acoustically evoked potential
ATP	Adenosintriphosphat
BAEP	Brain-stem auditory evoked potentials
CGRP	Calcitonine-Gene Related Peptide
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
EP	Evoziertes Potenzial
FT-Faser	Fast-Twitch-Muskelfaser („schnell zuckend“)
IO(N)M	intraoperatives Neuromonitoring/ intraoperative (neurophysiological) monitoring
IVKT/ IVCT	In-vitro-Kontrakturtest/ in vitro contracture test (bzw. Kontraktions-/contraction test)
MAC	minimale alveoläre Konzentration (inhalative Anästhetika)
MEP	motorisch evoziertes Potenzial/ motor evoked potential
MRT	Magnetresonanztomografie
N20-P20-Phasenumkehr	Ermittlung des Umschlages negativer (nach oben gerichteter)/ positiver (nach unten gerichteter) Peak nach etwa 20 ms zwischen vier Medianus-SEPs

N20-Peak	Negativer (N) Peak im Medianus-SEP nach etwa 20 ms
N9-/N13-/N14-/N18-Peak	Negativer (N) Peak im Medianus-SEP nach etwa 9/13/14/18 ms
P20-Peak	Positiver (P) Peak im Medianus-SEP nach etwa 20 ms
PNP	Polyneuropathie
PU	Phasenumkehr
SEP/SSEP	(somato-)sensibel evoziertes Potenzial
ST-Faser	Slow-Twitch-Muskelfaser (“langsam zuckend”)
T_c	Körperkerntemperatur
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
T_p	Periphere Körpertemperatur
Tpt	Time to peak – Zeit bis zur Maximalkontraktion [ms]
Twitch/ Twitchtension	Einzelkontraktion/Einzelzuckung, bzw. Kontraktionsamplitude/ Kontraktions(zug)kraft im IVKT
T1.1	IVKT: Zeit bis 10% Maximalkontraktion erreicht sind [ms]
T1.5	IVKT: Zeit bis 50% Maximalkontraktion erreicht sind [ms]
T3.5	IVKT: Zeit bis 50% Relaxation erreicht sind [ms]
T3.1	IVKT: Zeit bis 90% Relaxation erreicht sind [ms]
VEP	visuell evoziertes Potenzial

1 Einleitung

1.1 Temperaturhomöostase: Temperaturverteilung und Thermoregulation

1.1.1 Inhomogenität der Temperaturverteilung

Die Temperaturverteilung im menschlichen Körper ist inhomogen. Temperaturunterschiede herrschen zwischen dem Kernkompartiment, bestehend aus den stark perfundierten Geweben von Rumpf und Kopf und den peripheren Geweben der Extremitäten (Sessler 2008).

Für die Körperkerntemperatur (T_c) gibt es in der Literatur keine einheitlich definierten Normwerte. Nach der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine aus dem Jahr 1992 umfasst Normothermie eine Körperkerntemperatur zwischen 36,0 und 38,0°C (Bone et al. 1992; Müller-Werdan 2003; Brunkhorst 2004). Innerhalb des Kernkompartiments herrscht bei Betrachtung unterschiedlicher Gewebe wiederum geringgrade Inhomogenität. So können bei 36,69°C in der A. pulmonalis, welche als Goldstandard bei der Messung von T_c gilt, 36,96°C intestinale Temperatur möglich sein. Temperaturveränderungen durch Hitze- oder Kältezufuhr sind im pulmonal-arteriellen Blut größer, dessen Temperatur das Gemisch aus sämtlichen Bluttemperaturen des Körpers darstellt, die dem Herzen zugeführt wurden (Pearson et al. 2012).

Dagegen liegt die periphere Temperatur (T_p), also die Temperatur von subkutanem Gewebe und Muskulatur der Arme und Beine bei normothermen Individuen etwa 2-4°C unter der Körperkerntemperatur (Matsukawa et al. 1995b). Mittels Mikrosondeninsertion in die linke mediale Wade konnten in Ruhe intramuskuläre Temperaturen zwischen 33,31°C und 34,9°C und subkutane Temperaturen zwischen 31,04°C und 32,78°C gemessen werden (Myrer et al. 1997). In einer anderen Studie wurde der Temperaturanstieg nach Muskelaktivität gemessen. Die Multisensorsonde ergab abhängig von der Einstichstelle am mediodiaphysären M. vastus medialis Temperaturen

zwischen 35,01°C und 36,14°C bei 22°C Raumtemperatur in Ruhe. 15 Minuten bilaterale Knieextensionen führten zu Temperaturanstiegen zwischen 2,00 und 3,20°C, während die parallel gemessene ösophageale Temperatur zur Repräsentation von T_c nur um 0,3°C ausgehend von 36,80°C anstieg (Kenny et al. 2003).

Die Hauttemperatur an den distalen Extremitäten kann unter moderaten Umgebungstemperaturen (25°C) sogar Werte im Bereich von 27°C annehmen (Burton 1935). Die periphere Temperatur (T_p) ist darum als poikilotherm anzusehen, ihre Schwankungen sind die Funktion aus multiplen Faktoren.

1.1.2 Mechanismen der Wärmeproduktion und Dissipation

Die Temperaturhomöostase im Menschen unterliegt dem Gleichgewicht zwischen Wärmeproduktion und -abgabe.

Die Wärmeproduktion einzelner Gewebe ist proportional zu deren metabolischer Aktivität. Das Gehirn und die großen Organe des Körperstammes produzieren mehr metabolische Wärme, als ruhende Skelettmuskulatur, welche bei Aktivierung jedoch kurzfristig die Stoffwechselaktivität um den Faktor 10 steigern kann (Sessler 2000).

Da das periphere Kompartiment im Gegensatz zum Kernkompartiment signifikant stärkeren Temperaturschwankungen unterliegt und dem Wärmeaustausch mit der Umgebung dient, ist der zwischen beiden Kompartimenten bestehende Temperaturgradient und der Temperaturfluss bedeutsam.

Wärmeabgabe erfolgt via Körperoberfläche über die Mechanismen Konduktion, Konvektion, Radiation und Evaporation, wobei die ersten drei bidirektionale Prozesse sind und in warmer Umgebung auch zur Wärmeaufnahme führen (Lim et al. 2008). Konduktion beinhaltet thermalen Energietransfer zwischen Molekülen innerhalb einer Materie bzw. Molekülen direkt in Kontakt stehender Materien (Seder u. Van der Kloot 2009). Auch bei der Temperaturdistribution innerhalb des Körpers spielt Konduktion eine Rolle und wird vom Diffusionskoeffizienten bestimmt, der eine spezifische intrinsische Gewebeeigenschaft darstellt. Fettgewebe isoliert demzufolge etwa dreimal so gut wie Muskulatur (Anderson u. Martin 1994). Konvektion bezieht sich auf thermale Energie, die durch molekulare Bewegung in einer Flüssigkeit oder einem Gas übertragen wird.

Während die Umgebungsluft das relevante transportierende Medium bei der Wärmeabgabe an die Außenwelt ist, stellt das Blut die konvektive Komponente beim Wärmefluss vom Körperkern zur Peripherie dar, die so den Kern-Peripherie-Gradienten beeinflusst. Dies erfolgt hauptsächlich durch den schnellen longitudinalen Wärmefluss in den großen axialen Gefäßen der Extremitäten. Dieser wiederum hängt vom peripheren Blutfluss, dem gegenströmenden Wärmeaustausch zwischen benachbarten Arterien und Venen und dem Kern-Peripherie-Temperaturgradienten ab (Sessler 2000). Radiation ist Wärmeausbreitung via elektromagnetischer Strahlung, darum unabhängig von Materie und hat unter Normalbedingungen den wichtigsten Anteil an der Dissipation. Evaporation, der Wärmetransfer beim Übergang vom flüssigen in gasförmigen Aggregatzustand, ist der einzige Mechanismus des Körpers, durch den Dissipation in eine Umgebung möglich ist, welche die Körperkerntemperatur übersteigt. Gerade bei Sport und körperlicher Beanspruchung ist Evaporation in Form von Schwitzen essentiell, um gefährliche Hyperthermie abzuwenden. Wird nicht geschwitzt, macht Evaporation jedoch nur etwa 10% des kutanen Wärmeverlustes aus (Bickler u. Sessler 1990).

1.1.3 Vasomotion

Vasomotion und die daraus folgende Modulation des kutanen Blutflusses sind weitere wichtige Stellglieder der Temperaturhomöostase, da 95% der Dissipation über die Hautoberfläche erfolgt. Thermoregulatorisch wirksam sind hierbei vor allem arterio-venöse Shunts der Akren mit typischen Durchmessern von 100µm, im Gegensatz zu den 10µm durchmessenden Kapillaren, die vorwiegend nutritionalen Charakters sind (Sessler 2008). Die vasomotorische Steuerung erfolgt durch zwei verschiedene Populationen sympathischer Nerven. Die arteriovenösen Anastomosen der unbehaarten Haut werden ausschließlich von vasokonstriktorischen sympathischen Nerven innerviert (Lossius et al. 1993), die Noradrenalin ausschütten, welches mit postsynaptischen α_1- und α_2-Rezeptoren interagiert (Stephens et al. 2002). Das vasokonstriktorische System ist in thermoneutraler Umgebung schon tonisch aktiviert (Pergola et al. 1994). Bereits geringe Änderungen des kutanen Blutflusses können große Auswirkungen auf die Wärmedissipation haben (Johnson et al. 1986), gerade bei Kälteexposition. Dagegen wird das sympathische vasodilatatorische System, das die behaarte Haut neben der

vasokonstriktorischen Komponente besitzt, nur bei erhöhter Körperkerntemperatur aktiviert (Pergola et al. 1996). Neben dieser zentralen Steuerung, kann Vasomotion auch durch lokale Temperaturveränderungen auf einem bestimmten Hautareal hervorgerufen werden. So führt die lokale Erwärmung auf 42°C zur maximalen Dilatation und innerhalb der ersten 3-5 Minuten zur rapiden Erhöhung des Blutflusses (Pergola et al. 1993). Dies wird mediiert durch die Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP, Substance P und Neurokinin A durch afferente C-Fasern (Holzer 1998). Lokale Kühlung stimuliert lokale adrenerge Neurone und kann eine Vasokonstiktion hervorrufen, die den lokal-kutanen Blutfluss auf fast Null reduziert (Pergola et al. 1993).

1.1.4 Temperaturveränderungen unter Allgemeinanästhesie

Unter Allgemeinanästhesie werden Patienten regelhaft hypotherm. Dabei sinkt die Körperkerntemperatur um 0,5-1,5°C innerhalb der ersten 30 Minuten nach Anästhesieeinleitung. Nach 3-stündiger Narkose sind Abnahmen um bis zu 3°C nicht ungewöhnlich. Dabei wird der kutane Wärmeverlust durch die Allgemeinanästhesie leicht erhöht, die metabolische Wärmeproduktion gleichzeitig um ein Drittel vermindert, was zu einer negativen Temperaturbalance und folglich zur Abnahme der Körpertemperatur führt. Das Ausmaß der auftretenden Hypothermie wird jedoch zum größten Teil durch Wärmeumverteilung zwischen den beiden Temperatur-kompartimenten erklärt. Ein Wärmefluss vom Kernkompartiment zur Peripherie erniedrigt den Körperkern-Peripherie-Gradienten, indem er zur Abnahme der Kerntemperatur bei gleichzeitiger Zunahme der Temperatur der distalen Extremitäten führt. Nach einer Studie ist die Wärmeumverteilung damit die Ursache für 81% der innerhalb der ersten Stunde auftretenden Hypothermie (Matsukawa et al. 1995b). Die Wirkung der Narkotika auf die Temperaturbalance entsteht durch die Behinderung der vasokonstriktorischen Thermoregulation. Eine thermoregulatorische Reaktion wird normalerweise bei Temperaturabweichungen ausgelöst, die außerhalb des Interschwellenbereiches von 0,2-0,4°C liegen. Über den genauen Mechanismus ist bisher wenig bekannt, inhibitorische postsynaptische Potenziale in Neuronen des Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus (Burgoon u. Boulant 1998), die unter anderem durch Noradrenalin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin, Acetylcholin und Prostaglandin E_1

moduliert werden, scheinen von zentraler Bedeutung zu sein. Nur Schwankungen innerhalb dieses schmalen Bereiches werden also ohne Gegenregulation toleriert. Die Allgemeinanästhesie führt dazu, dass die Schwelle für Wärme-induzierte Thermoregulationsmechanismen kaum, für Kälte-induzierte jedoch signifikant erniedrigt wird. Der Interschwellenbereich nimmt etwa um den Faktor 10 zu, erst bei Abnahme der Körperkerntemperatur um unter 2-4°C setzen Abwehrmechanismen wie Vasokonstriktion oder auch Kältezittern (Shivering) ein (Sessler 2008), wobei die Vasokonstiktion zur Bekämpfung der intraoperativen Kernhypothermie den wichtigsten Faktor darstellt. Desfluran beispielsweise senkt bei einem MAC-Wert von 0,4 die Vasokonstriktionsschwelle um 1,2°C, wobei der Effektgewinn („gain“) durch diesen Mechanismus außerdem um den Faktor 3 reduziert wird. Das bedeutet, dass sich während die Vasokonstriktionsintensität allmählich zunimmt, bis sie endlich ein effektives Ausmaß annimmt, eine zusätzliche Kernhypothermie entwickelt (Kurz et al. 1995a). In einer weiteren Studie wurde eine Schwellensenkung von 3°C bei einem Desfluran-MAC-Wert von 0,8 nachgewiesen, sowie Hinweise auf eine nichtlineare Dosisbeziehung (Annadata et al. 1995). Propofol hingegen induzierte eine lineare Abnahme der Vasokonstriktionsschwelle (Matsukawa et al. 1995a). Die Ergebnisse aus zahlreichen Studien lassen insgesamt den Schluss zu, dass die häufig eingesetzten volatilen Anästhetika und auch andere zur Allgemeinanästhesie eingesetzte Narkotika vergleichbare inhibierende Effekte auf die intraoperativen Thermo-regulationsmechanismen haben (Sessler 2008).

Diese dargestellte Wirkung erklärt auch, warum sich der Temperaturverlauf in Narkose in drei charakteristische Phasen unterteilen lässt. Nach dem initialen schnellen Abfall der Einleitungshypothermie, nimmt die Temperatur im weiteren Verlauf linear ab, mit einer durch die Differenz zwischen Temperaturverlust und –produktion bestimmten Rate. Ist die Körperkerntemperatur soweit abgefallen, dass trotz Anästhesie die thermo-regulatorische Vasokonstriktion einsetzt, kommt es zur Plateauphase, in welcher die Kerntemperatur aufgrund des wieder hergestellten Gradienten zwischen Kern und Peripherie konstant bleibt, während die Extremitäten auskühlen (Sessler 2000; Kurz et al. 1995b).

1.2 Neuroelektrophysiologie

1.2.1 Neuroelektrophysiologische Verfahren

Neben den weithin bekannten neuroelektrophysiologischen Verfahren wie dem Elektroenzephalogramm (EEG), mit seinen zahlreichen Indikationen und Anwendungsgebieten, der Elektromyografie (EMG), die als freilaufende oder stimulierte EMG auch intraoperativ genutzt wird, sowie der Elektroneurografie, die der Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit motorischer und sensibler peripherer Nerven dient, haben die evozierten Potenziale besonders intraoperativ einen hohen Stellenwert erlangt. Zu den evozierten Potenzialen (EPs) zählen neben den motorisch evozierten Potenzialen (MEPs) und den somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEPs) auch die visuell evozierten (VEPs) und die akustisch evozierten Potenziale (AEPs), zu welchen wiederum auch die Brain-stem auditory evoked Potenzials (BAEPs) gehören, die ihren festen Platz bei der Hörprüfung von Säuglingen und bei komatösen Intensivpatienten haben (Nuwer 1998).

1.2.2 Medianus-SSEP

Häufig angewendet werden SSEPs des Nervus medianus. Die Stimulation erfolgt typischerweise durch Stimulation des Nervs über Oberflächenelektroden am Handgelenk mit Serien von 100-300µs dauernden Rechteckimpulsen, deren Stärke ausreicht, um sichtbare Daumenzuckungen hervorzurufen. Fortgeleitet wird der Stimulus dann orthodrom entlang sensibler Fasern und antidrom entlang motorischer Fasern zum Plexus brachialis, wo oberhalb der proximalen Clavicula am Erb-Punkt abgeleitet werden kann (N9-Peak). Nun ziehen die sensiblen Fasern über die Zervikalwurzeln ins Rückenmark und mit der Columna posterior weiter, von wo aus Kollateralen zu Synapsen im mediozervikalen Myelon abgehen. Mittels kutaner Ableitungen über dem fünften Zervikalwirbel kann der N13-Peak registriert werden. Im Verlauf des lemniskalen Systems auf Höhe der zervikomedullären Kreuzung kann der P14-Peak detektiert werden. Nachdem der Stimulus im Lemniscus medialis über das Mittelhirn zum Thalamus geleitet wurde, kann hier transkraniell der N18-Peak und nach Durchquerung der Capsula interna am kontralateralen somatosensiblen Kortex schließlich der N20-Peak abgeleitet werden (Nuwer 1998). Die transkranielle Ableitungselektrode wird entsprechend des

internationalen EEG 10-20-Systems an Positionen zwischen C3 und P3 bzw. C4 und P4 angebracht, mit F_z als Referenz und der Erdung am Arm (Tsai et al. 2012; American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) 2006); [Der Titel "ACNS 2006 – Guideline 9D" kann nicht dargestellt werden. Die Vorlage "Kurznachweis im Text - Internetdokument - (Standardvorlage)" enthält keine Informationen.].

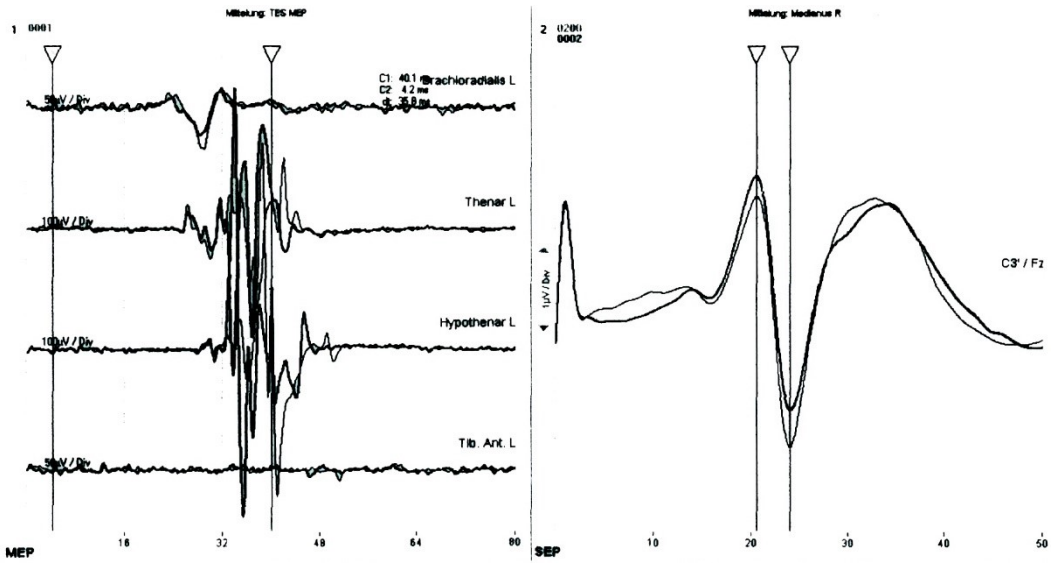

Abbildung 1: Intraoperatives Monitoring, Originalregistrierung.
Links: MEPs (motorisch evozierte Potenziale) verschiedener Muskeln (Musculus brachioradialis, Thenar, Hypothenar, Musculus tibialis anterior). Rechts: Medianus-SEP (sensorisch evoziertes Potenzial des Nervus medianus) mit typischem Kurvenverlauf, erster Cursor markiert N20-Peak (negativer Peak nach ca. 20 ms).

1.2.3 MEP

Die kortikale Simulation kann abhängig von der Ableitung des MEPs verschiedene Wellen hervorrufen. Ableitungsorte können sowohl das Rückenmark kaudal der durch den Eingriff gefährdeten Region, periphere Nerven oder Muskeln sein (Legatt u. Emerson 2002).

D-Wellen („direct“) reflektieren direkt die Depolarisation der Axonhügel der Neuronen der Pyramidenbahn, I-Wellen („indirect“) stellen die Aktivierung kortikaler Interneurone mit daraus folgender transsynaptischer Aktivierung kortikaler „outflow“- Neurone dar (Patton und Amassian 1954). Beide werden direkt registriert, während sie das Rückenmark entlangwandern. Um Antworten in peripheren Nerven oder in Muskeln hervorzurufen, werden jedoch zeitlich summierte exzitatorische postsynaptische

Potenziale (EPSPs) in den α-Motoneuronen benötigt. Darum wird transkortikal eine Serie von Stimuli appliziert (Legatt u. Emerson 2002).

Die Ableitung kann abhängig vom kortikal stimulierten Areal an unterschiedlichen Muskeln erfolgen. An der oberen Extremität werden häufig die kurzen Handmuskeln wie der M. abductor pollicis brevis am Thenar, oder auch Hypothenarmuskeln, gelegentlich auch lange Unterarmflexoren oder –extensoren, selten die proximalen Muskeln des Oberarms genutzt. Der M. abductor hallucis brevis und der M. tibialis anterior sind typische Ableitungsorte für die untere Extremität (Deletis 2007).

Abbildung 1 verdeutlicht anhand von intraoperativen Originalregistrierungen beispielhaft die unterschiedlichen Kurvenverläufe von SEPs und MEPs.

1.2.4 Neuroelektrophysiologie im OP

Die Indikationen für neuroelektrophysiologisches intraoperatives Monitoring (IOM), das heißt die Überwachung neurologischer Funktionen während der Operation, sind vielfältig. Prinzipiell dient es dazu, neurologische Schädigungen durch chirurgische Eingriffe zu verhindern oder möglichst zu minimieren, indem der Operateur bei Auffälligkeiten sofort in Kenntnis gesetzt wird. Durch Identifikation wichtiger Strukturen im Operationsfeld kann die chirurgische Arbeit erleichtert und gleichzeitig wiederum das Risiko postoperativer Schäden minimiert werden (Kim et al. 2013).

EEG-Monitoring kann in der Karotischirurgie (Karotisendarteriektomie) zerebrale Ischämien anzeigen. VEPs werden eingesetzt, wenn es um diverse spezielle Eingriffe wie transsphenoidale Chirurgie, Aneurysmaclipping am posterioren Circulus arteriosus ceribri oder Tumorexstirpationen nahe der Radiatia optica geht. Die Hirnstammchirurgie macht Gebrauch von BAEPs, SSEPs, MEPs und freilaufenden EMGs im Innervationsgebiet bestimmter Hirnnerven. Häufigen Einsatz finden SSEPs und MEPs auch in der Wirbelsäulenchirurgie und in der Rückenmarkschirurgie, wo IOM von der American Society of Neurology und der American Clinical Neurophysiological Society als effektive Maßnahme zur Vorhersage erhöhten Risikos unerwünschter Outcomes wie Paraparesen, Paraplegien oder Tetraplegien mit Evidenzgrad A empfohlen wird (Nuwer et al. 2012). Auch bei Operationen an peripheren Nerven und bei Plexusoperationen kann

IOM indiziert sein. In der Hirntumorchirurgie gehören SSEPs und MEPs häufig zum Routinemonitoring (Kim et al. 2013).

Liegt die Läsion in einem entsprechenden Gebiet, kann beispielsweise durch sogenannte N20-P20-Phasenumkehr der Sulcus centralis identifiziert und somit präzentaler motorischer Kortex von postzentralem somatosensiblem Kortex unterschieden werden. Dabei legt der Operateur eine Streifenelektrode mit mehreren Kanälen direkt auf den vermeintlichen Sulcus centralis. Durch Stimulation des kontralateralen N. medianus entsprechend eines herkömmlichen Medianus-SSEP, erhält man in jedem Kanal einen maximalen Ausschlag bei etwa 20ms. Ein negativer Peak (N20) nach oben wurde dabei postzentral, ein positiver (P20) nach unten präzentral abgeleitet. Nach eventueller Neuausrichtung oder Verschiebung der Elektrode kann sich der Chirurg nun am Umschlag von negativ nach positiv orientieren (Romstöck et al. 2002).

MEPs werden intraoperativ sowohl transkraniell über Nadel- oder Korkenzieherelektroden in der Kopfhaut, als auch direkt kortikal stimuliert. Bei der transkraniellen Stimulation wird dabei eine höhere Spannung benötigt, um den Widerstand durch Skalp und Schädel zu überwinden (Legatt u. Emerson 2002).

Beim kontinuierlichen Monitoring gelten für intraoperative SSEPs laut Leitlinie der American Clinical Neurophysiology Society eine Verlängerung der Latenz um 10% oder eine Abnahme der Amplitude um 50% als Alarmkriterien [Der Titel "ACNS 2009 – Guideline 11B" kann nicht dargestellt werden. Die Vorlage "Kurznachweis im Text - Internetdokument - (Standardvorlage)" enthält keine Informationen.]. Bei MEPs wird die Interpretation hingegen kontrovers diskutiert. Einerseits wird nur der komplette Amplitudenschwund als eindeutiges Alarmzeichen angesehen, da Muskel-MEPs als sehr sensibel und instabil gelten, unter anderem aufgrund der fluktuierenden Erregbarkeit von α-Motoneuronen (MacDonald 2006). Andererseits hat sich in der klinischen Praxis häufig eine Amplitudenabnahme um 50% oder 80% etabliert (Bartley et al. 2002; Langeloo et al. 2003).

Abgesehen von neurologischen Einflussvariablen bzw. Schädigungen gibt es weitere Faktoren, die SSEP- und MEP- Monitoring beeinflussen können. Hierzu zählt die Anästhesie, die vor allem mit MEPs interferieren kann. Häufig für die TIVA eingesetzte

Substanzen wie Propofol und Remifentanil oder andere Opioide können so titriert werden, dass sie das IOM nicht stören. Hingegen können inhalative Anästhetika dosisabhängig MEP und SEP signifikant supprimieren (Chen 2004; MacDonald 2006; Scheufler u. Zentner 2002). Generell gilt, dass eine balancierte i.v.-Anästhesie, ohne zu häufige Bolusgaben, zu favorisieren ist. Auch die Blutgaswerte haben Einfluss auf SSEPs und MEPs. Schwere Hypoxie vermindert SSEPs, Hypokapnie kann die Latenz geringfügig verringern (Tsai et al. 2012; Haghighi et al. 1992; Haghighi et al. 1993; Ledsome et al. 1996). Schwankungen anderer physiologischer Parameter stehen ebenfalls im Verdacht mit IOM zu interferieren. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Körpertemperatur zu, die im Operationssaal und unter Narkose signifikant absinken kann. Es gibt bereits wenige, jedoch schlüssige Publikationen, welche nahelegen, dass Hypothermie SSEPs beeinflusst, wobei es zur Verlängerung der Latenz kommt. Widersprüchliche und kontrovers diskutierte Ergebnisse liefern Studien jedoch bezüglich der Veränderung der Amplitude (Jou 2000; Browning et al. 1992; Kida et al. 1994; Oro u. Haghighi 1992; Markand et al. 1990).

Somit ist eine weitere Beschäftigung mit der Beziehung zwischen intraoperativ evozierten Potenzialen und der Körpertemperatur sinnvoll und notwendig.

1.3 Ziele und Fragestellung

Ziel der Arbeit war es, die Auswirkung von Hypothermie auf neuroelektrophysiologische Verfahren zu untersuchen.

Dazu sollte insbesondere die Nervenleitung, dargestellt durch die N20-Latenzen der Medianus-SEPs und auch die Konfiguration der Skelettmuskelkontraktion als Resultat der Impulsleitung (und damit der mögliche Rückschluss auf MEPs) betrachtet werden.

Aufgrund des hohen Stellenwertes als intraoperatives Monitoring, ist gerade die Bemessung des Effektes der Allgemeinanästhesie durch ihren Einfluss auf die Temperaturhomöostase und die resultierende Hypothermie (insbesondere durch thermische Umverteilungsphänomene) auf die IOM-Verfahren von relevantem klinischem Interesse. Daher die Fragestellung: Hat die Hypothermie im intraoperativen Setting signifikante Auswirkungen auf neuroelektrophysiologische Messungen?

2 Material und Methoden

Versuchsdesign und Methoden

Der vorliegenden Arbeit liegen mehrere Teile zugrunde.

Es gab in Vorversuchen Hinweise auf Temperatureffekte bei in-vitro-Kontraktionstests. Deshalb sollte durch eine Messreihe mittels IVKT unter verschiedenen thermischen Bedingungen, die Temperaturabhängigkeit von Muskelfaserbündeln in vitro untersucht werden.

Da MEPs wegen ihrer tendenziellen Variabilität und Instabilität grundsätzlich eher qualitative Aussagekraft haben, konnte die Temperaturabhängigkeit der zahlreich durchgeführten intraoperativen MEPs nicht in gleicher Weise quantitativ statistisch ausgewertet werden, wie dies bei SEPs möglich war. Daher sollten die Ergebnisse der IVKT-Versuche wahrscheinliche in-vivo-Effekte im OP erklären, welche im klinischen Alltag beobachtet wurden.

Für den nächsten Teil der Arbeit wurde zunächst ein Temperaturversuch an einer Gruppe von wachen und gesunden Probanden durchgeführt, um im Vorfeld und unter kontrollierten Bedingungen zu überprüfen, ob sich zu erwartende Effekte auf SEPs tatsächlich nachweisen lassen.

Dann folgte die retrospektive Auswertung intraoperativ durchgeführter Medianus-SEPs und der entsprechenden Narkose- und OP-Protokolle hinsichtlich signifikanter Temperatureffekte. Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, je nach Vorliegen einer intraoperativen Hypo- oder Normothermie.

Dieses Versuchsdesign sollte ein möglichst umfassendes Bild der erwarteten Temperatureffekte, sowohl in kontrollierter Laborumgebung als auch im effektiven klinischen Setting ermöglichen.

2.1 In-vitro-Kontraktions-Test (IVKT)

2.1.1 Material

Benötigt wurden menschliche Muskelbündel von ca. 35-40 mm Länge, 10 mm Dicke und mindestens 200 mg Gewicht. Es handelte sich dabei um „surplus tissue“ aus der Maligne-Hyperthermie-Diagnostik (Antragsnr. 37/97, Ethikkomission Universität Ulm).

Für die Aufbewahrung und die Messungen wurde Krebs-Ringer-Lösung (Biochrom, Berlin) genutzt, diese hatte die folgende Zusammensetzung:

Tabelle 1: Zusammensetzung Krebs-Ringer-Lösung (Biochrom, Berlin).

NaCl	KCl	$MgSO_4$	KH_2PO_4	Glukose	$NaHCO_3$	$CaCl_2$	pH
118mM	3,4mM	0,8mM	1,2 mM	11,1mM	25mM	2,5mM	7,4

Die Messungen wurden im Organbad mit Kraftmessanlage von Steigerwald, Würzburg durchgeführt. Verwendet wurde des Weiteren der Kraftumwandler von RS Biomed Tech, Sinzig, sowie die zugehörige Software MusCo. Letztere wurde entwickelt von Hartung/Anetseder, Würzburg.

Der Aufbau der IVKT-Anlage ist in Abbildung 2 skizziert.

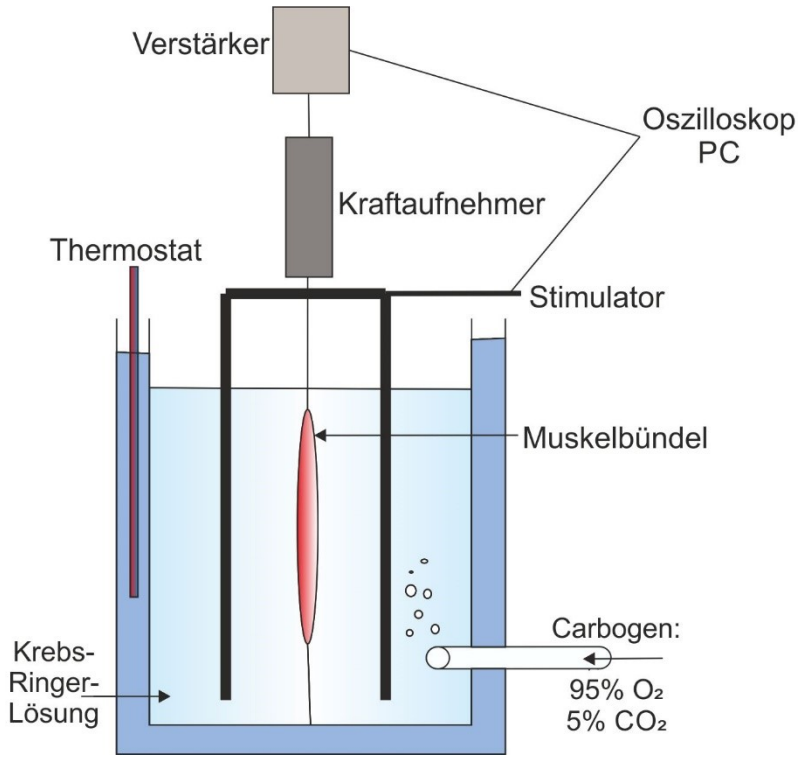

Abbildung 2: Anlage In-vitro-Kontraktur-Test.
Dargestellt ist eine Messkammer. Diese besteht aus dem Organbad mit Krebs-Ringer-Lösung, welcher kontinuierlich Carbogen zugeführt wird. Das das Organbad umgebende Wasser wird anhand eines Thermostates auf der eingestellten Temperatur gehalten. Im Organbad ist das präparierte Muskelbiopsat in der Messkammer und oben am Kraftaufnehmer befestigt, welcher mit einem Verstärker und dem Oszilloskop, bzw. PC verbunden ist. Mittels Stimulator im Organbad werden die elektrischen Impulse appliziert.

2.1.2 Methode und Vorgehen

Für den In-vitro-Kontraktur-Test wurden Muskelbündel aus frisch gewonnenen menschlichen Muskelbiopsien des Musculus vastus lateralis genutzt, die bei der Biopsieentnahme für die Maligne-Hyperthermie-Diagnostik anfielen („surplus tissue). Aus den Biopsien wurden zunächst Einzelbündel von ca. 27 mm Länge (> 25 mm mindstens) und ca. 3 mm Dicke präpariert, wie sie rechts in Abbildung 3 zu sehen sind.

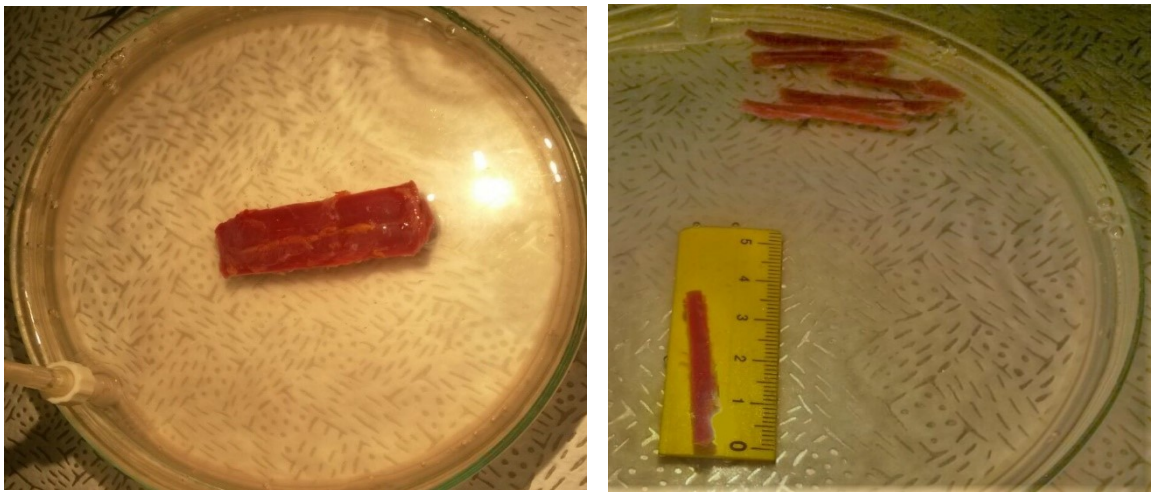

Abbildung 3: Links: Muskelbiopsie des menschlichen M. vastus lateralis im Zustand nach Entnahme. Rechts: Präparierte Einzelbündel (Mindestlänge >25 mm, Dicke ca. 3 mm).

Diese wurden mit ungewachster Zahnseide an beiden Enden in den Messkammern und am Kraftaufnehmer befestigt. Maßgabe war hier, dass die Länge zwischen den Knoten mindesten 25 mm betrug.

Den mit Krebs-Ringer-Lösung gefüllten Kammern wurde kontinuierlich Carbogen (95% O_2, 5% CO_2) zugeführt. Zur Erfassung der Ausgangswerte wurden die bereits vorgedehnten Bündel zunächst bei 37°C elektrisch stimuliert mit einer Frequenz von 0,2Hz, 25V, sowie supramaximaler Impulsdauer von 1ms. Die mechanische Kraftentwicklung wurde durch den Kraftaufnehmer registriert und die Muskelkontraktion über das Oszilloskop grafisch dargestellt.

Die Temperatur des zu Beginn 37°C warmen Organbades wurde durch Abschalten des Thermostates und Zugabe von Eiswasser sukzessive gesenkt und die Messungen wurden unter hypothermen Bedingungen analog fortgeführt.

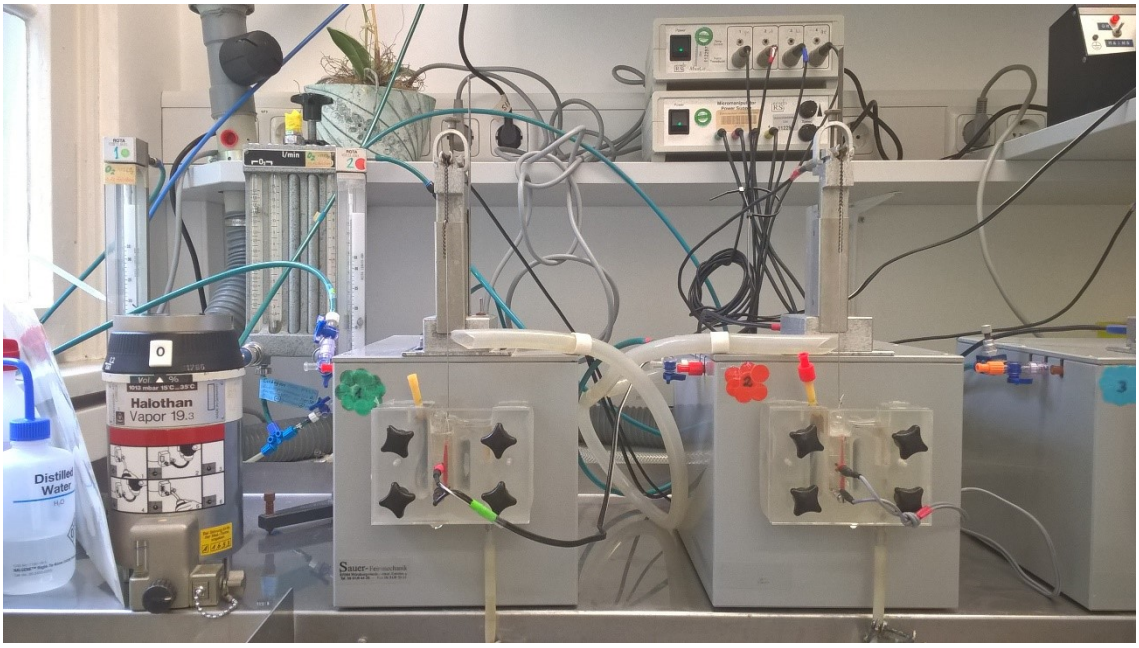

Abbildung 4: Anlage In-vitro-Kontraktur/Kontraktions-Test. Zwei Messkammern sind abgebildet. Zum Aufbau siehe Abbildung 2.

Während des Versuches konnten die Kurvenverläufe von Einzelkontraktionen durch die oszillografische Darstellung verfolgt werden. Ab Messbeginn wurden dabei die folgenden Zeitwerte in Millisekunden fortlaufend erfasst:

- T1.1: Zeit bis 10% der Maximalkontraktion erreicht sind
- T1.5: Zeit bis 50% der Maximalkontraktion erreicht sind
- Tpt (time to peak): Zeit bis zum Kurvenmaximum, also bis zur maximalen Kontraktion
- T3.5: Zeit bis nur noch 50% der Maximalkontraktion, also 50% Relaxation erreicht sind
- T3.1: Zeit bis nur noch 10% der Maximalkontraktion, also 90% Relaxation erreicht sind

- außerdem der „Twitch“: Kontraktionsamplitude der Einzelkontraktion

In Abbildung 5 sind die Messzeitpunkte im Kurvenverlauf der Oszillografie orientierend dargestellt.

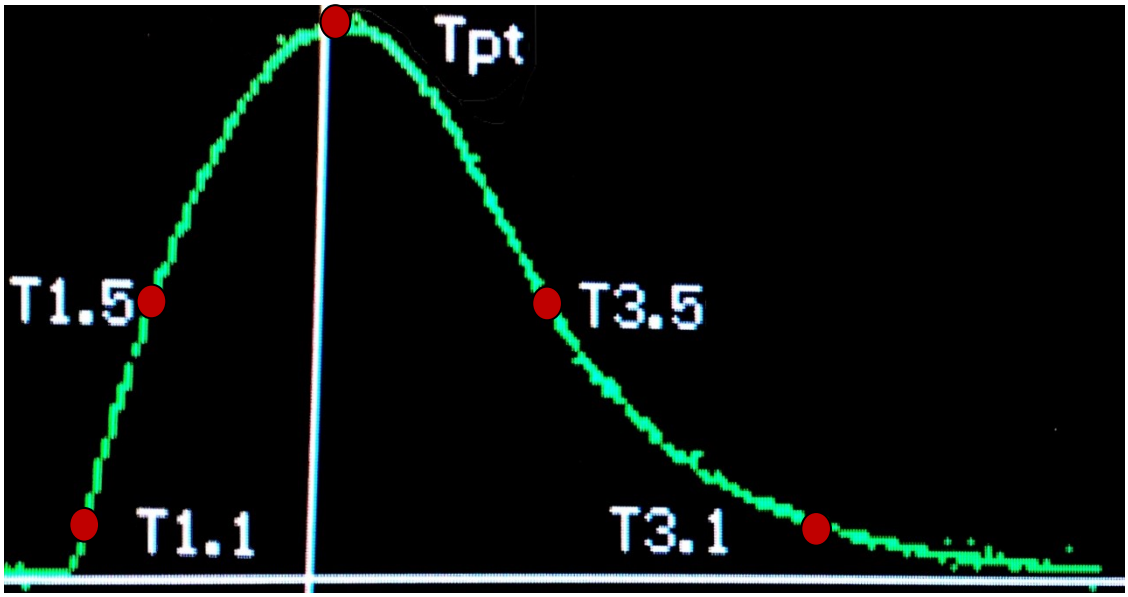

Abbildung 5: Oszillografische Darstellung einer einzelnen Skelettmuskelkontraktion. Messpunkte der Zeitwerte eines Twitches (Einzelzuckung) ab Kontaktionsbeginn. Tpt: time to peak (Maximalkontraktion), T1.1: 10% Maximalkontraktion, T1.5: 50% Maximalkontraktion, T3.5: 50% Relaxation, T3.1: 90% Relaxation

2.2 Medianus-SEPs an Probanden und Patienten

2.2.1 Material des Probandenversuches und der intraoperativen Medianus-SEPs

Zur Stimulation, Verstärkung und Ableitung der Medianus-SEPs an Probanden wurde das VikingSelect-System IV von Nicolet Biomedical (Natus Europe GmbH, Planegg) genutzt. Um möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde mittels der gleichen Stahl-Nadelelektroden (Sudermal-Nadeln, Kabellänge 250 cm, Nadellänge 13 mm, mit einem Durchmesser von 0,4 mm und 1,5 mm DIN Steckern von Ternimed, Bielefeld) abgeleitet, welche auch im OP genutzt werden. Außerdem wurden auch dieselben Elektrodenkabel und Stimulationselektroden genutzt. Zum Erreichen unterschiedlicher Temperaturen im peripheren Medianusverlauf diente ein quaderförmiges Plastikgefäß mit Eiswasser, beziehungsweise warmem Wasser. Die

Temperaturmessung an der Stimulationsstelle am Handgelenk erfolgte mit dem Bodymodus eines Infrarotthermometers (TempTection Bodyplus der Firma Trotec Healthcare), welches auch intraoperativ genutzt wird.

Das ausgewertete intraoperative Monitoring war entweder ebenfalls mit VikingSelect, oder mit dem ISIS IOM System von Inomed erfolgt. Abgeleitet wurde wiederum mittels Nadelelektroden oder gegebenenfalls mittels einer Streifenelektrode, wenn es sich um die Ableitung von PhasenumkehrPotenzialen handelte.

2.2.2 Probanden-Versuch: Methode und Versuchsaufbau

Der Probandenversuch sollte wie beschrieben eine tendenzielle Aussage ermöglichen, ob sich die erwarteten Temperatureffekte auf die elektrophysiologischen Messungen mit den gegebenen intraoperativen Methoden überhaupt quantitativ nachweisen lassen. Daher wurden die Versuche nur mit einer kleinen Zahl gesunder Probanden durchgeführt, nicht zuletzt, weil die Nutzung der Materialien aus dem OP nur eingeschränkt möglich war bei zeitaufwendiger Versuchsdurchführung.

Der prinzipielle Versuchsaufbau bei den Probanden-SEPs erfolgte in gleicher Weise wie beim IONM.

Die Oberflächenelektroden zur elektrischen Stimulation mittels Rechteckimpulsen wurden entsprechend des erwarteten Verlaufes des N. medianus etwas proximal des Handgelenksbereichs angebracht. Proximal davon wurde die Erdung angelegt. Die Insertion der differenten Nadelelektroden in die Kopfhaut zur Ableitung erfolgte an C3‘ bzw. C4’ also gemäß den EEG-10-20-Richtlinien leicht Richtung Inion versetzt, die indifferente Referenz an F_z, wie in Abbildung 6 verdeutlicht.

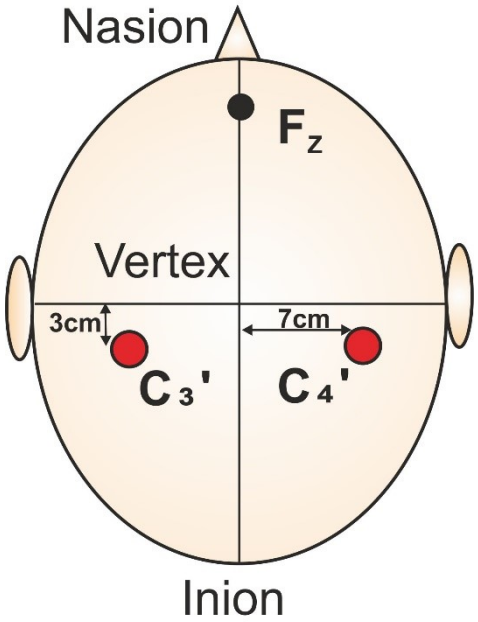

Abbildung 6: Position der Ableitungselektroden beim Medianus-SEP (sensorisch evoziertes Potenzial des Nervus Medianus).
Schematische Sicht von oben auf den Schädel. Vom Vertex aus, der höchsten Stelle des Schädels in der Sagittalebene, wurden die Ableitungselektroden jeweils ca. 7 cm lateral und ca. 3 cm Richtung Inion, der höchsten Stelle der Protuberantia occipitalis externa, versetzt angebracht.

2.2.3 Probanden-Versuch: Vorgehen

Als Reizintensität wurde bei den wachen Patienten 10mA eingestellt, dies lag jeweils über der motorischen Schwelle, sodass Zuckungen der Handmuskeln beobachtet werden konnten. Als Frequenz der Rechteckimpulse wurden 4Hz gewählt. Zur Kontrolle der korrekten Anlage folgte die Impedanzmessung, welche jeweils wie gewünscht niedrige Werte erbrachte.

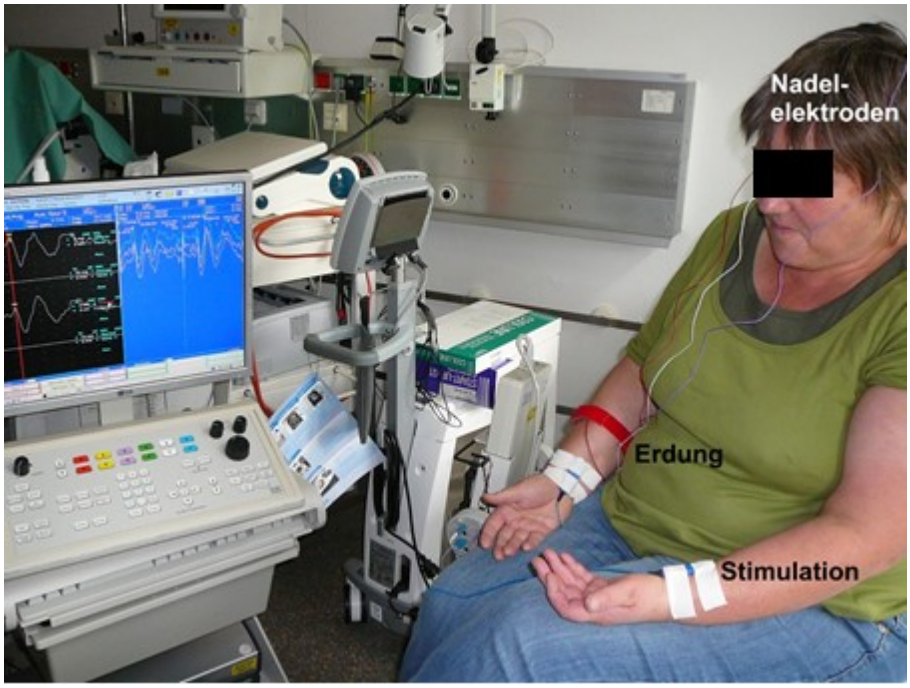

Abbildung 7 Versuchsaufbau Medianus-SEP (sensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus) mit VikingSelect-System.
Zu sehen ist links das Gerät und eine entsprechende Registrierung eines Medianus-SEPs auf dem Bildschirm. Die Stimulationselektroden sind bilateral im Handgelenksbereich der Probandin angebracht, proximal davon auf der linken Seite die Erdung. Die Insertion der Nadelelektroden in die Kopfhaut erfolgte an C3‘ und C4‘, die Referenzelektrode an F_z (orientiert am EEG-10-20-System, siehe Abbildung 6). Die Potenzialableitungen selbst erfolgten stets in liegender Probandenposition.

Die Messungen erfolgten dann im Liegen. Erfasst wurde der N20-Peak, also der positive Ausschlag, der mit einer Latenz von etwa 20ms nach automatischer Filterung und Mittelung von 200 Einzelimpulsen entsteht. In gleicher Weise wurde verfahren, nachdem die Probanden den Unterarm und halben Oberarm mindestens drei Minuten in Eiswasser (0,7-2,4°C) gekühlt, beziehungsweise in 42-45°C warmem Wasser erwärmt hatten.

2.2.4 Intraoperative Patienten-SEPs: Vorgehen bei der Datenakquise

Anhand der OP-Pläne der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016 wurde im Archiv nach den Akten von Patienten recherchiert, welche Eingriffen unterzogen worden waren, bei welchen typischerweise häufig IOM angewandt wird.

Es wurden unterschiedliche Arten von Großhirntumor- (Gliome), Kleinhirntumor-, Meningeom- und Metastasenresektionen, sowie neurovaskuläre Eingriffe (Aneurysma-

Clipping, AV-Fistel-Resektion) berücksichtigt. Eingriffe an der Wirbelsäule wurden ausgeschlossen.

Dies hat den Hintergrund, dass die bei kranialen Eingriffen abgeleiteten kortikalen SEPs unter Standardbedingungen besonders sicher erhältlich sind. Im Gegensatz dazu kann es häufiger vorkommen, dass Peaks zervikaler Medianus-SEPs, die z.B. in der Wirbelsäulenchirurgie genutzt werden, auch bei Gesunden schlecht zu identifizieren sind (Vogel 1986).

Zur statistischen Auswertung wurden die Eingriffsarten unterteilt in maligne Neoplasien und sonstige, da Malignität als Einflussfaktor auf die evozierten Potenziale ausgeschlossen werden sollte.

Trotz des insgesamt großen Einsatzes von IOM im entsprechenden Jahr, waren zur statistischen Auswertung geeignete Medianus-SEPs in geringerer Anzahl zu finden als erwartet. Häufig durchgeführte MEPs erwiesen sich aus bereits ausgeführten Gründen zur quantitativen Auswertung als ungeeignet (zur Verdeutlichung sei auf Abbildung 1, links auf Seite 7 verwiesen). Abhängig von der intrazerebralen Region, in welcher der Eingriff stattfand, waren MEPs oder seltener VEPs (insbesondere bei Eingriffen in der Okzipitalregion) oft als geeignetere bzw. einfacher durchzuführende Verfahren angesehen worden.

Zur intraoperativen Orientierung wurden gelegentlich Medianus-SEPs als PhasenumkehrPotenziale durchgeführt. Diese beinhalten die reguläre N20-Latenz, meist wurde ein genauer Wert für die Amplitude jedoch nicht erfasst. Abbildung 8 zeigt eine itraoperative Originalaufzeichnung.

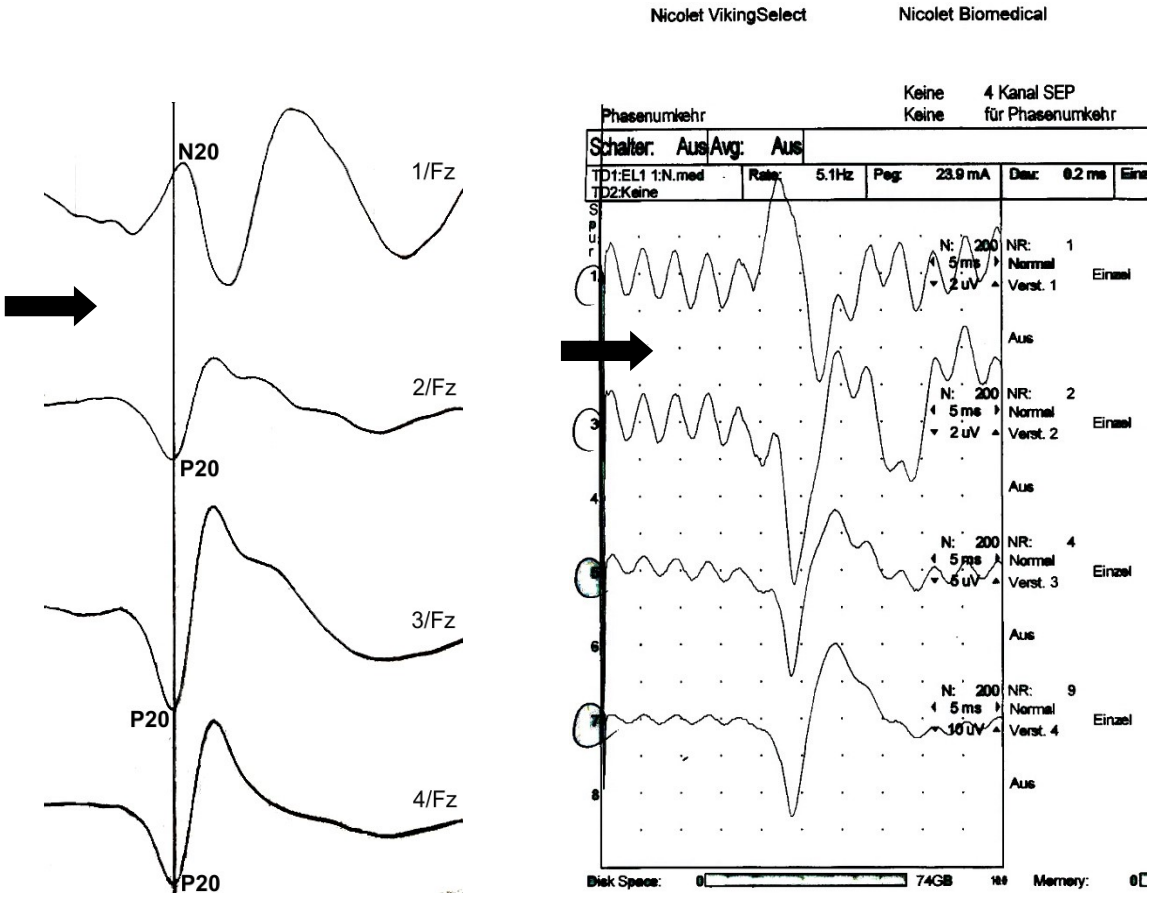

Abbildung 8: Intraoperative Phasenumkehrpotenziale, Originalregistrierungen Bezirkskrankenhaus Günzburg, 2016.
Zu sehen ist der typische Verlauf der Medianus-SEPs (somatosensorisch evoziertes Potenzial des Nervus Medianus). Die Phasenumkehr (also der Umschlag des höchsten Ausschlages im Kurvenverlauf bei ca. 20 ms von negativ (nach oben) nach positiv (nach unten)) ist in den abgebildeten Beispielen jeweils zwischen erster und zweiter Spur (siehe Pfeile) zu sehen. Somit kann der Sulcus centralis hier zwischen der ersten und zweiten Elektrodelokalisiert werden.

Die Fallzahl verkleinerte sich weiterhin dadurch, dass zum Zeitpunkt der neurophysiologischen Messung häufig kein zeitnaher (d.h. nicht länger als im Abstand von 15 Minuten erfasster) Temperaturwert dokumentiert worden war. Die Erfassung der Körpertemperatur erfolgte jeweils abhängig vom Operationssaal mittels Messsonde am Blasenkatheter oder mittels des genannten Infrarotthermometers, wenn ein Katheter mit Temperatursonde wegen der intraoperativen MRT kontraindiziert war. Hinsichtlich des Messortes wurde die Messung mit dem Infrarotthermometer im „Bodymodus“ der Messung der Blasentemperatur als gleichwertig angesehen. Die Messunterschiede lagen bei Tests im Bereich von wenigen Hundertstel- bis Zehntelgrad Celsius und waren darum

hier zu vernachlässigen, da für die Einteilung des Patientenguts in eine hypo- und eine normotherme Gruppe diese geringfügige Ungenauigkeit tolerierbar war. Dabei wurden Werte für T_c >36,5°C als normotherm, ≤36,5°C als hypotherm gewertet.

Aus den Anästhesie- und OP-Protokollen wurden die folgenden relevanten Werte in anonymisierter Form retrospektiv erfasst:

- N20-Latenz an C3‘ oder C4‘
- ggf. die Amplitude
- Körpertemperatur (mittels Messsonde am Blasenkatheter oder Infrarotthermometer gemessen)

Außerdem folgende Patientendaten:

- Alter
- Geschlecht

sowie weitere potentielle Einflussfaktoren auf die Nervenfunktion oder die Temperaturverteilung im Patienten:

- Körpergröße und –gewicht
- Art des neurochirurgischen Eingriffs
- Art der Narkose (totale intravenöse Anästhesie und ggf. Narkosegas als Coanalgetikum)
- Diabetes mellitus
- Periphere Neuropathie
- Nikotin-, Alkoholabusus
- Zytostatikatherapie
- Glukokortikoiddauertherapie (>7,5mg Prednisolonäquivalent/Tag)

Ausgeschlossen wurden Kinder <15 Jahren, Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie etwa Multipler Sklerose, Patienten mit peripherer Neuropathie, sowie Patienten, bei denen der Abstand zwischen elektrophysiologischer Messung und Temperaturmessung >15 Minuten betrug. Des Weiteren waren intraoperative

Komplikationen, insbesondere übermäßige Blutungen oder Elektrolytentgleisungen, Hypoxien oder Hyperkapnien Ausschlusskriterien.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel 2016 MSO und OriginPro 2016G verwendet, mit letzterem wurden auch die Diagramme erstellt.

Die deskriptive Beschreibung der Daten beinhaltete abhängig von der Form der Daten die Anzahl der Teilnehmer (n), den Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), den Standardfehler (SEM), den Medianwert (Mdn), sowie Maximum- (Max) und Minimumwerte (Min).

Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Latenzwerten der Probanden bei verschiedenen Hauttemperaturen wurde mit dem Vorzeichentest, zwischen der normo- und hypothermen Patientengruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet, da die beiden nichtparametrische Testverfahren darstellen und jeweils für die vorliegenden kleinen bis mittleren Fallzahlen als am besten geeignet erachtet wurden. Das Signifikanzniveau, welches die Irrtumswahrscheinlichkeit angibt, wurde mit $p \leq 0{,}05$ auf 5% festgelegt.

Zur statischen Auswertung der IVKT-Versuche wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um die Einflussgröße Temperatur auf die Zeitwerte der Muskelkontraktion, sowie die Muskelkraft (Twitchtension) zu testen.

Zur grafischen Darstellung sämtlicher Daten dienten Tabellen, Punkt-Linien-Diagramme, sowie Boxplots. Bei den Punkt-Linien-Diagrammen der IVKT-Versuche wurden auch lineare Anpassungen erstellt.

Als explorative Studien sind die Ergebnisse der statistischen Tests als hypothesengenerierend zu interpretieren (im Gegensatz zu konfirmatorisch ausgerichteten Auswertungen).

Die Beratung in Fragen der Statistik erfolgte durch das Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm.

3 Ergebnisse

3.1 Hypothermie-induzierte Inhibition der in-vitro-Muskelkontraktion

Als Surrogat für die Temperaturabhängigkeit der Skelettmuskulatur bei der MEP-Messung wurden in-vitro-Kontraktionsversuche durchgeführt.

3.1.1 Oszillografisch sichtbare Temperatureffekte auf Muskelfaserbündel

In der Oszillografie zeigte der Kurvenverlauf bei abfallenden Temperaturen bereits optisch erkennbare Veränderungen. Mit sinkenden Temperaturen wurden die Kurven gestauchter, mit deutlich flacherem Anstieg (also Kontraktion), einem weniger spitzen, plateauartigeren Bereich um den Wendepunkt und schließlich auch einem flacheren Abfall (entsprechend der Relaxation).

Zur Verdeutlichung wurden die Verläufe zweier Twitches desselben Muskelbündels gewählt, zu Messbeginn bei einer Temperatur von 37,0°C im Organbad und bei 24°C. Den rechts im Bild angezeigten Messwerten ist entsprechend zu entnehmen, dass sich sämtliche Zeitwerte verlängerten (Abbildung 9 und Abbildung 10).

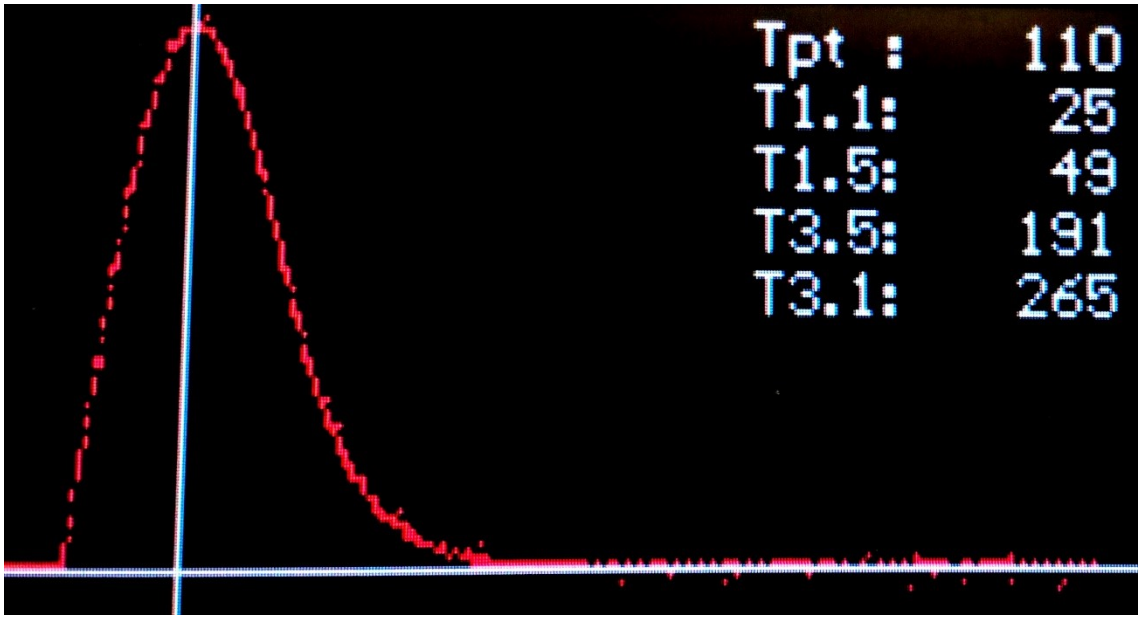

Abbildung 9: Muskelkontraktion (Twitch) eines Muskelbündels (27 x 3mm) des menschlichen Musculus vastus lateralis (Patient der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017) bei *37°C* – Originalregistrierung einer oszillografischen Darstellung im in-vitro-Kontraktionstest (Stimulationsfrequenz 0,2 Hz, supramaximale Impulsdauer 1 ms, 25 V).Rechts die Zeitmesswerte (Tpt: time to peak (Maximalkontraktion), T1.1: 10% Maximalkontraktion, T1.5: 50% Maximalkontraktion, T3.5: 50% Relaxation, T3.1: 90% Relaxation).

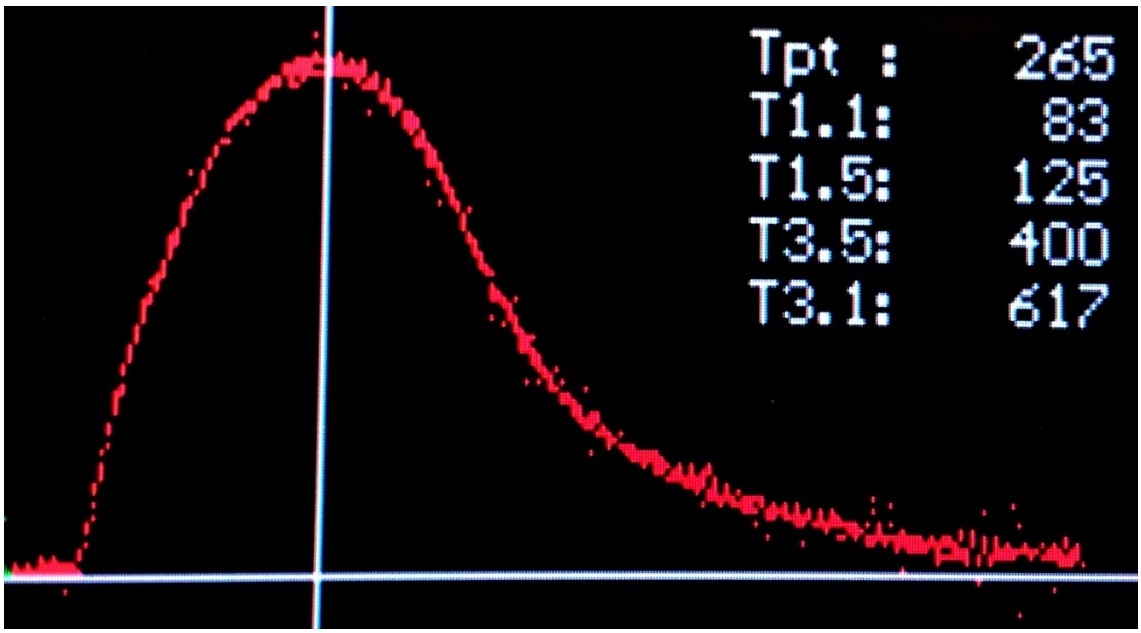

Abbildung 10: Muskelkontraktion (Twitch) eines Muskelbündels (27 x 3 mm) des menschlichen Musculus vastus lateralis (Patient der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017) bei *24°C* – Originalregistrierung einer oszillografischen Darstellung im in-vitro-Kontraktionstest (Stimulationsfrequenz 0,2Hz, supramaximale Impulsdauer 1 ms, 25 V). Rechts die Zeitmesswerte (Tpt: time to peak (Maximalkontraktion), T1.1: 10% Maximalkontraktion, T1.5: 50% Maximalkontraktion, T3.5: 50% Relaxation, T3.1: 90% Relaxation).

3.1.2 Ergebnisse der einzelnen Messpunkte

Es handelt sich bei den Ergebnissen um die Messwerte vier verschiedener Muskelbündel von verschiedenen Patienten. Bei Bündel 1 und 2 umfasst die Temperatur im Organbad eine Spanne zwischen 24°C und 37°C. Die Temperaturspanne für die Bündel 3 und 4 lag zwischen 32,9°C und 36,7°C.

Die Ergebnisse der Messungen der Tpt, der Zeitdauer bis zur Maximalkonzentration sind in Abbildung 11 und Abbildung 12 zu sehen.

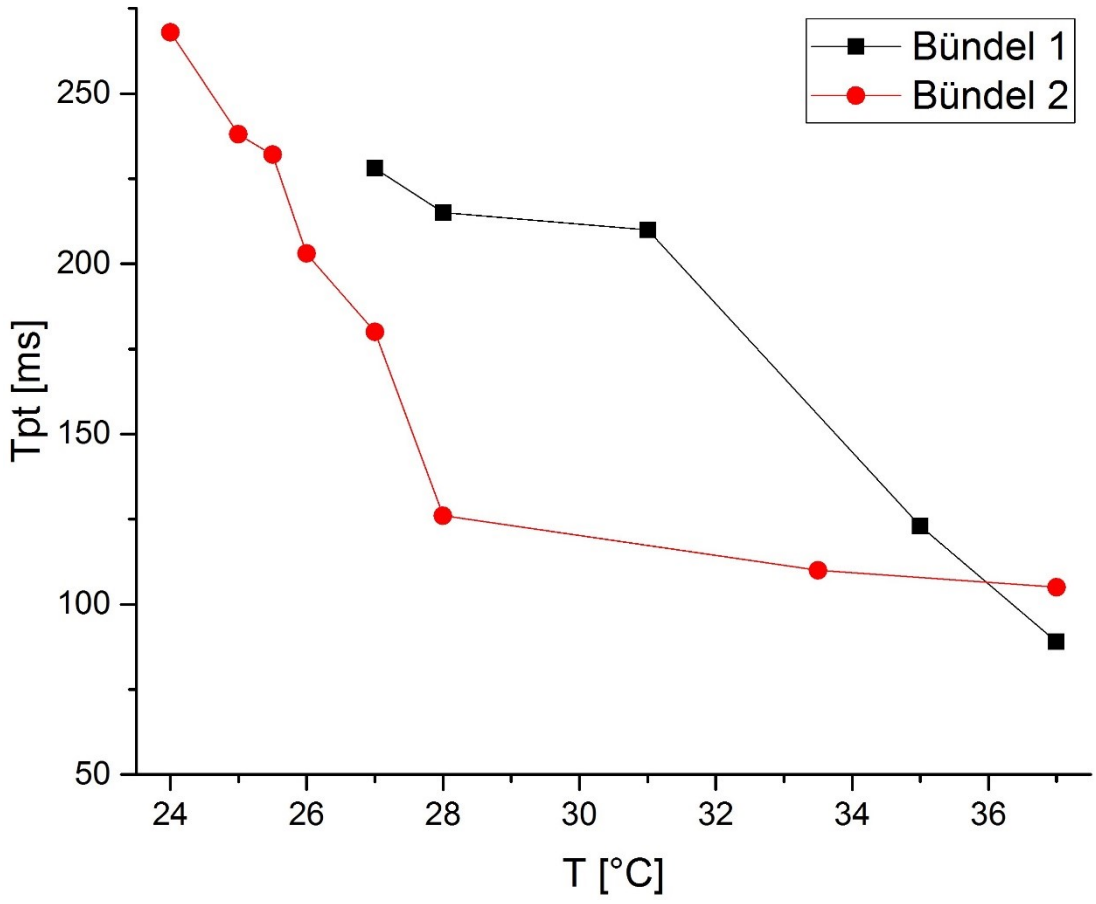

Abbildung 11: In-vitro-Kontraktionstest: Time to peak (Tpt) (= Zeit bis zur Maximalkontraktion in ms) zweier Muskelbündel (ca. 27 x 3 mm) des menschlichen Musculus vastus lateralis in Abhängigkeit von der Temperatur (T in °C) im Organbad (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).

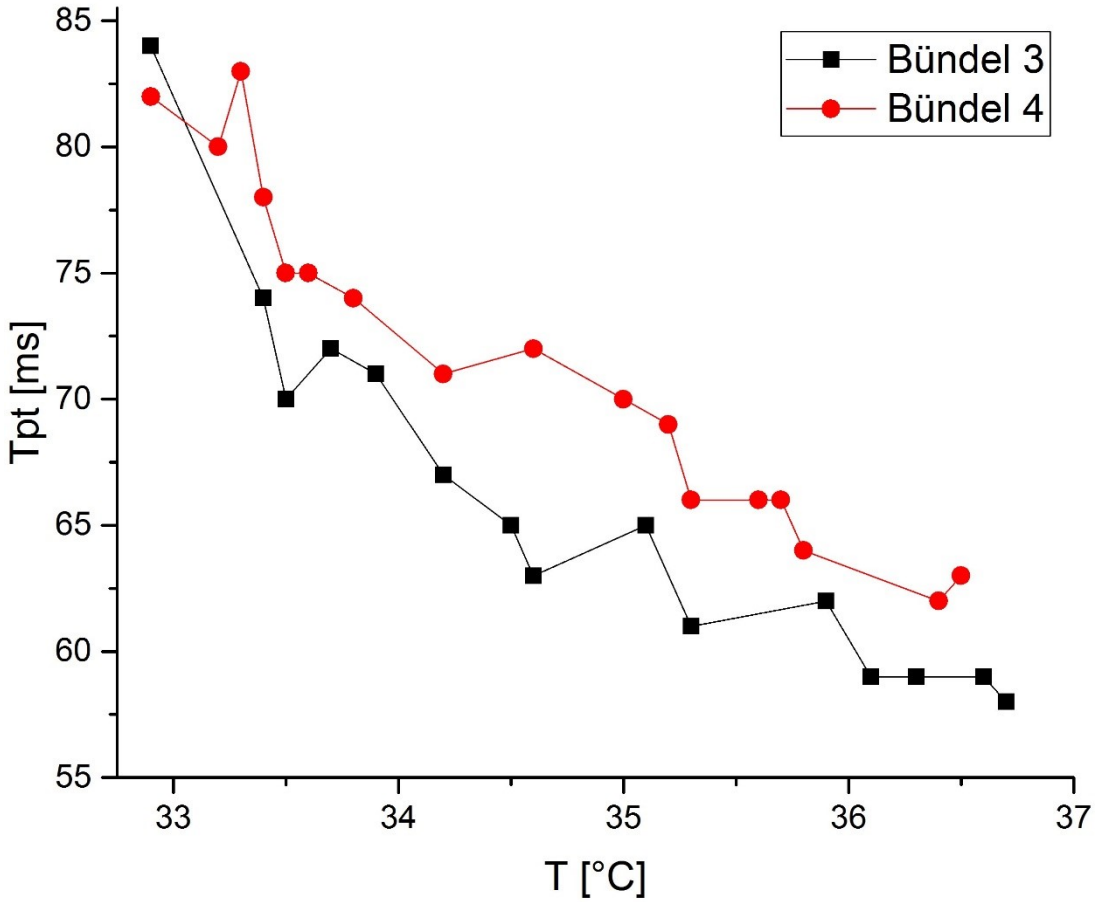

Abbildung 12: In-vitro-Kontraktionstest: Time to peak (Tpt) (= Zeit bis zur Maximalkontraktion in ms) zweier Muskelbündel (ca. 27 x 3 mm) des menschlichen Musculus vastus lateralis in Abhängigkeit von der Temperatur (T in °C) im Organbad (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).

Für T1.1, T1.5, T3.5 und T3.1 sind die Ergebnisse in der Diagrammübersicht (Abbildung 13) zusammengefasst. T3.1 konnte aus messtechnischen Gründen nur in Messkammer 2 gemessen werden und ist darum nur für die Bündel 2 und 4 verfügbar.

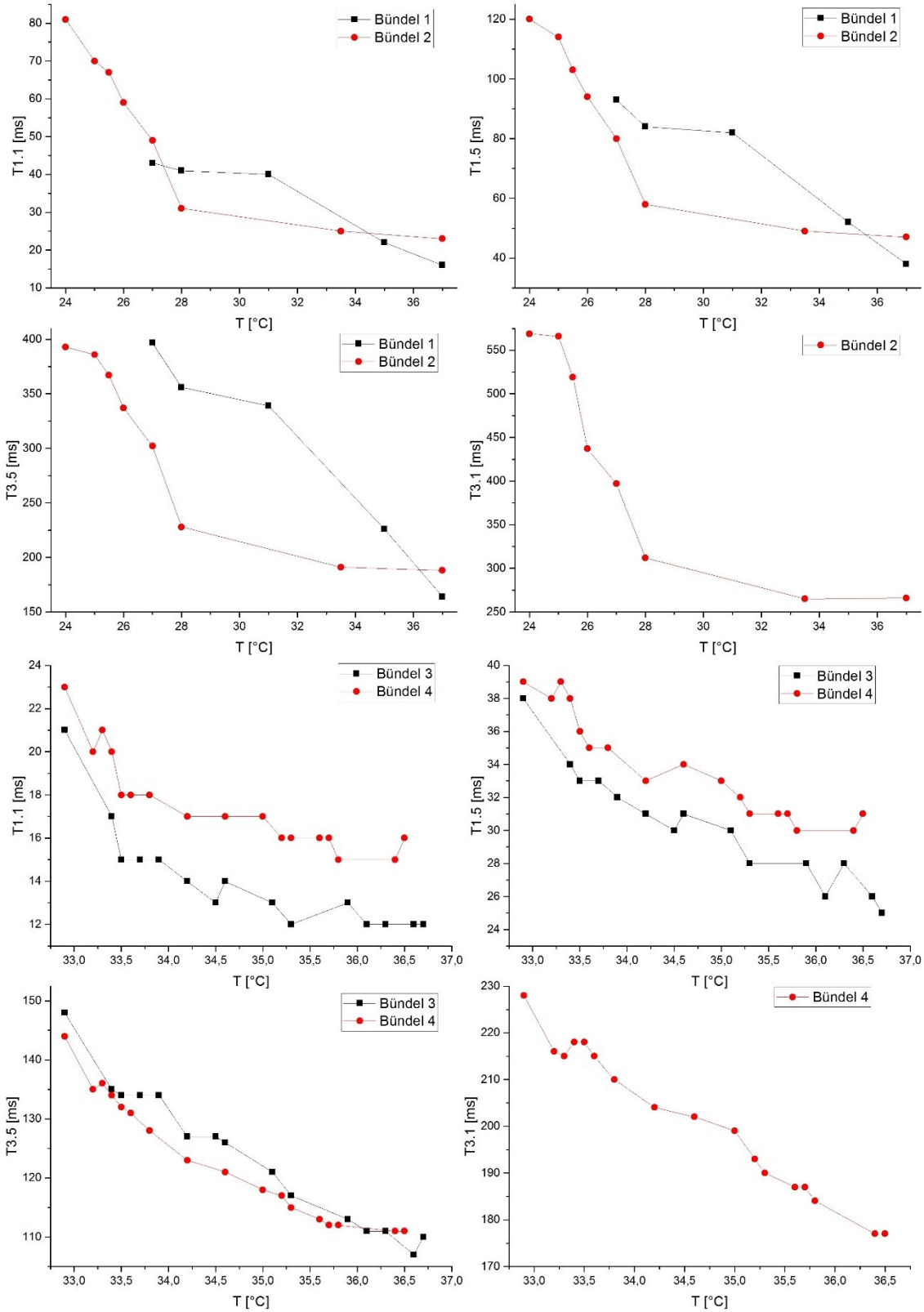

Abbildung 13: In-vitro-Kontraktionstest: Zeitmesswerte der Kontraktion (in ms) von Muskelbündeln (ca. 27 x 3 mm) des menschlichen M. vastus lat. in Abhängigkeit von der Temperatur (T in °C) im Organbad (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).
T1.1 (10% Maximalkontraktion), T1.5 (50% Maximalkontraktion), T3.5 (50% Relaxation), 3.1 (90% Relaxation).

Auch die Kraftentwicklung der Einzelbündel zeigte im Verlauf eine deutlich steigende Tendenz mit zunehmender Temperatur (Abbildung 14). „Twitch“ oder „Twitchtension“ bezeichnet hier die Kontraktionsamplitude.

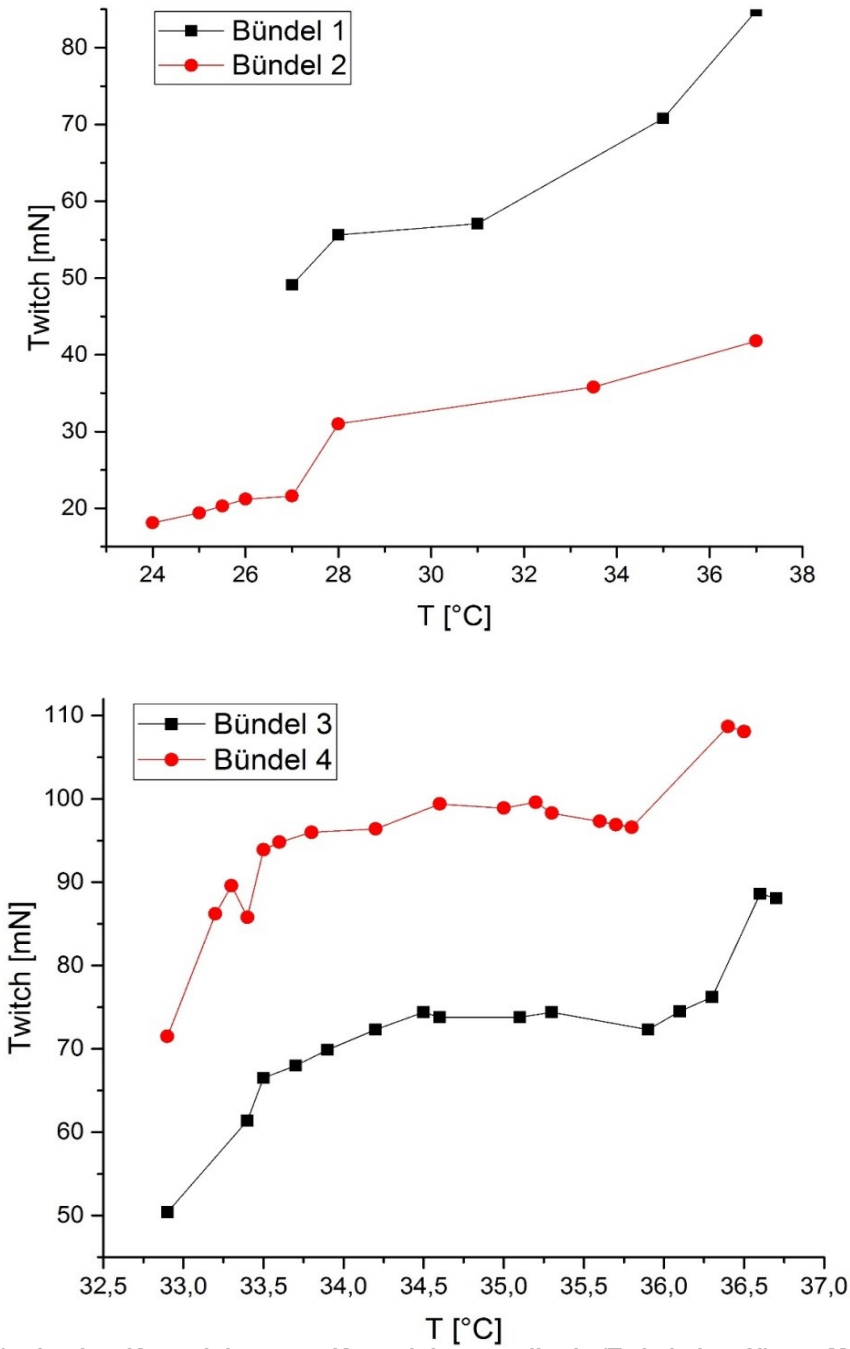

Abbildung 14: In-vitro-Kontraktionstest: Kontraktionsamplitude (Twitch, in mN) von Muskelbündeln (ca. 27 x 3 mm) des menschlichen Musculus vastus lateralis in Abhängigkeit von der Temperatur (T in °C) im Organbad (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).

3.1.3 Starke lineare Korrelation zwischen Temperatur und Konfiguration der Muskelkontraktion

Für die Time to peak ergab die lineare Regressionsanalyse die in Tabelle 2 aufgeführten Werte.

Tabelle 2: Regressionsanalyse für Time to peak (Zeit bis zur Maximalkontraktion) und Temperatur im in-vitro-Kontrakturtest mit menschlichen Muskelbündeln des Musculus vastus lateralis (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).

Bündel	Steigung		Statistik		
	Wert	Standardfehler	**Pearson-r**	Korrigiertes r^2	**p-Werte** (Steigung)
1	-13,96	2,16	**-0,97**	0,91	**0,008**
2	-12,02	2,70	**-0,88**	0,73	**0,004**
3	-5,25	0,64	**-0,91**	0,82	**$1{,}887*10^{-6}$**
4	-5,40	0,39	**-0,96**	0,92	**$5{,}944*10^{-10}$**

Die statistischen Ergebnisse zeigen mit r-Werten nahe - 1 eine starke negative Korrelation zwischen der Tpt und der Temperatur, denn die Stärke der Korrelation ist umso größer, je näher die r-Werte an ±1 liegen.

Alle p-Werte sind, wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, <0,05. Somit wird auch gezeigt, dass die Steigungen auf dem 5%-Signifikanzniveau signifikant unterschiedlich von 0 sind und damit die Korrelation für jedes der vier Bündel signifikant ist.

Grafisch verdeutlich wird die starke Korrelation durch Abbildung 15.

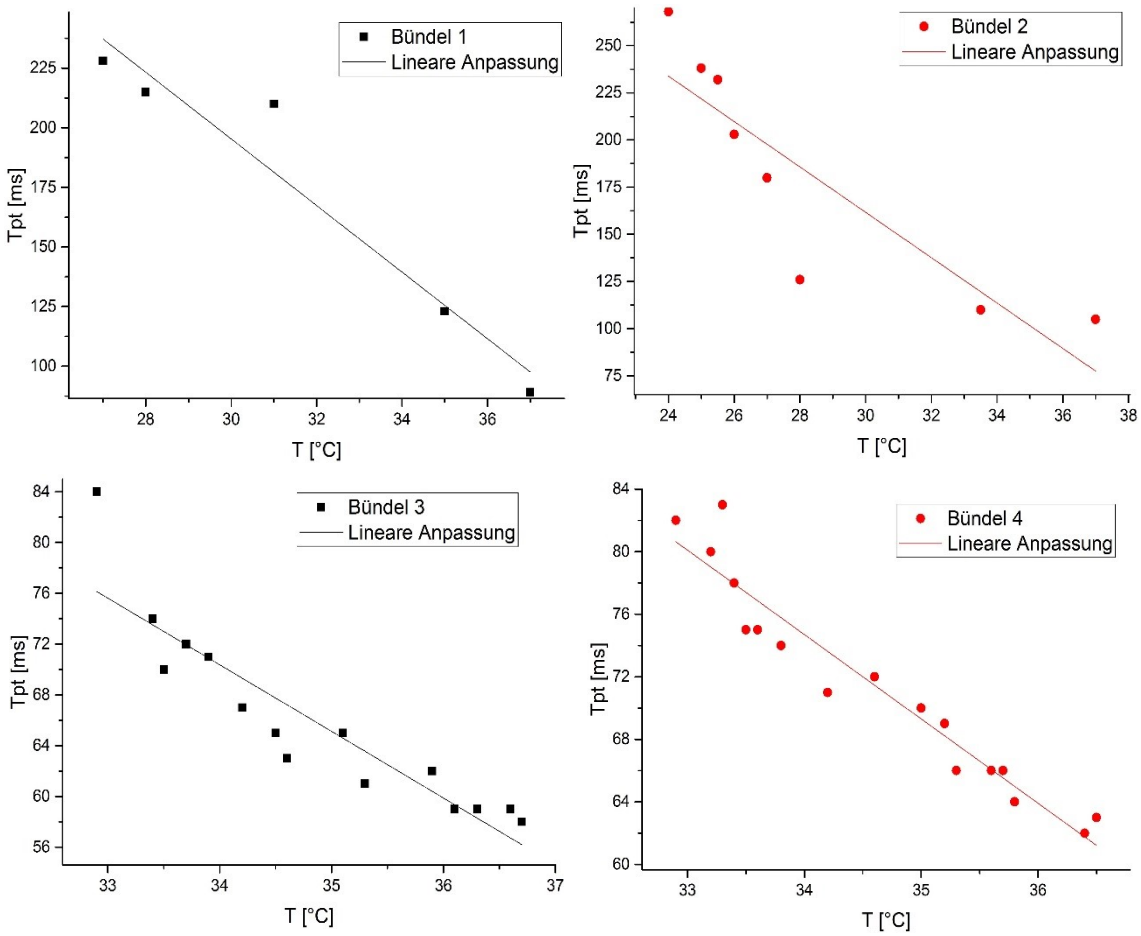

Abbildung 15: In-vitro-Kontraktionstest: Lineare Anpassung für Time to peak (Tpt) (Zeit bis zur Maximalkontraktion) und die Temperatur (T) im Organbad der Bündel 1 bis 4 (menschliche Muskelbündel des Musculus vastus lateralis (Patienten der Neurochirurgie des Bezirkskrankenhauses Günzburg 2017).

Die Regressionsanalyse wurde für die übrigen Messpunkte T1.1, T1.5, T3.5, T3.1 und die Kontraktionsamplitude (Twitch) entsprechend durchgeführt. Hierbei ergaben sich für alle vier Bündel signifikante Korrelationen zwischen den Messpunkten und der Temperatur als unabhängiger Variable.

3.2 Medianus-SEPs und sind im Probanden-Versuch temperaturabhängig

3.2.1 Daten: Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle 3: Probandendaten - deskriptive Statistik
n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum, BMI=Body-Mass-Index

Probanden n = 6	Alter [Jahre]	Körpergröße [m]	Körpergewicht [kg]	BMI $[\frac{kg}{m^2}]$	Geschlecht w=weiblich m=männlich
	53	1,64	76	28,3	W
	15	1,69	56	19,6	W
	21	1,64	54	20,1	W
	60	1,72	72	24,3	M
	24	1,67	55	19,7	W
	63	1,71	69	23,6	W
MW	**39,33**	**1,69**	**63,67**	**22,60**	-
SD	21,60	0,03	9,77	3,45	
SEM	8,83	0,014	3,99	1,41	
Min	15	1,64	54	19,61	
Mdn	38,50	1,68	62,50	21,84	
Max	63	1,72	76	28,26	

3.2.2 Temperaturmessungen in unterschiedlich warmen Umgebungen

Im Folgenden sind die gemessenen Temperaturen des kalten und warmen Wassers bzw. die Raumtemperatur aufgeführt. Die Temperaturen waren davon abhängig, wie kalt,

bzw. warm die Probanden sie tolerierten, um den Arm jeweils drei Minuten lang eintauchen zu können.

Tabelle 4: Temperaturen der Wasserbäder/Raumtemperatur - deskriptive Statistik T_{kalt}=Temperatur Eiswasserbad, T_{Raum}=Raumtemperatur, T_{warm}=Temperatur Warmwasserbad, n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

Wassertemperatur (Raum-) [°C]	n	**MW**	SD	SEM	Min	Mdn	Max
T_{kalt}	6	**1,67**	0,69	0,28	0,70	1,80	2,4
T_{Raum}	-	**23,41**		-			
T_{warm}	6	**44,07**	1,48	0,61	41,90	44,75	45,30

Mittels Infrarotthermometer wurde dann während der Messungen die Hauttemperatur gemessen. Durch Wahl des Modus „Body“ konnte eine Tiefe von bis zu ca. 4 cm erreicht werden.

Tabelle 5: Hauttemperaturen der Probanden - deskriptive Statistik T_{kalt}=Hauttemperatur nach Eiswasserbad, T_{Raum}=Hauttemperatur bei Raumtemperatur, T_{warm}=Hauttemperatur nach Warmwasserbad, n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

Hauttemperatur [°C]	n	**MW**	SD	SEM	Min	Mdn	Max
T_{kalt}	6	**13,42**	2,75	1,12	10,5	12,85	17,6
T_{Raum}	6	**32,37**	1,10	0,45	31,1	32,45	34,0
T_{warm}	6	**34,52**	1,14	0,47	33,3	34,30	36,6

3.2.3 Signifikante Latenzminderungen bei höheren Temperaturen

Die Messergebnisse (Tabelle 6) der N20-Latenzen zeigten dabei, dass sich diese nach den Eiswasserbädern sichtlich verlängerten.

Tabelle 6: Medianus-SEP (sensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus): Latenzen (N20) der Probanden bei verschiedenen Temperaturen (tats. Dauer nach Stimulation bis zum neg. Ausschlag nach ca. 20 ms) (T_{kalt}=nach Eiswasserbad, T_{Raum}=bei Raumtemperatur, T_{warm}=nach Warmwasserbad). Deskriptive Statistik - n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum * signifikanter Unterschied

	T_{kalt}		T_{Raum}		T_{warm}
N	n = 6		n = 6		n = 6
Latenz N. medianus [ms]	19,2 22,5 22,2 25,8 20,7 20,4		19,1 21,9 21,1 24,3 19,6 19,8		18,6 21,8 21,0 24,0 19,4 19,8
MW	**21,8**	> *	**21,0**	> *	**20,8**
SD	2,3		1,9		2,0
SEM	0,9		0,8		0,8
Min	19,2		19,1		18,6
Mdn	21,5		20,5		20,4
Max	25,8		24,3		24,0

Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Latenz wird im Punkt-Linien-Diagramm in Abbildung 16 besonders deutlich. Hier sind alle Probanden mit den Latenzen in Abhängigkeit von der Temperatur aufgetragen.

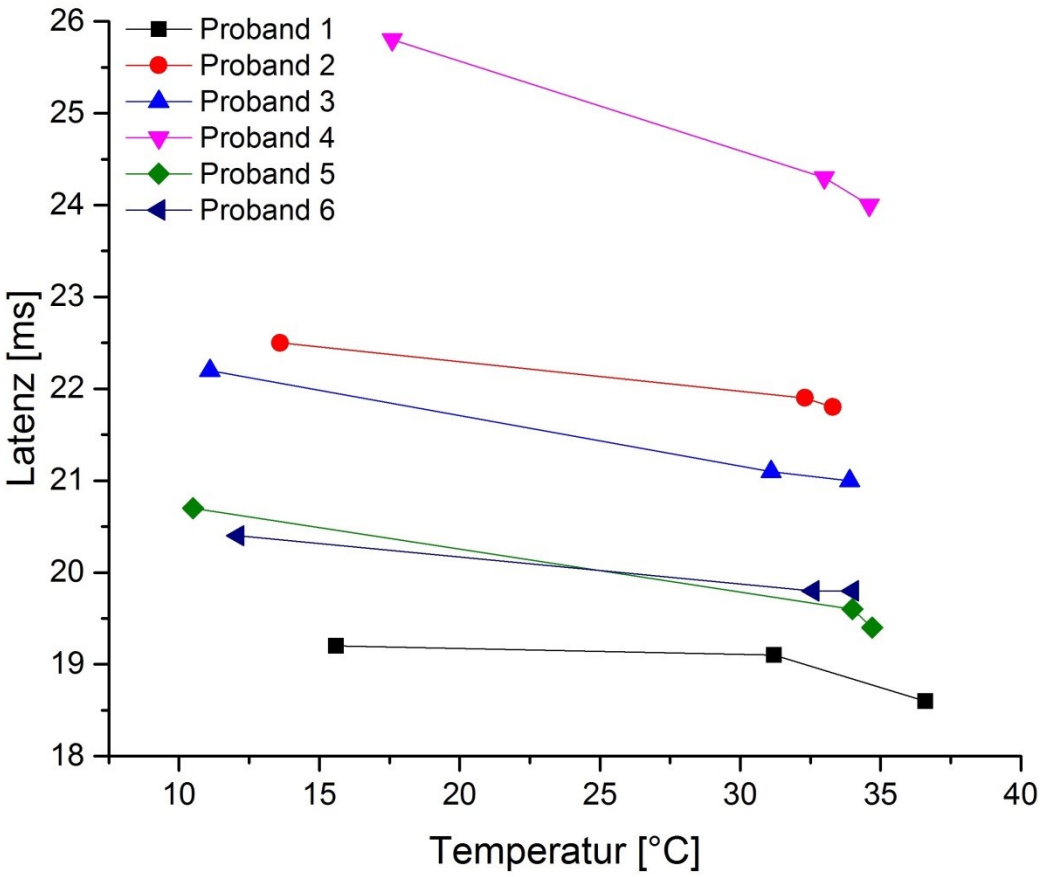

Abbildung 16: Medianus-SEP (sensorisch evozierte Potenziale des Nervus medianus): N20-Latenzen (ms) der Probanden (tats. Dauer nach Stimulation bis zum neg. Ausschlag nach ca. 20 ms) in Abhängigkeit von der Temperatur (°C) des Armes (nach Warmwasserbad, bei Raumtemperatur, nach Eiswasserbad).

Im zweiseitigen Vorzeichentest zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzen bei Raumtemperatur und nach Warmwasserbad.

Der einseitige Vorzeichentest lieferte mit p=0,03125 jeweils jedoch das Ergebnis, dass auf dem Signifikanzniveau von 0,05 die Latenzen bei warmen Temperaturen (Raumtemperatur und Warmwasser) signifikant kleiner sind, als die Latenzen bei kalten Temperaturen (Eiswasser).

Als Fazit des Versuches konnte also gezeigt werden, dass es insgesamt bei steigenden Temperaturen zu einer Abnahme der Latenz kommt.

3.2.4 Temperatureffekte auf Amplituden nicht richtungsweisend

Hinsichtlich der Amplituden (in Tabelle 7) zeigten sich weder eine richtungweisende Tendenz, noch signifikante Unterschiede bei den verschiedenen Temperaturen.

Tabelle 7: Amplituden (N20-Peak = neg. Ausschlag nach 20 ms) der Probanden bei verschiedenen Temperaturen (T_{kalt}=nach Eiswasserbad, T_{Raum}=bei Raumtemperatur, T_{warm}=nach Warmwasserbad) Deskriptive Statistik - n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

Amplitude	T_{kalt}	T_{Raum}	T_{warm}
N	n = 6	n = 6	n = 6
Amplitude [µV]	-2,23 -1,79 -5,93 -3,83 -2,90 -0,94	-1,90 -2,93 -4,72 -4,16 -3,58 -0,52	-1,79 -2,67 -4,94 -3,62 -3,07 -0,95
MW	**-2,94**	**-2,97**	**-2,84**
SD	1,76	1,55	1,40
SEM	0,72	0,63	0,57
Min	-5,93	-4,72	-4,94
Mdn	-2,565	-3,255	-2,87
Max	-0,94	-0,52	-0,95

3.3 Intraoperative Medianus-SEPs sind ebenfalls temperaturabhängig

Die anonymisierten Daten der intraoperativen Medianus-SEPs stammen aus den OP- und Narkoseprotokollen neurochirurgischer Eingriffe des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016.

In Tabelle 8 sind die Patientenzahlen nach Art des neurochirurgischen Eingriffes, sowie nach der erfolgten Einteilung in eine hypo- und eine normotherme Gruppe dargestellt.

Tabelle 8: Art der neurochirurgischen Eingriffe der hypothermen (Körperkerntemperatur $T_c \leq 36{,}5°C$) und normothermen (Körperkerntemperatur $T_c > 36{,}5°C$) Patientengruppe, n=Anzahl der Patienten (Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016)

Hypotherm ($T_c \leq 36{,}5°C$)							
	Vaskulär		nichtmaligne Tumoren		maligne Tumoren		
	Aneurysma-clipping	AV-Fistel	Menigeom	Epidermoid	Glioblastom (WHO-Grad IV)	maligne Tumoren (<WHO IV)	zerebrale Metastasen
n	7	1	2	1	4	2	3
	11				9		
Normotherm ($T_c > 36{,}5°C$)							
	vaskulär		nichtmaligne Tumoren		maligne Tumoren		
	Aneurysma-clipping		Menigeom	Kolloid-zyste	Glioblastom (WHO-Grad IV)	maligne Tumoren (<WHO IV)	
n	1		4	1	3	2	
	6				5		

3.3.1 Daten: Patientenkollektiv

Die Gruppe der hypothermen Patienten, deren Kerntemperatur 36,5°C oder weniger betrug, setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle 9: Patientendaten (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016) hypotherme Gruppe (Körperkerntemperatur T_c≤36,5°C)
- deskriptive Statistik
n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum, BMI=Body-Mass-Index

hypotherme Patienten T_c≤36,5°C	n=20 n_w=13 (65,0%) n_m=7 (35,0%)			
	Alter [Jahre]	Körpergröße [m]	Gewicht [kg]	BMI $[\frac{kg}{m^2}]$
MW	**58**	**1,72**	**75**	**25**
SD	15	0,09	16	5
SEM	3	0,02	4	1
Min	28	1,58	48	17
Mdn	58	1,74	72	25
Max	82	1,95	107	40

Die Körpertemperaturen der Patienten sind in Tabelle 10 zu sehen.

Tabelle 10: Körperkerntemperaturen T_c der hypothermen Gruppe (Körperkerntemperatur T_c≤36,5°C) (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016)
- deskriptive Statistik
n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

n=20	MW	SD	SEM	Min	Mdn	Max
	[°C]					
	35,91	0,38	0,08	35,00	35,90	36,40

Die SEPs des N. medianus wurden in der hypothermen Patientengruppe bei unterschiedlichen neurochirurgischen Eingriffen (Tabelle 8) als IONM durchgeführt.

Die Zusammensetzung der Patientengruppe, die mit Kerntemperaturen über 36,5°C als normotherm eingestuft wurde, ist im Folgenden anhand der Auswertung mittels deskriptiver Statistik charakterisiert, wie in Tabelle 11 zu sehen ist.

Tabelle 11: Patientendaten normotherme Gruppe (Körperkerntemperaturen $T_c \geq 36,5°C$) (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016) - deskriptive Statistik
T_c= Körperkerntemperatur, n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum, BMI=Body-Mass-Index

normotherme Patienten $T_c \geq 36,5°C$	n= 11 n_w=7 (63,6%) n_m=4 (36,4%)			
	Alter [Jahre]	Körpergröße [m]	Gewicht [kg]	BMI $[\frac{kg}{m^2}]$
MW	**55**	**1,70**	**76**	**25,88**
SD	13	0,08	23	5,99
SEM	4	0,15	7	1,81
Min	38	1,51	50	19,47
Mdn	50	1,69	74	24,17
Max	76	1,80	130	40,12

Tabelle 12 zeigt die Körpertemperaturen in der normothermen Gruppe.

Tabelle 12: Körperkerntemperaturen Tc d. normothermen Gruppe (Tc≤36,5°C) (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016)
- deskriptive Statistik
Tc= Körperkerntemperatur, n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

n=11	MW		SD	SEM	Min	Mdn	Max
		[°C]					
	36,87		0,59	0,18	36,30	36,70	38,20

3.3.2 Signifikante Latenzverlängerungen bei Hypothermie

Bereits die deskriptive statistische Auswertung in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zeigte, dass die Latenzen der hypothermen Gruppe im Mittel und im Median deutlich länger waren, als die der Patienten mit Normaltemperatur.

Tabelle 13: Latenzen (N20) (= tats. Dauer nach Stimulation des Nervus Medianus bis zum neg. Ausschlag nach ca. 20 ms)
Ausschlag nach ca. 20ms) der hypothermen und der normothermen Patientengruppe (Körperkerntemperatur Tc ≤ 36,5°C, bzw. Tc ≤ 36,5°C)
(Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016)
- deskriptive Statistik
n=Anzahl der Teilnehmer, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, SEM=Standardfehler des Mittelwerts, Min=Minimum, Mdn=Median, Max=Maximum

	N	**MW**	SE	SEM	Min	**Mdn**	Max
Latenz hypotherm	20	**24,6**	2,9	0,7	19,7	**23,6**	32,2
Latenz normotherm	11	**20,5**	2,1	0,6	18,5	**20,0**	26,4

Noch deutlicher sind die Unterschiede in der Latenz zwischen den Gruppen im Boxplot in Abbildung 17 zu erkennen.

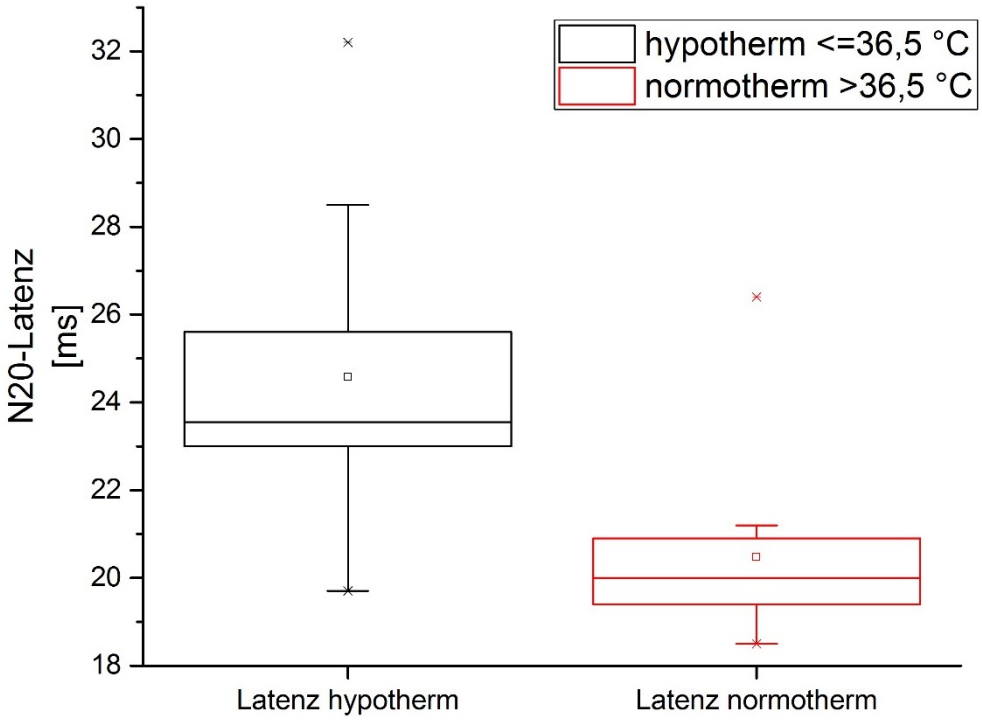

Abbildung 17: Signifikante Unterschiede der Latenzen (N20-Peak) (= tats. Dauer nach Stimulation bis zum neg. Ausschlag nach ca. 20 ms) bis zum neg Ausschlag nach ca 20 ms) der Medianus-SEPs der hypothermen (Körperkertemperatur ≤ 36,5 °C) und der normothermen (> 36,5 °C) Gruppe (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016).

Der Mann-Whitney-U-Test ergab einen p-Wert von 0,00030. Somit lautet das statistische Ergebnis, dass sich die Latenzen der hypothermen Patienten von den Latenzen der normothermen Patienten bei einem Signifikanzniveau von 0,1% ($p<0,001$) signifikant unterscheiden.

3.3.3 Ergebnisse der Betrachtung patientenbedingter Einflussfaktoren: relevante Effekte unwahrscheinlich

Um weitgehend auszuschließen zu können, dass bestimmte Nebendiagnosen oder Medikamente mit potentiellen Effekten auf die neuronalen Funktionen (Tabelle 13) tatsächlich in merklicher Weise Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben, wurden diese einzeln betrachtet.

Tabelle 13: Mögliche Einflussfaktoren auf die Latenzwerte
nSub=Anzahl der Patienten in der betreffenden Subgruppe, ngesamt=Anzahl der Patienten in der Gesamtgruppe, TIVA=Totale intravenöse Anästhesie

	Kortikoide (> 7,5mg Pred/d)	Zytostatika	Diabetes Mellitus	Raucher	Alkohol-abusus	Sevofluran zur TIVA
	n_{Sub}					
hypotherme Gruppe n_{gesamt}=20	4	2	3	1	1	2
normotherme Gruppe n_{gesamt}=11	3	0	0	3	0	1

Da durch die strengen Ausschlusskriterien (etwa diagnostizierte Polyneuropathie bei Diabetes mellitus oder bei Alkohol-/Nikotinabusus) jeweils nur sehr wenige Patienten den einzelnen Subgruppen mit Störfaktoren zuzuordnen waren, war eine multivariate Analyse aus statistischer Sicht nicht sinnvoll.

Darum wurden die Latenzwerte der Subgruppen mit den Werten der Restgruppe im Hinblick auf gerichtete Abweichungen durchgesehen, aus welchen dann im gegebenen Fall tendenzielle relevante Einflüsse abgeleitet worden wären.

Dies ist exemplarisch für den potentiellen Störfaktor „Diabetes mellitus“ in der hypothermen Patientengruppe Abbildung 18 gezeigt.

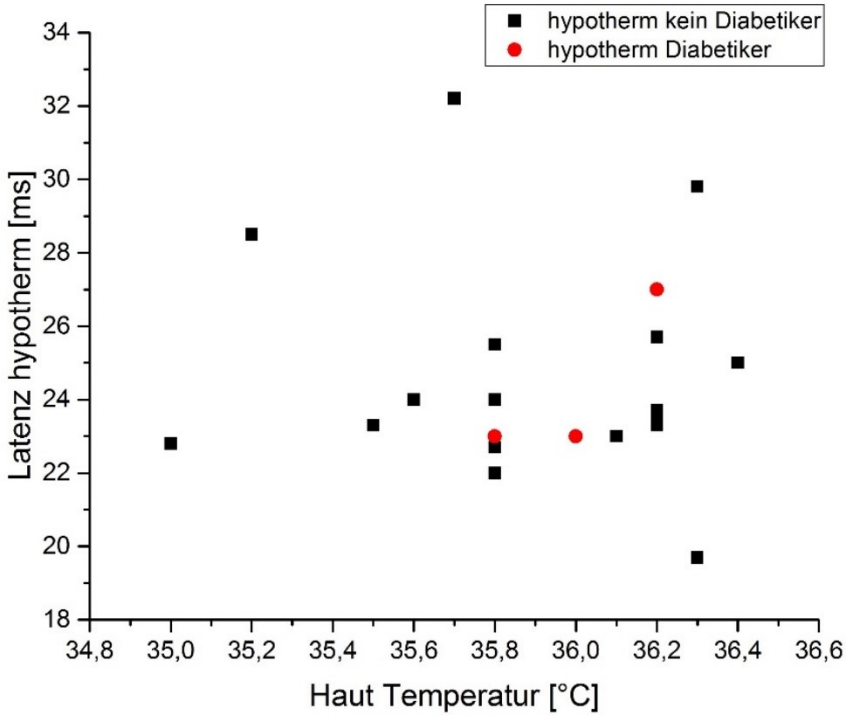

Abbildung 18: N20-Latenzwerte [ms] (= tats. Dauer nach Stimulation des Nervus Medianus bis zum neg. Ausschlag nach ca. 20 ms) der Subgruppe „Diabetiker mit Hpothermie“ (Körperkerntemperatur ≤ 36,5 °C) und der Restgruppe „hypotherm ohne Diabetes mellitus“ in Abhängigkeit von der exakten Körpertemperatur [°C] (Patienten des Bezirkskrankenhauses Günzburg von Januar 2015 bis März 2016).

Bei sehr geringen Fallzahlen ergaben sich bei Betrachtung der Latenzen der hypothermen Patienten mit Diabetes, zytostatischer Therapie, Sevofluran in niedriger Dosierung (als Zusatz zur totalen intravenösen Anästhesie) oder Alkohol-/Nikotinabusus im Vergleich mit der zugeordneten Gruppe hypothermer Patienten ohne die genannten Faktoren, keine Hinweise auf relevante Unterschiede.

Ebenso verhielt es sich mit den Latenzen der Patienten mit Kortisondauertherapien über der Cushingschwelle von 7,5mg Prednisolonäquivalent in beiden Temperaturgruppen.

Insgesamt waren ohnehin weniger Patienten unter Zytostatika- und Glukokortikoidtherapie als bei einem partiell neuroonkologischen Patientengut erwartet, was aber dadurch erklärt werden könnte, dass diese Therapien oft erst nach der operativen Tumorreduktion begonnen werden.

Bei den jeweils wenigen Patienten mit Alkohol- bzw. Nikotinabusus in der hypothermen bzw. normothermen und mit zusätzlichem volatilem Anästhetikum (ebenfalls Sevofluran)

in der normothermen Gruppe war das Ergebnis vergleichbar. Die Latenzen dieser Patienten fügten sich unauffällig in die Punktewolke der Restgruppe ein.

Um außerdem zu evaluieren, ob ein möglicher Einfluss maligner Tumoren auf die neuronale Potenzialweiterleitung überhaupt wahrscheinlich erscheint, wurden auch hier die Latenzwerte getrennt betrachtet. Dies geschah ebenfalls mit der Fragestellung, ob sich jeweils innerhalb der hypo- bzw. normothermen Gruppe die Latenzen zwischen den Patienten mit Malignomen und jenen, bei welchen nichtmaligne Tumoren reseziert oder vaskuläre Eingriffe durchgeführt worden waren, auffällig unterschieden. Auch hier war dies nicht der Fall.

4 Diskussion

4.1 Temperaturabhängigkeit der Skelettmuskelfunktion

Die lineare Abhängigkeit der Skelettmuskelfunktion von der Temperatur im Hinblick auf die Konfiguration einer Einzelkontraktion konnte durch den IVK-Versuch eindeutig belegt werden.

Die Oszillografie konnte qualitativ zeigen, dass die Konfiguration einer “Twitch-Kontraktion“ beim menschlichen Skelettmuskel durch Absenkung der Temperatur verändert wird. Der Anstieg ist abgeflacht, es dauert also länger, bis die Maximalkontraktion erreicht ist. Bei der Relaxation ist dieser Effekt sogar noch größer, sie ist also noch stärker verzögert und verlängert. Des Weiteren ist das Kurvenmaximum unter wärmeren Bedingungen deutlich größer, was einer größeren Kontraktionskraft entspricht.

Diese Interpretationen werden quantitativ durch die gemessenen Zeit- und Twitchwerte bestätigt. Insgesamt wird die Kontraktionsdauer bei sinkenden Temperaturen immer stärker verzögert und verlängert, gleichzeitig entwickelt die Muskulatur aber auch weniger Kraft bzw. die Kraftentwicklung ist verlangsamt.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen andere elektrophysiologische Versuchsergebnisse an nicht-menschlicher Muskulatur in der Literatur.

Dass Hypothermie zur Verlängerung der Kontraktion und Relaxation führt, bestätigt auf ähnliche Weise ein Versuch an präparierten Rattenmuskeln, bei welchen in einer Plexiglaskammer mittels Kraftwandler und Oszillografie Temperatureffekte erfasst worden waren (Wondmikun et al. 2006).

Auch mit in-vivo-Studien sind die Ergebnisse konform, dabei war eine lineare Abnahme der Twitchtension, also der Kontraktionskraft des menschlichen Daumenadduktors mit fallender Körperkern- und Daumentemperatur gezeigt worden (Heier et al. 1989).

4.1.1 Abhängigkeit der Temperatureffekte vom Muskelfasertyp

Interessanterweise gibt es in der Literatur Hinweise, dass die verschiedenen Muskelfasertypen, also schnell zuckende „Fast-twitch-Fasern“ (FT-/Typ II-Fasern), oder

langsam zuckende „Slow-twitch-Fasern“ (ST-/Typ I-Fasern), unterschiedlich von Hypothermie beeinflusst werden.

So führten beim in-vitro-Versuch hypotherme Umgebungslösungen beim ST-dominierten M. soleus der Ratte zur Abnahme der Twitchtension, während der FT-dominierte M. extensor digitorum longus vergrößerte Kontraktionsamplituden zeigte. Bei beiden Muskelpräparaten führte die Temperatursenkung bis auf 20°C zur drei- bis fünffachen Verlängerung der Kontraktions- und Halbrelaxationszeit (Wondmikun et al. 2006).

Der M. vastus lateralis, welcher für die IVKT-Präparate verwendet worden war, hat in verschiedenen Biopsiestudien eine Streuung des ST-Faseranteils zwischen 44% und 59%. Eine Metaanalyse über 19 Studien mit 423 Probanden errechnete einen Mittelwert von 50,3% mit einer Standardabweichung von ± 1,9% (Gouzi et al. 2013). Eine eindeutige Einordnung als schnellen oder langsamen Muskel kann für die im eigenen Versuch verwendeten Muskelpräparate also nicht getroffen werden, zumal ohnehin die interindividuelle Streuung bei einer Biopsie eines derart gemischtfaserigen Muskels miteinkalkuliert werden muss.

Somit konnten die Ergebnisse des Versuchs von Wondmikun et al. hinsichtlich des zeitlichen Kontraktionsverlaufes bestätigt werden. Was die Kontraktionskraft betrifft, sind die Ergebnisse unter der Annahme, dass der ST-Faseranteil in den IVKT-Präparaten überwog, ebenfalls vereinbar.

Starke Kühlung führte im M. soleus (ST-Muskel) anderer Säugetiere ebenfalls zur Senkung der Twitch tension, wobei die Ausprägung dieses Effekte zwischen den Spezies signifikant variierte (Ranatunga 1980; Petrofsky u. Lind 1981). Dass andere Veröffentlichungen jedoch zu dem Schluss kommen, dass der Muskelfasertyp weder die Time to peak noch die isometrische Kraft hinsichtlich der Temperatursensitivität beeinflusst, dafür aber die Verkürzungsgeschwindigkeit bei FT-Fasern stärker als bei ST-Fasern, (Racinais u. Oksa 2010) macht deutlich, dass die Zusammenhänge mit dem Fasertyp noch nicht hinlänglich erklärt werden können. Insbesondere wären mit Blick auf die Unterschiedlichen Effektausprägungen bei verschiedenen Spezies, mehr in-vitro-Versuche der menschlichen Spezies nötig.

4.1.2 Temperatureffekte auf spannungsgesteuerte Natriumkanäle der Muskelzellmembran

Zur Erklärung der Temperatureffekte ist eine Betrachtung auf Ebene der einzelnen Muskelzelle, beziehungsweise von deren Zellmembran und elektrophysiologisch relevanter Ionen(-kanäle) essentiell. Bereits Hodgkin, einer der Physiologie-Nobelpreisträger von 1963 und sein Kollege Katz beobachteten, dass der Einfluss der Temperatur auf das RuhemembranPotenzial des Tintenfischriesenaxons gering ist (Hodgkin u. Katz 1949).

Dies gilt auch für das RuhemembranPotenzial der Muskelzelle, wohingegen dynamische Membranprozesse stärker abhängig scheinen (Denys 1991; Rutkove 2001).

Dabei ist, sowohl in der Nerven- als auch in der Muskelzelle der Effekt auf die spannungsgesteuerten Na^+-Kanäle relevant. Temperaturabfall verlangsamt die Öffnung und die Schließung dieser Kanäle, wobei die Schließung dabei noch stärker verzögert wird (Hodgkin u. Katz 1949; Rutkove 2001).

Der Na^+-Einstrom ist für die Depolarisation, sowohl in muskulären als auch in neuronalen Zellen, hauptsächlich verantwortlich. Damit hat die verzögerte und verlängerte Kanalöffnung drei wichtige Effekte. Die Generierung eines AktionsPotenzials, als Resultat der Depolarisation wird unter hypothermen Bedingungen verzögert, was zur verzögerten und verlangsamten Nerven- und Muskelleitung führt (Rutkove 2001). Da durch die verlängerte Öffnung mehr Na^+ einströmt, ist die Amplitude des einzelnen AktionsPotenzials vergrößert (Ritchie u. Straub 1956; Rutkove et al. 1997; Gray et al. 2006). Durch die vornehmlich verzögerte Kanalschließung (Hodgkin u. Katz 1949) ist die Zelle aber auch länger refraktär, was sich wiederum auf die elektrische Impulsweiterleitung negativ auswirkt. Dabei werden die absoluten Refraktärperioden durch Hypothermie im Muskel stärker verlängert als im Nerv (Delbeke et al. 1978; Denys 1991).

Insbesondere die verlangsamte und verzögerte Leitungsfähigkeit der Muskelzellmembran erklärt die zugrundeliegenden Ursachen der IVKT-Ergebnisse und zeigt, dass die zellphysiologischen Erkenntnisse dadurch weiterhin bestätigt werden.

4.1.3 Temperatureffekte auf den Querbrückenzyklus und die Ca^{2+}-Sensitivität

Niedrige Muskeltemperaturen verlangsamen vermutlich die chemischen Reaktionen im Muskel, verzögern den Querbrückenzyklus und verringern die Aktomyosin-Kalziumsensibilität (Racinais u. Oksa 2010). Die Geschwindigkeit des Filamentgleitens der Aktin- und Myosinfilamente wird dabei von den Myosin-Isoformen bestimmt und weist eine vollreversible Temperaturabhängigkeit auf, wobei die Geschwindigkeit mit der Temperatur gleichgerichtet korreliert (Rossi et al. 2005).

Diesen reversiblen Charakter kann die Tatsache bestätigen, dass auch im IVK-Test die Ergebnisse gleichartig waren, egal ob ausgehend von physiologischen Temperaturen, die Temperatur im Organbad sukzessive gesenkt, oder schnell gesenkt und dann wieder sukzessive auf 37°C erhöht wurde.

Versuche in der Literatur konnten außerdem zeigen, dass die Myosin-Isoformen von Fast- und Slow twitch-Muskelfasern zwar logischerweise die unterschiedlichen Gleitgeschwindigkeiten bestimmen, der Grad der Temperatursensitivität zwischen den Isoformen jedoch nicht signifikant unterschiedlich ist (Rossi et al. 2005).

Durch Erwärmung nimmt zudem der ATP-Umsatz zu, was die erhöhte Durchlaufrate des Querbrückenzyklus abbildet und was im Sinne einer Temperaturabhängigkeit der myofibrillären ATPase-Aktivität (und anderer enzymatischer Prozesse) folgerichtig erscheint (Gray et al. 2006). Der isometrische ATP-Verbrauch hängt also abgesehen von der Zusammensetzung der Isoformen der Myosin-Schwerkette (also vom Fasertyp) stark von der Temperatur ab. Da die Temperaturabhängigkeit des ATP-Verbrauchs bei in-vitro-Versuchen größer als die der isometrischen Kraft war, scheint insbesondere auch die Krafterhaltung bei sinkenden Temperaturen weniger effizient (Stienen et al. 1996).

Auch die maximale Ca^{2+}-generierte Kraftentwicklung ist bei beiden Fasertypen temperaturabhängig, wobei die Zunahme der Ca^{2+}-Sensitivität insbesondere bei Fast twitch-Fasern und dabei am stärksten im Bereich unter 25°C signifikant zu sein scheint (Stephenson u. Williams 1981). Demzufolge hat der Effekt auf die Kalziumsensitivität am IVK-Modell den geringsten Einfluss, wohingegen sowohl die thermale Abhängigkeit

der Myosin-Isoformen, als auch des Energieumsatzes eine konsistente Erklärungs- und Diskussionsgrundlage für die Versuchsergebnisse darstellen.

4.1.4 Keine signifikanten Temperatureffekte an der motorischen Endplatte

Da die übergeordnete Fragestellung der in-vitro-Kontraktur-Versuche die Interferenz der erniedrigten Körpertemperatur mit den elektrophysiologischen Monitoringverfahren an der Muskulatur war, müssen die zusätzlichen Faktoren die in-vivo maßgeblich beteiligt sind, selbstverständlich in der Diskussion berücksichtigt werden. Darum müssen die in der Literatur beschriebenen Temperatureinflüsse auf die motorische Endplatte diskutiert werden.

Das an den Synapsenendknöpfchen ausgeschüttete Acetylcholin ist verantwortlich für die neuromuskuläre Transmission. Einerseits nehmen sowohl die Freisetzungs-wahrscheinlichkeit, als auch die Speichermenge an verfügbarem ACh mit Erniedrigung der Temperatur ab (Katz u. Miledi 1965; Rutkove 2001). Gleichzeitig wird die Halbwertszeit des Ca^{2+} zur Fazilitation der ACh-Ausschüttung erhöht und die Aktivität der Cholinesterasen im synaptischen Spalt gehemmt (Shukuya 1953). Unter anderem auch, weil als Sicherheitspuffer unter optimalen physiologischen Temperaturen schon deutlich mehr Acetylcholin ausgeschüttet wird, als zur Depolarisation benötigt wird, scheint Hypothermie in der Summe keinen großen Einfluss auf die Prozesse an der motorischen Endplatte zu haben (Racinais u. Oksa 2010; Rutkove 2001). Eventuell wird die neuromuskuläre Transmission durch Kühlung sogar verbessert (Denys 1991).

Somit kann die neuromuskuläre Übertragung an der motorischen Endplatte als Einflussfaktor im Hinblick auf Temperatureffekte auf die motorische Antwort vernachlässigt werden. Dies erleichtert die Übertragung von in-vitro-Temperatureffekten auf die Effekte in vivo.

4.1.5 Temperatureffekte auf elektrophysiologische Messungen der neuromuskulären Funktion in vivo

Wie bereits ausgeführt, ist die zuverlässige objektive und standardisierte Auswertung intraoperativer kortikaler motorisch evozierter Potenziale schwierig, insbesondere, wenn es, wie bei der Bemessung des Einflussfaktors Temperatur, um Nuancen geht.

Nach Durchsicht von über 30 intraoperativen MEPs konnte keine zielführende Auswertung durchgeführt werden.

MEPs sind bereits unter balancierten und stabil gehaltenen Stimulationsbedingungen und –parametern empfindlich und instabil (Calancie u. Molano 2008). Noch stärker als für SEPs, ist für MEPs eine balancierte i.v.-Anästhesie wichtig. Jedoch muss bewusstgemacht werden, dass auch unter austarierter Anästhesie ohne Skalpödem ein kontinuierlicher Amplitudenschwund und eine motorische Schwellenwerterhöhung beobachtet werden können (MacDonald 2006). Dies kann auch damit in Verbindung gebracht werden, dass bei den transkraniell stimulierten MEPs, anders als bei kortikalen SEPs nicht supramaximal stimuliert wird. Folglich kann, wenn die Anästhesie vertieft wird oder akkumuliert, die zusätzliche untergeordnete Motorneuronensuppression ein Nachlassen oder Verschwinden der muskulären Antworten auf die initial ausgewählten Stimulationsparameter verursachen. Die Festlegung welche Teilveränderungen signifikant sind, bleibt schwer erfassbar und es besteht die Sorge, dass das Vorgehen zu empfindlich oder nicht ausreichend spezifisch sein könnte (MacDonald 2006). Instabilität und Polyphasie haben Anteil an der Baseline-Amplitude und machen feste Kriterien für die Amplitude problematisch. Dies ist auch daran zu erkennen, dass es keine allgemeingültigen Alarmkriterien gibt (MacDonald 2006). Es werden sowohl das „Alles-oder-Nichts“-, bzw. „Presence-or-Absence“-Kriterium oder verschieden große Amplitudenabnahmen beispielsweise um 50%, wie auch unterschiedliche Erhöhungen der motorischen Schwelle herangezogen. Die Amplitudenminderungen liegen zwischen Verminderungen auf 75% bis hin zu Abnahmen auf <20% (MacDonald et al. 2003; Szelenyi et al. 2010; Tanaka et al. 2016). Es konnte auch gezeigt werden, dass die häufigen schnell reversiblen MEP-Veränderungen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht mit neuen motorischen Defiziten einhergehen (Szelenyi et al. 2010). Andererseits hat sich heute vielfach die vorsichtigere Schwellenmethode etabliert, die

mögliche zentralmotorische Verschlechterungen früher anzeigt und so ein früheres korrektives Eingreifen des chirurgischen Teams ermöglicht (Calancie u. Molano 2008).

Die dargelegten Gründe für die Schwierigkeiten bei der Ermittlung der Temperatureinflüsse auf motorisch evozierte Potenziale, spiegeln sich auch darin wieder, dass kaum ausführliche Publikationen zu dem Thema aus dem klinischen Kontext gefunden werden konnten. Es konnte festgestellt werden, dass die Abnahme der Körpertemperatur auf 28°C bei Katzen zur starken Zunahme der kortikalen MEP-Amplitude führte, das Ausmaß des Effektes variierte jedoch stark zwischen den Individuen (Browning et al. 1992). Mehr Daten gibt es zu den Einflüssen hypothermer Bedingungen auf elektromyografische Messungen, die ebenfalls gelegentlich zum intraoperativen Monitoring genutzt werden. Uneinig sind hier die Expertenmeinungen in Bezug auf die Änderungen der Amplitude. Die Frequenzkomponente des EMG scheint jedoch passend zur verlängerten Leitungsgeschwindigkeit vermindert. Letzteres wurde durch vermutlich verringerte zeitliche Summation der elektrischen Potenziale erklärt (Racinais u. Oksa 2010).

Die Integration der Ergebnisse der IVK-Temperatur-Versuche in die der Literatur entnommenen Hypothesen und Ergebnisse gelingt also problemlos und ist hinsichtlich der damit eliminierten Störfaktoren und Unsicherheiten, insbesondere der MEPs, sinnvoll. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Temperatur und der Skelettmuskelfunktion gezeigt werden. Die Dynamik der hypothermiebedingten Veränderungen wurde im Versuchsablauf bei der großen Temperaturspanne zwischen 24°C und 37°C besonders deutlich. Zu betonen ist jedoch, dass mit dieser Arbeit auch gezeigt werden konnte, dass bereits eine milde Hypothermie feststellbare Auswirkungen auf die Skelettmuskelfunktion des Menschen hat. Da dies als gesichert gelten kann, können somit messbare und damit auch je nach Kontext mehr oder weniger relevante Temperatureffekte in elektrophysiologischen Messungen auch im intraoperativen Setting als höchstwahrscheinlich angesehen werden. Insbesondere bei im dynamischen Ablauf der Messungen deutlichen Latenzverlängerungen, Frequenzverlangsamungen oder Amplitudenveränderungen muss an die narkotikabedingte Hypothermie als Ursache gedacht werden. Um kritische zentralmotorische Veränderungen andererseits nicht zu

übersehen, sollte von vorneherein von anästhesiologischer Seite aus Normothermie angestrebt werden und Bolusgaben als Einflussfaktor miteinkalkuliert werden.

4.2 Temperaturabhängigkeit der Medianus-SEPs

Dass sich Temperaturveränderungen auf Medianus-SEPs auswirken, wurde schon seit längerer Zeit vermutet. Im Gegensatz zu MEPs, konnte dieses bereits in mehreren Veröffentlichungen bestätigt werden.

Bewusst wurde in dieser Dissertation die milde Hypothermie betrachtet, die bei den meisten, insbesondere länger andauernden Operationen unter Vollnarkose auftritt. Daher ist an den vorliegenden Ergebnissen insbesondere die Tatsache hervorzuheben, dass anhand der intraoperativen Daten gezeigt werden konnte, dass bereits wenige Grade Temperaturdifferenz klinisch bedeutsame Effekte verursachen.

4.2.1 Latenzverlängerungen bei niedrigen Temperaturen bestätigt, auch unter milder Hypothermie relevant

Die eindeutige Tendenz des elektrophysiologischen Probandenversuches als Vorversuch war besser zu erkennen als erwartet und wurde darum auch in die vorliegende Arbeit integriert. Der berichtete signifikante Latenzunterschied bezieht sich auf eine Störung der Temperaturhomöostase lediglich des peripheren Anteils des somatosensorischen Systems. Hier erscheint es auch einleuchtend, dass Latenzunterschiede zwischen kalter (Eiswasser) und Raumtemperatur, beziehungsweise zwischen kalter und warmer Temperatur klarer sind, als zwischen Raumtemperatur und warmen Temperaturen. Schließlich sind auch die Temperaturunterschiede in letzterem Fall weitaus geringer. Dass die Effekte von peripherer und Kernhypothermie sogar vergleichbar sind, wird von Veröffentlichungen gestützt (Denys 1991).

In der Literatur zeigten in-vitro-Versuche mit Ratten durchweg Latenzverlängerungen unter Hypothermie, wobei teilweise ausgeprägter Temperaturgefälle verwendet wurden (Jou 2000; Maybhate et al. 2012; Li et al. 2013). Auch im Menschen waren Kälte-induzierte Latenzverlängerungen im klinischen Zusammenhang bereits nachgewiesen worden. Dabei war die Körpertemperatur der Patenten aber jeweils (ausgehend von

physiologischen Verhältnissen) stark abgesenkt worden, auf eine T_c von ca. 32°C (Lang et al. 2002; Kottenberg-Assenmacher et al. 2003; Zanatta et al. 2014), etwa bei ophthalmologischen Eingriffen oder beim kardiopulmonalen Bypass. Die Messung von Medianus-SEPs nach kardio-pulmonaler Reanimation (Bouwes et al. 2013) ging von Temperaturen aus, die mit einem Mittelwert von 33,1°C ±0,8°C ebenfalls als stärker hypotherm waren, als die der vorliegenden Arbeit.

Die Köperkerntemperatur T_c der hypothermen Patienten hier, lag (wie im Ergebnisteil nachzulesen) im Mittel bei 35,9°C ±0,38, muss also als milde Hypothermie gewertet werden. Schätzungen gehen davon aus, dass Hypothermie in gewissem Ausmaß über 90% aller Patienten betrifft, die sich chirurgischen Eingriffen unterziehen (Defina u. Lincoln 1998). Es ist anzunehmen, dass es sich dabei, abgesehen von gezielt herbeigeführter Kühlung (etwa zur Neuroprotektion oder zur Verlangsamung metabolischer Prozesse), in den meisten Fällen eher um milder ausgeprägte Hypothermien handelt. Die Zusammenhänge mit der Allgemeinanästhesie wurden dabei bereits in der Einleitung erläutert. Daher ist das Ergebnis der intraoperativen Auswertung, gerade auch im Hinblick auf die zunehmende Anwendung evozierter Potenziale zum Monitoring für eine größere Anzahl von Eingriffen, als durch die zitierten Studien inkludiert, von Bedeutung.

4.2.2 Temperatureinfluss auf Amplituden weiterhin unklar

Für die Amplitudenveränderungen bei erniedrigten Temperaturen konnte in beiden SEP-Auswertungen keine Tendenz ermittelt werden.

Bedacht wurde dabei auch, dass Messungen, die retrospektiv ausgewertet werden, eventuell unterschiedliche Stimulationsparameter zugrunde liegen. Im OP wird im Verlauf eines Monitorings außerdem ggf. die Stromstärke angepasst um eine Signalverbesserung zu erreichen. Aber auch der Verweis auf andere Veröffentlichungen scheint hier wenig zielführend. Bei Betrachtung einer genügend großen Anzahl an Studien sind durchaus gegensätzliche Ergebnisse und Interpretationen zu lesen (Browning et al. 1992).

Es wurde einerseits in der klinischen Anwendung von Medianus-SEPs die Beobachtung gemacht, dass Absenkung von T_c bis auf 32°C keine signifikanten Veränderungen

bewirkt (Kottenberg-Assenmacher et al. 2003), was den vorliegenden Daten auch am ehesten entspricht.

Andererseits ist in intraoperativen Studien auch von Amplitudenzunahme bei Hypothermie die Rede (Zanatta et al. 2014; Lang et al. 2002; Bolton et al. 1981), wobei zum Teil gleichzeitig bei anderen Peaks der Medianus-Potenziale keine Veränderung gesehen wurden. Im Gegensatz dazu wurde von anderer Seite ein Zusammenhang zwischen niedrigen Temperaturen und reduzierten Amplituden beim Menschen vermutet (Vogel 1986). Auch die in-vitro-Versuche mit Nagern liefern hier kein einheitlicheres Bild. Wohlgemerkt, teilweise bei Tieren mit Rückenmarkskontusionen werden hier die konträren Ergebnisse von Hypothermie-bedingter Amplitudenabnahme (Jou 2000) und -zunahme (Maybhate et al. 2012; Madhok et al. 2012) erbracht. Ein Experiment mit Ratten ohne Rückenmarksverletzung, bei welchen mittels epiduraler Infusion eine regionale Hypothermie induziert wurde, konnte ebenfalls eine Amplitudenreduktion demonstrieren (Li et al. 2013).

Es wurde den Amplituden elektrophysiologischer Messungen beim Menschen insgesamt jedoch auch darum eine geringere Aussagekraft im Vergleich zu Latenzveränderungen eingeräumt, weil die Werte bereits unter Normalbedingungen eine enorme Streuung aufweisen (Vogel 1986).

4.2.3 Zelluläre Ebene: Kanäle, APs, Ionen, Synapsen und Temperatureffekte

Auf der zellulären Ebene gilt das meiste, was im Hinblick auf die Temperaturabhängigkeit bereits für Muskelzellen diskutiert wurde, in ähnlicher Weise auch für Neuronen. Das neuronale RuhemembranPotenzial wird wenig durch niedrige Temperaturen beeinflusst. Dagegen treten die Effekte bei dynamischen Veränderungen an der Zellmembran, also bei AktionsPotenzialen, umso stärker in Erscheinung. Dem liegt wie bei der quergestreiften Muskulatur, die verzögerte Reaktion der spannungsgesteuerten Na^+-Kanäle zugrunde. Dies erklärt dann die verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, abgebildet durch die unter Hypothermie verlängerten Latenzen (Hodgkin u. Katz 1949; Denys 1991; Rutkove et al. 1997; Racinais u. Oksa 2010). Bei extrem niedrigen Temperaturen zwischen 0 und -10°C kommt es sogar zu einer zwar reversiblen, aber kompletten Blockade der Nervenleitung (Bénita u. Condé 1972; Denys 1991).

Bedacht werden muss natürlich auch, dass das Ausmaß des Temperatureffektes vom jeweiligen Nerv abhängt, sowohl von der Länge, als auch insbesondere von der Zahl der zwischengeschalteten Synapsen. Vermutet wurde, dass hypotheme Bedingungen dabei die synaptische Transmission stärker hemmend beeinflussen, als die axonale Weiterleitung (Bénita u. Condé 1972; Budnick et al. 1981).

Was die Amplituden betrifft, bestehen weiter unterschiedliche Hypothesen. Als Erklärung der kältebedingten Zunahme der SEP-Amplitude unter Isofluran wurde spekuliert, dass Hypothermie synergistisch mit der verminderten Aktivität inhibitorischer kortikaler Interneuronen wirkt und zu einem übererregbaren Zustand des Kortex beitragen könnte. Eine vermeintliche Schlüsselrolle thalamokortikaler Neurone wurde außerdem angeführt, da diese weniger von Volatila beeinflusst zu werden scheinen (Madhok et al. 2012).

Aber auch die gegenteiligen Ergebnisse wurden schlüssig begründet. Hypothermie könnte ebenso gut über eine Hemmung der Aktivität von Ionenkanälen und der neuronalen Erregbarkeit zu einer reduzierten Neurotransmitterfreisetzung führen. Dieser hypoexzitable Zustand resultierte dann vermutlich in einer schwächeren Antwort auf

Stimulation, was dann eine verminderte Amplitude erklären könnte (Li et al. 2013). Letztlich müssen sowohl weitere zellphysiologische, als auch weitere elektrophysiologische Experimente und Studien durchgeführt werden, um die Temperatureffekte auf die neuronale Funktion zu klären. Dies ist sowohl in Bezug auf den Gesunden, wie im nächsten Schritt auch für zahlreiche neurologische Erkrankungen von großem Interesse. Die vorliegende Arbeit stellt einen weiteren Baustein auf dem Weg zum besseren Verständnis der neuronalen Elektrophysiologie dar.

4.2.4 Diskussion weiterer Einflussfaktoren auf die neuronale Funktion

Im Folgenden wird in einer ausführlichen Diskussion dargelegt, dass einige zusätzliche potentielle Einflussfaktoren auf die neuronale Potenzialentstehung und –weiterleitung (und damit auf die evozierten Potenziale) bedacht wurden. Warum diese Faktoren in der vorliegenden Arbeit keine messbare Rolle gespielt haben und darum zu vernachlässigen sind, soll hier verdeutlicht werden.

4.2.4.1 Anästhetika

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann es als gesichert gelten, dass verschiedene Anästhetika evozierte Potenziale in unterschiedlicher Ausprägung beeinflussen können.

Besonders volatile Anästhetika sind hier von Bedeutung. So wurde etwa eine Korrelation zwischen kortikaler SEP-Depression und Isofluran bereits mehrfach beschrieben, der Effekt ist dosisabhängig (Chen 2004; Truchetti et al. 2015).

Propofol hingegen, so der weitgehende Konsens, scheint mit evozierten Potenzialen kaum, allenfalls minimal zu Beginn zu interferieren (Scheepstra et al. 1989; Kottenberg-Assenmacher et al. 2003; Clapcich et al. 2004). Auch die oft verwendeten Opioide Fentanyl und Remifentanyl führen nicht zu signifikanten SEP-Veränderungen (Samra et al. 2001). Darum wird die balancierte totale intravenöse Anästhesie in der Fachwelt für elektrophysiologische Messungen auch bevorzugt empfohlen (Kottenberg-Assenmacher et al. 2003; Sloan et al. 2015). Selbstverständlich sind hierbei patientenseitige Risikoabwägungen vorrangig zu berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund sind Störeffekte bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten-SEPs ausgesprochen unwahrscheinlich und selbst in den wenigen Fällen, bei

welchen Sevofluran als analgetische Supplementierung verabreicht wurde, ist dies bei MAC-Werten von maximal 0,2 zu vernachlässigen.

4.2.4.2 Kortikosteroide

Schwieriger zu beurteilen ist der Einfluss einer Glukokortikoiddauertherapie über der Cushing-Schwelle. Von Kortikosteroiden gehen sowohl nervenschädigende, als auch neuroprotektive Effekte aus, was allein aufgrund der bekanntermaßen zahlreichen Wirkorte und -mechanismen dieser Substanzklasse nicht verwundert.

Literatur, die sich gezielt mit dem Einfluss auf evozierte Potenziale beschäftigt ist rar. Bei Katzen mit Rückenmarkskontusion zeigte Methylprednisolon dosisabhängig eine temporäre Verbesserung der SSEPs. Die Wirkung entsteht hier vermutlich durch sympatholytische Mechanismen, durch Aktivierung vasoaktiver Substanzen und mittels Rezeptoren auf spinalen Blutgefäßen, was eine Vasodilatation und damit verbesserte Blutversorgung verursacht (Young u. Flamm 1982). Dies lässt sich jedoch nur schwer auf SEPs bei nicht-Rückenmarks-geschädigten Menschen übertragen.

Auf der anderen Seite führen langandauernd hoch dosierte Kortikosteroide zur Induktion irreversibler Schäden an Neuronen bis hin zu neurodegenerativen Effekten in hippokampalen Neuronen. Da die schädigenden Effekte über niedrigaffine Glukokortikoidrezeptoren vermittelt werden, können auch die synthetischen Rezeptoragonisten (wie Methylprednisolon, Dexamethason) die Vulnerabilität neuronaler Zellen erhöhen (Abraham et al. 2001). Gezeigt wurde auch, dass Glukokortikoide die exzitatorische und inhibitorische Neurotransmission modulieren können. Je nach Hirnregion können eventuell auch spannungsgesteuerte Ca^{2+}-Kanäle stimuliert oder gehemmt werden, was die neuronale Überleitung beeinflussen kann. Die direkte Verbesserung der intrazellulären Ca^{2+}-Signalgebung kann damit zum exzitatorischen Nervenzelltod führen, leicht erhöhte Plasmakortikoidspiegel können aber auch protektiv gegen exzitotoxische Effekte wirken. Des Weiteren kann die zelluläre Glukoseaufnahme durch Kortikoide inhibiert werden (Haller et al. 2008; Abraham et al. 2001).

Glukokortikoideffekte bleiben also in ihrer Gesamtheit noch unklar. Da sich die Latenzwerte der betroffenen Patienten jedoch bei der Auswertung nicht mehr als im

Rahmen der üblichen Streuung vom Rest unterschieden, ist in diesem Fall nicht von signifikantem Störeinfluss auszugehen.

4.2.4.3 Polyneuropathien

Da Polyneuropathien eine häufige Folge verschiedener Nebendiagnosen sind, muss auch hier eine detaillierte Betrachtung der möglichen damit verbundenen störenden Auswirkungen erfolgen. Es sollte dabei klarwerden, dass die untersuchten elektrophysiologischen Messungen auch dieser kritischen Betrachtung standhalten.

Neurophysiologisch werden die Polyneuropathien (PNPs) in eine demyelinisierende PNP (verminderte Nervenleitgeschwindigkeit) und eine axonale PNP (verringerte Amplitude), sowie in gemischte und Sonderformen unterteilt. Diabetes mellitus und Alkoholabusus sind die häufigsten Ursachen für Polyneuropathien (Husstedt u. Frese 2015). Evozierte Potenziale sind gerade sensibel für Demyelinisierungen, es kommt im Endeffekt im Verlauf der Strecke und der Synapsen zu einer Summation der Verlangsamungen. Dagegen sind SEPs zum Nachweis axonaler Neuropathien ungeeignet, da diese transsynaptisch verstärkt werden und kortikal somit (anders als in der peripheren Neurographie) oft eine normale Amplitude aufgezeichnet werden kann (Hecht 2012). Diese zentrale Verstärkung ist auch die Erklärung, warum bei sehr schweren Neuropathien, trotz erschwerter afferenter peripherer Leitung kortikale Potenziale anders als spinale meist noch abgeleitet werden können (Schramm u. Reiners 2007).

Die diabetische PNP ist in der Regel eine axonale PNP, die distal symmetrisch auftritt. Die untere Extremität ist dabei weitaus häufiger und stärker betroffen, als die obere. Elektrophysiologische Messungen des Nervus medianus sind also eher weniger beeinflusst, als etwa die des Nervus suralis (Vogel 1986; Hecht 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz und Inzidenz der diabetischen PNP und der Nikotinkonsum bei Patienten mit COPD positiv assoziiert sind (Clair et al. 2015). Bei dieser PNP ist die Amplitude deutlich stärker auffällig als die distale Latenz, passend zu einer axonalen, nicht-demyelinisierenden metabolischen PNP (Faden 1981).

Bei der alkoholischen Polyneuropathie ist ebenfalls überwiegend die untere Extremität betroffen, bei distal symmetrischem Verteilungsmuster. Die Elektrophysiologie des N.

medianus ergab in Studien fast ausschließlich Normalbefunde (Behse u. Buchthal 1977; Vogel 1986).

Verschiedene Chemotherapeutika, darunter insbesondere platinhaltige, Taxane, Vinkaalkaloide, Thalidomid und Bortezomib, sind dafür bekannt eine Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie zu verursachen (Park et al. 2013; Brewer et al. 2016). Diese vornehmlich sensorische Neuropathie ist etwa bei Taxanen, insbesondere auch in der Kombination mit platinhaltigen Zytostatika der dosislimitierende Faktor (Kudlowitz u. Muggia 2014).

All diese Arten von Polyneuropathien können in unterschiedlichem Maße mit elektrophysiologischen Messungen nachgewiesen werden, oder mit diesen interferieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass dies bei den ausgewerteten Patienten-SEPs der Fall war, ist aus mehreren Gründen vernachlässigbar gering.

Patienten mit diagnostizierten PNPs wurden von vorneherein ausgeschlossen. Für asymptomatische/subklinische Neuropathien ergaben sich keine Hinweise, da sich die Werte der Diabetiker, Patienten mit dokumentiertem Nikotin- oder Alkoholabusus, sowie zytostatischer Therapie von denen der restlichen Patienten nicht auffällig unterschieden (d.h. im Rahmen der angegebenen Streuung der Restgruppe).

Des Weiteren ist bei den meisten der aufgeführten Arten von Neuropathien eine Beteiligung der oberen Extremität und damit des N. medianus unwahrscheinlich. Dann wären letztlich auch eher die Amplituden und weniger die für diese Arbeit relevanten Latenzen verändert, da es sich bei den betrachteten erworbenen PNPs vornehmlich um axonale Arten handelt.

4.2.4.4 Paraneoplastische Neuropathien

Neben der genannten Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie, können Malignome auch auf andere Weise die neuronale Impulsgenerierung/-leitung beeinträchtigen. Darum soll auch begründet werden, warum Interferenzen hier mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden können.

Bei paraneoplastischen Neuropathien erfolgt ein tumorinduzierter immunologischer Angriff auf neuronale Zellen. Typisch sind diese seltenen Geschehen aber am ehesten

für kleinzellige Lungenkarzinome und Lymphome (Dalmau u. Rosenfeld 2008; Graus u. Dalmau 2013).

In der Literatur fand sich bei ausgiebiger Recherche nur ein unbestätigter Bericht über eine spekulative paraneoplastische autonome Polyneuropathie bei einem Patienten mit Glioblastoma multiforme (Porter u. Goodman 2014).

Malignome, auch zerebrale, können das periphere und zentrale Nervensystem aber über andere Mechanismen beeinflussen, wie etwa Kompression oder Infiltration durch den Tumor oder mittels metabolischer oder nutritionaler Faktoren.
Immunodepression im Rahmen einer Krebserkrankung kann die Ursache für virale Infektionen, insbesondere Herpes zoster sein und kann unterschiedliche neurologische Symptome hervorrufen. Auch Mangelzustände, z.B. Vitamin B1 oder B12 oder Hypothyreose können bei Malignompatienten die Funktion des Nervensystems stören (Antoine u. Camdessanché 2007).

All dies wurde als Ausschlusskriterien bedacht. Damit kann vorbehaltlich, dass die genannten Faktoren bekannt und dokumentiert waren, davon ausgegangen werden, dass sie auf das untersuchte Patientengut nicht zutrafen. Auch hier sei wieder auf fehlende Anhaltspunkte dafür, dass die inkludierten Patienten betroffen waren hingewiesen, da die Latenzwerte der Malignompatienten sich nicht tendenziell von denen der anderen Patienten unterschieden.

Somit ist auch unter Berücksichtigung der oben genannten Störfaktoren, ein eindeutig signifikanter Effekt der Hypothermie auf elektrophysiologische Messungen nachgewiesen.

5 Zusammenfassung

Hypothermie ist bei operativen Eingriffen unter Vollnarkose ein häufig auftretendes Phänomen. Dies wurde bereits vielfach auf physiologischer Ebene erklärt und hängt mit der Wirkung der Allgemeinanästhesie auf die Thermoregulationsmechanismen zusammen. Neuroelektrophysiologisches Monitoring findet zunehmend Anwendung in der neurochirurgischen Praxis und hat mittlerweile einen festen Stellenwert erlangt, um die chirurgische Arbeit zu erleichtern und neurologische Schäden zu verhindern bzw. zu vermindern.

Somit ist die Fragestellung, ob Hypothermie einen relevanten Effekt auf intraoperatives neuroelektrophysiologisches Monitoring hat von großer klinischer Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit konnte den Einfluss von Hypothermie auf die neuronale Exzitabilität und Impulsleitung, sowie die Skelettmuskelfunktion mittels dreier unterschiedlicher Methoden, nämlich durch elektrophysiologische Versuche, in-vitro-Tests und klinische Daten bestätigen.

Hervorzuheben ist dabei die Erkenntnis, dass Latenzverlängerungen als Abbildung der verlangsamten Nervenleitung bei der Ableitung somatosensorisch evozierter Potenziale des Nervus medianus schon bei moderater Hypothermie auftreten. Diese milde Hypothermie betrifft eine sehr große Anzahl von Patienten im intraoperativen Setting.

Dass durch die Temperatureffekte auf die Skelettmuskelfunktion auch andere elektrophysiologische Verfahren, wie insbesondere motorisch evozierte Potenziale beeinflusst werden, konnte mit den in-vitro-Kontraktionstests an menschlichen Muskelpräparaten gezeigt werden.

Im Hinblick auf die klinische Anwendung der evozierten Potenziale zum intraoperativen Neuromonitoring kann man daher zu dem Schluss kommen, dass primär der Körpertemperatur mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte und eine intraoperative Normothermie angestrebt werden sollte.

In jedem Fall sollte allen an Operationen Beteiligten bewusst sein, dass von Seiten der Thermoregulation potentielle Einflussfaktoren bestehen.

6 Literaturverzeichnis

1 Abraham IM, Harkany T, Horvath KM, Luiten PG: Action of glucocorticoids on survival of nerve cells: promoting neurodegeneration or neuroprotection? Journal of neuroendocrinology 13: 749–760 (2001)

2 American Clinical Neurophysiology Society (ACNS): Guideline 9D: Guidelines on short-latency somatosensory evoked Potentials. Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society 23: 168–179 (2006)

3 Anderson GS, Martin AD: Calculated thermal conductivities and heat flux in man. Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc 21: 431–441 (1994)

4 Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M: Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 83: 1205–1211 (1995)

5 Antoine J-C, Camdessanché J-P: Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. The Lancet Neurology 6: 75–86 (2007)

6 Bartley K, Woodforth IJ, Stephen JPH, Burke D: Corticospinal volleys and compound muscle action Potentials produced by repetitive transcranial stimulation during spinal surgery. Clinical Neurophysiology 113: 78–90 (2002)

7 Behse F, Buchthal F: Alcoholic neuropathy: Clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol. 2: 95–110 (1977)

8 Bénita M, Condé H: Effects of local cooling upon conduction and synaptic transmission. Brain Research 36: 133–151 (1972)

9 Bickler PE, Sessler DI: Efficiency of airway heat and moisture exchangers in anesthetized humans. Anesthesia and analgesia 71: 415–418 (1990)

10 Bolton CF, Sawa GM, Carter K: The effects of temperature on human compound action Potentials. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 44: 407–413 (1981)

11 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 101: 1644–1655 (1992)

12 Bouwes A, Doesborg PGG, Laman DM, Koelman JHTM, Imanse JG, Tromp SC, van Geel BM, van der Kooi EL, Zandbergen EGJ, Horn J: Hypothermia after CPR prolongs conduction times of somatosensory evoked Potentials. Neurocritical care 19: 25–30 (2013)

13 Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Gynecologic oncology 140: 176–183 (2016)

14 Browning JL, Heizer ML, Baskin DS: Variations in corticomotor and somatosensory evoked Potentials: effects of temperature, halothane anesthesia, and arterial partial pressure of CO2. Anesthesia and analgesia 74: 643–648 (1992)

15 Brunkhorst FM: Traditionelle Definitionen sind unscharf gefasst - Definition und Diagnose der Sepsis nach aktuellen Kriterien. Klinikarzt 33: 167–172 (2004)

16 Budnick B, McKeown KL, Wiederholt WC: Hypothermia-induced changes in rat short latency somatosensory evoked Potentials. Electroencephalography and clinical neurophysiology 51: 19–31 (1981)

17 Burgoon PW, Boulant JA: Synaptic inhibition: its role in suprachiasmatic nucleus neuronal thermosensitivity and temperature compensation in the rat. The Journal of physiology 512 (Pt 3): 793–807 (1998)

18 Burton AC: Human calorimetry: The average temperature of the tissues of the body. Journal of Nutrition 9: 261–280 (1935)

19 Calancie B, Molano MR: Alarm criteria for motor-evoked Potentials: what's wrong with the "presence-or-absence" approach? Spine 33: 406–414 (2008)

20 Chen Z: The effects of isoflurane and propofol on intraoperative neurophysiological monitoring during spinal surgery. J Clin Monit Comput 18: 303–308 (2004)

21 Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA: The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of general internal medicine 30: 1193–1203 (2015)

22 Clapcich AJ, Emerson RG, Roye DP, JR, Xie H, Gallo EJ, Dowling KC, Ramnath B, Heyer EJ: The effects of propofol, small-dose isoflurane, and nitrous oxide on cortical somatosensory evoked Potential and bispectral index monitoring in adolescents undergoing spinal fusion. Anesthesia and analgesia 99: 1334-40; table of contents (2004)

23 Dalmau J, Rosenfeld MR: Paraneoplastic syndromes of the CNS. The Lancet Neurology 7: 327–340 (2008)

24 Defina J, Lincoln J: Prevalence of inadvertenthypothermia during the perioperative period. Journal of PeriAnesthesia Nursing 13: 229–235 (1998)

25 Delbeke J, Kopec J, McComas AJ: Effects of age, temperature, and disease on the refractoriness of human nerve and muscle. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 41: 65–71 (1978)

26 Deletis V: Basic methodological principles of multimodal intraoperative monitoring during spine surgeries. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 16 Suppl 2: S147-52 (2007)

27 Denys EH: AAEM minimonograph #14: The influence of temperature in clinical neurophysiology. Muscle & nerve 14: 795–811 (1991)

28 Faden A: Subclinical Neuropathy Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Neurol 38: 639 (1981)

29 Gouzi F, Maury J, Molinari N, Pomies P, Mercier J, Prefaut C, Hayot M: Reference values for vastus lateralis fiber size and type in healthy subjects over 40 years

old: a systematic review and metaanalysis. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 115: 346–354 (2013)

30 Graus F, Dalmau J: Paraneoplastic neuropathies. Current opinion in neurology 26: 489–495 (2013)

31 Gray SR, Vito G de, Nimmo MA, Farina D, Ferguson RA: Skeletal muscle ATP turnover and muscle fiber conduction velocity are elevated at higher muscle temperatures during maximal power output development in humans. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology 290: R376-82 (2006)

32 https://www.acns.org/pdf/guidelines/Guideline-11B.pdf (16.08.2016)

33 https://www.acns.org/UserFiles/file/Guideline_9D__Guidelines_on_Short_Latency.13.pdf (16.08.2016)

34 Haghighi SS, Keller BP, Oro JJ, Gibbs SR: Motor-evoked Potential changes during hypoxic hypoxia. Surgical neurology 39: 399–402 (1993)

35 Haghighi SS, Oro JJ, Gibbs SR, McFadden M: Effect of graded hypoxia on cortical and spinal somatosensory evoked Potentials. Surgical neurology 37: 350–355 (1992)

36 Haller J, Mikics E, Makara GB: The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. Frontiers in neuroendocrinology 29: 273–291 (2008)

37 Hecht M: Evozierte Potentiale in der Diagnostik von Polyneuropathien. Das Neurophysiologie-Labor 34: 119–131 (2012)

38 Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Kitts JB, Miller RD: The Relationship Between Adductor Pollicis Twitch Tension and Core, Skin, and Muscle Temperature during Nitrous Oxide—Isoflurane Anesthesia in Humans. Anesthesiology 71: 381–384 (1989)

39 Hodgkin AL, Katz B: The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid. The Journal of physiology 109: 240–249 (1949)

40 Holzer P: Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. General pharmacology 30: 5–11 (1998)

41 Husstedt IW, Frese A: Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen. Der Neurologe und Psychiater (DNP) 16: 48–56 (2015)

42 Johnson JM, Brengelmann GL, Hales JR, Vanhoutte PM, Wenger CB: Regulation of the cutaneous circulation. Federation proceedings 45: 2841–2850 (1986)

43 Jou I-M: Effects of Core Body Temperature on Changes in Spinal Somatosensory-Evoked Potential in Acute Spinal Cord Compression Injury. Spine 25: 1878–1885 (2000)

44 Katz B, Miledi R: The effect of temperature on the synaptic delay at the neuromuscular junction. The Journal of physiology 181: 656–670 (1965)

45 Kenny GP, Reardon FD, Zaleski W, Reardon ML, Haman F, Ducharme MB: Muscle temperature transients before, during, and after exercise measured using an intramuscular multisensor probe. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 94: 2350–2357 (2003)

46 Kida Y, Takano H, Kitagawa H, Tsuji H: Effects of systemic or spinal cord cooling on conductive spinal evoked Potentials. Spine 19: 341–345 (1994)

47 Kim S-M, Kim SH, Seo D-W, Lee K-W: Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. Journal of Korean medical science 28: 1261–1269 (2013)

48 Kottenberg-Assenmacher E, Armbruster W, Bornfeld N, Peters J: Hypothermia Does Not Alter Somatosensory Evoked Potential Amplitude and Global Cerebral Oxygen Extraction during Marked Sodium Nitroprusside–induced Arterial Hypotension. Anesthesiology 98: 1112–1118 (2003)

49 Kudlowitz D, Muggia F: Clinical features of taxane neuropathy. Anti-cancer drugs 25: 495–501 (2014)

50 Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M: Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. Anesthesiology 83: 491–499 (1995a)

51 Kurz A, Xiong J, Sessler DI, Dechert M, Noyes K, Belani K: Desflurane reduces the gain of thermoregulatory arteriovenous shunt vasoconstriction in humans. Anesthesiology 83: 1212–1219 (1995b)

52 Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D: Effects of Hypothermia on Median Nerve Somatosensory Evoked Potentials During Spontaneous Circulation. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 14: 141–145 (2002)

53 Langeloo DD, Lelivelt A, Louis Journée H, Slappendel R, Kleuver M de: Transcranial Electrical Motor-Evoked Potential Monitoring During Surgery for Spinal Deformity. Spine 28: 1043–1050 (2003)

54 Ledsome JR, Cole C, Sharp-Kehl JM: Somatosensory evoked Potentials during hypoxia and hypocapnia in conscious humans. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 43: 1025–1029 (1996)

55 Legatt AD, Emerson RG: Motor evoked Potential monitoring - It's about time. Journal of Clinical Neurophysiology 19: 383–386 (2002)

56 Li N, Tian L, Wu W, Lu H, Zhou Y, Xu X, Zhang X, Cheng H, Zhang L: Regional hypothermia inhibits spinal cord somatosensory-evoked Potentials without neural damage in uninjured rats. Journal of neurotrauma 30: 1325–1333 (2013)

57 Lim CL, Byrne C, Lee JK: Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 37: 347–353 (2008)

58 Lossius K, Eriksen M, Walloe L: Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. The Journal of physiology 460: 641–655 (1993)

59 MacDonald DB: Intraoperative motor evoked Potential monitoring: overview and update. Journal of clinical monitoring and computing 20: 347–377 (2006)

60 MacDonald DB, Al Zayed Z, Khoudeir I, Stigsby B: Monitoring Scoliosis Surgery With Combined Multiple Pulse Transcranial Electric Motor and Cortical Somatosensory-Evoked potentials From the Lower and Upper Extremities. Spine 28: 194–203 (2003)

61 Madhok J, Wu D, Xiong W, Geocadin RG, Jia X: Hypothermia amplifies somatosensory-evoked potentials in uninjured rats. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 24: 197–202 (2012)

62 Markand ON, Warren C, Mallik GS, King RD, Brown JW, Mahomed Y: Effects of hypothermia on short latency somatosensory evoked potentials in humans. Electroencephalography and clinical neurophysiology 77: 416–424 (1990)

63 Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. Anesthesiology 82: 1169–1180 (1995a)

64 Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C: Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. Anesthesiology 82: 662–673 (1995b)

65 Maybhate A, Hu C, Bazley FA, Yu Q, Thakor NV, Kerr CL, All AH: Potential long-term benefits of acute hypothermia after spinal cord injury: assessments with somatosensory-evoked potentials. Critical Care Medicine 40: 573–579 (2012)

66 Müller-Werdan U: Septic shock and systemic inflammatory response syndrome - diagnostics. Dtsch med Wochenschr 128: 2368–2371 (2003)

67 Myrer JW, Measom G, Durrant E, Fellingham GW: Cold- and hot-pack contrast therapy: subcutaneous and intramuscular temperature change. Journal of athletic training 32: 238–241 (1997)

68 Nuwer MR: Fundamentals of evoked Potentials and common clinical applications today. Electroencephalography and clinical neurophysiology 106: 142–148 (1998)

69 Nuwer MR, Emerson RG, Galloway G, Legatt AD, Lopez J, Minahan R, Yamada T, Goodin DS, Armon C, Chaudhry V, Gronseth GS, Harden CL: Evidence-based guideline update: intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. Neurology 78: 585–589 (2012)

70 Oro J, Haghighi SS: Effects of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats. Spine 17: 498–503 (1992)

71 Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS-Y, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC: Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA: a cancer journal for clinicians 63: 419–437 (2013)

72 Pearson J, Ganio MS, Seifert T, Overgaard M, Secher NH, Crandall CG: Pulmonary artery and intestinal temperatures during heat stress and cooling. Medicine and science in sports and exercise 44: 857–862 (2012)

73 Pergola PE, Johnson JM, Kellogg DL, JR, Kosiba WA: Control of skin blood flow by whole body and local skin cooling in exercising humans. The American journal of physiology 270: H208-215 (1996)

74 Pergola PE, Kellogg DL, JR, Johnson JM, Kosiba WA: Reflex control of active cutaneous vasodilation by skin temperature in humans. The American journal of physiology 266: H1979-1984 (1994)

75 Pergola PE, Kellogg DL, JR, Johnson JM, Kosiba WA, Solomon DE: Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin. The American journal of physiology 265: H785-792 (1993)

76 Petrofsky JS, Lind AR: The influence of temperature on the isometric characteristics of fast and slow muscle in the cat. Pflugers Arch. (Pflugers Archiv European Journal of Physiology) 389: 149–154 (1981)

77 Porter A, Goodman B: Suspected Paraneoplastic Autonomic Neuropathy in a Patient with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme (P3. 322). Neurology 82: P3. 322-P3. 322 (2014)

78 Racinais S, Oksa J: Temperature and neuromuscular function. Scandinavian journal of medicine & science in sports 20 Suppl 3: 1–18 (2010)

79 Ranatunga KW: Influence of temperature on isometric tension development in mouse fast- and slow-twitch skeletal muscles. Experimental Neurology 70: 211–218 (1980)

80 Ritchie JM, Straub RW: The effect of cooling on the size of the action potential of mammalian non-medullated fibres. The Journal of physiology 134: 712–717 (1956)

81 Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C: Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 72: 221–229 (2002)

82 Rossi R, Maffei M, Bottinelli R, Canepari M: Temperature dependence of speed of actin filaments propelled by slow and fast skeletal myosin isoforms. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 99: 2239–2245 (2005)

83 Rutkove SB: Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. Muscle & nerve 24: 867–882 (2001)

84 Rutkove SB, Kothari MJ, Shefner JM: Nerve, muscle, and neuromuscular junction electrophysiology at high temperature. Muscle Nerve 20: 431–436 (1997)

85 Samra SK, Dy EA, Welch KB, Lovely LK, Graziano GP: Remifentanil- and Fentanyl-Based Anesthesia for Intraoperative Monitoring of Somatosensory Evoked potentials. Anesthesia and analgesia: 1510–1515 (2001)

86 Scheepstra GL, Lange JJ, Booij LHDJ, Ros HH: Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia. Br J Anaesth 62: 92–94 (1989)

87 Scheufler K-M, Zentner J: Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. Journal of neurosurgery 96: 571–579 (2002)

88 Schramm A, Reiners K: Neurophysiologische Untersuchungen in der Diagnostik von Polyneuropathien. Klin Neurophysiol 38: 1–11 (2007)

89 Seder DB, Van der Kloot TE: Methods of cooling: Practical aspects of therapeutic temperature management. Critical Care Medicine 37: 211–222 (2009)

90 Sessler DI: Perioperative heat balance. Anesthesiology 92: 578–596 (2000)

91 Sessler DI: Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. Anesthesiology 109: 318–338 (2008)

92 Shukuya R: On the kinetics of the human blood cholinesterase. The Journal of Biochemistry 40: 135–140 (1953)

93 Sloan TB, Toleikis JR, Toleikis SC, Koht A: Intraoperative neurophysiological monitoring during spine surgery with total intravenous anesthesia or balanced anesthesia with 3% desflurane. Journal of clinical monitoring and computing 29: 77–85 (2015)

94 Stephens DP, Bennett LAT, Aoki K, Kosiba WA, Charkoudian N, Johnson JM: Sympathetic nonnoradrenergic cutaneous vasoconstriction in women is associated with reproductive hormone status. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology 282: H264-272 (2002)

95 Stephenson DG, Williams DA: Calcium-activated force responses in fast- and slow-twitch skinned muscle fibres of the rat at different temperatures. The Journal of physiology 317: 281–302 (1981)

96 Stienen GJ, Kiers JL, Bottinelli R, Reggiani C: Myofibrillar ATPase activity in skinned human skeletal muscle fibres: fibre type and temperature dependence. The Journal of physiology 493: 299 (1996)

97 Szelenyi A, Hattingen E, Weidauer S, Seifert V, Ziemann U: Intraoperative motor evoked Potential alteration in intracranial tumor surgery and its relation to signal alteration in postoperative magnetic resonance imaging. Neurosurgery 67: 302–313 (2010)

98 Tanaka Y, Kawaguchi M, Noguchi Y, Yoshitani K, Kawamata M, Masui K, Nakayama T, Yamada Y: Systematic review of motor evoked potentials monitoring

during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm open repair surgery: a diagnostic meta-analysis. Journal of anesthesia (2016)

99 Truchetti G, Burns P, Nichols S, Parent J: Effects of isoflurane on somatosensory-evoked potentials in calves: a pilot study. Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire 79: 22–30 (2015)

100 Tsai S-W, Tsai C-L, Wu P-T, Wu C-Y, Liu C-L, Jou I-M: Intraoperative Use of Somatosensory-Evoked Potential in Monitoring Nerve Roots. Journal of Clinical Neurophysiology 29: 110–117 (2012)

101 Vogel P: Significance of sensory evoked potentials in the diagnosis of polyneuropathy. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 54: 305–317 (1986)

102 Wondmikun Y, Soukup T, Asmussen G: Effects of caffeine at different temperatures on contractile properties of slow-twitch and fast-twitch rat muscles. Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca 55: 641–652 (2006)

103 Young W, Flamm ES: Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked Potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. Journal of neurosurgery 57: 667–673 (1982)

104 Zanatta P, Bosco E, Comin A, Mazzarolo AP, Di Pasquale P, Forti A, Longatti P, Polesel E, Stecker M, Sorbara C: Effect of mild hypothermic cardiopulmonary bypass on the amplitude of somatosensory-evoked potentials. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 26: 161–166 (2014)

7 Danksagung

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Werner Klingler (Neuroanästhesie BKH Günzburg, Universität Ulm) für seine Betreuung, Hilfe, Geduld, Motivation und für seine freundliche Art.

Auch meinem Vater Herrn Dr. Gerhard Mehrke bin ich für seine guten und fundierten Ratschläge sehr dankbar.

Wertvolle praktische Tipps bekam ich von Frau Ursula Mohr vom IVKT-Labor und von Frau Brigitta Grolik von der Neurochirurgie des BKH, die dort die elektrophysiologischen Messungen durchführt. Beides hat die Arbeit in dieser Form überhaupt ermöglicht.

Auch auf Frau Illone Feil vom Sekretariat der Neuroanästhesie konnte ich mich bei verschiedenen Anliegen immer verlassen.

Herr Prof. Martin Anetseder, Chefarzt der Anästhesie am Krankenhaus Landshut-Achdorf und Herr Dipl. Ing. Erhard Schoch von der Biomedizinischen Technik der Abteilung Allgemeine Physiologie der Medizinischen Fakultät an der Universität Ulm konnten mir entscheidende technische Fragen zum IVKT beantworten.

Jannik, du bist einzigartig. Danke, dass du immer für mich da bist!

Nicht zuletzt bin ich auch für jegliche andere Unterstützung von Familie, Freunden und anderen netten Menschen dankbar.

8 Lebenslauf

(aus Gründen des Datenschutzes entfernt)