

Aus der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen

Messung der Narkosetiefe bei
Propofol-Remifentanil-Anästhesie
und Desfluran-Remifentanil-Anästhesie
– Ein Vergleich des Bispektral-Monitors
mit dem Narcotrend-Monitor

Inauguraldissertation
an der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von
Stefanie Schoth-Hans
2007

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	1
1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Summary	4
2	EINLEITUNG	7
2.1	Ziele der Anästhesie	7
2.2	Steuerung der Anästhesietiefe	8
2.3	Die Entwicklung des EEG	9
2.4	Wie entsteht das EEG?	9
2.5	Technik der EEG-Registrierung	10
2.6	Frequenzen im EEG	13
2.7	Parameter zur Interpretation des EEG	14
2.8	Einteilung von Schlaf- und Narkosestadien	16
2.9	Das EEG in der Anästhesie	18
2.10	EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie	18
2.11	Anforderungen an ein Narkose-EEG-Monitoring	19
2.12	EEG-Monitorsysteme	20
2.13.1	Der BIS-Monitor	20
2.13.2	Der Narcotrend-Monitor	23
2.14	Verwendete Pharmaka und ihr Einfluss auf das EEG	29
2.14.1	Das intravenöse Anästhetikum Propofol	29
2.14.2	Das Prinzip der Target Controlled Infusion (TCI)	30
2.14.3	Das Inhalationsanästhetikum Desfluran	32
2.14.4	Das Opioid Remifentanyl	34
3	FRAGESTELLUNG	36
4	PATIENTEN UND METHODIK	38
4.1	Studiendesign	38
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	38
4.3	Prämedikation	39
4.4	Vorbereitung der Narcotrend- und BIS-Analyse	39
4.5.1	Narkoseeinleitung und -führung	40
4.5.2	Intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl	41
4.5.3	Balancierte Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl	41
4.5.4	Narkoseausleitung	42

4.6	Dokumentation	44
4.7	Überwachung im Aufwachraum	44
4.8	Postoperative Visite	44
4.9	Statistik und pharmakokinetische Berechnungen	45
5	ERGEBNISSE	47
5.1	Patientengut - demographische Daten	47
5.1.1	Alter und Gewicht	47
5.1.2	Geschlecht und ASA-Risikoklassen	48
5.2	Verhalten von Narcotrend-Stadien und Bispektral-Index bei intravenöser Anästhesie mit Propofol und Remifentanil	49
5.3	Verhalten von Narcotrend-Stadien und Bispektral-Index bei balancierter Anästhesie mit Desfluran und Remifentanil	56
5.4	Postoperative Visite	63
6	DISKUSSION	64
6.1	Intravenöse Propofol-Remifentanil-Anästhesie	69
6.2	Balancierte Desfluran-Remifentanil-Anästhesie	72
6.3	Fazit	77
7	LITERATURVERZEICHNIS	78
8	DANK	88
9	LEBENS LAUF	89
10	VERÖFFENTLICHUNGEN	90

1. Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung

Der Narcotrend[®]-Monitor (Monitor-Technik, Bad Bramstedt) ist heute ein relativ neues EEG-Monitorsystem, welches das Narkose-EEG automatisch anhand einer Stufen-Klassifikation analysiert. Anschließend wird eine Einteilung in die Narkosestadien A (wach), B₀₋₂, C₀₋₂, D₀₋₂ (Allgemeinanästhesie), E₀₋₁ (tiefe Allgemeinanästhesie) und F₀₋₁ vorgenommen. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung war eine klinische Validierung des Narcotrend-Monitors nur sehr lückenhaft vorhanden. Als weiteres System zur Überwachung der Narkosetiefe stand die Bispektralanalyse (BIS[®], Aspect Medical Systems, Natick, USA) zur Verfügung, die ebenfalls weitergehender Validierungsuntersuchungen bedurfte. Ein Vergleich beider Systeme fehlte gänzlich.

Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung untersuchten wir Patienten, die eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl erhielten. Das Narkose-EEG wurde hierbei gleichzeitig durch den Narcotrend- und BIS-Monitor interpretiert. Anschließend wurden die Messergebnisse miteinander verglichen.

Im zweiten Teil der Untersuchung untersuchten wir Patienten, bei denen die Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl aufrechterhalten wurde. Da der EEG-Monitor nach Herstellerangaben auch bei Inhalationsanästhetika zur Beurteilung des Narkose-EEG verwendet werden kann, untersuchten wir, inwieweit Änderungen der endexpiratorischen Desfluran-Konzentration mit Veränderungen des Narcotrend-Stadiums und des bispektralen Index einhergingen. Hierzu wurde der Verlauf der Narcotrend-Stadien sowie des BIS-Index im Zeitraum der Operation und während der Ausleitungsphase analysiert. Wir untersuchten Desfluran-Konzentrationen unterhalb von 1 MAC, da bei der Kombination mit Remifentanyl keine höheren Desfluran-Konzentrationen erforderlich sind.

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission und dem schriftlichem Einverständnis bei 100 orthopädischen Patienten, die jeweils zur Hälfte eine intravenöse Propofol-Remifentanyl-Anästhesie oder eine balancierte Desfluran-Remifentanyl-Anästhesie erhielten. Dabei wurden die EEG-Messelektroden für BIS- und Narcotrend-Monitor nach Herstellerangaben auf der haarfreien Haut plziert. Die orale Prämedikation erfolgte am Vorabend sowie am Morgen der Operation mit Diazepam (0,15 mg/kg).

Während der Präoxygenierung wurde allen Patienten Remifentanyl mit 0,4 µg/kg/min über 5 min infundiert. In der Propofol-Gruppe erfolgte nun die Anästhesieeinleitung mit Propofol als

Target-Controlled-Infusion (TCI) mit einer Startkonzentration von 3,5 µg/ml. Anschließend wurden die Patienten mit 1,2 mg/kg Succinylcholin relaxiert und orotracheal intubiert. Die Remifentanil-Infusionsdosis wurde auf 0,2 µg/kg/min reduziert und blieb im weiteren Verlauf unverändert. Das Hypnotikum Propofol wurde während der Dauer der Operation nach den üblichen klinischen Kriterien dosiert.

Auch in der Desfluran-Gruppe erfolgte die Narkoseinduktion mit Propofol; dies geschah mit einer Bolusgabe von 2mg/kg. Die Patienten wurden mit 1,2 mg/kg Succinylcholin relaxiert und anschließend orotracheal intubiert. Im folgenden Narkoseverlauf wurde Remifentanil in einer Dosierung von 0,2 µg/kg/min infundiert, die Zufuhr von Desfluran in einem O₂/Luft Gemisch wurde anhand klinischer Kriterien gesteuert. Nach der letzten Hautnaht wurde die Remifentanil/Propofol bzw. Remifentanil/Desfluran-Zufuhr gestoppt und der Frischgasfluss auf 10 l/min erhöht; die maschinelle Beatmung wurde unverändert weitergeführt.

Die Narcotrend-Stufen, BIS-Index-Werte sowie die aktuellen Propofol-TCI-Konzentrationen und endtidalen Desfluran-Konzentrationen wurden während Anästhesieeinleitung und -ausleitung zu jeder Minute, ansonsten in 5 min-Intervallen als Datenpaare erfasst und anschließend statistisch ausgewertet. Hierbei wurden in der Desfluran-Gruppe allerdings die Datenpaare, die in einem Zeitintervall von 20 min nach der anfänglichen Propofol-Bolusgabe registriert wurden, nicht berücksichtigt, um einen Propofoleffekt auf das Narkose-EEG auszuschließen. Für die Narkoseausleitung wurden aus den endtidalen Desfluran-Konzentrationen auch die Desfluran-Effektkompartiment-Konzentrationen berechnet.

In der ersten Gruppe mit Propofol-Remifentanil wurden insgesamt 2031 Datenpaare von Patienten im Alter von 51 ± 16 Jahren erfasst. Dabei zeigte sich, dass eine vom Narcotrend angezeigte Vertiefung des Narkose-EEG gleichzeitig mit einem signifikanten Abfall des BIS-Wertes einherging. Ein BIS-Wert von 100-85 (wach) entsprach in 95,5% der Fälle den Narcotrend-Stufen A oder B; lag der BIS-Wert im Bereich zwischen 65 bis 40 (Allgemeinanästhesie), so zeigte der Narcotrend in 52,4% der Fälle das Narkosestadium D, in 41,1% der Fälle das Narkosestadium E an. Veränderungen der TCI-Propofol-Plasmakonzentration gingen mit entsprechenden Veränderungen von BIS-Werten einher.

Im zweiten Teil der Studie konnten insgesamt 1506 Datenpaare bei Patienten mit Desfluran-Remifentanil-Narkose erhoben. Diese besaßen ein durchschnittliches Alter von 44,4 ± 13 Jahren. Von den aufgezeichneten Datenpaaren wurden 400 zum Vergleich der Narcotrend- und BIS-Werte während der letzten 7 min vor Extubation herangezogen. Hierbei zeigte sich, dass eine Abnahme der endtidalen Desfluran-Konzentration durch den BIS-Monitor angezeigt wird: Im BIS-Bereich von 40-49 lag die Desfluran-Konzentration bei 3,1 ± 0,9 Vol.-%, bei BIS-Werten von 50-64 bei 2,9 ± 1,3 Vol.-%, bei BIS-Werten von 65-84 bei 1,5 ± 1,2 Vol.-% und Bei BIS-Werten von 85-100 bei 1,1 ± 0,7 Vol.-% (ANOVA; *P* < 0.05). Der

Regressionskoeffizient zwischen BIS-Werten und endtidaler Desfluran-Konzentration lag für die intraoperativen Werte bei $R = 0,42 \pm 0,24$ (Spannweite 0,05-0,96) und für die Datenpaare während der Ausleitung bei $R = 0,84 \pm 0,12$ (Spannweite 0,61-0,99).

Betrachtet man alle Datenpaare von endtidaler Desfluran-Konzentration und korrespondierendem Narcotrend-Stadium, so unterschieden sich die die endtidalen Desfluran-Konzentrationen der Narcotrend-Stadien A bis C signifikant voneinander; für die Narcotrend-Stadien D und E zeigten die dazugehörigen Desfluran-Konzentrationen keinen signifikanten Unterschied. Während der Ausleitungsphase kam es zu einer Umverteilung der Narcotrend-Stadien von C/D/E zu A/B/C. Hier unterschieden sich die abhängig von der Narcotrend-Stufe gemessenen endtidalen Desfluran-Konzentrationen bis auf die Stadien A und B signifikant voneinander: jeweils 0,5 Vol% bei Stadium A und B (wacher Patient bzw. leichte Sedierung), $0,7 \pm 0,3$ Vol% bei Stadium C (oberflächliche Anästhesie), $1,7 \pm 0,8$ Vol% bei D (Allgemeinanästhesie) und $3,6\% \pm 1,0$ Vol% bei Stadium E (tiefe Allgemeinanästhesie).

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass bei Propofol-Remifentanil-Anästhesie eine mit ansteigenden Propofol-Plasmaspiegeln einhergehende Vertiefung der Anästhesie sowohl vom BIS- als auch vom Narcotrend-Monitor erkannt wird. Bei einer Remifentanil-basierten Desfluran-Anästhesie wird bei 0,5 MAC Desfluran annähernd ein BIS-Wert zwischen 40 und 49 erreicht. Die Ausleitungsphase wird sowohl vom BIS- als auch vom Narcotrend-Monitor als Veränderung des Narkose-EEG erkannt.

1.2 Summary

The Narcotrend™ is a relative new EEG monitor, based upon a 6-letter-classification from A (awake) to F (general anaesthesia with increasing burst suppression) and includes 14 substages (A, B₀₋₂, C₀₋₂, D₀₋₂, E_{0,1}, F_{0,1}). In contrast to the bispectral index monitoring (BIS sensor™) the Narcotrend® (MonitorTechnik, Bad Bramstedt) wasn't validated at the moment of this study. But also the BIS index monitoring needed more studies of validity. Besides there wasn't any comparative study between these two EEG monitors.

This study was designed to investigate the assessment of the depth of anaesthesia as measured by the Narcotrend in comparison with bispectral index monitoring (BIS™).

For this we used a standardized propofol-remifentaniil anesthetic technique in the first part of our study. The EEG was interpreted by both monitors, then the results were compared.

The following part of this study evaluated the progress of a balanced desflurane-remifentaniil anaesthetic technique. As indicated by the manufacturer the EEG monitor Narcotrend® (MonitorTechnik, Bad Bramstedt) may be also used to analyse EEG effects of volatile anaesthetics; however, published data are missing. We investigated if changes of the end-tidal desflurane concentration were detected by changes of the narcotrend substages or bispectral index. Therefore we analysed both narcotrend stages and bispectral index during maintenance of anaesthesia and emergence. We investigated end-tidal desflurane concentrations below 1 MAC which is especially the range of interest if desflurane is combined with remifentaniil for fast-track anaesthesia.

With institutional board approval and written informed consent, 100 adult patients undergoing orthopedic surgery were studied. Half the patients had an intravenous propofol-remifentaniil anesthetic technique, the others had a balanced anesthetic technique with desflurane and remifentaniil. Both BIS and Narcotrend EEG electrodes were positioned on the patient's forehead as recommended by the manufacturers. All patients were premedicated with diazepam 0.15 mg/kg orally in the evening and on the morning before surgery.

Induction of anaesthesia was started with a remifentaniil infusion at 0.4 µg/kg/min for 5 minutes. Subsequently propofol was given to 50 patients using a target-controlled infusion initially started at 3.5 µg/ml. After loss of consciousness patients received 1.2 mg/kg of suxamethonium. Immediately after intubation, remifentaniil was reduced to 0.2 µg/kg/min, and the depth of anaesthesia was adjusted according to clinical needs by regulating the propofol target-controlled-infusion.

The second half of patients received a propofol bolus of 2 mg/kg for induction. After neuromuscular blockade and orotracheal intubation, remifentaniil was reduced to 0.2

$\mu\text{g/kg/min}$, and desflurane in O_2/air was added according to clinical needs. After termination of surgery the delivery of remifentanyl/propofol or remifentanyl/desflurane was discontinued simultaneously and the fresh gas flow was increased to 10 l/min of O_2 while the respirator pattern was left unchanged.

As well BIS values and Narcotrend stages as propofol- and endtidal desflurane-concentrations were recorded as data pairs in intervals of 1 min during anaesthetic induction and emergence, and in intervals of 5 min during maintenance of anaesthesia. Subsequently the data pairs were statistically evaluated. In order to rule out residual propofol effects in the group of volatile anesthetic technique, data sampling was started 20 min after induction. For emergence the desflurane effect-site-concentration was calculated from the end-tidal desflurane-concentration.

Fifty patients (51 ± 16 years, mean \pm SD) undergoing an intravenous propofol-remifentanyl-narcosis were studied and 2031 data pairs were obtained. An increasing depth of anaesthesia as indicated by the Narcotrend was associated with significantly lower mean BIS values. With BIS values between 100 and 85 (representing awake patients), 95,5% of all data pairs indicated a Narcotrend stage A or B. In case the BIS was found to be 65-40 (representing general anaesthesia) the corresponding Narcotrend stages were measured as D (52,4%) or E (41,1%). Besides increasing plasma-concentrations of propofol were associated with a shift to BIS values and Narcotrend stages which indicate an increasing depth of anaesthesia.

Following 1506 data pairs of fifty patients (44 ± 13 years, mean \pm SD) with a balanced desflurane-remifentanyl anesthetic technique were obtained. 400 data pairs included the last 7 min before extubation. The study showed that an increasing depth of anaesthesia as indicated by the BIS was associated with significant lower end-tidal desflurane concentrations. A BIS range of 40-49 was related to 3.1 ± 0.9 vol%, BIS 50-64 to 2.9 ± 1.3 vol%, BIS 65-84 to 1.5 ± 1.2 vol% and BIS 85-100 to 1.1 ± 0.7 vol% (ANOVA; $P < 0.05$). In particular, end-tidal desflurane concentrations related to these BIS ranges were significantly different from each other. Intraoperatively, we obtained a correlation coefficient of $R = 0.42 \pm 0.24$ (mean \pm SD, range 0.05 – 0,96), during emergence from anaesthesia the correlation coefficient was $R = 0.84 \pm 0.12$ (range 0.61 – 0,99). Similar results were obtained for Narcotrend stages A to C, but not for D and E.

Evaluating only the data pairs of the last 7 minutes before extubation a decreasing depth of anaesthesia as indicated by the Narcotrend was associated with significantly lower end-tidal desflurane concentrations. Only the end-tidal desflurane concentrations of Narcotrend stage A and B didn't differ from each other. When Narcotrend stage A and B (awake or sedated) were indicated, an end-tidal desflurane concentrations of 0.5 vol % was measured, for C

(light anaesthesia) 0.7 ± 0.3 , for D (general anaesthesia) 1.7 ± 0.8 vol % and for E (general anaesthesia with deep hypnosis) 3.6 ± 1.0 vol %. A reduction of end-tidal desflurane concentrations was accompanied by a shift from Narcotrend stages C/D/E to A/B/C.

In conclusion, during propofol-remifentanyl-anaesthesia an increasing depth of hypnosis which is associated with increasing plasma concentrations of propofol was perceived both by the BIS and the Narcotrend. Choosing a volatile anesthetic technique with desflurane and remifentanyl a BIS range of 49-40 was associated with approximately 0.5 MAC of desflurane. The changes in EEG during emergence were detected both by the Narcotrend- and BIS-monitor.

2. Einleitung

Blickt man zurück auf die Geschichte der Anästhesie, so zeigt sich, dass deren Anfänge im 19. Jahrhundert lagen. Wells (1815-1848) führte im Jahre 1844 die erste Lachgasnarkose durch, 1846 gab es die erste Ätherinhalationsnarkose durch Morton (1819-1868) und Warren (1778-1856). Es folgten die Einführung der Chloroformnarkose in der Gynäkologie durch Simpson (1847) sowie der Chloräthyl-Rauschnarkosen durch von Hacker [Eckart 1995].

Während der letzten 25 Jahre hat sich die Weiterentwicklung im Fachbereich Anästhesie stark beschleunigt. Zu den Errungenschaften der letzten Jahre zählen vor allem die Einführung der Pulsoxymetrie und Kapnometrie in der Patientenüberwachung. Desweiteren ist durch neue Hypnotika (Desfluran, Sevofluran Propofol), Opiode (Remifentanil, Alfentanil) und Muskelrelaxantien (Cisatracurium, Mivacurium, Rocuronium) mit kürzerer Halbwertszeit sowie durch andere Adjuvantien eine bessere Steuerung der Narkosetiefe möglich [Wilhelm 2006].

Die Überwachung der Narkosetiefe mittels der Elektroenzephalographie (EEG) stellt eine der jüngsten Entwicklungen in der Geschichte der Anästhesie dar.

2.1 Ziele der Anästhesie

Die Bedeutung der Anästhesie bestand damals wie auch heute darin, dem Patienten die Schmerzen der Operation zu nehmen sowie dem Operateur ein ruhiges Arbeitsfeld zu verschaffen und ihm dadurch die Verfeinerung der operativen Techniken zu ermöglichen.

Dabei ist es seit jeher das Ziel des Anästhesisten, die Narkosetiefe dem einzelnen Patienten sowie auch dem momentanen Stand der Operation anzupassen. Zum einen gilt es, eine unzureichende Narkosetiefe zu vermeiden, die für den Patienten eine unzureichende Stressabschirmung, Analgesie oder sogar intraoperative Wachheit (Awareness) bedeuten kann. Doch ebenso unerwünscht ist eine zu tiefe Anästhesieführung, die zu hämodynamischer Instabilität führt und vor allem in Hinsicht auf den kardial, zerebral oder nephrologisch vorerkrankten Patienten verhindert werden muss. Weitere negative Auswirkungen sind ein verzögertes postoperatives Erwachen und verlängerte Überwachungszeiten, welche zu einer verstärkten Personalbindung und verlängerten OP-Belegung führen, sowie eine zusätzliche Kostensteigerung durch einen unnötig hohen Anästhetikaverbrauch [Wilhelm 2006].

2.2 Steuerung der Anästhesietiefe

Zur Beurteilung der Narkosetiefe, in der sich der Patient gerade befand, diente dem Anästhesisten bis vor kurzem lediglich die Beobachtung klinischer Parameter. Zu diesen gehören vor allem

- Blutdruck,
- Herzfrequenz,
- Atemfrequenz,
- Pupillenspiel,
- Schwitzen,
- Tränenfluss
- und Patientenbewegung [Wilhelm 2006]

Hierbei handelt es sich um hämodynamische Werte und vegetative Zeichen, die zum Teil schon 1937 von Guedel zur Stadieneinteilung der Narkosetiefe bei der inhalativen Anästhesie mit Äther genutzt wurden. Im Gegensatz zur damaligen Zeit, als Äther als Monoanästhetikum benutzt werden konnte, da es sowohl eine Ausschaltung des Bewusstseins als auch eine Analgesie und Muskelrelaxierung hervorrief, handelt es sich jedoch heute meist um Anästhesien, bei denen zumindest zwei Wirkstoffklassen kombiniert werden. Die intraoperative Zufuhr von Opioiden erschwert hierbei die zuverlässige Beurteilung der Narkosetiefe anhand von Hämodynamik und vegetativer Stabilität [Domino 1999]. Zusätzlich können der Blutdruck und die Herzfrequenz sowohl durch die Begleitmedikationen des Patienten sowie auch durch dessen Vorerkrankungen in einem Maße beeinflusst werden, das die Interpretation dieser Daten zur Narkosetiefensteuerung unmöglich macht. Sobald eine Muskelrelaxierung benötigt wird, entfällt ein weiterer Indikator für unzureichende Bewusstseinsausschaltung, die spontane Patientenbewegung.

Die Wahrscheinlichkeit von Awareness mit Schmerzempfinden wird in der Literatur mit unter 0,03% angegeben [Lyons 1991, Pedersen 1989], ohne Schmerzwahrnehmung mit 0,2 bis 0,4% [Jones 1986, Liu 1991, Ranta 1998]. Hierbei wird die Inzidenz von Awareness durch die intraoperative Muskelrelaxation verdoppelt [Sandin 2000].

Wie notwendig ein zusätzlicher Parameter zur Einschätzung der Narkosetiefe ist, zeigten auch zwei vor kurzem erschienene Studienergebnisse: Untersuchungen von Luginbühl et al. [2002] zeigten, dass ein bedeutender Anteil von Patienten mit Awareness während Allgemeinanästhesien keinerlei hämodynamische Veränderungen während dieser Zeit bot. Dies zeigt, dass eine unzureichende Narkosetiefe nicht durch die klinischen Parameter allein ermittelt werden kann. Desweiteren konnten Kreuzer und Mitarbeiter die interindividuelle

Variabilität des Anästhetikabedarfs zeigen [Kreuer 2005]. Diese weist auch bei Beachtung von Geschlecht und Alter des Patienten noch eine erhebliche Schwankungsbreite auf [Wilhelm 2005]. Aus diesen Gründen führte man ein neues Verfahren zur Überwachung der Narkosetiefe in den klinischen Alltag ein, das EEG. Dieses nutzt die Tatsache, dass Anästhetika zu einer Veränderung der Gehirnaktivität führen.

2.3 Die Entwicklung des EEG

Die erste erfolgreiche Registrierung des EEG beim Menschen gelang dem Jenenser Psychiater Hans Berger. Er veröffentlichte 1929 eine Arbeit mit dem Titel „Über das Elektroenzephalogramm des Menschen“. Nur kurze Zeit später führte dieser auch erste EEG-Ableitungen während Chloroformnarkosen durch [Berger 1929, Pichlmayr 1983]. Es folgten weitere Untersuchungen durch Gibbs und seine Mitarbeiter, die sich mit der Beeinflussung des EEG durch verschiedene Pharmaka beschäftigten. Doch erst ab den 1980er Jahren setzten intensivere Forschungen zur Anwendung des EEG während Allgemeinanästhesien ein. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die Technik bereits so weit entwickelt, dass leistungsfähige Computer zur Verfügung standen, die eine zeitnahe Auswertung des Narkose-EEG ermöglichten. Zu den bedeutensten Gruppen im deutschen Raum gehörten Ina Pichlmayr und Mitarbeiter aus Hannover, die Arbeitsgruppe um Schwindler, Schüttler, Lauven und Stoeckel sowie die Gruppe um Kugler und Doenicke [Wilhelm 2006].

2.4 Wie entsteht das EEG

Das mittlere Hirngewicht beträgt beim Neugeborenen etwa 370-400g und nimmt bis zum Erwachsenenalter auf etwa 1400g zu. Bereits zum Zeitpunkt der Geburt besteht das menschliche Gehirn aus rund 15 Milliarden Nervenzellen. Während der weiteren Entwicklung wachsen lediglich die Dendriten und Achsenzylinder, sodass sich zahlreiche neue Synapsen bilden können.

Die menschliche Gehirnrinde besteht aus 6 Schichten von Nervenzellen (Neuronen). Bei der Aktivierung eines Neurons kommt es zu Ionenverschiebungen, die zu einem elektrischen Potenzialgefälle entlang der Zellmembran führen. Bei diesen sogenannten postsynaptischen Potenzialen handelt es sich um elektrische Dipole, die sich in begrenztem Ausmaß auch auf die Umgebung der Zelle ausdehnen [Zschoke 2002].

Die Summe aller postsynaptischen Potenziale (der exzitatorischen und inhibitorischen) bildet die Grundlage für das EEG. Hierbei bilden die senkrecht zur Kopfoberfläche orientierten großen Pyramidenzellen die vertikal ausgerichteten Potentiale, die von den Elektroden des Elektroenzephalographen erfasst werden können. Beim EEG handelt es sich also zunächst einmal um ein Abbild der kortikalen Aktivität. Diese wird jedoch von zahlreichen tieferliegenden Strukturen beeinflusst.

Das ascendierende retikuläre Aktivierungssystem reguliert das Erregungsniveau der Großhirnrinde bezüglich des Bewusstseinsgrades „Wachen-Schlafen“ sowie des EEG-Musters „Synchronisation und Desynchronisation“. Dieses unspezifische Projektionssystem ist eine aufsteigende Leitungsbahn, die Nervenimpulse vom Thalamus zur gesamten Rindenregion leitet. Dabei wird das Erregungsniveau dieses Systems sowohl durch die Formatio reticularis des Hirnstamms als auch durch Afferenzen der Sinnesorgane und Efferenzen der Hirnrinde kontrolliert [Ebe und Homma 2002]. Weitere neuronale Faktoren, die die EEG-Tätigkeit beeinflussen, sind das limbische System und der Hypothalamus. Zu den humoralen Faktoren gehören die Atmung und der Kreislauf (O_2 , CO_2), der Stoffwechsel (pH, Elektrolyte, Nahrung) und das Blut (Enzyme, etc.).

Das Ziel der elektroenzephalographischen Untersuchung ist die Registrierung und Analyse pathologischer Zustände wie Epilepsie, medikamentöse Intoxikation, Meningoenzephalitis, Hirntumore, Demenzen oder auch die Narkose.

2.5 Technik der EEG-Registrierung

Zunächst müssen Elektroden auf der Kopfhaut befestigt werden, welche die Potentialschwankungen der Großhirnrinde erkennen und zum EEG-Gerät (Elektroenzephalograph) weiterleiten. Die beiden wohl bekanntesten Elektrodentypen sind die Napf- und die Nadelelektroden, außerdem sind Z-Elektroden, Pilzelektroden, Brückenelektroden und Ohrclipelektroden erhältlich. Zu den verwendeten Materialien gehören Silber bzw. Silberchlorid, Gold, Platin oder Edelstahl. Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Unterschiede zwischen Napf- und Nadelelektroden.

Tab. 1: Gegenüberstellung von Napf- und Nadelelektrode [entnommen aus Ebe und Homma 2002]

	Napfelektrode	Nadelelektrode
Impedanz	niedrig	Hoch
Klebpaste	notwendig	nicht notwendig
Elektrodenübergangswiderstand	unter 10 kΩ	über 10 kΩ
Desinfektion	bei Infektionsrisiko	Unerlässlich
Polarisierung	gering	Stark
Wellenform	unverzerrt	Amplituden der langsamen Wellen oft künstlich erniedrigt

Die Napfelektroden werden mit Hilfe einer elektrolythaltigen Paste auf der Kopfhaut befestigt, die Nadelelektroden werden in die Epidermis der Haut eingestochen.

Die Anordnung der Elektroden für neurologische oder psychiatrische Fragestellungen geschieht meist nach dem 10-20-System.

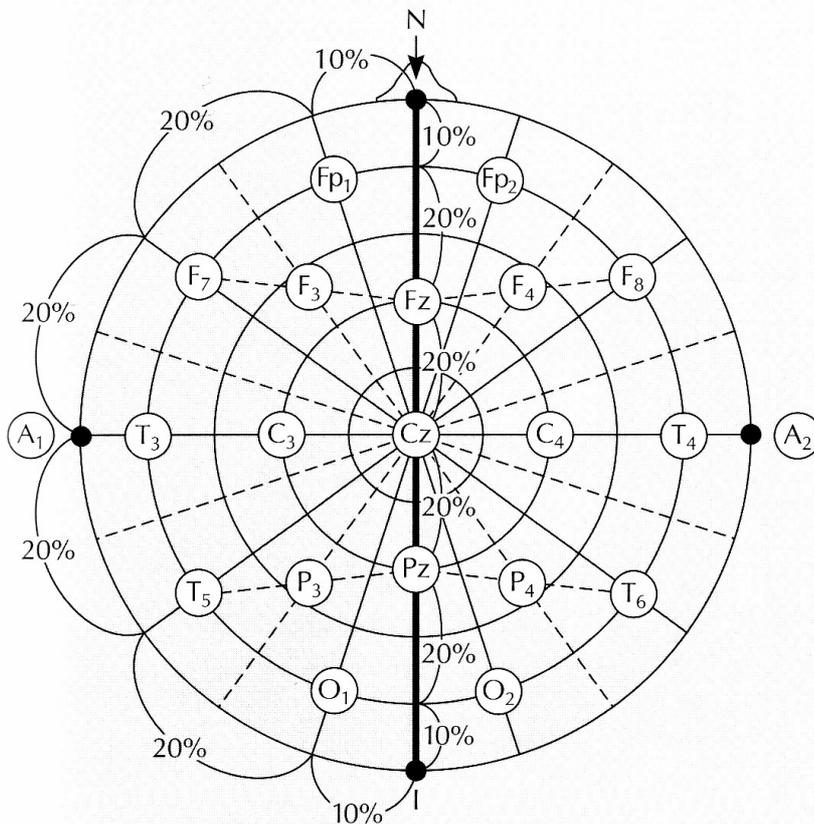


Abb. 1: Darstellung des 10-20-Elektrodensystems [entnommen aus Ebe und Homma 2002]

Hierbei bilden die Nasenwurzel (N=Nasion), die Protuberantia occipitalis externa (I=Inion) und die beiden vorderen Gehörgangöffnungen anatomische Orientierungspunkte. Die Verbindungslinie zwischen der Nasenwurzel und der Protuberantia occipitalis sowie die Verbindungslinie zwischen den beiden Gehörgangöffnungen werden in 10-20-20-20-20-10 % aufgeteilt. Ebenso teilt man die beiden Halbkreise von der Nasenwurzel über eine der beiden Gehörgangöffnungen zur Protuberantia occipitalis in 10-20-20-20-20-10 % auf.

Das EEG-Gerät misst die Potentialdifferenzen zwischen 2 Elektroden und verstärkt diese. Misst man die Potentialdifferenz zwischen einer Ableitelektrode (differente Elektrode) und einer Bezugs- bzw. Referenzelektrode, so spricht man von einer Bezugs- bzw. Referenzableitung. Bestimmt man hingegen die Potentialdifferenz zwischen 2 verschiedenen differenten Elektroden, so spricht man von bipolarer Ableitung.

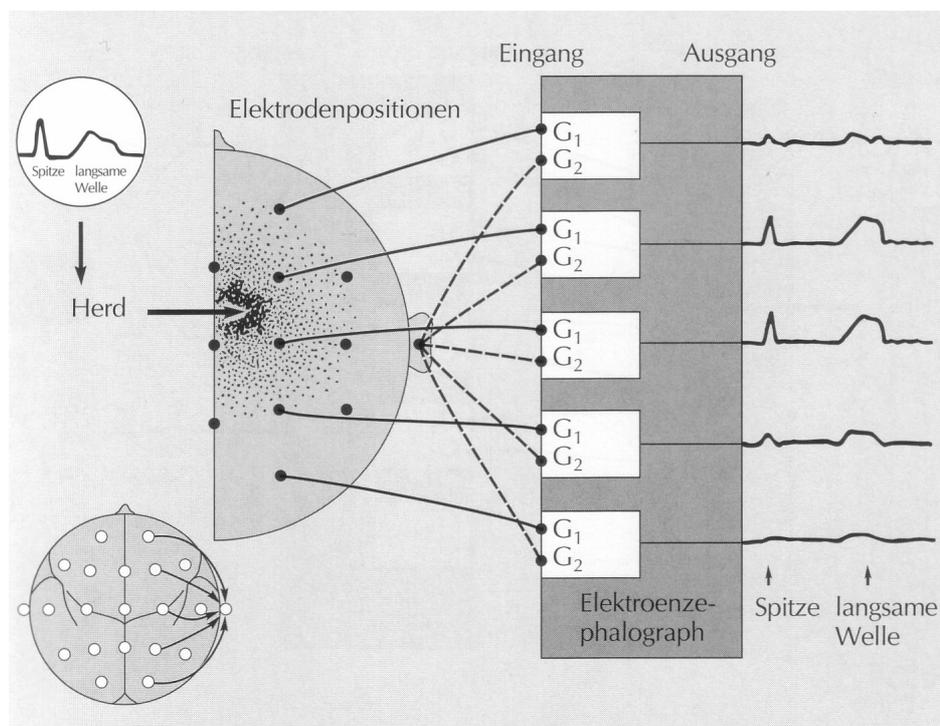


Abb. 2: Bezugsableitung (Referenzableitung) [entnommen aus Ebe und Homma 2002] Bei diesem Verfahren werden unterschiedliche Elektroden an die Verstärkereingänge G1 und eine gemeinsame Referenzelektrode an G2 angeschlossen. Platziert man die Referenzelektrode über einer Region, die kaum elektrische Tätigkeit aufweist, so wird die EEG-Kurve vor allem von der Tätigkeit der differenten Elektroden bestimmt. Somit sind Amplitudenvergleiche zwischen den einzelnen Ableitpunkten möglich. Der Ursprungsort einer bestimmten Welle liegt dann an der Stelle, an der die Amplitude am größten ist.

Die Aufzeichnung des EEG erfolgte früher auf Papier, mittlerweile ist eine digitale Speicherung auf elektronischen Datenträgern möglich. Das EEG wird zunächst lediglich in seinen Rohdaten erfasst und kann zu einem späteren Zeitpunkt über verschiedene Elektrodenverschaltungen mannigfaltig gedeutet werden.

2.6 Frequenzen im EEG

Das EEG stellt sich graphisch in Form unterschiedlicher Wellen dar, die sich anhand ihrer Frequenz definieren lassen. Die Frequenz (Einheit = Hertz) gibt die Anzahl von gleichartigen Wellenzyklen pro Sekunde an. An der Kopfoberfläche können Frequenzen im Bereich von 0 bis 30 Hz abgeleitet werden. Im Bereich der Großhirnrinde kommen zwar auch höherfrequente Potentialschwankungen vor; diese werden jedoch auf ihrem Weg über die Hirnhäute, Liquorschicht, Knochen und Haut gedämpft. Diesen Mechanismus nennt man Tiefpassfilterung [Wilhelm 2006]. Das Spektrum der EEG-Frequenzen wird üblicherweise in 4 willkürlich festgelegte Bereiche unterteilt, die mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden:

- Beta-Bereich (β) >13 Hz
- Alpha-Bereich (α) 8-13 Hz
- Theta-Bereich (θ) 4-8 Hz
- Delta-Bereich (δ) 0,5-4 Hz

Frequenzen im Bereich unter 0,5 Hertz werden als Subdelta-Bereich bezeichnet.

Alpha-Wellen (8-13 Hz) treten beim gesunden Erwachsenen im Wach- und Ruhezustand bei geschlossenen Augen auf. Die Amplitudenhöhe beträgt zwischen 10 und 50 μV , selten auch bis zu 100 μV . Sie dominieren vor allem in der Vertexregion und parietooccipital.

Kommt es durch Augenöffnen oder auch Schmerzen, Anspannung oder kognitive Arbeit zu einem erhöhten Aufmerksamkeitsniveau, so werden die Alpha-Wellen gehemmt. Stattdessen nimmt der Anteil von Beta-Wellen (über 13 Hz) zu. Diese besitzen im wachen Zustand meist eine Amplitude von weniger als 20 μV . Im Einschlafstadium treten oft Gruppen solcher raschen Wellen auf, die als Schlafspindeln oder Sigmaspindeln bezeichnet werden [Ebe und Homma 2002].

Zu den langsamen Wellen zählt man die Theta- (4-8 Hz) und Delta-(0,5-4 Hz) Aktivität. Sie variieren sehr stark bezüglich der Amplitudenhöhe, wobei durchaus auch Amplituden von mehreren 100 μV vorkommen. Theta- und Deltawellen finden sich als Normalbefund im EEG eines schlafenden Erwachsenen.

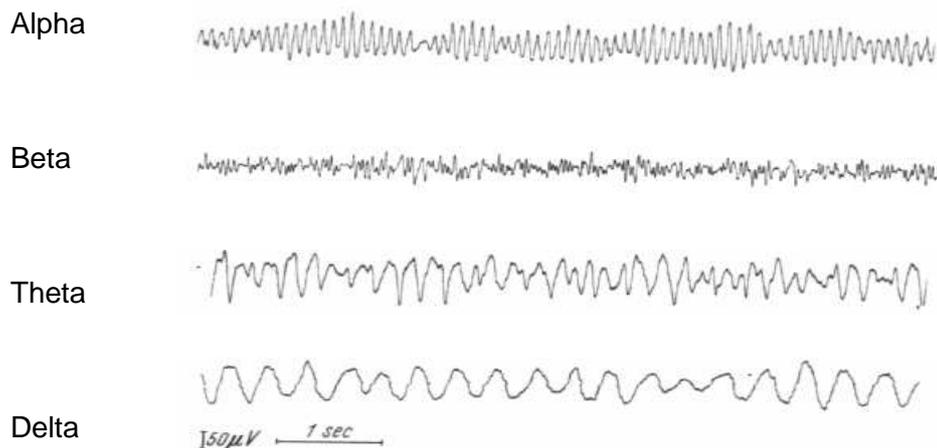


Abb.3: Typische EEG-Befunde für die Frequenzbereiche α , β , θ , und δ [entnommen aus Wilhelm und Kreuer 2003]

Um nicht interessierende oder störende Frequenzbereiche aus dem aufgezeichneten Signal zu eliminieren, kann man eine variable Filterung aktivieren. Diese führt zu einer frequenzabhängigen Verstärkung des EEG. Der Tiefpassfilter lässt tiefe Frequenzen passieren und dämpft hohe Frequenzen, der Hochpassfilter hingegen lässt hohe Frequenzen passieren und dämpft die tiefen. Meistens wird ein 0,53-Hz-Hochpassfilter sowie ein 70-Hz-Tiefpassfilter benutzt [Zschoke 2002]. Als Grenzfrequenz bezeichnet man diejenige Frequenz, bei der die EEG-Wellen nur noch mit 70 % ihrer Amplitude dargestellt werden [Rappelsberger 2000].

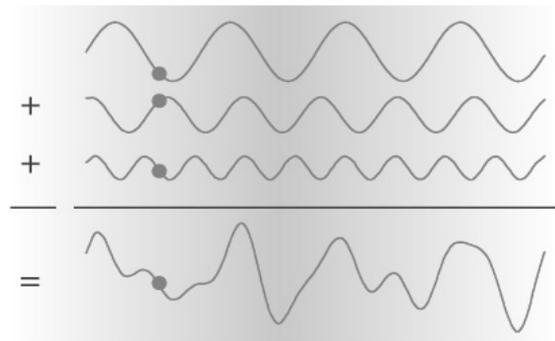
2.7 Parameter zur Interpretation des EEG

Da die Analyse des Roh-EEG-Signals sehr aufwendig und zeitintensiv ist, suchte man lange nach sogenannten Monoparametern [Schmidt 2004], die eine Beurteilung der aktuellen Narkosetiefe sowie deren zeitlicher Veränderung ermöglichen. Hierzu greift man auf die Analyse des Frequenzbereiches (frequency domain) und des Zeitbereiches (time domain) zurück. Dabei bedient man sich zur Analyse des Frequenzbereiches der Fast-Fourier-Transformation.

Die Fast-Fourier-Transformation begreift jedes abgeleitete EEG-Signal als eine Überlagerung verschiedener Sinusschwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden [Rampil 1998, Röpcke 2001].

Sinusschwingungen

Addition



Zerlegung

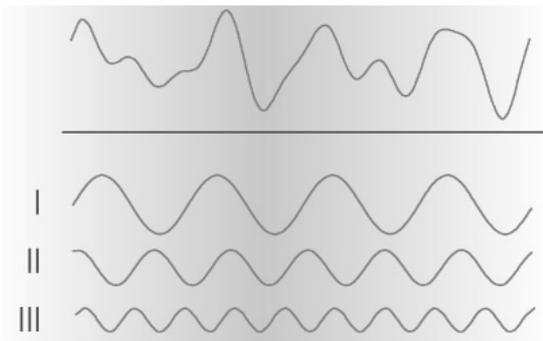


Abb. 4: Prinzip der Fourier-Transformation [entnommen aus Schultz et al 2003]

Sie zerlegt das Signal in die einzelnen Schwingungen und ermöglicht damit eine Beurteilung der Frequenzverteilung. Das Ergebnis wird graphisch als so genanntes Leistungs- oder Powerspektrum dargestellt. Hierbei wird das Frequenzspektrum (in Hz) auf der x-Achse und die dazugehörige Power (in μV^2) auf der y-Achse abgebildet.

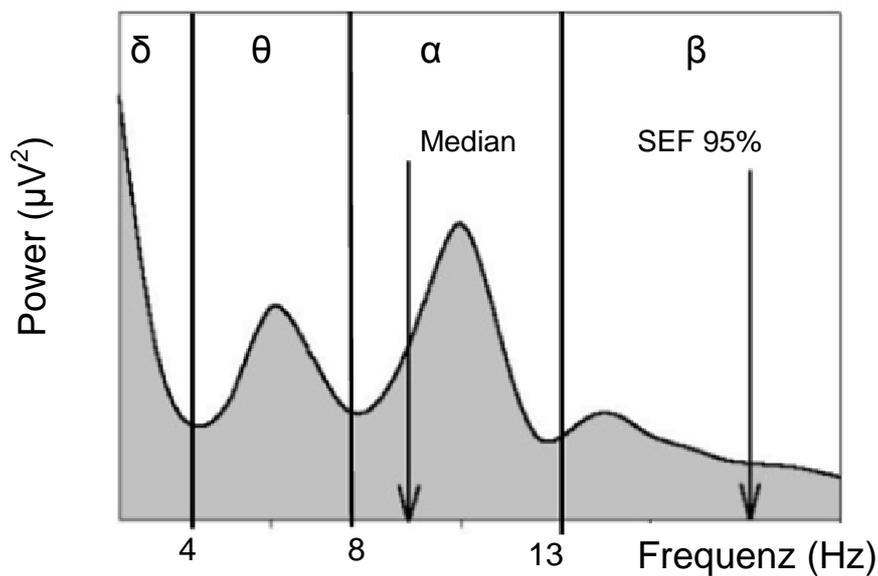


Abb. 5: Das Power- oder Leistungsspektrum [Wilhelm und Kreuer 2003]

Die Gesamtaktivität des Powerspektrums entspricht der Fläche unterhalb der Kurve. Zusätzlich geben die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz die Verteilung des Powerspektrums wieder. Als Medianfrequenz wird diejenige Frequenz bezeichnet, unter- und oberhalb derer 50% der Gesamtaktivität liegen [Wilhelm 2006]. Diejenige Frequenz, unterhalb derer sich 95% der Gesamtaktivität befinden, wird als spektrale Eckfrequenz 95% (SEF95%) definiert.

Darüber hinaus gibt die relative Bandleistung an, welchen Anteil die Power eines bestimmten Wellenbereiches am Gesamtpowerspektrum hat.

2.8 Einteilung von Schlaf- und Narkosestadien

Im Jahre 1920 beschrieb Guedel als erster eine Stadieneinteilung der Äthernarkose, die sich an klinischen Merkmalen orientierte. Seitdem folgten zahlreiche Versuche, eine Narkosestadieneinteilung anhand des EEG zu definieren.

Basierend auf den enzephalographischen Aufzeichnungen zum Schlaf-EEG durch Loomis und unter Berücksichtigung der Narkosestadien von Guedel erschienen in den folgenden Jahrzehnten verschiedene Narkosestadieneinteilungen. Exemplarisch seien hier die Einteilungen nach Gibbs und Gibbs (1951), Schneider und Thomalske (1956), Martin (1959), Kugler (1966) und Kubicki (1968) genannt. Diese werden in der nachfolgenden Tabelle kurz gegenübergestellt [Kugler 1981].

Tab. 2: Einteilungen der Schlaf- und Narkosestadien [entnommen aus Kugler 1981]

Zustand (Beurteilungs- art)	Ausgangs- lage	Stadien-Einteilungen						Autoren	
		A	B	C	D	E	-		
Schlaf (EEG)	Wach							Loomis (1935)	
Narkose (Klinik)		I	II	III 1 2 3 4			IV	Guedel (1920)	
Narkose (EEG)		I Induktion	L Leichte Narkose	M Mittlere Narkose	T Tiefe Narkose	K Komatöser Narkose- zustand = Toleranz- grenze		Schneider und Thomalske (1956)	
		Very light sleep	Light sleep	Moderate sleep	Very deep sleep	-		Sadove, Becka, Gibbs (1967), Gibbs und Gibbs (1951)	
	0	I	II	III	IV	V	Vi	Martin (1959)	
	A0	A1, A2	Bo, B1, B2	C0,C1, C2	D0, D1, D2	E0, E1, E2	F	-	Kugler (1966)
	Normal	Aktivations- Stadium Einschlaf- Stadium Chirurg. Schlafst. Stadium des narkot. Tief- Schlafes Stadium des kompl. narkot. Tiefschlafes						Kubicki (1968)	

2.9 Das EEG in der Anästhesie

Zur Ableitung des EEG-Signals bei der Narkosetiefenmessung wird lediglich eine einzige Ableitung benötigt, da es sich um generalisierte EEG-Veränderungen handelt. Üblicherweise werden hierzu Einmal-Klebeelektroden benutzt. Um einen möglichst geringen Elektrodenhautwiderstand zu erhalten, wird die Haut zunächst mit speziellen Cremes oder Alkohol von Fett und Hautschuppen befreit. Die Klebeelektroden werden im Bereich der unbehaarten Stirn möglichst nah am Haaransatz befestigt, um Artefakte durch Augen- oder Lidschlagbewegungen zu minimieren.

2.10 EEG-Veränderungen während Allgemeinanästhesie

Das Ruhe-EEG eines gesunden Erwachsenen ist durch ein altersabhängiges Mischbild aus Alpha- und Beta-Aktivität gekennzeichnet. Die meisten Anästhetika (volatile Anästhetika, Barbiturate, Etomidat, Propofol) führen dosisabhängig zu ähnlichen Veränderungen des EEG-Musters [Wilhelm 2006]:

- Geringe Anästhetikadosen führen zu einer Desynchronisation bei überwiegend hochfrequentem Beta-Rhythmus.
- Mit zunehmender Sedierung treten dann vermehrt langsame Frequenzen auf. Zunächst kommt es zu synchronisierter Theta-Aktivität, die dann aber in einen Deltarhythmus mit abnehmender Frequenz und zunehmender Amplitude übergeht
- Eine weitere Steigerung der Anästhetikadosierung führt zu einer zunehmenden Minderung der elektrischen Aktivität bis hin zum Nulllinien-EEG. Wird das isoelektrische EEG („Suppression“) noch von kurzen Aktivitätsphasen („Bursts“) durchbrochen, so spricht man vom Burst-Suppression-EEG. Schließlich liegt nur noch ein Nulllinien-EEG vor (auch als kortikale Stille bezeichnet), welches jedoch bei Beendigung der Anästhetikazufuhr vollständig reversibel ist.
- Bei der Narkoseausleitung können die EEG-Veränderungen in umgekehrter Reihenfolge beobachtet werden.

Die unterschiedlichen EEG-Befunde, die bei allmählicher Steigerung der Anästhetikazufuhr durchlaufen werden, stellt Abbildung 12 dar.

Eine stark vereinfachte Zuordnung der einzelnen Frequenzbereiche zu den unterschiedlichen Sedierungsstufen zeigt Tabelle 3.

Tab. 3: Dosisabhängige Effekte der meisten Anästhetika auf das Roh-EEG [modifiziert nach Bruhn 2004]

wach	alpha-Wellen
leichte Sedierung	beta-Wellen
zunehmende Sedierung	theta-Wellen
Allgemeinanästhesie	delta-Wellen
weitere Dosissteigerung	Burst-Suppression Nulllinien-EEG

Am EEG im hohen Lebensalter fällt vor allem auf, dass es zu einer deutlichen Verlangsamung der Alpha-Frequenz im Wachzustand kommt [Christian 1984]. Im Schlafzustand hingegen findet sich eine reduzierte Delta-Aktivität. Die Amplituden der Delta-Wellen sind zusätzlich vermindert. Aus diesem Grunde weist auch das Narkose-EEG des älteren Menschen eine geringere absolute Deltaleistung auf.

2.11 Anforderungen an ein Narkose-EEG-Monitoring

Für den Einsatz eines EEG-Monitors zur Steuerung der Narkostiefe müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Das EEG muss am Narkosearbeitsplatz ohne großen Zeit- und Arbeitsaufwand verfügbar sein.
- Der EEG-Befund muss anhand eines Parameters ausgegeben werden, der leicht verständlich und interpretierbar ist.
- Die EEG-Bewertung sollte anhand einer Skala mit monophasischem Verlauf erfolgen, d.h. es sollte ein kontinuierlicher Abfall oder Anstieg im Übergang zwischen „Wachzustand – Anästhesie – Nulllinien-EEG“ sichtbar sein [Wilhelm 2003].

2.12 EEG-Monitorsysteme

Die verwendeten EEG-Monitorsysteme BIS-Monitor (BIS[®], Aspect Medical Systems, Natick, USA) und Narcotrend (MonitorTechnik, Bad Bramstedt) werden im Folgenden kurz vorgestellt.

2.13.1 Der BIS-Monitor

Beim BIS-Monitor A-2000 handelt es sich um ein mittlerweile weltweit eingeführtes System zur automatischen Beurteilung des Narkose-EEG. Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine spezielle Einmal-Klebelektrode (BIS-Sensor[®]), die auf der Stirn des Patienten - vorzugsweise über der dominanten Hemisphäre - befestigt wird. Diese Klebelektrode enthält eine Referenz- sowie zwei Messelektroden (Abb. 6) [Wilhelm 2003].



Abb. 6 und 7: Der BIS-Monitor in situ. Das Display zeigt oben links den aktuellen BIS-Wert, daneben die Signalqualität, das EMG-Balkendiagramm, die Burst-Suppression-Ratio und das Roh-EEG. Im unteren Bereich sieht man die Verlaufsübersicht der letzten Stunden [entnommen aus Bruhn 2004]

Der BIS-Monitor wird zum einen als Kompaktmonitor angeboten, wie er in Abbildung 7 dargestellt ist; zum anderen sind auch Einschubmodule für die meisten Anästhesie-Monitorsysteme erhältlich.

Das EEG-Rohsignal wird geräteintern über einen speziellen Analog-Digital-Konverter umgewandelt und als sogenannter BIS-Wert auf dem Display ausgegeben.

Zur EEG-Analyse bedient man sich des mathematischen Verfahrens der Fast-Fourier-Transformation. Diese ergibt ein Powerspektrum sowie ein Phasenspektrum (Abb. 8) [Wilhelm 2006].

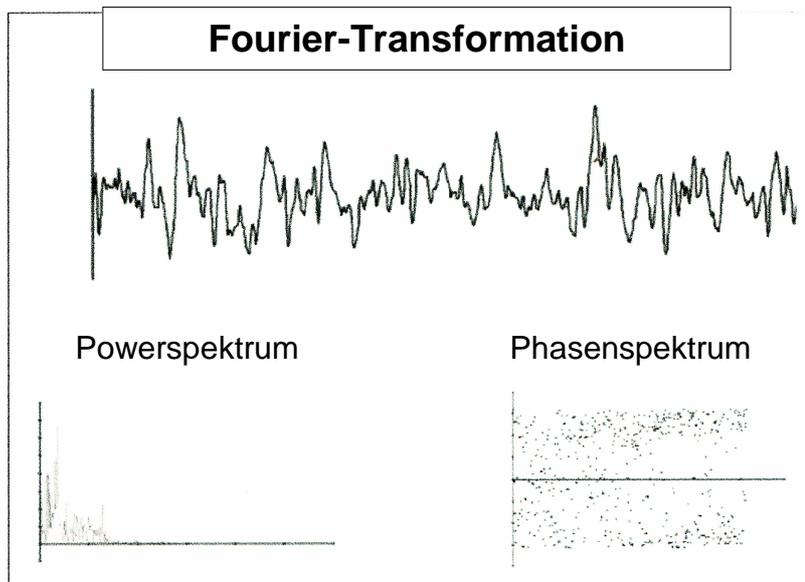


Abb. 8: Das mathematische Verfahren der Fourier-Transformation [modifiziert nach Rampil 1998]

Aus dem Powerspektrum lassen sich häufig genutzte EEG-Parameter wie die spektrale Eckfrequenz f_{95} und der Median berechnen. Die so genannte Bispektralanalyse untersucht das Phasenspektrum, inwieweit eine Kopplung der Phasenwinkel verschiedener Frequenzen vorliegt. Dieses Verfahren ist sehr rechenaufwändig und wurde bereits in den 1960er Jahren entwickelt; die Nutzung für EEG-Untersuchungen wurde jedoch erst durch die Fortschritte der Computertechnologie in den 1980er Jahren möglich.

Abbildung 9 zeigt die einzelnen Komponenten des Bispektralindex. Hierzu gehören außer der Burst-Suppression-Ratio noch die relative β -Ratio als Parameter aus dem Powerspektrum und der Parameter SyncFastSlow, eine Rechengröße aus der Bispektralanalyse.

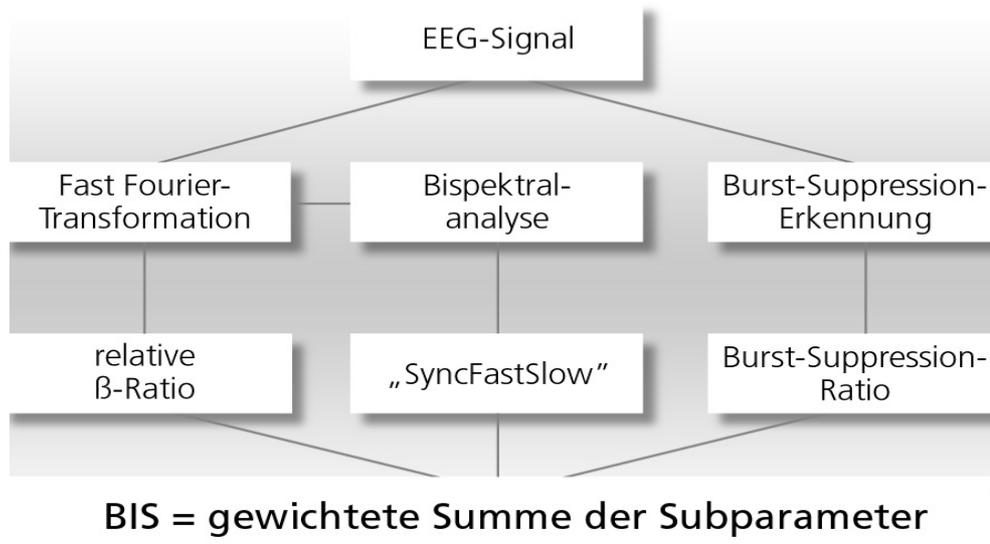


Abb.9: Komponenten des Bispektralindex [modifiziert nach Rampil, 1998]

Der BIS-Wert (BIS = Bispectral Index Scale) ist eine dimensionslose Zahl zwischen 100 (wach) und 0 (keine EEG-Aktivität).

Für die neueren Softwareversionen (ab BIS-Version 3.0) wurde folgende Zuordnung der BIS-Werte empfohlen [Johansen 2000]:

- | | |
|------------------------------------|----------|
| ▪ Wachheit / Erinnerung intakt | 100 – 85 |
| ▪ Sedierung | 85 – 65 |
| ▪ Allgemeinanästhesie | 65-40 |
| ▪ Zunehmend Burst-Suppresssion-EEG | 30 - 0 |

Es existieren bereits mehrere Untersuchungen an gesunden Freiwilligen sowie an Patienten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Höhe des BIS-Wertes und der Konzentration bzw. dem Effekt verschiedener Anästhetika beschäftigen. Doi [1997], Struys [1998] und Iselin-Caves [1998] beschrieben das Verhalten des BIS-Wertes unter Propofolzufuhr, Flaishon [1997] für Thiopental und Liu [1996] sowie Glass [1997] für Midazolam. Für alle diese Substanzen zeigte sich, dass zunehmende Konzentrationen von einem Abfall des BIS-Wertes begleitet werden. Ebenso erschienen Studien zur Korrelation des BIS-Wertes mit den Inhalationsanästhetika Isofluran [Glass 1997], Sevofluran [Katoch 1998] und Desfluran [Hans 1999].

Für Lachgas [Barr 1999] und Ketamin [Suzuki 1998, Sakai 1999] zeigte sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der Wirkstoff-Konzentration und der Höhe des BIS-Wertes [Wilhelm und Kreuer 2003]. Ebenso zeigte sich eine schlechte Korrelation zwischen dem Bispektralindex und der Vorhersagbarkeit von Zeitpunkten, an denen die Patienten Schmerzen empfinden [Kato 1998]. Dieses führt man darauf zurück, dass sich die anatomischen Orte für Analgesie und Hypnose unterscheiden. Unwillkürliche Bewegungen des Patienten sind somit auch bei ausreichend niedrigen BIS-Werten durchaus möglich, können hier aber auch ein Hinweis auf eine unzureichende Analgesie bei ausreichender Narkosetiefe sein.

Generell gelingt mit Hilfe des BIS-Monitors eine bessere Anpassung der Anästhetikadosierung an die wirklichen individuellen Bedürfnisse des Patienten. Dadurch werden individuelle Unterdosierungen besser vermieden und offensichtlich die Inzidenz von Awareness verringert. Der Einfluss von BIS-Monitoring auf die Inzidenz von Awareness wurde unter anderem von Myles und Leslie [2004] untersucht. Hier zeigte sich, dass 0,16% der Patienten mit BIS-Monitoring unter Awareness litten, während es in der Kontrollgruppe 0,8% waren. Auch Sandin [2003] untersuchte in einer prospektiven Studie die Inzidenz von Awareness bei 5057 Patienten mit BIS-Monitoring. Verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe aus dem Jahr 2000 zeigte sich hier eine theoretische Reduktion der Inzidenz von Awareness um 78% [Wilhelm 2006].

Zusätzlich können jedoch auch individuelle Überdosierungen verringert und somit die Aufwachzeiten verkürzt werden. So zeigte Gan [1997] im Rahmen einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie, dass die Patienten in der BIS-Gruppe signifikant weniger Propofol benötigten, schneller extubiert wurden und auch rascher im Aufwachraum verlegungsfähig waren. Ähnliche Ergebnisse wurden für Isofluran [Guignard 2001], Desfluran [Song 1997] und Sevofluran [Song 1997] berichtet, wenn zur Narkosesteuerung entweder die üblichen klinischen Kriterien oder der BIS-Wert herangezogen wurden.

2.13.2 Der Narcotrend-Monitor

Der Narcotrend wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt. Es handelt sich hierbei ebenfalls um ein automatisches EEG-Messsystem, das der Narkosesteuerung dienen soll. Das System, welches durch die Firma MonitorTechnik, Bad Bramstedt vertrieben wird, ist entweder als Kompaktmonitor (Narcotrend Compact) oder als Software für einen handelsüblichen Laptop erhältlich.

Außerdem arbeitet man noch an einem Einschubmodul für herkömmliche Anästhesie-Überwachungsmonitore.

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen den Narcotrend im klinischen Gebrauch. Das EEG-Signal wird über Klebeelektroden abgeleitet, wie sie auch beim EKG verwendet werden. Hierbei werden zur Überwachung des Narkose-EEG insgesamt 3 Elektroden auf der Stirn des Patienten möglichst nahe des Haaransatzes befestigt. Die beiden Messelektroden sollten einen Mindestabstand von 8 cm haben, der Sitz der Referenzelektrode kann frei gewählt werden.

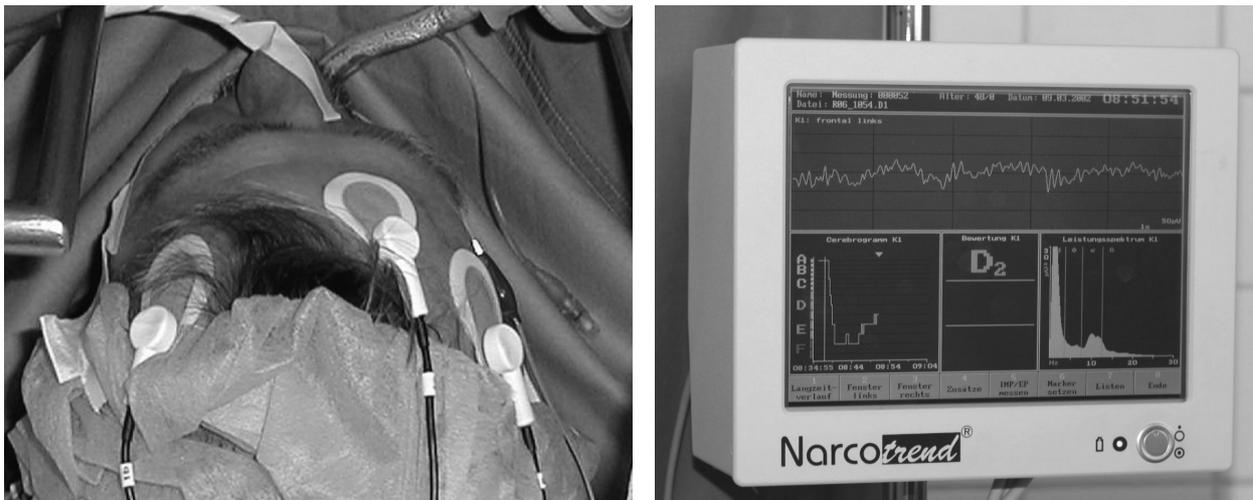


Abb. 10 und 11: Der Narcotrend-Monitor in situ. Das Display zeigt das Roh-EEG-Signal, das Narcotrend-Stadium zum aktuellen Zeitpunkt sowie im zeitlichen Verlauf (Cerebrogramm), das Powerspektrum, den Median, die spektrale Eckfrequenz 95% (SEF95) und die relativen Bandleistungen [entnommen aus Wilhelm 2003].

Nach automatischer Artefakterkennung wird das Roh-EEG-Signal im Narcotrend mittels Fourier-Transformation und Spektralanalyse prozessiert und dann anhand einer multi-variablen Analyse („Mustererkennungsalgorithmus“) bestimmten „Narkosestadien“ zugeordnet [Schultz 2003]. Diese Klassifikation orientiert sich an der Einteilung des Narkose-EEG nach Kugler [Kugler 1981]. Sie besteht aus 6 EEG-Stadien (A-F) mit 14 Unterstadien, die den unterschiedlichen Hypnosetiefen zugeordnet werden können [Wilhelm 2006]:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|
| ▪ Wachheit | A |
| ▪ Müdigkeit / geringe Sedierung | B ₀₋₂ |
| ▪ Sedierung / oberflächliche Anästhesie | C ₀₋₂ |
| ▪ Allgemeinanästhesie | D ₀₋₂ |
| ▪ Tiefe Allgemeinanästhesie | E ₀₋₂ |
| ▪ Tiefe Allgemeinanästhesie mit zunehmendem Burst-Suppression-EEG | F ₀₋₁ |

Die Einteilung der oben beschriebenen EEG-Stadien nach Kugler lehnt sich an die Klassifikation des Schlaf-EEG an [Loomis 1937]. Die Klassifikation des Narkose-EEG wurde später durch Schultz modifiziert und durch die Definition von Unterstadien erweitert. Die nachfolgende Abbildung zeigt typische EEG-Abschnitte der Stadien A-F, die die Grundlage für die Klassifikation des Narkose-EEG durch den Narcotrend-Monitor bilden.

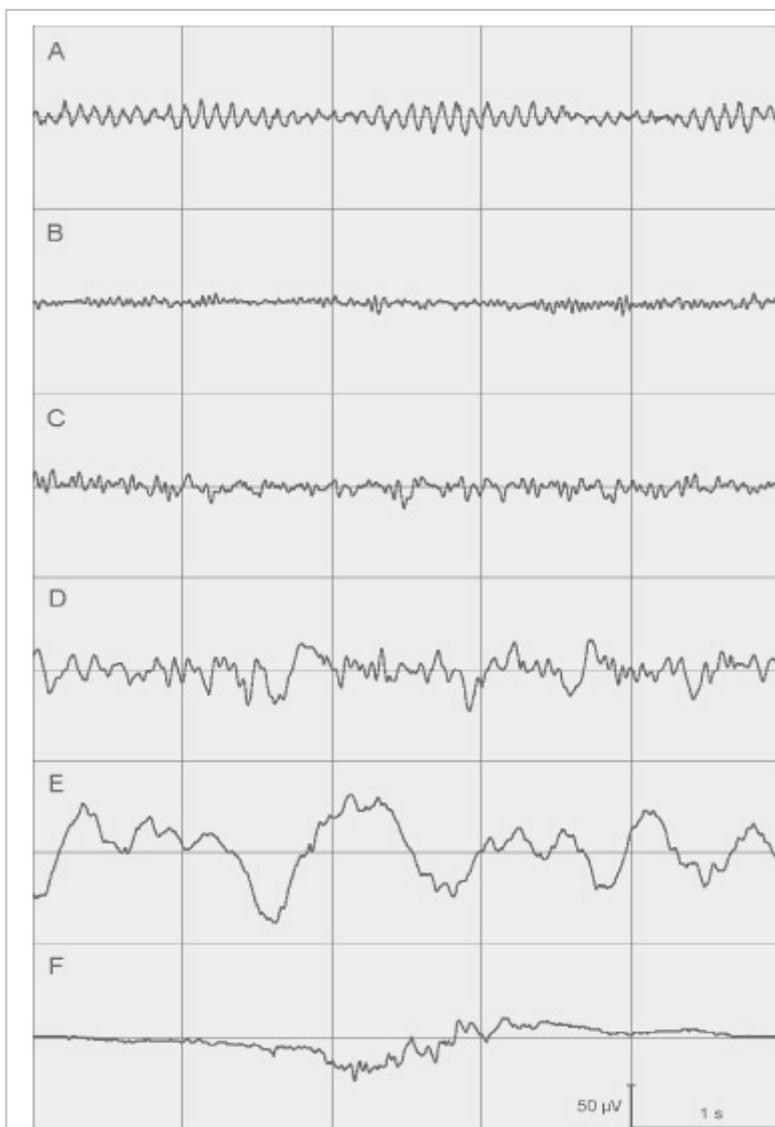


Abb.12: Übersicht der Narcotrend-Stadien A-F [modifiziert nach Bruhn 2004].

Die Narcotrend-Stadien B-F wurden in Unterstadien unterteilt, eine Aufgliederung des Stadiums A war weder im klinischen Alltag notwendig noch bei Ableitung nur eines EEG-Kanals praktikabel.

Bei der Entwicklung des Klassifikationsalgorithmus wurde zunächst ein Datensatz aus typischen EEG-Abschnitten von den Elektrodepositionen C₃-P₃ des 10-20-Systems während Allgemeinanästhesien zusammengestellt, die visuell den EEG-Stadien A-F1 zugeordnet wurden. Anschließend wurden mit Hilfe der Spektralanalyse quantitative EEG-Merkmale aus dem Zeitbereich und dem Frequenzbereich errechnet. Hierzu gehören die relativen Bandleistungen für die Frequenzbänder α , β , δ und θ , der Median (50%-Quantil), die spektrale Eckfrequenz (95%-Quantil) sowie autoaggressive Parameter [Bender 1992].

Im Rahmen einer multivariaten Diskriminanzanalyse wurden zunächst die Parameter identifiziert, die am besten geeignet waren, zwischen den verschiedenen visuell klassifizierten EEG-Abschnitten zu unterscheiden [Schultz 2003]. Aus diesen wurde eine Klassifikationsfunktion erstellt, welche die Wahrscheinlichkeit errechnet, mit denen ein bestimmter EEG-Abschnitt einem typischen EEG-Bild der Narcotrend-Stadien A-F zugeordnet werden kann. Anschließend erfolgt die Zuordnung des EEG-Abschnittes zu dem Narcotrend-Stadium mit der höchsten Übereinstimmung.

Zusätzlich wurde ein spezieller Algorithmus zur Klassifikation von Burst-Suppression-Mustern (Stadium F) entwickelt, der die Erkennung von sogenannten Suppressionslinien ermöglicht. Zur Erkennung von Augenbewegungen, Lidschlag oder Muskelaktivität anderer Art, die vor allem im Wachzustand das EEG-Muster überlagern, wurden ebenfalls zahlreiche Algorithmen eingefügt.

Die klinische Überprüfung des Klassifikationsalgorithmus fand sowohl für die Inhalationsanästhetika Desfluran, Sevofluran, Isofluran, Enfluran, Halothan und N₂O als auch für die intravenösen Anästhetika Propofol, Thiopental, Etomidat und Methohexital sowie für Midazolam statt; hierbei wurden die Substanzen mit den Opioiden Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Remifentanil verabreicht [Schultz 2003].

In Untersuchungen von Schultz et al. [2002] sowie Kreuer et al. [2001] zeigte sich eine gute Korrelation zwischen visueller Klassifikation und automatischer Narcotrend-Analyse (Vorhersagewahrscheinlichkeit $P_k=0,90$).

Eine Übersicht über den Ablauf von der Ableitung des Roh-EEG bis zur Ausgabe eines Narcotrend-Stadiums gibt Abbildung 13.

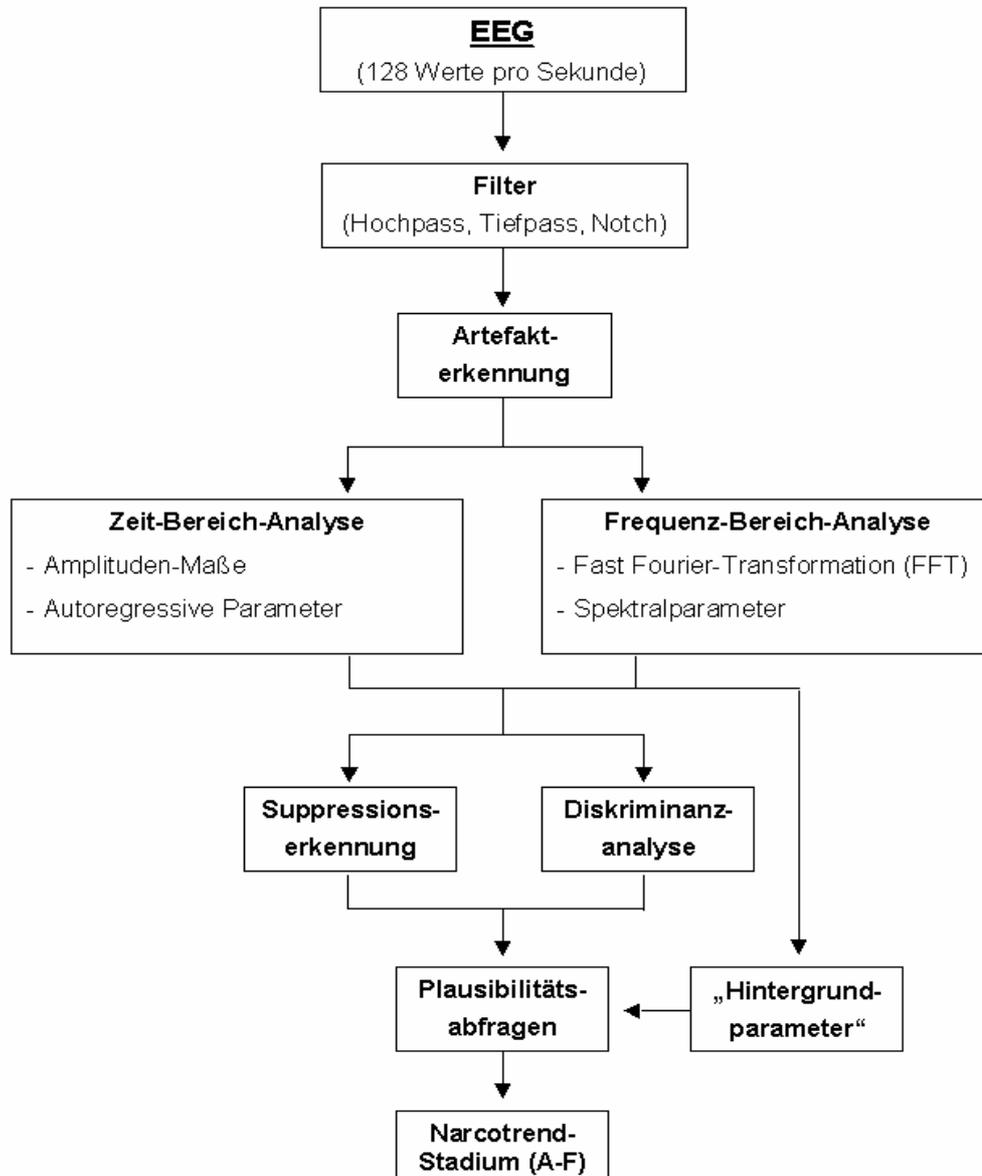


Abb. 13: Narcotrend-Algorithmus. Schematische Darstellung des Ablaufs von der Ableitung des Roh-EEG bis zur Ausgabe des Interpretationsergebnisses [Schultz 2003]

Der Narcotrend-Monitor zerlegt einen Roh-EEG-Abschnitt von einer Sekunde Dauer in 128 einzelne Punkte („sampling rate“). Jeder dieser Punkte hat wird auf einer Skala von $0-2^{12}$ beschrieben, d.h. die Auflösung („resolution“) beträgt 12 bit. Die aufgezeichneten EEG-Frequenzen liegen im Bereich zwischen 0,5 und 45 Hz.

Vor und während der EEG-Ableitung werden die Impedanzen und Potenziale in definierten Zeitabschnitten überprüft. Um eine möglichst aktuelle Darstellung der Narkosetiefe zu erreichen wird alle 5 Sekunden der vorhergehende 20-sec-EEG-Abschnitt ausgewertet. Nach dem Durchlaufen verschiedener Algorithmen zur Artefakterkennung werden die einzelnen EEG-Parameter berechnet und mit Hilfe der Klassifikationsfunktionen ein Narcotrendstadium ermittelt.

Das Ergebnis wird anschließend einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Hierbei werden anhand von Hintergrundparametern wie der Amplitudenhöhe Narkose-EEG-untypische Bilder (epileptische Potenziale oder K-Komplexe) identifiziert. Die Grenzen für diese Hintergrundparameter werden während der Ableitung eines Narkose-EEG ständig aktualisiert.

Nach einer abschließenden zeitlichen Glättung des Klassifikationsergebnisses wird das endgültig ermittelte Narcotrend-Stadium auf dem Display angezeigt.

2.14 Verwendete Pharmaka und ihr Einfluss auf das EEG

Die zur Narkoseführung eingesetzten Pharmaka werden im Folgenden anhand ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie ihrer klinischen Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, die Atmung und das zentrale Nervensystem kurz dargestellt.

2.14.1 Das intravenöse Anästhetikum Propofol

Zu Beginn der 80er Jahre wurde erstmals das Anästhetikum Propofol im klinischen Alltag erprobt.

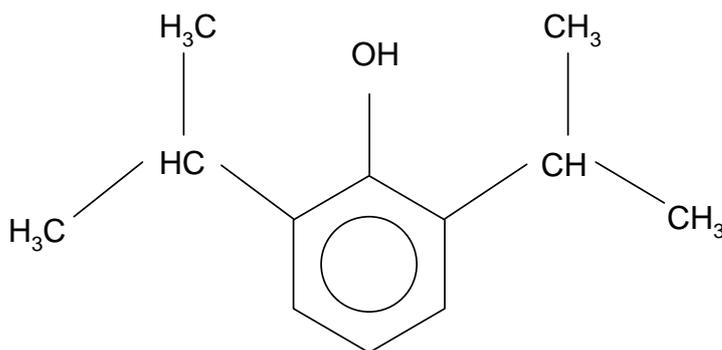


Abb. 14: Strukturformel von Propofol

Propofol, 2-,6-Di-isopropylphenol (Abb. 14) ist als alkyliertes Phenol nahezu wasserunlöslich und wird daher als Öl-in-Wasser-Emulsion vertrieben. Eigenschaften, die das Hypnotikum besonders auszeichnen, sind vor allem der rasche Wirkungseintritt, der rasche Metabolismus und die damit verbundene kurze Wirkdauer. Eine analgetische Wirkkomponente fehlt. Bei intravenöser Injektion tritt bereits nach 25-40 sec der Bewusstseinsverlust ein. Propofol besitzt ein Verteilungsvolumen von 10 l/kg, wobei es zu 98% an Plasmaproteine gebunden wird. Es kommt zur Umverteilung des in 2 Phasen, wobei die initiale Halbwertszeit 3 min und die terminale Halbwertszeit 45 min beträgt. Die metabolische Inaktivierung erfolgt in der Leber [Forth 2001]: Zunächst wird eine weitere phenolische OH-Gruppe in 4-Stellung eingeführt, anschließend erfolgt die Konjugation mit Glukuron- bzw. Schwefelsäure. Das

Endprodukt wird mit dem Harn ausgeschieden. Nach Gabe einer Einmaldosis endet die Wirkung nach 5 min.

Nach Bolusinjektion kann es durch Vasodilatation und negativ inotrope Wirkung zu einem systolischen und diastolischen Blutdruckabfall kommen. Zu den weiteren unerwünschten Wirkungen zählen ein reflektorischer Herzfrequenzanstieg, eine vorübergehende Atemdepression bis hin zur Apnoe von etwa 1-5 min Dauer sowie Schmerzen während der Injektion durch Reizung der Venenwand. In seltenen Fällen wurden exzitatorische Bewegungen und nachfolgende Krampfanfälle beobachtet.

Einflüsse von Propofol auf das abgeleitete Patienten-EEG zeigen sich bei sedierenden Dosen in einer Zunahme von Amplitude und Gesamtpower im Bereich des Beta-Anteils des EEG. Hypnotische Dosen führen zu einer Verlangsamung des EEG, Zunahme des Delta-Anteils, Verringerung von Alpha- und Betaaktivität sowie einer Verringerung der Median- und spektralen Eckfrequenz [Kuizenga 1998].

2.14.2 Das Prinzip der Target Controlled Infusion (TCI)

Üblicherweise wird die zur Einleitung oder Aufrechterhaltung notwendige Propofolmenge in der Einheit mg/kg/h angegeben und mit Hilfe eines Perfusors über die Wahl einer Infusionsrate (ml/h) injiziert. Gegen Ende der 90er Jahre wurde jedoch das Prinzip der Target Controlled Infusion (TCI) als alternative Möglichkeit zur Applikation von Propofol in den klinischen Alltag eingeführt.

Bei der TCI-Pumpe wird anstelle der Laufgeschwindigkeit in ml/h eine Ziel-Plasmakonzentration („Target“, Einheit: $\mu\text{g/ml}$) angegeben, die in der Pumpe über einen pharmakokinetischen aus Alter und Körpergewicht des Patienten berechnet wird. Seit 1997 ist in Deutschland ein Propofol-TCI-System erhältlich. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Infusionspumpe, für die man kodierte Propofol-Fertigspritzen (1% oder 2%) benötigt. Nach der Erkennung der Propofolspritze durch das TCI-System müssen als Patientendaten das Gewicht und das Alter des Patienten eingegeben werden. Akzeptiert werden ein Gewicht zwischen 30 und 150 kg sowie ein Alter im Bereich von 16 bis 100 Jahren (Verbraucherinformation Disoprifusor, AstraZeneca). Aus diesen Daten wird das Blutvolumen des Patienten berechnet. Die Steuerung der Narkosetiefe geschieht über die Eingabe der gewünschten Propofol-Plasmakonzentration durch den Anästhesisten.

Ein Mikroprozessor errechnet dann die Fördermenge, die zum Erreichen der gewünschten Plasmakonzentration erforderlich ist und regelt sie so, dass sie aufrechterhalten wird.

Die Pharmakokinetik der lipophilen Anästhetika wie z.B. Propofol erklärt man sich anhand des sogenannten 3-Kompartimentmodells [Marsh 1991]. Hierbei unterscheidet man ein zentrales Körperkompartiment (Herz, Lunge, Niere, Gehirn), ein flaches Körperkompartiment (Muskulatur und Organe) und ein tiefes Körperkompartiment (Fett und Bindegewebe). Eine Übersicht bietet Abbildung 15.

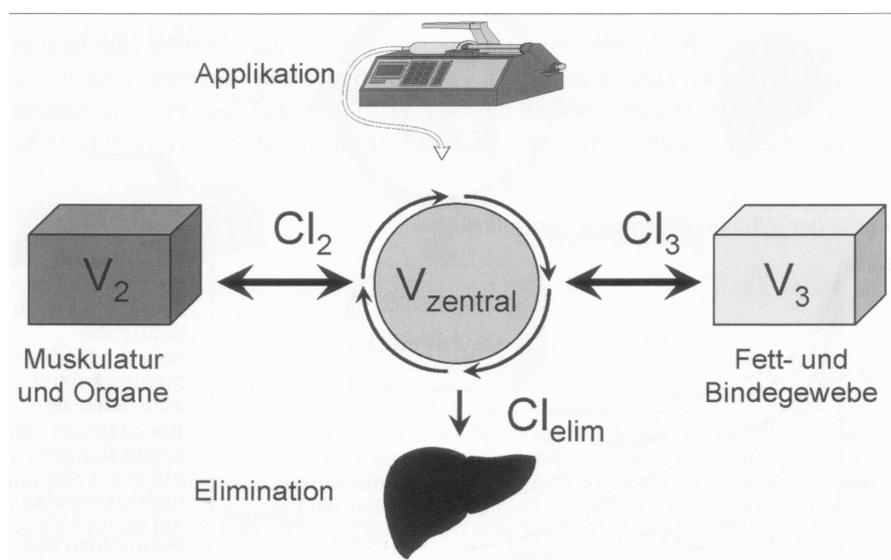


Abb. 15: 3-Kompartiment-Modell zur Pharmakokinetik von Propofol [nach Wietasch, Kapitel 23, aus Wilhelm, Bruhn, Kreuer: „Überwachung der Narkosetiefe“, 2006]

Jedes Körperkompartiment wird durch ein Verteilungsvolumen (V_{zentral} , V_2 und V_3) und durch eine Umverteilungsclearance (Cl_{elim} , Cl_2 und Cl_3) charakterisiert.

Nach intravenöser Gabe wird das Pharmakon nun zunächst über den Blutstrom ins zentrale Kompartiment aufgenommen („Anflutung“). Vom zentralen Kompartiment aus erfolgt die Elimination sowie die Umverteilung in die beiden anderen Kompartimente. In der zweiten Phase („steady state“) tritt ein Fließgleichgewicht ein. Hierbei bildet das flache Kompartiment (Muskulatur, Organe) ein schnell äquilibrierendes System; der Konzentrationsausgleich zwischen dem zentralen und dem tiefen Kompartiment (Fett, Bindegewebe) erfordert mehr Zeit. Zu diesem Zeitpunkt muss generell nur noch die Menge an Pharmakon zugeführt

werden, die auch eliminiert wird. Stoppt man nun die Infusion, so wird einerseits das Pharmakon aus dem zentralen Kompartiment eliminiert („Elimination“). Zusätzlich kommt es jedoch auch zu einer Rückverteilung aus dem flachen und tiefen Kompartiment ins zentrale Kompartiment, sodass der Abfall des Plasmaspiegels verzögert wird [Wilhelm 2006].

Bezogen auf das Propofol-TCI-System im klinischen Alltag bedeutet dies, dass die Infusionsrate zur Narkoseinduktion zunächst sehr hoch ist, kurz vor Erreichen des steady state aber zunehmend abnimmt. Hat der Konzentrationsausgleich zwischen den Kompartimenten bereits stattgefunden, so ist nur noch die kontinuierliche Infusion einer geringeren Menge von Propofol pro Zeiteinheit notwendig, um den Propofol-Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten.

Die Anwendung von Propofol als Target-Controlled-Infusion ist lediglich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen zugelassen. Das TCI-System darf weder zur Sedierung auf der Intensivstation noch bei Kindern eingesetzt werden.

Zur Einleitung empfiehlt der Hersteller bei Erwachsenen unter 55 Jahren Propofol-Plasmakonzentrationen von 4-8 µg/ml. Diese wird durch eine entsprechend hohe Infusionsgeschwindigkeit innerhalb von 60 bis 120 s erreicht. Bei Patienten mit einem Alter von mehr als 55 Jahren sowie bei Patienten der ASA-Risikoklassen III oder IV muss die Konzentration teilweise erheblich reduziert werden.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose sind Propofol-Plasmakonzentrationen von 3-6 µg/ml erforderlich. Hierbei richtet sich die Konzentration von Propofol nach der Wahl des gleichzeitig verwendeten Analgetikums.

2.14.3 Das Inhalationsanästhetikum Desfluran

Desfluran wird seit 1993 in der klinischen Routine eingesetzt. Es handelt sich um einen fluorierten Methyl-Äther mit guter hypnotischer Wirksamkeit, schwacher analgetischer Wirkung und geringer muskelrelaxierender Wirkung [Kretz 2001].

Aufgrund der niedrigen Löslichkeit von Desfluran in Blut (Blut/ Gas-Verteilungskoeffizient = 0,42) kommt es zu einer raschen Anflutung in der Einleitungsphase. Die rasche pulmonale Elimination wird durch eine relativ schlechte Lipidlöslichkeit (Fett/Blut-Verteilungskoeffizient = 27) und niedrige Metabolierungsrate (0,02%) gewährleistet [Larsen 2006].

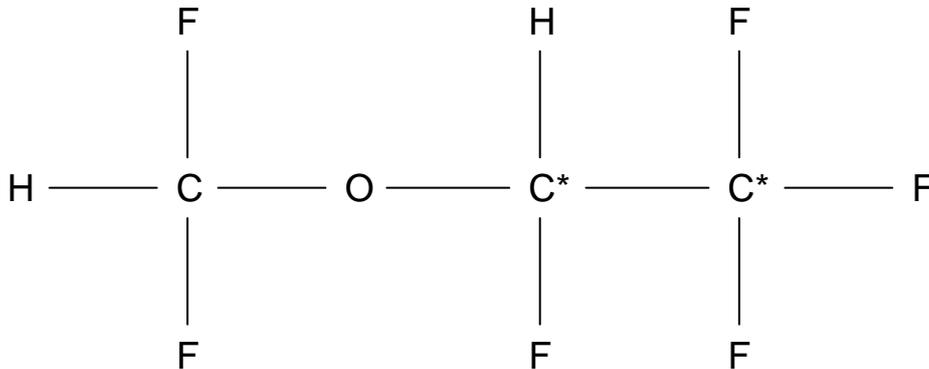


Abb. 16: Strukturformel von Desfluran

Die minimale alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz reagieren, unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Alter. Im Bereich zwischen 30 und 50 Jahren liegt der MAC-Wert bei 6 Vol% [Nickalls 2003]. Bei dieser Konzentration liegt die Desfluran-Blutkonzentration bei 0,19 g/l [Forth 2001]. Jüngere Patienten haben durchschnittlich einen höheren Hypnotikabedarf, bei älteren Patienten liegt der MAC-Wert generell niedriger.

Zu den wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen gehören eine Atemdepression und negative Inotropie. Durch Abfall des peripheren Widerstandes sowie die negativ inotrope Wirkung kommt es im Regelfall zu einem Blutdruckabfall [Kretz 2001]. Wenn man Desfluran allerdings zur Narkoseeinleitung zu rasch anfluten lässt, kann es zu einer Sympathikusaktivierung kommen, die sich als Tachykardie und Blutdruckanstieg zeigt. Besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird Desfluran nur in Verbindung mit einem Opioid verwendet, um eine Verschlechterung der myokardialen Sauerstoffbilanz möglichst zu verhindern. Respiratorisch kann es vor allem bei Prädisposition zu erheblichen Atemwegsirritationen wie Hustenattacken, Apnoe oder Laryngospasmus kommen [Forth 2001]. Zudem verbietet der stechende Geruch die Anwendung von Desfluran als Inhalationsanästhetikum zur Maskeneinleitung. Schließlich führt Desfluran zentralnervös über eine Gefäßdilatation zu einer vermehrten Gehirndurchblutung.

EEG-Effekte von Desfluran wurden bereits 1991 von Rampil und seinen Mitarbeitern untersucht (Rampil 1991). Sie konnten zeigen, dass es ab Desfluran-Konzentrationen von 6-12 Vol.-% zu einer signifikanten Unterdrückung der EEG-Aktivität kam. Ab einer Konzentration, die dem 1,24fachen MAC-Wert entsprach, kam es zum Auftreten von Burst-Suppression-Aktivität.

2.14.4 Das Opioid Remifentanyl

Remifentanyl ist ein kurzwirksames Opioid aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidinopioide, das substanzspezifisch am μ -Rezeptor wirkt. Somit zählen zum Wirkungsspektrum supraspinale Analgesie, Atemdepression, Miosis, Bradykardie, Euphorie, Toleranz und Abhängigkeit. Eine geringe Affinität zum κ -Rezeptor führt zu Sedierung. Dabei ist die Wirkung von Remifentanyl vollständig mit Naloxon antagonisierbar.

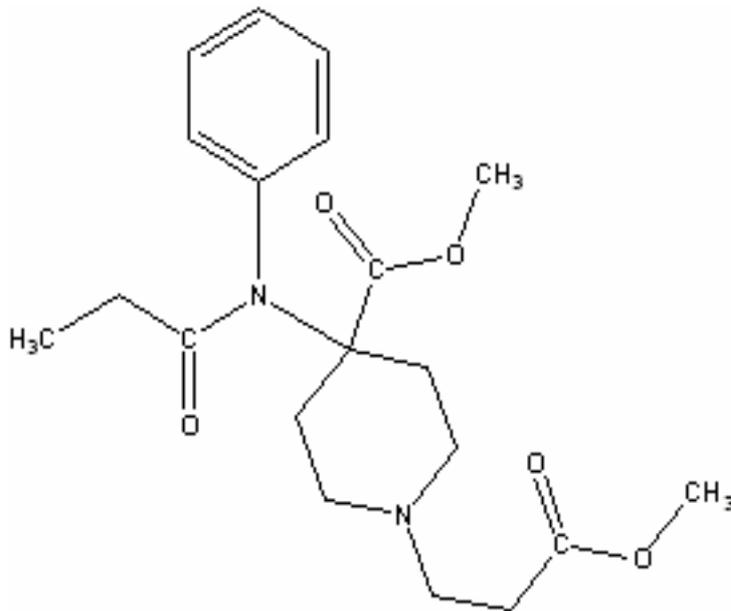


Abb. 17: Strukturformel von Remifentanyl

Die strukturelle Besonderheit stellt die Einführung eines Propionsäureethylesters als Substituent am Piperidin-Stickstoff dar, der die Substanz leichter hydrolysierbar macht [Egan 1995].

Remifentanil ist wegen seiner guten Wasserlöslichkeit in NaCl-Injektionslösung applizierbar. Dabei erhält man eine Lösung mit einem pH-Wert von 3,0. Dagegen ist die vergleichsweise geringe Lipidlöslichkeit für die sehr kurze Äquilibrationszeit zwischen Blut und Gehirn verantwortlich. Die Anschlagzeit von Remifentanil beträgt 1-1,6 min und ist wie die Wirkungsdauer von 10 min nahezu unabhängig von der Konzentration. Dieses ermöglicht eine gute Steuerbarkeit [Royston 1995]. Die Substanz besitzt ein eher kleines Verteilungsvolumen von 0,35 l/kg im steady-state, welches mit zunehmendem Alter abnimmt. Dabei veranschaulicht man sich die Verteilung von Remifentanil am besten anhand eines 3-Kompartiment-Modells. Die Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2 \alpha}$ (Blut und gut perfundierte Gewebe) beträgt 0,94 – 1,96 min, die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2 \beta}$ (Fettgewebe und schlechter perfundierte Gewebe) beträgt 5,3 – 14,4 min und die terminale Halbwertszeit $t_{1/2 \gamma}$ beträgt etwa 48 min. Daraus ergibt sich eine Gesamt-Eliminationshalbwertszeit von 8 – 20 min.

Remifentanil liegt zu 70% an Plasmaproteine gebunden vor. Dieser Anteil ist jedoch nicht verantwortlich für die Wirkung der Substanz. Entscheidend ist die Plasmakonzentration an ungebundenem Remifentanil. Der Abbau von Remifentanil erfolgt extrahepatisch durch ubiquitär vorhandene unspezifische Blut- und Gewebeesterasen und ist somit unabhängig von der Cholinesterase und Pseudocholinesterase. Somit ermöglicht es auch den Einsatz bei leberinsuffizienten Patienten.

Durch die Esterhydrolyse entsteht zu 98% der Hauptmetabolit GI90291, welcher renal eliminiert wird, aber wegen seiner geringen intrinsischen Aktivität den Einsatz von Remifentanil bei Niereninsuffizienz weitestgehend nicht einschränkt. Die Clearance beträgt 2-4 l/min und ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Dosis. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen die Atemdepression, eine auftretende Muskelrigidität nach zu rascher Injektion sowie eine Reduktion von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck, der Kontraktilität des Myokards und des Herzminutenvolumens.

Remifentanil führt im EEG zu einem Anstieg der Amplitude sowie einem Abfall der Frequenz. Unter hoher Dosierung kommt es zur Suppression bis hin zur stabilen δ -Aktivität, eine Burst-Suppression wird im Gegensatz zu anderen Opioiden jedoch nicht erreicht [Larsen 2006].

3. Fragestellung

Beim BIS-Monitor (Aspect, USA, A-2000) sowie beim Narcotrend-Monitor (MonitorTechnik, Deutschland, 2.0 AF) handelt es sich um zwei EEG-Monitorsysteme, die entwickelt wurden, um die hypnotische Komponente einer Anästhesie zu messen. Bezüglich des BIS-Monitors konnte bereits in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass er sich zur Überwachung der Narkosetiefe eignet. Vergleichbare Studien standen zum Narcotrend-Monitor noch aus.

Wir untersuchten 100 Patienten, deren Narkoseverlauf sowohl mit dem Narcotrend-Monitor als auch mit dem BIS-Monitor als Referenzmonitor aufgezeichnet wurde. Hierbei erhielten 50 Patienten das intravenöse Anästhetikum Propofol, die nächsten 50 Patienten das Inhalationsanästhetikum Desfluran. In beiden Gruppen wurde Remifentanil als Hintergrundinfusion zur Schmerzausschaltung genutzt.

In Bezug auf die Propofolgruppe wurde folgende Frage untersucht:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Narcotrend-Stadium und Bispektralindex bei Propofol-Remifentanil-Anästhesie?

Zudem lagen bisher keine Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Bispektralindex und endtidaler Desfluran-Konzentration bei remifentanilbasierter Anästhesie vor. Hierbei handelt es sich um zwei gut steuerbare Anästhesiesubstanzen, die aufgrund ihrer Pharmakokinetik schnell metabolisiert bzw. pulmonal eliminiert werden und daher im Rahmen der „Fast-track-Anästhesie“ häufig eingesetzt werden. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Bispektralindex und endtidaler Desflurankonzentration unterhalb von 1 MAC, da bei der Fast-track-Anästhesie mit Remifentanil keine höheren Desfluran-Konzentrationen benötigt werden:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Bispektralindex und endtidaler Desfluran-Konzentration während remifentanilbasierter Anästhesie bei Desfluran-Konzentrationen unterhalb von 1 MAC?

Schließlich wurden gesondert die BIS-Werte und Narcotrend-Stadien ausgewertet, welche in den letzten 7 Minuten vor Extubation erhoben wurden, da es während der Ausleitungsphase zu einem raschen Abfall der Anästhetika-Konzentrationen kommt:

- Wie verhalten sich die gemessenen BIS-Werte und Narcotrend-Stadien während der Ausleitungsphase einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie?

Zusätzlich wurde für die Ausleitungsphase aus der endtidalen Desfluran-Konzentration die Desfluran-Effektcompartment-Konzentration berechnet. Wir untersuchten:

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Bispektralindex und der Desfluran-Effektcompartment-Konzentration bei Desfluran-Remifentanil-Anästhesie?

4. Patienten und Methodik

4.1 Studiendesign

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission und ausführlicher Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis der Patienten wurde die dargestellte Studie prospektiv an den Universitätskliniken des Saarlandes durchgeführt. Es wurden insgesamt 100 Patienten untersucht, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff in Vollnarkose unterzogen. Dabei erhielten die ersten 50 Patienten das intravenöse Anästhetikum Propofol, die nächsten 50 Patienten das Inhalationsanästhetikum Desfluran; in beiden Gruppen wurde Remifentanyl als Hintergrundinfusion zur Schmerzausschaltung verwendet.

Die Erhebung der Daten sowie die postoperative Befragung geschah durch denselben Untersucher.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden nach folgenden Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, um zwei vergleichbare Gruppen zu erhalten:

In die Studie wurden Patienten beiderlei Geschlechts mit einem Alter von mindestens 18 Jahren aufgenommen, die im Rahmen der Prämedikation den ASA-Risikogruppen I-III zugeordnet werden konnten. Zudem wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich einem orthopädischen Elektiveingriff von mindestens 60 min Dauer unterziehen mussten, z.B. einer Arthroskopie von Knie- oder Schultergelenk, einer Hüft-TEP-OP, einer Rekonstruktionen der Rotatorenmanschette etc.

Ausschlusskriterien waren klinisch relevante zentralnervöse oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (z.n. zerebralem Insult, bekannte Epilepsie, hochgradige Karotisstenose, geistige Retardierung), um eine zusätzliche Beeinflussung des EEG auszuschließen. Außerdem wurden Patienten mit schwerwiegenden Herzkreislauf- oder Atemwegs-

erkrankungen (Linksherzinsuffizienz mit einer EF < 50%, dilatative Kardiomyopathie, pulmonale Hypertonie etc.) von der Untersuchung ausgeschlossen.

Ein weiteres Ausschlusskriterium waren hochgradige Leber- und Nierenfunktionsstörungen (Leberzirrhose, dekompensierte Niereninsuffizienz) sowie anamnestische Hinweise auf Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch.

4.3 Prämedikation

Alle 100 Patienten erhielten sowohl am Vorabend der Operation gegen 22 Uhr als auch morgens vor der Operation eine orale Prämedikation mit 0,15 mg/kg Diazepam.

4.4 Vorbereitung der Narcotrend- und BIS-Analyse

Nachdem ein intravenöser Zugang gelegt und die Standardmonitore (EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) angeschlossen worden waren, erfolgte das Anbringen der Narkose-EEG-Messsysteme Aspect A-2000 BIS Monitor (Software Version 3.0) und Narcotrend (Software Version 2.0 AF).

Hierfür wurde die haarfreie Haut der Stirn zunächst mit 70%igem Isopropanol entfettet, um einen optimalen Elektrodenkontakt zu sichern. Daraufhin wurden die BIS- (BIS sensor™) und Narcotrendelektroden (Blue sensor™, Medicotest, Olstykke, Dänemark) nach Herstellerangaben positioniert. Abschließend erfolgte die Kontrolle der Impedanzen ($\leq 6 \text{ k}\Omega$ für den Narcotrend und $< 7.5 \text{ k}\Omega$ für den BIS). Bei Impedanzen oberhalb des jeweiligen Grenzwertes war eine Neuanlage der entsprechenden Elektrode erforderlich.

**Abb. 18 und 19:**

Platzierung der BIS-bzw. der Narcotrend-Klebeelektroden

Die Elektroden 1 und 2 der BIS-Elektrode wurden in möglichst weitem Abstand vom Auge auf der Stirn angebracht, wobei Elektrode 1 in der Medianlinie und Elektrode 2 auf der dominanten Hemisphäre befestigt wurde. Elektrode 4 wurde über der Augenbraue aufgeklebt, die Referenzelektrode (Elektrode 3) befand sich seitlich in Augenhöhe.

Die beiden Narcotrend-Messelektroden wurden über der dominanten Hemisphäre direkt unterhalb des Haaransatzes mit einem Mindestabstand von 8 cm auf die Stirn des Patienten geklebt, die Referenzelektrode wurde seitlich davon befestigt.

4.5.1 Narkoseeinleitung und -führung

In der vorliegenden Studie wurde Propofol in beiden Gruppen zur Narkoseeinleitung gewählt. In der ersten Gruppe folgte eine TIVA mit Propofol und Remifentanil; in der zweiten Gruppe wurde die Narkose durch das Inhalationsanästhetikum Desfluran in Verbindung mit dem Opioid Remifentanil fortgeführt.

In der Propofol-Remifentanil-Gruppe erfolgte die Propofolzufuhr mit Hilfe eines Disoprifusors als Target Controlled Infusion (TCI). In der Desfluran-Remifentanil-Gruppe wurde der initiale Propofolbolus aus der Hand gegeben.

In beiden Untersuchungsgruppen wurde zu Beginn Remifentanil (Ultiva[®], GlaxoSmithKline, München) in einer Konzentration von 0,4 µg/kg/min über 5 min infundiert.

4.5.2 Intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl

Nach Präoxygenierung mit 10 l/min Sauerstoff über eine Maske erfolgte die Narkoseeinleitung in der Gruppe „Intravenöse Anästhesie“ durch Propofol als Target-Controlled-Infusion (TCI-Diprifusor, AstraZeneca, Wedel) mit einer Startkonzentration von 3,5 µg/ml.

Nach dem Verlust des Lidreflexes wurde der Patient über eine Maske beatmet. Daraufhin erfolgte eine Relaxierung des Patienten mit 1,2 mg/kg Succinylcholin. Nach 60 s wurde orotracheal intubiert.

Zur weiteren Beatmung wurde eine expiratorische CO₂-Zielkonzentration von 35 mm Hg gewählt. Unmittelbar nach der Intubation wurde die Remifentanyl-Infusion auf 0,2 µg/kg/min reduziert und während des weiteren Anästhesieverlaufs unverändert beibehalten. Die Anästhesietiefe wurde im folgenden Operationsverlauf durch eine Änderung der Propofoldosierung gesteuert. Hierbei wurde der Zustand „unzureichender Anästhesietiefe“ als Hypertension, Tachykardie, Bewegung des Patienten, Augenöffnen, Schlucken, Grimassieren, Tränenfluss oder Schwitzen definiert. Zudem wurde auch darauf geachtet, Hypotension und Bradykardie zu vermeiden. Als Kriterium für eine Veränderung der hämodynamischen Parameter wurden die Definitionen von Garrioch und Fitch [Garrioch 1993] zugrunde gelegt: Hypertension wurde bei einem systolischen Blutdruck von über 40 mmHg vom Ausgangswert definiert, Hypotension bei einem systolischen Wert von unter 40 mmHg vom Ausgangswert. Eine Tachykardie lag definitionsgemäß bei einer Herzfrequenz von über 100 Schlägen/min und eine Bradykardie bei weniger als 45 Schlägen/min vor. Eine zusätzliche Relaxierung erfolgte in Abhängigkeit des weiteren Operationsverlaufs.

4.5.3 Balancierte Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl

Die zweite Gruppe der Patienten erhielt eine Inhalationsanästhesie mit Desfluran. Auch hier begann die Anästhesieeinleitung mit der Infusion von 0,4 µg/kg/min Remifentanyl, während der Patient präoxygeniert wurde. Fünf Minuten später wurden 2 mg/kg Propofol als Einleitungshypnotikum intravenös injiziert. Die anschließende Sauerstoffgabe, Relaxierung, Intubation und Reduzierung der Remifentanyl-Infusion auf 0,2 µg/kg/min erfolgte in derselben Weise wie in der Patientengruppe, die eine intravenöse Anästhesie erhielten.

Für Desfluran wurde zu Beginn eine endtidale Konzentration von 3 Vol% angestrebt. Hierzu wurden die Patienten bis zum Erreichen dieser Konzentration mit einem Frischgasfluss von 3l/min O₂ beatmet. Die weitere Narkosebeatmung erfolgte im halbgeschlossenen System,

wobei Desfluran in einem Sauerstoff-Luftgemisch von 0,3/0,2 l/min zur Aufrechterhaltung der Narkose zugeführt wurde. Die Desfluran-Gabe erfolgte mit dem Desfluran-Vapor (Devapor, Dräger, Lübeck); die endtidalen Desfluran-Konzentrationen wurden mittels Infrarot-Absorptionstechnologie (PM 8050, Dräger) bestimmt. Die Desfluranzufuhr wurde anhand klinischer Kriterien so gesteuert, dass für den Patienten stabile hämodynamische Verhältnisse geschaffen sowie eine intraoperative Stressreaktionen verhindert wurden. Hierbei wählte man wie bei der Propofol-Gruppe die Kriterien von Garrioch und Fitch [Garrioch 1993] zur Narkosesteuerung. Als endtidale CO₂-Konzentration wurden 35 mmHg gewählt. Eine zusätzliche Relaxierung erfolgte in Abhängigkeit des weiteren Operationsverlaufs.

4.5.4 Narkoseausleitung

Zur postoperativen Analgesie erhielten die Patienten 5 mg Piritramid und 20 mg/kg Metamizol als Kurzinfusion während der letzten 20 min vor OP-Ende. Nach der letzten Hautnaht wurde die Propofol-, Desfluran- und Remifentanilzufuhr gestoppt und der Frischgasfluss auf 10 l/min erhöht; die maschinelle Beatmung wurde unverändert beibehalten. Die Extubation erfolgte, sobald die Patienten spontan die Augen öffneten und gezielt auf einfache Kommandos reagierten.

Abbildung 20 zeigt den Narkoseverlauf beider Patientengruppen im Überblick.

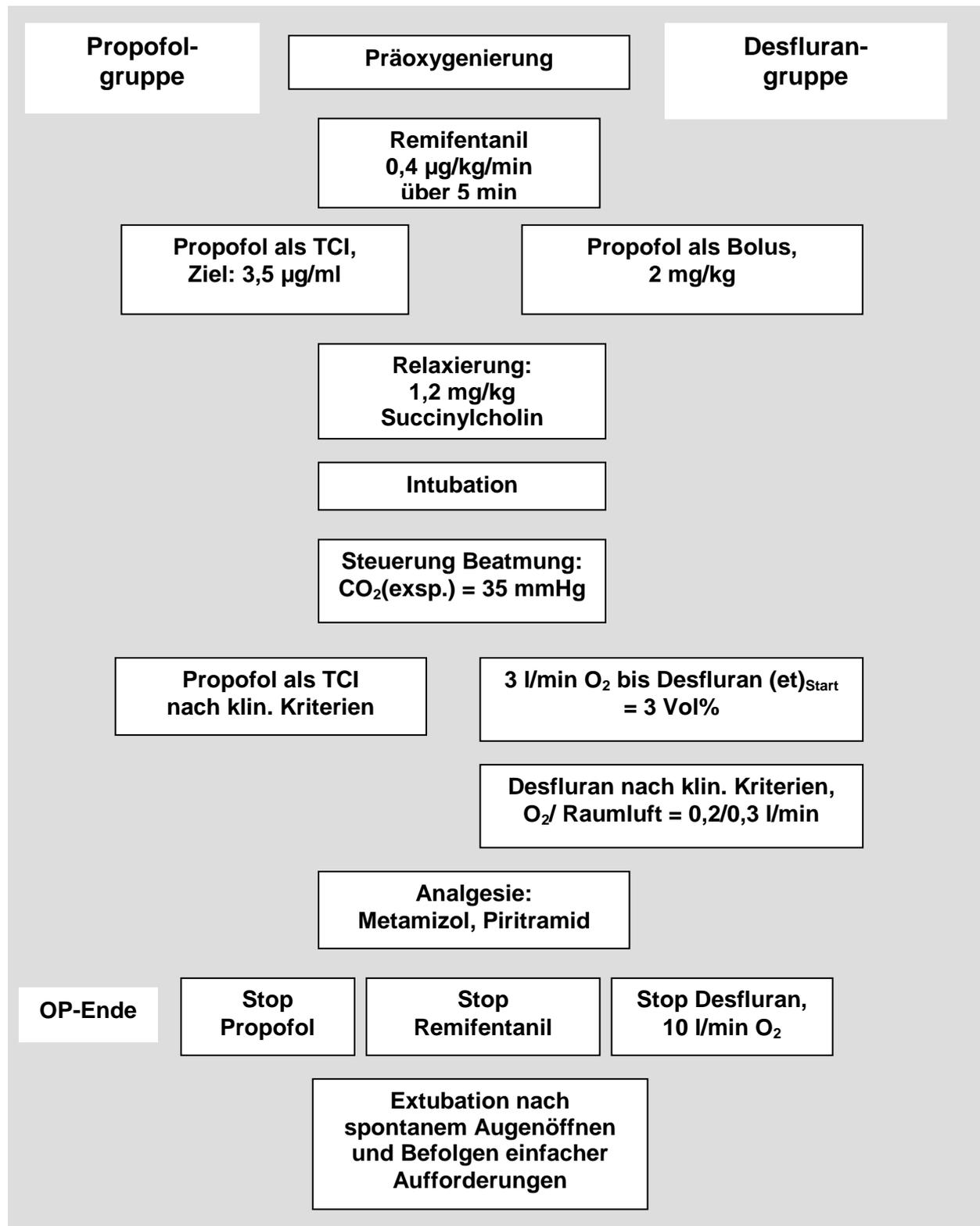


Abb. 20: Vergleich des Narkoseverlaufs in der Propofol- und Desflurangruppe

4.6 Dokumentation

Die Messwerte von BIS und Narcotrend wurden während Anästhesieeinleitung und –ausleitung 1-minütlich, ansonsten in 5-min-Intervallen als Datenpaare registriert und anschließend statistisch ausgewertet. Dabei wurden in der Desfluran-Gruppe die Messwerte, die im Zeitraum von 20 min nach der Narkoseeinleitung mit Propofol erhoben wurden, nicht weiter ausgewertet, um verbleibende EEG-Veränderungen durch die Propofol-Bolusgabe auszuschließen.

Beim Vergleich der Narcotrend-Stadien und BIS-Werte mit den zugehörigen Propofol-TCI-Konzentrationen untersuchten wir Propofol-TCI-Konzentrationen im Bereich von 0,5 bis 6 µg/ml, die anschließend in Schritten von 0,5 µg/ml ausgewertet wurden. Innerhalb der Desfluran-Remifentanil-Gruppe wurden endtidale Desfluran-Konzentrationen zwischen 0 und 6 Vol % untersucht.

Für die Desfluran-Remifentanil-Gruppe erfolgte eine gesonderte Auswertung der Ausleitungsphase. Aus vergangenen Studien von Wilhelm [1998, 2001] ist bekannt, dass die Aufwachphase nach balancierter Desfluran-Remifentanil-Anästhesie selten länger als 7 min dauert. Daher untersuchten wir auch in dieser Untersuchung diese Zeitspanne.

4.7 Überwachung im Aufwachraum

Postoperativ wurden alle Patienten für mindestens 30 min im Aufwachraum überwacht. Dazu erfolgte alle 5 Minuten die Messung des Blutdrucks sowie die kontinuierliche Ableitung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung. Zusätzlich wurde allen Patienten über eine Nasensonde 3 l/min Sauerstoff zugeführt. Bei anhaltenden Schmerzen erhielten die Patienten auf Anforderung Piritramid in 3 mg-Schritten. Die Patienten wurden aus dem Aufwachraum entlassen, sobald sie eine ausreichende Sauerstoffsättigung und stabile Kreislaufverhältnisse zeigten und die letzte Piritramidgabe länger als 30 min zurücklag.

4.8 Postoperative Visite

Alle Patienten wurden sowohl am 1. als auch am 3. postoperativen Tag auf der Station besucht und nach intraoperativer Wachheit befragt.

4.9 Statistik und pharmakokinetische Berechnungen

Die Erfassung der Daten und die statistische Aufarbeitung erfolgte unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Software-Pakets SigmaStat (Version 2000, SPSS Science Software GmbH, Erkrath) und Excel 2000 (Microsoft, Unterschleißheim) für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde das Zeichenprogramm Sigma Plot 2000 (Version 6.0, SPSS Science Software GmbH) benutzt.

Für die Datenanalyse wurden alle nominalen Daten als Kontingenztafel angeordnet und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei den stetigen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test oder bei mehr als zwei Gruppen eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Wurde bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Student-Newman-Keuls-Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche. Waren die Kriterien für die Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, so wurde ein entsprechendes nichtparametrisches Analyseverfahren (z.B. Mann-Whitney-U-Test) angewandt.

Alle Test wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt und das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ festgelegt. Die ermittelten Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Prozentwert dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte als Balken- oder Säulendiagramm bzw. als Graph.

Mit der linearen Regressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen der endtidalen Desfluran-Konzentration und den BIS-Werten im Verlauf der Operation für jeden Patienten einzeln berechnet. Für die Datenpaare, die während der Anästhesieausleitung gewonnen wurden, wurde die Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration auf der Basis eines k_{e0} -Wertes von 0,61 l/min [Rehberg 1999] berechnet.

Der BIS-Wert wurde hierbei mit der Effekt-Kompartiment-Konzentration über eine Dosis-Wirkungskurve erster Ordnung in Verbindung gebracht:

$$\frac{dC_{\text{eff}}}{dt} = (C_{\text{ET}} - C_{\text{eff}}) k_{e0} \quad \text{wobei } C_{\text{ET}} = \text{endtidale Desfluran-Konzentration}$$

$$C_{\text{eff}} = \text{Effekt-Kompartiment-Konzentration}$$

$$k_{e0} = \text{Verteilungskoeffizient}$$

Anschließend erfolgte die nicht-lineare Korrelationsanalyse mit Hilfe eines sigmoidalen Modells („Hill-Funktion“).

$$E = E_{\max} \frac{C_{\text{eff}}}{C_{50} + C_{\text{eff}}}$$

E_{\max} beschreibt hierbei den maximalen Desfluraneffekt, während die Desflurankonzentration, welche 50% des maximalen Effektes bewirkt, als C_{50} bezeichnet wird. Die Elimination aus dem Effekt-Kompartiment gibt der Verteilungskoeffizient k_{e0} an.

5. Ergebnisse

5.1 Patientengut - demographische Daten

Es folgt eine Darstellung der Alters- und Gewichtsverteilung sowie des Geschlechts und der ASA-Risikoklassen innerhalb des untersuchten Patientenguts.

5.1.1 Alter und Gewicht

Die 100 untersuchten Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von $47,9 \pm 15,0$ Jahren auf (Mittelwert \pm Standardabweichung). Dabei war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Der Median betrug 50 Jahre.

Die untersuchten Patienten besaßen ein durchschnittliches Gewicht von $80,5 \pm 16,1$ kg. (Mittelwert \pm Standardabweichung). Dieses erstreckte sich über einen Wertebereich von 42 bis 120 kg. Der Median lag bei 80 kg.

Stellt man die beiden Patientengruppen gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild (Tab. 4):

Tab. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der gewählten Anästhesietechnik (Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie Minimum und Maximum)

	Propofol	Desfluran
Anzahl der Patienten	50	50
Alter (Jahre)	51 ± 16 (20 – 81)	44 ± 13 (18 – 70)
Gewicht (kg)	$80,1 \pm 14,2$ (45 – 115)	$80,8 \pm 18,0$ (42 – 120)

Somit zeigt sich, dass die Patienten der Propofolgruppe signifikant älter sind als die Patienten der Desflurangruppe. Das Gewicht der beiden Patientengruppen unterscheidet sich nicht signifikant voneinander.

5.1.2 Geschlecht und ASA-Risikoklassen

Unter den 100 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, befanden sich 59 männliche Patienten und 41 weibliche Patienten. Von den untersuchten Patienten konnten 19 der ASA-Klasse 1 zugeordnet werden, 65 Patienten der ASA-Klasse 2 und 16 Patienten der ASA-Klasse 3.

Tab. 5: Verteilung des Geschlechts sowie der ASA-Risikoklassen in Abhängigkeit von der gewählten Anästhesietechnik (Daten als absolute Zahl und Anteil in Prozent)

	Propofol	Desfluran
Anzahl der Patienten	50	50
Geschlecht		
männlich	27 (54%)	32 (64%)
weiblich	23 (46%)	18 (36%)
ASA-Risikoklassen		
I	10 (20%)	9 (18%)
II	31 (64%)	34 (68%)
III	9 (18%)	7 (14%)

5.2 Verhalten von Narcotrend-Stadien und Bispektral-Index bei intravenöser Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl

Beim Befestigen der Narcotrend- und BIS-Elektroden auf der Haut der Patienten traten keinerlei Probleme auf. Auch während der gesamten Untersuchungsdauer löste sich keine der Elektroden von der Haut der Patienten ab oder musste aus einem anderen Grund ausgewechselt werden. Die Impedanzen lagen im geforderten Normbereich.

Während des gesamten Studienverlaufs konnten 2031 Datenpaare, bestehend aus einer Narcotrend-Unterstufe, dem korrespondierenden BIS-Wert sowie der aktuellen Propofol-TCI-Plasmakonzentration, erhoben werden.

Es zeigte sich, dass eine zunehmende Narkosetiefe, wie sie durch den Verlauf der Narcotrend-Stadien angezeigt wurde, mit einem entsprechend abnehmenden BIS-Wert einherging (Abb. 21). Im Einzelnen waren die zugehörigen BIS-Werte einer jeden Narcotrend-Unterstufe signifikant niedriger als die des vorangegangenen Narcotrend-Stadiums. Eine Ausnahme bildete der Vergleich der Narcotrend-Unterstufen B_2 und C_0 . Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

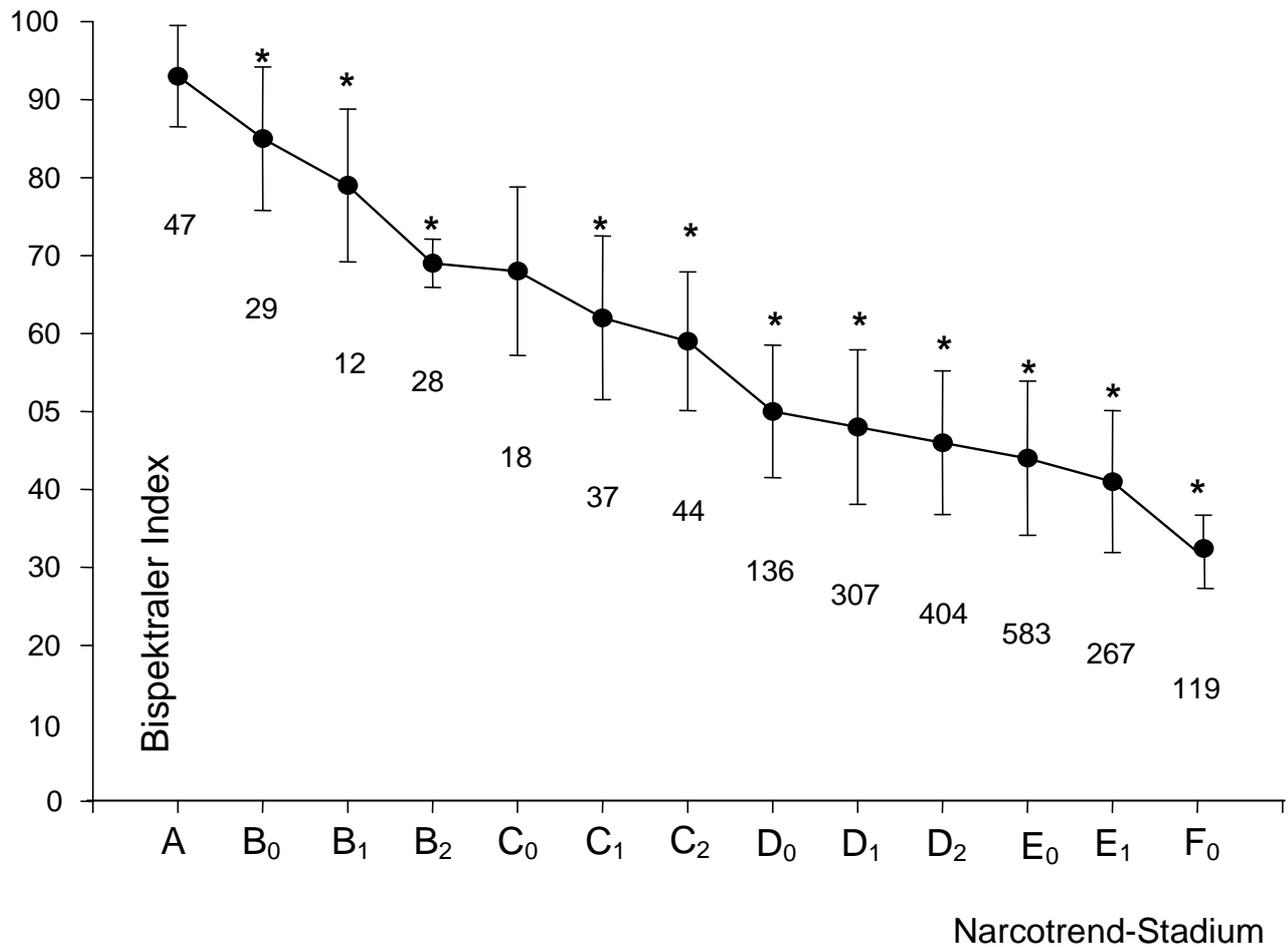


Abb. 21: Zusammenhang zwischen Narcotrend-Stufe und korrespondierendem BIS-Wert (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Abbildung 21 zeigt die Narcotrend-Stufen mit korrespondierenden BIS-Werten, so wie sie bei den 50 orthopädischen Patienten mit Propofol-Remifentanyl-Anästhesie gemessen wurden. Insgesamt wurden 2031 Datenpaare erhoben. Die Anzahl der Datenpaare, die für die einzelnen Narcotrend-Stufen erhoben wurden, ist jeweils unterhalb der Kurvenpunkte angegeben. Das Sternchen (*) zeigt an, dass sich die BIS-Werte der benachbarten Narcotrend-Unterstufen signifikant mit $p < 0,05$ voneinander unterscheiden.

Die BIS-Werte, die während der verschiedenen Narcotrend-Stufen erhoben wurden, wurden mit Hilfe des ANOVA-Testes und des Student-Newman-Keuls-Testes miteinander verglichen. Das Sternchen (*) zeigt an, dass sich die BIS-Werte einer einzelnen Narcotrend-Unterstufe signifikant mit $p < 0,05$ voneinander unterscheiden, wenn man sie mit den BIS-Werten der folgenden Narcotrend-Stufe vergleicht. Zusätzlich wurden die Datenpaare

entsprechend der BIS-Skala gruppiert und die Narcotrend-Stadien in Abhängigkeit von den gemessenen BIS-Werten miteinander verglichen (Tabelle 6).

Johansen und Sebel publizierten im Jahr 2000 eine Einteilung, die einzelnen Sedierungs- bzw. Anästhesiestadien bestimmte BIS-Wertebereiche zuordnete (BIS-Werte 100-85 entsprechen einem wachen Patienten bzw. einer geringen Sedierung, BIS-Werte von 84-65 entsprechen einer oberflächlichen Sedierung, BIS-Werte von 64-50 entsprechen einer ausreichenden Anästhesie und BIS-Werte von 49-40 einer tiefen Anästhesie ohne Burst-Suppression).

Tabelle 6: Vergleich von BIS-Werten mit den korrespondierenden Narcotrend-Stufen

n	BIS	Narcotrend [Anzahl (%)]					
		A	B	C	D	E	F
66	100-85	43 (65,2)	20 (30,3)	2 (3,0)	1 (1,5)	0	0
138	84-65	4 (2,9)	42 (30,4)	33 (23,9)	47 (34,1)	12 (8,7)	0
1160	64-40	0	7 (0,6)	63 (5,4)	608 (52,4)	477 (41,1)	5 (0,4)
668	<40	0	0	1 (0,1)	191 (28,6)	361 (54,0)	115 (17,2)

Wenn man die gemessenen BIS-Werte zwischen 100 und 85 betrachtet (diese entsprechen einem wachen Patienten, [Johansen 2000]), so entsprachen 95,5% der Datenpaare einer Narcotrend-Stufe A oder B. Falls der BIS einen Wert zwischen 65 und 40 anzeigte (dieses entspricht einer Allgemeinanästhesie, [Johansen 2000]), so wurden hauptsächlich die Narcotrend-Stufen D (zu 52,4%) oder E (zu 41,1%) gemessen. Somit liegt offensichtlich eine gute Übereinstimmung der beiden EEG-Systeme Narcotrend und BIS-Monitor bezüglich der Beurteilung der Narkosetiefe vor.

Bei 71 Datenpaaren wurde einem BIS-Wert unter 65, der für eine ausreichende Allgemeinanästhesie steht, die Narcotrend-Stufe B oder C zugeordnet. Diese Narcotrend-Stadien sind jedoch nach Herstellerangaben ein Hinweis auf eine nur geringe Sedierung bzw. eine oberflächliche Anästhesie. Bei weiteren 60 Datenpaaren entsprachen die Narcotrend-Stufen D oder E (Allgemeinanästhesie) BIS-Werten von 65 oder darüber (unzureichende Anästhesietiefe).

Anschließend erfolgte ein Vergleich der gemessenen Narkosestadien von BIS-Monitor und Narcotrend-System mit der zugehörigen Propofol-TCI-Konzentration (Abb. 22). Hierbei

wurden Propofol-TCI-Konzentrationen im Bereich von 0,5 bis 6 µg/ml in Schritten von 0,5 µg/ml ausgewertet. Es zeigt sich, dass zunehmende Propofol-TCI-Konzentrationen im Allgemeinen mit abnehmenden BIS-Werten sowie einer Zunahme des Narcotrend-Stadiums einhergehen.

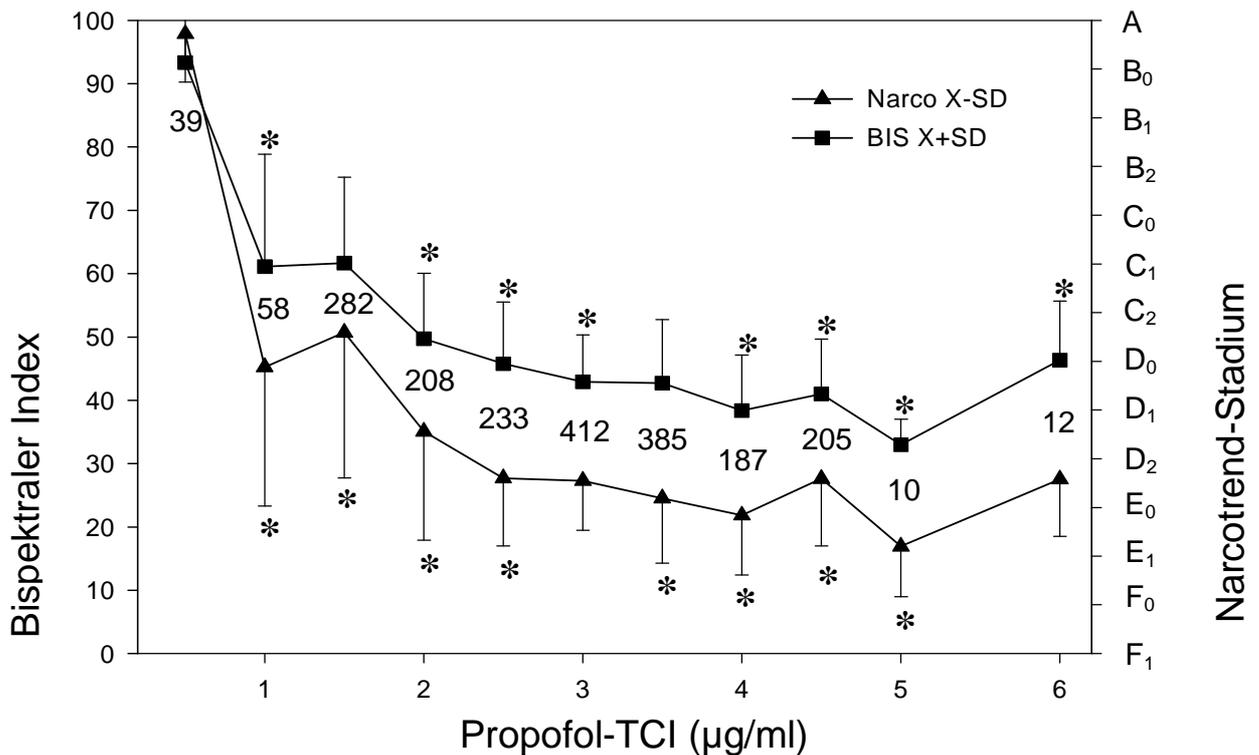


Abb. 22: Vergleich von BIS-Wert und Narcotrend-Stadium in Abhängigkeit von der Propofoldosierung

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, zusätzlich wird die Anzahl der Datenpaare angegeben, die für eine bestimmte Propofol-TCI-Konzentration gemessen wurden. Das Sternchen zeigt an, dass sich die BIS-Werte und Narcotrend-Stadien mit $p < 0,05$ signifikant von denen der benachbarten Propofol-TCI-Konzentration unterscheiden.

Abbildung 23 zeigt noch einmal den Zusammenhang zwischen steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen in Intervallen von 0,5 µg/ml und den jeweiligen BIS-Werten. Hierbei wurden jedoch die Propofol-TCI-Konzentrationen über 3,5 µg/ml zusammengefasst. Unter dieser Voraussetzung nimmt der BIS-Wert bei steigender Propofol-TCI-Konzentration stetig ab. Der zugehörige Graph ist stetig fallend.

Zusätzlich wurden zu jeder Propofol-TCI-Konzentration die relativen Bandleistungen bestimmt. Im gesamten Messbereich zeigte sich ein Überwiegen von Delta-Aktivität. Genauer betrachtet kam es bei steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen allgemein zu einer Zunahme des Deltaanteils. Außerdem gingen steigende Propofolkonzentrationen mit einem abnehmenden Anteil von Betaaktivität am Gesamtpowerspektrum einher. Der Anteil von Alpha-Aktivität nahm bis zu einer Propofol-TCI-Konzentration von 1,5 µg/ml stetig zu, danach zeigte sich eine abnehmende Tendenz.

Zusätzlich zum Verhalten des Bispektralindex bei steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen bis 3,5 µg/ml zeigt die folgende Abbildung auch die Verteilung der relativen Bandleistungen. (Abb. 23).

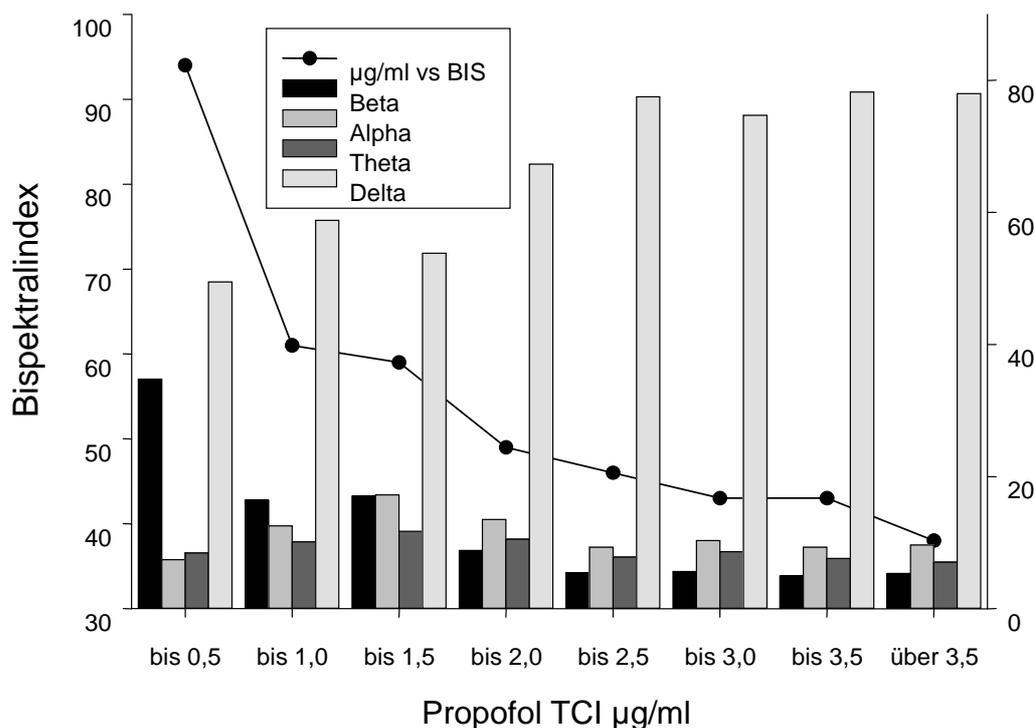


Abb. 23: Vergleich von BIS-Wert und den relativen Bandleistungen in Abhängigkeit von der Propofol-TCI-Konzentration

Abbildung 23 zeigt den Zusammenhang zwischen steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen in Intervallen von 0,5 µg/ml, den dazugehörigen BIS-Werten und den relativen Bandleistungen.

Anschließend folgt eine Darstellung des Zusammenhangs zwischen Gesamtpower des Leistungsspektrums und Propofol-TCI-Konzentration (Abb. 24). Wiederum wurde zum Vergleich der Verlauf der BIS-Werte in Abhängigkeit von der Propofoldosierung mit in die Graphik eingefügt.

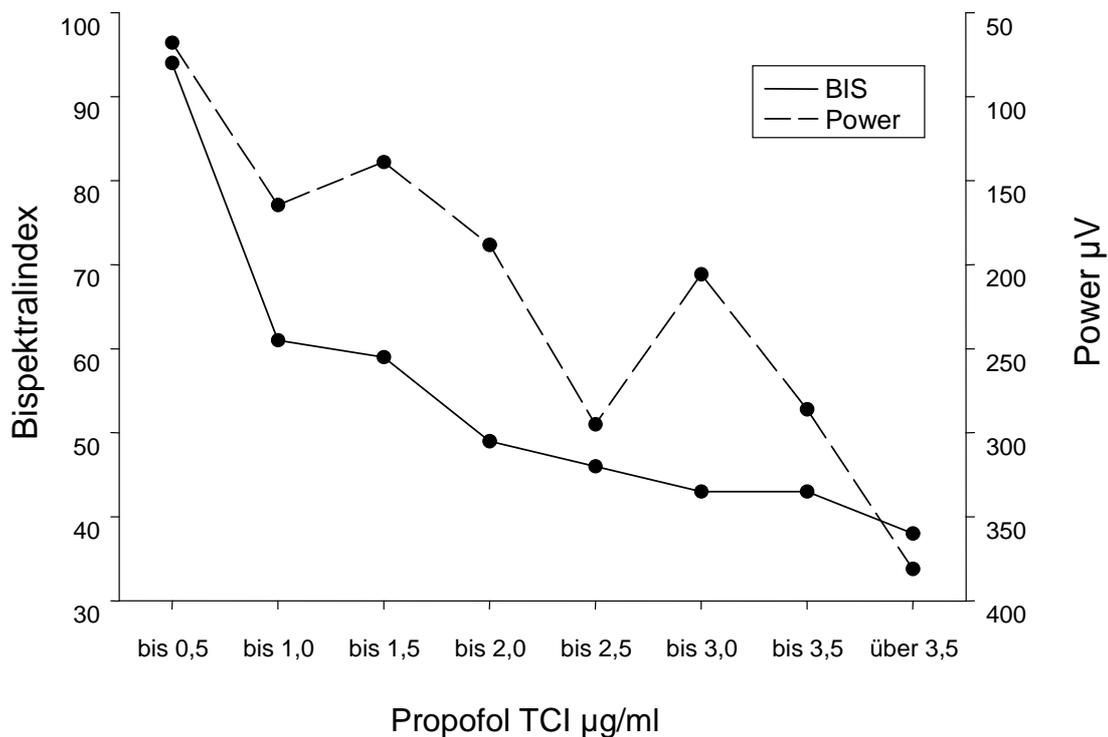


Abb. 24: Vergleich zwischen BIS-Wert und Gesamtpower des Leistungsspektrums in Abhängigkeit von der Propofoldosierung (Mittelwerte). Abbildung 24 zeigt den Zusammenhang zwischen steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen in Intervallen von 0,5 $\mu\text{g/ml}$, dem BIS-Wert und der Gesamtpower.

Betrachtet man die gemessene Gesamtpower des Powerspektrums bei steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen, so zeigt sich eine tendenzielle Abnahme der Gesamtpower. Diese wird jedoch unterbrochen von einer deutlichen Zunahme der Gesamtpower bei Erhöhung der Propofol-TCI-Konzentrationen von 1,0 auf 1,5 $\mu\text{g/ml}$ sowie von 2,5 auf 3,0 $\mu\text{g/ml}$.

Zusätzlich zeigt sich bei steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen bis 2,5 µg/ml eine stetige Abnahme der spektralen Eckfrequenz (Abb. 25). Oberhalb einer Propofol-TCI-Konzentration von 2,5 µg/ml bleibt die spektrale Eckfrequenz jedoch nahezu konstant.

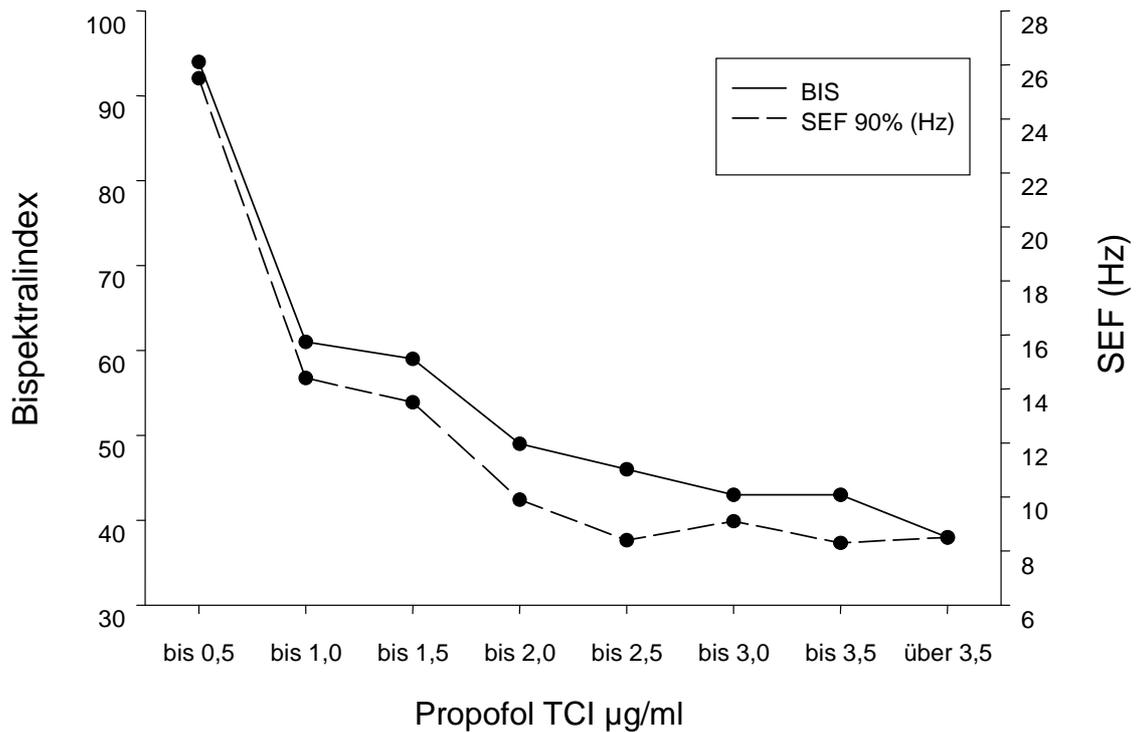


Abb. 25: Vergleich zwischen BIS-Wert und spektraler Eckfrequenz 90% (Hz) in Abhängigkeit von der Propofoldosierung (Mittelwerte)
Abbildung 25 zeigt den Zusammenhang zwischen steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen in Intervallen von 0,5 µg/ml, dem BIS-Wert und der spektralen Eckfrequenz 90% (Hz).

5.3 Verhalten von Narcotrend-Stadien und Bispektral-Index bei balancierter Anästhesie mit Desfluran und Remifentanyl

Insgesamt konnten über die gesamte Anästhesiedauer 1508 Datenpaare gewonnen werden. Tabelle 7 gibt die durchschnittlichen endtidalen Desfluran-Konzentrationen an, die während des Vorliegens der einzelnen Narcotrend-Stufen bzw. in definierten BIS-Bereichen gemessen wurden. Hierbei zeigt sich, dass abnehmende BIS-Werte von einer stetigen Zunahme der endtidalen Desfluran-Konzentration begleitet werden. Hierbei unterscheiden sich die Desfluran-Konzentrationen, die sich auf die einzelnen BIS-Bereiche beziehen, signifikant mit $p < 0,05$ voneinander.

Tab. 7: Gemessene Narcotrend-Stufen und BIS-Werte in Abhängigkeit von der endtidalen Desfluran-Konzentration. Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. absolute Anzahl der gemessenen Narkosestadien

Bispektraler Index			Narcotrend		
BIS-Wert	Desflurankonzentration (Vol %)	n	Narcotrend-Stufe	Desflurankonzentration (Vol %)	n
100-85	0.25 \pm 0.56	49	A	0.15 \pm 0.5	45
84-65	1.5 \pm 1.2	88	B	1.1 \pm 0.7	23
64-50	2.9 \pm 1.3	448	C	3.2 \pm 1.2	393
49-40	3.1 \pm 0.9	543	D	3.0 \pm 1.1	999
<40	3.3 \pm 0.9	379	E	2.5 \pm 1.0	48
		1507			1508

Betrachtet man jedoch die korrespondierenden Narcotrend-Stufen, so zeigt sich hier ein abweichendes Verhalten. Für den Bereich der Narcotrend-Stadien A bis C gilt, dass eine zunehmende Narkosetiefe, wie sie durch den Narcotrend angezeigt wird, von steigenden Desfluran-Konzentrationen begleitet wurde. Dagegen finden sich bei den Narcotrend-Stadien D und E, die eine tiefere Narkose anzeigen, mehr oder minder gleichbleibende endtidale Desfluran-Konzentrationen.

Die Datenpaare aus endtidaler Desfluran-Konzentration und dem korrespondierenden BIS-Wert wurden anschließend noch einmal einzeln für jeden der 50 Patienten einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Diese ergab einen mittleren Korrelationskoeffizienten von $R = -0,71 \pm 0,13$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Hierbei erstreckten sich die ermittelten Korrelationskoeffizienten über einen Bereich von $-0,13$ bis $-0,95$.

Abbildung 26 zeigt deutlich, dass eine Zunahme der endtidalen Desfluran-Konzentration bei jedem Patienten zu einer Abnahme des BIS-Wertes führte. Dabei variierte die Abnahme des BIS-Wertes in Bezug auf eine definierte Zunahme der Desfluran-Konzentration innerhalb des untersuchten Patientengutes jedoch sehr stark.

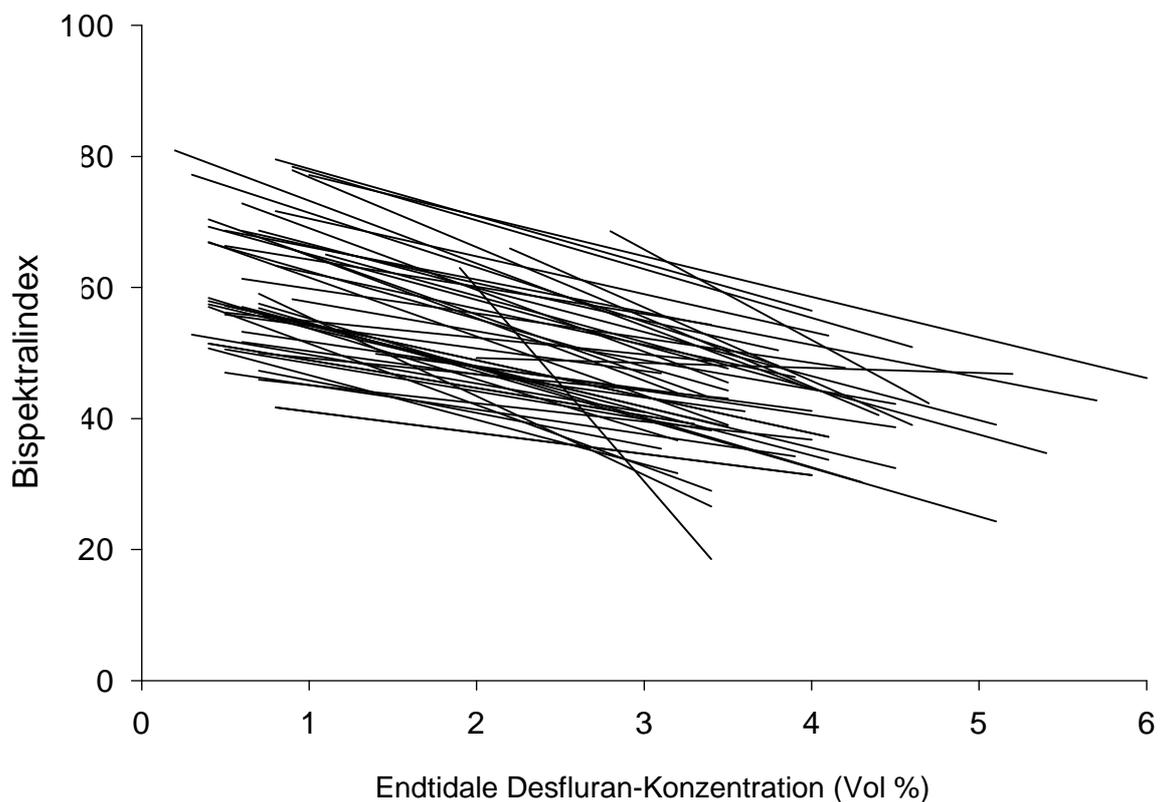


Abb. 26: Vergleich von BIS-Wert und endtidaler Desfluran-Konzentration. Jede Linie stellt die Regressionsgrade eines Patienten dar ($R = 0,71 \pm 0,13$).

Anschließend erfolgte noch die getrennte Darstellung der Korrelation zwischen endtidaler Desfluran-Konzentration und dem zugehörigen BIS-Wert für die intraoperative Phase (Abb. 27) sowie für die Ausleitungsphase (Abb. 28).

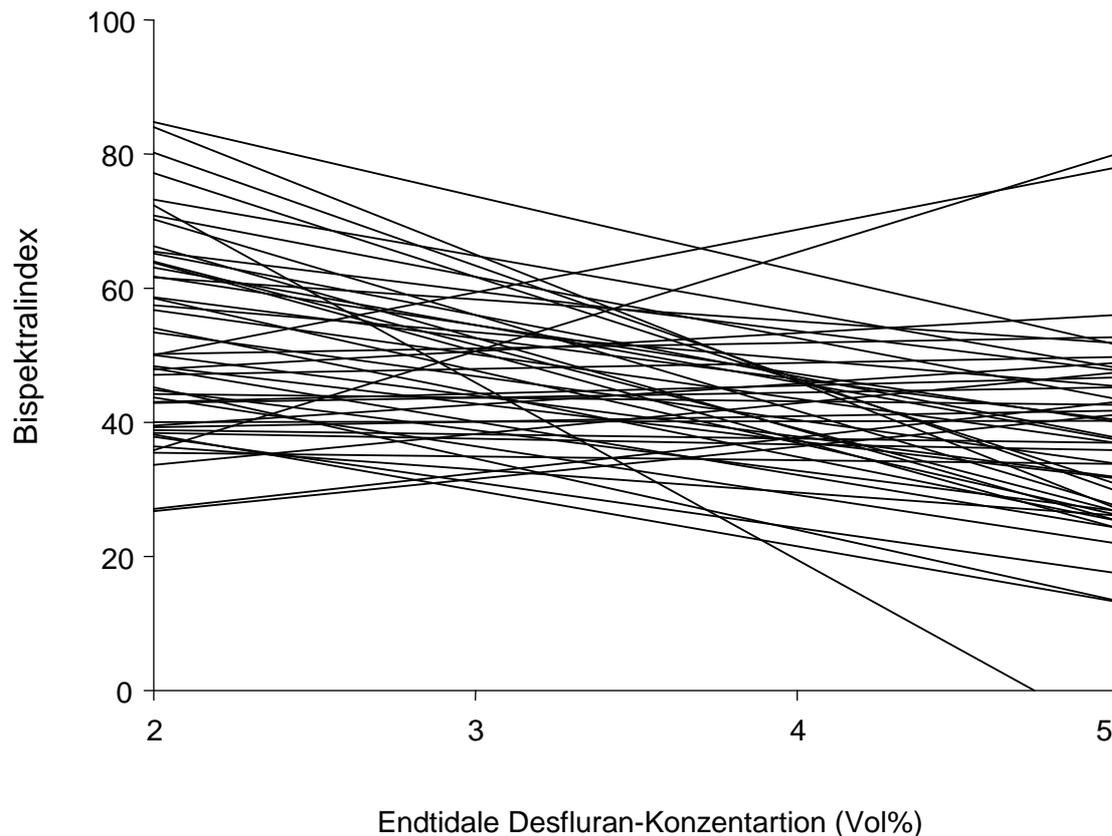


Abb. 27: Vergleich von BIS-Wert und intraoperativer endtidaler Desfluran-Konzentration. Jede Linie stellt die Regressionsgrade eines Patienten dar ($R = 0,42 \pm 0,24$).

Die lineare Regression wurde für jeden Patienten separat berechnet. In der Abbildung stellt jede Linie somit die Regressionsgrade eines einzelnen Patienten dar. Der mittlere Korrelationskoeffizient betrug $R = -0,42 \pm 0,24$ (Spannweite 0,05 – 0,96).

Hierbei zeigen sich neben Regressionsgeraden mit einem negativen Steigungswinkel auch solche mit einer positiven Steigung. Somit gab es durchaus auch Patienten innerhalb der vorliegenden Studie, bei denen steigende Desfluran-Konzentrationen intraoperativ mit steigenden BIS-Werten einhergingen.

Für die Datenpaare, die während der Anästhesieausleitung erhoben wurden, wurde zusätzlich die Desfluran-Effektcompartment-Konzentration simuliert. Diese wurde auf der Basis eines k_{e0} -Wertes von 0,61 [Rehberg 1999] berechnet. Anschließend wurde eine nichtlineare Regressionsanalyse durchgeführt.

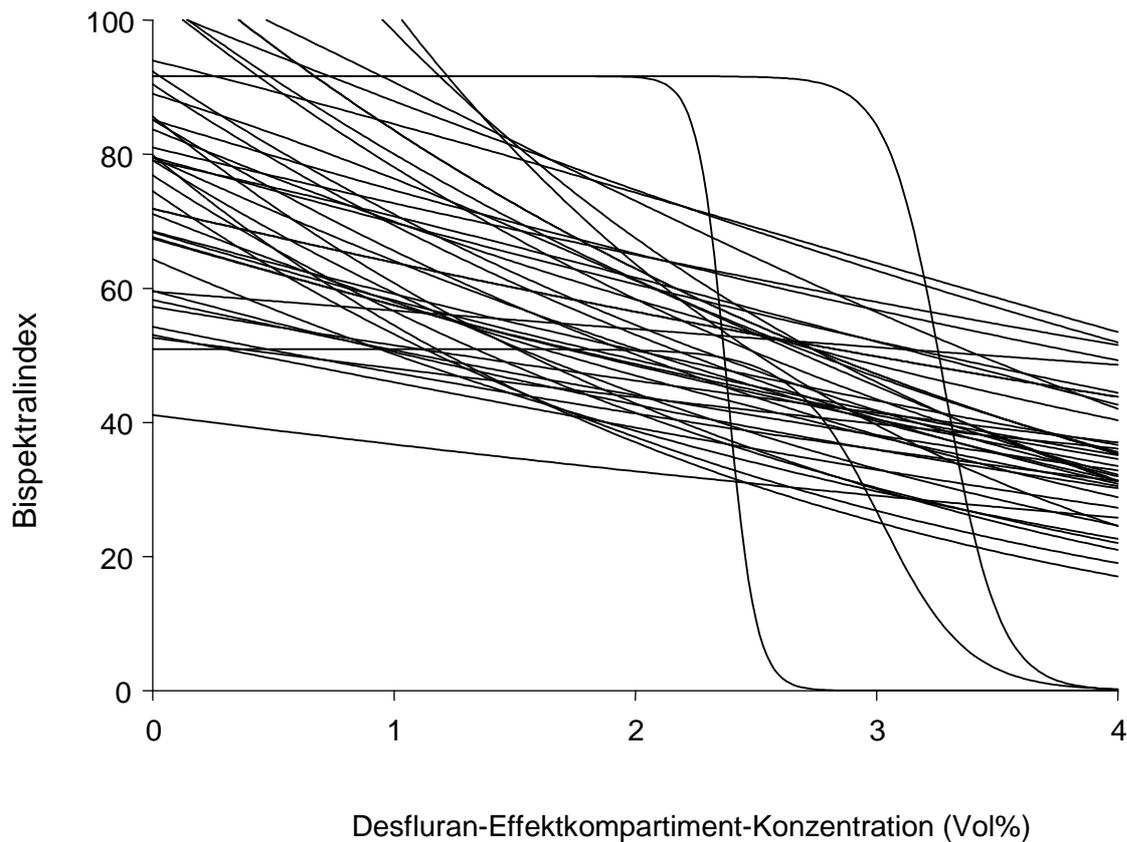


Abb. 28: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Desfluran-Effektcompartment-Konzentration und den korrespondierenden BIS-Werten während der Ausleitungsphase.

Die Desfluran-Effektcompartment-Konzentration wurde auf der Basis eines k_{e0} -Wertes von 0,61 [Rehberg 1999] berechnet. Die Korrelationsanalyse erfolgte mit Hilfe eines sigmoidalen Modells. Der mittlere Korrelationskoeffizient betrug $R = 0,82 \pm 0,14$ (Spannweite 0,61 bis 0,99).

Die spezielle Untersuchung der Ausleitungsphase erfolgte aus mehreren Gründen. Zum einen ändert sich die endtidale Desfluran-Konzentration während dieser Phase rasch und auch flache Anästhesiestadien werden durchlaufen. Zudem entfällt in dieser Phase der Einfluss des Induktionsnarkotikums auf das EEG. Schließlich fehlen auch operative Reize, deren Stärke sich während der Operationsdauer oft mehrmals ändert.

Zusätzlich zum Bispektralindex wurden auch hier gleichzeitig die Narcotrend-Stadien erhoben. Für die Dauer der Ausleitungsphase konnten von den erhobenen 1508 Datenpaaren 400 Datenpaare zur Analyse des Verhaltens der endexpiratorischen Desfluran-Konzentration sowie der Narcotrend-Stadien während der Ausleitungsphase ausgewertet werden. Die mittlere endexpiratorische Desfluran-Konzentration betrug 7 min vor Extubation $2,4 \pm 1,0$ Vol.-%. und lag zum Zeitpunkt der Extubation bei $0,6 \pm 0,4$ Vol.-%. Im angegebenen Messzeitraum unterschieden sich die mittleren endexpiratorischen Desfluran-Konzentrationen zu allen Messzeitpunkten signifikant von der endexpiratorischen Desfluran-Konzentration, die eine Minute zuvor vorlag ($p < 0,05$, Tabelle 8).

Tab. 8: Endexpiratorische Desfluran-Konzentrationen und korrespondierende Narcotrend-Stufen zum Zeitpunkt der Extubation und im Abstand von jeweils 1 min davor

(min)	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	Extubation
Desfluran-Konz. (Vol.-%)	2,4 $\pm 1,0$	2,0 $\pm 1,1^*$	1,7 $\pm 1,0^*$	1,3 $\pm 0,9^*$	0,8 $\pm 0,5^*$	0,8 $\pm 0,5$	0,7 $\pm 0,5^*$	0,6 $\pm 0,4^*$
A (%)	0	0	0	0	2	4	24	72
B (%)	0	0	4	8	20	20	38	24
C (%)	24	20	26	30	26	28	18	4
D (%)	70	74	66	56	48	44	20	0
E (%)	6	6	4	6	4	4	0	0

Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Anteil der Patienten (%)

Das Sternchen zeigt an, dass sich die endexpiratorischen Desfluran-Konzentrationen statistisch signifikant mit $p < 0,05$ von der zeitlich vorherigen Gaskonzentration unterscheiden.

Sieben Minuten vor der Extubation entsprach das Narkose-EEG bei 76% der Patienten einer Allgemeinanästhesie (D oder E), der restliche Teil (24%) wies die Stufe C auf (Tabelle 8). Anschließend kam es zu einer kontinuierlichen Verschiebung der Narcotrend-Stadien von C/D/E zu den Stadien A/B/C. 72% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Extubation die Narcotrend-Stufe A, 24% die Stufe B und lediglich 4% die Stufe C auf (Abb. 19). Die Stufen D und E (Allgemeinanästhesie) wurden zum Zeitpunkt der Extubation bei keinem Patienten mehr registriert.

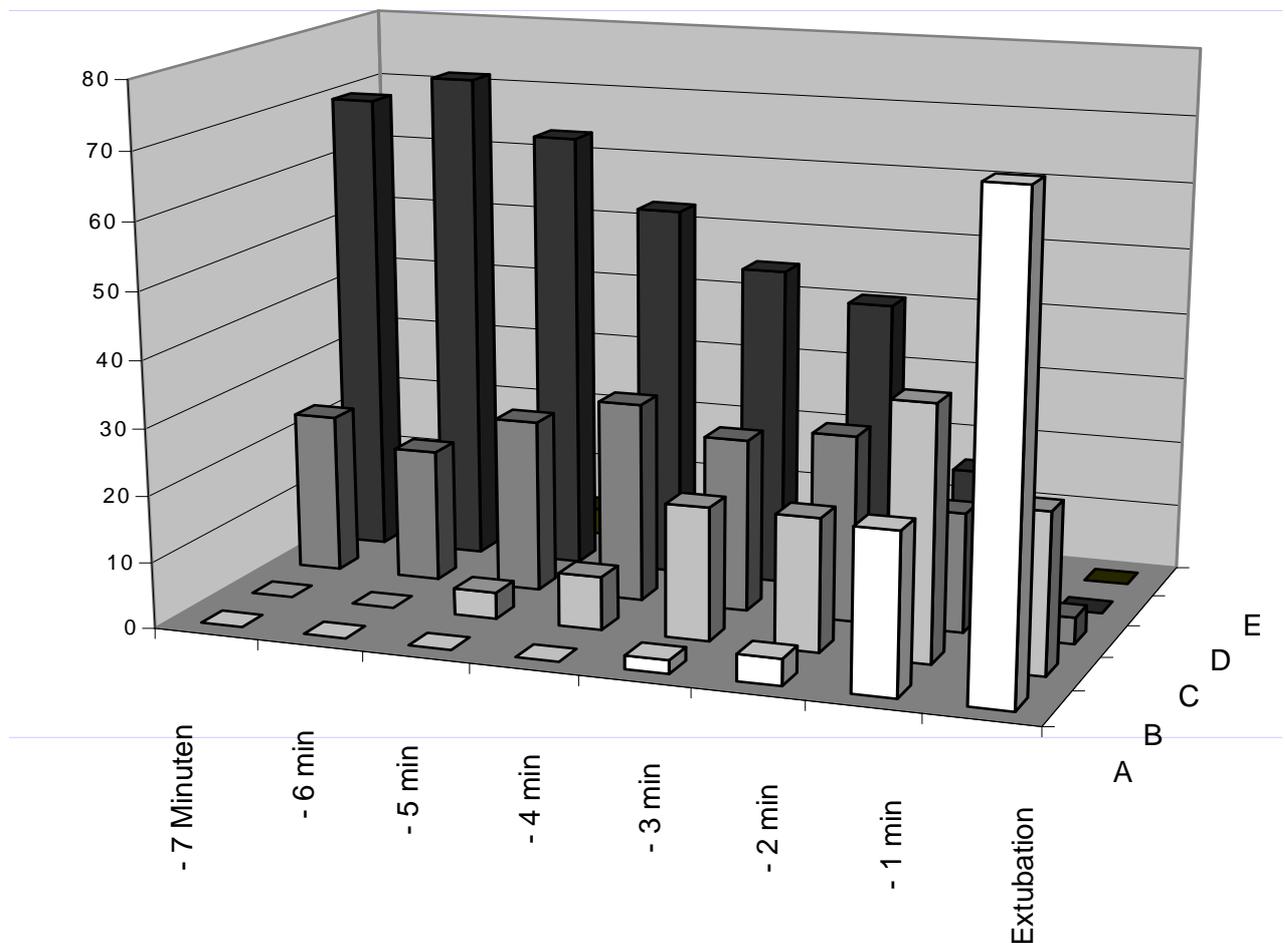


Abb. 29: Anteil der Patienten (%) in den jeweiligen Narcotrend-Stufen (A-E) während Ausleitung der Desfluran-Remifentanil-Anästhesie.

Während der Auswaschphase kommt es mit Abnahme der Desfluran-Konzentration zu einer Umverteilung der Narcotrend-Stadien von C/D/E zu A/B/C.

Dabei sieht man im Einzelnen einen abnehmenden Anteil des Narcotrend-Stadiums D (Allgemeinanästhesie) sowie eine deutliche Zunahme des Anteils von Stadium A (wacher Patient) im abgeleiteten EEG. Der Anteil des Narkose-Stadiums C (oberflächliche Narkose) an den gemessenen Narkosestadien in der Ausleitungsphase bleibt bis etwa 2 min vor Extubation nahezu konstant, nimmt anschließend aber ab. Der Anteil des Narcotrend-Stadiums B nimmt bis 1 min vor Extubation kontinuierlich zu.

Abschließend wurden die gemessenen endtidalen Desflurankonzentrationen noch einmal speziell für die letzten 7 min vor Extubation den Narcotrend-Stadien zugeordnet (Tab. 9).

Tab. 9: Gemessene Narcotrend-Stufen und korrespondierende endtidale Desfluran-Konzentrationen während der letzten 7 min vor Extubation.

Narcotrend		
Narcotrend-stadium	Desfluran-Konzentration (Vol %)	Anzahl der gemessenen Narcotrend-Stadien
A	0,5 ± 0,4	51
B	0,5 ± 0,2	57
C	0,7 ± 0,3 #	88
D	1,7 ± 0,8 #	189
E	3,6 ± 1,0 #	15

Angabe der Werte als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. absolute Anzahl der gemessenen Narcotrend-Stadien

Die abhängig von der Narcotrend-Stufe gemessenen mittleren endexpiratorischen Desfluran-Konzentrationen waren signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Dabei entsprach Narcotrend-Stufe E (tiefe Anästhesie) einer mittleren Desfluran-Konzentration von $3,6 \pm 1,0$ Vol.-%, die Narcotrend-Stufe D (Allgemeinanästhesie) lag bei einer Desfluran-Konzentration von $1,7 \pm 0,8$ Vol.-%. Der Narcotrend-Stufe C (oberflächliche Anästhesie) konnte eine Desfluran-Konzentration von $0,7 \pm 0,3$ Vol.-% zugeordnet werden. Die Stufen A und B (wacher bzw. sedierter Patienten) wiesen beide 0,5 Vol.-% auf (Tab. 11 und Abb. 20).

Abbildung 30 zeigt eine graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 9.

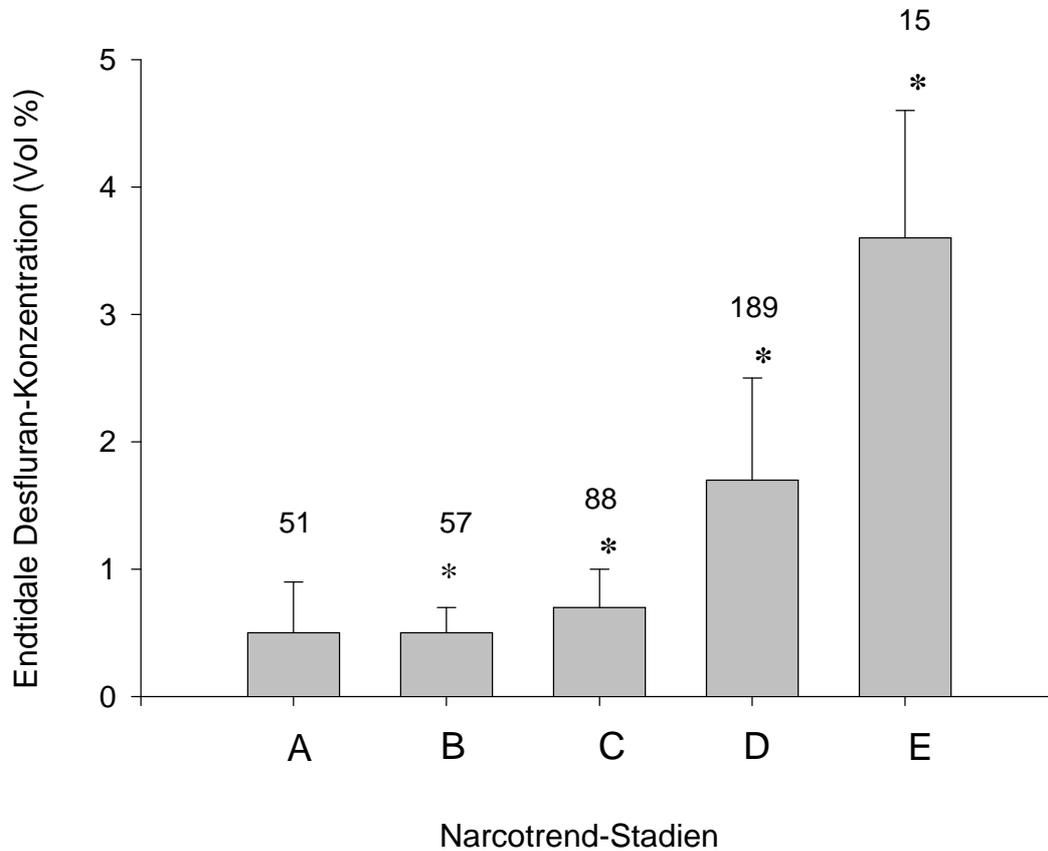


Abb. 30: Endexpiratorische Desfluran-Konzentrationen (Mittelwert \pm Standardabweichung) in den jeweiligen Narcotrend-Stadien.

Der Zahlenwert oberhalb des Balkens gibt die Anzahl der Datenpaare pro Narcotrend-Stufe an. Das Sternchen zeigt an, dass sich die Desfluran-Konzentrationen mit $p < 0,05$ signifikant von den Desfluran-Konzentrationen der jeweils benachbarten Narcotrend-Stadien unterscheiden.

5.4 Postoperative Visite

Alle Patienten bewerteten die gewählte Narkoseführung am ersten sowie am dritten postoperativen Tag mit gut bis sehr gut. Niemand klagte über Anzeichen von Awareness.

6. Diskussion

Es war schon immer von besonderem Interesse für den Anästhesisten, dem Patienten intraoperativ eine optimale Narkosetiefe zu gewährleisten. Hierbei gilt es sowohl Über- als auch Unterdosierungen zu vermeiden. Zum einen will man für den Patienten einen genügend tiefen Narkosezustand herzustellen, um ihn vor sämtlichen Sinnesreizen akustischer, optischer oder taktiler Art zu bewahren. Hierbei gilt es, den Patienten vor unzureichender Schmerzausschaltung, unzureichender Stressabschirmung oder intraoperativer Wachheit („Awareness“) zu schützen [Wilhelm 2006]. Ereignisse dieser Art sind für den Patienten umso traumatischer, wenn intraoperativ Muskelrelaxantien verwendet werden. Diese verschaffen dem Operateur zwar erleichterte Arbeitsbedingungen; sie verhindern jedoch, dass sich der Patient dem Arzt mitteilen kann.

Auf der anderen Seite soll jedoch auch jede unnötige Anästhetikaüberdosierung verhindert werden, um die Patienten durch hämodynamische Nebenwirkungen der Anästhetika nicht unnötig zu belasten. Diese treten bei höherer Dosierung häufiger und gravierender in den Vordergrund. Besonders Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen, z.B. von Herz, Kreislauf, Lunge, Leber oder Niere, bergen hier ein erhöhtes Risiko für intra- oder postoperative Komplikationen.

Eine Messung der Narkosetiefe dürfte auch unter ökonomischen Gesichtspunkten gewisse Vorteile bieten. So ermöglichen verkürzte Aufwachzeiten einen zügigeren Ablauf des Operationsprogramms. Ausleitungs- und Wechselzeiten werden optimiert, sodass es zu einer geringeren Personalbindung und reduzierten OP-Belegung kommt [Wilhelm 2006]. Da zusätzlich die Häufigkeit postoperativer Probleme im Aufwachraum, die durch Anästhetikaüberdosierung hervorgerufen oder verstärkt werden, verringert würde, ließen sich somit auch die Überwachungszeiten im Aufwachraum reduzieren. Ein weiterer Aspekt der Kostenersparnis ergibt sich aus den verminderten Substanzkosten.

Im klinischen Alltag bedient man sich meist klinischer Zeichen zur Beurteilung der Narkosetiefe. Hierbei geschieht die klassische Steuerung der Narkose anhand der Beobachtung indirekter Zeichen von unzureichender Bewusstseinsausschaltung wie der Hämodynamik (Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten), vegetativen Reaktionsweisen (Tränenfluss, Schwitzen) sowie der Pupillomotorik. Jedoch ereignen sich immer wieder Fälle, in denen Awareness anhand dieser Kriterien nicht verhindert werden kann. Andres [2005] veröffentlichte einen Fallbericht über eine 49jährige Patientin, die sich wegen eines Rektumkarzinomrezidivs einer palliativen Hartmann-Operation mit Anlage eines Anus

praeternaturalis unterzog. Die Patientin erhielt eine total intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl, auf eine intraoperative tachykarde Phase wurde direkt mit einer Erhöhung beider Perfusorraten reagiert. Anschließend zeigten sich unauffällige vegetative Parameter. Dennoch berichtete die Patientin postoperativ über bewusste intraoperative Wachheit, die von ihr als unangenehm und bedrohlich empfunden worden war. Die erinnerte Situation ließ sich jedoch eher dem Operationsende als der initialen tachykarden Phase zuordnen. Somit läge hier eine Awareness-Situation bei stabilen vegetativen Bedingungen vor. Der Autor weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die Patientin zur Therapie einer arteriellen Hypertonie mit Carvedilol vorbehandelt war. Er vermutet, dass eine vegetative Reaktion der Patientin während der Awareness-Phase eventuell durch die Einnahme des kombinierten Katecholaminrezeptor-Antagonisten verhindert wurde.

Die Inzidenz von Awareness mit Schmerzempfindung beträgt etwa 0,03% [Lyons 1991, Pedersen 1989] und liegt ohne Schmerzempfindung bei etwa 0,2-0,4% [Jones 1986, Liu 1991, Ranta 1998]. Die Verwendung von Muskelrelaxantien scheint die Inzidenz von intraoperativer Wachheit zu verdoppeln [Sandin 2000]. Ein Grund, warum die klinischen Zeichen nicht zu 100% verlässlich sind, liegt darin, dass bei modernen Anästhesietechniken meist Opiode angewandt werden, die hämodynamische Entgleisungen oder vegetative Zeichen dämpfen oder sogar ganz verhindern können [Domino 1999]. Desweiteren konnte eine große interindividuelle Variabilität des Anästhetikabedarfs gezeigt werden. So konnten Kreuer et al. [2003] bei Propofol-Remifentanyl-Anästhesie nachweisen, dass der Anästhetikabedarf innerhalb einer Gruppe von 120 Patienten erhebliche Unterschiede aufweist. Generell zeigte sich mit zunehmendem Alter zwar eine Abnahme der zugeführten Propofolmenge; ein individueller Rückschluss auf die notwendige Propofolmenge im Einzelfall war jedoch nicht möglich. So gab es in jeder Altersgruppe Patienten, die trotz gleichen Alters viel mehr oder weniger Propofol benötigten als andere.

Ähnliche Probleme ergeben sich für die volatilen Anästhetika. Hier griff man durch die Festlegung von substanzspezifischen MAC-Werten auf Erfahrungswerte zurück, die eine adäquate Anästhesietiefe weitestgehend ermöglichen sollten. Der MAC-Wert bezeichnet die minimale alveoläre Konzentration einer Substanz, bei der 50 % der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz reagieren. Sandin et al. [2000] untersuchten im Rahmen einer skandinavischen Multicenterstudie die Effizienz des endtidalen Monitorings volatiler Anästhetika zur Vermeidung von Awareness. Hierbei betrug die Inzidenz expliziter Erinnerungen ebenfalls 0,2%. Dies wird u.a. auf eine interindividuelle Streuung des MAC-Wertes zurückgeführt. Zudem zeigte sich, dass die gemessene endtidale Gaskonzentration durch eine Vielzahl von apparativen und physiologischen Variablen beeinflusst wird. Wenn sich z.B. die inspiratorische Gaskonzentration, der Flow oder das Herzzeitvolumen des

Patienten oft verändern, so spiegelt die endtidale Konzentration nicht immer zuverlässig die Wirkstoffkonzentration am Wirkort wider [Miura 2001]. Ein weiteres Problem stellen hämodynamisch instabile Patienten dar, bei denen die Aufrechterhaltung einer bestimmten endtidalen Konzentration unmöglich ist. Somit schützt auch die Messung der endtidalen Gaskonzentration bei volatilen Anästhetika nicht vor intraoperativer Wachheit.

Da Awareness von vielen Patienten als sehr belastend und unangenehm empfunden wird [Myles 2000], sucht man also nach einer Methode, mit der die Narkosetiefe adäquat quantifiziert werden kann.

Zu diesem Zweck wird gegenwärtig eine zunehmende Anzahl von EEG-Monitoren zur Bestimmung der Anästhesietiefe in den klinischen Alltag eingeführt. Die Auswertung der erhaltenen Messdatensätze deutet jedoch auf zahlreiche Schwierigkeiten hin und zeigt die Notwendigkeit, Surrogat-Parameter zu erfassen, beispielsweise klinisch relevante Zeitpunkte wie den Verlust des Bewusstseins oder die Verkürzung der Aufwachzeiten [Gan 1997] und die Reduktion des Anästhetikabedarfs [Song 1997].

Mittlerweile ist der BIS-Monitor zum Studienobjekt zahlreicher Untersuchungen geworden. Es zeigte sich, dass der Bispektralindex eng mit dem Grad der Sedierung, meist quantifiziert mit dem OAA/S („observer`s assessment of alertness/sedation“)-Score sowie mit dem Vorhandensein bzw. Verlust des Bewusstseins korreliert.

In einer australischen Studie untersuchten Myles und Leslie [2004] den Einfluss von BIS-Monitoring auf die Inzidenz von Awareness bei 2503 sogenannten Hochrisikopatienten (Notfall- und Traumapatienten, Notsectiones in Allgemeinanästhesie sowie kardiochirurgische Patienten unter der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation). Hier betrug die Awareness-Häufigkeit bei Patienten ohne BIS-Monitoring 0,8%, bei Patienten mit BIS-Monitoring lediglich 0,16%. Dies entspricht einer Reduktion der Awareness-Inzidenz um 82%. In einer zweiten Studie wurde in Skandinavien prospektiv an 5057 Patienten die Inzidenz von Awareness bei Verwendung des BIS-Monitorings bestimmt [Sandin 2003]. Diese betrug 0,04%. Verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe aus dem Jahre 2000 ergab sich hier eine theoretische Reduktion in der Inzidenz von Awareness um 78%. Beide Studien zeigen die Nützlichkeit von neurophysiologischem Monitoring, um das Auftreten von intraoperativer Wachheit weiter zu reduzieren. Allerdings darf nicht übersehen werden, dass sich auch Situationen ereignen, in denen Awareness durch das zusätzliche Neuromonitoring nicht verhindert werden kann. Beispielsweise beobachteten Schneider et al. [2002] bei BIS-Werten von 50-60 Wachreaktionen während endotrachealer Intubationen. Russell zeigte 2006 auch für den Narcotrend, dass dieser nicht vollständigen Schutz vor intraoperativer Awareness bieten kann. Er benutzte hierbei die isolierte Unterarmtechnik während einer Allgemeinanästhesie mittels Propofol-TCI-Pumpe. Hierbei wird an einem Unterarm eine

Blutleere angelegt, während sich die Infusionsnadel am anderen Arm befindet. Zugeführtes Muskelrelaxans kann somit den blutleeren Unterarm nicht erreichen. Fordert man den Patienten nun intraoperativ auf, die zugehörige Hand zu bewegen, so ist dieses bei ungenügendem Bewusstseinsverlust möglich [Wilhelm 2006]. Russell [2006] zeigte anhand von 12 gynäkologischen Patientinnen, dass sich bei jeder Patientin intraoperativ solche Antworten ereigneten, obwohl der Narcotrend keine signifikante Änderung des Narkosestadiums anzeigte. Erst eine spezielle postoperative Befragung der Patientinnen könnte jedoch klären, ob es sich um Fälle von Wachheit ohne Erinnerung, Wachheit mit unbewusster (impliziter) Erinnerung oder bewußter (expliziter) Erinnerung gehandelt hat [Wilhelm 2006].

Mayfield [2006] zog in einem Review folgende Schlussfolgerung: Man müsse bedenken, dass die Antwort auf Informationen, die intraoperativ von Monitoren aufgezeichnet werden, immer allein von der Person abhängig ist, welche die Narkose überwacht. Technische Hilfsmittel können niemals so gut sein, dass sie eine unabhängige Sicherheit darstellen, sie können jedoch dem praktizierenden Arzt eine Hilfe für sein Handeln sein.

Eine neue Entwicklung im Bereich der operativen Medizin stellt die sogenannte „Fast-Track-Chirurgie“ dar. Bezüglich der Anästhesie ist hierbei auf die Verwendung kurzwirksamer Hypnotika und Opiode zu achten, um Aufwachzeiten zu verkürzen und eine Mobilisation des Patienten noch am OP-Tag zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang untersuchten unter anderem Gan [1997], Anez [2001], Yli-Hankala [1999] und Kreuer [2003], inwieweit die Aufwachzeiten mit Hilfe von EEG-Monitoring verkürzt werden können. Es wurde jeweils eine Patientengruppe, deren Narkosesteuerung anhand klinischer Merkmale erfolgte, einer zweiten Gruppe mit einer entsprechenden Messung der Narkosetiefe gegenübergestellt, wobei ein bestimmter Ziel-Wertebereich vorgegeben war. Zum Teil wurde dieser Wertebereich über die gesamte Dauer der Operation aufrechterhalten; teilweise wurde gegen OP-Ende eine „flachere Narkose“ angesteuert. In den bisher veröffentlichten Studien zeigt sich eine Verkürzung der Aufwachzeiten, z.B. bis zum Augenöffnen, von 10-67% und eine Reduktion der Extubationszeit von 11-61%. Hierbei muss man jedoch zwischen den einzelnen Hypnotika und Opioiden unterscheiden: Für Propofol zeigte sich in allen genannten Studien eine Reduktion der Aufwachzeiten durch den Einsatz von BIS-Monitoring. Den besten Nutzen zeigte das BIS-Monitoring, wenn man Propofol mit dem kurzwirksamen Opioid Remifentanyl kombiniert. Hier verkürzen sich die durchschnittlichen Aufwachzeiten von 9-10 min auf 3-4 min sowie die Extubationszeiten von 17 min auf 7 min [Kreuer 2003].

Wählt man jedoch Desfluran als Anästhetikum, so ist der Nutzen des BIS-Monitorings stark vom verwendeten Opioid abhängig. Song et al. [1997] zeigten in der Kombination von Desfluran mit Fentanyl, dass sich die Extubationszeiten durch ein zusätzliches BIS-

Monitoring verkürzten, die Verweildauer im Aufwachraum jedoch unverändert blieb. Im Rahmen einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie konnte durch das BIS-Monitoring jedoch keine Verkürzung der Aufwachzeiten erreicht werden. So untersuchte Kreuer [2005] 115 Patienten, die sich einem kleinen orthopädischen Eingriff in balancierter Desfluran-Remifentanil-Anästhesie unterzogen. Die Narkoseführung erfolgte in einer Gruppe anhand klinischer Kriterien, in einer zweiten mit Hilfe des BIS-Monitorings und in einer dritten mit Hilfe des Narcotrend-Monitors. Für die beiden EEG-Messsysteme gab es speziell vorgegebene Zielwerte für den intraoperativen Zeitraum sowie für die letzten 15 Minuten vor erwartetem OP-Ende. Untersucht wurden der Desfluranverbrauch sowie die Aufwachzeiten. Es zeigte sich, dass der Desfluranverbrauch in der BIS- und Narcotrend-Gruppe signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe. Die Aufwachzeiten der drei Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Dies mag daran liegen, dass es sich um zwei kurzwirksame Substanzen handelt und daher keine weitere Reduktion der Aufwachzeiten möglich ist.

Seit 2000 steht nun mit dem Narcotrend ein weiteres EEG-Messsystem zur Quantifizierung der Narkosetiefe zur Verfügung. Er basiert auf der Einteilung der Anästesietiefe anhand einer 6-Buchstaben-Klassifikation von A (wach) bis F (Allgemeinanästhesie mit zunehmender Burst Suppression) [Kugler, 1981]. Dabei werden die Stadien B bis E noch einmal in 2 bis 3 Unterstufen eingeteilt. Die vorliegende Studie diente vor allem der Validierung des Narcotrend-Monitors. Sie sollte zeigen, ob sich der Narcotrend zur Erfassung und Interpretation des Narkose-EEGs eignet und somit zur Optimierung der Narkoseteuerung dienen kann. Hierbei untersuchten wir eine Patientengruppe, die das intravenöse Anästhetikum Propofol erhielt, die zweite Gruppe erhielt das Inhalationsanästhetikum Desfluran. In beiden Gruppen wurde Remifentanil als Hintergrundinfusion mit konstanter Infusionsrate zur Schmerzausschaltung verwendet. Desweiteren schlossen wir eine Untersuchung zum Zusammenhang von Bispektralindex und endtidaler Desfluran-Konzentration bzw. auch Desfluran-Effektkompartiment-Konzentration für Desfluran-Konzentrationen unter 1 MAC an.

6.1 Intravenöse Propofol-Remifentanil-Anästhesie

Zusammenhang von Bispektralindex und Narcotrend-Stadium

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass sich eine Zunahme der Anästhesietiefe, wie sie vom BIS-Monitor gemessen wird, auch als entsprechender Effekt innerhalb der Narcotrend-Stufen widerspiegelt. So gehen beispielsweise BIS-Werte zwischen 65 und 40 in 93,5% der Fälle mit den Narcotrend-Stufen D und E einher. Beides spiegelt die Narkosetiefe während Allgemeinanästhesie wider. Zusätzlich wurde das EEG eines wachen oder leicht sedierten Patienten (BIS-Werte 85-100) auch in 95,5% der Fälle durch den Narcotrend in gleicher Weise beurteilt (Narcotrend-Stadien A und B). Außerdem konnten wir zeigen, dass sogar der Wechsel von einer Narcotrend-Unterstufe zur nächsten (z.B. von C₂ zu D₀) von einer entsprechenden Abnahme des BIS-Wertes begleitet wird.

Es sollte jedoch auch von Interesse sein, dass mit beiden EEG-Systemen Datenpaare identifiziert wurden, bei denen das eine EEG-Messsystem die Narkosetiefe als ausreichend klassifizierte, während das andere System eine ungenügende bzw. nur oberflächliche Anästhesietiefe anzeigte. Hierbei konnte man nicht generell sagen, dass eines der beiden Systeme die Narkosetiefe immer als flacher einstuft. Dies ist ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie und rechtfertigt weitere Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität der dargestellten Systeme sowie den bisher erhobenen Messdaten.

Bei der Bewertung der erhaltenen Ergebnisse muss man beachten, dass im ersten Teil der Untersuchung die Datenpaare von Narcotrend und BIS bei Patienten erhoben wurden, die eine intravenöse Propofol-Remifentanil-Anästhesie nach Prämedikation mit Diazepam erhalten haben. Der einzelne Beitrag von Propofol, Remifentanil oder Diazepam an den gemessenen Datenpaaren kann mit dieser Untersuchung nicht bestimmt werden. Für den BIS liegen bereits widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur vor: Wang et al. [2007] zeigten, dass Remifentanil bei Anästhesieeinleitung weder den bispektralen Index beeinflusst noch die Beziehung von Propofol zu den korrespondierenden BIS-Werten. Stattdessen folgerten Guignard et al. [2001] aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen, dass die zusätzliche Infusion von Remifentanil bei intravenöser Anästhesie mit Propofol einen Einfluss auf die BIS-Werte hat, sobald ein schmerzhafter Stimulus appliziert wird. Sie kombinierten Propofol mit Remifentanil in verschiedenen Effektkompartiment-Konzentrationen und analysierten den Einfluss der endotrachealen Intubation auf den BIS-Wert. Die Autoren konnten – in Phasen ohne Schmerzreiz – keinen Einfluss von Remifentanil auf den BIS-Wert beobachten. Hingegen wurde bei der Laryngoskopie als bekanntermaßen starkem Stimulus ein Anstieg des BIS-Werts beobachtet, der wiederum durch

hohe Remifentanil-Dosierungen unterdrückt werden konnte. Auch Schmidt et al. [2002] konnten zeigen, dass Remifentanil bei fehlender Stimulation während der Ausleitung den BIS-Wert nicht beeinflusst. Roepcke et al. [2001] hingegen untersuchten die pharmakodynamischen Interaktionen von Remifentanil und Propofol anhand des BIS-Werts während orthopädischer Eingriffe. In dieser Untersuchung stellten die Autoren einen synergistischen Effekt beider Medikamente auf den BIS-Wert in einem Bereich von 45–55 fest. Koitabashi et al. [2002] fanden einen Effekt von Remifentanil auf den BIS-Wert bei kombinierter Regional- und Allgemeinanästhesie. Eine steigende Remifentanil-Effekt-Konzentration führte zum Abfall des BIS-Werts von ursprünglich 56 auf 44. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass der BIS-Wert durch Remifentanil während der Ausleitung bei fehlender Stimulation nicht beeinflusst wird, intraoperativ hingegen scheint es einen synergistischen Effekt zu geben. Die Arbeitsgruppe um Lysakowski [2001] konnte zeigen, dass Patienten mit Opioid erst bei höheren BIS-Werten aus der Anästhesie erwachten als Patienten, die kein Opioid erhalten hatten. Hier sind weitergehende Untersuchungen zum Effekt derzeit gebräuchlicher 4-Anilinopiperidinopioide auf die vom Narcotrend-Monitor verwendete EEG-Klassifikation erforderlich.

Unabhängig von der Tatsache, ob sich die Gabe von Remifentanil auf die Messung der Anästhesietiefe auswirkt, bleibt es jedoch anzumerken, dass Remifentanil in der vorliegenden Studie intraoperativ konstant mit einer Perfusorgeschwindigkeit von 0,2 µg/kg/min infundiert wurde, sodass zumindest keine Änderung der Remifentanil-Infusionsrate zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben kann.

Bispektral- und Narcotrend-Index bei steigender Propofol-TCI-Konzentration

Beim Vergleich der BIS-Werte in Abhängigkeit von der aktuellen Propofol-TCI-Konzentration zeigte sich, dass die 50 untersuchten Patienten in stark variierendem Maße auf eine definierte Erhöhung der Propofol-Plasmakonzentration reagierten. Legt man zugrunde, dass der BIS-Monitor bereits im klinischen Alltag mehrfach validiert wurde, so muss man davon ausgehen, dass sich der Anästhetikabedarf der einzelnen Patienten stark voneinander unterscheidet. Bereits Kreuzer [2005] untersuchte anhand von 200 Patienten die interindividuelle Variabilität des Propofolbedarfs während einer Propofol-Remifentanil-Anästhesie. Hierbei wurde die Propofolzufuhr mittels Narcotrend-Überwachung an die Bedürfnisse des Patienten angepasst, Remifentanil wurde mit einer konstanten Rate infundiert. Betrachtet man die Gesamtpopulation, so zeigt sich eine generelle Abnahme der zugeführten Propofolmenge mit zunehmendem Alter. Es gab jedoch auch junge Patienten

mit niedrigerem Propofolbedarf und alte Patienten mit höherem Propofolbedarf als dieses für die jeweilige Altersgruppe zu erwarten war.

Eine weitere Untersuchung befasste sich mit dem Einfluss des Geschlechts auf den Propofolbedarf und die Aufwachzeiten. Wilhelm [2005] untersuchte je 60 Männer und Frauen, die sich einem orthopädischen Eingriff in Propofol-Remifentanil-Anästhesie unterzogen. Hierbei wurden drei Gruppen gebildet, deren Propofolzufuhr anhand klinischer Kriterien, mit Hilfe des BIS-Monitorings oder des Narcotrend-Monitorings erfolgte. Remifentanil wurde mit einer konstanten Infusionsrate zur Analgesie zugeführt. In der Kontrollgruppe zeigte sich kein Unterschied im Propofolbedarf, die Aufwachzeiten der Männer waren jedoch signifikant länger als diejenigen der Frauen. Innerhalb der beiden Gruppen, deren Propofolinfusion anhand des BIS- oder Narcotrend-Monitors gesteuert wurde, benötigten die weiblichen Patienten jedoch mehr Propofol bei gering verkürzten Aufwachzeiten gegenüber der männlichen Patientengruppe.

In der von uns durchgeführten Studie kam es allgemein zu einer Abnahme des BIS-Werts bei steigenden Propofol-TCI-Konzentrationen bis zu 4 µg/ml, bei weiterer Erhöhung der Propofol-TCI-Konzentration zeigte sich kaum noch eine Änderung des BIS-Wertes. Der Verlauf der Narcotrend-Stadien zeigte einen ähnlichen Verlauf. In den vergangenen Jahren untersuchten bereits Kreuer [2004] und Olofsen [1999] die pharmakodynamische Wirkung der Inhalationsanästhetika Isofluran und Sevofluran auf den Bispektralindex. Trägt man den Bispektralindex gegen die Effektkompartiment-Konzentration des Anästhetikums auf, so zeigt sich generell eine Abnahme des Bispektralindex bei steigenden Wirkstoff-Konzentrationen. Für BIS-Werte etwas unterhalb von 40 ergibt sich jedoch ein pharmakodynamisches Plateau [Wilhelm 2006]. Wenn man die Konzentration des Anästhetikums in diesem Bereich weiter erhöht, so wird der Effekt nur unzureichend anhand des BIS-Wertes wiedergespiegelt. Um das Erreichen des pharmakodynamischen Plateaus sowie das Auftreten von Burst-Suppression-Mustern zu verhindern, sollte man einen BIS-Wert von 40 als untere Grenze einer Allgemeinanästhesie wählen, wie es bereits Johansen [2000] empfahl.

Zusammenfassend kann man sagen, dass dies die erste Untersuchung war, die das Narcotrend-System, ein neues EEG-Gerät zur Messung der Anästhesietiefe, im Vergleich mit dem BIS-Monitor beurteilt. Wir konnten zeigen, dass eine zunehmende Narkosetiefe, wie sie vom BIS angezeigt wird, bei Propofol-Remifentanil-Anästhesie in gleicher Weise zu einer Änderung der Narcotrend-Stufen führte. Desweiteren kann man annehmen, dass innerhalb der Narcotrend-Klassifikation von A bis F die Stufen D und E wie die BIS-Werte zwischen 40 und 65 während Allgemeinanästhesie auf eine ausreichende Narkosetiefe hinweisen.

Mittlerweile liegen weitere Studien vor, die sich damit befassen, inwieweit der Narcotrend klinisch relevante Eckzeitpunkte (Augen öffnen, orientiert sein, Extubation, etc.) beeinflusst.

Kreuer und Mitarbeiter [2003] untersuchten anhand von 120 Patienten, die sich einem kleinen orthopädischen Eingriff in Propofol-Remifentanil-Anästhesie unterzogen, inwieweit ein intraoperatives EEG-Monitoring den Propofolbedarf sowie die Aufwachzeiten beeinflusst. Zu diesem Zweck bildete man drei Patientengruppen, deren Propofolzufuhr entweder anhand von klinischen Kriterien gesteuert wurde oder durch den BIS- oder Narcotrend-Monitor überwacht wurde. Die Patienten mit EEG-Monitoring benötigten signifikant weniger Propofol, öffneten früher die Augen und wurden schneller extubiert. In einer weiteren Studie [Kreuer 2005] wurde der Nutzen der Narkose-EEG-Überwachung für die balancierte Desfluran-Remifentanil-Anästhesie untersucht. Auch hierbei wurden eine Kontrollgruppe, eine BIS-Gruppe und eine Narcotrend-Gruppe gegenübergestellt. Die beiden Gruppen mit EEG-Monitoring zeigten einen leicht reduzierten Desfluranverbrauch, die Extubationszeiten konnten jedoch nur gering verkürzt werden.

6.2 Balancierte Desfluran-Remifentanil-Anästhesie

Der zweite Teil der vorliegenden Studie befasste sich mit dem Verhältnis von endtidalen Desfluran-Konzentrationen zu BIS-Werten und Narcotrend-Stadien. Dies war die erste herstellerunabhängige Untersuchung zum Verhalten des EEG-Monitors Narcotrend bei Verwendung eines volatilen Inhalationsanästhetikums. Auch in Bezug auf den Zusammenhang von Bispektralindex und endtidaler Desfluran-Konzentration lagen noch keine Ergebnisse für den Bereich unterhalb von 1 MAC vor. In der vorliegenden Studie wurden explizit Desfluran-Konzentrationen unter 1 MAC untersucht, da bei Fast-Track-Anästhesie mit Remifentanil keine höheren Desfluran-Konzentrationen erforderlich sind [Wilhelm 1998].

Bispektral- bzw. Narcotrend-Index und endtidale Desfluran-Konzentration

Zunächst verglichen wir die BIS-Werte und Narcotrend-Stadien, die bei verschiedenen endtidalen Desfluran-Konzentrationen gemessen wurden. Es zeigte sich, dass eine stetige Zunahme der endtidalen Desfluran-Konzentration mit abnehmenden BIS-Werten einhergeht. Hingegen zeigt der Narcotrend nur im Bereich der Narcotrend-Stadien A bis C, dass eine zunehmende Narkosetiefe von steigenden endtidalen Desfluran-Konzentrationen begleitet wird. Bei den Narcotrend-Stadien D und E, die eine tiefere Narkosetiefe anzeigen, wurden mehr oder minder gleichbleibende Desfluran-Konzentrationen gemessen. Der Zusammenhang von Pharmakon-Konzentration und EEG-Effekt wird graphisch durch die Dosis-

Wirkungs-Kurve dargestellt. Hierbei handelt es sich klassischerweise um eine sigmoidale Funktion (Hill-Funktion). Die oben beschriebene Situation wird im steil fallenden Abschnitt der Funktion dargestellt. Hier führen nur minimale Veränderungen der Desfluran-Konzentration zu deutlichen Veränderungen des Narcotrend-Stadiums.

Ein weiterer wichtiger Punkt besteht darin, dass bei der Gegenüberstellung von endtidaler Desfluran-Konzentration und EEG-Effekt sämtliche intraoperativ erhaltenen Datenpaare berücksichtigt wurden. Da sich die Stärke des chirurgischen Stimulus während einer Operation oft erheblich verändert, kann man davon ausgehen, dass zu diesen Zeitpunkten unterschiedlich hohe Anästhetika- und Analgetika-Dosierungen nötig waren, um eine gleichbleibende Narkosetiefe zu gewährleisten. Da die Infusionsrate des Opioids jedoch in der vorliegenden Studie konstant gehalten wurde, musste auf einen stärkeren Schmerzreiz mit einer Erhöhung der Desfluran-Konzentration reagiert werden. Somit ist es denkbar, dass unterschiedliche endtidale-Desfluran-Konzentrationen in Abhängigkeit vom chirurgischen Stimulus zu ähnlichen Narkosetiefen führten.

Als Besonderheit der Pharmakodynamik volatiler Anästhetika zeigte Kreuzer [2004] das Vorhandensein eines Pharmakodynamischen Plateaus anhand von Isofluran. Er untersuchte 15 Männer, die sich einer radikalen Prostatektomie in kombinierter Epiduralanästhesie und volatiler Allgemeinanästhesie mit Isofluran unterzogen. 45 min nach Narkoseeinleitung wurde unter gleichbleibender chirurgischer Stimulation die endtidale Isoflurankonzentration im Bereich zwischen 0,5 und 2,0 MAC variiert. Zeitgleich wurde das Narkose-EEG durch den BIS- und Narcotrend-Monitor analysiert und aufgezeichnet. Aus den endtidalen Isofluran-Konzentrationen wurden die Isofluran-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen berechnet. Diese wurden gegen den EEG-Effekt als Graph aufgezeichnet. Es zeigten sich zwei sigmoidale Hill-Funktionen, vor und nach dem Auftreten von Burst-Suppression-Aktivität. Der Punkt, an dem beide Funktionen zusammentreffen, wird als pharmakodynamisches Plateau bezeichnet. Hier kommt es bei steigenden Effekt-Kompartiment-Konzentrationen zu keiner Änderung des Narcotrend-Stadiums oder bispektralen Index. Narcotrend- und BIS-Monitor zeichneten den EEG-Effekt in gleicher Weise auf.

Narcotrend-Index und endtidale Desfluran-Konzentration bei Anästhesieende

Die Analyse der Narcotrend-Stufen während der Ausleitungsphase einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen der Beurteilung des Narkose-EEG und der Abnahme der endexpiratorischen Desflurankonzentration in den letzten 7 min vor Extubation. Dabei konnte mit Abnahme der Desflurankonzentration eine Umverteilung der Narcotrend-Stufen von C/D/E (Allgemeinanästhesie) zu den Stadien A/B/C

beobachtet werden; gleichzeitig waren die Desfluran-Konzentrationen bei den verschiedenen Narcotrend-Stufen signifikant unterschiedlich. Zwei der 50 Patienten (4%) erfüllten die oben genannten Extubationskriterien (spontanes Augenöffnen, danach gezielte Reaktion auf einfache Kommandos), jedoch zeigte der Narcotrend zu diesem Zeitpunkt die Stufe C (oberflächliche Anästhesie) an. Diese bei Narkoseausleitung beobachtete Diskrepanz zwischen dem klinischen Zustand der Patienten und der Beurteilung des Narkose-EEG durch den Narcotrend muss durch eine zeitliche Verzögerung erklärt werden, die aus der Aufzeichnung und Auswertung des EEG-Signals durch den Narcotrend resultiert. Berücksichtigt man andererseits, dass der Desfluranvapor zu diesem Zeitpunkt geschlossen war und die mittlere endexpiratorische Desflurankonzentration nur noch $0,7 \pm 0,3$ Vol.-% betrug, so zeigen diese Ergebnisse deutlich, dass die bei Überwachung des Narkose-EEG erhobenen Messdaten immer im klinischen Gesamtzusammenhang interpretiert werden müssen. Darüber hinaus wurde die Narcotrend-Stufe A (wacher Patient) bei einem Patienten (2%) bereits 3 min und bei 2 Patienten (4%) 2 min vor der Extubation beobachtet. Inwiefern diese Patienten bereits wach waren, aber das Extubationskriterium „spontanes Augenöffnen“ nicht erfüllten, kann aufgrund des Studiendesigns nicht beurteilt werden, da eine aktive Aufforderung zum Augenöffnen nicht erfolgte. Bei der Diskussion unserer Ergebnisse muss weiterhin berücksichtigt werden, dass die vorliegenden Messungen während der Narkoseausleitung durchgeführt wurden, also in einer Phase, die durch dynamische Veränderungen der Desfluran-Konzentrationen in den einzelnen Kompartimenten charakterisiert ist. Während die hier gemessene endexpiratorische Desfluran-Konzentration eher die Konzentration im Kreislauf widerspiegelt, stellt die Analyse des Narkose-EEG den Effekt am Erfolgsorgan „Gehirn“ dar.

In der vorliegenden Studie wurden Veränderungen des Narkose-EEG während der Ausleitungsphase einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie untersucht. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss daher berücksichtigt werden, dass der gleichzeitige Abfall der Remifentanil-Plasmakonzentration zu den beobachteten Effekten beigetragen haben könnte. Wie bereits zuvor diskutiert, liegen derzeit unterschiedliche Meinungen zum Einfluss von Remifentanil auf das Narkose-EEG vor. Wir versuchten diesen Einfluss auf unsere Ergebnisse dadurch zu minimieren, dass wir Remifentanil intraoperativ in konstanter Infusionsrate zuführten.

Bispektralindex und endtidale Desfluran-Konzentration unter 1 MAC

Aufgrund der gegebenen ökonomischen Rahmenbedingungen werden Anästhesietechniken wie die Fast-track-Anästhesie in den kommenden Jahren zunehmendes Interesse finden.

Dazu werden gut steuerbare Anästhesiesubstanzen, z.B. Remifentanil und Desfluran, eingesetzt; aufgrund neuerer Ergebnisse kann auch eine Überwachung der „Narkosetiefe“, z.B. mit dem BIS-Monitoring, genutzt werden [Gan 1997, Kreuer 2003]. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie erstmals der Zusammenhang zwischen Bispektralindex und endtidaler Desfluran-Konzentration bei remifentanilbasierter Anästhesie untersucht. Hierbei wurden explizit Desfluran-Konzentrationen unterhalb von 1 MAC betrachtet, da bei Fast-track-Anästhesie mit Remifentanil höhere Desfluran-Dosierungen nicht erforderlich sind. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei endtidalen Desfluran-Konzentrationen unterhalb von 1 MAC ein Zusammenhang zwischen Bispektralindex und Desfluran-Konzentration besteht. Eine „ausreichende Anästhesietiefe“, definiert durch einen BIS-Wert zwischen 40 und 49, konnte einer mittleren endtidalen Desflurankonzentration von $3,1 \pm 0,9$ Vol.-% zugeordnet werden. Die Auswirkungen von Desfluran auf das Roh-EEG-Signal wurden von Rampil et al. [1991] untersucht. Dabei unterdrückte Desfluran in einer Konzentration zwischen 6 Vol.-% und 12 Vol.-% in Sauerstoff signifikant die EEG-Aktivität. Burst-suppression-Muster traten bei einem 1,24-fachen MAC-Wert oder höher auf. Der Zusammenhang zwischen BIS-Wert und Desfluran-Konzentration in einem N_2O-O_2 - Gemisch wurde von Hans et al. [1999] bei Kombination mit Sufentanil oder mit einer Epiduralanästhesie mit Bupivacain untersucht. In dieser Untersuchung wurde ein signifikanter Abfall der BIS-Werte bei Steigerung der Desflurankonzentration von 3 Vol.-% auf 6 Vol.-% beobachtet. In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen BIS-Wert und endtidaler Desfluran-Konzentration auch unterhalb von 3 Vol.-% untersucht. Die Korrelation zwischen den intraoperativen BIS-Werten und der endtidalen Desfluran-Konzentration wurde mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse berechnet; hierbei betrug der Korrelationskoeffizient $R=0,42$. Hierbei zeigt sich eine schlechtere Korrelation zwischen BIS-Wert und Desfluran-Konzentration in der intraoperativen Phase als in der anschließend untersuchten Ausleitungsphase. Die deutlich schlechtere Korrelation zwischen BIS-Wert und Desfluran-Konzentration intraoperativ ist durch die operative Stimulation in dieser Phase zu erklären. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Desfluran-Konzentration während der Operation an die chirurgische Stimulation angepasst. Hierbei muss bedacht werden, dass es durch einen chirurgischen Reiz zu einer Verschiebung der Beziehung zwischen Desfluran-Konzentration und EEG-Effekt kommt, wie dies auch von Roepcke et al. [2001] gezeigt wurde. Die stimulusabhängige Anpassung der Desfluran-Konzentration bei konstanter Remifentanil-Infusion führte deshalb zu nahezu konstanten BIS-Werten, da immer wieder ein Gleichgewicht zwischen Intensität der Stimulation und der Desfluran-Konzentration hergestellt wurde.

Bispektralindex und Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration bei Anästhesieende

Für die Daten während Anästhesieausleitung wurden die Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen auf der Basis eines k_{e0} -Werts von 0,61 l/min [Rehberg 1999] berechnet. Vergleicht man das Verhalten von BIS-Wert und endtidaler Desfluran-Konzentration in der intraoperativen Phase mit dem Verhalten von BIS-Wert und Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration während der Anästhesieausleitung, so zeigt sich für die Ausleitungsphase eine deutlich bessere Korrelation ($R_{\text{intraoperativ}} = 0,42$ gegenüber $R_{\text{Ausleitung}} = 0,84$). Durch Berechnung der Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentration soll eine genauere Aussage zur Desfluran-Konzentration am Erfolgsorgan Gehirn getroffen werden, die ja für den EEG-Effekt verantwortlich ist. Die endtidale Desfluran-Konzentration gibt lediglich die Desfluran-Konzentration innerhalb der Ausatemluft wieder, die im Ausgleich mit der Plasmakonzentration steht. Das Passieren der Blut-Hirn-Schranke benötigt eine gewisse Zeit, sodass es erst nach einer zeitlichen Verzögerung (Hysterese) zu einem Ausgleich der Konzentrationen von Plasma und Gehirn kommt. Mit Hilfe des k_{e0} -Wertes kann man jedoch aus der Plasma-Konzentration die Effekt-Kompartiment-Konzentration berechnen [Wilhelm 2006]. Intraoperativ wurden lediglich geringe Änderungen der endtidalen Desfluran-Konzentrationen beobachtet, sodass es zu einem Fließgleichgewicht zwischen den einzelnen Kompartimenten kam. Während der Ausleitungsphase wurden jedoch dynamische Veränderungen sowohl der Desfluran-Konzentration als auch der daraus resultierenden EEG-Effekte beobachtet. Dies zeigt die Notwendigkeit der zusätzlichen Berechnung der Effekt-Kompartiment-Konzentration. Die bessere Korrelation von BIS-Wert und Desfluran-Konzentration während der Ausleitung liegt aber auch daran, dass hier schmerzhafte chirurgische Stimuli fehlen. Die wechselnde Intensität dieser Stimuli hat einen zusätzlichen Einfluss auf den BIS-Wert, der ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss wieder bedacht werden, dass die Messungen bei Kombination mit Remifentanil erfolgten. Durch die Wahl einer konstanten Infusionsrate und eines kurzwirksamen Opioids wurde der Opioideneffekt jedoch so gering wie möglich gehalten. Kreuer [2006] untersuchte in diesem Zusammenhang 20 Männer, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen mit dem BIS-Monitor sowie dem A-line-Monitor. Um den Opioideneffekt zu minimieren, erhielten die Patienten zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine Epiduralanästhesie zur Schmerzausschaltung. Zur Narkoseinduktion wurden die kurzwirksamen Medikamente Propofol und Remifentanil genutzt, die Narkoseaufrechterhaltung geschah dann ausschließlich mit Desfluran sowie mit der Epiduralanästhesie. Auch hier wurden die Desfluran-Effekt-Kompartiment-Konzentrationen berechnet. Die Wahrscheinlichkeit des Augenöffnens am OP-Ende wurde durch die

berechnete Desfluran-Effektkompartiment-Konzentration besser vorhergesagt als durch den BIS- oder einen A-line-Monitor. Die Korrelation zwischen dem BIS-Wert und der Desfluran-Effektkompartiment-Konzentration war besser als diejenige des A-line-Monitors.

6.3 Fazit

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Narkosetiefe von 100 orthopädischen Patienten zeitgleich mit den EEG-Messsystemen BIS-Monitor und Narcotrend. Hierbei erfolgte die BIS-Messung als Referenzmessung zum Narcotrend, für den noch entsprechende Validierungsuntersuchungen ausstanden.

Im ersten Studienteil untersuchten wir 50 Patienten, die das intravenöse Anästhetikum Propofol in Kombination mit einer konstanten Remifentanil-Infusion erhielten. Hierbei wurden Simultanmessungen von BIS-Wert und Narcotrend-Stufe durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass eine vom Narcotrend angezeigte Änderung des Narkose-EEG gleichzeitig mit einer Veränderung des BIS-Wertes einherging. Umgekehrt entsprach ein BIS-Wert von 100-85 (wacher Patient) in 95,5% der Narcotrend-Stufe A oder B, ein BIS-Wert von 65-40 (Allgemeinanästhesie) den Narcotrend-Stufen D (52,4%) oder E (41,1%). Veränderungen des Narkose-EEG bei Propofol-Remifentanil-Anästhesie werden also offensichtlich von Narcotrend und BIS gleichsinnig erfasst und interpretiert. Steigende TCI-Propofol-Plasmakonzentrationen führten zu einer Abnahme des Bispektralen Index sowie einem Durchlaufen der Narcotrend-Stadien von A nach F.

Im zweiten Teil der Studie untersuchten wir 50 orthopädische Patienten, die eine Desfluran-Anästhesie in Kombination mit einer konstanten Remifentanil-Infusion erhielten. Im Zeitraum der letzten 7 min vor der Extubation kam es zu einer typischen Umverteilung der Narcotrend-Stadien, die mit einer signifikanten Abnahme der endexpiratorischen Desfluran-Konzentration einherging. Veränderungen des Narkose-EEG während der Ausleitungsphase einer Desfluran-Remifentanil-Anästhesie werden somit vom EEG-Monitor Narcotrend erkannt und klassifiziert.

Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen BIS-Wert und endtidalen Desfluran-Konzentrationen unter 1 MAC. Bei Kombination mit 0,2 µg/kg/min Remifentanil entspricht ein BIS-Wert von 49–40 in etwa einer endtidalen Desflurankonzentration von 0,5 MAC. Hierbei zeigte sich während der Ausleitungsphase eine deutlich bessere Korrelation als in der intraoperativen Phase. Berechnet man auch die Desfluran-Effektkompartiment-Konzentrationen für den Zeitraum der Narkoseausleitung, so zeigt sich auch hier ein Zusammenhang zwischen Bispektralindex und der Desfluran-Konzentration am Wirkort.

Insgesamt zeigte sich eine gute Korrelation zwischen den Wirkstoff-Konzentrationen von Propofol und Desfluran zum beobachteten EEG-Effekt von BIS-Monitor und Narcotrend.

7. Literaturverzeichnis

Andres AH, Walk CB, Meywirth E, Melkerei E

Wachheitserlebnis unter Remifentanyl- und Propofolanästhesie ohne vegetative Reaktionen für den erinnerten Zeitraum

Anaesthesist 2005; 54: 1000-1004

Anez C, Papaceit J, Sala JM, Fuertes A, Rull

The effect of electroencephalogram bispectral index monitoring during total intravenous anaesthesia with propofol in outpatient surgery.

Rev Esp Anesthesiol Reanim 2001; 48: 264-269

Barr G, Jakobsson J, Owall A, Andersen R

Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as adjunct to i.v anaesthesia.

Br J Anaesth 1999;82: 827-830

Bender R, Schultz B, Grouven U

Classification of EEG signals into general stages of anaesthesia in real-time using autoaggressive models.

In: Opitz O, Lausen B, Klar R, (Eds.).

Information and Classification – Concepts, Methods and Applications.

Proceeding of the 16th Annual Conference of the “Gesellschaft für Klassifikation e.V.”, University of Dortmund, April 1-3, 1992

Berger H

Über das Elektroenzephalogramm des Menschen.

Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87: 527-570

Bruhn J, Bischoff P, Kreuer S, Schultz A, Wilhelm W

Überwachung der Narkosetiefe und neurophysiologisches Monitoring.

Diaserie (CD-ROM) mit Begleitheft. Forum moderne Inhalationsanästhesie, Oberursel 2004

Christian W

Das Elektroenzephalogramm im höheren Lebensalter.

Nervenarzt 1984; 55: 517-524

Detsch O

Intraoperative Wachheit: Monitoring und Vermeidung.

Anästhesiol Intensivmed 2001;42: 354 (Abstract)

Doi M, Gajraj J, Mantzaridis H, Kenny C

Relationship between calculated blood concentrations of propofol and electrophysical variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index.

Br J Anaesth 1997;82: 827-830

Domino K, Posner K, Caplan R, Cheney F

Awareness during anesthesia: closed claims analysis.

Anesthesiology 1999;90: 1053-1061

Ebe M, Homma I

Leitfaden für die EEG-Praxis.

Urban und Fischer, 2002

Eckart W

GK 2, Geschichte der Medizin,

GeorgThieme Verlag, Stuttgart New York, 1998

Egan TD

Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Clin Pharmacokinet 1995; 29: 80-94

Forth, Henschler, Rummel

Pharmakologie und Toxikologie,

Urban und Fischer, 2001

Gan T, Glass P, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P, BIS Utility Study Group
Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol
alfentanil, and nitrous oxide.

Anesthesia. Anesthesiology 1997, 87:808-815

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P

Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers.

Anesthesiology 1997; 86: 836-847

Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M

Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring.

Acta Anaesthesiol Scand 2001;45: 308-314

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M

The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation.

Anesth Analg 2000, 90:161-167

Hans P, Lecoq P, Brichant F, Dewandre P, Lamy M

Effect of epidural bupivacaine on the relationship between the bispectral index and the end-expiratory concentrations of desflurane.

Anaesthesia 1999;54: 899-902

Iselin-Chaves I, Flaishon R, Sebel P, Howell S, Gan T, Sigl J, Ginsberg B, Glass P

The Effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index.

Anesth Analg 1998, 87:949-955

Johansen JW, Sebel PS

Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring.

Anesthesiology 2000; 93: 1336-1344

Jones J

Hearing and memory in anaesthetised patients.

BMJ 1986;292: 1291-1293

Katoh T, Suzuki A, Ikeda K

Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane.

Anesthesiology 1998, 88:642-650

Koïtabashi T, Johansen JW, Sebel PS

Remifentanil dose / electroencephalogram bispectral response during combined propofol / regional anaesthesia.

Anesth Analg 2002, 94:1530-1533

Kretz FJ, Schäffer J

Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.

Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2001

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W

Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil-anaesthesia.

Anesthesiology 2003,99: 34-41

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W

The Narcotrend™ – a new EEG monitor designed to measure the depth of anesthesia. A comparison with bispectral index monitoring.

Anaesthesist 2001,50:921-925

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Buchinger H

A-line, bispectral index, and estimated effect-site concentrations: a prediction of clinical end-points of anaesthesia.

Anesth Analg 2006;102:1141-6

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Grundmann U, Shafer SL, Wilhelm W

Application of Bispectral Index and Narcotrend index to the measurement of the electroencephalographic effects of isoflurane with and without burst suppression.

Anesthesiology 2004;101:847-854

Kreuer S, Bruhn J, Stracke C, Aniset L, Silomon M, Larsen R, Wilhelm W

Narcotrend or Bispectral Index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: A comparison with a standard practice protocol

Anesth Analg 2005;101:427-434

Kreuer S, Schreiber J, Bruhn J, Wilhelm W

Impact of patient age on propofol consumption during propofol-remifentanil anaesthesia.

Eur J Anaesthesiol 2005;22:123-128

Kreuer S, Wilhelm W

The Narcotrend monitor

Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20:111-119

Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R

Validierung der automatischen EEG-Analyse nach Kugler (Narcotrend®) durch visuelle Nachbefundung.

Anästhesiol Intensivmedizin 2001; 42: A-508

Kugler J

Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.

Thieme Stuttgart New York 1981

Kuizenga K, Kalkman CJ, Hennis PJ

Quantitative electroencephalographic analysis of the biphasic concentration-effect relationship of propofol in surgical patients during extradural analgesia.

British Journal of Anaesthesia 1998; 80:725-732

Larsen

Anästhesie.

Urban und Schwarzenberg 2006

Liu W, Thorp T, Graham S, Aitkenhead A

Incidence of awareness with recall during general anaesthesia.

Anaesthesia 1991;45: 435-437

Liu J, Singh H, White PF

Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation.

Anesthesiology 1996;84: 64-69

Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA

Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials.

J Exp Psychol 1937; 21: 127-144

Luginbühl ML, Schnider TW:

Detection of awareness with the bispectral index: Two case reports.

Anesthesiology 2002; 96: 241-243

Lyons G, Macdonald R

Awareness during caesarean section.

Anaesthesia 1991;42: 195-198

Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E

Effects of alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia.

British Journal of Anaesthesia 2001; 86: 523-527

Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN

Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children.

Br J Anaesth 1991; 67: 41-48

Mayfield JB

The impact of intraoperative monitoring on patient safety.

Anesthesiol Clin 2006; 24: 407-17

Miura S, Kashimoto S, Yamaguchi T, Matsukawa

A case of awareness with sevoflurane and epidural anesthesia in ovarian tumorectomy.

J Clin Anesth 2001,13: 227-229

Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT

Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial.

Lancet 2004, 363: 1757-1763

Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM

Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients.

Br J Anaesth 2000, 84: 6-10

Olofsen E, Dahan A

The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram.

Anesthesiology 1999;90:1345-1353

Pedersen T, Johansen H

Serious morbidity attributable to anaesthesia: consideration for prevention.

Anaesthesia 1989;44: 504-508

Pichlmayr I, Lips U, Künkel H

Das Elektroenzephalogramm in der Anästhesie.

Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York 1983

Rampil I

A Primer for EEG signal processing in anesthesia.

Anesthesiology 1998, 89:980-1002

Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK

The electroencephalographic effects of desflurane in humans.

Anaesthesiology 1991, 74: 434-439

Rehberg B, Bouillon T, Zinserling J, Hoeft A

Comparative pharmacodynamic modeling of the electroencephalography-slowness effect of isoflurane, sevoflurane and desflurane.

Anesthesiology 1999, 91:397-405

Ranta S., Laurila R, Saario J, Ali-Melkkilä T, Hynynen M

Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors.

Anesth Analg 1998, 86:1084-1089

Rappelsberger P

Technische Grundlagen der Elektrophysiologie mit spezieller Berücksichtigung evozierter Potentiale: Elektroden.

Neurophysiol Lab 2000; 22: 23-33

Rappelsberger P

Technische Grundlagen der Elektrophysiologie mit spezieller Berücksichtigung evozierter Potentiale: Verstärker und Signalverarbeitung.

Neurophysiol Lab 2000; 22: 100-118

Roepcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A
Surgical Stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane.
Anaesthesiology 2001;94: 390-399

Roepcke H, Koenen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A
Propofol and remifentanil pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical
procedures as measured by effects on bispectral index.
J Clin Anesth 2001;13: 198-207

Royston D
Remifentanil in cardiac surgery.
European Journal of Anaesthesiology 1995; Suppl. 10: 77-79

Russell IF
The Narcotrend `depth of anaesthesia` monitor cannot reliably detect consciousness during
general anaesthesia: an investigation using the isolated forearm technique.
Br J Anaesth 2006;96: 346-52

Sakai T, Singh W, Kudo T, Matsuki A
The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol
infusion.
Acta Anaesthesiol Scand 1999;43: 212-216

Sandin R.
Awareness 1960-2002, explicit recall of events during general anaesthesia.
In: Vuyk J, Schraag S (Eds.)
Advances in modelling and clinical applications of intravenous anaesthesia.
Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York 2003, 135-147

Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C
Awareness during anaesthesia: a prospective case study.
Lancet 2000; 355: 707-711

Schmidt GN, Bischoff P
Neuromonitoring zur Abschätzung der Narkosetiefe.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2004; 39: 33-63

- Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J
Narcotrend, bispectral index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanyl anaesthesia.
Anesth Analg 2002;95: 1324-1330
- Schneider G, Wagner K, Reeker W, Hanel F, Werner C, Kochs E
Bispectral index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients.
J Neurosurg Anesthesiol 2002;14: 7-11
- Schultz B, Grouven U, Schultz A
Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend® for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study.
Biomed Tech 2002; 47: 9-13
- Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A
Der Narcotrend-Monitor: Entwicklung und Interpretationsalgorithmus.
Anaesthesist 2003; 52: 1143-1148
- Song D, Girish P, White P
Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia.
Anesthesiology 1997;87: 842-848
- Song D, Joshi GP, White PF
Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia.
Anesthesiology 1997, 87:842-848
- Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Motier E, Moerman A, Rolly G
Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration.
Anesthesia, 1998, 53: 4-12
- Suzuki M, Edmonds H, Tsueda K, Malkani A, Roberts C
Effect of ketamine on bispectral index and level of sedation.
J Clin Monit Comput 1998;14: 373

Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL

Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring.

Anesth. Analg. 2007;104:325-331

Wilhelm W, Berg K, Langhammer A, Bauer C, Biedler A, Larsen R

Remifentanil bei gynäkologischen Laparoskopien: Ein Vergleich von Aufwach- und Kreislaufverhalten bei Kombination mit Desfluran oder Propofol.

Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:552-556

Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg)

Überwachung der Narkosetiefe.

Deutscher Ärzte-Verlag, 2. Auflage 2006

Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S

Einfluss des Geschlechts auf Propofolverbrauch und Aufwachzeiten bei standardisierter Anästhesietiefe.

Anaesthesist 2005;54:567–574

Wilhelm W, Kreuer S

Das interpretierte EEG als Überwachungsverfahren in der Anästhesiologie.

Anaesthesiol Intensivmed 2003; 44: 8-15

Wrobel M, Kreuer S, Wilhelm W

Bispektralindex und Desflurankonzentration unter 1 MAC.

Anaesthesist 2004,53: 36-40

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K

EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery.

Acta Anaesthesiol Scan 1999; 43: 545-549

Zschoke S

Klinische Elektroenzephalographie.

Springer-Verlag: Berlin Heidelberg New York, 2. Auflage, 2002

8. Dank

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen, Direktor der Universitätsklinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Homburg/Saar, möchte ich für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfram Wilhelm, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des St.-Marien-Hospitals in Lünen, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung und der Abfassung dieser Arbeit, die fortwährende direkte Betreuung und vor allem für das in mich gesetzte Vertrauen.

Gleichfalls danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sascha Kreuer, Oberarzt für Anästhesiologie an der Universitätsklinik Homburg/Saar, für die hervorragende Betreuung. Er stand mir bei Problemen jederzeit zur Verfügung und unterstützte mich bei der Ausarbeitung der gewonnenen Daten.

Den Anästhesistinnen und Anästhesisten der Universitätsklinik Homburg/Saar möchte ich für ihre stetige Unterstützung und Hilfestellung danken. Zudem möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Orthopädischen Universitätsklinik Homburg/Saar danken, die mit viel Unterstützung und Verständnis die reibungslose Einbettung der Studie in den Operationsablauf ermöglichten.

Besonders danke ich auch meiner Familie, die mein Medizinstudium und diese Arbeit durch ihre beständige Unterstützung überhaupt erst möglich gemacht haben.

9. Lebenslauf

9.1 Persönliche Daten

Name	Schoth-Hans, geb. Schoth
Vorname	Stefanie
Geburtsdatum	13.11.1977
Geburtsort	Haltern
Familienstand	verheiratet
Ehemann	Dr. Joachim Hans, Arzt
Kinder	Carolin Hans
Eltern	Anna-Christine Schoth, geb. Möllers, Erzieherin Michael Schoth, Postbeamter
Geschwister	Andrea Schoth, Physiotherapeutin

9.2 Schulbildung

1984-1988	St. Josephs-Grundschule Haltern-Sythen
1988-1997	Städtisches Gymnasium Haltern

9.3 Studium/ Beruf

10/1997-05/2004	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
09/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
ab 10/2004	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Klinikums Mutterhaus der Borromäerinnen gGmbH, Trier

10. Veröffentlichungen

Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W

The Narcotrend - a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia: A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanyl-anaesthesia
Anaesthesist 2001;50:921-925

Kreuer S, Molter G, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W

Narcotrend-Stadien und endexpiratorische Desflurankonzentrationen: Eine Untersuchung bei Ausleitung von Desfluran/Remifentanyl-Anästhesien
Anaesthesist 2002;51:800-4

Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R

Altersabhängigkeit des Propofolverbrauchs bei Überwachung des Narkose-EEG mittels Narcotrend®-Analyse
Anaesthesiol Intensivmed 2001;42:S.508
Abstractband Deutscher Anästhesiecongress 2001, S.470

Kreuer S, Wilhelm W, Biedler A, Brün K, Schoth S, Altmann S, Larsen R

Validierung der automatisierten EEG-Analyse nach Kugler (Narcotrend®) durch visuelle Nachbefundung
Anaesthesiol Intensivmed 2001;42:S.470
Abstractband Deutscher Anästhesiecongress 2001, S.508

Eichner A, Kreuer S, Larsen R, Schoth S, Wilhelm W

Narcotrend-Stadien und endexpiratorische Desflurankonzentrationen bei Anästhesieausleitung
Abstractband Deutscher Anästhesiecongress 2002, S.200

Stracke C, Kreuer S, Biedler A, Schoth S, Wilhelm W

Narcotrend stages and bispectral index scale values during desflurane-remifenanil anaesthesia
Eur J Anaesth 2002;19: Supplement 24: S.24